
原 著

Über Blutgerinnungsstörungen beim extrakorporalen Kreislauf, mit besonderer Berücksichtigung der Frage des Perfusionsblutes und des gefahrlosen Durchführens der längeren Perfusion

von

TOSHIHIKO BAN

Aus der II. chirurgischen Universitätsklinik Kyoto

(Direktor : Prof. Dr. CHUJI KIMURA)

Eingegangen am 6. Mai 1966

EINLEITUNG

Es gelang LEWIS und TAUFIC³⁸⁾ 1952 zum erstenmal, einen Vorhofseptumdefekt in der Unterkühlungsanästhesie unter Öffnung des Herzens zu verschliessen. Ein Jahr später konnte auch GIBBON mit Hilfe des extrakorporalen Kreislaufs eine Verschlussoperation eines Vorhofseptumdefekts unter direkter Sicht des Auges durchführen. Seitdem hat die offene Herzchirurgie einen glänzenden Aufschwung genommen. Heute werden nicht nur Beseitigung einfacherer Anomalien wie Septumdefekte oder Klappenstenose, sondern auch ausgedehnte rekonstruktive Eingriffe wie die vollkommene Korrektur der Fallotschen Tetralogie oder Einsetzung der Klappenprothese vorgenommen.

Auch an unserer Klinik hatten schon HIKASA^{28) - 33)}, SHIROTANI^{37) 55) 60) 61) 72)} und andere eine eigene, tiefe Unterkühlungsanästhesie mit oberflächlicher Kühlung begründet, die besonders für die offene Herzchirurgie geeignet war. Dabei konnte das so gefürchtete Kammerflimmern oder andere Herz-Lungenkomplikationen dadurch verhütet werden, dass man essentielle Fettsäuren (Soya-Lecithin per os) und Tocopherol den Patienten regelmässig eine Woche lang vor der Operation verabreichte. Mit dieser Unterkühlungsanästhesie konnten offene Herzoperationen bei angeborenen Herzfehlern wie Septumdefekte oder reine Pulmonalstenosen bei Rektaltemperatur von 20-23°C und totaler Unterbrechung des Kreislaufs ohne Gefahren durchgeführt werden. Bezüglich der Wiederbelebung des Herzens und der Wiedererwärmung brauchten wir besonders Herzmassage und die intrathorakale sowie auch oberflächliche Wiedererwärmungsmethode. Durch weitere Untersuchungen, die auf eine immer sichere Methode hinzielten, eine sofortige Wiederbelebung des Herzens und eine schnellere Wiedererwärmung zu erreichen, konnte gezeigt werden, dass dabei die Partialperfusion mit der Herz-Lungen-Maschine angewandt werden muss. Mit der kombinierten Anwendung der oberflächlichen Abkühlung und der extrakorporalen Wiedererwärmung begründeten wir 1964 schliesslich unsere eigene, tiefe Unterkühlungsanästhesie, die besonders für die offene Herzoperationen bei Säuglingen geeignet ist. (Die Unterkühlungsanästhesie nach HIKASA-SHIROTANI). Heute führen wir mit dieser Methode offene Herzoperationen bei angeborenen Herzfehlern, wie grosser VSD mit pulmonaler

Hypertension oder Fallotsche Tetralogie usw. bei Säuglingen im ersten Lebensjahr mit ausgezeichnetem Erfolg durch, deren Ergebnisse mit Hilfe des extrakorporalen Kreislaufs auch heute noch ganz unbefriedigend sind⁶²⁾ (Tabell 1). Abb. 1 zeigt ein Perfusionssystem für die extrakorporale Wiedererwärmung bei solcher Unterkühlungsanästhesie.

Andererseits wurden auch in unserer Klinik mehrere Untersuchungen über extrakorporalen Kreislauf durchgeführt¹⁾⁴⁶⁾⁴⁷⁾⁵⁶⁾⁶⁶⁾⁶⁷⁾⁶⁸⁾⁷³⁾⁸¹⁾. Besonders ABE¹⁾ untersuchte experimentell den Einfluss des extrakorporalen Kreislaufs auf das Blutgerinnungssystem. Dadurch konnte gezeigt werden, dass beim extrakorporalen Kreislauf Blutgerinnungsstörungen zwangsläufig zustande kommen, verursacht durch eine Abnahme der Gerinnungsfaktoren und eine Steigerung der Plasmin-Aktivität, die durch allgemeine Bluttraumatisation hervorgerufen wird und eine postoperative hämorrhagische Diathese verursachen kann. Es zeigte auch, dass P. V. P. und ϵ -Aminocaprinsäure dem frisch entnommenen, heparinisierten

Tabell 1. Ergebnis der offenen Herzoperationen bei Säugling in unserer eigenen, tiefen Unterkühlungsanästhesie.

Nr.	Name	Sex	Alter (Mon.)	Gewicht (kg.)	Diagnose	Operation	Kreislaufunterbrechung (Min.)	R. T. (°C)	Ergebnis
1.	Y. K.	f.	10	8.0	ASD	Vernähung	15	23.9	Heilung
2.	H. O.	f.	6	6.0	P. Transp.	Teflon-Patch	45	20.0	Gestorben
3.	H. T.	f.	18	8.6	VSD	Vernähung	21	23.0	Heilung
4.	K. S.	f.	10	6.0	VSD	"	25	22.8	"
5.	T. S.	f.	4	4.0	VSD	Teflon-P.	29	22.0	Gestorben
6.	Y. T.	m.	18	7.5	VSD	"	23	22.3	Heilung
7.	M. Y.	f.	12	7.0	VSD	Perikard-P.	21	21.4	"
8.	Y. S.	m.	10	7.5	VSD	"	24	24.2	"
9.	K. S.	f.	16	9.0	VSD	"	22	25.0	"
10.	Y. K.	m.	20	8.9	VSD	"	25	23.0	"
11.	K. K.	m.	19	8.7	VSD	"	41	20.4	"
12.	S. Y.	m.	19	9.0	VSD	"	22	21.5	"
13.	E. N.	f.	22	9.0	VSD	"	22	24.0	"
14.	S. N.	m.	6	6.0	Fallot	Radikalop. (Perikard-P.)	54	20.2	"
15.	H. S.	m.	15	8.8	Fallot	"	53	19.4	"
16.	T. F.	f.	14	9.5	VSD	Vernähung	30	22.5	"
17.	S. M.	m.	9	7.8	VSD	Perikard-P.	27	21.8	"
18.	R. O.	m.	19	8.8	VSD	"	44	22.0	"
19.	M. A.	f.	18	9.2	VSD	Vernähung	20	22.8	"
20.	S. T.	f.	14	9.4	VSD & PS	Perikard-P. & Valvulotomie	30	21.8	"
21.	Y. Y.	m.	19	9.7	VSD	Perikard-P.	50	22.0	"
22.	H. T.	m.	8	7.0	VSD	"	42	21.4	"
23.	K. S.	f.	18	9.5	VSD	"	49	21.0	"
24.	Y. T.	f.	17	7.8	VSD	"	35	22.0	Gestorben
25.	H. F.	m.	21	9.0	VSD	"	26	23.0	Heilung
26.	A. K.	m.	13	8.2	VSD	"	40	21.7	"

R. T. : Rektaltemperatur

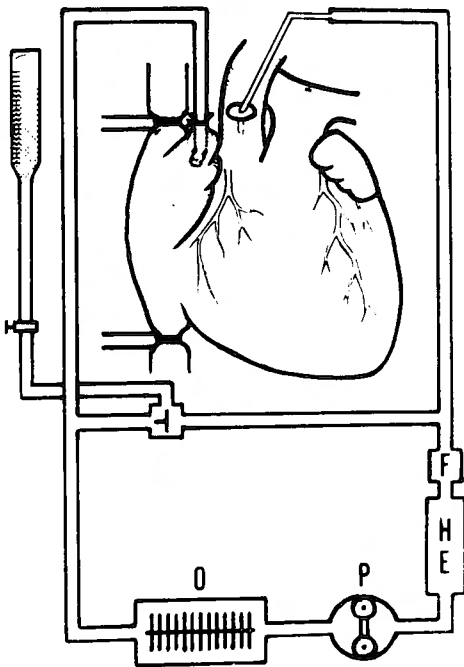


Abb. 1. Perfusionssystem für die extrakorporale Wiedererwärmung bei tiefer Unterkühlungsanästhesie.
 O: Oxygenator P: Pumpe
 HE: Wärmeaustauscher.

