

Pathologische Anatomie der „Fallot-Lunge“

Qualitative und quantitative Untersuchungen nach Korrektur Fallotscher Vitien

D. Harms, P. Hansen, K. Fischer und A. Bernhard

Pathologisches Institut der Universität Kiel (Direktor: Prof. Dr. K. Lennert),
Zentrale Abteilung für Anaesthesie der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. J. Wawersik),
Chirurgische Universitätsklinik Kiel, Abteilung für Kardiovaskuläre Chirurgie
(Leiter: Prof. Dr. A. Bernhard)

Eingegangen am 21. Mai 1973

Pathology of the “Fallot Lung”

Qualitative and Quantitative Postoperative Studies in Patients with Tetralogy of Fallot

Summary. Postoperative examinations of patients with Fallot's tetralogy produced the following results:

1. Patients who died postoperatively showed significantly higher hematocrit values and lower arterial oxygen saturation prior to surgery than those who survived. A positive correlation was determined between the hematocrit and arterial O_2 saturation. High hematocrit and low arterial O_2 saturation indicate an increased operative risk.

2. The most frequent pulmonary changes observed in 30 fatal cases (no. of cases in brackets): alveolar hemorrhage (29), distinct capillary hyperemia with capillary aneurysms (28), lymphangiectasia (28), disseminated microthrombosis of varying severity (27), intra-alveolar edema (26), hyaline membranes (23; 12 with signs of organization in parts), atelectasis (23), so-called alveolar desquamative catarrh (23), thrombi in various stages of organization with recanalization and partial development of so-called patchy fibrosis (18), interstitial hemorrhages (14), and pneumonic infiltrates (8).

3. Morphometric investigations of 24 lungs revealed the following data in comparison to a control group (all values expressed as percentages of the total surface): a significantly enlarged capillary fraction of $17.3 \pm 5.7\%$; a greatly decreased fraction of unaltered alveoli of $35.05 \pm 13.23\%$ compared to $65.9 \pm 8.06\%$ for controls; an average amount of hyaline membranes of 2.59% with a maximum of 18.8%.

4. 9 of 16 fatal cases had thrombi before surgery and 7 cases had older or totally organized hyaline membranes („pre-damage“ of the lungs).

5. The coincidence of the following pulmonary changes is highly characteristic for the “Fallot lung”:

- a) distinct capillary hyperemia with formation of capillary aneurysms,
- b) thrombi in various stages of organization, especially with patchy fibrosis, and
- c) significant frequency and especial severity of hyaline membranes in various stages of organization.

6. The pulmonary changes are intensified postoperatively by shock mechanisms (Fallot lung + shock lung).

Anticoagulatory treatment with heparin is suggested as an effective preventive measure against repeated thrombotic episodes in pulmonary vessels.

Zusammenfassung. Untersuchungen an operierten Patienten mit Fallotschen Vitien führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Postoperativ verstorbene Patienten haben vor der Operation signifikant höhere Hämatokritwerte und eine niedrigere arterielle Sauerstoffsättigung als Überlebende. Zwischen

Hämatokrit und arterieller O_2 -Sättigung besteht jeweils eine positive Korrelation. Hoher Hämatokrit und niedrige arterielle O_2 -Sättigung bedeuten ein erhöhtes Operationsrisiko.

2. Bei 30 Verstorbenen wurden folgende Lungenveränderungen am häufigsten beobachtet (in Klammern jeweils die Zahl der Fälle): Alveoläre Lungenblutungen (29), ausgeprägte capilläre Hyperämie (28) mit Ausbildung von Capillareurysmen, Lymphangiectasie (28), Mikrothrombose aller Schweregrade (27), Lungenödem (26), pulmonale hyaline Membranen (23, davon 12mal teilweise mit Zeichen einer Organisation), Atelektasen (23), sog. alveolärer Desquamativkatarrh (23), Thromben verschiedenen „Alters“ (18) mit Rekanalisationstendenz bzw. Ausbildung einer sog. Patchy fibrosis, interstitielle Blutungen (14) und pneumonische Infiltrate (8).

3. Quantitative Untersuchungen an 24 Lungen ergaben gegenüber Kontrollfällen einen signifikant erhöhten Capillaranteil von $17,3 \pm 5,7$ Flächen-% und einen mit nur $35,05 \pm 13,23$ Flächen-% gegenüber $65,9 \pm 8,06$ Flächen-% der Kontrollen stark verminderten Anteil belüfteter Alveolen. Der Durchschnittswert an hyalinen Membranen betrug 2,59 Flächen-% bei einem Maximalwert von 18,8%.

4. Von 16 Früh Todesfällen hatten 9 präoperativ entstandene Thromben und 7 ältere bzw. organisierte pulmonale hyaline Membranen („Vorschädigung“ der Lungen).

5. Für die „Fallot-Lunge“ ist die Kombination folgender Lungenveränderungen hochcharakteristisch:

- a) Starke capilläre Hyperämie mit Ausbildung von Capillareurysmen,
- b) Thromben aller Altersstufen, insbesondere mit Entwicklung einer Patchy fibrosis,
- c) Überzufällige Häufigkeit und besondere Intensität von pulmonalen hyalinen Membranen verschiedenen Alters.

6. Postoperativ werden die Lungenveränderungen durch Schockmechanismen verstärkt (Fallot-Lunge + Schock-Lunge).

Als wirksame Prophylaxe gegen rezidivierende Lungengefäßthrombosen wird eine Anticoagulation mit Heparin zur Diskussion gestellt.

I. Einleitung

Die Fallotsche Tetralogie ist nach dem isolierten Ventrikel-Septum-Defekt und der Transposition der großen Gefäße der dritthäufigste konnatale Herzfehler. Er macht 7,1% der konnatalen Herzfehler aus (Beuren, 1963).

Die Tetralogie ist eine progressive Erkrankung (Starr, 1973) und führt oft schon im Alter von 12—15 Jahren zum Tode (Kirklin und Karp, 1970). Demgegenüber haben Patienten nach erfolgreicher Totalkorrektur dieses komplizierten Herzviti-um nahezu eine normale Lebenserwartung (Klinner, 1972). So ist es sehr gut zu verstehen, wenn man heute die Totalkorrektur der Fallotschen Tetralogie zu den am meisten befriedigenden Operationsverfahren rechnet, die gegenwärtig durchführbar sind (Kirklin und Karp, 1970), zumal es in den letzten 10 Jahren gelungen ist, die Operationsletalität ganz erheblich zu senken. Die Gesamtletalität beträgt gegenwärtig nur noch etwa 8—14% und weniger: Bireks *et al.*, (1970): unter 5% bei den leichteren und unter 10% bei den stärkeren Schweregraden; Gotsman *et al.* (1969): 10—13% in einer ersten Phase, 7% in einer zweiten Phase; Kirklin und Karp (1970): 9,5%; Klinner (1972): 14,4%; Starr *et al.* (1973): 8% bei totalkorrigierten Kindern unter 2 Jahren.

Postoperativ können leichtere, aber auch schwerere Formen einer respiratorischen Insuffizienz auftreten (Kirklin und Karp, 1970). Die postoperative respiratorische Insuffizienz kann, ungeachtet aller therapeutischen Bemühungen, progredient sein und zum Tode führen bzw. eine entscheidende *Mit*-Todesursache sein.

Von 30 Patienten, die nach der Korrektur eines Fallotschen Vitium innerhalb von 5 Jahren in der Chirurgischen Universitätsklinik Kiel starben, hatten minde-

stens 20 das klinische Bild einer zum Teil hochgradigen respiratorischen Insuffizienz. Diese 30 Fälle wurden obduziert, und anhand dieses Untersuchungsgutes soll versucht werden, die der respiratorischen Insuffizienz zugrunde liegenden morphologischen Lungenveränderungen zu ergründen.

II. Untersuchungsgut und Methodik

1. Untersuchungsgut

Zur Untersuchung gelangten die Lungen von 30 Patienten mit Fallotschen Tetralogien ($n=25$) bzw. Pentalogien ($n=5$), die während oder im Anschluß an eine Totalkorrektur ($n=24$) mit der Herz-Lungen-Maschine bzw. nach palliativen operativen Eingriffen ($n=6$) gestorben sind. Wegen des einheitlichen klinischen Krankheitsbildes subsumieren wir die Fallotsche Pentalogie, wie heute allgemein üblich, unter die „Tetralogien“ oder verwenden die Termini Morbus Fallot bzw. Fallotsches Vitium. Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 8,4 Jahre. Der älteste Patient war 15 Jahre und der jüngste 4 Jahre alt. 20mal war das männliche und 10mal das weibliche Geschlecht betroffen.

Von allen Fällen wurden die Sektionsprotokolle und die auf den Sterbescheinen vermerkten Angaben ausgewertet. Aus den Krankengeschichten entnahmen wir insbesondere die präoperativen Hämatokritwerte sowie die Ergebnisse der präoperativen Blutgasanalyse (arterielle Sauerstoffsättigung). Von 30 Patienten, die nacheinander die Totalkorrektur überlebten, werteten wir zum Vergleich ebenfalls die Hämatokrit- und Sauerstoffwerte aus.

Zur Kontrolle untersuchten wir die Lungen von 10 Patienten, die innerhalb von wenigen Stunden aus nicht kardio-pulmonaler Ursache gestorben sind und bei denen keine künstliche Beatmung vorgenommen worden ist¹. Das Alter dieser Patienten lag zwischen 1 und 14 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 8,1 Jahre. Diese Fälle hatten folgende Todesursachen: Hirntumoren (5 Fälle), akuter Unfalltod (2 Fälle) und Leukämien (2 Fälle); ein weiterer Patient ist plötzlich bei einer generalisierten Hämangiomatose gestorben.

