

FAMILIENBEFUNDE BEI LETALEN HERZMISSBILDUNGEN¹

von

Prof. Dr. Hans Grebe

1. Einleitung

In einer früheren Mitteilung habe ich in Band II (S. 447-470) und Band III (S. 93-111) der A.Ge.Me. über die Ergebnisse von Familienuntersuchungen bei totgeborenen und im 1. Lebensjahr verstorbenen Kindern mit letalen Anomalien der Körperform berichtet, die ich in den Jahren 1937-1939 im Pathologischen Institut der Universität Frankfurt/Main erfassen konnte.

Im folgenden möchte ich Befunde mitteilen, die ich in der gleichen Erhebung bei Kindern mit letalen Herzmissbildungen und bei ihren Sippenangehörigen angetroffen habe.

Dieser Bericht erscheint mir wesentlich, weil entsprechende auslesefreie Untersuchungen von anderer Seite meines Wissens bis heute nicht durchgeführt worden sind, und weil eine Besprechung unserer Untersuchungsergebnisse unter Heranziehung der heute besser als vor 15 Jahren bekannten « exogenen » Ursachen auch von Herzmissbildungen zur Erweiterung unserer Kenntnisse über Genwirkungen und Phänokopien in der Aetiologie letaler Bildungsfehler am Herzen beizutragen vermag.

Da auch am Anfang jeder erbpathologischen Differenzierung eine gesicherte Diagnose stehen muss, werden von allen untersuchten und in die Familienuntersuchungen einbezogenen Kindern die Sektionsbefunde wiedergegeben, an die sich, wie in der früheren Mitteilung über Familienbefunde bei Kindern mit letalen Anomalien der Körperform, der Sippenbefund und — soweit erforderlich — eine Wiedergabe der Sippentafeln anschliesst.

Einige Bemerkungen zur Morphologie der in unseren Sippen letalen Herzentwicklungsstörungen seien vorweggenommen.

Aus der grossen Zahl von *morphologischen Untersuchungen* über die Missbildungen des Herzens sind als wichtigste die deutschen Darstellungen von Mönckeberg (1924) im « Handbuch der pathologischen Anatomie » (Henke-Lubarsch) und die ausführlichen Bearbeitungen des Gesamtgebietes der Herzmissbildungen, die wir Bredt (1935 u. 1936) verdanken, zu nennen. Eine geradezu klassische klinische Darstellung der angeborenen Bildungsfehler des Herzens hat die Amerikanerin Helen B. Taussig (1947) gegeben.

Die systematische und ins Detail gehende Morphologie der Herzmissbildungen, die zu irgendeiner teratogenetischen Terminationsperiode zu mehr oder weniger lebensbedrohlichen Entwicklungsstörungen führen können, kann im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nur gestreift werden. Der an der formalen Genese und der Entwicklungsgeschich-

¹ Herrn Prof. Dr. O. Frhr. v. Verschuer zum 60. Geburtstag.

te des Herzens stärker Interessierte wird bei Bredt eine Fülle von Anregungen finden.

Wie bereits hervorgehoben, möchte ich über Erhebungen und Untersuchungen in unausgelesenen Sippen berichten, in denen ein Kind mit einer schweren Herzmissbildung tot geboren wurde oder kurz nach der Geburt verstarb. Dabei kann auf die Pathogenese nur so weit eingegangen werden, als diese zum Verständnis des Wesens der einzelnen Missbildungen notwendig ist. Unser Hauptaugenmerk wird auf die bisherigen Schrifttumsunterlagen über die Aetiologie der einzelnen Missbildungsformen gerichtet sein müssen, wie sie sich aus den bisher vorliegenden erbpathologischen Untersuchungen ergibt.

Die Einteilung der mannigfaltigen Herzmissbildungen erfolgt im allgemeinen nach entwicklungsgeschichtlichen oder formalgenetischen Gesichtspunkten. In der Einteilung von Bredt, der ich dabei den Vorzug geben möchte, werden zunächst umschriebene örtliche Fehlbildungen der einzelnen Herzteile von gekoppelten Fehlbildungen des Herzens abgetrennt. Unter den Einzelmissbildungen hat Bredt eine Unterteilung nach den einzelnen Herzabschnitten Sinatrialregion, Ventrikelregion und Bulbus-Truncusregion durchgeführt. In den einzelnen Regionen trifft Bredt, wiederum von der Entwicklungsgeschichte ausgehend, eine weitere Aufteilung nach Defekten (Vorhof, Kammer, Truncusseptum), Fehlbildungen und Atresien (der Vorhöfe, der Ostien und Klappen) sowie Transpositionen.

Nach der Art und Häufigkeit der einzelnen Herzmissbildungen bei unseren Totgeborenen und Frühverstorbenen scheint mir eine Zweiteilung in *Septumdefekte* und die sonst gefundenen *anderen Herzmissbildungen* am zweckmässigsten. Es seien deshalb zunächst die in den Sippen mit Missbildeten dieser beiden Gruppen erhobenen Befunde und im Anschluss daran die bisherigen Schrifttumsbeobachtungen über familiäres Vorkommen der entsprechenden Fehlbildungen im Zusammenhang besprochen. Auf die — auch im Tierexperiment erzielten — Phänokopien auch erblich vorkommender Bildungsanomalien des Herzens wird in einem besonderen Abschnitt am Schluss der Arbeit einzugehen sein.

Die Schwierigkeiten für den Nachweis familiär aufgetretener Herzmissbildungen sowie besonders auch für die Feinheiten der morphologischen Veränderungen liegen in erster Linie in der Beschaffung eines genauen Sektionsbefundes von allen Trägern einer solchen Missbildung innerhalb einer Sippe. Wenn auch heute ebenso wie 1937 in Frankfurt/Main offenbar mehr Gestorbene als anderenorts zur Sektion kommen, so muss doch bei einer solchen Untersuchung, wie der vorliegenden, immer wieder mit Bedauern festgestellt werden, dass wir von einer Erfassung aller Verstorbenen durch Sektion noch weit entfernt sind. Vielleicht wird dies vom Erbforscher ebenso wie vom Fachpathologen zu fordernde Ziel nie erreicht werden können. Umso wichtiger ist es deshalb, diejenigen Familien, in denen mehrere Angehörige seziert wurden, zu sammeln, wie dieses Rössle in einem ersten grundlegenden Versuch gemacht hat. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung wären durch Sektionsbefunde verstorbener Kinder und Erwachsener, deren Todesursachen nicht nachzuweisen waren, wesentlich erweitert worden. Die erhobenen Befunde vermögen jedoch auch trotz der Einschränkung, die das Fehlen genügender Sektionsunterlagen mit sich brachte, einen Beitrag zur Erweiterung unserer Kenntnisse über die Erblichkeit von Herzmissbildungen zu geben.

2. FAMILIENBEFUNDE BEI KINDERN MIT LETALEN SEPTUMDEFEKTEN

Die allgemeine Häufigkeit von Septumdefekten (besonders des Kammerseptums) in unserer Durchschnittsbevölkerung findet in der verhältnismässig grossen Zahl unserer Ausgangsfälle mit dieser Missbildung ihren Niederschlag. Die mit anderen Missbildungen (wie besonders Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Anencephalie und Spina bifida) verbundenen Septumdefekte wurden bereits im Zusammenhang mit diesen Missbildungen, die wahrscheinlich den vorzeitigen Tod herbeigeführt haben, in der früheren Mitteilung besprochen.

Entsprechend der bekannten Häufigkeit von Septumdefekten und dem durch diese bedingten Früh Tod bei Kindern mit Mongolismus wird es nicht überraschen, dass wir unter den in der Frankfurter Gesamterhebung mit ihren Sippen untersuchten 96 verwertbaren Ausgangsfällen auch 6 Kinder mit Mongolismus finden konnten, die an einem letalen Septumdefekt zugrunde gegangen waren. Neben der Festhaltung der Sektionsbefunde haben wir auch bei diesen Kindern ebenso wie bei den noch vorzustellenden versucht, eine erschöpfende Anamnese zu erheben, die sich nicht nur auf Unterlagen über eine etwaige « ovarielle Insuffizienz » der Mutter im Sinne von Lenz und Geyer, sondern auch auf Familienbesonderheiten und Anhaltspunkte für die Annahme « mutativer Entstehung » im Sinne von Hanhart und Fanconi erstrecken musste.

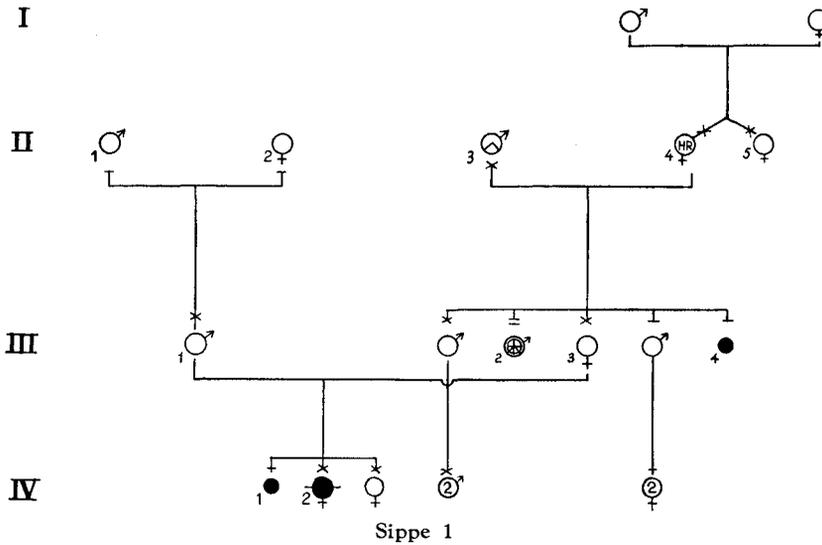
a) Septumdefekte bei Mongolismus

Bei 6 Kindern mit Mongolismus, die an letalem Septumdefekt zugrunde gegangen waren, konnten folgende Sektionsbefunde und Familienbefunde erhoben werden:

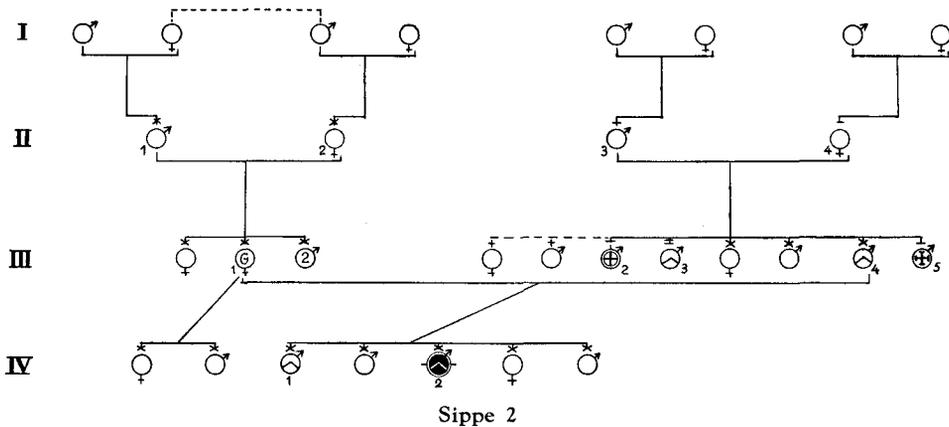
Sippe 1: S. 60/39. Weiblich, fast 6 Monate gelebt, unter Zeichen von Herzinsuffizienz bei *Mongolismus* gestorben. Sektionsbefund: Typische mongoloide Gesichtsbildung; markstückgrosser Defekt des Ventrikelseptums im Bereich der Pars membranacea mit Zusammenhang der Segelklappen durch den Defekt; zwei kleine Defekte im Vorhofseptum; Hypertrophie des rechten Herzens; Wandverdickung der Pulmonalarterie, Pleuraerguss beiderseits; Enterocystom am Oesophagus zwischen Bifurkation und Zwerchfell. Histologisch nicht typische, wahrscheinlich vom Oesophagus abzuleitende Missbildung.

Erstes Kind der Mutter nach einer im Jahre 1935 vorausgegangenen Fehlgeburt im dritten Monat. Die Mutter hat später noch ein gesundes Kind geboren. Die klinische Untersuchung der Eltern (III, 1 u 3) ergab keine Besonderheiten. Die Eltern des Vaters (II, 1 u 2) sind gesund und unauffällig. Der Vater der Mutter (II, 3) leidet an einem grossen Leistenbruch, die Mutter der Mutter (II, 4) war wegen Nierensteinen und dekompensiertem Hochdruck in klinischer Behandlung. Ihre erbgleiche Zwillingsschwester (II, 5) ist gesund. Von den Geschwistern der Mutter ist ein Bruder (III, 2) mit 4 Monaten gestorben. Er wurde im Alter von 4 Wochen an Leistenbruch operiert. Nach der letzten Geburt hat die Mutter der Mutter im Jahre 1922 noch eine Fehlgeburt im 4. Monat durchgemacht. (III, 4).

Die Schwangerschaft, die zu dem mongoloiden Kind führte, verlief ebenso normal



wie die folgende. Die Fruchtwassermenge war nicht vermehrt. Die Menarche der Mutter trat angeblich mit 14 Jahren ein. Die Menses sollen etwas unregelmässig gewesen sein; besondere Beschwerden bestanden jedoch nicht. Das Alter der Mutter war bei der Geburt des mongoloiden Kindes 27 Jahre. Für Blutsverwandtschaft der Eltern fand sich kein Anhaltspunkt.



Sippe 2: S. 572/39, Männlich, 2½ Monate gelebt, unter Kreislaufversagen bei *Mongolismus* gestorben. Sektionsbefund: typischer *Mongolismus*; doppelseitiger Leistenbruch; Defekt des Septum atriorum; kleiner Defekt des Septum membranaceum; bronchopneumonische Herdchen in beiden Lungen.

Drittes von fünf Kindern aus einer zweiten Ehe der Mutter, die bis auf Gelenkrheumatismus nicht in ärztlicher Behandlung war. Die Frage nach Schwangerschaftsbeschwerden und Cyclusstörungen wurde von der Mutter verneint. Von den Geschwistern des Probandenkindes zeigt der älteste Bruder (IV, 1) ebenso wie der Vater (III, 4) und ein Bruder des Vaters (III, 3) einen geringgradigen einseitigen Leistenbruch. Ein Bruder des Vaters (III, 2) starb mit 6 Wochen. Der jüngste Bruder des Vaters (III, 5) wurde im Jahre 1902 tot geboren. Die Mutter war zur Zeit der Geburt des mongoloiden Kindes 37 Jahre alt. In einer früheren Ehe hatte sie bereits zwei gesunde Kinder. Die Grosseltern des Probandenkindes (II, 16 u 4) leben, sie konnten jedoch nicht untersucht werden. Die Eltern der Mutter sind nach Angabe des Pfarramtes ihres Heimatdorfes miteinander blutsverwandt. Für eine Blutsverwandtschaft der Eltern des Probandenkindes fand sich keine Unterlage.

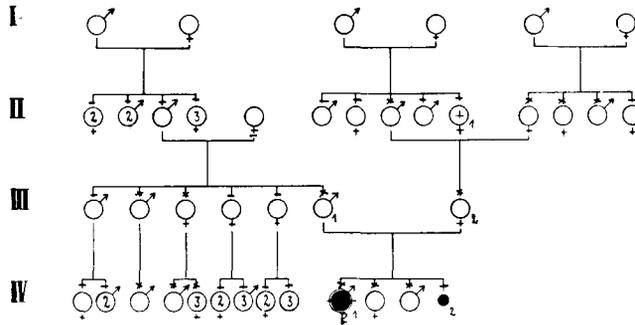
Sippe 3: S. 950/39. Männlich, 5 Monate gelebt, an Kreislaufschwäche gestorben. Sektionsbefund: Typischer *Mongolismus*, grosser Defekt des Vorhof- und Ventrikelseptums; kontinuierlicher Zusammenhang der Segelklappen durch den Septumdefekt; Foramen ovale geschlossen; broncho-pneumonische Herde in beiden Lungen; geringgradige Leptomeningitis.

Erstes von drei lebend geborenen Kindern der Mutter, denen im Sommer 1942 eine Fehlgeburt im 4. Monat folgte. (IV, 2). Die Menarche der Mutter (III, 2) trat mit 13 Jahren ein. Die Menses waren immer regelmässig und ohne Beschwerden. Alle Schwangerschaften verliefen normal und ohne Fruchtwasservermehrung. Zur Zeit der Geburt des missbildeten Kindes war die Mutter 23 Jahre alt. Über Krankheiten und kleinverstorbene Kinder in der väterlichen Sippe war nichts festzustellen. Die Grosseltern des Probandenkindes leben und sind gesund. Der mütterliche Grossvater hatte eine im Alter von 1 Jahr verstorbene Schwester (II, 1). Für Blutsverwandtschaft der Eltern des mongoloiden Kindes ergab sich keine Unterlage.

