

Disseminierte intravasale Gerinnung und pulmonale hyaline Membranen bei connatalen cyanotischen Herzfehlern

U. BLEYL* und W. W. HÖPKER

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

Eingegangen am 20. April 1970

Disseminated Intravascular Coagulation and Pulmonary Hyaline Membranes in Cyanotic Congenital Heart Disease

Summary. 1. Disseminated intravascular coagulation as evidence of generalized activation of plasmatic hypercoagulation is commonly seen in the autopsy material of surgically corrected and unoperated cyanotic congenital heart disease (49 cases). Twenty of the operated cases and ten of the non-operated ones showed in one or several of the organs examined fibrinous intravascular microthrombi, sometimes combined with extensive macrothrombi.

2. Besides the increase of hematocrit and blood viscosity, the hemolysis, acidosis, and hypoxemia in the terminal bloodstream are conditions that favour generalized hypercoagulability and disseminated intravascular coagulation in cases of congenital cyanotic heart disease. The generalized hypercoagulability, which may occur even pre-operatively, can be intensified and the consumption of coagulation factors can be accelerated by operations employing the open heart bypass with hypotension and hypoperfusion during and after the operation.

3. Cases of cyanotic congenital heart disease with generalized plasmatic hypercoagulability often die with anatomical evidence of pulmonary hyaline membranes; clinically they often show symptoms of respiratory distress. In 18 cases with disseminated intravascular coagulation there were pulmonary hyaline membranes. On the other hand disseminated intravascular coagulation in the terminal bloodstream of other organs was found in 85% of the cases with pulmonary hyaline membranes. Pulmonary hyaline membranes are found both in unoperated and in surgically corrected cyanotic congenital heart disease.

4. Both the pulmonary hyaline membranes and disseminated intravascular microthrombi represent morphological equivalents of a recent plasmatic hypercoagulability and consumption coagulopathy. Fibrinmonomers, which appear in cases with cyanotic congenital heart disease as an expression of an acute or chronic generalized hypercoagulability with consumption of coagulation factors, may polymerize not only intravascularly into disseminated intravascular microthrombi but may also polymerize extravascularly as pulmonary hyaline membranes.

5. The main terminal complication of generalized plasmatic hypercoagulability caused by cyanotic congenital heart disease is respiratory distress which clinically is almost incurable. The importance of extravasation of plasmatic fibrin-monomers for the activity of the so-called surfactant is discussed.

Zusammenfassung. 1. Disseminierte intravasale Gerinnsel werden als Ausdruck einer generalisierten plasmatischen Gerinnungsaktivierung im Obduktionsgut operativ korrigierter und nicht korrigierter connataler cyanotischer Vitien (49 Fälle) außerordentlich häufig sichtbar. 20 der operierten Fälle mit angeborenen cyanotischen Herzfehlern und 10 der nicht operierten Fälle zeigten in einem oder in mehreren der untersuchten Organe fibrinreiche intravasale Mikrothromben, nicht selten kombiniert mit einer ausgeprägten Makrothrombose.

2. Die Häufigkeit disseminierter intravasaler Gerinnsel im Obduktionsgut angeborener Herzfehler mit Blausucht entspricht der Häufigkeit, mit der Mikrothromben bei Schockfällen verschiedenster Ätiologie, die mit einer generalisierten Hypercoagulabilität einhergehen,

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

sichtbar werden. Acidose und Hypoxämie in der terminalen Strombahn begünstigen bei connatalen cyanotischen Vitien die Ausbildung einer derartigen generalisierten Hypercoagulabilität und disseminierten intravasalen Gerinnung. Durch Operationen im EKK mit per- und postoperativer Hypotension und Hypozirkulation wird die präexistente chronische generalisierte Hypercoagulabilität bei derartigen Vitien überdies akzentuiert und der Verbrauch von Gerinnungsfaktoren akzeleriert.

3. Die Träger angeborener cyanotischer Vitien mit generalisierter plasmatischer Hypercoagulabilität versterben häufig unter dem pathoanatomischen Bild pulmonaler hyaliner Membranen und der klinischen Symptomatik eines Atemnotsyndroms. 18 der Fälle mit disseminierter intravasaler Gerinnung zeigten pathoanatomisch gleichzeitig pulmonale hyaline Membranen. In 85 % der Fälle mit pulmonalen hyalinen Membranen fanden sich andererseits disseminierte intravasale Gerinnsel in der terminalen Strombahn der Organe. Pulmonale hyaline Membranen treten sowohl bei nicht operativ korrigierten als auch bei operativ korrigierten cyanotischen Herzmißbildungen auf.

4. Pulmonale hyaline Membranen sind wie disseminierte intravasale Gerinnsel morphologisches Äquivalent einer vorausgegangenen plasmatischen Hypercoagulabilität und Verbrauchskoagulopathie. Die bei angeborenen Herzfehlern mit Cyanose als Ausdruck der subakuten oder chronischen generalisierten Hypercoagulabilität mit Verbrauch von Gerinnungsfaktoren im Blute kreisenden Fibrinmonomeren können nicht nur intravasal zu disseminierten intravasalen Gerinnseln, sondern nach Extravasation in den Alveolarraum extravasal auch zu pulmonalen hyalinen Membranen polymerisieren. Der Tod an einem klinisch fast unbeeinflussbaren Atemnotsyndrom ist eine der häufigsten Spätkomplikationen dieser generalisierten plasmatischen Hypercoagulabilität bei connatalen Vitien. Auf die Bedeutung der Extravasation plasmatischer Fibrinmonomere für die Aktivität des sog. Antiatektasefaktors wird verwiesen.

In vorausgegangenen Untersuchungen hatten wir gezeigt, daß pulmonale hyaline Membranen des Neugeborenen, aber auch hyaline Membranen des Erwachsenen, als morphologisches Äquivalent einer im Schock initiierten plasmatischen Hypercoagulabilität anzusprechen seien (Bleyl, 1969a, b; Bleyl u. Büsing, 1969; Bleyl, 1970). Wir hatten nachzuweisen versucht, daß eine durch intrauterine Asphyxie und durch eine Vielzahl anderer schockauslösender Ursachen eingeleitete „inadäquate capilläre Perfusion“ (Hardaway, 1965) der Organperipherie nicht nur zu einer generalisierten plasmatischen Hypercoagulabilität mit Ausbildung plasmatischer Fibrinmonomere und nachfolgender disseminierter intravasaler Mikrothrombose, sondern auch zu einer *Extravasation plasmatischer Fibrinmonomere* und zu ihrer extravasalen *Polymerisation zu hyalinen Membranen* in der Lunge führen könne. Disseminierte intravasale Gerinnsel als morphologisches Äquivalent einer bereits in utero zustande gekommenen plasmatischen Hypercoagulabilität und Verbrauchskoagulopathie (Lasch et al., 1961, 1967; Bouvier et al., 1964; Hardaway et al., 1965; McKay, 1965; Cady, 1966; Remmele u. Harms, 1968) hatten sich bei mehr als 80 % aller Neugeborenen mit hyalinen Membranen nachweisen lassen (Bleyl, Büsing u. Krempien, 1969). Andererseits waren bei 100 mit disseminierter intravasaler Gerinnung einhergehenden Schockfällen verschiedenster Ätiologie in 28 Fällen *pulmonale hyaline Membranen des Erwachsenen* sichtbar geworden (Bleyl, 1970).