2. Methodik

Von allen Lungenpräparaten wurden Paraffinschnitte angefertigt und wie folgt gefärbt: Hämatoxylin-Eosin, PAS, Ladewig und Elastica-Van Gieson. In qualitativen Untersuchungen wurden Paraffinpräparate von mindestens 3 Lungenschnitten des jeweiligen Untersuchungsgutes konventionell-lichtmikroskopisch nach pathologisch-anatomischen Veränderungen durchgemustert. Durch quantitative Untersuchungen an 24 Patienten sollten diese Ergebnisse gestützt und abgesichert werden. Hierzu diente das Punkt-Zähl-Verfahren in Anlehnung an Henning (1967) und Weibel (1963, 1968) mit dem Integrationsokular I der Firma Carl Zeiss (Integrationsokular I, Firmenprospekt). Mit dieser Methode gelingt es, das prozentuale Verhältnis des jeweils zu bestimmenden Parameters pro Flächen- bzw. Volumeneinheit zu errechnen.

Der Auswertung lagen pro Schnittpräparat jeweils 40 Ocularstellungen mit insgesamt 1000 Testpunkten bei Verwendung eines 10fach vergrößernden Objektivs zugrunde, nachdem Vorversuche ergeben hatten, daß zusätzliche Ocularstellungen zu keinem genaueren Meßergebnis führten.

Im einzelnen wurden folgende Parameter gemessen: Lungencapillaren, Arteriolen und Venolen, kleine Arterien, Lymphgefäße, intralobuläres Interstitium (ohne Capillaren), lufthaltige Alveolen und Alveolargänge, alveoläres Ödem, alveoläre Blutungen und pulmonale hyaline Membranen. Nicht berücksichtigt wurden die Flächen von Strukturen, deren Durchmesser den Abstand von 2 nebeneinander gelegenen Meßpunkten bei der gegebenen Vergrößerung überschritten. Hierbei handelte es sich durchweg um größere Arterien, Venen und Bronchien.

¹ Die Präparate von 3 Kontrollfällen wurden uns freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. O. Grüner, Direktor des Instituts für gerichtliche und soziale Medizin der Universität Kiel, zur Verfügung gestellt, wofür wir hier nochmals danken.

Grundsätzlich wurden von allen Meßwerten die jeweiligen Mittelwerte mit Standardabweichungen berechnet. Nur bei Befunden, die nicht bei allen Patienten zu erheben waren, wurden lediglich die Durchschnittswerte ermittelt. Da im einzelnen nicht nachgeprüft werden konnte, ob die jeweiligen Merkmale einer Normalverteilung folgen, wurde eine Signifikanzabsicherung mit dem verteilungsunabhängigen Wilcoxon-Rangsummentest vorgenommen (Wilcoxon und Wilcox, 1964). Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten sowie der Regressionsgeraden erfolgte nach den Angaben von Sachs (1968).

III. Ergebnisse

1. Präoperativer Hämatokrit und arterielle Sauerstoffsättigung bei Patienten mit Fallotschen Herzfehlern

Bei 20 verstorbenen Patienten betrugen die präoperativen Werte für Hämatokrit und arterielle Sauerstoffsättigung durchschnittlich 60% bzw. 76,9%, bei 30 Überlebenden jedoch waren diese Werte mit nur 50% bzw. 85,6% weniger stark pathologisch. Mit dem Rangsummentest läßt sich errechnen, daß bei den Verstorbenen der Hämatokrit signifikant höher bzw. die arterielle Sauerstoffsättigung signifikant niedriger war als bei den Überlebenden (p jeweils 0,005 im einseitigen Test).

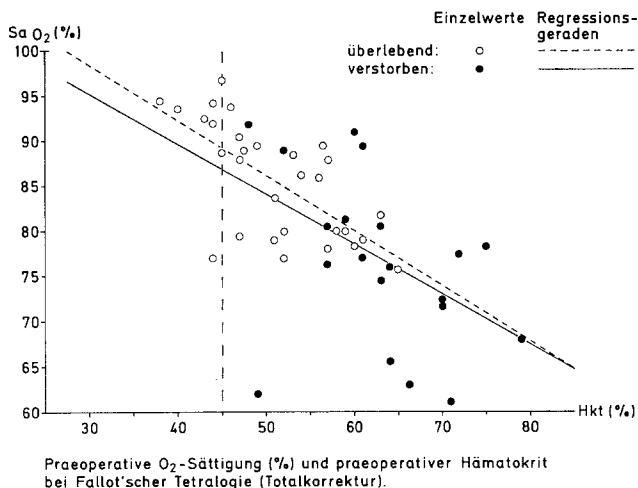


Abb. 1. Präoperative O₂-Sättigung (%) und präoperativer Hämatokrit bei Patienten mit totalkorrigierten Fallotschen Tetralogien mit Regressionsgeraden für Überlebende und postoperativ Verstorbene

Zwischen arterieller Sauerstoffsättigung und Hämatokrit ergibt sich nach den Einzelwerten der Abb. 1 eine positive Korrelation sowohl für Überlebende ($r = 0,6456$; $P = 0,01$) wie für Verstorbene ($r = 0,4700$; $P = 0,05$). Aus den gleichen Einzelwerten lautet die Regressionsgerade für die Überlebenden $y_0 = 116,84 + 0,62 \cdot x_{\text{HKT}}$ und für die Verstorbenen $y_0 = 111,83 + 0,56 \cdot x_{\text{HKT}}$. Bei gegebener signifikanter Korrelation zwischen Sauerstoffsättigungs- und Hämatokritwerten und nur geringer Abweichung der beiden Regressionsgeraden voneinander lassen sich also aus ihnen Anhaltspunkte für das Operationsrisiko gewinnen.

2. Qualitative pathologisch-anatomische Befunde

Nach Durchmusterung der Paraffinschnitte ergaben sich die in Tabelle 1 in abnehmender Häufigkeit und unabhängig von ihrer jeweiligen „Wertigkeit“ auf-

Tabelle 1. Qualitative pathologisch-anatomische Lungenveränderungen nach Korrekturen Fallotscher Tetralogien ($n = 30$)

Befund	Häufigkeit des Vorkommens
Alveoläre Hämorrhagie	29
Capilläre Hyperämie	28
Weite Lymphgefäße	28
Mikrothromben	27
Lungenödem	26
Pulmonale hyaline Membranen	23
Atelektasen	23
Alveolärer Desquamativkatarrh	23
Thromben in größeren Gefäßen	18
Interstitielle Hämorrhagie	14
Pneumonische Infiltrate	8

geführten Veränderungen. Mithin kamen alveoläre Lungenhämorrhagien ($n = 29$) und eine erhebliche capilläre Hyperämie ($n = 28$) nahezu bei allen Patienten vor, während interstitielle Blutungen ($n = 14$) nur bei knapp der Hälfte der Fälle zu beobachten waren. Die erythrocytenreichen Capillaren wiesen oft perlschnurartig angeordnete aneurysmatische Ausbuchtungen auf (Abb. 2) und hatten in diesen Bezirken eine stark verdünnte Wandung. Innerhalb dieser Capillarwandungen und in deren unmittelbaren Nachbarschaft waren nicht selten kleine Hämorrhagien festzustellen. Übrigens fanden sich Capillaraneurysmen nur in den Lungen. Im Gegensatz zu den sehr häufigen pulmonalen Hämorrhagien war eine allgemeine hämorrhagische Diathese nur bei 9 Patienten aufgetreten.

Ebenfalls sehr häufig fanden wir Mikrothromben in der peripheren Strombahn ($n = 27$) sowie Thromben in größeren Lungengefäßen ($n = 18$). Die Mikrothrombose war bei 15 Patienten nur gering ausgeprägt (bis 10 Mikrothromben pro Schnitt), war aber bei 7 Patienten mittelschwer (11–20 Mikrothromben pro Schnitt) und bei 5 Patienten sogar stark manifestiert (über 20 Mikrothromben pro Schnitt). Die Mehrzahl der Mikrothromben war frisch (Abb. 3); bei 6 Patienten beobachteten wir jedoch zusätzlich bereits fibrinnegative Mikrothromben bzw. Präcipitate in Organisation.

Die Thromben in etwas größeren Lungenarterien bzw. -venen waren bei 6 Patienten ohne Zeichen einer Organisation, bei 12 Fällen kamen neben frischen Thromben auch organisierte bzw. in Organisation befindliche Thromben vor. Thromben unterschiedlichen „Alters“ sahen wir somit nicht selten in einem einzigen Präparat (Abb. 4a–c). Gelegentlich fanden wir sog. gekammerte Gefäße (Zustand nach Thrombusorganisation? Angeborene Gefäßanomalie? Abb. 5). Die Organisation von parietalen Thromben (Abb. 6a u. b) führt zu einer sog. „Patchy fibrosis“ (Wagenvoort *et al.*, 1967). Insgesamt fanden wir 17mal eine derartige „Patchy fibrosis“. Sie wurde aber nur dann als „alter“ Thrombus aufgeführt, wenn innerhalb dieser Herde noch „Thrombusreste“ nachzuweisen waren.

Bei vielen Patienten waren die peripheren Lungenarterien- sowie Venenäste auffallend weitlumig (Abb. 6b). Die Wandungen vieler Arterien waren zudem oft so hochgradig verdünnt, daß diese Gefäße (in Bestätigung von Wagenvoort