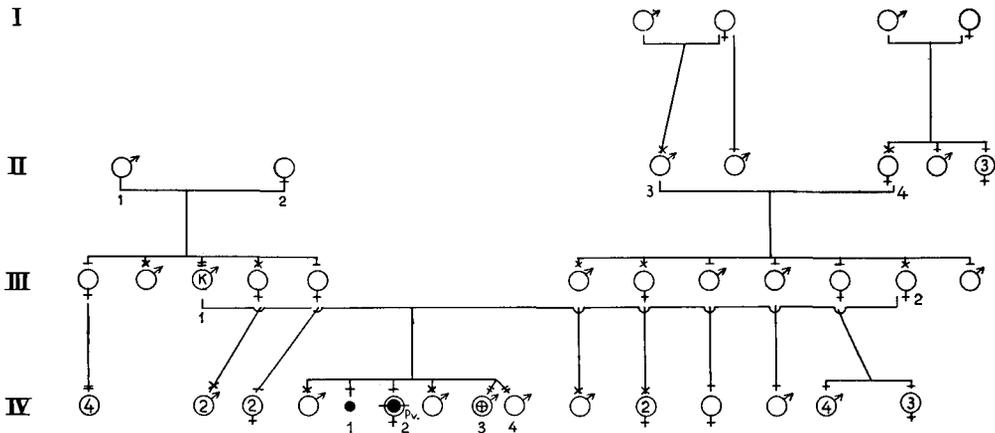
Sippe 4: S. 1490/39. Weiblich, im Alter von 5 Wochen unter der klinischen Diagnose « Herzfehler und beginnende Pneumonie bei *Mongolismus* » gestorben. Sektionsbefund: Typischer *Mongolismus*; grosser Defekt des Vorhof- und Ventrikelseptums bei offenem Ductus arteriosus; hochgradige Dilatation des rechten Vorhofes, geringere des rechten Ventrikels; Hypertrophie des rechten Ventrikels; bronchopneumonische Herde in beiden Lungen.

Zweites von fünf Kindern der Mutter. Dem mongoloiden Kinde war im Jahre 1938 eine Fehlgeburt im dritten Monat vorausgegangen (IV, 1). Die jüngsten Geschwister des Probandenkindes, ein männliches Zwillingpaar, kamen sehr atrophisch zur Welt. Der eine Bruder (IV, 3) starb im Alter von 2½ Monaten an Pneumonie und Otitis media im Krankenhaus Offenbach. Der zweite (IV, 4) lag zur Zeit der Untersuchung in der Klinik. Nach dem klinischen Bericht des Stadtkrankenhauses Offenbach/M. hatten beide Brüder, die kurz hintereinander aufgenommen wurden, bei sehr schlechtem Allgemeinzustand ein gross-lamellöses schuppendes Ekzem, das der Leinerschen Dermatitis zugerechnet wurde. Der zweite Bruder wurde nach fast 6monatigem Klinikaufenthalt geheilt entlassen. Die Mutter, (III, 2) die der Untersuchung gegenüber sehr wenig Entgegenkommen zeigte, hatte angeblich bei keiner Geburt Beschwerden. Die Menarche

soll mit 13 Jahren eingetreten sein. Die Menses waren angeblich immer normal. Auch ein Eingriff wurde negiert. Der Vater des Probandenkindes (III, 1) verbüßte zur Zeit der Untersuchung eine Gefängnisstrafe wegen «Lebensmittelkartenschiebungen». Er hat angeblich seine Frau oft misshandelt. Seine Geschwister und Eltern leben und sind klinisch unauffällig. Unter den Geschwistern und Eltern der Mutter des Probandenkindes



Sippe 3



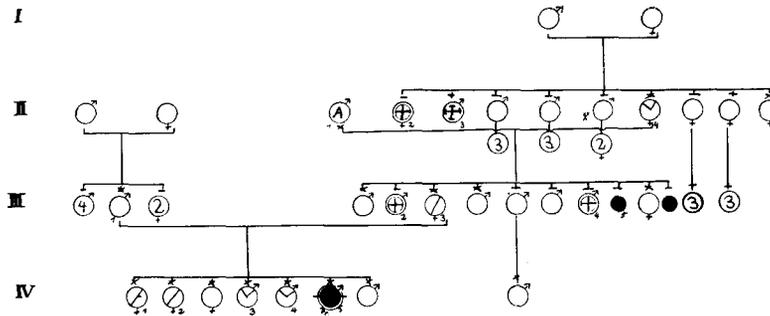
Sippe 4

liessen sich weder körperliche noch geistige Veränderungen nachweisen. Ein Anhaltspunkt für Blutsverwandtschaft der Eltern des Ausgangskindes ergab sich nicht. Die Mutter war zur Zeit der Geburt des mongoloiden Kindes 27 Jahre alt.

Sippe 5: S. 1740/40. Männlich, 8 Tage gelebt, mit der klinischen Diagnose «Mongolismus, angeborene Darmatresie und Gaumenspalte» gestorben. Sektionsbefund: Typischer Mongolismus, unreife verkümmerte Ohrmuscheln; Spaltung des weichen Gaumens und des Zäpfchens; vollständige Atresie des oberen Dünndarms an der Grenze von Jejunum und Ileum; hochgradige Dilatation des Jejunums; Defekt im Septum membranaceum

des Herzens; Hypertrophie des rechten Ventrikels; offenes Foramen ovale, geschlossener Ductus arteriosus; zweiklappiges Aortenostium; broncho-pneumonische Herdchen in beiden Lungenunterlappen.

Sechstes, von sieben Kindern einer Mutter, (III, 3) die in Fürsorgeerziehung gewesen und beschränkt ist. Die beiden ältesten Geschwister (IV, 1 u. 2) besuchen die Hilfsschule.



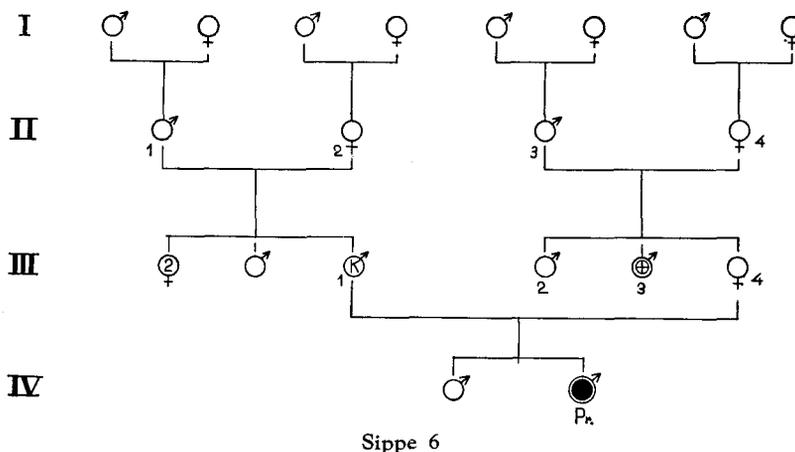
Sippe 5

Zwei Brüder des Probandenkindes (IV, 3 u. 4) zeigen auffällige Zahnanomalien. Die Geschwister und Eltern des Vaters sind ebenso wie dieser selbst (III, 1) klinisch unauffällig. Zwei Geschwister der Mutter (III, 2 u. 4) sind im Alter von 6 Wochen bzw. 5 Monaten gestorben. Die Mutter der Mutter hatte ausserdem im Jahre 1925 bzw. 1930 eine Fehlgeburt im dritten bzw. vierten Monat (III, 5 u. 6). Der Vater der Mutter ist wegen Alkoholismus von der Trinkerfürsorge betreut worden (II, 1). Bei der mütterlichen Grossmutter (II, 4) fand sich eine Hypoplasie des zweiten oberen Schneidezahnes wie bei den beiden Brüdern des Probandenkindes. Eine Schwester dieser Frau lebte nur einen Tag (II, 2), ein Bruder (II, 3) wurde im Jahre 1881 tot geboren. Nach Angabe der Mutter ist die Geburt des mongoloiden Kindes ebenso normal verlaufen wie diejenigen der Geschwister. Schwangerschaftsbeschwerden, Cyclusstörungen usw. bestanden nicht. Die Menarche war mit 13 Jahren eingetreten. Für Blutsverwandtschaft der Eltern ergab sich kein Anhaltspunkt.

Sippe 6: S. 1570/40. Männlich, 4 Tage gelebt, unter dauerndem Erbrechen und fehlendem Stuhl mit der klinischen Diagnose « Mongolismus bei Darmatresie » gestorben. Sektionsbefunde: Typischer Mongolismus bei auffälliger Mikrocephalie, Atresie des Duodenums im Bereich der Pars descendens, hochgradige Dilatation des Oesophagus, des Magens und des oral gelegenen Duodenalabschnittes mit Wandhypertrophie; Fettleber; bronchopneumonische Herdchen.

Zweites Kind einer auffällig kleinwüchsigen (148 cm, bei normaler Proportion) Mutter, deren Mutter (II, 4) ebenfalls sehr klein (145 cm) ist. Bei der Mutter des Probandenkindes (III, 4) besteht ausserdem eine deutliche Debilität. Der älteste Bruder der Mutter (III, 2) starb in der Heilanstalt Bernburg an Schizophrenie. Ein weiterer Bruder der Mutter (III, 3) starb im Alter von 8 Wochen. Der Vater des Probanden-

kindes (III, 1) verbüßte zur Zeit der Untersuchung eine Gefängnisstrafe wegen Diebstahls. Seine Geschwister und Eltern (II, 1 u 2) sind gesund. Auch der Vater der Mutter (II, 3) war unauffällig. Für Blutsverwandtschaft der Eltern des Probandenkindes ergab sich keine Unterlage. Die Menarche der Mutter trat mit 13 Jahren ein. Die Menses waren regelmässig und ohne Beschwerden. Bei der Geburt des Probandenkindes bestand erheblich mehr Fruchtwasser als bei der ersten Geburt. Die Mutter war zur Zeit der Geburt des mongoloiden Kindes 22 Jahre alt.



In den Sippen 1 und 4 ist das Probandenkind jeweils nach einer vorausgegangenen Fehlgeburt zur Welt gekommen. In Sippe 3 hatte die Mutter nach drei normalen Geburten eine Fehlgeburt. Diese Fehlgeburten könnten als Ausdruck einer «Dysplasie der Eizellen» angesprochen werden. Eine eindeutige Unterlage für die Annahme einer ovariellen Insuffizienz und damit einer dysplastischen Fruchtschädigung im Sinne Geyers konnte keinmal gewonnen werden.

Auch für die Annahme einer komplizierten Erbveranlagung für das Zustandekommen des Mongolismus entsprechend der Auffassung von Portius konnte eine verwertbare Unterlage nicht beigebracht werden. Befunde wie Debilität, Schizophrenie, Alkoholismus und Kriminalität in den Sippen 5 und 6 lassen sich auch in Sippen ohne Mongolismus häufig finden. Sie dürfen deshalb nicht überbewertet werden. Andererseits wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit nur 6 Sippen mit je einem frühverstorbenen mongoloiden Kind untersucht. Die geringe Zahl unserer Ausgangsfälle verbietet einen weitergehenden Schluss.

Grössere Untersuchungen zur Klärung der Erblichkeitsverhältnisse wie auch der Annahme einer «dysplastischen» Aetiologie des Mongolismus sind vor allem von Schröder (1937-1940) durchgeführt worden. Als Ergebnis dieser Untersuchungen kann festgestellt werden, dass sich weder für eine Erbveranlagung noch für ovarielle Insuffizienz und damit für die Annahme einer Plasmaschädigung bei den Müttern eindeutig beweisende Befunde beibringen liessen. Dies ist umso bemerkenswerter, als Schröder

Vergleichsuntersuchungen bei Gesunden durchführte, deren Ergebnis den Befunden in den Sippen und insbesondere bei den Müttern Mongoloider entsprach.

Demgegenüber haben die Befunde, die Klebanow (1948) bei Frauen erheben konnte, die nach längerer Amenorrhoe infolge Hormonbehandlung konzipiert und überraschend viele mongoloide Kinder geboren hatten, eindeutige Unterlagen für die Geyersche Hypothese gebracht. Im gleichen Sinne sprechen auch die Befunde von Benda und von Ingalls.

Andererseits hat V. Schneider unter Hanhart Sippen mit mehreren Fällen von Mongolismus gefunden. Hanhart (in der Schweiz) und Waardenburg (in Holland) fanden auch andere Fälle von Mongolismus unter den Nachkommen von Brüdern, bei denen man schwerlich « ovarielle Schäden » annehmen kann.

Ich habe deshalb selbst mehrfach (zuletzt 1953) die Auffassung vertreten, dass Mongolismus sowohl auf dem Boden einer « dysplasmatischen » Eizelle, als auch offenbar mutativ entstehen kann. Die vorgestellten Befunde bei mongoloiden Kindern mit letalen Septumdefekten lassen ebenfalls beide Möglichkeiten offen.

b) Septumdefekte ohne Begleitmissbildungen.

Unter den in den Jahren 1937-1939 in Frankfurt/Main vorzeitig verstorbenen, seziierten Kindern mit Herzmissbildung wurde 12mal der Tod durch einen mehr oder weniger ausgedehnten *Septumdefekt ohne Begleitmissbildungen* herbeigeführt. In 7 von diesen 12 Ausgangsfällen konnte die Anschrift der Eltern ermittelt und die Familie untersucht werden. Zur Erweiterung der Zahl der Ausgangsfälle und der sich aus der Sippenuntersuchung ergebenden Schlussfolgerungen sollen drei im Jahre 1940 zur Sektion gekommene Kinder mit berücksichtigt werden, deren Angehörige untersucht werden konnten. Bei diesen somit gewonnenen 10 Ausgangsfällen wurde 2mal allein ein Defekt der Pars membranacea, 6mal ein grosser Defekt des Ventrikelseptums und zweimal ein durchgehender Defekt der Ventrikel- und Antrumscheidewand vorgefunden. In jedem einzelnen Fall wurde neben einer möglichst ausgedehnten persönlichen Untersuchung der lebenden Sippenangehörigen ganz besonders nach Klinikunterlagen und vor allem nach Sektionsbefunden von verstorbenen Sippenmitgliedern gefahndet, da nur auf Grund von Sektionsunterlagen die fragliche klinische Diagnose Septumdefekt eindeutig geklärt werden kann.

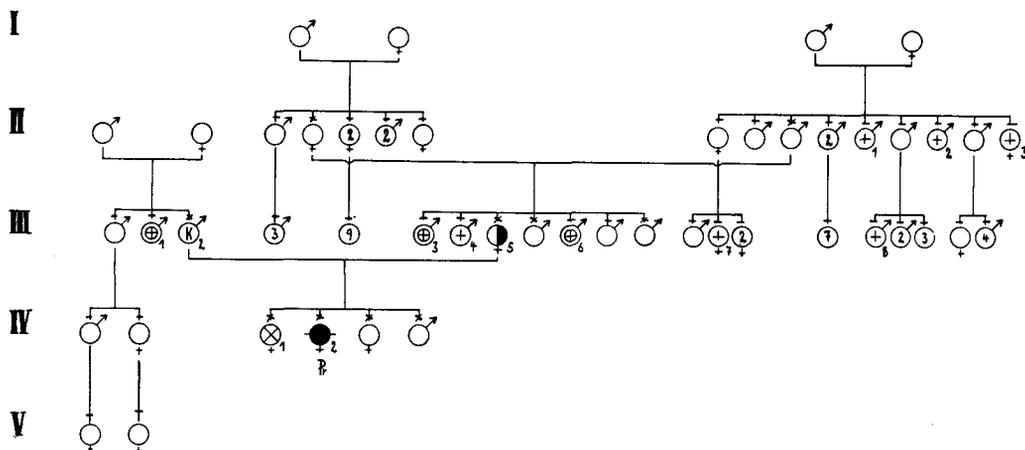
Die einzelnen Sippenbefunde ergaben:

Sippe 7: S. 581/38. Weiblich, 2 Tage gelebt, reif. *Sektionsbefund:* Pfenniggrosser Defekt des Septum ventriculorum des Herzens im Bereich der Pars membranacea. Hämatome der Valvula mitralis und tricuspidalis. Foramen ovale, Ductus arteriosus offen. Dilatation des re. Vorhofs. Hyperämie der weichen Hirnhäute. Fester Milztumor. Knochenkern vorhanden.

Zweites Kind seiner psychisch verlangsamten, leicht debilen Mutter (III, 5), deren klinische Untersuchung bei cyanotischen Lippen und leicht nach links verbreiteter Herzfigur ein systolisches Geräusch über der Herzspitze wie auch über dem Aorten- und Pulmonalostium ergab. Eine als Ursache in Frage kommende Erkrankung (Angina, Gelenkrheumatismus usw.) wurde nicht durchgemacht. Es haben vielmehr « schon immer »

Herzbeschwerden vorgelegen. Die Röntgenuntersuchung des Herzens ergab ein aortenkonfiguriertes, im ganzen schlaffes Herz.