Wenn die Interpretation der Pathogenese pulmonaler hyaliner Membranen als Ausdruck einer generalisierten plasmatischen Hypercoagulabilität richtig war, so mußten im Obduktionsgut *connataler cyanotischer Vitien* auch jenseits der Perinatalperiode disseminierte Mikrothromben und extravasale pulmonale hyaline Membranen *gleichzeitig* und, bezogen auf die Gesamtzahl der obduzierten Fälle

mit derartigen Vitien, prozentual *ähnlich häufig* wie in der Perinatalperiode auftreten. Hypoxämie und Acidose in der peripheren Strombahn, die Charakteristika der intrauterinen Asphyxie unter der Geburt, begünstigen neben Hämatokrit-erhöhung, Blutviscositätssteigerung und Hämolyse auch beim Morbus coeruleus die Manifestation einer *generalisierten plasmatischen Hypercoagulabilität* mit protrahiertem, unterschwelligem Faktorenverbrauch. Über schwere postoperative Verbrauchscoagulopathien nach Operationen connataler cyanotischer Vitien im extrakorporalen Kreislauf ist andererseits wiederholt berichtet worden (Encke, 1968, 1969). Die nachfolgenden Untersuchungen galten deshalb der gleichzeitigen Manifestation disseminierter intravasaler Mikrothromben *und* pulmonaler hyaliner Membranen im Obduktionsgut operativ korrigierter und nicht korrigierter connataler cyanotischer Vitien.

Untersuchungsgut und Methode

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 49 Fällen mit angeborenen cyanotischen Herzfehlern durchgeführt. In 6 dieser 49 Fälle lag eine Fallotsche Tri-logie, in 21 Fällen eine Fallotsche Tetralogie, in 7 Fällen eine Fallotsche Penta-logie und bei 15 Fällen eine Transposition der großen Gefäße vor. Sämtliche Fälle waren zwischen dem 1.4.65 und 31.3.70, d.h. innerhalb eines Fünfjahres-zeitraumes, obduziert worden. Bei 24 der 49 Fälle war dem Tode eine Teil- oder Totalkorrektur des cyanotischen Vitium im extrakorporalen Kreislauf vorange-gangen, in 3 Fällen war ein aorto-pulmonaler Bypass (Cooley-Anastomose) ange-legt und in 4 weiteren Fällen eine Operation nach Blalock-Henlein vorgenommen worden. 17 der 18 übrigen Fälle waren nicht operiert worden, bei einem Fall schließlich war zusätzlich eine Operation wegen einer gleichzeitig bestehenden Oesophagusatresie notwendig gewesen. Von den 49 Fällen gehörten 20 dem weib-lichen und 29 dem männlichen Geschlecht an. Das *mittlere Lebensalter* der operier-ten Fälle mit angeborenen cyanotischen Herzfehlern lag bei $10\frac{3}{4}$ Jahren, das der nicht operierten Obduktionsfälle dagegen nur bei $1\frac{1}{4}$ Jahren. Bis zum 8. post-natalen Lebenstag verstorbene Fälle mit cyanotischen Vitien wurden nicht in die vorliegenden Untersuchungen einbezogen.

Von allen Obduktionsfällen wurden in neutralem Formalin fixierte Gewebs-proben von Lunge, Leber, Niere, Herzmuskel, Milz und Nebennieren nach Paraffineinbettung und Hämatoxylin-Eosin-, Masson-Goldners Trichrom- und Elastica-van-Gieson-Färbung oder nach Durchführung der PAS-Reaktion auf das Vorkommen fibrinreicher disseminierter intravasaler Gerinnsel durchmustert. Von allen Lungen lagen mit Hämatoxylin-Eosin, Masson-Goldners Trichrom, Masson 44/41 (Lendrum, 1962), Martius Scarlet-Blue und mit der Obadiah-Färbung tingierte oder der PAS-Reaktion unterworfenene Schnitte vor.

Bei der Beurteilung disseminierter intravasaler Gerinnsel wurden sowohl die fibrinreichen Mikrothromben als auch die thrombocytenreichen, aber fibrinarmen Mikrothromben erfaßt, ohne daß zwischen diesen beiden Formen der disseminier-ten intravasalen Gerinnung differenziert wurde. Beide Formen kamen im vor-liegenden Material häufig nebeneinander vor. Bezüglich der Bewertungskriterien bei den fibrinreichen intravasalen Gerinnseln sei auf frühere Mitteilungen ver-wiesen (Bleyl u. Büsing, 1969a, b). Nicht berücksichtigt wurden hingegen be-

reits organisierte oder rekanalisierte parietale Thromben in der Lungenstrombahn und die bei cyanotischen Vitien so häufigen proliferierenden Intimaveränderungen der Pulmonalarterien (vgl. Naeye, 1963).

Als pulmonale hyaline Membranen wurden alle in den Alveolen und Bronchioli terminales nachweisbaren, partiell oder total alveolar- bzw. bronchialwandständigen PAS-positiven, homogen kondensierten oder schollig-faserigen Ablagerungen unabhängig von ihrer Anfärbbarkeit mit den konventionellen Fibrinfärbemethoden gewertet. Auf die Problematik dieser konventionellen Fibrinnachweismethoden wurde an anderer Stelle verwiesen (Bleyl, 1969). Nicht erfaßt wurden dagegen die bei der lobären Pneumonie auftretenden, die Alveolen netzartig durchspannenden Fibrinablagerungen.

Bei der statistischen Auswertung des Untersuchungsgutes handelte es sich um ein qualitativ-mehrdimensionales Problem. Der kleinen Fallzahl wegen ($n = 49$) war eine schrittweise Umwandlung in qualitativ-alternative Vierfeldertafeln erforderlich. Im Hinblick auf die einzelnen Teilergebnisse ist dies nach einer eingehenden wahrscheinlichkeits-theoretischen Prüfung jedoch, abgesehen von dem Nachteil, daß eine Gesamtabhängigkeit der zugrundeliegenden Population nicht berechnet werden konnte, nicht von Belang.

Bei gleichmäßiger Zellenbesetzung der einzelnen Vierfeldertafeln wurde nach Möglichkeit der χ^2 -Test angewandt, nur in den Fällen, bei denen die Besetzung der kleinsten Zelle weniger als 5 ergab, wurde nach dem exakten Test von R. A. Fisher (Vergleich mit der hypergeometrischen Verteilung) vorgegangen. Die Ergebnisse beider Testverfahren gelten (vorbehaltlich einer Abhängigkeit gegen das Alter) sonst uneingeschränkt für die untersuchte Population. Das ausgelesene Material hat nicht Stichprobencharakter. Somit beziehen sich alle Aussagen zunächst nur auf dieses und bedürfen der Bestätigung bei entweder größerem, unausgelesenem Material oder aber anhand einer streng zufälligen Stichprobe, z.B. aus der Gesamtpopulation der operierten Fälle der hiesigen Chirurgischen Klinik. Wichtig erscheint schließlich, daß sich bei einer ersten Untersuchung Häufungen ergeben haben, welche von verschiedenen Seiten her gesichert werden konnten. Eine Gemeinsamkeitskorrelation ist demnach nur noch gegen das Alter denkbar, bei näherer Durchsicht jedoch unwahrscheinlich.