Spenderblut zugefügt werden muss, um das Auftreten der hämorrhagischen Diathese nach dem extrakorporalen Kreislauf zu verhüten. Seit 1962 werden in unserer Klinik die offenen Herzoperationen mit Herz-Lungen-Maschinen des Modells Kay-Cross durchgeführt. Dabei benutzen wir als Perfusionsblut frisch entnommenes, heparinisirtes Spenderblut (in 100 cc Vollblut 10 cc 5% ige Traubenzuckerlösung) und P. V. P. und ϵ -Aminocapronsäure im Verhältnis 10 : 1 bei normothermer oder leichtgradiger hypothermer Perfusion.

In der vorliegenden Arbeit untersucht der Verfasser die Fragen der Blutgerinnungsstörungen beim extrakorporalen Kreislauf bei den Patienten, bei denen an der II. chirurgischen Universitätsklinik Kyoto offene Herzoperationen durchgeführt wurden. Auch von diesem Standpunkt aus wurde das Problem des Perfusionsbluts diskutiert und die Frage erörtert, wie eine längere Perfusion gefahrlos durchgeführt werden kann.

UNTERSUCHUNGSGEGENSTAND UND -METHODIK

Seit 1962 wurden bei 155 Patienten an der II. chirurgischen Universitätsklinik Kyoto offene Herzoperationen mit Hilfe des extrakorporalen Kreislaufs durchgeführt. Von diesen wurden 35 Patienten vom klinischen Standpunkt aus darauf hin untersucht, welchen Einfluss der extrakorporale Kreislauf auf das Blutgerinnungssystem ausübt. Ebenfalls wurde das Problem einer längeren Perfusion untersucht, besonders welchen Einfluss das Perfusionsblut auf die Blutgerinnungsstörungen hat. (Tabell 2)

Die Blutentnahmen wurden durchgeführt I) unmittelbar nach der Anästhesie, II) 5-10 Minuten nach Beginn und III) am Ende des extrakorporalen Kreislaufs, IV) 2 Stunden, V) 6 Stunden und VI) 12 Stunden nach Ende der Perfusion.

Durchgeführte Untersuchungen :

- 1) Koagulationszeit (LEE-WHITE)
- 2) Prothrombinzeit und -konsumtionstest nach modifizierter Quick'schen Methode.
- 3) Fibrinogen (Tyrosin-Methode)
- 4) Plättchenzahl (Direkte Zählung)
- 5) Fibrinolyse ("Euglobuline lysis time" und Fibrin-Platte-Methode)
- 6) Thromboelastogramm
- 7) Hämatokritwert
- 8) Hämolysse

Tabell 2. Daten beim extrakorporalen Kreislauf bei untersuchten Patienten.

Nr.	Nr. Pat.	Name	Alter	Art der Krankheiten	Perfusionsblut	Flussrate	R. T.	Perfusionsdauer		Blutdruck (Mitteldruckwert)	Bemerkungen
								Gesamt	Total		
1	13	Y. D.	19	EKD	unverdünnt	100cc/kg	30°C	52	44 (Minuten)	70-50mmHg	Ausgeheilt
2	14	K. Y.	31	MSI	verdünnt	80	28	60	40	70-40	Bessert
3	15	T. I.	32	Myxom LA	verdünnt	90	30	62	34	85-70	Ausgeheilt
4	16	M. T.	13	ASD	//	110	30	35	17	110-60	//
5	17	M. Y.	23	VSD	//	70	30	32	17	75-60	//
6	18	H. T.	12	ASD	//	85	32	26	10	80-60	//
7	19	K. K.	44	MSI	unverdünnt	75	32	70	47	90-60	//
8	21	K. F.	27	MS + LAT	//	80	32	120	75	80-60	//
9	22	T. H.	25	VSD	verdünnt	100	30	45	30	75-50	//
10	23	H. I.	22	ASD	unverdünnt	85	36	28	16	55-45	//
11	24	M. S.	17	VSD	//	80	36	50	22	70-60	//
12	25	K. T.	13	ASD	//	105	36	34	25	65-55	//
13	26	F. K.	10	ASD	//	150	36	25	18	65-55	//
14	28	S. M.	14	ASD	//	120	36	32	23	65-50	//
15	29	S. N.	24	Fallot	verdünnt	100	28	145	105	55-45	//
16	30	H. S.	12	ASD	unverdünnt	80	36	37	13	90-70	Herzstillstand ungenügend Ausgeheilt
17	31	J. Y.	8	ASD	//	85	36	28	12	100-70	//
18	32	N. K.	20	MSI + TI	//	100	30	87	62	45-25	//
19	34	T. M.	9	ASD	//	130	36	23	10	55-50	//
20	36	S. K.	19	Fallot	verdünnt	110	30	125	110	40-25	Gestorben
21	42	T. M.	14	VSD	unverdünnt	130	36	52	40	80-40	Ausgeheilt
22	44	Y. F.	6	ASD	verdünnt	150	36	35	17	50-45	//
23	45	T. O.	23	MS	unverdünnt	60	30	57	28	70-50	//
24	53	K. Y.	21	ASD	verdünnt	80	36	40	35	60-40	//
25	54	M. Y.	15	VSD	//	85	29	130	90	90-35	//
26	55	T. I.	6	Fallot	//	160	27	220	145	100-40	Starb an postop. Blutung
27	65	Y. K.	15	EKD	//	100	30	89	75	90-70	Bessert
28	67	J. K.	6	VSD	verdünnt	100	36	32	25	60-40	Ausgeheilt
29	68	O. K.	10	VSD	//	115	36	60	50	60-40	//
30	69	A. F.	15	Fallot	//	100	28	214	150	70-40	//
31	70	S. I.	6	PS + ASD	//	120	36	47	42	50-30	//
32	71	C. U.	7	EKD	//	100	36	89	70	70-40	//
33	73	S. O.	12	Fallot	//	130	28	172	114	60-40	//
34	74	Y. I.	14	Fallot	//	100	28	212	158	60-45	//
35	75	J. S.	10	ASD	//	110	36	40	30	45-40	//

ASD	13
VSD	7
EKD	3
Fallot	6
Mitralfehler	5
Myxom	1
Gesamt	35

ASD: Vorhofseptumdefekt
VSD: Ventrikelseptumdefekt
EKD: Endkardkissendefekt
Fallot: Fallotsche Tetralogie
MS: Mitralklappenstenose MI: Mitralsuffizienz
LA: Linker Vorhof LAT: Thrombus im LA
TI: Trikuspidalinsuffizienz
R. T.: Rektaltemperatur

Eine normotherme Perfusion wird mit einer Flussrate von 80-90 cc/Kg/min. bei Erwachsenen, und 100-150 cc/Kg/min. bei Kindern durchgeführt. Dabei wird der Mitteldruck immer auf mehr 40 mmHg gehalten. Bei viel komplizierteren Herzfehlern, wie bei der Korrekturoperation der Fallotschen Tetralogie und der Einsetzung der künstlichen Klappenprothese bei Aorteninsuffizienz, wurden die Operationen im induzierten Herzstillstand durchgeführt, der durch intermittierende isolierte Herzauskühlung mit Hilfe der koronaren Perfusion hervorgerufen wurde.

**ERGEBNISSE UND IHRE
BESPRECHUNG**

I) Blutgerinnungsstörungen während und nach dem extrakorporalen Kreislauf :

1) Plättchenzahl

Nach dem extrakorporalen Kreislauf nahm die Plättchenzahl zwar bei jedem Patienten ab. Die Abnahme war jedoch höchstens bis zu $6-7 \times 10^4$. Bei Zyanosengruppen mit Polyzythämie, z. B. bei Fallotscher Tetralogie, zeigte die Plättchenzahl oft einen Wert unter 10×10^4 schon vor der Operation. Dabei führten wir die Radikaloperation nach genügender Verabreichung von Vitamin K_1 durch. Auch bei solchen plättchenarmen Patienten betrug die Plättchenzahl mehr als 5×10^4 nach der Perfusion, vielleicht infolge Benutzung plättchenreichen Blutes.