Von den Geschwistern des Probandenkindes, deren klinische Untersuchung keine Unterlagen für Herzmissbildungen ergab, besucht die älteste, zur Zeit der Untersuchung 10 Jahre alte Schwester die Hilfsschule (IV, 1). Der Vater des Probandenkindes (III, 2) hat wegen Totschlags eine mehrjährige Zuchthausstrafe verbüsst. Unter den Geschwistern der Eltern sind III, 1 mit 10 Tagen, III, 3 mit 3 Monaten, III, 4 mit 1 Jahr und III, 6 mit



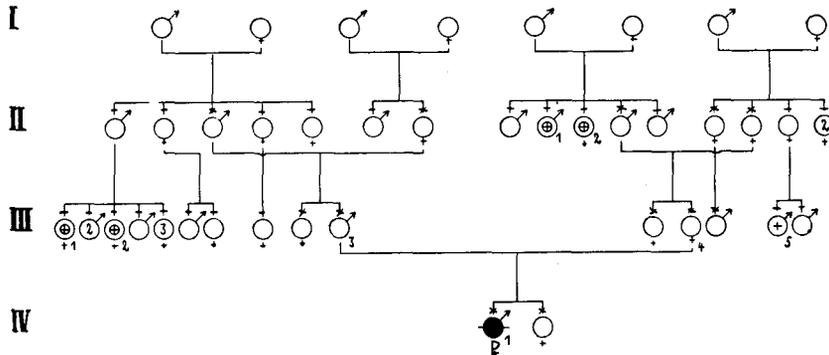
Sippe 7

5 Monaten an nicht geklärter Ursache gestorben. Weitere kleinverstorbene Kinder in der mütterlichen Sippe waren: II, 1 mit 7 Monaten, II, 2 mit 12 Jahren, II, 3 mit 13 Jahren, III, 7 mit 11 Monaten, III, 8 mit 7 Monaten. – Die Grosseltern des Probandenkindes, die in Westfalen und im Schwarzwald leben und gesund sein sollen, konnten nicht untersucht werden. Die drei lebenden Brüder der Mutter des Probandenkindes zeigten klinisch keine Besonderheiten. Für Blutsverwandschaft der Eltern des missbildeten Kindes fand sich keine Unterlage. Ebenso ist eine Schwangerschaftsschädigung der Mutter, die die Missbildung herbeigeführt haben könnte, nicht angegeben worden.

Sippe 8: S. 926/40. Männlich, 1 Tag gelebt, unreif. Sektionsbefund: Fast völliger Defekt der Pars membranacea des Ventrikelseptums des Herzens; Foramen ovale und Ductus arteriosus offen; partielle Atelektase bd. Lungen; Blutung der rechten Vena terminalis im Gehirn; Knochenkern nicht angelegt.

Erstes Kind klinisch gesunder Eltern (III, 3 u. 4), deren Herzuntersuchung lediglich bei der Mutter eine respiratorische Arrhythmie ergab. Eine im Jahre 1941 geborene Schwester des Probandenkindes zeigte im Alter von 6 Monaten keine Besonderheiten. Die klinische Untersuchung der Geschwister und der Eltern der Mutter ergab für Herzerkrankungen keine Unterlage. Die Mutter des Vaters ist mit 45 Jahren an nicht sicher geklärter Ursache verstorben. Ueber Herzerkrankungen oder Missbildungen in der wei-

teren Sippe konnte nichts angegeben werden. Der Vater des Vaters ist ebenso wie eine Schwester des Vaters klinisch unauffällig. Folgende kleinverstorbene Kinder wurden ermittelt: II, 1 mit 2½ Monaten, II, 2 mit 5½ Monaten, III, 1 mit 7 Tagen, III, 2 mit 4 Wochen, III, 5 mit 13 Jahren. Eine sichere Todesursache liess sich nicht ermitteln. Die Eltern des Probandenkindes sind nicht miteinander blutsverwandt. Während der



Sippe 8

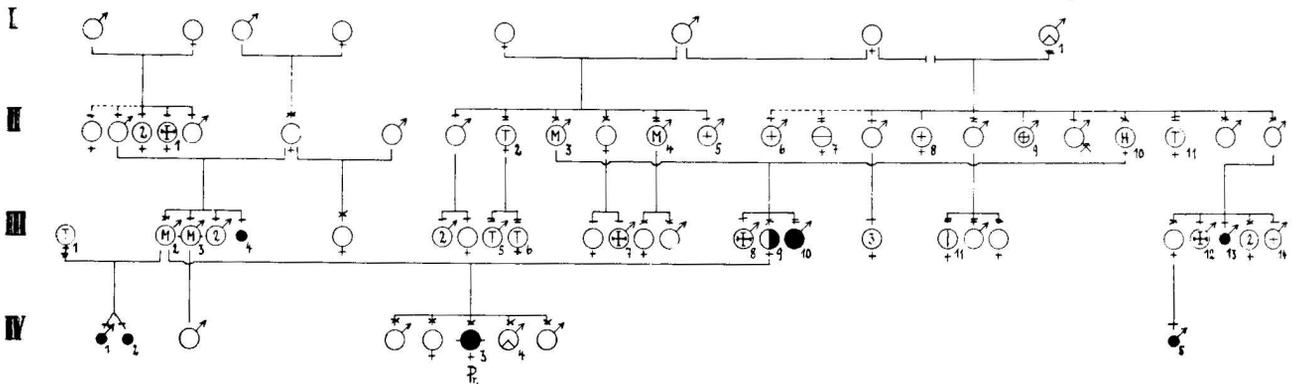
Schwangerschaft, die zu dem missbildeten Kind führte, machte die Mutter eine leichte Angina, bei der auch Herztropfen gegeben wurden, durch. Für äussere Schädigungen der Mutter fehlt eine Unterlage.

Sippe 9: S. 1569/38. Weiblich, 8 Wochen gelebt. Entsprechend dem Lebensalter sehr grosses Herz mit grossem Defekt im Ventrikelseptum; dadurch bedingt zusammenhängende Mitral-Tricuspidalklappe mit Bildung von insgesamt 4 Klappenzipfeln und Papillarmuskeln; Dilatation besonders des rechten Vorhofs; Hypertrophie des rechten Ventrikels; sehr kurze Chordae tendineae; Foramen ovale teilweise offen, Ductus arteriosus geschlossen.

Drittes von 5 Kindern, von denen ein jüngerer Bruder (IV, 4) im Alter von fünf Monaten an einem eingeklemmten Hodenbruch operiert wurde. Zeichen von Fehlbildungen des Herzens fanden sich bei den übrigen Kindern nicht. Der Vater, (III, 2) der in erster Ehe mit einer später an Tuberkulose verstorbenen Frau (III, 1) verheiratet war, die ausser einem im 5. Monat ausgestossenen Zwillingsspaar (IV, 1 u. 2) keine Kinder hatte, ist bis auf eine mehrfache Magengeschwürskur gesund gewesen. Ein jüngerer Bruder des Vaters (III, 3) ist an den Folgen eines durchgebrochenen Magengeschwürs gestorben. Die Sektion ergab keine Unterlage für eine Fehlbildung des Herzens. Die klinische Untersuchung der Mutter (III, 9) des Probandenkindes ergab bei deutlicher Akrocyanose ein systolisches Geräusch über der Herzspitze und auch über dem Sternum. Subjektiv wurden Atemnot beim Treppensteigen und gelegentlich Nykturie angegeben. Der Aufforderung zur Röntgenuntersuchung wurde nicht Folge geleistet. Die Untersuchung der Mutter der Mutter (II, 10) ergab einen dekompensierten Hochdruck mit Beinödemen und mässiger Akrocyanose. Wegen starker Adipositas waren die sehr leisen Herztöne

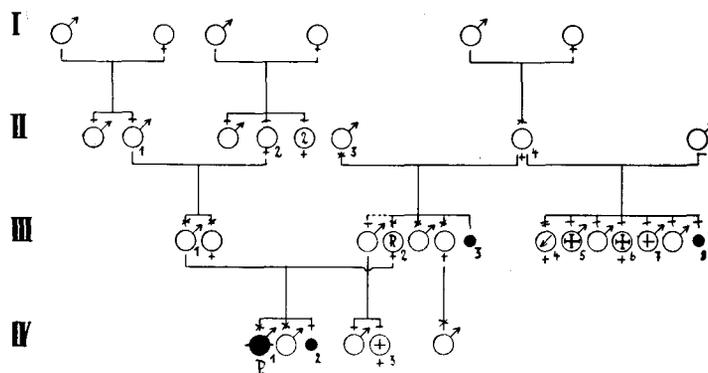
nicht einwandfrei zu beurteilen. Eine Röntgenuntersuchung wurde abgelehnt. Diese Frau hatte ausser der Mutter des Probandenkindes im Jahre 1914 eine Frühgeburt im 7. Schwangerschaftsmonat (III, 8) und im Jahre 1916 einen Sohn (III, 10), der nach standesamtlicher Eintragung an angeborenem Herzfehler mit Blausucht im Alter von sechs Wochen gestorben ist. Eine Sektionsunterlage fehlt. Unter den Geschwistern der mütterlichen Grossmutter sind II, 6 mit sechs Jahren, II, 8 mit einem Jahr, II, 9 mit fünf Monaten an unbekannter Ursache und II, 11 mit 18 Jahren an Tuberkulose verstorben. Eine Schwester der mütterlichen Grossmutter (II, 7), die verstorben ist, soll geisteskrank gewesen sein. Eine Diagnose war nicht zu erhalten. Eine Nichte der mütterlichen Grossmutter (III, 11) ist Epileptikerin. Unter den Nachkommen des jüngsten Bruders der mütterlichen Grossmutter ist III, 12 im Jahre 1926 tot zur Welt gekommen, III, 13 im Jahre 1927 im fünften Schwangerschaftsmonat ausgestossen worden und III, 14 mit zwei Jahren verstorben. Sektionsunterlagen fehlen, ebenso wie bei einer Fehlgeburt (IV, 5) im fünften Monat, die deren älteste Schwester im Sommer 1942 durchmachte. Der Vater der mütterlichen Grossmutter (I, 1) ist an den Folgen einer Leistenbruchoperation mit 50 Jahren gestorben. Ein Sektionsbefund fehlt. In der weiteren Sippe fanden sich bei dem mütterlichen Grossvater (II, 3) und einem jüngeren Bruder von diesem (II, 4) chronische Gastritida. Eine Schwester des mütterlichen Grossvaters (II, 2) starb ebenso wie ihre beiden Kinder (III, 5 u. 6), die bereits mit acht bzw. zwei Jahren starben, an Tuberkulose. II, 5 starb mit fünf Jahren, II, 1 wurde im Jahre 1877 tot geboren. Die väterliche Grossmutter des Probandenkindes hatte im Jahre 1898 eine Fehlgeburt. (III, (III, 4). Für Blutsverwandschaft der Eltern des Probandenkindes ergaben die Sippen-erhebungen keine Unterlage. Eine äussere Einwirkung während der normal verlaufenen Schwangerschaft, durch welche die letale Missbildung des Probandenkindes herbeigeführt sein könnte, wurde nicht angegeben.

Sippe 10: S. 1950/38. Männlich, unreif, 36 cm lang, Totgeburt. Sektionsbefund: Völliger Defekt des Kammerseptums, Atelektase beider Lungen, Ductus arteriosus offen. Knochenkern nicht vorhanden. Viergelappte rechte Lunge.



Sippe 9

Erstes Kind klinisch gesunder Eltern (III, 1 u. 2). Die Mutter war lediglich mehrfach an Nierenbeckenentzündung erkrankt. Ein später geborener Knabe ist gesund. Im Jahre 1941 hatte die Mutter ausserdem eine Fehlgeburt im dritten Monat (IV, 2). Von den Grosseltern ist der mütterliche Grossvater (II, 3) bereits im Jahre 1911 an unbekannter Ursache gestorben. Die mütterliche Grossmutter hatte nach vier normalen Geburten



Sippe 10

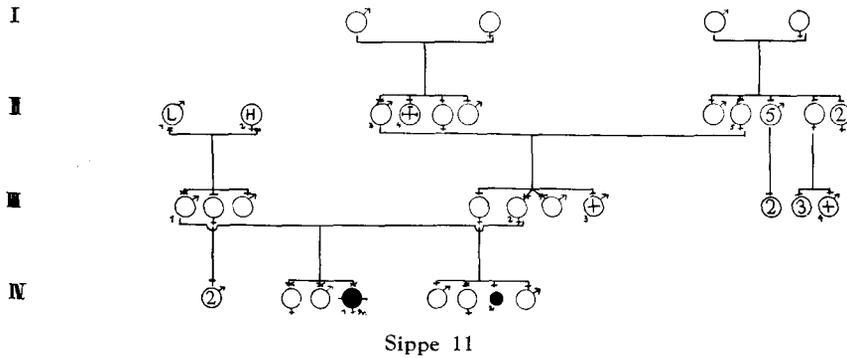
im Jahre 1911 in der ersten Ehe eine Fehlgeburt im vierten Monat (III, 3) und in ihrer zweiten Ehe nach einer Tochter, die mit 20 Jahren Selbstmord beging (III, 4), u.a. zwei Totgeburten (III, 5 u. 6) in den Jahren 1914 und 1920 sowie einen mit elf Monaten verstorbenen Sohn (III, 7) und im Jahre 1926 eine Fehlgeburt im vierten Monat (III, 8). In der väterlichen Sippe konnten keinerlei Anomalien oder Besonderheiten festgestellt werden. Die Eltern des Probandenkindes sind nicht nachweisbar miteinander blutsverwandt. Die Schwangerschaft, die zu dem missbildeten Kind führte, verlief komplikationslos. Das Fruchtwasser war nicht vermehrt. Für äussere Schädigungen fand sich keine Unterlage.

Sippe 11: S. 390/39. Weiblich, vier Monate gelebt. *Sektionsbefund*: Grosser Defekt im Septum ventriculorum. Rechtsseitige Dilatation und Hypertrophie. Foramen ovale und Ductus arteriosus offen. Mässige [Stauung in Leber, Lunge, Milz und Nieren. Bronchopneumonische Herde in den paravertebralen Lungenabschnitten.

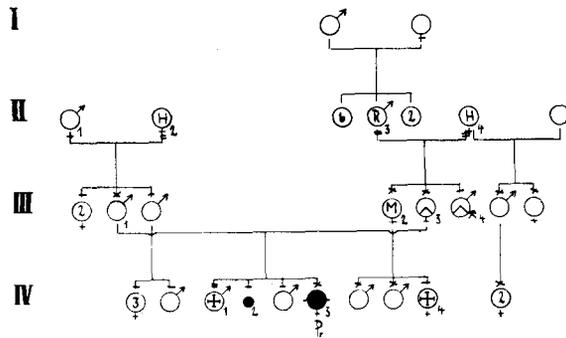
Drittes und jüngstes Kind klinisch unauffälliger Eltern. Die beiden zuerst geborenen Kinder zeigen keine Anzeichen von Herzanomalien. Die Mutter hatte ausser einem gesunden Zwillingbruder und einer klinisch gesunden Schwester, die im Jahre 1928 eine Fehlgeburt (IV, 2) durchmachte, einen mit drei Jahren an Diphtherie verstorbenen Bruder (III, 3). Von den Grosseltern des missbildeten Kindes starb nach standesamtlicher Auskunft der väterliche Grossvater mit 49 Jahren an einer Pneumonie (II, 1) und dessen Frau mit 50 Jahren an Herzasthma (II, 2). Die Eltern der Mutter des missbildeten Kindes sind klinisch gesund. Nach dem mütterlichen Grossvater ist im Jahre 1869 eine Totgeburt zur Welt gekommen (II, 4). In der weiteren Sippe fand sich noch ein Kind (III, 4), das

mit zwölf Jahren an unbekannter Ursache verstorben ist. Über Anzeichen von Herzmissbildungen liess sich in der Sippe nichts nachweisen. Die Eltern des Probandenkinds sind nicht nachweisbar miteinander blutsverwandt. Die Geburt und die Schwangerschaft, die zu dem missbildeten Kind führten, unterschieden sich nicht von den vorausgegangenen.

Sippe 12: S. 644/39. Erwas zu früh geborenes Mädchen, das sechs Stunden nach der Geburt starb. Sektionsbefund: Grosser Defekt des Ventrikelseptums; Klappenhämatome an der Mitralis und mehrere an der Tricuspidalis; Foramen ovale und Ductus arteriosus offen; teilweise Atelektase beider Lungen, Aplasie der Gallenblase.