Ergebnisse

1. Häufigkeit der Mikrothromben

30 von 49 Fällen mit angeborenen cyanotischen Herzfehlern zeigten in einem oder in mehreren der untersuchten Organe fibrinreiche disseminierte intravasale Gerinnsel. Dabei traten in 20 von 31 Fällen mit $\frac{1}{2}$ —14 Tagen zurückliegender operativer Korrektur des cyanotischen Vitium fibrinreiche Mikrothromben in der peripheren Strombahn auf. Dagegen waren bei der Gruppe der nicht operativ korrigierten Todesfälle 10 von 18 Fällen von disseminierten intravasalen Gerinnseln befallen. Zwischen der Gruppe der operativ korrigierten Vitien und der Gruppe nicht korrigierter Vitien ergab sich mithin kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei 11 der 30 Fälle mit intravasaler Gerinnung lag eine *Transposition der großen Gefäße* vor, in 19 Fällen bestanden eine *Fallotsche Tri-, Tetra- oder Penta-*

logie. Bei 16 der 30 Fälle war der intravasalen Gerinnung eine Operation im extrakorporalen Kreislauf vorausgegangen, bei 4 Fällen war ein aortapulmonaler Bypass, eine Blalock-Henlein-Operation oder ein Banding durchgeführt worden. 15 der 34 Fälle mit Fallotschen Vitien zeigten keine intravasale Gerinnung, bei der Transposition lag der Anteil negativer Fälle bei 4.

2. Lokalisation der Mikrothromben

Die fibrinreichen Mikrothromben traten vorwiegend in Leber und Lunge auf. In der Leber fanden sich die Gerinnsel bevorzugt in den häufig strotzend hyperämischen Läppchensinusoiden (17 Fälle), in der Lunge (18 Fälle) lagen sie dagegen vornehmlich in kleinen Arterien, Arteriolen und Venolen, während die interalveolären Lungencapillaren nicht von Fibrinpräzipitaten befallen waren. 8 Fälle zeigten Mikrothromben in den Arteriolen und glomerulären Schlingencapillaren der Niere. In 7 Fällen ließen sich disseminierte Gerinnsel im Gehirn nachweisen, nur in 5 Fällen wurden dagegen Mikrothromben in den Sinusoiden der Nebenniere sichtbar, bei 3 Fällen waren schließlich Gerinnsel in der Herzmuskulatur zu erfassen.

Zwischen den operativ korrigierten und den nicht korrigierten Vitien ließ sich kein signifikanter Unterschied im Verteilungsmuster der Gerinnsel nachweisen. Intravasale Mikrothromben fanden sich beispielsweise in den Schlingencapillaren der Niere sowohl bei vorausgehenden Operationen im EKK als auch ohne derartige Operationen. Auch eine Abhängigkeit der Lokalisation intravasaler Gerinnsel von der Akuität des postoperativen Kreislaufversagens war nicht nachweisbar.

Bei 14 postoperativen Fällen fanden sich in der Umgebung intrasinusoidaler Mikrothromben der Leber mehr oder weniger ausgedehnte Parenchymnekrosen. Allerdings ließ sich nur selten eindeutig entscheiden, ob diese ausschließlich Folge einer disseminierten intravasalen Gerinnung oder unmittelbarer Ausdruck der nicht selten erheblichen Blutstauung infolge chronischer Rechtsherzbelastung waren. 5 der 31 Fälle mit operierten und nicht operierten Vitien zeigten mehr oder weniger ausgeprägte Nebennierenapoplexien, 3 Fälle ließen kleinherdige Milzinfarkte erkennen, nur in jeweils einem Falle fand sich eine beginnende doppelseitige Nierenrindennekrose und ein alter Niereninfarkt. Postoperative Lungeninfarkte waren dagegen in keinem der untersuchten Fälle nachweisbar. Jeweils 2 Fälle zeigten schließlich ausgeprägte Hautnekrosen, entstanden auf dem Boden einer disseminierten intravasalen Gerinnung, sowie eine massive Thrombose sämtlicher Brückenvenen und der Sinus durae matris und eine Thrombose peripherer Extremitätenvenen.

3. Zeitpunkt der postoperativen Manifestation disseminierter intravasaler Gerinnsel

Bei operativ korrigierten Vitien fanden sich intravasale Gerinnsel mit einiger Regelmäßigkeit nach einer Überlebensdauer von 24–48 Std. In Einzelfällen wurden zwar intravasale Mikrothromben bereits 6–8 Std post operationem sichtbar, 3 Fälle mit klinisch unmittelbar nach Ende der Perfusion erfaßbarer Verbrauchscoagulopathie ließen andererseits auch nach 20, 21 und 24 Std noch keine

disseminierten intravasalen Gerinnsel in den histologisch kontrollierten Organen erkennen. Bei den *nicht* operativ korrigierten cyanotischen Vitien mit disseminierter intravasaler Gerinnung war der Beginn der plasmatischen Hypercoagulabilität nur in einem einzigen Falle eindeutig zu bestimmen, da bei diesem ein operativer Eingriff wegen einer Oesophagusatresie vorausgegangen war. In einem zweiten Falle waren 36 Std vor dem Tode ausgeprägte Hautnekrosen an Stamm und Extremitäten aufgetreten. In allen anderen Fällen ließ sich der Beginn der intravasalen Gerinnsel dagegen katamnestisch nicht mehr hinreichend sicher eruieren. Gerinnungsanalytische Untersuchungen lagen bei dieser Gruppe von Fällen nicht vor.

4. Häufigkeit pulmonaler hyaliner Membranen

14 der *operierten* 31 Fälle mit angeborenem cyanotischem Herzfehler zeigten in der Lunge mehr oder weniger ausgeprägte hyaline Membranen (Abb. 1 a und b). Nur bei einem der 14 positiven, aber bei 4 der 17 negativen Fälle bestand eine Transposition der großen Gefäße. Alle übrigen positiven und negativen Fälle zeigten Fallotsche Vitien.

In der Gruppe der *nicht operierten* Fälle standen 7 Fälle mit hyalinen Membranen 11 Fällen ohne derartige Membranen gegenüber. 4 der nicht operierten Fälle zeigten in einem oder in mehreren der untersuchten Organe gleichzeitig mit hyalinen Membranen intravasale Gerinnsel (Abb. 2 a und b). Dagegen wurden bei 6 der nicht operierten Fälle intravasale Gerinnsel nachweisbar, ohne daß sich pulmonale hyaline Membranen erfassen ließen.

Bei allen 14 operierten Fällen mit Membranen (13 Fallotsche Vitien, 1 Transposition) fanden sich auch disseminierte intravasale Gerinnsel. Dagegen wurden bei 17 Fällen *ohne* postoperative Membranen nur 6mal intravasale Gerinnsel nachweisbar. Bei 3 der 6 operierten Fälle mit intravasalen Gerinnseln *ohne* hyaline Membranen lag eine Transposition der großen Gefäße vor, bei den 3 übrigen Fällen war dem Tod eine operative Korrektur Fallotscher Vitien im extrakorporalen Kreislauf vorausgegangen.

5. Lokalisation pulmonaler hyaliner Membranen

Hyaline Membranen wurden in allen Gruppen bevorzugt im Bereich der Bronchioli terminales nachweisbar. In einigen Fällen erstreckten sich die hyalinen Membranen zwar weit in die Alveolen und kleideten die Alveolen schalenförmig aus, in der weit überwiegenden Mehrzahl waren die Membranen dagegen auf die Bronchioli terminales beschränkt, während die Alveolen unvollständig oder vollständig kollabiert waren. Mitunter saßen diskontinuierliche, scharf umschriebene extravasale Fibrinpräzipitate den unmittelbar unter der Alveolarwand liegenden Gefäßen kappenförmig auf. Andererseits fanden sich neben, aber auch unabhängig von bandförmigen Membranen häufig kondensierte schollige Fibrinpräzipitate, die der Alveolenmembran nur an einer Stelle anlagen oder nicht mit der Alveolar- bzw. Bronchialwand in Kontakt standen.