2) Koagulationszeit und Prothrombinzeit

Durchschnittlich waren diese 2 Stunden nach dem extrakorporalen Kreislauf verlängert und der präoperative Wert wurde 6-12 Stunden nach der Perfusion wieder erreicht. (Abb. 2 und 3). Der Prothrombinkonsumptionstest wurde immer als suffizient beurteilt.

3) Fibrinogen

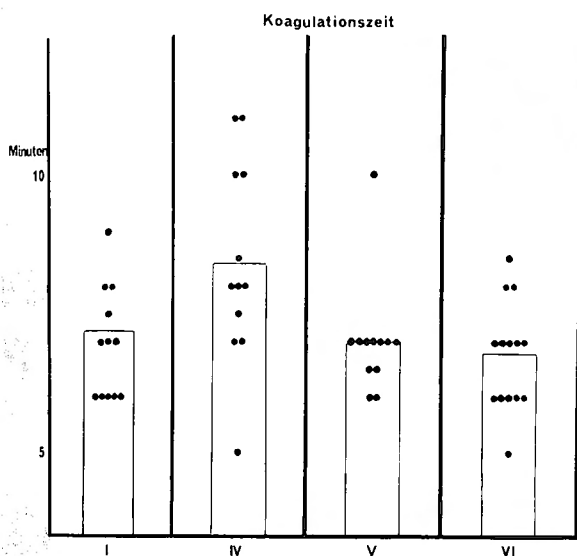


Abb. 2. Koagulationszeit.

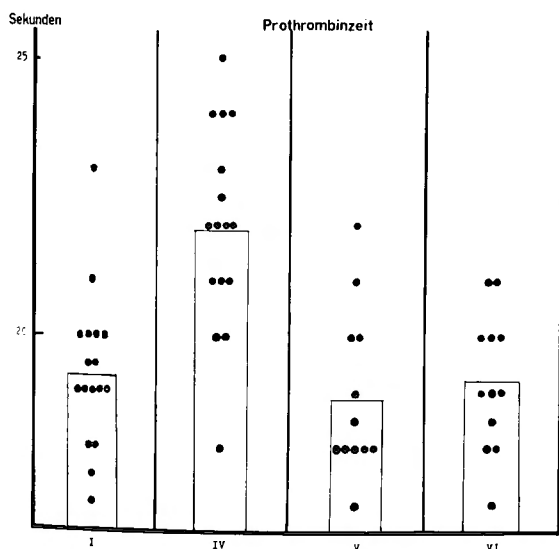


Abb. 3 Prothrombinzeit.

- I : Unmittelbars nach der Anästhesie
- II : 5~10minuten nach Beginn
- III : Am Ende des extrakorporalen Kreislauf.
- IV : 2 Stunden V : 6 Stunden
- VI : 12 Stunden nach Ende des extrakorporalen Kreislauf.

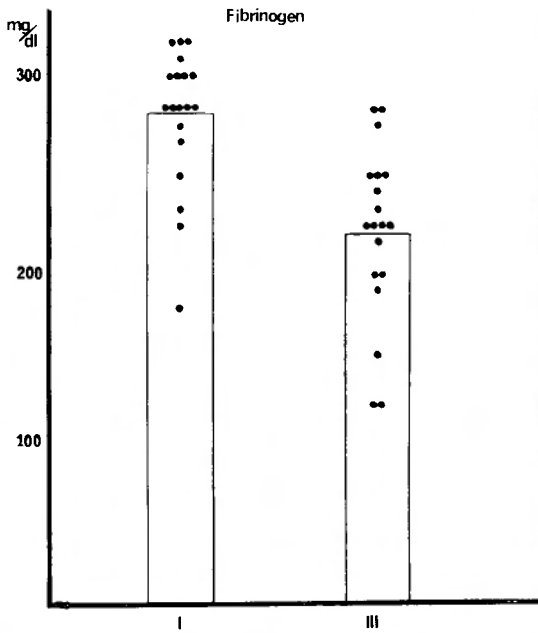


Abb. 4 Fibrinogen

Das Fibrinogen nahm nach dem extrakorporalen Kreislauf in allen Fällen im Vergleich zum präoperativen Wert ab. (Abb. 4). Es gab aber dabei keine Gefahr der afibrinogenen Blutung, da die Fibrinogenverminderung nicht so hochgradig war.

4) Thromboelastogramm (TEG)¹⁰⁾
16) 25) 69) 75)

Durchschnittlich waren r (Reaktionszeit) und $r + k$ (Reaktionszeit und Koagulationsgeschwindigkeit) verlängert und ma (maximale Amplitude) nahm 2 Stunden nach dem extrakorporalen Kreislauf ab. Diese Werte gingen 6-12 Stunden nach der Perfusion auf die präoperativen Werte zurück. (Abb. 5, 6, 7). Bei einigen Fällen, bei denen die Bluttraumatisierung während der Perfusion geringer geblieben war, waren r und

$r + k$ schon 2 Stunden nach der Perfusion verkürzt.

5) Fibrinolyse^{40) 41) 59) 76)}

Abb. 8 zeigt ein durch Hinzugeben von Streptkinase aktiviertes Thromboelastogramm bei einem Fall der Fallotschen Tetralogie. Wie diese zeigt, war im allgemeinen die Steigerung der Plasmin-Aktivität auch unmittelbar nach dem extrakorporalen Kreislauf durch ϵ -Aminocaprinsäure, die dem Perfusionsblut hinzugefügt wurde, gehemmt. Zwar war mit Thromboelastogramm niemals das Bild der Fibrinolyse nachzuweisen, jedoch am Ende der Perfusion eine Steigerung der Plasminogen-Aktivator-Aktivität, die mit "Euglobuline lysis time" und Fibrin-Platte-Methode gemessen wurde, bei 7 Fällen der untersuchten Patienten nachweisbar. (Abb. 9). Von diesen 7 Fällen mit solcher Aktivitätssteigerung waren die Perfusionen in mässiger Hypothermie, abgesehen von zwei normothermen Perfusionen, durchgeführt worden. (Tabell 3).

7) Hämolyse

Im allgemeinen stieg der Plasmahämoglobingehalt, entsprechend der Verlängerung der Perfusionsdauer. Auf die Bluttraumatisierung üben die Perfusionstechnik und besonders intrakardiale Absaugungsprozesse einen grossen Einfluss aus. Wie Tabelle 4 zeigt, war der Umfang der Hämolyse am grössten bei der Radikaloperation der Fallotschen Tetralogie und am geringsten bei der Operation des Vorhofseptumdefekts. Die Hämolyse in der Zeiteinheit war aber am geringsten bei der Radikaloperation der Fallotschen Tetralogie. Sie wurde in der folgenden Reihenfolge grösser, nämlich bei der Radikaloperation des Endokardkissendefekts, dem Ventrikel- und Vorhofseptumdefekt und bei der Operation der Mitralfehler. Dies beruht darauf, dass beim Septumdefekt oder Mitralfehler die Operation am schlagenden Herzen durchgeführt wurde, so dass das in das geöffnete Herz