Sippe 11

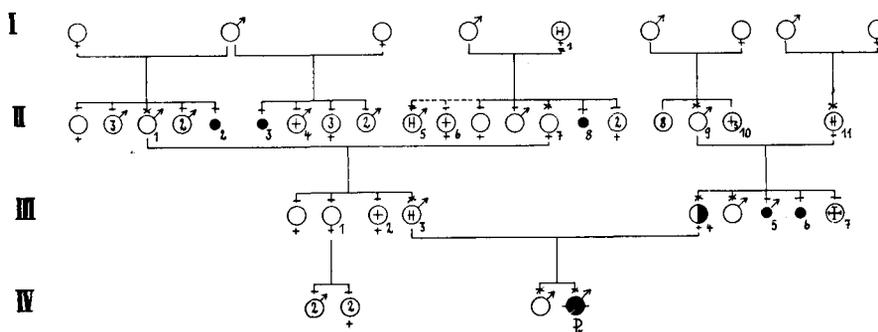


Sippe 12

Dem missbildeten Kind, das im 47. Lebensjahr der Mutter geboren wurde und ebenso wie ein fünf Jahre vorher geborener, gesunder Knabe durch Sectio entbunden wurde, war im Jahre 1931 ein totgeborener Knabe (IV, 1) und im Jahre 1933 eine Fehlgeburt (IV, 2) vorausgegangen. Die Totgeburt wurde nicht seziiert. Von den Geschwistern der Mutter (III, 3), die im Jahre 1925 wegen Nabelbruch operiert worden ist und ausser zwei Sektioentbindungen wegen «Herzschwäche» in ärztlicher Behandlung war, starb die ältere Schwester an Darmkrebs (III, 2). Der jüngere Bruder, der angeblich seit der Jugend an Leistenbruch litt, fiel im ersten Weltkrieg (III, 4). Der Vater des missbildeten Kindes

ist ebenso wie seine Geschwister klinisch gesund. Von den Eltern des Vaters starb die Mutter (II, 2) mit 70 Jahren angeblich an Herzschlag. Die Mutter der Mutter (II, 4) ist mit 59 Jahren an einem akuten Herztod, ihr Mann (II, 3) mit 50 Jahren an einer Nierensteinoperation gestorben. Für Blutsverwandschaft der Eltern des Probandenkindes ergab die Sippenerhebung keine Unterlage, ebenso nicht für schwere Herzmissbildungen. Wenn auch die Schwangerschaft, die zu dem missbildeten Kind führte, erst im 47. Lebensjahr der Mutter bestand, so hatte die Mutter doch keine erheblicheren Beschwerden als bei der fünf Jahre früheren Schwangerschaft, die mit der Geburt eines gesunden Knaben endete. Eine äussere Schädigung während der Schwangerschaft oder eine Fruchtwasser vermehrung bei der Geburt bestanden nicht.

Sippe 13: S. 786/40. Männlich, unreif, zwei Tage gelebt. *Sektionsbefund*: Pfenniggrosser Defekt an Stelle des Pars membranaceae und der benachbarten Teile des Septum ventriculorum. Geringe Hypertrophie des linken Herzventrikels; geringe Atelektase beider Lungen. Ductus arteriosus offen; Hypoplasie der Thymusdrüse; Harnsäureinfarkte in beiden Nieren.



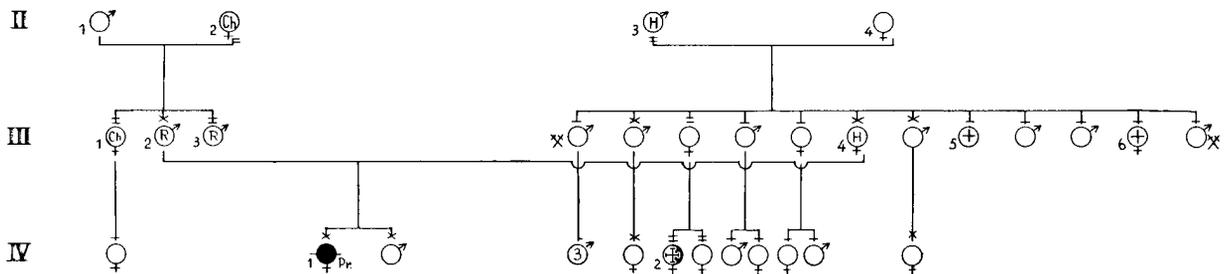
Sippe 13

Zweites Kind nach einem drei Jahre älteren gesunden Bruder. Die Untersuchung der Mutter (III, 4) ergab ein systolisches Geräusch über der Herzspitze und dem Sternum. Die Röntgenuntersuchung deckte einen stark vorspringenden Pulmonalbogen als Ausdruck einer Hypertrophie des rechten Ventrikels und eine differenzierte Dilatation der Aorta auf. Eine sichere Ursache für diese Veränderungen, die sich auch in Atemnot bei Anstrengungen äussern, konnte nicht angegeben werden. Im 16. Lebensjahr wurden angeblich kurz hintereinander zwei Halsentzündungen durchgemacht. Eine klinische Behandlung erfolgte nicht. Bei dem Vater unseres Probandenkindes (III, 3) bestand eine leichte Blutdruckerhöhung (mit 30 Jahren 135/85); er soll gelegentlich, besonders bei Aufregungen, « Herzanfälle » haben. Eine ältere Schwester des Vaters starb im Alter von zwölf Jahren an den Folgen einer Kinderlähmung (III, 2). Von zwei weiteren Schwestern des Vaters wurde die jüngere, die vier gesunde Kinder hat, an einer Struma operiert (III, 1). Die Mutter hat einen lebenden gesunden Bruder. Ausserdem hatte ihre Mutter in den Jahren 1916 u. 1922 je eine Fehlgeburt im vierten Monat (III, 5 u. 6), sowie im

Jahre 1924 eine Totgeburt unbekanntes Geschlechts (III, 7). Über Körperveränderungen bei diesen nicht lebensfähigen Kindern war nichts zu erfahren. Die Mutter der Mutter selbst (II, 11) starb angeblich an « Schlaganfall ». Der Vater der Mutter lebt; er hatte angeblich acht lebende Geschwister und fünf (II, 10), die im Alter von ein bis zwei Jahren verstorben sein sollen. Genaue Angaben des im kroatischen Grenzgebiet liegenden Pfarramtes waren nicht zu erhalten. Die Eltern des Vaters des Probandenkindes, von denen die Mutter (II, 7) an einer Struma operiert wurde, leben in Tirol und sind angeblich gesund. Unter ihren Geschwistern und Halbgeschwistern sind II, 4 u. 6 mit je einem Jahr an unbekannter Ursache und II, 5 mit vierzig Jahren an « Herzasthma » verstorben. II, 2, 3 u. 8 waren Fehlgeburten im zweiten bis vierten Monat. Unter den Grosseltern des Probandenkindes soll I, 1 an « Herzasthma » gelitten haben. Eine Blutsverwandtschaft der Eltern des Probandenkindes war nicht nachweisbar. Schwangerschaftsbeschwerden oder Fruchtwasservermehrung bestanden nach Angabe der Mutter bei ihren beiden Geburten nicht.

Sippe 14: S. 1580/40. Weiblich, dreizehn Tage gelebt. Sektionsbefund: Grosser Defekt des Kammerseptums. Hypertrophie und Dilatation des rechten Herzventrikels. Partielle Atelektase beider Lungen. Geringer Erguss in Pleura- und Bauchhöhle. Offenes Foramen ovale, offener Ductus arteriosus. Stauungsleber. Histologisch in der Milz kleine Blutbildungsherde. Klinisch war neben Verdacht auf Herzmissbildung auch Erythroblastose mit Lebervergrößerung angenommen worden. Im Blutbild waren auf 100 Leukozyten 16 Erythrozyten gekommen.

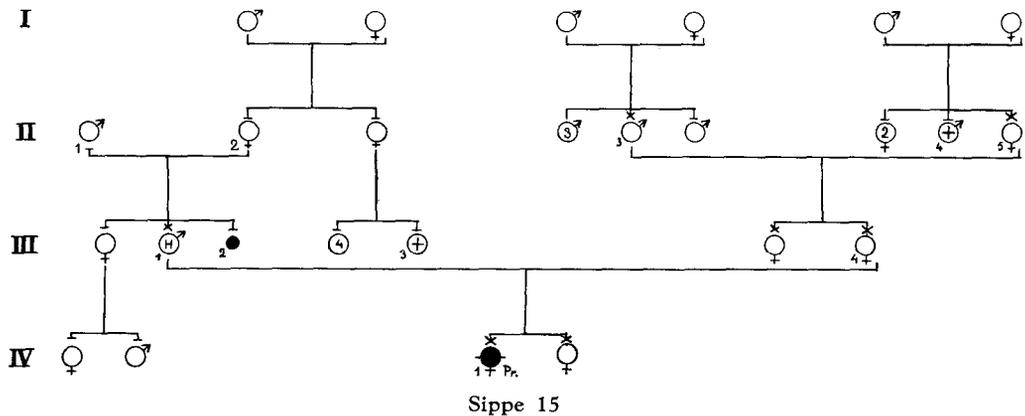
Erstes Kind klinisch unauffälliger Elter, von denen der Vater (III, 3) im Jahre 1939 wegen eines Nierensteines, der spontan abging, in der Chirurgischen Universitätsklinik Frankfurt/Main behandelt wurde. Die Mutter (III, 4) leidet unter Atemnot beim Treppensteigen und zeitweiliger Nykturie. Die klinische Untersuchung ergab ein systolisches Geräusch über der Herzspitze. Das Röntgenbild des Herzens zeigte ein Mitralherz mit Vergrößerung des Pulmonalabschnittes. Von den elf Geschwistern der Mutter sind zwei (III, 5 u. 6) im Alter von drei bzw. zwei Jahren an unbekannter Ursache verstorben. Eine Schwester der Mutter hat im Jahre 1932 ein Mädchen geboren, das bereits zwei Stunden nach der Geburt starb und nach standesamtlicher Eintragung an « angeborener Herzschwäche » zugrunde ging (IV, 2). Ein Sektionsbefund liegt nicht vor. Unter den



Sippe 15

Geschwistern des Vaters wurde die Schwester (III, 1) an Gallensteinen operiert und der Bruder (III, 3) wegen Nierensteinen klinisch behandelt. Die Mutter des Vaters (II, 2) ist einmal wegen Gallensteinen und einmal wegen Magenverwachsungen im Krankenhaus Wurzen (Sa) operiert worden. Der Vater der Mutter starb mit 65 Jahren angeblich an Herzschlag (II, 3). Für Blutsverwandschaft der Eltern des Probandenkindes fand sich keine Unterlage. Die Schwangerschaft, die zu dem missbildeten Probandenkind führte, und die Fruchtwassermenge waren nach Angabe der Mutter normal.

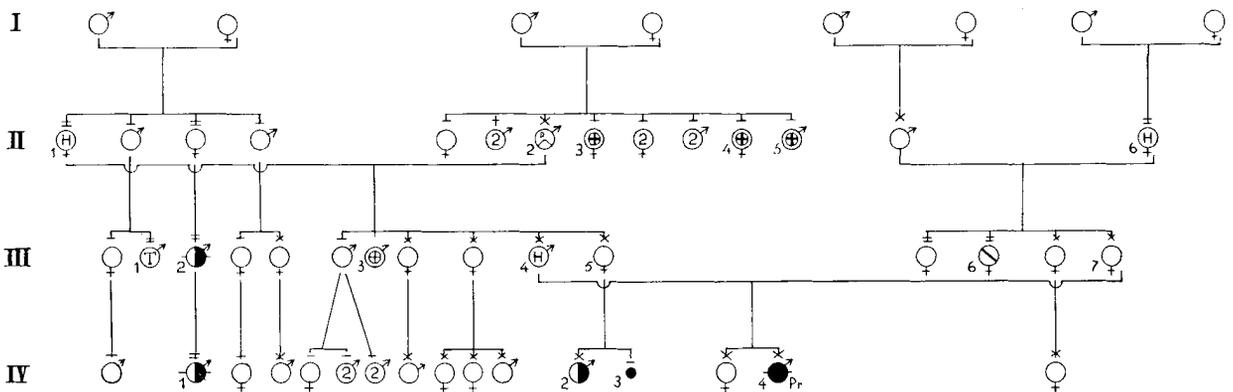
Sippe 15: S. 1458/38. Unreif, 42 cm lang. Sektionsbefund: Macerierte weibliche Totgeburt mit grossem Defekt des Ventrikel- und des Vorhofseptums. Offenes Foramen ovale, Ductus arteriosus und Nabelgefässe durchgängig. Knochenkern nicht vorhanden; Knorpelknochengrenzen scharf; doppelseitiger Hydrothorax und völlige Atelektase beider Lungen.



Erstes Kind der Mutter, (III, 4) die bis auf eine chronische Gastritis gesund ist und inzwischen noch ein gesundes Kind geboren hat. Der Vater des missbildeten Kindes (III, 1) leidet unter leichten Zeichen von Kreislaufdekompensationen bei einem leisen systolischen Geräusch über der Herzspitze. Nach dem Vater hatte dessen Mutter im Jahre 1920 noch eine Fehlgeburt im fünften Monat (III, 2). Eine Schwester der väterlichen Grossmutter hatte neben vier normalen Geburten im Jahre 1910 eine Totgeburt (III, 3). Von den Grosseltern des missbildeten Kindes starb der Vater des Vaters (II, 1) mit 40 Jahren an einem Herzschlag. Die übrigen Grosseltern leben und sind klinisch gesund. Ein Bruder (II, 4) der mütterlichen Grossmutter starb mit zwölf Jahren, angeblich nach einer Blinddarmoperation. Für Blutsverwandschaft der Eltern des Probandenkindes ergaben die Sippenerhebungen keinen Anhaltspunkt. Während die zweite Geburt der Mutter nach normalem Schwangerschaftsverlauf von keiner Fruchtwasservermehrung begleitet war, hat die Mutter während der ersten Schwangerschaft, die zu dem missbildeten Kind führte, im 3. und 4. Monat starke Blutungen, die eine Krankenhausaufnahme nötig machten, durchgemacht. Die Geburt des bereits abgestorbenen Kindes ging mit « enorm viel » Fruchtwasser einher.

Sippe 16: S. 1642/38. Reifer Knabe, zwei Tage gelebt. Sektionsbefund: Vollständige Aplasie der Herzzwischenwand (Cor biloculare) mit einem gemeinsamen Arterienstamm anstelle der Aorta- und der Pulmonalklappe; Knochenkern vorhanden; Nabelgefäße durchgängig; Harnsäureinfarkte in beiden Nieren.

Zweites Kind der klinisch gesunden Mutter (III, 7). Eine ältere Schwester ist gesund. Der Vater des Kindes (III, 4) leidet seit einem Gelenkrheumatismus im Jahre 1930 an einem Mitralfehler mit einem systolischen Geräusch über der Herzspitze. In der mütterlichen Sippe war eine ältere Schwester der Mutter wegen Schizophrenie in Anstaltsbehandlung (III, 6). Die mütterliche Grossmutter ist mit vierzig Jahren nach einer Appendektomie gestorben. Sie soll herzleidend gewesen sein (II, 6). In der väterlichen Sippe hat die jüngste Schwester des Vaters (III, 5), die klinisch und röntgenologisch keine Zeichen von Herzmissbildungen erkennen liess, einen im Jahre 1927 geborenen Sohn (IV, 2), bei dem neben Akrocyanose ein systolisches Geräusch über der Herzspitze und besonders auch über dem Sternum besteht und der an Strabismus convergens leidet. Im Jahre 1929 hatte diese Frau noch eine Fehlgeburt im vierten Monat (IV, 3). Die übrigen lebenden Geschwister des Vaters und deren Kinder sind klinisch unauffällig. Ein Bruder des Vaters (III, 3) starb mit drei Wochen an unbekannter Ursache. Von den Eltern des Vaters starb die Mutter nach standesamtlicher Angabe an Wassersucht und Herzschwäche (II, 1). Eine Sektion wurde nicht durchgeführt. Der väterliche Grossvater (II, 2) litt jahrelang an Diabetes und an Leistenbruch. Unter seinen Geschwistern starben II, 3 mit drei Wochen, II, 4 mit vier Monaten und II, 5 mit zwei Tagen. In der Sippe der väterlichen Grossmutter konnte ein Neffe der Grossmutter ermittelt werden (III, 2), der im Jahre 1931 in der Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt/Main verstarb und seziiert wurde. Nach dem Sektionsbefund bestand ein linsengrosser Defekt des Septum membranaceum in der Gegend des Foramen ovale. Der einzige Sohn dieses Mannes (IV, 1) starb im Jahre 1939 im Alter von acht Jahren an einer Otitis media in der Universitäts-Ohrenklinik Frankfurt-Main. Die Sektion deckte neben einer schweren eitrigen Meningitis der Hirnbasis Pyocephalus aller Hirnventrikel, Hirnschwellung bei Zustand



Sippe 16

nach frischer Radikal-Operation des linken Mittelohres, einen falschen Sehnenfaden im linken Herzventrikel und eine Verkürzung des dazugehörigen Mitralklappenteiles auf. In der weiteren Sippe ist III, 1 mit fünfzehn Jahren an einer tuberkulösen Meningitis gestorben. Einen Hinweis auf Blutsverwandtschaft der Eltern des Probandenkindes ergab der Sippenbefund nicht. Beide Geburten der Kindesmutter waren schwer. Die Fruchtwassermenge war nach normalem Schwangerschaftsverlauf nicht vermehrt.