Mit einiger Regelmäßigkeit wurden neben den hyalinen Membranen ausgeprägte intraalveoläre, vor allem aber interstitielle Ödeme, Atelektasen sowie umschriebene intraalveoläre oder interstitielle Erythrocytenextravasate sichtbar. In 5 Fällen waren die Membranen bei einer Überlebensdauer von mehr als 6 Tagen

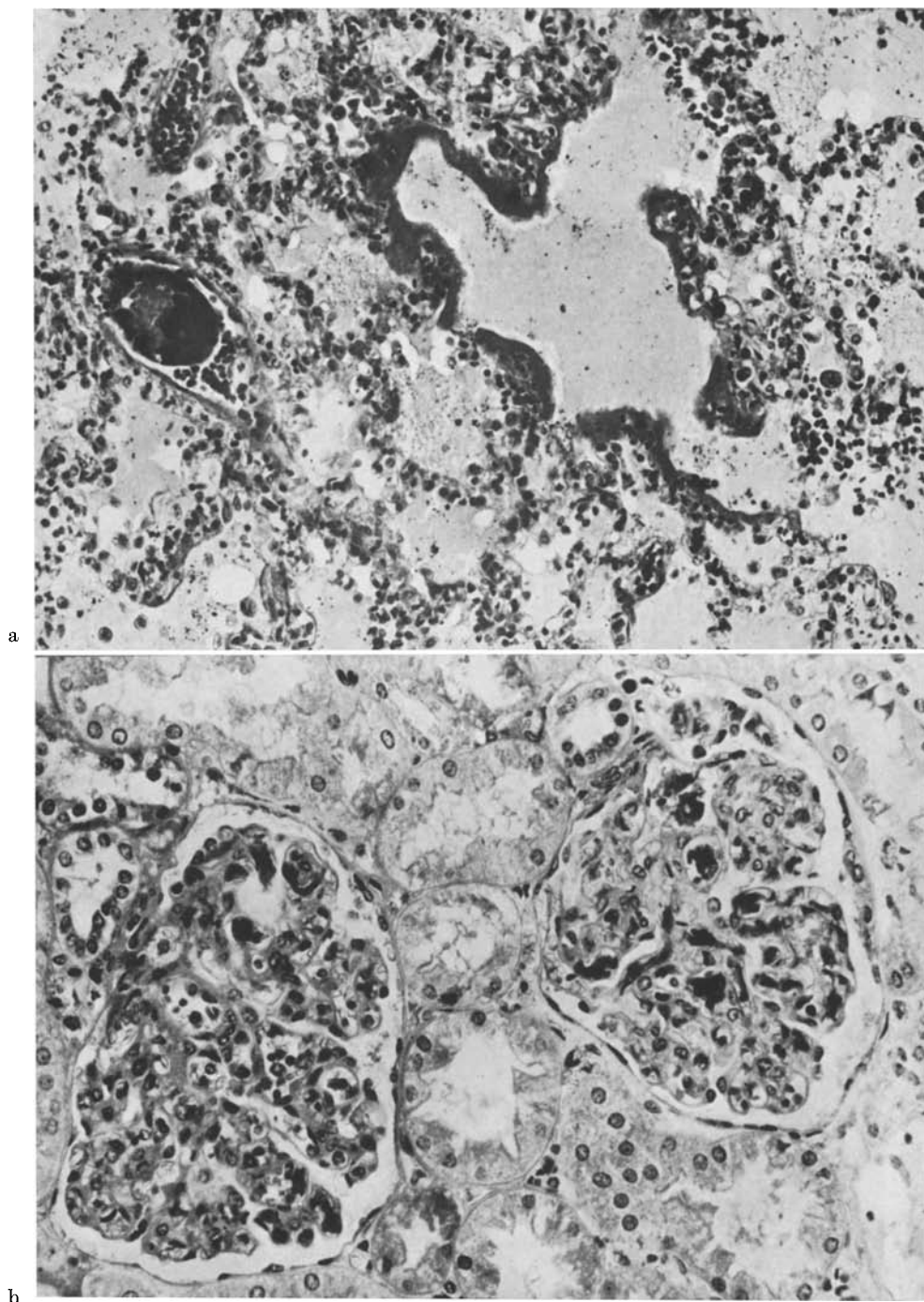


Abb. 1a. SN 258/67. Pulmonale hyaline Membranen in den Lungenalveolen 7 Tage nach operativer Totalkorrektur einer Fallotschen Tetralogie im extrakorporalen Kreislauf. Über 3 Tage anhaltende schwere pulmonale Insuffizienz. Formalin, Paraffin, Hämatoxylin-Eosin. Mikrophotogramm 1:210. b SN 258/67. Gleicher Fall wie Abb. 1a. Disseminierte intravasale Gerinnung in den Schlingencapillaren der Niere mit beginnender doppelseitiger Nierenrindennekrose. Formalin, Paraffin, Hämatoxylin-Eosin. Mikrophotogramm 1:240