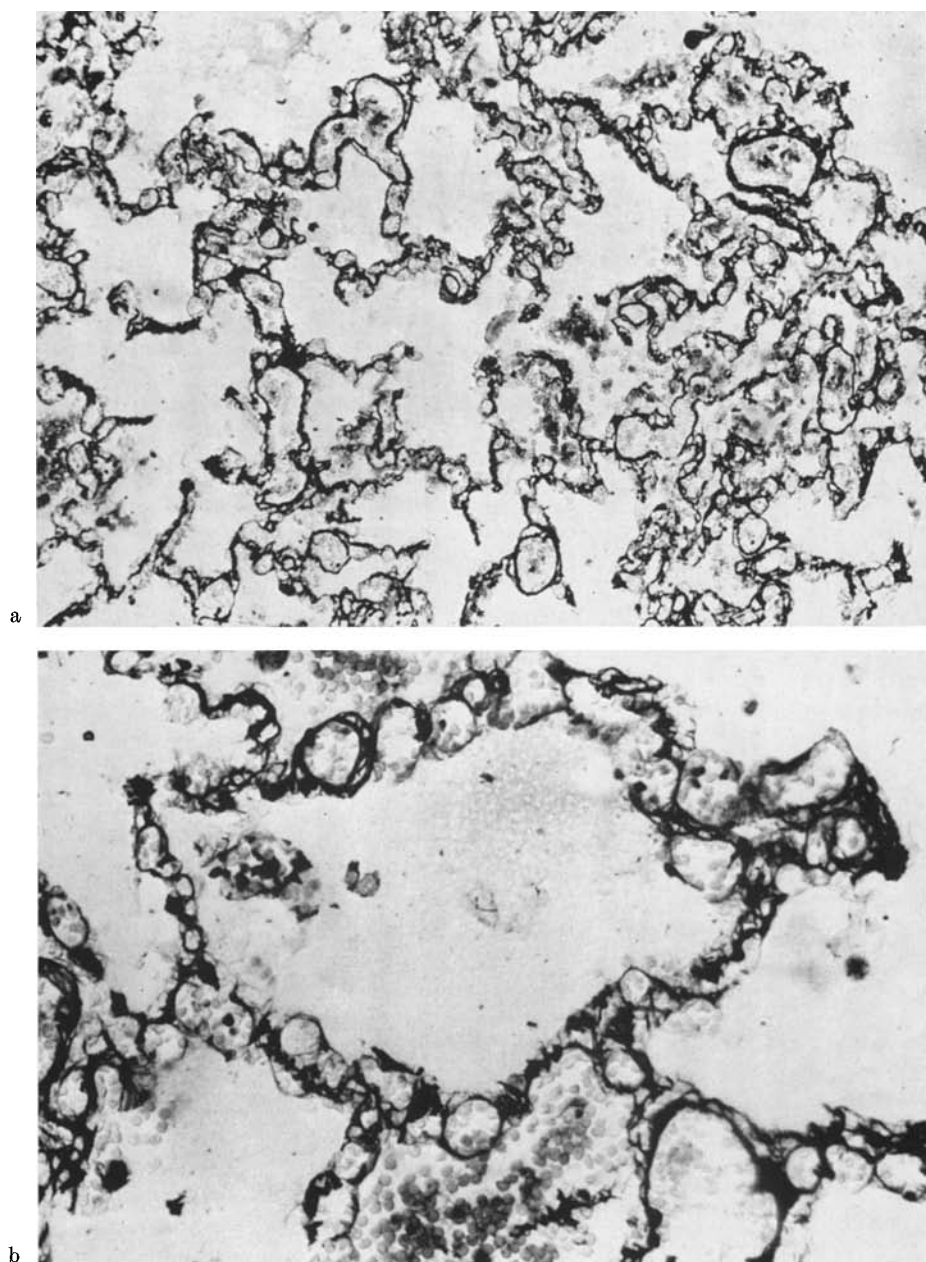


Abb. 2a u. b. Hochgradige capilläre Hyperämie und Ausbildung von perlschnurartig angeordneten Capillaraneurysmen. a Bei Übersicht; b bei stärkerer Vergrößerung. SN 209/68, 10 Jahre alt gewordener Junge. Tod 5 Std nach der Korrektur. a und b Bielschowsky. a 146 \times ; b 364 \times

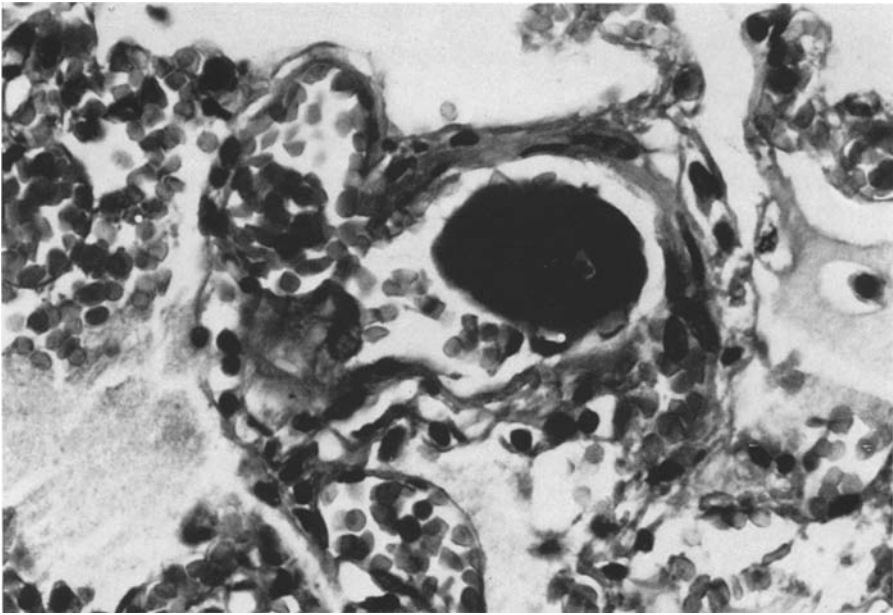


Abb. 3. Frischer Mikrothrombus in einem kleinen Lungengefäß. SN 505/71, 15 Jahre alt gewordenes Mädchen. Tod 12 Tage nach der Korrektur. HE, 364 ×

et al., 1967) nur durch den topographischen Bezug zu den benachbarten Bronchien als Arterien identifiziert werden konnten.

Eine weitere Gruppe von häufigen Veränderungen umfaßt alveoläres und interstitielles Lungenödem ($n=26$), Erweiterung interstitieller Lymphgefäße ($n=28$), pulmonale hyaline Membranen ($n=23$), Atelektasen ($n=23$), sog. alveolären Desquamativkatarrh ($n=23$) und pneumonische Infiltrate ($n=8$). Hiervon sind für unsere Fragestellung besonders die hyalinen Membranen wichtig. Sie lagen in den Lungenalveolen und vor allem in den Alveolargängen und waren nicht selten maximal stark ausgeprägt. Bei 12 Patienten fanden wir hyaline Membranen ohne Zeichen einer Organisation, hin und wieder jedoch mit Zeichen einer Auflösung, z. B. Zerfall lumennaher Anteile (Abb. 7a). Bei 11 Patienten jedoch kamen neben frischen auch solche Membranen vor, die sich im Stadium der Organisation durch ein Granulationsgewebe befanden (Abb. 7b), und bei 2 Patienten auch eine herdförmige Fibrose der Wandungen von Alveolen und Alveolargängen.

3. Quantitative pathologisch-anatomische Befunde

Die Ergebnisse der quantitativen Untersuchungen an 24 Patienten mit Fallotschen Vitien wurden in der Tabelle 2 zusammengestellt. Die Befunde waren nach Totalkorrektur und Palliativoperation insgesamt gleichartig. Die Unterschiede zu den an plötzlich verstorbenen Kindern mit anderweitigen Grundleiden gemessenen Kontrollwerten demonstriert die Tabelle 3.

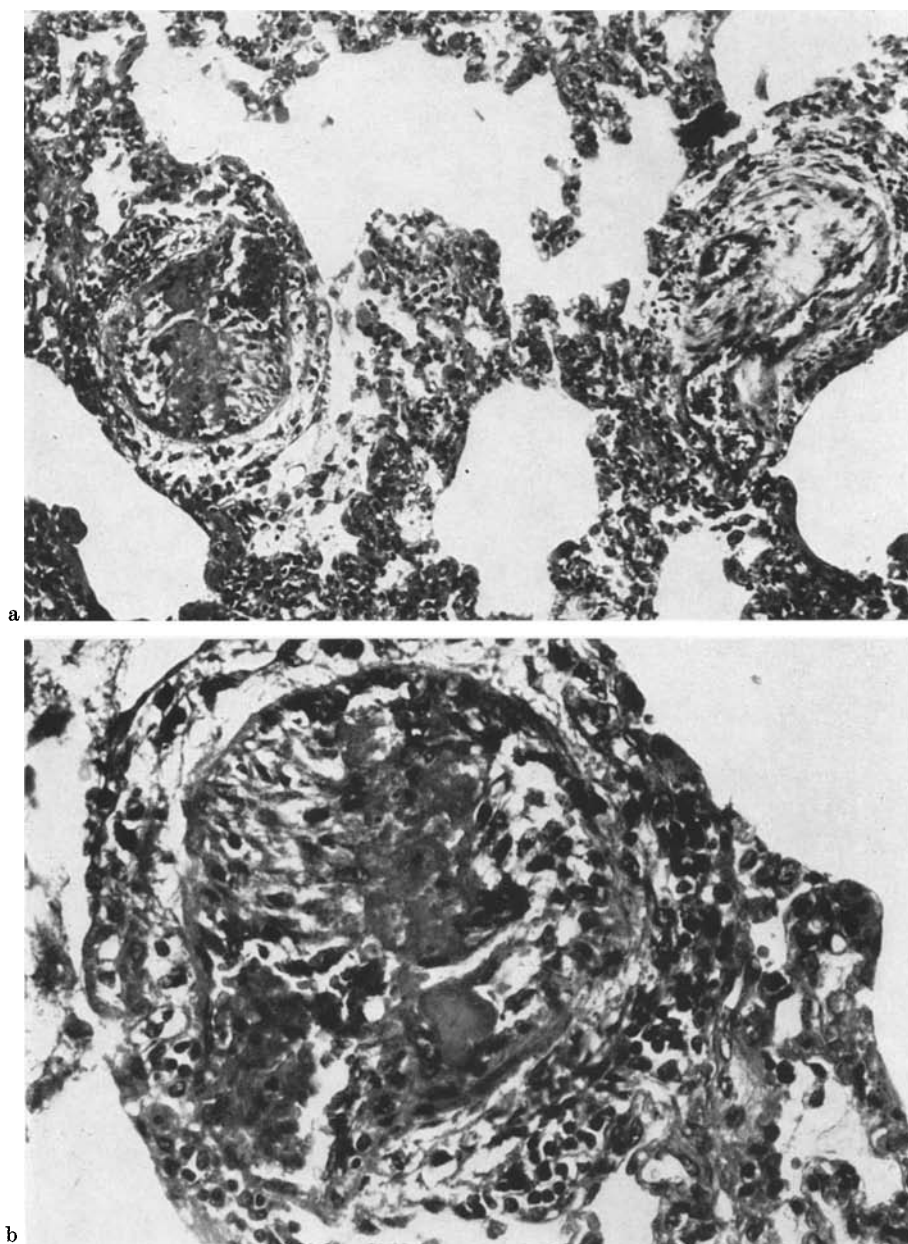


Abb. 4a—c. Thromben verschiedenen Alters in Lungengefäßen. a Bei Übersicht; b und c bei stärkerer Vergrößerung. Der Thrombus bei b zeigt eine beginnende Organisation; der Thrombus bei c ist organisiert und rekanalisiert. SN 236/72, 5 Jahre alt gewordener Junge. Tod 2 Tage nach der Korrektur. a—c HE. a 146 \times ; b und c 364 \times