Aus diesen Sippenbefunden ist zunächst bemerkenswert, dass zweimal (Sippe 7 und 13) die Mutter deutliche Zeichen einer Kreislaufdekompensation aufwies. Die Vorgeschichte ergab für die Annahme eines erworbenen Herzfehlers keine beweisende Unterlage. Der klinische Befund spricht zumindest nicht gegen einen (angeborenen) Septumdefekt. Im beiden Fällen kann deshalb eine Erbanlage die Ursache des isoliert auftretenden Septumdefektes sein. In zwei weiteren Sippen (9 und 16) möchte ich darüber hinaus der Erbveranlagung eine besondere Bedeutung zuerkennen. Fanden sich doch in beiden Sippen klinisch und in Sippe 16 auch durch Sektion sichergestellte Befunde, die für Anomalien bei der Herzentwicklung sprechen.

Es scheint somit bestimmte Gene (ob ein Gen allein oder mehrere ist noch nicht zu entscheiden) für Herzmissbildungen, insbesondere für Septumdefekte zu geben, die offenbar in ihrer Manifestierung Schwankungen unterworfen sind. Neben schwersten letalen Missbildungsformen kann es dabei auch zu leichten Scheidewandanomalien (vergl. III, 2 in Sippe 16) kommen, die erst durch Sektion aufgedeckt werden. Auf der anderen Seite ist es aber durchaus möglich, dass das gleiche Gen zu einer so schweren Missbildung führt, dass das von ihr betroffene Individuum bereits vor der Geburt abstirbt und als Frühgeburt oder sogar schon als Fehlgeburt ausgestossen wird. Wenn auch im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen in *allen* Sippen in ganz besonderem Masse auf Totgeburten und Fehlgeburten geachtet wurde, kann doch festgestellt werden, dass im Umkreis von Kindern mit Septumdefekt besonders da, wo eine Erbveranlagung wahrscheinlich ist (Sippe 9, 13 und 16), Fehlgeburten offenbar häufiger als sonst auftreten. Falls die Untersuchung solcher Fehlgeburten in Zukunft tatsächlich Unterlagen für ganz schwere, bereits früh-letale Missbildungen ergeben sollte, so wäre auch der Befund in Sippe 10 mit mehreren Totgeburten und Fehlgeburten ebenso auch der Befund in Sippe 12 als Unterlage für die Annahme einer erblichen Entstehung von Herzmissbildungen verwertbar. Der kurz nach der Geburt verstorbenen Base des Probandenkindes in Sippe 14 könnte dann jedenfalls auch eine Bedeutung zukommen.

Aus allen wiedergegebenen Sippenbefunden geht aber hervor, dass unsere heutigen Unterlagen über die Kenntnis des Anteils der Erbveranlagung bei der Entstehung von Herzmissbildungen deshalb noch so gering sind, weil wir noch zu wenig durch Sektion gesicherte Unterlagen besitzen. Alle Fragen, die mit der Annahme einer erblichen Entstehung von Herzmissbildungen zusammenhängen, stützen sich deshalb zumeist nur auf wenige objektive Befunde und müssen mehr oder weniger hypothetisch bleiben. Trotzdem scheinen mir die im Umkreis von Kindern mit Septumdefekt des Herzens gefundenen Häufungen von Herzerkrankungen von kleinverstorbenen Kindern und auch von Fehlgeburten eine Unterlage dafür zu sein, dass der Erbveranlagung bei den angeborenen Herz-

missbildungen wahrscheinlich eine grössere Bedeutung zukommt, als wir das heute glauben. In den 10 Sippen mit Septumdefekten ohne Begleitmissbildung ist 2mal die erbliche Entstehung der letalen Missbildung sehr wahrscheinlich (Sippe 9 und 16) und zweimal (Sippe 7 und 13) weniger wahrscheinlich. In Sippe 10, 12 und 14 könnte sie ausserdem noch in Erwägung gezogen werden. Angaben über Schwangerschaftsschädigungen (Trauma Röntgen, Infekt u.a.), durch die ein Septumdefekt erklärt werden könnte, wurden nicht gemacht.

Bei der geringen Zahl der selbst erhobenen Befunde ist die Beantwortung der Frage nach der Entstehung letaler Septumdefekte nur teilweise möglich. Zukünftige Untersuchungen, die sich auf breitere Sektionsunterlagen stützen können, werden vermutlich den Erbbeweis von Septumdefekten häufiger zu führen vermögen, als dies in den vorliegenden Untersuchungen möglich war. Es sei deshalb in diesem Zusammenhang auf die bisherigen Beobachtungen über familiär gehäufte Septumdefekte hingewiesen.

Von Strohhofer wurde unter den Missbildeten der Münchener Frauenklinik ein wahrscheinlich erbgleiches Zwillingsspaar mit gleichartigem Septumdefekt erwähnt. In der Diskussion einer anderen Zwillingssbeobachtung hat Rössle eine Mitteilung von Feyrter wiedergegeben, nach der von einem PZ-Paar der Knabe einen Septumdefekt neben Gaumenspalte, Polydaktylie und Cystenniere aufwies, während die Sektion des Mädchens nur eine Hufeisenniere aufdeckte. Brömser konnte zwei sezierte Brüder beobachten, von denen der eine neben einem grossen Septumdefekt und Hypertonie des Herzens eine Transposition der grossen Gefässe und eine Hypoplasie der Pulmonaris bei gleichzeitig bestehender Endocarditis an der Mitralis und der andere eine bleistiftgrosse runde Oeffnung im Ventrikelseptum neben einer Endocarditis der Mitral- und Aortenklappe aufwies. Unter zwölf Geschwistern, die Cooper und Englenot (nach Gänsslen u. Mitarb.) beobachten konnten, ergab die Sektion bei zwei Brüdern einen Ventrikel-Septumdefekt, eine Isthmusstenose der Aorta mit Aorten-Erweiterung und Offenbleiben des Foramen ovale sowie des Ductus arteriosus (Botalli).

Die geringe Zahl der bisherigen Zwillingssbeobachtungen mit Missbildungen des Herzens geht auch daraus hervor, dass L. Gedda in seinen umfassenden Zwillingsswerk die Fehlbildungen des Herzens auf 1½ Seiten (S. 682-683) abhandeln konnte.

Unter den von Gedda zusammengestellten Zwillingssbefunden verdienen an dieser Stelle hervorgehoben zu werden.

1. Das bereits in der ersten Mitteilung erwähnte männliche Zwillingsspaar, das v. Verschuer und später Claussen klinisch untersuchten, mit (lebensfähigem) Septumdefekt und phänotypisch unterschiedlicher Oberkieferspalte.

2. Das von Ginstra und Tosti beschriebene erbgleiche Zwillingsspaar mit konkordantem Cor biloculare.

Die Beobachtungen von Ullrich, Smith, Weidenmüller, Rabe und Schulz, von Knorre, Campbell und Mac Clintock betreffen keine sichergestellten Septumdefekte.

Im ganzen ist die bisherige Zwillingsspathologie der leichten und besonders der schweren Septumdefekte noch so gering, dass sie nicht zu einer Aussage über den Anteil von Erbe und Umwelt in ihrer Aetiologie berechtigen kann. Eine weitere Sammlung von Zwillingss-

befunden ist deshalb in Zukunft noch ebenso nötig wie grössere und ausgedehntere Familienuntersuchungen.

Die Frage des Erbgangs genbedingter Septumdefekte des Herzens scheint mir nach den bisherigen Mitteilungen in der Literatur wie nach den in den oben beschriebenen Familien erhobenen Befunden dahingehend schon jetzt beantwortet zu sein, dass, wie bei vielen anderen erblichen Missbildungen, dominante Gene mit geringer Penetranz vorherrschen. Man wird deshalb in erster Linie einen *unregelmässig dominanten Erbgang* erwarten dürfen.

Wie gross die Anzahl der durch ein krankhaftes Gen bedingten Herzseptumdefekte im Verhältnis zur Gesamtzahl aller Fehlbildungen der Herzscheidewand ist, kann nach der geringen Zahl der bisher beobachteten entsprechenden Missbildungen, die durch Sektion gesichert sind, nicht entschieden werden. Es scheint aber die Erbveranlagung für die Entstehung von Septumdefekten, trotz der noch zu besprechenden tierexperimentellen Befunde über nichterbliche Herzfehlbildungen wie über solche bei menschlichen Embryopathien, offenbar eine grössere Rolle zu spielen, als uns dies bisher bekannt war. Als Stütze hierfür sei auch auf den Befund in der in der früheren Mitteilung angeführten Sippe 3 hingewiesen, in der unter zwei seziierten Geschwistern das eine allein einen *Septumdefekt* und das andere neben einem *völligen Fehlen des Septums* noch eine schwere *Spaltbildung* und Entwicklungsstörung des *Neuralrohres* aufwies.

Ein solcher Befund spricht dafür, dass es Gene gibt, die auf mehrere Organsysteme zusammen oder abwechselnd wirken können, und dass offenbar das *Herzseptum* einen besonders günstigen *Lokalisationsort* solcher *polyphänen Gene* im weitesten Sinne darstellt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sprechen im gleichen Sinne beispielsweise die Befunde in Sippe 1 der früheren Mitteilung mit Herzmissbildungen neben Oberkieferpalten. Als besonders bedeutsam sind hier aber auch die Zwillingsbefunde Claussens zu nennen, die bereits früher bei Besprechung der Lippen-KieferGaumen-Spalten angeführt wurden. Unter den von Claussen untersuchten Zwillingspaaren gilt dies vor allem für das (schon erwähnte) Paar 2, bei dem ein Septumdefekt mit Hodenhypoplasie und Spalte bzw. Hypoplasie am Oberkiefer verbunden war.

Formalgenetisch lassen sich gerade die Septumdefekte durch eine Entwicklungsstörung bei der Bildung der Herzkammer leicht erklären. Was aber neben einem krankhaften Gen die Ursache solcher Entwicklungsfehler sein kann, ist uns heute nur in geringem Masse bekannt. Dass Septumdefekte mit anderen Missbildungen wie beispielsweise mit Mongolismus, Arachnodaktylie usw. verknüpft vorkommen, beweist nur, dass ein Septumdefekt Teil einer Gesamtentwicklungsstörung des Organismus sein kann.

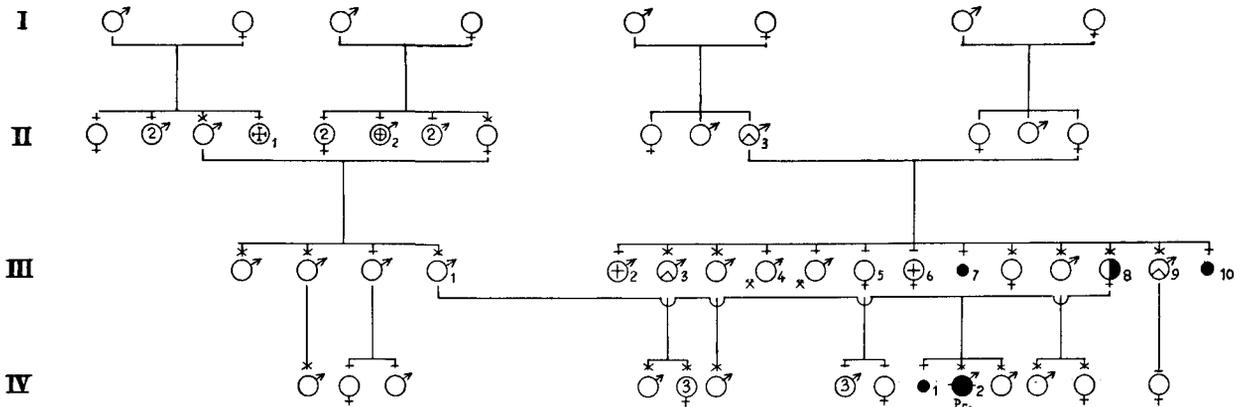
Bei der Arachnodaktylie ist uns heute bekannt, dass diese typische Entwicklungsstörung vorwiegend durch eine krankhafte Erbveranlagung hervorgerufen wird. Die charakteristischen Veränderungen des Mongolismus können auf Veränderungen im Genbestand wie besonders im Plasma der mütterlichen Eizelle zurückgeführt werden. Bei den Septumdefekten ohne Begleitmissbildung tritt jedoch wie bei der Mehrzahl menschlicher Missbildungen das Plasma in seiner Bedeutung weit gegenüber dem Genom zurück. Möge die vorliegende Arbeit zu weiteren Untersuchungen anregen!

3. FAMILIENBEFUNDE BEI ANDEREN HERZMISSBILDUNGEN

Die übrigen Herzmissbildungen, die von den am häufigsten vorkommenden Septumdefekten abgetrennt und in der nun folgenden Gruppe zusammengefasst werden sollen, betrafen 5mal hochgradige Aortenstenose mit Hypoplasie der linken Kammer oder auch Hypoplasie des gesamten Aortenbogens, einmal eine Missbildung der Pulmonalklappen, die mit einem kleinen Defekt im Septum membranaceum verbunden war, und einmal eine Transposition der grossen Arterien. Ausser diesen Missbildungen, die bei je einem in den Jahren 1937 bis 1939 in Frankfurt/Main zur Sektion gekommenen Kind autoptisch nachgewiesen wurden, soll in diesem Kapitel noch über eine Familie berichtet werden, in der mehrere Kinder unmittelbar nach der Geburt starben und deren Sektion bis auf einen fehlenden Verschluss des Foramen ovale und des Ductus arteriosus keine lebensbedrohlichen Veränderungen aufdecken konnte. Bei einigen weiteren in den Jahren 1937 bis 1939 in Frankfurt/Main seziierten Kindern mit Herzmissbildungen, so beispielsweise bei einem Kind mit Transposition der grossen Venen, konnte die Familie nicht ermittelt und nicht untersucht werden. Es blieben somit für die Untersuchung 8 verwertbare Sippen, in denen folgende Befunde erhoben werden konnten:

Sippe 17: S. 812/37. Männlich, reif, 8 Tage gelebt. Sektionsbefund: Atresie des Aortenostiums; hochgradige Hypoplasie des linken Ventrikels mit Wandhypertrophie und Endocardverdickung bei etwa erbsengrossem Lumen; kleine Mitralsegel mit verdickten Rändern und kurzen, dicken Sehnenfäden; Hypertrophie und Dilatation des rechten Herzens; offenes Foramen ovale, weit offener Ductus arteriosus; Blutungen in Peri- und Epicard, einzelne broncho-pneumonische Herde.

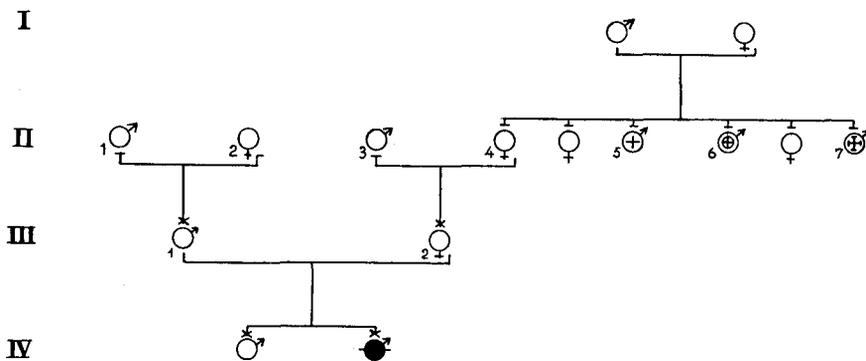
Erstgeborenes Kind der Mutter nach einer im Jahre 1936 erfolgten Fehlgeburt im 3. Monat (IV, 1). Ein im Jahre 1938 geborener Knabe ist ebenso wie der Vater gesund. Die Mutter des Kindes (III, 8) leidet seit mehreren Jahren unter Atemnot beim Treppen-



Sippe 17

steigen. Klinisch fand sich ein sehr kleiner, langsamer Puls bei leisen Herztönen und unreinem ersten Ton über der Herzspitze. Im Röntgenbild zeigt das Herz eine Mitralconfiguration. Die Mutter leidet ausserdem an Myopie, an der auch drei ihrer Geschwister (III, 3, 4 u. 5) leiden bzw. litten. Neben zwei kleinverstorbenen Geschwistern (II, 2 u. 6), die mit 14 bzw. 9 Monaten an unbekannter Ursache starben, fanden sich unter den Geschwistern der Mutter zwei Brüder (III, 3 u. 9), die an Leistenbruch operiert worden sind. Ein Leistenbruch konnte auch bei der Untersuchung des Vaters der Mutter (II, 3) festgestellt werden. Die klinisch gesunde und unauffällige Mutter der Mutter hat schliesslich in den Jahren 1898 und 1910 je eine Fehlgeburt im dritten bzw. vierten Monat durchgemacht (III, 7 u. 10). Ueber Herzerkrankungen in der weiteren Sippe liess sich nichts nachweisen. In der väterlichen Sippe ist die Mutter des väterlichen Grossvaters im Jahre 1872 nach der Geburt eines tot zur Welt gekommenen Kindes (II, 1) verstorben. Ein Bruder der väterlichen Grossmutter (II, 2) starb mit fünf Monaten an unbekannter Ursache. Ein Anhaltspunkt für Blutsverwandtschaft der Eltern des Probandenkinds ergab sich nicht. Die Schwangerschaft, die zu dem Kind mit Herzmissbildung führte, verlief ohne Besonderheiten. Die Menses der Mutter sind lediglich vor der Eheschliessung etwas unregelmässig gewesen.