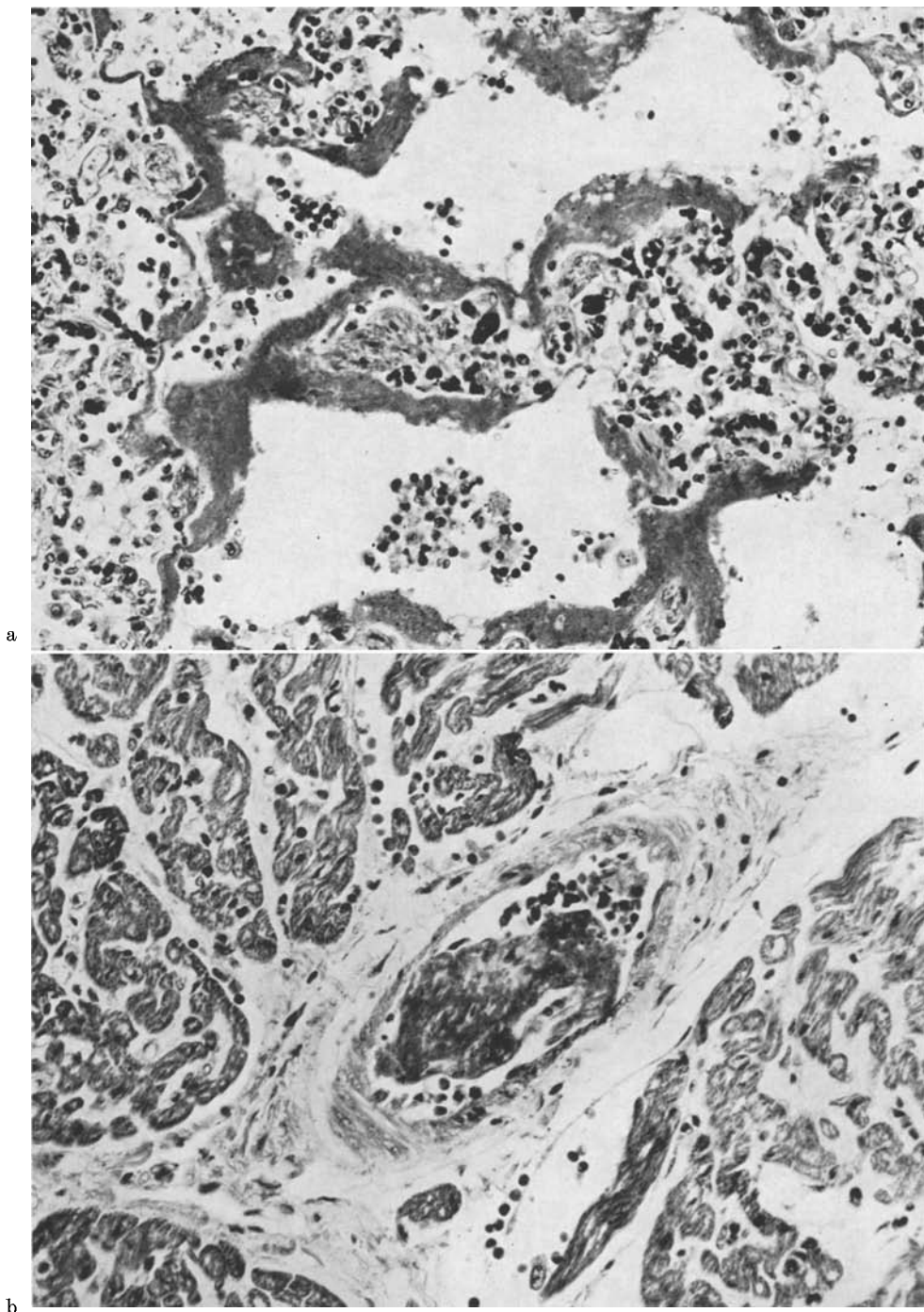


Abb. 2a. SN 1137/68. Gleichsam „spontan“ ausgebildete pulmonale hyaline Membranen bei nicht operativ korrigierter Fallotscher Tetralogie. Formalin, Paraffin, Hämatoxylin-Eosin. Mikrophotogramm 1:280. b SN 1137/68. Gleicher Fall wie Abb. 2a. Homogen kondensierte fibrinreiche intravasale Gerinnsel in kleineren Arterien des linken Ventrikels bei nicht operativ korrigiertem cyanotischem Vitium. Formalin, Paraffin, Hämatoxylin-Eosin. Mikrophotogramm 1:30

von Granulocyten und Monocyten durchsetzt. Nur ein Fall ließ Zeichen einer beginnenden Organisation erkennen. Zwischen der *Lokalisation* der Membranen im Lungenparenchym und der Topographie der intravasalen Gerinnsel in der pulmonalen Strombahn ergaben sich keine eindeutigen Beziehungen. Sehr ausgeprägte hyaline Membranen waren häufig mit diskreter disseminierter intravasaler Gerinnung kombiniert, während relativ massive intravasale Gerinnsel nicht selten gerade mit vergleichsweise gering ausgeprägten hyalinen Membranen vereint auftraten.

6. Zeitpunkt der Manifestation pulmonaler hyaliner Membranen

Eine Bestimmung des Zeitpunktes, zu dem hyaline Membranen in der Lunge aufgetreten waren, ließ sich katamnestisch nur in Einzelfällen durchführen. Insbesondere bei den 7 *nicht operierten* Fällen mit hyalinen Membranen ließ sich nicht entscheiden, wie lange die Membranen vor dem Tode bestanden hatten. Bei den 15 *postoperativen* Fällen (14 Fälle mit vorausgegangener Herzoperation, 1 Fall mit Operation einer Oesophagusatresie) mit hyalinen Membranen konnte wiederum nur der Zeitpunkt des operativen Eingriffs als genau bestimmbarer Korrelationspunkt gewertet werden. Hier lag die mittlere postoperative Überlebensdauer der Fälle mit Membranen bei 5 Tagen, während andererseits die mittlere Überlebensdauer der Fälle ohne Membranen bei 1,6 Tagen lag. Bezogen auf alle operativ korrigierten Fälle traten überdies bei mehr als 2tägiger postoperativer Lebensdauer statistisch signifikant häufiger intravasale Gerinnsel ($p = 0,01$) und hyaline Membranen ($p = 0,001$) auf als bei Todesfällen innerhalb der ersten 48 Std post operationem.

7. Beziehungen zwischen pulmonalen hyalinen Membranen und dem Auftreten eines Atemnotsyndroms

Bei 10 der 14 *postoperativen* Fälle mit hyalinen Membranen und intravasaler Gerinnung bestand in der postoperativen Periode eine ausgeprägte pulmonale Insuffizienz, die zu präfinaler Beatmung, teilweise im Überdruck, zwang. Unter den 17 postoperativen Fällen ohne hyaline Membranen trat dagegen nur in einem Falle eine schwere pulmonale Insuffizienz auf. In der Gruppe *nicht operierter* Vitien war bei 6 von 7 Fällen mit Membranen präfinal ein Atemnotsyndrom registriert worden, dagegen hatte bei keinem der 11 nicht operierten Fälle ohne hyaline Membranen eine pulmonale Insuffizienz bestanden. Zwischen dem Nachweis hyaliner Membranen und der klinischen Manifestation eines Atemnotsyndroms bestanden mithin statistisch signifikante Beziehungen ($p = 0,001$). Aber auch zwischen der disseminierten intravasalen Gerinnung und dem Auftreten eines Atemnotsyndroms ließen sich statistisch signifikante Beziehungen nachweisen ($p = 0,05$).

Diskussion

Gerinnungsanalytische Untersuchungen bei Fällen mit angeborenen cyanotischen Herzfehlern haben wiederholt Hinweise auf eine *generalisierte Störung der Blutgerinnung* mit auffälliger Blutungsneigung und Neigung zu thromboembolischen Komplikationen erbracht (Bahnsen u. Ziegler, 1950; Hartmann, 1952; Jackson, 1964; Kontras et al., 1966; Dennis et al., 1967; Schenck et al., 1967;

Encke, 1969, u.a.). Als charakteristisch gelten eine mit großer Regelmäßigkeit nachweisbare Thrombocytopenie, eine verlängerte Thrombusbildungszeit und eine herabgesetzte Thrombusfestigkeit, daneben Störungen der Thrombokinasenbildung, eine Fibrinogenopenie, Hypoprothrombinämie und reduzierte Faktor V-, VII- und VIII-Aktivität (Creveld, 1958; Paul et al., 1961; Fono et al., 1963; Jackson, 1964; Kümmer et al., 1964; Goldschmidt, 1966; Dennis et al., 1967; Schenck et al., 1967; Encke, 1970, u.a.). In den Untersuchungen von Dennis et al. (1967) ließen sich andererseits Fibrinospaltprodukte bei congenitalen cyanotischen Vitien nachweisen. Kontras et al. (1966) sowie Brodsky et al. (1969) berichten über dies über eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität mit Hypofibrinogenämie, verzögerter Thrombinzeit und verkürzter Euglobulin-Lysezeit bei Fällen mit angeborenen cyanotischen Vitien.

Die vorliegenden Untersuchungen lassen zunächst erkennen, daß Erwachsene und Kinder mit cyanotischen Vitien häufig unter dem Bild einer multiloculären *disseminierten intravasalen Gerinnung* versterben. Im Gegensatz zu den Befunden von Rich (1948), Ferencz (1960), Naeye (1963) und McKay (1965) bleibt die intravasale Gerinnung keineswegs auf die Lungenstrombahn beschränkt, sondern kann generalisiert in der terminalen Strombahn *aller* Organe auftreten. Sie ist überdies nicht selten mit einer Makrothrombose verbunden. Von den in einem Fünfjahreszeitraum obduzierten 49 Fällen mit Morbus coeruleus (Fallotsche Tri-, Tetra-, Pentalogie, Transposition) zeigten insgesamt 30 Fälle fibrinreiche disseminierte Mikrothromben in der Strombahn eines oder mehrerer der untersuchten Organe (61%). Die multiloculären Mikrothromben traten sowohl nach operativer Teil- oder Totalkorrektur der cyanotischen Vitien, als auch unabhängig von derartigen Eingriffen auf.