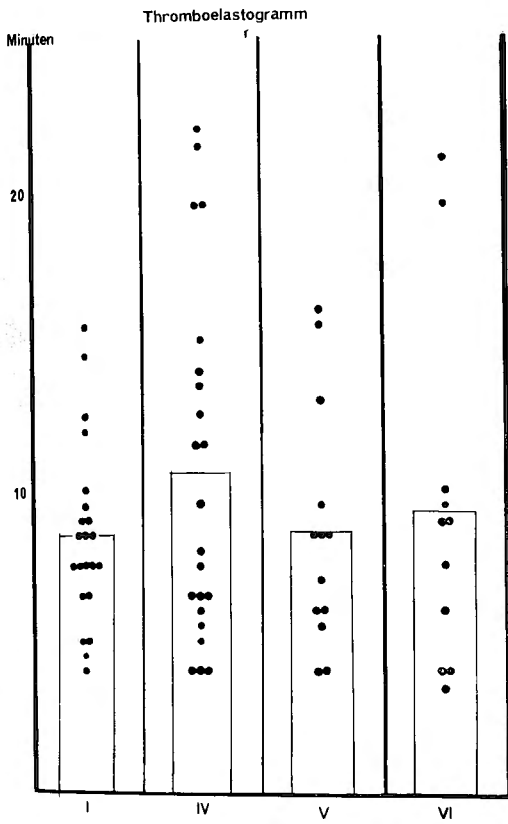


Abb. 5 Thromboelastogramm
r (Reaktionszeit)

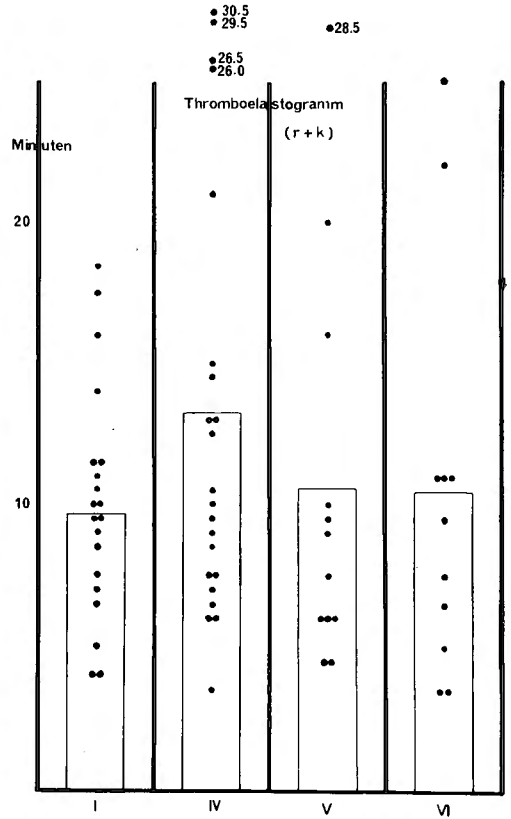


Abb. 6 Thromboelastogramm
r + k (Reaktionszeit und Koagulationsgeschwindigkeit)

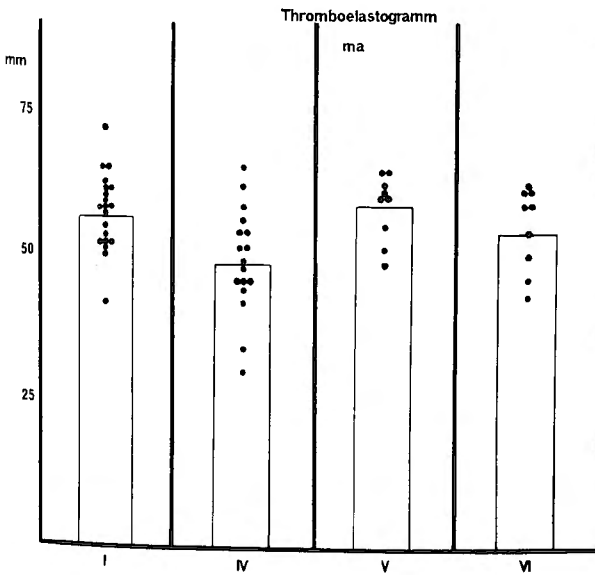


Abb. 7 Thromboelastogramm
ma (maximale Amplitude)

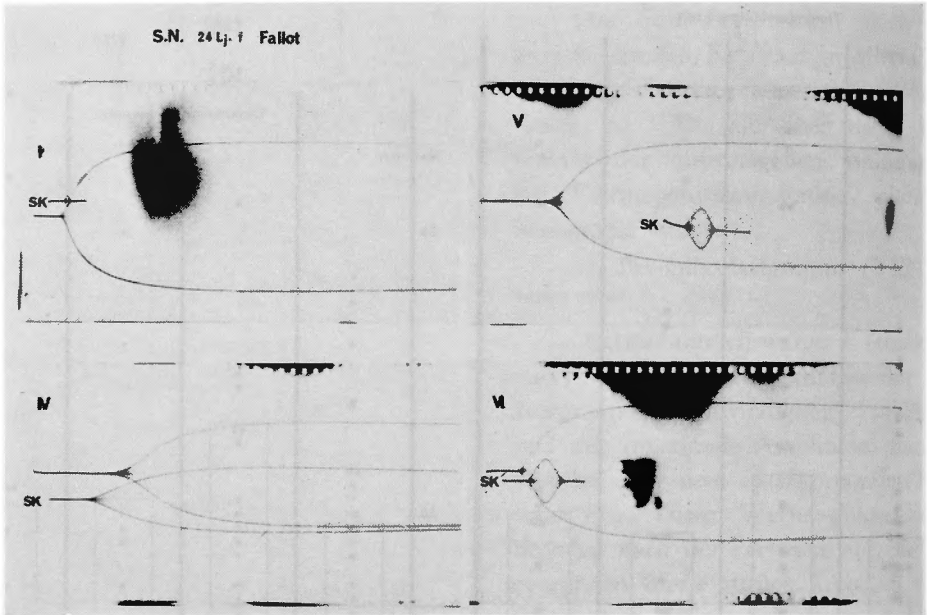


Abb. 8 Thromboelastogramm bei einem Fall der Fallotschen Tetralogie.
 SK : TEG aktiviert durch Streptkinase (50 E. H./cc Blut)
 I : Präperfusion, IV : 2 Stunden, V : 6 Stunden und
 VI : 12 Stunden nach der Perfusion.

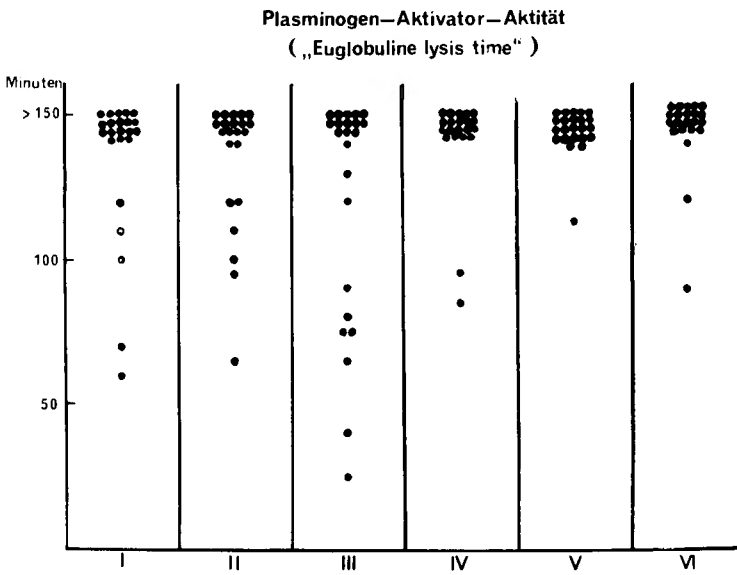


Abb. 9 "Euglobuline lysis time".

Tabell 3 Aufstellung der Fällen, bei denen "Euglobuline lysis time" unmittelbar nach der Perfusion signifikant verkürzt war.

	Perfusion	Hämolyse	Euglobuline lysis time (III)
ASD	Normothermie	45mg/dl	90 Minuten
ASD*	//	50 //	65 //
VSD	Hypothermie (30°C)	50 //	80 //
EKD	// (30°C)	45 //	75 //
Fallot	// (28°C)	80 //	25 //
MSI	// (32°C)	70 //	75 //
MS+LAT	// (32°C)	80 //	40 //

* : Der II. Patient von den zwei Patienten, bei denen die Perfusionen mit dem gleichen Perfusionsblut durchgeführt wurden.

LAT : Thrombus im linken Vorhof.

Tabell 4 Plasmahämoglobinwert nach der Perfusion einzelner Krankheiten.