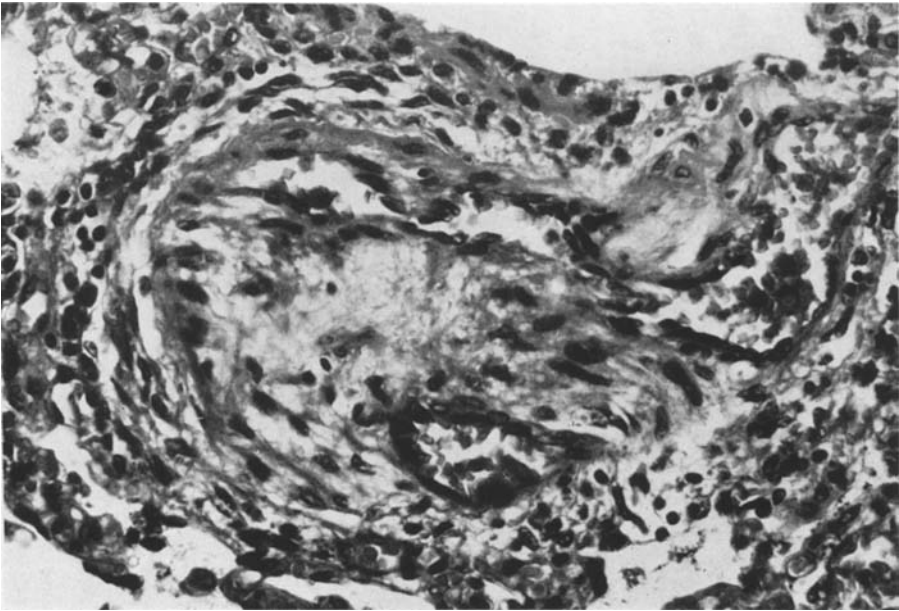


Fig. 4c

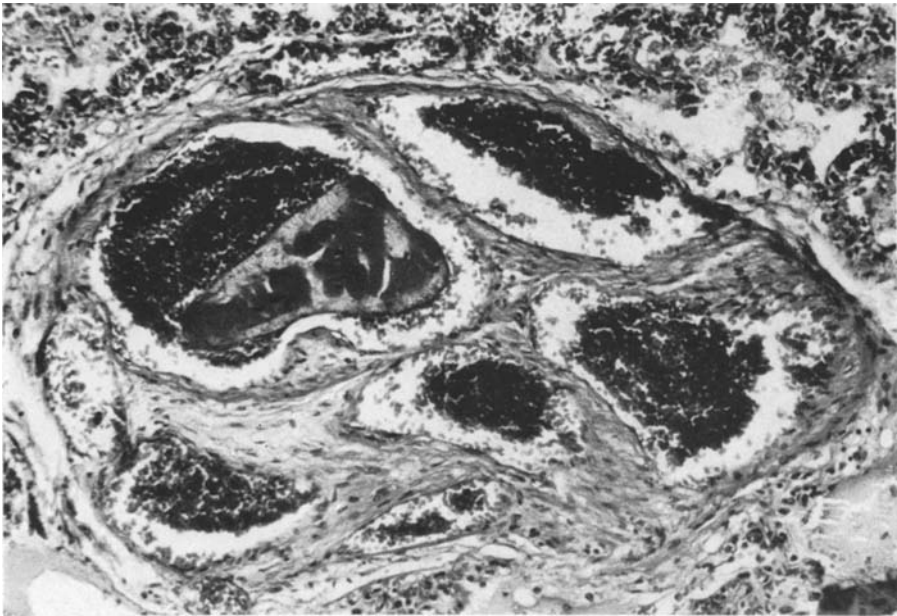


Abb. 5. Alter rekanalisierter Thrombus oder angeborene Gefäßanomalie? Sog. gekammertes Gefäß. SN 505/71, 15 Jahre alt gewordenes Mädchen. Tod 12 Tage nach der Korrektur. HE, 146 ×

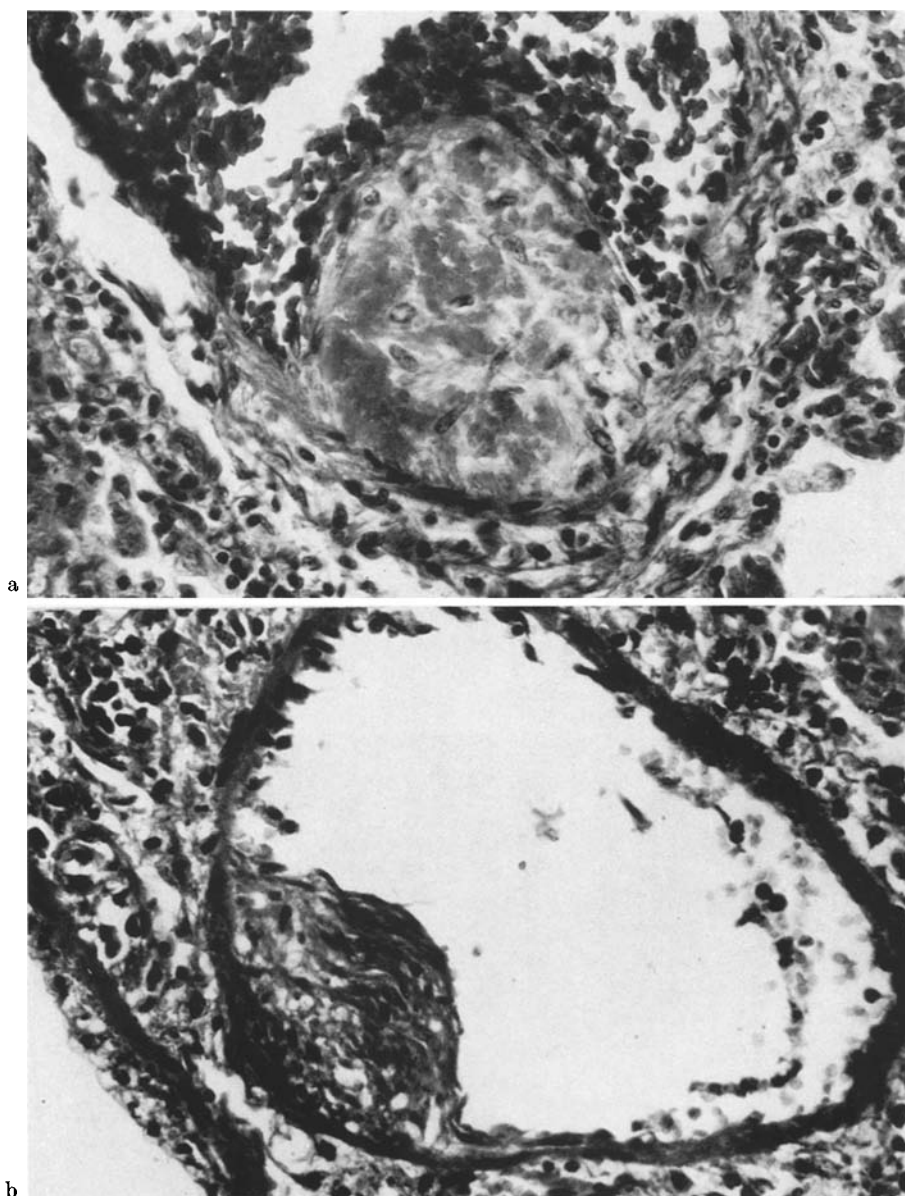


Abb. 6a u. b. Parietale Thromben in weitleumigen, dünnwandigen Blutgefäßen. a Beginnende Organisation; b fortgeschrittene Organisation mit Ausbildung einer sog. Patchy fibrosis. a SN 236/72, 5 Jahre alt gewordener Junge. Tod 2 Tage nach der Korrektur. b SN 590/66, 9 Jahre alt gewordener Junge. Tod 11 Tage nach der Korrektur. a und b HE, 364 \times

Die Patienten mit Fallotschen Vitien wiesen gegenüber den Kontrollfällen vor allem folgende signifikante Unterschiede auf: Der Flächenanteil an Lungencapillaren ist bei der Fallot-Gruppe mit $17,3 \pm 5,7\%$ etwa $2\frac{1}{2}$ mal größer als bei der Kontrollgruppe ($p = 0,005$ im einseitigen Rangsummentest, der Flächenanteil