Sippe 18: S. 1350/37. Männlich, reif, 3 Tage gelebt. Sektionsbefund: Völlige Atresie des Aortenostiums; starke Hypoplasie des linken Vorhofs und der linken Kammer, die nur ein sehr geringes Lumen aufweist; beträchtliche Dilatation des ganzen rechten Herzens;



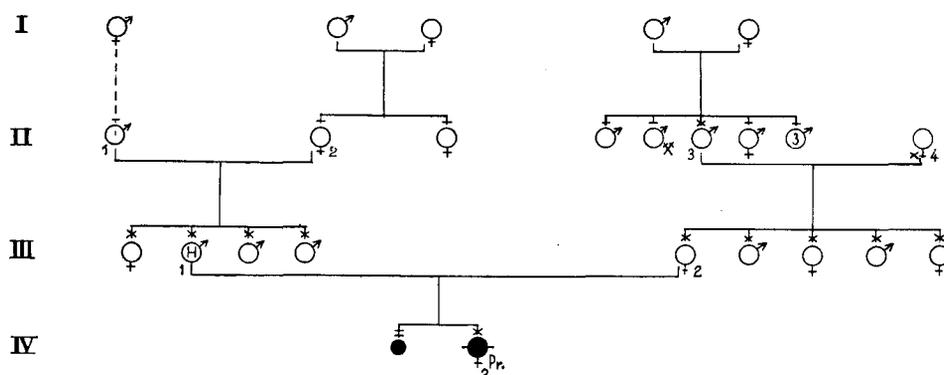
Sippe 18

Dilatation der Pulmonalis mit Wandhypoplasie; stark hypoplastische Aorta im Bereich der Aorta ascendens und des Aortenbogens; offenes Foramen ovale, offener Ductus arteriosus; Hirnödeme; leicht ikterische Leber; kleine subpleurale Lungenblutungen.

Zweites, eheliches Kind klinisch und röntgenologisch unauffälliger Eltern. Die Eltern sind beide geschwisterlos. Bei den nur beschränkt möglichen Sippenerhebungen konnten lediglich unter den Geschwistern der mütterlichen Grossmutter ein mit drei Jahren verstorbenen (II, 5), ein mit vier Wochen verstorbenen (II, 6) und ein im Jahre 1885

zwei Stunden nach der Geburt verstorbenen Bruder (II, 7) ermittelt werden. Für Blutsverwandtschaft der Eltern des missbildeten Kindes, die der Untersuchung sehr ablehnend gegenüberstanden, ergab sich kein Anhaltspunkt. Schwangerschaft und Fruchtwassermenge waren angeblich normal. Die Menses der Mutter, die bis auf eine Blinddarmoperation nie krank war, waren angeblich immer sehr schmerzhaft.

Sippe 19: S. 1852/37. Weiblich, reif, 6 Tage gelebt. *Sektionsbefund*: Hochgradige Aortenstenose mit hypoplastischer Aorta ascendens und Hypoplasie des Aortenbogens; Hypertrophie des rechten Herzventrikels mit starker Erweiterung; Foramen ovale und Ductus arteriosus weit offen; Broncho-Pneumonie; Harnsäureinfarkte der Nieren. Klinisch war bei schwerster Cyanose und sklerodematöser Haut Verdacht auf Herzmissbildung wegen fehlenden Röntgenschnittens des linken Herzens ausgesprochen worden.

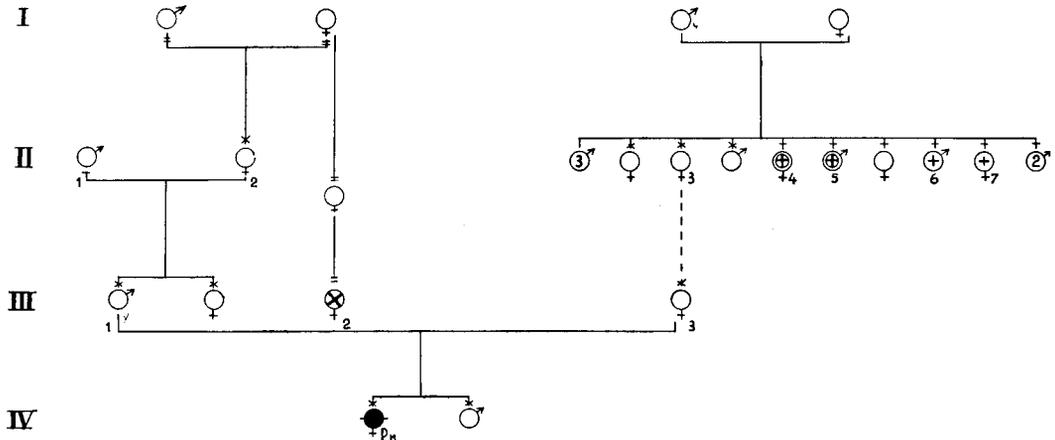


Sippe 19

Einziges Kind der Eltern, von denen der Vater (III, 1) in den letzten Jahren mehrfach an Angina pectoris-Anfällen litt. Die klinisch gesunde Mutter des Kindes (III, 2) hat im Jahre 1935 eine Fehlgeburt im fünften Monat durchgemacht (IV, 1). Die Eltern beider Eltern leben in verschiedenen Taunusorten. Sie konnten nicht untersucht werden, sollen jedoch gesund sein. Totgeburten und kleinverstorbenen Kinder konnten durch die standesamtlichen Ermittlungen nicht festgestellt werden. Der Sippenuntersuchung wurden von den einzelnen Familienmitgliedern erhebliche Schwierigkeiten entgegen gebracht. Die Schwangerschaft, die zu dem missbildeten Kind führte, soll beschwerdelos verlaufen sein. Auch die Menses der Mutter waren angeblich immer regelmässig und ohne Besonderheiten. Für Blutsverwandtschaft der Eltern des Probandenkindes ergab sich kein Anhaltspunkt.

Sippe 20: S. 1500/38. Weiblich, reif, 8 Tage gelebt. *Sektionsbefund*: Hochgradige Hypoplasie des linken Ventrikels und der Aorta ascendens bei völliger Atresie des Aortenanstangsteils; Foramen ovale und Ductus arteriosus offen; bronchopneumonische Herde in beiden Lungenunterlappen; allgemeiner Ikterus. Die klinische Diagnose «Ikterus gravis» konnte durch den mikroskopischen Befund der Leber nicht bestätigt werden.

Erstes Kind klinisch gesunder Eltern, von denen die ausserehelich geborene Mutter geschwisterlos ist (III, 3). Auch der Vater (III, 1) besitzt nur eine gesunde Schwester. In der weiteren Verwandtschaft hatte die Mutter der Mutter insgesamt vier kleinverstorbene Geschwister, von denen II, 4 mit 3½ Monaten, II, 5 mit 14 Tagen, II, 6 mit 1½ Jahren und II, 7 mit 13 Monaten starben. Ueber Erkrankungen in der Sippe konnte bis auf eine nach den Akten des Staatl. Gesundheitsamtes Offenbach/M. wegen Schwachsinnns unfruchtbar gemachte Verwandte des Vaters (III, 2) nichts ermittelt werden.



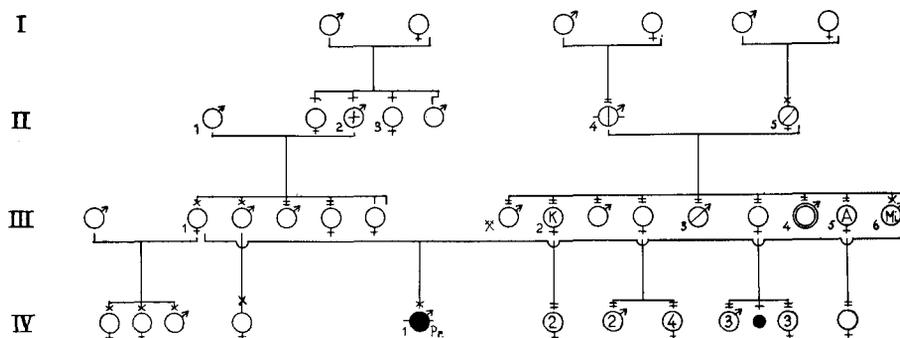
Sippe 20

Die Schwangerschaft, die zu dem missbildeten Kind führte, verlief ebenso normal wie die zweite Schwangerschaft der Mutter, die mit einem gesunden Knaben endete. Für Blutsverwandschaft der Eltern besteht kein Anhaltspunkt.

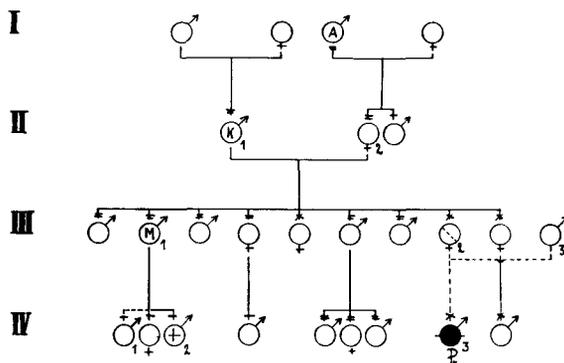
Sippe 21: S. 1964/38. Männlich, 6 Wochen gelebt. Sektionsbefund: Hochgradige Stenose des Aortenostiums mit Verdickung und Verwachsung der Aortenklappen; starke Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels; Hypertrophie des linken Vorhofs; fettige Degeneration der Herzmuskulatur an den Papillen.

Einziges Kind der klinisch gesunden Mutter (II, 1) mit einem später wegen Mikrophthalmus und Kolobom von Herz- und Aderhaut unfruchtbar gemachten Mann (III, 6). In einer früheren Ehe mit einem gesunden Mann hatte die Mutter drei unauffällige Kinder. In der mütterlichen Sippe konnten Besonderheiten nicht festgestellt werden. In der väterlichen Sippe ist ein Bruder des Vaters (III, 3) in der Hilfsschule und später in Fürsorgeerziehung gewesen. Die Mutter des Vaters (II, 5) ist Zigeunerin und Analphabetin. Der Vater des Vaters (II, 4) starb in der Medizinischen Universitäts-Klinik Frankfurt/Main an einer Korsakow-Psychose und war früher wegen Epilepsie in der Heilanstalt Köppern. Er ist mehrfach wegen Körperverletzung bestraft worden. Die Sektion deckte eine Myodegeneratio cordis auf. Unter den Geschwistern des Vaters wurde II, 2 wegen Betrugens bestraft, III, 4 ist zwergwüchsig. Nach dem Krankenblatt der Universitäts-

Hautklinik Frankfurt/Main, in der er wegen eines impetiginisierten Ekzems stationär behandelt wurde, betrug die Körpergröße 116 cm. Da sein Wohnsitz den Angehörigen nicht bekannt war, konnte dieser Zwerg nicht untersucht und die Art des Zwergwuchses nicht geklärt werden. Die jüngste Schwester des Vaters (III, 5), die von der Trinkerfürsorge betreut wurde, war Prostituierte. Eine andere Schwester des Vaters hatte im Jahre 1937 eine angeblich nicht provozierte Fehlgeburt (IV, 2). Aus der mütterlichen Sippe ist lediglich erwähnenswert, dass ein Bruder der mütterlichen Grossmutter (II, 2)



Sippe 21



Sippe 22

mit 1 Jahr an unbekannter Ursache starb. Die Mutter des Vaters soll insgesamt drei Totgeburten durchgemacht haben. Durch standesamtliche Erhebungen war jedoch nichts zu erfahren. Die Schwangerschaft, die zu dem Probandenkind führte, verlief angeblich ebenso normal wie auch die früheren Schwangerschaften und die Menses. Für Blutsverwandtschaft der Eltern ergab sich kein Anhaltspunkt.

Sippe 22: S. 1601/39. Männlich, 5 Monate gelebt. *Sektionsbefund*: Myxoedematöse Verdickung der Pulmonalklappen; kleiner Defekt im Septum membranaceum; weit offenes Foramen ovale; Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels; hochgradige Dilatation des rechten Vorhofs.

Einziges, ausserehelich geborenes Kind der psychopathischen Mutter (III, 2). Der Erzeuger des Kindes konnte nicht untersucht werden. Unter den Geschwistern der Mutter wurde ein Bruder (III, 1) an Magengeschwür operiert. Von dessen drei Kindern leidet das älteste an einer Lähmung der Beine nach Kinderlähmung (IV, 1); das jüngste starb im Jahre 1937 mit zwei Jahren an Lungenentzündung (IV, 2). Eine Sektion wurde nicht durchgeführt. Der Grossvater des Probandenkindes hat mehrfach wegen Diebstahls im Gefängnis gesessen (II, 1). Die mütterliche Grossmutter, deren Vater an schwerer Trunksucht litt, ist unauffällig (II, 2). Die Schwangerschaft, die zu dem missbildeten Kind führte, soll ebenso wie die Menses beschwerdelos verlaufen sein. Ein Abtreibungsversuch wurde angeblich nicht unternommen.

Sippe 23: S. 1727/39. Reifer Knabe von 52 cm Länge, 1 Tag gelebt. *Sektionsbefund:* Echte Transposition der grossen Gefässe mit Abgang der Aorta aus dem rechten und der Arteria pulmonalis aus dem linken Herzventrikel; Foramen ovale und Ductus arteriosus offen; durchgängige Nabelgefässe; klinisch hatte seit der Geburt eine schwere Cyanose bestanden.

Erstes eheliches Kind klinisch gesunder Eltern, die beide geschwisterlos sind. Von den Grosseitern ist der mütterliche Grossvater (II, 9) im Weltkrieg gefallen, die übrigen sind gesund. In der weiteren Sippe konnte ein Knabe (III, 1) ermittelt werden, der angeblich verkrüppelt ist. Nach Auskunft des Amtsarztes Heppenheim-/Bergstr. handelt es sich jedoch bei diesem Knaben um einen Zustand vollständiger Bewegungsunfähigkeit nach Kinderlähmung. Von den Geschwistern der Grosseitern sind II, 1 mit 1 Jahr, II, 2 mit 12 Jahren, II, 4 mit 1 ¼ Jahren, II, 7 mit 3 Tagen, II, 8 mit 8 Tagen II, 10 mit 6 Jahren und II, 12 mit 9 Jahren an unbekannter Ursache verstorben. II, 6 ist im Jahre 1887 tot geboren. II, 11 starb mit 18 Jahren an Tuberkulose. Nach Angabe der Mutter verlief die Schwangerschaft, die mit dem missbildeten Kind endete, ohne Beschwerden. Eine Blutsverwandtschaft der Eltern liess sich nicht nachweisen.

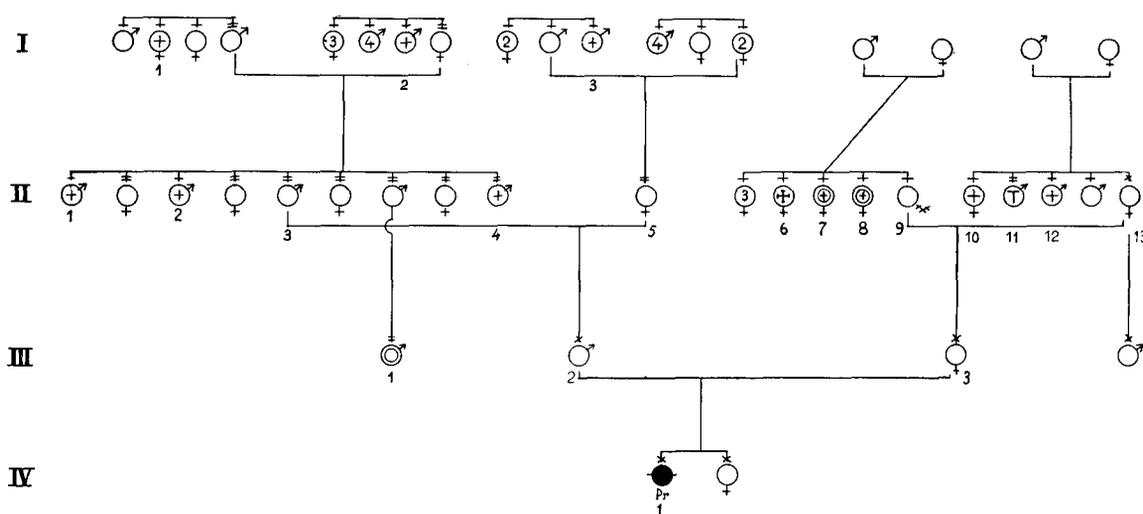
Sippe 24: S. 1550/40. Weiblich, 5 Stunden gelebt. *Sektionsbefund:* Foramen ovale und Ductus arteriosus weit offen; Dilatation des rechten Herzventrikels mit Epicardblutungen, Klappenhaematom der Mitralis; Atelektase beider Lungen. Mikroskopische Untersuchung des Herzmuskels: starke Hyperaemie und Oedem.