Krankheit	Zahl der Patienten	Plasmahämoglobinwert	
		Durchschnittswert einzelner Krankheiten	Plasma-Hb. in der Zeiteinheit
Fallot	4	78 mg/dl	0.65 mg/dl/min.
Erworb. Herzfehler	6	68 //	1.49 //
EKD	4	58 //	1.03 //
VSD	6	47 //	1.22 //
ASD	11	32 //	1.30 //

abfliessende Blut fortlaufend mit der Pumpe abgesaugt und sodann entschäumt werden musste. Bei der Radikaloperation der Fallotschen Tetralogie war dagegen, trotz seiner reichen Kollateralentwicklung und längerer Perfusion, die auf intrakardiale Absaugungsprozesse beruhende Bluttraumatisation verhältnismässig gering, denn das über die Bronchialkollateralgefässe in das Herz abfliessende Blut wurde grösstenteils durch Gravitationsdrainage aus dem linken Vorhof relativ traumafrei abgesaugt, während durch isolierte Herzauskühlung mit koronarer Perfusion der Herzstillstand hervorgerufen worden war.

II) Veränderungen des Blutgerinnungssystem durch den extrakorporalen Kreislauf bei einzelnen Patienten.

Im allgemeinen waren das Blutgerinnungssystem in der Zeit unmittelbar nach der Perfusion am schwersten geschädigt worden. Unmittelbar nach der Perfusion zeigte sich bei einigen Patienten eine Hypokoagulabilität, bei anderen eine Hyperkoagulabilität. Vertretungsweise werden folgende zwei Fälle gezeigt. Tabell 5 zeigt Veränderungen des Blutgerinnungssystems während und nach dem extrakorporalen Kreislauf bei einem Fall der Radikaloperation der Fallotschen Tetralogie. Dabei zeigte sich eine Hypokoagulabilität mit Steigerung der Plasminogen-Aktivator-Aktivität unmittelbar nach der Perfusion. Dagegen zeigt Tabell 6 die Veränderung des Koagulationssystems bei einem Fall der Operation des ASD. Hier ist eine Hyperkoagulabilität, abgesehen von der Verlängerung der Prothrombinzeit, unmittelbar nach der Perfusion nachzuweisen. Dabei war keine Steigerung der Plasminogen-Aktivator-Aktivität ersichtlich.

Tabell 5 Koagulationsstatus während und nach dem extrakorporalen Kreislauf.
S. N. F. 24 Lj. Perfusionsdauer: Gesamt 145 Min. Total 105 Min. Fallotsche Tetralogie

		I	II	III	IV	V	VI
Prothrombinzeit (Sek)		19.5	—	—	25.0	20.0	21.0
T. E. G.	r (Min.)	5.5	—	—	17.5	13.5	7.0
	r+k (Min.)	8.5	—	—	26.0	20.0	11.0
	ma (mm)	62	—	—	42	50	57
Fibrinogen (mg/dl)		280	—	230	220	—	—
Euglobuline lysis time (Min.)		165	65	25	270	240	200
Hämolyse (mg/dl)		5	—	80	40	—	—

Tabell 6 Koagulationsstatus während und nach dem extrakorporalen Kreislauf.
H. M. M. 26 Lj. Perfusionsdauer: Gesamt 28 Min. Total 16 Min. ASD.

		I	II	III	IV	V	VI
Prothrombinzeit (Sek)		18.0	—	—	19.0	18.0	19.0
T. E. G.	r (Min.)	6.5	—	—	4.0	14.0	7.0
	r+k (Min.)	11.5	—	—	6.5	28.5	14.0
	ma (mm)	42	—	—	54	45	46
Fibrinogen (mg/dl)		320	—	220	230	—	—
Euglobuline lysis time (Min.)		160	100	120	240	260	220
Hämolyse (mg/dl)		8	—	35	15	—	—

Beobachtet man allgemein die Koagulationsstörungen nach der Perfusion mit dem TEG, so wurde klar, dass nach dem extrakorporalen Kreislauf eine Phase der Hypokoagulabilität und die der Hyperkoagulabilität abwechselnd auftraten. Bei den Fällen, wo r- und r+k-Wert unmittelbar nach der Perfusion verlängert war, konnte man eine Verkürzung dieser Werte 6-12 Stunden nach der Perfusion beobachten. Dagegen waren diese Werte 6-12 Stunden nach der Perfusion verlängert, bei den Fällen, bei denen diese unmittelbar nach der Perfusion verkürzt waren. Von diesen Tatsachen ausgehend, wird angenommen, dass das Koagulationssystem im normalen Zustand mit dem Antikoagulationssystem im dynamischen Gleichgewicht steht und Koagulationsstörungen nach der Perfusion durch Dissoziation dieses Gleichgewichts hervorgerufen werden, so dass sich bei der Rückkehr zur Norm der Koagulationsstatus wellenförmig bald zur Hyperkoagulabilität, bald zur Hypokoagulabilität hin verschiebt.

III) Analyse einiger Faktoren, die auf die Blutgerinnungsstörungen nach dem extrakorporalen Kreislauf einen Einfluss ausüben.

1) Die Art der Herzfehler

Bei einzelnen Herzfehlern wurde der Koagulationsstatus unmittelbar nach dem extrakorporalen Kreislauf verglichen, wo die Blutgerinnungsstörungen im allgemeinen am stärksten ausgeprägt waren. Bezüglich der Prothrombinzeit gibt es keine Verschiedenheit.

Im TEG ist der r- und r+k-Wert bei ASD und Fallotscher Tetralogie verlängert. Bei der Fallotschen Tetralogie waren nicht nur die Verlängerung dieser Werte, sondern auch die Abnahme des ma-Wertes im TEG und des Fibrinogens auffallend. (Abb. 10, 11, 12). In Bezug auf die Plasminogen-Aktivator-Aktivität war zwar keine Steigerung der Aktivität beim Septumdefekt nachzuweisen (abgesehen von einem Ausnahmefall), jedoch war eine Neigung zur Fibrinolyse bei der Radikaloperation der Fallotschen Tetralogie und der Mitralfehler feststellbar.

2) Einfluss der Perfusionsdauer und Hämolyse

Bezüglich der Blutgerinnungsstörungen beim extrakorporalen Kreislauf gibt es viele Berichte. Es war behauptet worden, dass die wichtigsten Faktoren, die auf die Blutgerinnungsstörungen einen Einfluss ausüben, die Perfusionsdauer¹⁸⁾, die Azidose⁷⁸⁾ usw. seien. Unsere Ergebnisse zeigten aber, dass das Ausmass der Hämolyse auf die Blutgerinnungsstörungen beim extrakorporalen Kreislauf den grössten Einfluss ausübt. Abb. 13 und 14 zeigen : je höher das Ausmass der Bluttraumatisation ist, um so stärker ist auch die Verlängerung von r- und r+k-Wert im TEG sowie die Verkürzung der "Euglobuline lysis time". Wenn der Umfang der Hämolyse während der Perfusion unter 40 mg/dl bleibt, so zeigt sich eine Hyperkoagulabilität, welche durch eine Verkürzung von r und r+k im TEG unmittelbar nach extrakorporalen Kreislauf aufgezeigt werden kann. Wenn dagegen das Ausmass der Bluttraumatisation, gemessen am Umfang der Hämolyse, 50 mg/dl überschreitet, so kommt es zu einer Hypokoagulabilität. Wie im Abschnitt II) schon erwähnt wurde, die typische Blutgerinnungsstörungen kurz nach dem extrakorporalen Kreislauf in zwei Hauptgruppen eingeteilt, nämlich in die Hypokoagulabilität, einschliesslich der Steigerung der Plasminogen-Aktivator-Aktivität, und die Hyperkoagulabilität ohne Steigerung der letzteren. Es wurde klar, dass diese Verschiedenheit der Störungen des