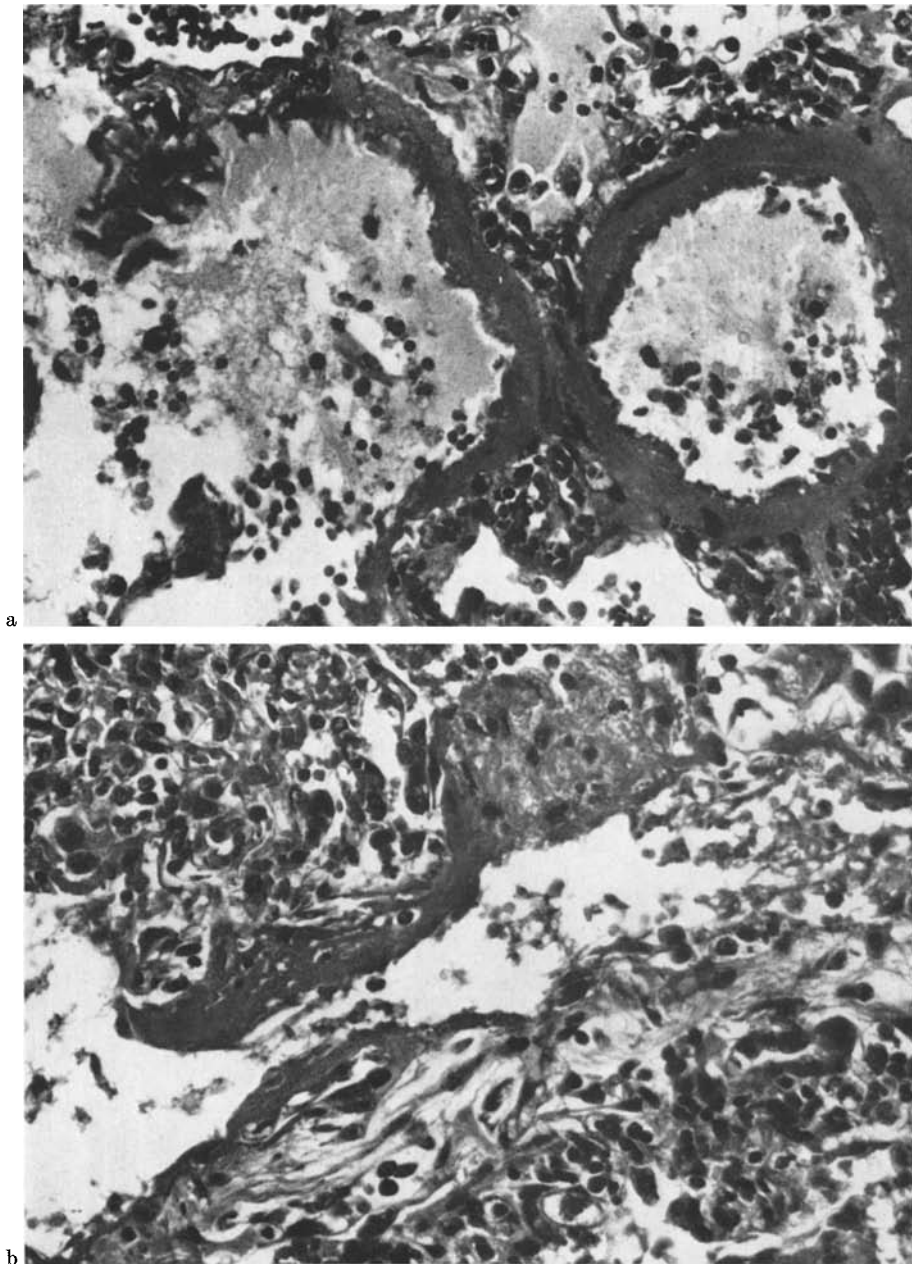


Abb. 7 a u. b. Massive pulmonale hyaline Membranen. a Frische Membranen mit Zeichen einer Auflösung in der linken Bildhälfte. b Membranen in Organisation. SN 920/71, 5 Jahre alt gewordener Junge. Tod 6 Tage nach der Korrektur. a und b HE, 364 ×

an Arteriolen und Venolen, Lymphgefäßen, Blutungen, alveolärem Ödem und auch des sog. alveolären Desquamativkatarrhs ist ebenfalls bei der Fallot-Gruppe signifikant größer (Rangsummentest). Pulmonale hyaline Membranen, die bei den

Tabelle 2. Pathologisch-anatomische Lungenveränderungen nach Korrektur Fallotischer Tetralogien. Quantitative Untersuchungen (Flächen-%) an 24 Patienten

Fall-Nr.	1	2	3	4	5	6	9	10	11	12	13	14	15
Sektions-Nr.	706/71	920/71	432/67	854/70	236/72	768/70	876/68	909/70	57/70	661/70	85/72	681/70	343/70
Alter und Geschlecht	4, ♀	5, ♂	5, ♂	5, ♀	5, ♂	5, ♂	7, ♀	7, ♂	7, ♂	7, ♀	7, ♀	7, ♂	8, ♂
Frühere Anastomosen-Op.	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Überlebenszeit (Tage)	0	6	2	1	2	0	0	2	0	0	1	11	1
Capillaren	23,3	14,3	25,0	19,2	16,4	12,5	17,6	18,9	3,0	16,2	16,3	12,6	14,7
Arterien und Venolen	2,2	2,3	5,2	3,5	2,8	4,3	3,5	4,9	3,9	2,9	2,3	2,7	3,6
Arterien unter 0,2 mm Ø	4,7	4,1	4,0	1,5	3,2	1,3	1,7	1,3	1,5	1,8	2,3	5,0	1,2
Lymphgefäße	2,3	2,9	2,9	1,9	2,0	1,3	2,2	1,4	0,7	2,0	0,5	3,7	2,6
Interalveoläre Septen	7,1	10,2	7,2	5,6	11,7	7,9	8,5	4,1	30,3	10,3	8,0	12,0	11,3
Lufthaltiger Alveolarraum	31,9	21,2	25,9	51,6	39,5	29,6	52,0	45,8	30,5	51,9	34,1	24,9	45,3
Alveoläres Ödem	8,9	6,0	14,7	2,0	9,8	12,2	2,8	9,4	4,4	4,3	21,2	10,3	5,5
Alveoläre Blutungen	6,8	6,6	4,3	11,0	1,0	13,8	3,5	7,4	13,9	5,5	10,8	4,7	6,5
Alveolärer Desquamativkatarrh	3,4	7,4	2,0	2,0	3,5	4,5	2,5	1,7	4,1	2,7	2,7	17,9	4,7
Hyaline Membranen	1,9	18,8	0,8	0,4	0,8	10,7	0,1	1,3	Ø	Ø	Ø	0,3	Ø

Fall-Nr.	16	17	18	19	20	21	22	23	26	28	30	\bar{x}	s
Sektions-Nr.	794/70	750/70	714/71	849/70	45/71	590/66	209/68	169/66	420/70	71/72	505/71		
Alter und Geschlecht	8, ♂	9, ♀	9, ♂	9, ♂	9, ♂	9, ♂	10, ♂	10, ♂	12, ♂	13, ♂	15, ♀		
Frühere Anastomosen-Op.	nein	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja	nein	ja		
Überlebenszeit (Tage)	1	0	0	1	1	11	0	3	2	2	12		
Capillaren	10,6	16,7	20,8	19,9	18,2	12,8	29,1	21,2	9,4	21,5	25,0	17,30	± 5,70
Arterien und Venolen	1,8	3,2	3,9	5,0	5,1	2,4	7,8	4,3	3,8	2,3	5,6	3,72	± 1,40
Arterien unter 0,2 mm Ø	1,9	2,3	2,6	3,4	3,1	3,0	3,0	1,6	1,9	3,9	8,3	2,86	± 1,28
Lymphgefäße	1,9	6,0	2,0	1,4	2,8	1,4	1,6	2,7	2,0	1,4	0,9	2,10	± 1,13
Interalveoläre Septen	14,0	7,5	5,6	6,0	2,6	10,5	5,2	7,2	11,3	7,6	4,6	9,01	± 5,35
Lufthaltiger Alveolarraum	40,9	42,7	41,6	48,5	44,6	13,8	7,9	12,2	43,8	42,1	18,9	35,05	± 13,23
Alveoläres Ödem	5,0	4,1	13,9	1,3	5,2	11,9	31,9	13,6	4,1	8,9	28,3	9,99	
Alveoläre Blutungen	19,7	6,9	2,7	4,5	7,9	8,6	5,2	26,4	5,1	4,6	4,0	7,98	
Alveolärer Desquamativkatarrh	1,2	3,7	2,5	0,9	3,0	19,6	1,2	4,3	4,2	0,8	1,7	4,26	
Hyaline Membranen	0,2	0	0,4	0,3	1,3	14,0	0,2	1,1	9,1	0,3	0,1	2,59	

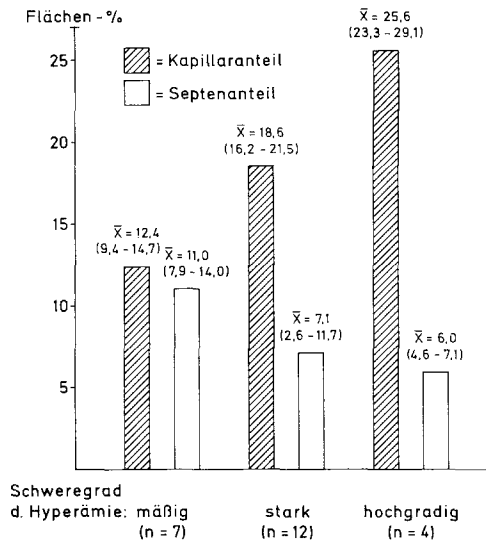


Abb. 8. Quantitative Beziehungen zwischen Capillaranteilen und Anteilen interalveolärer Septen (ohne Capillaren) in Flächen-% bei 23 Patienten mit operierten Fallotschen Vitien. Mit zunehmendem capillaranteil nimmt der übrige Anteil der interalveolären Septen ab. Lediglich ein in der Zeichnung nicht aufgeführter Patient hatte mit nur 3 Flächen-% einen subnormalen Capillaranteil. Kontrollwerte für plötzlich verstorbene Kinder: $7,41 \pm 1,98$ Flächen-% Capillaranteil und $10,60 \pm 2,11$ Flächen-% Septenanteil

Tabelle 3. Postoperative Lungenveränderungen Fallotscher Tetralogien im Vergleich zu plötzlich verstorbenen Kindern einer gleichen Altersgruppe. Quantitative Untersuchungen (Flächen-%)

Pathologisch-anatomische Befunde	Kontrollfälle (n = 10)	Operierte Fallotsche Tetralogien (n = 24)
Capillaren	$\bar{x} = 7,41 \pm 1,98$	$\bar{x} = 17,30 \pm 5,70$
Arteriolen u. Venolen	$\bar{x} = 1,35 \pm 0,59$	$\bar{x} = 3,72 \pm 1,40$
Arterien unter 0,2 mm \varnothing	$\bar{x} = 2,52 \pm 0,53$	$\bar{x} = 2,86 \pm 1,28$
Lymphgefäße	$\bar{x} = 0,45 \pm 0,28$	$\bar{x} = 2,10 \pm 1,13$
Interalveoläre Septen	$\bar{x} = 10,60 \pm 2,11$	$\bar{x} = 9,01 \pm 5,35$
Lufthaltiger Alveolarraum	$\bar{x} = 65,87 \pm 8,06$	$\bar{x} = 35,05 \pm 13,23$
Alveoläres Ödem	$\bar{x} = 2,42$	$\bar{x} = 9,99$
Alveoläre Blutungen	$\bar{x} = 0,41$	$\bar{x} = 7,98$
Alveolärer Desquamativkatarrh	$\bar{x} = 0,25$	$\bar{x} = 4,26$
Hyaline Membranen	$\bar{x} = 0$	$\bar{x} = 2,59$

Kontrollfällen niemals aufgetreten sind, kamen demgegenüber bei den 24 quantitativ untersuchten Fallot-Patienten 19mal vor ($\bar{x} = 2,59$ Flächen-%).