In der Gruppe der postoperativen Todesfälle wurden intravasale Gerinnsel in insgesamt 64,5% ($n = 31$) sichtbar. Während sich die *nicht* von Mikrothromben befallenen Fälle dieser Gruppe auf die ersten 48 Std post operationem beschränkten — die mittlere Überlebensdauer der Fälle ohne disseminierte intravasale Gerinnsel lag bei 1,2 Tagen — fanden sich Fälle *mit* intravasaler Gerinnung bevorzugt bei längeren postoperativen Überlebenszeiten (mittlere Überlebensdauer dieser Gruppe 4,2 Tage). Die der intravasalen Mikrothrombose vorausgehende generalisierte Gerinnungsaktivierung (Hypercoagulabilität) muß bei der Mehrzahl der *postoperativen* Fälle als unmittelbare Folge der operativen Intervention mit anhaltender per- und postoperativer Hypotension und Hypozirkulation gewertet werden. Schwere Verbrauchskoagulopathien werden nach Beendigung der Perfusion und Neutralisation des Heparin gerade bei operativer Korrektur *cyanotischer* Vitien im EKK immer wieder beobachtet (Encke, 1969). Die postoperativen Gerinnungsstörungen finden indessen in der Regel erst nach einem Intervall von 18—24 Std ihre morphologische Repräsentanz. In die erst bei längeren Überlebenszeiten manifeste intravasale Gerinnung geht möglicherweise eine vorübergehende *Hyperheparinämie* nach Beendigung der Perfusion und eine kurzfristige *Aktivierung des intravasalen fibrinolytischen Potentials* unter Ausbildung von Fibrin- bzw. Fibrinogenspaltprodukten mit Antipolymerase-Aktivitäten (Niewiarowski u. Kowalski, 1958; Alkjaersig et al., 1962, u.a.) als die Mikrothrombose verzögerndes oder verhinderndes Moment ein. Dies erscheint um so wahrscheinlicher, als Gans et al. (1961, 1962) bei operativen Eingriffen im extra-

korporalen Kreislauf in mehr als 90% aller Fälle eine Aktivierung der Fibrinolyse beobachteten (Osborn et al., 1955; Phillips et al., 1963; Sterns u. Lillehei, 1967).

In Einzelfällen wurden intravasale Mikrothromben im vorliegenden Kollektiv allerdings bereits 6—12 Std post operationem sichtbar. Bei derartig frühzeitig auftretenden Mikrothromben muß neben einer generalisierten Hypercoagulabilität auch an eine Embolisation von Plättchenthromben aus dem künstlichen Herz-Lungen-System gedacht werden (Schwartz et al., 1970). Bei längerer postoperativer Überlebensdauer werden extrakorporal entstandene plättchenreiche Mikrothromben jedoch nur noch selten nachweisbar (Schwartz et al., 1970) und beeinträchtigen damit nicht die Aussagekraft der vorliegenden Korrelationsuntersuchungen zur gemeinsamen Manifestation disseminierter intravasaler Gerinnsel und pulmonaler hyaliner Membranen.

Die per- und postoperative Aktivierung der Gerinnung als Ursache der Mikrothrombose dürfte andererseits nicht unwesentlich *begünstigt* werden durch die bei cyanotischen Vitien in der Regel bereits *präoperativ erfaßbaren Gerinnungsstörungen*. 10 der 18 *nicht* operierten Obduktionsfälle (55,6%) zeigten disseminierte intravasale Gerinnsel in einem oder mehreren der untersuchten Organe, in einigen Fällen kombiniert mit einer Makrothrombose. Diese Fälle werden auf der einen Seite zu einem Indiz dafür, daß die häufig bereits präoperativ latenten oder manifesten Gerinnungsstörungen einer per- und postoperativen akuten Verbrauchscoagulopathie und disseminierten intravasalen Gerinnung Vorschub leisten können. Zum anderen aber kann die zunächst lange „kompensierte“ chronische Verbrauchscoagulopathie („chronic intravascular coagulation fibrinolysis syndrome“, Owen) offenbar auch zu einer *akuten* disseminierten intravasalen Gerinnung eskalieren, *ohne* daß durch eine vorausgegangene operative Intervention eine unmittelbar schockauslösende Ursache gegeben sein muß.

Die vorliegenden Untersuchungen lassen darüber hinaus erkennen, daß Fälle mit cyanotischen Vitien und derartiger disseminierter intravasaler Gerinnung häufig unter dem Bild *pulmonaler hyaliner Membranen* versterben. 14 der 19 operierten Fälle mit Mikrothromben in der terminalen Strombahn zeigten nach Teil- oder Totalkorrektur hyaline Membranen in der Lunge. Andererseits ließen sich bei allen 14 Fällen mit hyalinen Membranen post operationem gleichzeitig intravasale Gerinnsel in einem oder in mehreren Organen nachweisen. Postoperative Obduktionsfälle *mit hyalinen Membranen* zeigten *signifikant häufiger intravasale Mikrothromben* als Obduktionsfälle ohne hyaline Membranen ($p = 0,001$). Umgekehrt ließ aber auch die Gruppe postoperativer Todesfälle mit Mikrothromben *signifikant häufiger hyaline Membranen* erkennen als die Gruppe der Fälle ohne intravasale Gerinnsel ($p = 0,001$).

Aufgrund vergleichender pathohistologischer Untersuchungen an Tot- und Neugeborenen mit disseminierter intravasaler Gerinnung (Bleyl, 1969; Bleyl u. Büsing, 1969, 1970) hatten wir in vorausgegangenen Untersuchungen die These aufgestellt, *pulmonale hyaline Membranen des Neugeborenen seien morphologischer Ausdruck eines durch intrauterine Asphyxie mit Hypoxämie und Acidose initiierten Schocks*. Wir hatten zu zeigen versucht, daß nach Ausbildung intravasal zirkulierender plasmatischer Fibrinmonomere nicht nur eine *intravasale Polymerisation* der Fibrinmonomere zu disseminierten intravasalen Gerinnseln, sondern auch eine *extravasale Polymerisation* extravadiert Monomere zu pulmonalen hyalinen Membranen in Gang komme (Bleyl u. Büsing, 1969; Bleyl, 1970). Bei 28 Obduktions-

fällen mit vorausgehendem cardiogenem, hämorrhagischem, postoperativem, bakteriell (endotoxisch) induziertem und traumatisch-hypovolämischem, nicht hämorrhagischem *Schock des Erwachsenen* hatten sich ebenfalls pulmonale hyaline Membranen und disseminierte intravasale Gerinnsel gleichzeitig nachweisen lassen (Bleyl, 1969, 1970). Alle diese Erwachsenenfälle mit hyalinen Membranen waren unter dem Bild eines schweren „Atemnotsyndroms“ im Gefolge des vorausgegangenen Schocks verstorben.