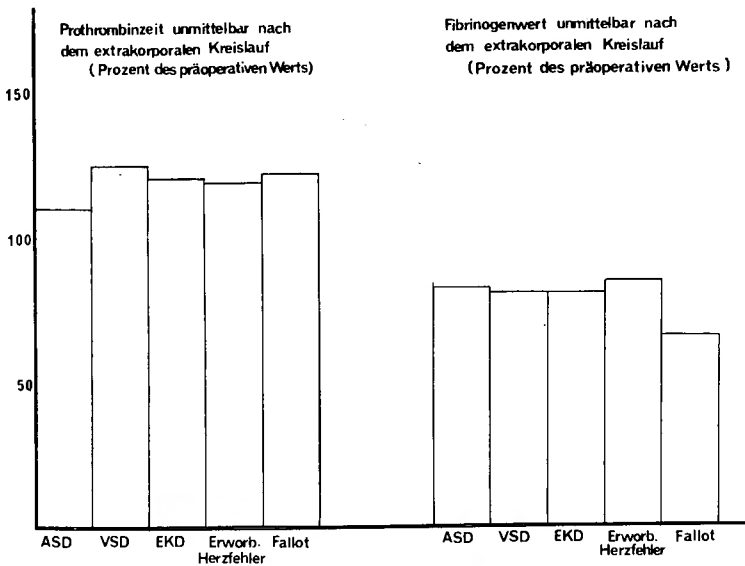


Abb. 10 Prothrombinzeit unmittelbar nach der Perfusion (Prozent des präoperativen Werts)

Abb. 11 Fibrinogenwert unmittelbar nach der Perfusion (Prozent des präoperativen Werts)

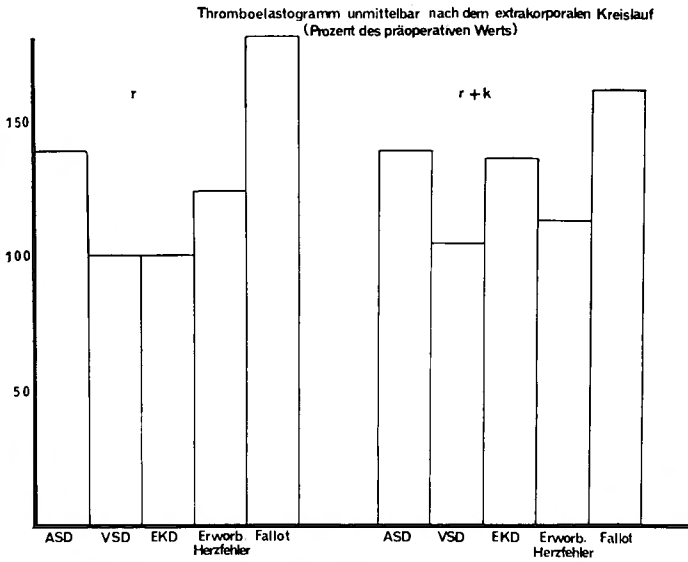


Abb. 12 (a) r

Abb. 12 (b) r+k

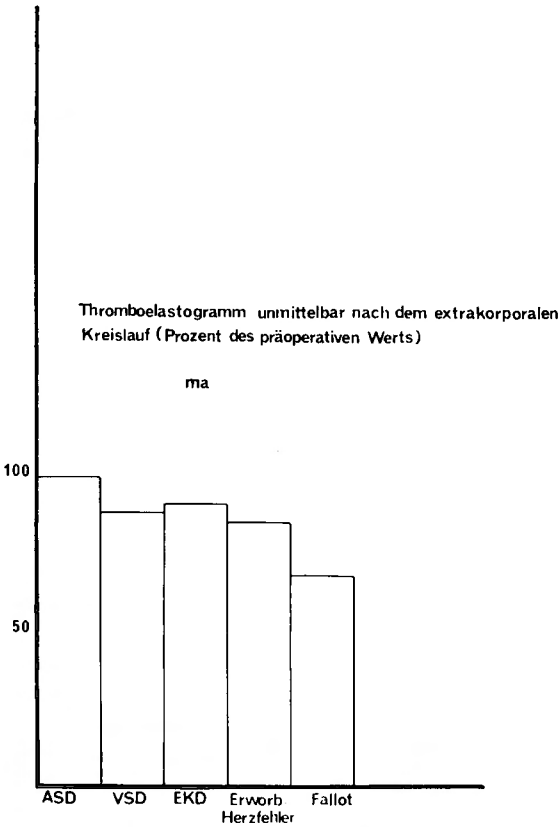


Abb. 12 (c) ma

Abb. 12 Thromboelastogramm unmittelbar nach der Perfusion (Prozent des präoperativen Werts)

Koagulationssystem kurz nach der Perfusion auf das Ausmass der Hämolyse während der Perfusion zurückgeführt werden kann. Je grösser die Bluttraumatisation während der Perfusion ist, desto grösser wird die Gefahr der postoperativen Blutung durch eine Koagulationsdyskrasie, denn die Blutgerinnungsstörungen werden durch das Ausmass der Bluttraumatisation während der Perfusion hervorgerufen. Um das Auftreten der postoperativen hämorrhgischen Diathese zu verhüten, muss die Bluttraumatisation während der Perfusion möglichst vermieden werden. Natürlich muss ein Antiplasmin-Mittel zusätzlich verabreicht werden, falls der Umfang der Bluttraumatisation grösser wird. Darüber hinaus muss die Herz-Lungen-Maschine und ihre Bedienung von diesem Standpunkt aus diskutiert werden.

IV) Zur Frage des Perfusionsbluts, besonders der Perfusion mit verdünntem Blut.

Wie schon erwähnt, ist es wichtig beim extrakorporalen Kreislauf während der Perfusion die Bluttraumatisation

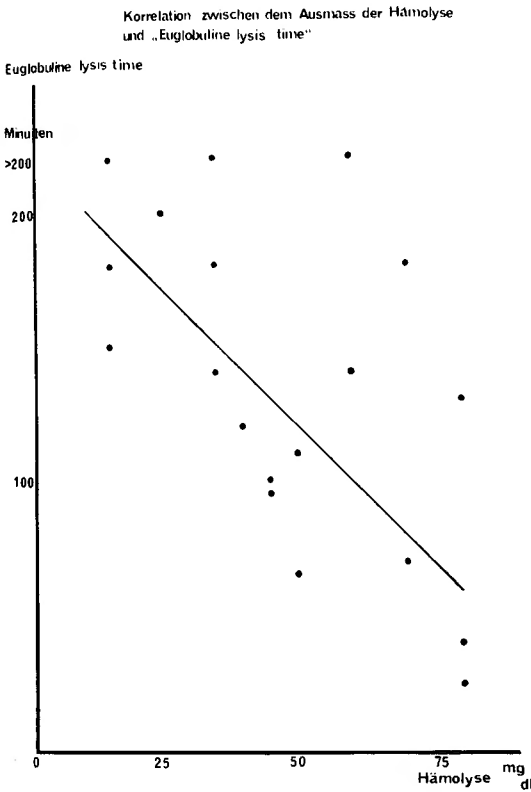


Abb. 13 Korrelation zwischen dem Ausmass der Hämolyse und „Euglobuline lysis time“

möglichst zu vermeiden. Die Bluttraumatisation beruht grösstenteils auf einem intrakardialen Absaugungsprozess⁵¹⁾. Das Ausmass der Hämolyse des Bluts, das aus geöffneten Herzen abgesaugt wurde, hatte tatsächlich sehr hohe Werte.

Operationen bei einfacheren Septumdefekten wurde am schlagenden Herzen durchgeführt. Die Bluttraumatisation war infolge des intrakardialen Absaugungsprozesses dabei verhältnismässig gross, trotz relativ kürzerer Perfusionsdauer. Bei Operationen der viel komplizierteren Herzfehler, wie z. B. Radikaloperation der Fallotschen Tetralogie oder Einsetzung der Klappenprothese, die eine längere Perfusion benötigen, muss die Menge der intrakardialen Absaugung geringer bleiben, um die Bluttraumatisation möglichst zu vermindern. Dafür kann eine Gravitationsdrainage aus dem linken oder rechten Vorhof im induzierten Herzstillstand oder eine Niederdruckabsaugung³⁴⁾ angewandt werden.