Besonders eindrucksvoll und für die Deutung der respiratorischen Insuffizienz wichtig ist, daß bei den Patienten mit Fallotschen Vitien nur $35,05 \pm 13,23$ Flächen-% an Alveolen belüftet waren gegenüber $65,9 \pm 8,06$ Flächen-% bei der

Kontrollgruppe. Dieser Unterschied ist statistisch hochsignifikant ($p=0,005$ im einseitigen Rangsummentest).

Innerhalb der Fallot-Gruppe nimmt mit ansteigendem capillärem Gefäßanteil der Anteil des interalveolären septalen Bindegewebes ab (Abb. 8). Patienten mit stark bzw. hochgradig vermehrtem capillärem Gefäßanteil haben signifikant weniger septales Bindegewebe als Patienten mit nur mäßig schwerer Hyperämie (Rangsummentest $p=0,005$).

4. Pathologisch-anatomische Befunde unter Berücksichtigung der postoperativen Überlebenszeit

Je nach Dauer der postoperativen Überlebenszeit unterteilten wir das Untersuchungsgut in 4 verschiedene Gruppen: Gruppe I: Tod am Op.-Tag; Gruppe II: Tod am ersten postoperativen Tag; Gruppe III: Tod nach 2—7 Tagen; Gruppe IV: Tod nach mehr als 7 Tagen. Die Patienten der Gruppen I und II wurden als „Frühtodesfälle“ zusammengefaßt.

Hämorrhagien, capilläre Hyperämie, Lymphangiektasie, Mikrothromben und Lungenödem waren insgesamt so oft zu beobachten, daß sich innerhalb dieser Gruppen keine Häufigkeitsunterschiede feststellen ließen. Thromben in Arterien und Venen waren in Gruppe I und II je 4mal ($n=10$ bzw. 6) und in Gruppe III und IV je 5mal ($n=8$ bzw. 6) zu beobachten und nahmen demzufolge im weiteren postoperativen Verlauf gering an Häufigkeit zu.

Tabelle 4. Lungenveränderungen nach Korrekturen Fallotscher Tetralogien in Abhängigkeit von der postoperativen Überlebenszeit. Quantitative Untersuchungen an 24 Patienten

Gruppe	Überlebenszeit (Tage)		Durchschnittlicher Anteil in Flächen-%			
			Alveoläre Blutungen	Alveoläres Ödem	Hyaline Membranen	Belüftete Alveolen
I	0	($n=8$)	7,29	10,31	1,66	36,01
II	1	($n=6$)	10,07	6,70	0,37	44,16
III	2—7	($n=7$)	7,91	9,50	4,60	32,93
IV	7	($n=3$)	5,77	16,83	4,80	19,20

Quantitative Untersuchungen an 24 Fällen ergeben die in Tabelle 4 zusammengestellten Befunde. Demnach waren alveoläre Blutungen in der Gruppe II und alveoläres Lungenödem in der Gruppe IV zwar stärker vorhanden als in den übrigen Gruppen, doch ließ sich dies nicht statistisch absichern. Die pulmonalen hyalinen Membranen waren in den Gruppen III und IV signifikant stärker ausgeprägt als bei den Frühtodesfällen der Gruppe I und II ($p=0,02$ im Rangsummentest). Korrespondierend dazu nahm der Anteil belüfteter Alveolen in den Gruppen III und IV gegenüber den Gruppen I und II signifikant ab ($p=0,05$).

Die Frage, ob Thromben oder pulmonale hyaline Membranen schon vor der Operation entstehen können, läßt sich naturgemäß am besten bei den Frühtodesfällen (Tod am Op.-Tag oder am ersten postoperativen Tag) untersuchen, weil in einer so kurzen Zeit keine Organisation dieser Substrate möglich ist, man also „frisch von alt“ sicher unterscheiden kann. Von den insgesamt 16 Frühtodesfällen hatten 9 präoperativ entstandene Thromben, und bei 7 Patienten fanden

wir bereits ältere hyaline Membranen bzw. eine geringe herdförmige interstitielle Fibrose als Folge vorangegangener Membranen. Bei diesen Patienten bestanden somit Zeichen einer präoperativen Lungenschädigung.

IV. Diskussion

Worauf basiert die progrediente respiratorische Insuffizienz, die nicht selten nach operativen Korrekturen Fallotscher Herzfehler einsetzt und trotz steigender Sauerstoffzufuhr schließlich den Tod der Patienten herbeiführen kann?

Bereits die klinischen Befunde weisen bei vielen Patienten auf eine ungünstige „Ausgangslage“ hin. Patienten, die bald nach der Korrektur starben, hatten vor der Operation signifikant höhere Hämatokritwerte und eine ebenso signifikant niedrigere arterielle Sauerstoffsättigung als die Kinder, die den Eingriff überlebten. Zwischen diesen leicht meßbaren, „harten“ Daten besteht eine signifikante positive Korrelation, die sich durch Berechnung der Korrelationskoeffizienten nachweisen läßt. Durch reaktive Vermehrung der Erythrocyten gelingt es also dem Organismus nicht, das Defizit in der Sauerstoffsättigung wirksam zu senken.

Nach der Korrektur sollte es, eine „intakte“ Lunge vorausgesetzt, zu einer deutlichen Verbesserung der arteriellen Sauerstoffsättigung kommen; dies ist bei den Überlebenden tatsächlich zu beobachten; hingegen wird die arterielle Sauerstoffsättigung bei früh Verstorbenen nach Totalkorrektur nicht gesteigert, ein erster Hinweis auf eine präexistente Lungenschädigung (Bernhard *et al.*, 1973).

Dementsprechend versuchten wir, durch qualitative und quantitative Untersuchungen an den Lungen postoperativ verstorbener Patienten ein morphologisches Korrelat für die Störung des Gasaustausches zu ermitteln und danach herauszuarbeiten, welche Veränderungen bereits vor der Operation bestanden und welche Veränderungen sich zusätzlich erst postoperativ entwickelt haben.

Unabhängig von ihrem jeweiligen Schweregrad waren bei der Mehrzahl der Patienten in abnehmender Häufigkeit folgende Lungenbefunde zu erheben: Hämorrhagien, capilläre Hyperämie, Mikrothromben, Ödem, Atelektasen, pulmonale hyaline Membranen und Thromben in kleinen Arterien und Venen sowie pneumonische Infiltrate.

Die Ergebnisse der quantitativen Untersuchungen zeigen zwar deutliche Intensitätsunterschiede von Fall zu Fall, unterscheiden sich aber durchweg signifikant von den Resultaten der Kontrollgruppe. So betrug der durchschnittliche Flächenanteil der Capillaren 17,3% (gegen 7,4% bei den Kontrollen), der Flächenanteil von Hämorrhagien 9,8% (gegen 0,4%), an alveolärem Ödem 9,99% (gegen 2,4%) und an pulmonalen hyalinen Membranen 2,59%, bei einem Maximalwert von 18,8%. In der Kontrollgruppe beobachteten wir keine hyalinen Membranen. Besonders auffallend ist, daß die Operierten insgesamt nur 35 Flächen-% an belüfteten Lungenalveolen hatten gegenüber einem Kontrollwert von fast 66%! Mikrothromben wurden bei 27 Patienten festgestellt, davon bei 5 Patienten mit dem Schweregrad +++ (wegen der inhomogenen Verteilung der Mikrothromben wurden diese lediglich semiquantitativ erfaßt). Diese Veränderungen erklären in ihrer Gesamtheit ohne weiteres die oft erhebliche respiratorische Insuffizienz.

Spezielle Veränderungen bei der Fallotschen T. tralogie

Besonders eindrucksvoll ist die oft hochgradige Hyperämie der Lungen-capillaren, wobei es zur Ausbildung von perlschnurartig angeordneten aneurys-

matischen Ausbuchtungen kommt (sog. angiektatische Alveolarkompression nach Schoenmackers und Giampalmo, 1952). Die Capillaren sind hierbei so stark erweitert, daß anstelle eines Erythrocyten über 10 auf einem Gefäßanschnitt getroffen sein können. Diese angiektatische Alveolarkompression ist nicht nur die Folge eines starken Bronchialkreislaufes und einer Vermehrung der Gesamtblutmenge, sondern wird postoperativ verstärkt (Schoenmackers und Giampalmo, 1952); begünstigt wird sie durch ein pathologisch stark dilatationsfähiges Capillarbett — unsere Messungen zeigen nämlich, daß das interalveoläre septale Bindegewebe in dem Maße abnimmt, wie die Capillarektasie an Intensität zunimmt (Abb. 8).

29 von 30 Patienten hatten zumindest geringe pulmonale Hämorrhagien, demgegenüber hatten nur 9 Kinder eine allgemeine hämorrhagische Diathese. Die Prädominanz von Lungenblutungen gegenüber anderen Organblutungen beruht allem Anschein nach auf einer zusätzlichen, besonderen Vulnerabilität der extrem weitulmigen Lungencapillaren mit vermindertem mesenchymalem „Widerlager“; denn nicht selten beobachteten wir hier kleine Rhexisblutungen!