Die Mutter des Kindes (III, 1) ist ursprünglich wegen Sterilität behandelt worden. Sie hat ausser einer Magengeschwürsbehandlung eine Nabelbruchoperation nach Appendektomie durchgemacht. Der Geburt des Probandenkindes war ein Jahr früher ein Mädchen vorausgegangen, das 42,5 cm lang war und ebenfalls nur fünf Stunden lebte (IV, 1). Seit Geburt hatte eine schwere Asphyxie und Cyanose bestanden. Der Tod erfolgte trotz Sauerstoffbehandlung. Eine Sektion war verweigert worden. In der weiteren Familie hatte die Frau eines Bruders des Vaters dieser Kinder zwei Knaben, von denen der eine bereits vor der Geburt abstarb (IV, 3) und nicht sezirt wurde, und der andere 10 Stunden nach der Geburt starb und zur Sektion kam (IV, 4). Der Sektionsbefund deckte einen weit offenen Ductus arteriosus, eine Dilatation des rechten Herzventrikels, subepicardiale und subpleurale Blutungen sowie eine hochgradige Atelektase beider Lungen und eine hypoplastische Thymusdrüse mit subkapsulären Blutungen auf. Die

Mutter der beiden Knaben ist klinisch gesund und hat auch frühere Krankheiten nicht durchgemacht. Der Vater des Probandenkindes ist ebenso wie sein Bruder klinisch und röntgenologisch gesund, insbesondere ergaben die Herzuntersuchung und das Elektrokardiogramm keine Anhaltspunkte für Herzmissbildungen. Von den Eltern der beiden Brüder ist die noch lebende Mutter (II, 4) klinisch gesund. Der Vater (II, 3) starb vor vielen Jahren an unbekannter Ursache. Die Eltern der Mutter des Probandenkindes sind ebenso wie deren Geschwister klinisch gesund. Die Schwangerschaften, die zu den nicht lebensfähigen Kindern führten, waren bei beiden Frauen normal verlaufen. Bei den beiden Geburten der Mutter des Probandenkindes war die Fruchtwassermenge vermehrt. Für Blutsverwandtschaft der Eltern des Probandenkindes wie auch der Eltern der Vettern ergab sich keine Unterlage.

Von den einzelnen Sippenbefunden ist für die Frage der Entstehung der jeweiligen letalen Fehlbildung des Herzens die Tatsache besonders bemerkenswert, dass in Sippe 24 zwei Frauen, die Ehefrauen zweier Brüder, je ein Kind hatten, das nach wenigen Lebensstunden unter den Zeichen schwerster Kreislaufstörungen starb und bei dem die Sektion einen weit offenen Ductus arteriosus als einzige anatomische Ursache des vorzeitigen Todes aufdeckte. Das eine Kind hatte eine Schwester, die unter den gleichen klinischen Zeichen starb, ohne dass eine Sektion vorgenommen wurde. Das andere Kind hatte einen totgeborenen Bruder, bei dem ebenfalls der Gedanke an eine letale Fehlbildung naheliegt. Es zeigt dieser Sippenbefund in besonders eindrucksvoller Weise, dass der Nachweis von Herzmissbildungen nur durch eine Sektion sicher geführt werden kann und dass bei allen vorzeitig verstorbenen Kindern eine Sektion anzustreben ist.

Wenn auch in der Sippe 24 der anatomische Befund am Herzen verhältnismässig gering



Sippe 23

war, so wird doch niemand daran zweifeln, dass die beiden seziierten Kinder an der gleichen Todesursache zugrunde gegangen sind und dass auch bei dem dritten Kind, das die gleichen klinischen Erscheinungen aufwies, die Annahme der Zugehörigkeit zum gleichen Krankheitsbild berechtigt ist. Wie anders als durch die Annahme einer gemeinsamen Erbanlage kann aber die Häufung der an einer letalen Fehlbildung des Herzens zugrunde gegangenen Kinder in dieser Sippe erklärt werden?

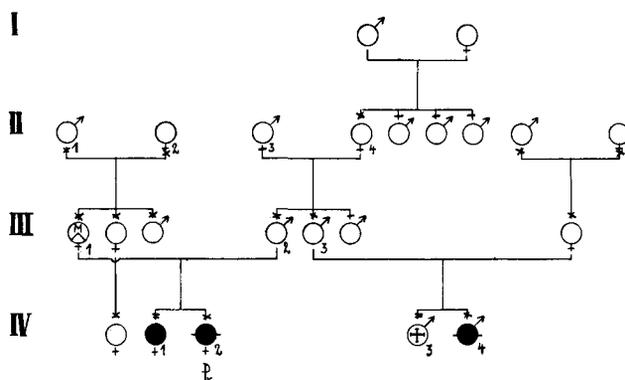
Sicher stellt ein Befund, wie er in der Sippe 24 erhoben werden konnte, unter der grossen Zahl der Herzmissbildungen eine Ausnahme dar. Aber sollte es nicht möglich sein, durch systematisch durchgeführte Sektionen in einer Sippe, in der schon einmal ein Kind an einer Fehlbildung des Herzens zugrunde gegangen ist, den Erbbeweis der letalen Missbildung auch in solchen Sippen mit scheinbar isoliertem Auftreten der Anomalien zu führen? In Sippe 17 möchte ich es für wahrscheinlich halten, dass eine spätere Sektion der Mutter des missbildeten Kindes eine nach dem klinischen Befund wohl auch anatomisch ähnliche Fehlbildung des Herzens nachweisen kann. Wenn auch in den übrigen Sippen keine Unterlagen für Fehlbildungen des Herzens bzw. angeborene Herzfehler gefunden werden konnten, so kann dies doch noch nicht als Beweis gegen die Annahme einer genbedingten Ursache der Fehlbildung angeführt werden. Allerdings fehlen uns heute noch bei der überwiegenden Mehrzahl aller Herzmissbildungen die erforderlichen Sippenunterlagen.

Dass jedoch auch andere Fehlbildungen des Herzens familiär vorkommen können, mögen einige Befunde aus dem Schrifttum zeigen, in denen eine Sektion mehrere gleiche oder auch verschiedenartige Herzmissbildungen innerhalb einer Sippe nachweisen könnte. So haben Gänsslen, Lamprecht und Werner im « Handbuch der Erbbiologie des Menschen » eine ganze Reihe von Beobachtungen über familiär gehäufte Herzmissbildungen zusammengestellt, von denen diejenigen Befunde mit zwei durch Sektion gesicherten Fällen unsere besondere Beachtung verdienen. Aehnliche Befunde wie in unserer Sippe 24 haben nach dieser Zusammenstellung schon Friedberg (im Jahre 1884!) bei zwei seziierten Kindern, die an offenem Ductus arteriosus und Pulmonalstenose zugrunde gegangen waren, und in neuerer Zeit Medvei und Rösler (1932) bei zwei nach wenigen Lebenswochen verstorbenen Brüdern, bei denen ein offener Ductus arteriosus vorlag, erhoben. Bemerkenswert ist auch eine Zwillingsbeobachtung von Smith, bei der beide Paarlinge eines männlichen EZ-Paares an einem durch Sektion nachgewiesenen offenen Ductus arteriosus zugrunde gegangen sind. Wenn auch in unserer Sippe 24 der Tod der befallenen Kinder schon am ersten Lebenstag erfolgte, an dem ein offener Ductus arteriosus noch fast physiologisch ist, so weisen doch die vorgenannten Beobachtungen aus dem Schrifttum zusammen mit unseren eigenen Befunden daraufhin, dass die isolierte Fehlbildung einer Persistenz des Ductus arteriosus erblich vorkommen kann.

Dass auch andere Herzmissbildungen erblich vorkommen können, beweist einmal eine Beobachtung von Ullrich, in der von einem männlichen Drillingspaar zwei Brüder an einer kongenitalen Herzhypertrophie bei klinisch festgestellter schwerster Cyanose und Asphyxie zugrunde gegangen sind oder, auch eine Beobachtung von Kelly, in der bei zwei von zwölf Geschwistern eine Transposition der grossen Gefässe bzw. eine abnorme Stellung der Herzarterien Todesursache war. Von zwei kurz nach der Geburt

verstorbenen Zwillingsschwestern (ZZ), die Rössle sezierte, fand sich bei der einen eine Transposition der grossen Gefässe und eine Kuchenniere.

Die Zahl der bisher als erblich nachgewiesenen Herzmissbildungen ist im Verhältnis zur grossen Zahl der vorkommenden Herzmissbildungen äusserst gering. Ich möchte es aber doch für wahrscheinlich halten, dass sie bei systematisch durchgeführter Sektion im Umkreis von Kindern mit Herzmissbildungen in Zukunft zunehmen wird. Das Kriterium ist und bleibt die Notwendigkeit einer Sektion. Dass diese auch bei lebensfähigen Menschen mit klinisch nur geringen Kreislauferscheinungen anatomisch ähnliche Veränderungen wie bei den kurz nach der Geburt verstorbenen Kindern aufdecken kann, beweist der bereits unter den Septumdefekten besprochene Befund in unserer Sippe 16.



Sippe 24

Will man aus einem solchen Sippenbefund eine Aussage über die Wirkung des Gens, das für die Herzmissbildungen verantwortlich zu machen ist, ableiten, so kann gesagt werden, dass das Fehlen von Blutsverwandschaft unter den Eltern bei allen bisher familiär beobachteten Missbildungen gegen *rezessiven* Erbgang spricht. Das Fehlen einer so schweren Fehlbildung, wie sie die sezierten Kinder aufwiesen, unter den Eltern spricht aber auch gegen die Annahme eines *regelmässigen* einfach dominanten Erbganges. Alle Sippenbefunde mit gehäuften Herzmissbildungen des Schrifttums wie auch unsere Befunde bei den Septumdefekten (Sippe 9 u. 16, oder auch Sippe 7 und 13) ebenso wie die Befunde in den Sippen der übrigen in diesem Abschnitt besprochenen Kinder mit Herzmissbildungen (so in Sippe 24 und auch in Sippe 17) sprechen dafür, dass, wenn ein krankhaftes Gen die Ursache einer Herzmissbildung ist, dieses Gen sich phänisch verschieden äussern muss, dass es also klinisch neben schweren auch leichte Veränderungen gibt, und dass wir deshalb in Zukunft bei den Herzmissbildungen, ebenso wie bei vielen anderen körperlichen Missbildungen, *nicht nur die schweren letalen Formen, sondern auch die klinisch leichteren Formen beachten müssen*. Gerade diese leichten Formen und ihr Zusammenhang mit den schweren letalen Herzmissbildungen sind aber erst durch Sektion einwandfrei nachzuweisen.

Die bisherigen Unterlagen aus dem Schrifttum und die in den vorgelegten Sippenbefunden beigebrachten Beobachtungen, zu denen noch einige Beobachtungen von kombinierter schwerer Missbildung des Herzens beispielsweise mit Neuralrohrspalten kommen, wie sie aus einigen Einzelbefunden und besonders auch unter dem Befund einer letalen Herzmissbildung bei zwei Schwestern (in Sippe 31 der früheren Mitteilung) hervorgehen, sprechen jedenfalls dafür, dass es offenbar *bestimmte Familientypen* zu Herzmissbildungen gibt; wir können deshalb annehmen, dass in Analogie zu anderen Missbildungen und Erbkrankheiten auch Herzmissbildungen, die sich ja auch anatomisch noch feiner differenzieren lassen, durch verschiedene, nicht-allele Gene bedingt sein können und dass wir somit auch bei den Herzmissbildungen Heterogenie annehmen können. Jedes dieser verschiedenen Gene wird, ohne dass hier spekulative Erörterungen vorgebracht werden sollen, nach den Erfahrungen bei anderen Missbildungen einmal in seinem Durchschlag gleichbleibend (vergl. Sippe 24), ein anderes Mal wechselnd (vergl. Sippe 16) sein können. Zukünftige Untersuchungen werden für diese, nach unserer heutigen Kenntnis nur durch einzelne Befunde zu belegende Behauptung zweifellos viel breitere Unterlagen schaffen können.

4. EXOGENE HERZMISSBILDUNGEN

In allen Familien, über deren Befunde in den vorausgegangenen Abschnitten berichtet werden konnte, bin ich der Frage nach einer exogenen Entstehungsmöglichkeit der angebotenen letalen Herzmissbildungen nachgegangen. So habe ich alle Mütter nach durchgemachten Infekten, nach Röntgenuntersuchungen, nach Traumen und nach Blutungen während der Schwangerschaft befragt.

Die Mutter des mongoloiden Kindes mit Herzseptumdefekt in Sippe 4 wurde von ihrem Ehemann oft misshandelt. Sie hatte auch grosse Aufregungen während der Schwangerschaft durchgemacht, die mit dem missbildeten Kind endete. In Sippe 1 hatte die Kindesmutter vor dem missbildeten Kind eine Fehlgeburt und in Sippe 5 zwei. Die kleinwüchsige Mutter des Probandenkindes in Sippe 6 ist debil. Zweimal (Sippe 4 und 6) war der Kindesvater straffällig geworden.

Abgesehen von diesen Ermittlungen bei Kindern mit Septumdefekten bei Mongolismus, bei denen auch das Alter der Mutter den bekannten Befunden bei Mongolismus entsprach, bedürfen folgende Erhebungen bei den Müttern von Kindern mit letalen Septumdefekten ohne Begleiterscheinungen wie mit den übrigen Herzmissbildungen zur Frage einer Exogenese der Diskussion:

Angina der Mutter des Probandenkindes von Sippe 8 während der Schwangerschaft, mehrfache Nierenbeckenentzündungen der Kindesmutter in Sippe 10, schwere Schwangerschaftsblutungen (im 3. und 4. Monat) der Kindesmutter in Sippe 15, vorausgegangene Fehlgeburt in den Sippen 17 und Sippe 19, jahrelange Dysmenorrhoe der Kindesmutter in Sippe 18.

Alle diese Feststellungen können vorläufig nur registriert werden. Zu einer wirklichen Erklärung der kindlichen Missbildung reicht meines Erachtens nur die schwere Schwangerschaftsblutung der Mutter des Kindes mit letalem Septumdefekt in Sippe 15 aus.

Dürfen wir doch heute annehmen, dass schwere Schwangerschaftsblutungen zu einer so hochgradig verminderten Sauerstoffzufuhr führen können, dass diese während der Embryogenese echte Hemmungsmisbildungen im Gefolge haben können. Auf die Bedeutung von Schwangerschaftsblutungen für die Entstehung von Mongolismus bei nachgeborenen Kindern haben insbesondere die Amerikaner Benda und Ingalls hingewiesen. Da die Blutungen der Kindesmutter in unserer Sippe 15 über 2 Monate lang bestanden hatten, und schliesslich eine klinische Behandlung erforderlich war, darf zwanglos angenommen werden, dass auch zur Zeit der teratogenetischen Terminationsperiode für Septumdefekte (6.-7. Schwangerschaftswoche) ein Sauerstoffdefizit und damit eine *An- oder Hypoxaemie* im Sinne Büchners bestanden hat. In den Fällen mit hohem Alter der Mutter (in Sippe 12 war die Mutter zur Zeit der Geburt des Kindes mit Septumdefekt 47 Jahre alt) liegt die Annahme einer unzulänglichen Versorgung mit Sauerstoff ebenfalls nahe. Darf doch auch bei Mongolismus ohne Begleitmisbildungen neben Schwangerschaftsblutungen das Alter der Mutter als missbildungsbegünstigend angesehen und eine nicht ausreichende Sauerstoffzufuhr ätiologisch in Betracht gezogen werden.

Die in Sippe 8 angegebene Tonsillitis und in Sippe 10 die rezivierende Cysto-Pyelitis der Mutter möchte ich nicht für ausreichend ansehen, eine infektiös bedingte Embryopathie als Erklärung für die Herzmissbildung des jeweiligen Kindes gelten zu lassen.

Wie schon die ersten anatomischen Untersuchungen von Swan und Mitarbeitern in Australien und besonders die grundlegenden Arbeiten des Züricher Anatomen Töndury gezeigt haben, kommt es bei Rubeolen schwangerer Frauen in der 6. Schwangerschaftswoche garnicht selten zu Herzmissbildungen (Septumdefekt, offenes Foramen ovale, offener Ductus arteriosus) bei den nachgeborenen Kindern. Bei anderen Infektionskrankheiten liegen noch keine entsprechend beweisende Befunde vor. Doch hat beispielsweise Schachter in einer Beobachtung von Dogramaci und Green die Ursache eines kindlichen Septumdefektes in einer Grippeerkrankung der Mutter während der Schwangerschaft gesehen.

Wie bei allen anderen menschlichen Missbildungen darf heute auch bei den letalen Herzmissbildungen gelten: Nicht die Art, sondern der Zeitpunkt einer etwaigen Schädigung des mütterlichen Organismus während einer Schwangerschaft ist für die Schwere einer letalen Herzmissbildung des von der Schädigung mitbetroffenen Embryo entscheidend. Das gilt für mütterliche (und damit auch kindliche) Infektionen ebenso wie für andere Störungen des normalen Schwangerschaftsablaufs. Hier dürfen alle bisher bekannten Schädigungsmöglichkeiten (Chemikalien, Hormone, Strahlen, Stoffwechsellstörungen, Abtreibungsversuche, Traumen u.a.) angeführt werden, die bisher beim Menschen und auch im Tierexperiment hinreichend bekannt sind.