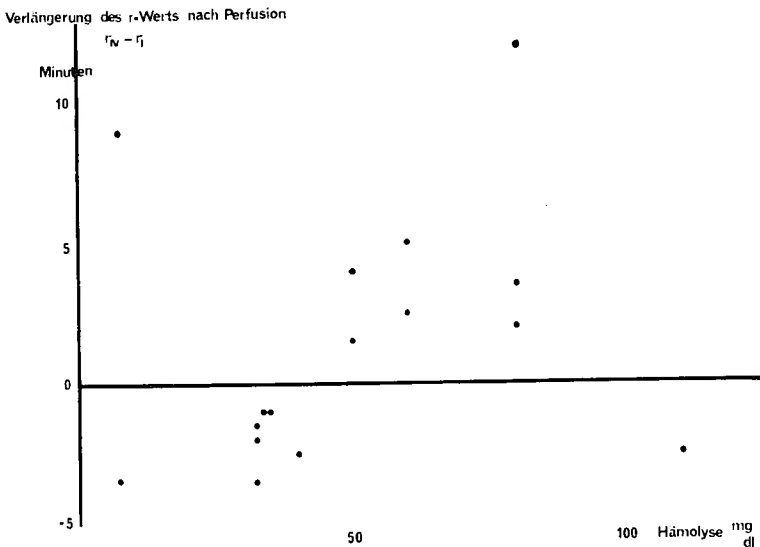


Abb. 14 (a)
 r_{IV} : r-Wert 2 Stunden nach der Perfusion
 r_I : r-Wert Präperfusion

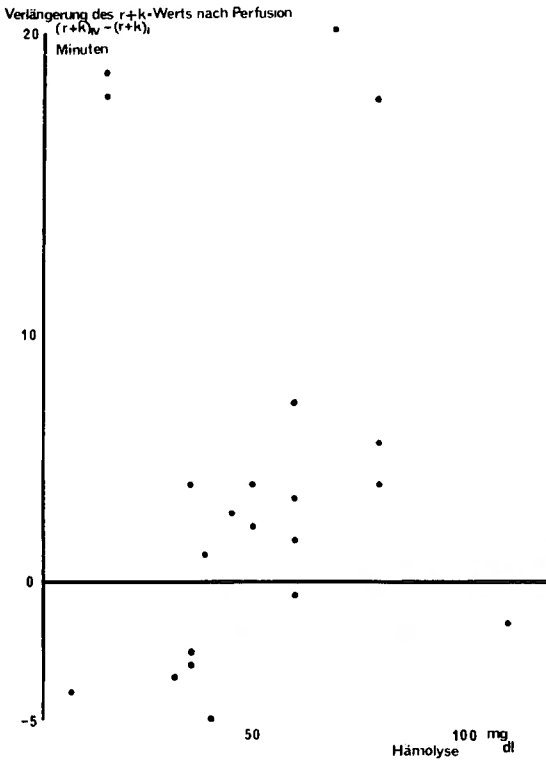


Abb. 14 (b)

$(r+k)_{IV}$: $r+k$ -Wert 2 Stunden nach der Perfusion
 $(r+k)_I$: $r+k$ -Wert Präperfusion

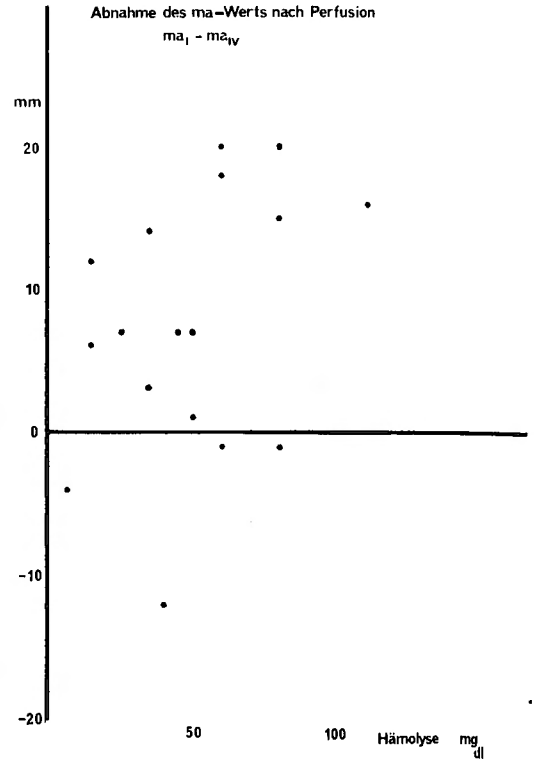


Abb. 14 (c)

ma_I : ma -Wert 2 Stunden nach der Perfusion
 ma_{IV} : ma -Wert Präperfusion

Abb. 14 Korrelation zwischen TEG und Hämolyse

Bei der Anwendung der Gravitationsdrainage aus dem linken Vorhof beim induzierten Herzstillstand, der durch eine isolierte Herzauskühlung hervorgerufen wurde, konnte das Ausmass der Hämolyse bei der Radikaloperation der Fallotschen Tetralogie zeitlich niedriger gehalten werden als bei der Operation der Septumdefekte, trotz der längeren Perfusion.

Jedoch ist auch durch solche Massnahmen die Bluttraumatisation unvermeidlich, solange die heute geläufige Herz-Lungen-Maschine benutzt wird, besonders wenn die Perfusionsdauer lang ist. Diese Frage könnte auch durch die Präparation des Perfusionsbluts gelöst werden. Es wurde berichtet, dass bei längerer Perfusion das Phänomen des Sludging und der Aggregation auftritt, wodurch eine Insuffizienz des peripheren Kreislaufs zustande kommt⁷⁴⁾. Es wurde weiterhin berichtet, dass die Benutzung eines Plasmaexpanders wie niedermolekulare Dextranlösung¹⁴⁾³⁹⁾⁷⁰⁾ oder Aminosäurengemisch⁸⁵⁾ prophylaktisch wirkt²⁸⁾³⁶⁾, um diese peripheren Kreislaufstörungen zu verhüten.

Andererseits berichteten NEPTUNE⁴³⁾, ZUHDI⁸³⁾⁸⁴⁾, DE WALL¹¹⁾¹²⁾, GREER²⁴⁾ usw. über eine hypotherme, vereinfachte Perfusion ohne heparinisirtes Perfusionsblut, welches das Priming-Volumen der Herz-Lungen-Maschine vermindert. Diese Methode ist auch in Japan untersucht und allmählich klinisch angewandt worden³⁾⁴⁾⁵⁰⁾. Diese Berichte zielten dabei aber hauptsächlich auf eine Einsparung des heparinisierten frischen Blutes hin und

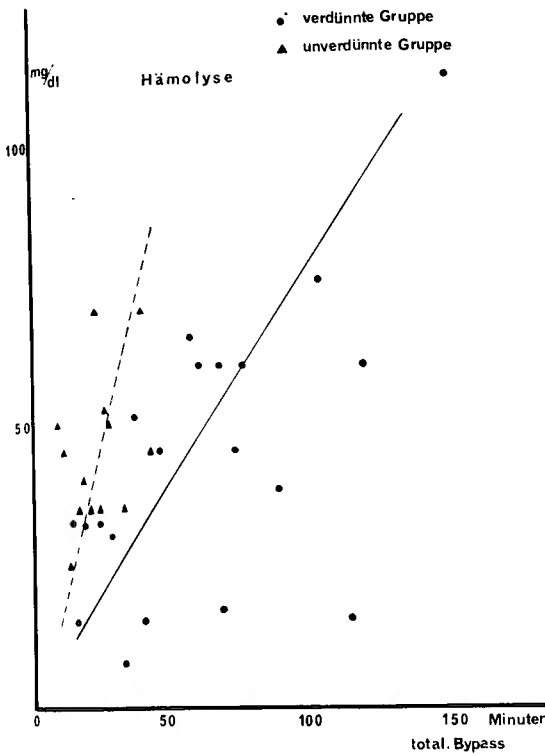


Abb. 15 Hämolyse-Perfusionsdauer

es wurde vor allem die Einwirkung auf die Hämodynamik diskutiert. Der Verfasser untersuchte auch diese Art der Perfusion von Seiten ihrer Einwirkung auf die Blutgerinnungsvorgänge. Vergleicht man die Perfusionsdauer und den Umfang der Hämolyse bei der Perfusion mit verdünntem Blut mit der bei der Perfusion mit unverdünntem Blut, so konnte gezeigt werden (Abb. 15), dass das Ausmass der Hämolyse bei der Perfusion mit verdünntem Blut geringer blieb als bei der Perfusion mit unverdünntem Blut. Auch betrug das Ausmass der Hämolyse in der Zeiteinheit bei der Gruppe, die mit verdünntem Blut perfundiert wurde, nur 0.8 mg/dl/min., dagegen erreichte das Ausmass der Hämolyse der anderen Gruppe bis zu 1.8mg/dl/min.. Bei der Perfusion mit verdünntem Perfusionsblut wird aber angenommen, dass die Gefahr besteht, dass durch die Verdünnung auch der Wert