Nicht nur die Capillaren, sondern auch die Arterien- und Venenäste sind beim Morbus Fallot wesentlich weitulmiger und dünnwandiger als üblich (Edwards, 1957; Ferencz, 1960; Wagenvoort *et al.*, 1967). Die Lungenarterien können dabei so zartwandig sein, daß sie sich „oft kaum von den Venen der Lunge unterscheiden“ (Köhn und Richter, 1958). Diese Veränderungen sind nicht von der Geburt an manifest, sondern sie entwickeln sich mit zunehmendem Lebensalter (Ferencz, 1960). Die „Atrophie“ der Media ist nach Wagenvoort u. Mitarb. vor allem die Folge eines mangelhaften Druckanstiegs in den Lungenarterienästen bei der stets vorhandenen Pulmonalstenose, sie ist mithin *nicht* die Folge der Korrektur!

Als typisch für den Morbus Fallot gelten Thromben unterschiedlichen Alters in den Lungengefäßen (Rich, 1948; Best und Heath, 1958; Ferencz, 1960; Wagenvoort *et al.*, 1967). Der lokalisierende Faktor in der Pathogenese pulmonaler Thromben ist — bei allgemeiner Hypercoagulabilität (Bleyl und Höpker, 1967) — in einer verlangsamten Blutströmungsgeschwindigkeit in den Lungengefäßen zu sehen (McKay, 1965), zumal wir „primär“ entzündliche Gefäßwanderkrankungen als Ursache der Thromben nicht gefunden haben. Es sei dennoch festgehalten, daß bei bestimmten Angiitiden ganz ähnliche mikroskopische Veränderungen beobachtet wurden (s. Doerr, 1970); insbesondere erinnern die histologischen Bilder an eine Thrombendarteriitis obliterans, worauf Köhn und Richter (1958) aufmerksam gemacht haben. 18 unserer Patienten hatten zum Teil multiple Thromben in arteriellen und venösen Lungengefäßen. Bei 12 Patienten waren die Thromben bereits weitgehend oder vollständig organisiert; lichtungsverschließende Thromben waren oft rekanalisiert (vgl. Rich, 1948; Giampalmo und Schoenmackers, 1952; Köhn und Richter, 1958; Ferencz, 1960; Wagenvoort *et al.*, 1967). Bei den „gekammerten Gefäßen“ können wir nicht sicher entscheiden, ob es sich um Endzustände nach Thrombusorganisation oder um angeborene Gefäßanomalien handelt. Köhn und Richter sowie Vogel (1967) haben derartige Gebilde als Fehlbildungen angesehen.

Wandständige Thromben werden nach Wagenvoort u. Mitarb. in die Gefäßwand inkorporiert, wodurch eine sog. Patchy fibrosis entsteht. Diese ist für den Morbus Fallot wie die reine Pulmonalstenose hochcharakteristisch (Wagenvoort *et al.*, 1967); die Patchy fibrosis fanden wir bei 17 unserer Patienten. Experi-

mentell konnten Naeye u. Mitarb. (1963) zeigen, daß die parietalen Thromben bei verminderter Lungendurchblutung entstehen. Die Patchy fibrosis wird dementsprechend *nicht* bei Links-Rechts-Shunt-Vitien beobachtet.

Ganz wichtig ist, daß 9 Patienten Thromben in Lungengefäßen hatten, die schon präoperativ entstanden sein müssen. Derartige Thromben sind die Ursache eines mangelnden Druckabfalles im rechten Herzen nach chirurgisch erfolgreicher Korrektur des Morbus Fallot (Edwards, 1957).

Demgegenüber haben sich die Thromben in der Lungenperipherie, also die eigentlichen Mikrothromben, die wir bei 27 von 30 Patienten festgestellt haben, von 2 Ausnahmen abgesehen, erst postoperativ entwickelt. Bei 6 Patienten muß ein Teil der Mikrothromben, erkennbar an einer Abnahme der Anfärbbarkeit des Fibrins und an einer einsetzenden Organisation, schon vor dem unmittelbaren Finalstadium entstanden sein. Die Mehrzahl der Mikrothromben hat sich zweifellos erst kurz vor dem Tode gebildet.

Bei 5 Patienten war die periphere Mikrothrombose in den Lungengefäßen so stark ausgeprägt (Stärkegrad +++), daß sie zu einer erheblichen Perfusionsstörung der Lunge mit Vermehrung des funktionellen Totraumes geführt haben muß (Schocklunge nach Mittermayer *et al.*, 1970; Zimmermann *et al.*, 1972), mithin die respiratorische Insuffizienz „kritisch“ verstärkt hat.

Pulmonale hyaline Membranen kommen, wenn man auch die geringen Manifestationen berücksichtigt, in 5% der Sektionsfälle jenseits des 8. Lebensstages vor (Bleyl *et al.*, 1971), ausgeprägte hyaline Membranen dagegen nur in 1,8% der Obduktionen (Macha und Masshoff, 1972). Bei Schockfällen fanden Remmele und Goebel (1973) Membranen in 8,8%. Sie sind bei konnatalen cyanotischen Herzfehlern noch häufiger (ca. 37% der Fälle mit und ohne Operation nach Bleyl und Höpker, 1970), hierbei ganz besonders häufig bei Fallotschen Vitien. So hatten auch 23 unserer 30 Patienten pulmonale hyaline Membranen.

Der Durchschnittswert der Membranen (2,59 Flächen-%) zeigte zwar eine starke Streuung, doch vom 2. postoperativen Tage an waren die Membranen nicht nur häufiger, sondern auch quantitativ signifikant stärker ausgeprägt als bei den Fröhntodesfällen. Der Maximalwert betrug bei einem am 6. postoperativen Tag verstorbenen Kind 18,8 Flächen-%. Zweifelloos bedingen besonders die stärkeren Schweregrade der pulmonalen hyalinen Membranen eine respiratorische Insuffizienz.

Gut bekannt ist das „Schicksal“ der pulmonalen hyalinen Membranen. Werden sie nicht durch eine humorale oder durch eine celluläre Lyse beseitigt, so werden sie durch ein Granulationsgewebe organisiert (Regele, 1967; Hill, 1970; Macha und Masshoff, 1972), wodurch es zu einer „bindegewebigen Verbreiterung der alveolären Septen verschieden starken Ausmaßes“ kommt (Macha und Masshoff, 1972). Es resultieren hierdurch Bilder, die einer herdförmigen, karnifizierenden Pneumonie gleichen (Hill, 1970).

Bei 16 unserer Fälle fanden sich organisierte Membranen bzw. solche in Organisation. Von den frisch verstorbenen 16 Patienten hatten 7 „ältere“ Membranen bzw. als deren Folge eine interalveoläre interstitielle Lungenfibrose. Bei diesen Patienten sind demnach Membranen bereits vor der Operation entstanden. Diese Befunde bestärken die Annahme Machas und Masshoffs, daß die postoperative künstliche Beatmung nicht die Ursache der Membranen ist, sondern daß das jeweilige Grundleiden die Ateminsuffizienz bewirkt und erst dann zur künst-

lichen Beatmung zwingt. Die hyalinen Membranen sind beim Morbus Fallot mithin nicht nur Ausdruck eines postoperativen Schocks, wenngleich sie durch Schockmechanismen zweifellos verstärkt bzw. häufiger werden (s. Bleyl *et al.*, 1971; Macha und Masshoff, 1972; Remmele und Goebel, 1973), sondern zugleich als morphologisches Äquivalent einer hier vorliegenden *chronischen* plasmatischen Hypercoagulabilität zu diskutieren (s. Bleyl und Höpker, 1970).

Resümieren wir unsere Befunde, so sind bei Fallotschen Vitien folgende Lungenveränderungen besonders auffallend:

1. Die oft hochgradige capilläre Hyperämie der Lungen mit Ausbildung von sog. Capillaraneurysmen (hierdurch sehr wahrscheinlich Begünstigung von Lungenblutungen).

2. Die besonders intensive Thromboseneigung der Lungengefäße bei allgemeiner Hypercoagulabilität mit Entwicklung von Thromben aller Altersstufen. Typisch ist hier vor allem die sog. Patchy fibrosis als Folge einer organisierten parietalen Thrombose (die sonst nur noch bei den isolierten Pulmonalstenosen derartig häufig vorkommt; Wagenvoort *et al.*, 1967).

3. Die überzufällig große Häufigkeit und Intensität von pulmonalen hyalinen Membranen verschiedenen Alters.

Diese Veränderungen sind naturgemäß als Einzelbefunde nicht für den Morbus Fallot spezifisch; in ihrer Kombination sind sie, besonders wenn sie stark ausgeprägt sind, hochcharakteristisch („Fallot-Lunge“) und ermöglichen die Abgrenzung vor allem gegenüber der frischen Schocklunge.

Postoperativ wird die Lunge durch Schockmechanismen dann zusätzlich „belastet“, wobei insbesondere die disseminierte intravasculäre Coagulation eine wichtige Rolle spielt (Crowell und Read, 1955; Bohle und Krecke, 1959; Turpini und Stefanini, 1959; Hardaway, 1962, 1966; Lasch *et al.*, 1963, 1966; Sandritter, 1967; Sandritter und Lasch, 1967; Remmele und Harms, 1968; Harms und Lehmann, 1969; Harms, 1970; Mittermayer *et al.*, 1970, 1971; Remmele und Goebel, 1973). Die bei der üblichen Schocklunge in 71,3% der Fälle (Remmele und Goebel) vorkommende capilläre Hyperämie unterscheidet sich von der Hyperämie der Lungencapillaren beim Morbus Fallot dadurch, daß bei der Schocklunge keine Capillaraneurysmen zu beobachten sind.

Ein postperfusionelles Lungensyndrom (Ashmore *et al.*, 1968; Beer *et al.*, 1961/1962; Gschnitzer, 1967; Osborn *et al.*, 1970; Turina, 1972) haben wir nicht beobachten bzw. von Schock-induzierten Veränderungen abgrenzen können. Zudem waren die Lungenbefunde nach Totalkorrektur und Palliativoperation prinzipiell gleichartig.

Die chronische Hypercoagulabilität als Ursache von rezidivierenden Thrombosen sollte zu Überlegungen veranlassen, ob es nicht angezeigt ist, diese Mechanismen durch eine genügend lange dauernde präoperative Heparinisierung zu blockieren. Vielleicht gelingt es dann, die präoperativen Lungenschädigungen zu vermindern, dem Chirurgen eine günstigere „Ausgangslage“ zu verschaffen und die Therapie in der kritischen postoperativen Phase zu erleichtern.