Die vorliegenden pathomorphologischen Untersuchungen bestätigen die pathogenetischen Beziehungen zwischen der disseminierten intravasalen Gerinnung in der terminalen Strombahn und den fibrinreichen, pulmonalen hyalinen Membranen des Extravasalraumes. Pulmonale hyaline Membranen sind auch bei connatalen cyanotischen Vitien als morphologischer *Ausdruck einer vorausgehenden plasmatischen Hypercoagulabilität* aufzufassen. Gegen diese These spricht nicht, daß in einigen Fällen mit nicht operierten cyanotischen Vitien hyaline Membranen auch ohne disseminierte Mikrothromben auftraten. Hyaline Membranen können unter Umständen selbst dann als Äquivalente einer generalisierten intravasalen Gerinnungsaktivierung nachweisbar werden, wenn die intravasalen Fibrinmonomere einem raschen fibrinolytischen Abbau unterliegen und eine Polymerisation der im Schock auftretenden Fibrinmonomere zu disseminierten intravasalen Gerinnseln durch eine gleichzeitige oder nachgeschaltete Aktivierung der Fibrinolyse gehemmt werden kann. Die Ausbildung von Fibrinspaltprodukten mit Antipolymerase-Aktivität (Niewiarowski u. Kowalski, 1958) muß bei der Bewertung der Befunde in der Gruppe der nicht operierten Vitien schon deshalb in Rechnung gestellt werden, weil Dennis et al. (1967) derartige Spaltprodukte im Rahmen der chronischen „unterschweligen“ Gerinnungsstörungen bei cyanotischen Vitien auch ohne auslösende operative Intervention nachweisen konnten.

Die vorliegenden Fälle mit hyalinen Membranen lassen dessen ungeachtet erkennen, daß diese Membranen unter den besonderen Bedingungen einer u. U. bereits präoperativ manifesten Gerinnungsstörung beim Morbus coeruleus und unter den Bedingungen der per- und postoperativen Hypotension und Hypozirkulation *auch jenseits der Neugeborenenperiode in bis zu 85% aller Fälle* — d. h. ähnlich häufig wie in der Perinatalperiode (s. o.) — *mit einer disseminierten intravasalen Mikrothrombose* einhergehen. Die kasuistische Auswertung macht schließlich deutlich, daß vorwiegend Fälle mit *protrahiert verlaufendem* postoperativem Kreislaufschock und *subakuter* postoperativer Gerinnungsaktivierung und Verbrauchscoagulopathie gleichzeitig von disseminierter intravasaler Gerinnung und pulmonalen hyalinen Membranen befallen sind. Pulmonale hyaline Membranen werden bei protrahiert verlaufenden Schockfällen u. U. zu einem pathomorphologischen Teilsymptom des Schocks und der im Schock auftretenden plasmatischen Hypercoagulabilität, zugleich aber auch zu einem Indiz einer im Schock inszenierten schweren, prä mortal nicht selten unbeeinflussbaren *respiratorischen Insuffizienz*. Partielle oder komplette Atelektase, ein mehr oder weniger ausgeprägtes interstitielles Ödem mit Aktivierung des ortsständigen Mesenchymes und eine Extravasation monocytoider Zellen dürfen neben hyalinen Membranen, perivascularer und intraalveolärer Erythrocytenextravasation und intravasaler Gerinnung als relativ konstante pathomorphologische Symptome dieser schockinduzierten pulmonalen Insuffizienz gelten (Bleyl, 1970).

Die morphogenetische Bedeutung einer Beatmung wird durch die pathogenetische Interpretation hyaliner Membranen als den Äquivalenten einer generalisierten plasmatischen Hypercoagulabilität nicht in Frage gestellt. Es kann andererseits kein Zweifel bestehen, daß die protrahierte pulmonale Insuffizienz ihrerseits die durch den Schock ausgelöste plasmatische Hypercoagulabilität sekundär zu aggravieren vermag, so daß erst mit der Ausbildung der pulmonalen Insuffizienz auch die Manifestation der zuvor eingeleiteten Gerinnungsstörung als disseminierte intravasale Mikrothrombose in Gang kommt (Bleyl u. Bein, 1970). Auf die Bedeutung der Hemmung und Synthesestörung des Antiatelektasefaktors (Surfactant, Avery and Mead, 1959; Pattle, 1962; Henry et al., 1967, 1968) in einem derartigen schockinduzierten Circulus vitiosus und auf die Wechselbeziehungen zwischen Extravasation plasmatischer Fibrinmonomere und Antiatelektasefaktor (Said et al., 1963—1965; Abrams u. Taylor, 1964; Taylor u. Abrams, 1964; Henry, 1968; Bleyl, 1970) kann im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen nur verwiesen werden.

Literatur

- Abrams, M. E., Taylor, F. B., Jr.: Physiologist **7**, 78 (1964). (Abstract).
- Alkjaersig, N., Fletcher, A. P., Sherry, S.: Pathogenesis of the coagulation defect developing during plasma proteolytic (fibrinolytic) states. II. The significance, mechanism and consequence of defective fibrin polymerization. *J. clin. Invest.* **41**, 917 (1962).
- Avery, M. E., Mead, J.: Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Amer. J. Dis. Child.* **97**, 517—523 (1959).
- Bahnon, H. T., Ziegler, R. F.: A consideration of the causes of death following operation for congenital heart disease of the cyanotic type. *Surg. Gynec. Obstet.* **90**, 60—76 (1950).
- Bleyl, U.: Arteriosklerose und Fibrininkorporation. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969.
- Morphologische Untersuchungen zur Pathogenese pulmonaler hyaliner Membranen. Tagg. Dtsch. Pathologen 10.—12.10.1969, Wiesbaden. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* (1970) (im Druck).
- Zur disseminierten intravasalen Gerinnung im fetalen Organismus. *Verh. Dtsch. Arb. gem. f. Blutgerinnungsforschung* 13. Tagg. 26.—28.3.1969 Deidesheim. Stuttgart-New York: F. K. Schattauer 1970 (im Druck).
- Vergleichende Untersuchungen an Erwachsenen und Neugeborenen zur Entstehung pulmonaler hyaliner Membranen. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **54** (1970) (im Druck).
- Bein, G.: Zur Pathogenese und Differentialdiagnose der Thrombose beim Neugeborenen. *Z. Kinderheilk.* (1970) (im Druck).
- Büsing, C. M.: Disseminierte intravasale Gerinnung und perinataler Schock. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **53**, 495—501 (1969).
- — Kreislaufschock und disseminierte intravasale Gerinnung bei intrauterinem und perinatalem Fruchttod. *Klin. Wschr.* **48**, 13—24 (1970).
- — Krempien, B.: Pulmonale hyaline Membranen und perinataler Kreislaufschock. *Virchows Arch. Abt. A* **348**, 187—204 (1969).
- Bouvier, C.-A., Koralnik, O., Gruendlinger, J.: Troubles aigus de l'hémostase au cours des états de choc. Mécanismes, diagnostic et thérapeutique. *Schweiz. med. Wschr.* **94**, 1377—1380 (1964).
- Brodsky, I., Gill, D. N., Lusch, Ch. J.: Fibrinolysis in congenital heart disease. *Amer. J. clin. Path.* **51**, 51—57 (1969).
- Cady, J.: Le syndrome de défibrination par coagulation intravasculaire. *Coagulopathie du choc. Presse méd.* **74**, 55—58 (1966).
- Crevel, S. van: Hemorrhagic diathesis in congenital heart disease. Influence of operation under hypothermia and of whole blood transfusions. *Ann. paediat. (Basel)* **190**, 342 (1958).