Die von mir auch an anderer Stelle zitierten tierexperimentellen Arbeiten von Warkany u. Mitarb., Büchner und Mitarb., Russell und Mitarbeiter, Fainstat und Mitarbeiter u.a. haben in der Reihe der von Zeitpunkt der Schädigung abhängigen embryonalen Missbildungen auch Herzmissbildungen beschrieben, die sich exakt in einen « Missbildungsfahrplan » (Bamatter und Bourquin) einordnen lassen.

Dass beim Menschen — abgesehen von den Rubeolenembryopathien — analoge

Verhältnisse vorliegen, geht nicht zuletzt aus den anatomischen Befunden hervor, die der Kieler Pathologe Kloos bei Kindern diabetischer Mütter erheben konnte.

Die Skala der im Tierexperiment durch Schwangerschaftsschädigung erzielbaren Missbildungen und die bisher beim Menschen angetroffenen « exogenen » Missbildungen dürfen uns abschliessend nicht dazu veranlassen, der Exogenese gegenüber der im Genotypus begründeten, endogenen Aetiologie menschlicher Herzmissbildungen zu grossen Raum zu geben. Auch in der Entstehung letaler menschlicher Herzmissbildungen sind sicherlich beide Möglichkeiten ebenso gegeben wie bei bisher besser bekannten und in grösserem Rahmen durchgearbeiteten, anderen Entwicklungsstörungen leichteren oder schwereren Grades.

Worauf es mir mit der Mitteilung der vorgelegten Familienbefunde ankan, war zu zeigen, dass auch bei früh letalen und deshalb nur schwer erfassbaren Herzmissbildungen nach unserer allgemeinen heutigen Kenntnis wie nach den selbst gefundenen Untersuchungsergebnissen genbedingte, erbliche Formen ebenso möglich sind wie nichterbliche Phänokopien. Im Einzelfall werden der (möglichst weitgehende) Familienbefund und die genaue Schwangerschaftsanamnese nicht selten eine klare Aussage über die wirkliche Ursache des jeweils vorhandenen letalen Entwicklungsfehlers am Herzen gestatten.

Zusammenfassung

Es wird über die Ergebnisse von Familienuntersuchungen berichtet, die bei 24 Kindern mit schweren, nicht lebensfähigen Herzmissbildungen durchgeführt werden konnten. Bei allen Ausgangsprobanden, die vor dem 6. Lebensmonat verstorben waren, konnte die Art der Herzmissbildung durch Sektion sichergestellt werden.

Unter 16 Kindern mit letalem Septumdefekt waren 6 mit *Mongolismus* (zusätzlich einmal mit Enterocystom am Oesophagus, einmal mit doppelseitigem Leistenbruch, einmal mit Gaumenspalte und einmal mit Mikrocephalie und Duodenalatresie) behaftet. In keiner dieser 6 Familien fand sich eine Unterlage für Erblichkeit wie für die Annahme einer « ovariellen Insuffizienz » der Mutter.

In den Familien von 10 Kindern mit *Septumdefekt ohne Begleitmissbildung* ergab zweimal die klinische Untersuchung der Mutter deutliche Zeichen einer Kreislaufdekompensation ohne Anhaltspunkt für einen erworbenen Herzfehler. In zwei weiteren Familien fanden sich neben den Probanden andere Familienmitglieder mit angeborenen Herzfehlern, darunter ein durch Sektion nachgewiesener Septumdefekt bei einem Vetter des Vaters unseres Probanden.

Gegenüber diesen Familienbefunden, die Erblichkeit des letalen Septumdefektes und *unregelmässig dominanten Erbgang* wahrscheinlich machen, konnte nur in einem « isolierten » Fall von letalem Septumdefekt in schweren Schwangerschaftsblutungen der Mutter eine Unterlage für eine exogene Missbildungsätiologie gesehen werden.

In einer früheren Mitteilung über gleichartige Erhebungen konnten 2 Geschwister gefunden werden, von denen das eine nur einen Septumdefekt, das andere neben einem Septumdefekt eine schwere Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, eine Zwerchfellhernie, eine

Fingerhypoplasie und Mikrocephalie mit Arhinencephalie aufwies. Der Vater eines Kindes mit Septumdefekt leidet an einem Iriskolobom.

Es wird angenommen, dass es verschiedene Gene gibt, die zu Septumdefekten führen können und damit *Heterogenie* vorliegt. *Polyphäne Genwirkungen* führen zu unterschiedlichen Manifestationsformen, die nicht auf das Herz beschränkt zu sein brauchen. Manifestationsverschiedenheiten in *homozygotem und heterozygotem Zustand* wurden nicht angetroffen.

Unter 8 Kindern mit verschiedenen anderen Herzmissbildungen, darunter 5 hochgradigen Aortenstenosen, 1 Pulmonalklappenfehlbildung (mit kleinem Septumdefekt verbunden), 1 Transposition der grossen Arterien konnte nur einmal bei zwei Vettern (jeder hatte noch einen nicht seziierten, unter den gleichen klinischen Erscheinungen gestorbenen Bruder) die gleiche Anomalie des Herzens (offenes Foramen ovale, offener Ductus arteriosus) durch Sektion sichergestellt werden. Bei fehlender Blutsverwandtschaft darf auch in dieser Familie *unregelmässig dominanter Erbgang* der *Verschliesshemmung des Foramen ovale wie des Ductus arteriosus* angenommen werden.

Auf die Notwendigkeit künftiger weiterer, systematischer Familienuntersuchungen bei letalen Herzmissbildungen wird ebenso hingewiesen wie auf die genauen Erhebungen der Schwangerschaftsanamnesen zum Ausschluss einer Exogenese.

Literatur

- BENDA C. E.: *Mongolism and Cretinism*. 2. Aufl. Grune and Stratton, New York 1949.
BRETT H.: *Virch. Arch.* 296 (1935) 114 u. *Erg. d. Pathol.* 30 (1936) 77.
BROEMSER K.: *Jnaug. Dissert.* München 1898.
BUECHNER F.: *Zuletzt Med. Klinik* 47 (1952) 605.
CAMPBELL M.: *Guy's Hospit. Gaz.* 58 (1944) 228.
CLAUSSEN F.: *Erbarzt* 1 (1940) 5.
COOPER u. ENGLENOT: *Zit. n. Gänsslen, Lambrecht und Werner*.
FANCONI C.: *Schweiz. med. Wschr.* 1939 11 995.
FAINSTAT T. D., u. F. C. FRASER: *Paediatrics* 8 (1951) 527 u. *Am. J. Childh.* 82 (1951) 593.
FRIEDBERG H.: *Die angeborenen Krankheiten des Herzens*, Leipzig 1944.
GAENSSLEN M., LAMBRECHT K., u. M. WERNER: *Erbbiologie und Erbpathologie des Kreislaufapparates im Handbuch der Erbbiologie des Menschen*, (K. Just) Bd. IV, 1, 193-309 Springer, Berlin 1940.
GEDDA L.: *Studio dei Gemelli*. Roma 1951.
GEYER H.: *Zur Aetiologie der mongoloiden Idiotie*. Thiemann, Leipzig 1939.
GIUSTRA F. X. u. V. G. TOSTI: *Am. Heart J.* 17 (1939) 249.
GREBE H.: *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 12 (1952) 233.
— *Med. Klinik* 48 (1953) 297.
— *Forschgn u. Fortschr.* 71 (1953) 411.
— *A.Ge.Me.Ge.* (1953) 447, 4 (1954) 93 u. 197.
— *Fol. heredit. et. pathol.* 3, 1 (1953) 27 u. 2 (1954) 126.
— *Naturwissenschaftl. Rundschau* 5 (1955) 189.
— *Verhdl. Dtsch. Path. Gesellsch.* 26 (1952) 295 u. 38. (1954) 136.
HANHART E.: Demonstration auf d. IX. intern. Genetikerkongress Bellagio 1953. Vergl. auch V. Schneider
INGALLS TH. H.: *Am. J. Dis. Childh.* 73 (1947) 279 u. 74 (1948) 147.
KELLY E.: *Trans. Path. Soc.* London 22 (1871) 92.
KLEBANOW D.: *Geburtsh. u. Frauenhk.* 12 (1948) 812.
KLOOS K.: *Virch. Arch.* 321 (1952) 177.
-

- V. KNORRE G.: *Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr.* 60 (1939) 379.
MAC CLINTOCK K.: *Arch. Dis. Childh.* 20 (1945) 47.
MEDVEI C. V. u. H. ROESLER: *Z. klin. Med.* 119 (1932) 527.
MOENCKEBERG J. G.: *Die Missbildungen des Herzens in Henke-Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie.* Springer, Berlin 1924.
PORTIUS W.: *Fschr. Erbpatholog. u.s.w.*, 2 (1938) 281 u. 5 (1941) 194.
RABL R. u. F. SCHULZ: *Virch. Arch.* 305 (1939) 505.
ROESSLE R.: *Die pathologische Anatomie der Familie.* Springer, Berlin (1940).
SCHNEIDER V.: *Inaugural-Dissertation.* Zürich 1949.
SCHROEDER H.: *Z. Neur. u. Psych.* 164 (1938) 4; 164 (1939) 286; 170 (1940) 148.
SMITH K. S.: *Arch. Dis. Childh.* 4 (1929) 330.
STROHHOFER M.: *Inaug. Dissert.* München 1933.
ULLRICH O.: *Z. menschl. Vererb. u. Konstl.* 21 (1938) 585.
WAARDENBURG P. J.: *Demonstration auf dem IX. intern. Genetikerkongress, Bellagio 1953.*
WARKANY J.: *Zuletzt Paediatrics* 7 (1951) 601.
WEIDENMUELLER K.: *Z. menschl. Vererb. u. Konstl.* 20 (1936) 42.

SOMMARIO

Relazione sui risultati di esami effettuati nelle famiglie di 24 bambini non vitali per gravi malformazioni del cuore. La malformazione venne individuata nei probandi, tutti morti entro il sesto mese, mediante autopsia.

Tra 16 esaminati con un difetto letale del septum, sei erano affetti da mongolismo inoltre: 1 con enterocistoma dell'esofago, 1 con ernia inguinale bilaterale, 1 con difetto del palato e 1 con microcefalia e atresia duodenale). In nessuna di queste sei famiglie vi erano precedenti ereditari o « insufficienza ovarica » della madre.

Nelle famiglie di 10 bambini con difetto del setto non accompagnato da malformazioni, in due casi l'esame clinico della madre mostrava sintomi di scompenso non appoggiati a un vero e proprio mal di cuore. In due altre famiglie vi erano, insieme coi probandi, altri membri affetti da mal di cuore congenito, tra cui

un cugino del padre di un probando con difetto del setto (dissecato).

In antitesi con queste osservazioni comprovanti una ereditarietà del difetto letale del setto e probabilmente una regolare dominanza, si ebbe un solo caso « isolato » su cui basarsi per una etiologia esogena in seguito a forti emorragie nel periodo di gestazione.

In precedenti osservazioni su casi del genere si notarono due fratelli, dei quali uno aveva soltanto un difetto del setto, mentre l'altro oltre a questo difetto era caratterizzato da labbro leporino con malformazione della mascella superiore, ernia diaframmatica, ipoplasia delle dita e microcefalia con arinencefalia.

Il padre di un esaminato con difetto del setto presenta un coloboma dell'iride.

Probabilmente le cause di questi difetti sono dovute a vari geni, cioè ad eterogenia. Gli effetti polifenici dei geni sono il risultato di manifestazioni varie non loca-

lizzate soltanto al cuore. Non si sono riscontrate differenze tra omozigoti ed eterozigoti.

In altri 8 bambini con malformazioni del cuore di diversa natura (5 stenosi dell'aorta, una malformazione della valvola polmonare e una trasposizione delle grandi arterie in due cugini, ognuno dei quali aveva un fratello morto con gli stessi sintomi clinicamente accertati, ma non controllati con autopsia) l'A. riscontrò la medesima anomalia del cuore (foramen ovale e ductus arteriosus aperto) mediante dissezione. Poiché i genitori non erano legati da parentela tra di loro è probabile che la persistenza del foramen ovale e del ductus arteriosus in questa famiglia sia dovuta a ereditarietà irregolare dominante.

Si prospetta la necessità di osservazioni sistematiche dei gruppi familiari per gli affetti da anomalie letali del cuore e di sottoporre a controllo le gravidanze per poter escludere l'origine esogena di queste manifestazioni.

RÉSUMÉ

Rapport sur les résultats des examinations dans les familles de 24 enfants avec des malformations du cœur graves et pas vitables. Chez tous les probands, morts avant le 6^me mois de vie, la forme de la malformation fut prouvée par dissection.

Parmi 16 enfants avec un defect letal du septum il y en avait 6 avec *mongolisme* (en outre 1 avec enterocystome de l'oesophagus, 1 avec hernie inguinale bilatérale, 1 avec defect palatin et 1 avec microcéphalie et atresia duodeni). Dans aucun de ces 6 familles il y avait une indication pour hérédité ou « insuffisance ovarienne » de la mère.

Dans les familles de 10 enfants avec defect du septum sans malformations accompagnées, en deux cas l'examination clinique de la mère faisait voir des symptômes d'une décompensation sans point d'appui pour un mal de cœur aequéri. En deux autres familles il y avait à côté des pro-

bands des membres de la famille avec mal de cœur congenital, parmi eux le defect du septum (disséqué) chez un cousin du père de notre proband.

Au contraire de ces observations avec hérédité du defect du septum létal et probablement avec *dominance non régulière*, seulement dans un cas « isolé » fut trouvé une base pour une étiologie exogène en hémorragies fortes pendant la grossesse.

Dans un rapport précédent sur des examinations de même nature j'ai trouvé deux frères dont l'un avait seulement un defect du septum, l'autre outre un defect du septum une bec-de-lièvre avec defect de la machoire supérieure, une hernia diaphragmatica, hypoplasie des doigts et microcéphalie avec arhinencéphalie. Le père d'un enfant avec defect du septum a un colobome iridial.

Peut-être plusieurs gènes produisent des defects du septum (*hétérogenie*). Des *effects polyphéniques* des gènes sont le résultat des formes de manifes-

tations différentes ne pas localisées seulement au cœur. On n'a pas trouvé des différences chez *homozygotics* ou *hétéozygotics*.

Parmi 8 enfants avec autres malformations du cœur différentes (5 sténoses de l'aorte, 1 malformation valvulaire pulmonale, 1 transposition des grandes artères seulement chez deux cousins (chacun avait un frère mort sous les mêmes symptômes clinicaux, mais ils n'ont pas été dissequés) la même anomalie du cœur (foramen ovale et ductus arteriosus ouverts) fut trouvé par dissection. Parce que les parents n'étaient pas proches parents il est probable que la persistance du foramen ovale et du ductus arteriosus dans cette famille soit due e un'hérédité non régulière dominante.

Les examinations ont montré la nécessité d'autres examinations familiales systématiques chez malformations du cœur letales et la nécessité de l'examination des grossesses pour exclure l'origine exogène.

SUMMARY

Report about examinations in the families of 24 children with severe, lethal malformations of the heart. At all probands, who had died before 6th month of life, the cause of death could be insured by autopsy.

Under 16 children with lethal defects of the septum 6 suffered from *mongolism* (additional one with enterocystom of oesophagus, one with double inguinal rupture, one with cleft palate and one with microcephaly and atresia of the duodenum). In none of these families any sign for hereditary cause or « ovarial insufficiency » of the mother could be found.

In the families of 10 children with *defect of the septum without additional malformation* two times the clinical examinations of the mother showed distinct symptoms of heart decompensation without evidence for acquired heart diseases. In two other families beside the probands other

family-members with inborn heart diseases could be found, one time an autoptical proved defect of the septum at a cousin of our probands father.

During these families seem to show heredity of lethal defects of the septum in an *irregular dominant inheritance*, only one time in an « isolated » case of lethal defects of the septum the cause of the malformation may be seen in severe bleedings of the mother during pregnancy.

In an earlier report about similar examinations two siblings could be found, one of them had only a defect of the septum, the other had beside a defect of septum, a severe harelip and cleft palate, a hernia diaphragmatica, a hypoplasia of the fingers and a microcephalia combined with arhinencephalia. The father of another child with a defect of the septum suffered from coloboma of the iris.

It is supposed, that there are several gens to septum defects,

that means *Heterogenie*. Polyphenical effects of the gens result differential forms of manifestation, not only at the heart. There were *no differences* found on *homozygotic* and *heterozygotic*.

Among 8 children with differential other malformations of the heart (5 cases of severe stenosis of the aorta, 1 case of malformation of the pulmonal valve, 1 case of trasposition of the big arterias) only one time could be found the same anomaly (open foramen ovale, open ductus arteriosus) on two cousins (each of them have an non dissected brother with equal clinical symptoms). Because the parents were non blood-related also in this family an *unregular dominant inheritance* of the anomalies at the foramen ovale and the ductus arteriosus seems probable.

Systematical examination in families with lethal malformations are further equal necessary as explications of pregnancy harms for exclusion of exogen factors.