Literatur

Ashmore, P. G., Svitek, V., Ambrose, P.: The incidence and effects of particulate aggregation and microembolism in pump-oxygenator systems. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* **55**, 691—697 (1968)

- Beer, R., Loeschke, G., Schaudig, A., Pasini, M., Auberger, H. G., Ranz, H., Borst, H. G.: Lungenfunktion nach Anwendung extrakorporaler Zirkulation. *Thoraxchirurgie* **9**, 427—450 (1961—1962)
- Bernhard, A., Harms, D., Hansen, P.: Lungenbefunde nach Korrektur Fallotscher Tetralogien (patholog.-anatomische und klinische Befunde). 2. Jahrestagung der Dtsch. Ges. f. Thorax-, Herz- u. Gefäßchirurgie. Bad Nauheim, 15.—17. 2. 1973
- Best, P. V., Heath, D.: Pulmonary thrombosis in cyanotic congenital disease without pulmonary hypertension. *J. Path. Bact.* **75**, 281—291 (1958)
- Beuren, A. J.: Aufgaben und Ergebnisse der Kinderkardiologie. *Mkurse ärztl. Fortbild.* **1966**, 533—535
- Bircks, W., Loogen, F., Wilke, K. H.: Haemodynamic findings after correction of tetralogy of Fallot. *J. cardiovasc. Surg. (Torino)* **11**, 15—20 (1970)
- Bleyl, U., Heilmann, K., Adler, D.: Generalisierte plasmatische Hypercoagulabilität und pulmonale hyaline Membranen beim Erwachsenen. *Klin. Wschr.* **49**, 71—81 (1971)
- Bleyl, U., Höpker, W.: Disseminierte intravasale Gerinnung und pulmonale hyaline Membranen bei connatalen cyanotischen Herzfehlern. *Virchows Arch. Abt. A* **350**, 225—229 (1970)
- Bohle, A., Krecke, H. J.: Über das Sanarelli-Shwartzman-Phänomen (sog. generalisiertes Shwartzman-Phänomen) des Menschen. *Klin. Wschr.* **37**, 803—814 (1959)
- Crowell, J. W., Read, W. L.: In vitro coagulation—a probable cause of irreversible shock. *Amer. J. Physiol.* **183**, 565—569 (1955)
- Doerr, W.: Allgemeine Pathologie der Organe des Kreislaufes. *Handbuch der Allgemeinen Pathologie*, Bd. III/4. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970
- Edwards, J. E.: Functional pathology of the pulmonary vascular tree in congenital cardiac disease. *Circulation* **15**, 164—196 (1957)
- Ferencz, C.: The pulmonary vascular bed in tetralogy of Fallot. I. Changes with pulmonic stenosis. *Bull. Hopkins Hosp.* **106**, 81—91 (1960)
- Giampalmo, A., Schoenmackers, J.: Die Lunge bei Morbus caeruleus. *Beitr. path. Anat.* **112**, 387—405 (1952)
- Gotsman, M. S., Beck, W., Barnard, C. N., O'Donovan, T. G., Shrire, V.: Results of repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* **40**, 803—821 (1969)
- Gschntzer, F.: Die Minimalperfusion der Lungenstrombahn während des kardiopulmonalen Umgehungskreislaufes. *Forschungsberichte des Landes Nordrhein-Westfalen 1965*, Köln-Opfaden: Westdeutscher Verlag 1967
- Hardaway, R. M.: The role of intravascular clotting in the etiology of shock. *Ann. Surg.* **155**, 325—338 (1962)
- Hardaway, R. M.: Shock and disseminated intravascular coagulation. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)*, Suppl. **20**, 121—146 (1966)
- Harms, D.: Pathologische Anatomie der Verbrauchskoagulopathien. In: R. Emmrich und E. Perlick (Hrsg.), *Gefäßwand und Blutplasma III*, S. 227—244. Jena: G. Fischer 1970
- Harms, D., Lehmann, H.: Untersuchungen über die periphere Mikrothrombose in einem unausgewählten Sektionsgut. *Virchows Arch. Abt. A* **347**, 57—68 (1969)
- Henning, A.: Fehlerbetrachtungen zur Volumenbestimmung aus der Integration ebener Schnitte. In: E. R. Weibel und H. Elias (Hrsg.), *Quantitative Methoden in der Morphologie. VIII. Internat. Anatomenkongress in Wiesbaden am 10. 8. 1965*, S. 99—129. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1967
- Hill, K.: Zur Pathomorphologie der posttraumatischen pulmonalen Insuffizienz. *Anaesthesist* **19**, 332—340 (1970)
- Kirklin, J. W., Karp, R. B.: The tetralogy of Fallot. From a surgical viewpoint. Philadelphia-London-Toronto: W. B. Saunders Co. 1970
- Klinner, W.: Postoperative life enhancement in cases of tetralogy of Fallot. *J. cardiovasc. Surg.* **13**, 255—257 (1972)
- Köhn, K., Richter, M.: Die Lungenarterienbahn bei angeborenen Herzfehlern. *Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der normalen und pathologischen Anatomie*, Heft 2. Stuttgart: Thieme 1958
- Lasch, H. G., Mechelke, K., Nusser, E., Sessner, H. H.: Fibrinolysetherapie im Schock. Experimentelle und klinische Ergebnisse. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)*, Suppl. **7**, 237—242 (1963)

- Lasch, H. G., Róka, L., Heene, D.: The defibrination syndrome. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* (Stuttg.), Suppl. **20**, 97—105 (1966)
- Macha, H. N., Masshoff, W.: Hyaline Membranen in den Lungen von Erwachsenen bei künstlicher Beatmung und ihr Schicksal. *Beitr. path. Anat.* **145**, 365—380 (1972)
- McKay, D. G.: Disseminated intravascular coagulation. An intermediary mechanism of disease. Hoeber Medical Division. New York-Evanston-London: Harper & Row 1965
- Mittermayer, C., Pfrieme, B., Vogel, W., Zimmermann, W. E.: Funktionelle und morphologische Veränderungen der Lungen im Schock. *Langenbecks Arch. Chir.* **329**, 664—670 (1971)
- Mittermayer, C., Vogel, W., Buchardi, H., Birzle, H., Wiemers, K., Sandritter, W.: Pulmonale Mikrothrombosierung als Ursache der respiratorischen Insuffizienz bei Verbrauchs-koagulopathie (Schocklunge). *Dtsch. med. Wschr.* **95**, 1999—2002 (1970)
- Naeye, R. L., Kusserow, B. K., Jacobson, J. H.: The pulmonary arterial tree following prolonged experimental reduction of pulmonary blood flow. *Circulat. Res.* **12**, 101—106 (1963)
- Osborn, J. J., Swank, R. L., Hill, J. D., Aguilar, M. J., Gerbrode, F.: Clinical use of a Dacron wool filter during perfusion for open-heart surgery. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* **60**, 575—581 (1970)
- Regele, H.: Veränderungen der menschlichen Lungen unter maschineller Beatmung. *Beitr. path. Anat.* **136**, 165—179 (1967)
- Remmele, W., Goebel, U.: Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim Menschen. V. Pathomorphologie der Schocklunge. *Klin. Wschr.* **51**, 25—36 (1973)
- Remmele, W., Harms, D.: Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim Menschen. I. Mikrothrombose der peripheren Blutgefäße. *Klin. Wschr.* **46**, 352—357 (1968)
- Rich, A. R.: A hitherto unrecognized tendency to the development of widespread pulmonary vascular obstruction in patients with congenital pulmonary stenosis (tetralogy of Fallot). *Bull. Hopkins Hosp.* **82**, 389—401 (1948)
- Sachs, L.: Statistische Auswertungsmethoden. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968
- Sandritter, W.: Pathologische Anatomie des Schocks. *Dtsch. med. J.* **13**, 408—411 (1967)
- Sandritter, W., Lasch, H. G.: Pathologic aspects of shock. *Meth. Achiev. exp. Path.* **3**, 86—121 (1967)
- Schoenmackers, J., Giampalmo, A.: Über die angiektatische Alveolarkompression bei Morbus caeruleus. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **36**, 234—235 (1952)
- Starr, A.: Discussion. In: Starr, A., Bonchek, L. I., Sunderland, C. O.: Total correction of tetralogy of Fallot in infancy. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* **65**, 45—57 (1973)
- Turina, M.: Die Rolle des Blutfilters in der Verhütung des Lungenschadens nach Ganzkörperperfusion. *Thoraxchirurgie* **20**, 122—128 (1972)
- Turpini, R., Stefanini, M.: The nature and mechanism of the haemostatic breakdown in the course of experimental haemorrhagic shock. *J. clin. Invest.* **38**, 53—65 (1959)
- Vogel, A.: Störungen der pulmonalen Strombahn beim Kind. *Beitr. path. Anat.* **136**, 133—164 (1967)
- Wagenvoort, C. A., Nauta, J., Shaar, P. A. van der, Weeda, H. W. H., Wagenvoort, N.: Vascular changes in pulmonic stenosis and tetralogy of Fallot studied in lung biopsies. *Circulation* **36**, 924—932 (1967)
- Weibel, E. R.: Morphometry of the human lung. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1963
- Weibel, E. R.: Airways and respiratory surface. In: A. A. Liebow and D. E. Smith (eds.), *The lung*, p. 1—18. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1968
- Wilcoxon, F., Wilcox, R. A.: Some rapid approximate statistical procedures. Pearl River-New York: Lederle Laboratories 1964
- Zimmermann, W. E., Vogel, W., Mittermayer, Ch., Walter, F., Kuner, E., Schäfer, H., Birzle, H., Netenjacob, J., Hirschauer, M.: Gas exchange and metabolic disorders in traumatic-hemorrhagic and septic shock and their treatment. In: W. Brendel and G. L. Haberland (eds.), *New aspects of Trasylol therapy*, 5, p. 141—163. Stuttgart-New York: Schattauer 1972

Priv.-Doz. Dr. D. Harms
 Pathologisches Institut
 der Universität
 D-2300 Kiel, Hospitalstraße 42
 Bundesrepublik Deutschland