- Dennis, L. H., Stewart, J. L., Conrad, M. E.: Heparin treatment of hemorrhagic diathesis in cyanotic congenital heart disease. *Lancet* **1967 I**, 1088—1089.
- Encke, A.: Die perioperative Gerinnungssituation bei kongenitalen und erworbenen Herzfehlern. Tagg. Dtsch. Arb. gem. f. Blutgerinnungsforschung Deidesheim 1968. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* (Stuttg.) (im Druck).
- Die Blutgerinnung im extrakorporalen Kreislauf. *Thoraxchirurgie* **17**, 414—421 (1969).
- Ferencz, C.: The pulmonary vascular bed in tetralogy of Fallot. I. Changes associated with pulmonic stenosis. *Bull. Hopkins Hosp.* **106**, 81—99 (1960).
- Fischer, M.: Blutgerinnung und Hämostase bei angeborenen und cyanotischen Vitien. Tagg. Dtsch. Arb. gem. f. Blutgerinnungsforschung Deidesheim 1968. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* (Stuttg.) (im Druck).
- Fono, R., Miltenyi, M., Forrai, G., Biki, B.: Thrombelastographische Untersuchungen an hypernatriämischen Kindern mit angeborenen Herzfehlern. *Ann. paediat. (Basel)* **200**, 271 (1963).
- Gans, H., Krivit, W.: Problems in hemostasis during and after open heart surgery. III. Epsilon amino caproic acid as an inhibitor of plasminogen activator activity. *Ann. Surg.* **155**, 268—276 (1962).
- , — Problems in hemostasis during and after open heart surgery. IV. Overall changes in blood coagulation mechanism. *J. Amer. med. Ass.* **179**, 145—148 (1962).
- Lillehei, C. W., Krivit, W.: Problems in hemostasis during open heart surgery. I. On the release of plasminogen activator. *Ann. Surg.* **154**, 915—924 (1961).
- Goldschmidt, B.: Untersuchung der Gerinnungsfaktoren an cyanotischen Kindern mit angeborenen Herzfehlern. *Ann. paediat. (Basel)* **207**, 321 (1966).
- Hardaway, R. M.: Syndromes of disseminated intravascular coagulation. Springfield/Ill.: Ch. G. Thomas 1966.
- Brune, W. H., Geever, E. F., Bruns, J. W., Mock, H. P.: Studies on the role of intravascular coagulation in irreversible hemorrhagic shock. *Ann. Surg.* **155**, 241—250 (1962).
- Chun, B., Rutherford, R. B.: Coagulation in shock in various species including man. *Acta chir. scand.* **130**, 157—164 (1965).
- Hartmann, R. C.: A hemorrhagic disorder occurring in patients with cyanotic congenital heart disease. *Bull. Hopkins Hosp.* **91**, 49 (1952).
- Henry, J. N.: The effect of shock on the pulmonary alveolar surfactant. Its role in refractory respiratory insufficiency of the critically ill or severely injured patient. *J. Trauma* **8**, 756—770 (1968).
- McArdle, A. H., Scott, H. J., Gurd, F. N.: A study of the acute and chronic respiratory pathophysiology of hemorrhagic shock. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* **54**, 666—681 (1967).
- Kaulla, K. N., Swan, H.: Clotting deviations in man during cardiac bypass: Fibrinolysis and circulating anticoagulant. *J. thorac. Surg.* **36**, 519—550 (1958).
- Kontras, S. B., Birak, H. D., Newton, W. A., Jr.: Hematologic abnormalities in children with congenital heart disease. *J. Amer. med. Ass.* **195**, 611—615 (1966).
- Kümmer, H., Gurtner, H. P., Bucher, U.: Thrombocytopenie bei chronischem Cor pulmonale und cyanotischen Herzvitien. *Schweiz. med. Wschr.* **94**, 1334 (1964).
- Lasch, H. G., Heene, D. L., Huth, K., Sandritter, W.: Pathophysiology, clinical manifestations and therapy of consumption coagulopathy („Verbrauchskoagulopathie“). *Amer. J. Cardiol.* **20**, 381—391 (1967).
- Krecke, H. J., Rodriguez-Erdmann, F., Sessner, H. H., Schütterle, G.: Verbrauchskoagulopathie (Pathogenese und Therapie). *Fol. haemat. (Frankf.) N.F.* **1**, 325 (1961).
- Roka, L., Heene, D. L.: The defibrination syndrome. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* (Stuttg.) Suppl. **20**, 97—105 (1966).
- Lendrum, A. C., Fraser, D. S., Seidders, W., Henderson, R.: Studies on the character and staining of fibrin. *J. clin. Path.* **15**, 401 (1962).
- McKay, D. G.: Disseminated intravascular coagulation. An intermediary mechanism of disease. New York-Evanston-London: Hoeber Medical Division, Harper and Row Publ. 1965
- Naeye, R. L.: Arteriosclerosis in congenital heart disease. *Arch. Path.* **75**, 162—170 (1963).
- Niewiarowski, S., Kowalski, E.: Un nouvel anticoagulant dérivé du fibrinogène. *Rev. Hémat.* **13**, 320 (1958).
- Osborn, J. J., MacKenzie, R., Shaw, A., Perkins, H., Hurt, R., Gerbode, F.: Cause and prevention of hemorrhage following extracorporeal circulation. *Surg. Forum* **6**, 96—100 (1955).

- Owen, C. A., Jr., Oels, H. C., Bowie, E. J. W., Didisheim, P., Thompson, J. H., Jr.: Chronic intravascular coagulation (ICF) syndrome. In: Disseminated Intravascular Coagulation Transactions of the 17th Annual Symposium on Blood, Wayne State University School of Medicine Detroit/Mich. January 17 and 18, 1968. Stuttgart-New York: F. K. Schattauer 1969.
- Pattle, R. E., Claireaux, A. E., Davies, P. A., Cameron, A. H.: Inability to form lung lining film as cause of respiratory distress syndrome in newborn Lancet **1962**, II, 469.
- Paul, M. H., Currimbhoy, J., Miller, R. A., Shulman, I.: Thrombocytopenia in cyanotic congenital heart disease. Amer. J. Dis. Child. **102**, 597 (1961).
- Phillips, L. L., Malm, J. R., Deterling, R. A., Jr.: Coagulation defects following extracorporeal circulation. Ann. Surg. **157**, 317—326 (1963).
- Remmele, W., Harms, D.: Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim Menschen. I. Mikrothrombose der peripheren Blutgefäße. Klin. Wschr. **46**, 352—357 (1968).
- Rich, A. R.: A hitherto unrecognized tendency to the development of wide-spread pulmonary vascular obstruction in patients with congenital pulmonary stenosis (tetralogy of Fallot). Bull. Hopkins Hosp. **85**, 389—401 (1948).
- Said, S. J., Avery, M. E., Davis, R. K., Banerjee, C. M., El-Gohary, M.: Pulmonary surface activity in induced pulmonary edema. J. clin. Invest. **44**, 458—464 (1965).
- Davis, R. K., Davis, W. M., Banerjee, C. M., El-Gohary, M.: Pulmonary surface activity and morphologic changes in acute pulmonary edema. Fed. Proc. **22**, 339 (1963).
- Schenck, W., Kollmann, W., Kuenzer, W.: Untersuchungen zur Blutgerinnung bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern. Z. Kinderheilk. **100**, 213 (1967).
- Schwartz, C. J., Korns, M. E., Edwards, J. E., Lillehei, C. W.: Pathologic sequelae and complications of ventriculotomy. Arch. Path. **89**, 56 (1970).
- Somerville, J., McDonald, L., Edgill, M.: Postoperative hemorrhagic and related abnormalities of blood coagulation in cyanotic congenital heart disease. Brit. Heart J. **27** 440 (1965).
- Sterns, L. P., Lillehei, C. W.: Effect of epsilon amino caproic acid upon blood loss following openheart surgery: an analysis of 340 patients. Canad. J. Surg. **10**, 304—307 (1967).
- Taylor, F. B., Jr., Abrams, M. E.: Inhibition of clot lysis by a surface active lipoprotein from lung and inhibition of its surface activity by fibrinogen. Physiologist **7**, 269 (1964).

OA PD Dr. U. Bleyl
Pathologisches Institut der Universität
D-6900 Heidelberg
Berliner Straße 5