der Gerinnungsfaktoren abnimmt und dadurch eine Blutgerinnungsstörung hervorgerufen werden könnte. Um diese Verhältnisse zu untersuchen, wurde der Koagulationsstatus der mit verdünntem Blut perfundierten Gruppe unmittelbar nach Beendigung des extrakorporalen Kreislaufs, wo die Blutgerinnungsstörungen am auffallendsten nachzuweisen sind, mit dem Koagulationsstatus der Gruppe, die mit unverdünntem Blut perfundiert worden war, verglichen. (Tabell 7). Obwohl der Hämatokritwert bei der ersten Gruppe stärker als bei der zweiten Gruppe herabgesetzt ist, war jedoch das Verhältnis anderer Ergebnisse in beiden Gruppen nicht so verschieden. Die Blutgerinnungsstörungen der ersten Gruppe war dabei in geringem Masse grösser. Berücksichtigt man, dass das verdünnte Perfusionsblut meistens bei der längeren Perfusion benutzt wurde, so sind die Koagulationsstörungen, die durch die von uns allgemein benutzte Verdünnung verursacht wurden, nicht ausschlagend. Tatsächlich waren die postoperativen Blutungen innerhalb 24 Stunden bei der ersten Gruppe geringer als bei der 2. Gruppe. (Tabell 8). Daraus kann man schliessen, dass Benutzung von verdünntem Perfusionsblut den Umfang der Hämolyse vermindert und sich darüber hinaus noch vorteilhaft auf die Blutgerinnungsvorgänge auswirkt.

V) Anwendung der Ergebnisse, um eine gefahrlose Durchführung längerer Perfusionen zu erreichen.

Mit der Zunahme des Schwierigkeitsgrades der Herzoperationen wurden in gehäuften Masse Situationen angetroffen, bei denen die Perfusionsdauer zwei Stunden überschreiten musste. Dies trifft besonders für die Radikaloperation der Fallotschen Tetralogie und das

Tabell 7 Vergleich des Koagulationsstatus unmittelbar nach der Perfusion bei der nicht verdünnten Gruppe mit dem bei der verdünnten Gruppe.
Aufgestellte Werte als Prozent der präoperativen Wert gezeigt.

	Hämatokrit	Thrombozytenzahl	Prothrombinzeit
Nicht verdünnte Gruppe	87.0% (8)	83.2% (8)	114.3% (7)
Verdünnte Gruppe	66.1% (11)	75.2% (10)	115.5% (13)

	Thromboelastogramm			Fibrinogen	Hämolyse
	r	r + k	ma		
Nicht verdünnte Gruppe	130% (7)	128% (7)	101% (7)	86.5% (6)	1.82 mg/dl/min. (13)
Verdünnte Gruppe	129% (12)	143% (12)	82% (12)	75.9% (13)	0.81 // (24)

() bedeutet Zahl der Patienten.

Tabell 8 Blutungsmenge bei verschiedenem Perfusionsblut.

	Zahl der Patienten	Perfusionsdauer (Durchschnittswert)	Blutungsmenge innerhalb 24 Stunde. (Durchschnittswert)
Nicht verdünnte Gruppe	11	26-62 Minuten (32 Minuten)	475cc
Verdünnung mit Aminosäurenlösung	12	28-87 Minuten (48 Minuten)	258cc
Verdünnung mit Mannitollösung	11	27-100 Minuten (51 Minuten)	206cc

Einsetzen der Klappenprothese zu. Die Ergebnisse solcher längeren Perfusionen sind heute noch nicht befriedigend. Um längere Perfusionen gefahrlos durchzuführen, muss die Bluttraumatisierung möglichst vermindert werden. Bei der Radikaloperation der Fallotschen Tetralogie war die Blutungsmenge sehr gross. Deshalb wurde die Frage der Perfusionstechnik und des Perfusionsblutes untersucht.

Anfänglich war bei der Operation der Fallotschen Tetralogie das unverdünnte Perfusionsblut benutzt worden. Dann wurde aufgrund der oben erwähnten Untersuchungen bei solchen Fällen das verdünnte Perfusionsblut benutzt. Erst wurde der Verdünnungsgrad durch den Hämatokritwert während der Perfusion bestimmt, so dass der Hämatokritwert während der Perfusion durch die Verdünnung 30-35 % betrug. Dabei war stets eine auffallende Abnahme vom ma-Wert im TEG und ein parakoagulationsähnliches Bild nachzuweisen. (Abb. 16). Dann benutzten wir auch bei der Polyzythämie das verdünnte Blut so wie wir es im allgemeinen benutzten, nämlich frisch entnommenes, heparinisertes Spenderblut, P. V. P. + ε-Aminocaprinsäure und Plasmaexpander (Als Plasmaexpander brauchten wir Dextron oder Dextron A (TAKEDA)), im Verhältnis 10 : 1 : 2.5 gemischt.

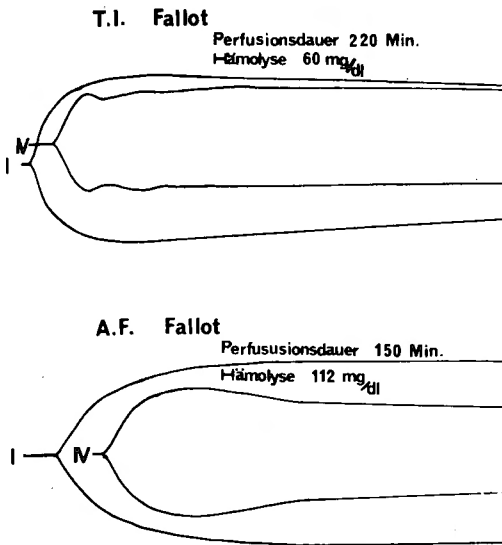


Abb. 16 Thromboelastogramm bei längerer Perfusion

Mit Verbesserung des Perfusionsblutes wurde auch eine Verbesserung der Perfusionstechnik durchgeführt. Bei der Radikaloperation der Fallotschen Tetralogie war anfangs das Ausmass der Bluttraumatisation sehr viel grösser geworden, da der induzierte Herzstillstand noch infolge der ungewohnten Technik ungenügend war. Mit der Vervollkommnung der Technik wurde bei der Operation im induzierten Herzstillstand, der durch eine isolierte Herzauskühlung mit koronarer Perfusion hervorgerufen wurde, die Bluttraumatisation durch den Absaugungsprozess der Gravitationsdrainage aus dem linken Vorhof vermindert (Abb. 17). Neben dieser Verbesserung der Perfusionstechnik muss bei der Radikaloperation der

Fallotschen Tetralogie ein Nebennierenpräparat in geeigneter Weise verabreicht werden, denn bei solchen Patienten war, wie Abb. 18 zeigt, die Nebennierenfunktion schon vor der Operation auffallend herabgesetzt und es ist bekannt, dass die Nebennierenfunktion beim extrakorporalen Kreislauf mehr als bei anderen chirurgischen Eingriffen herabgesetzt wird⁸⁾.

Mit diesen technischen Verbesserungen wurden die Blutungen nach der Operation

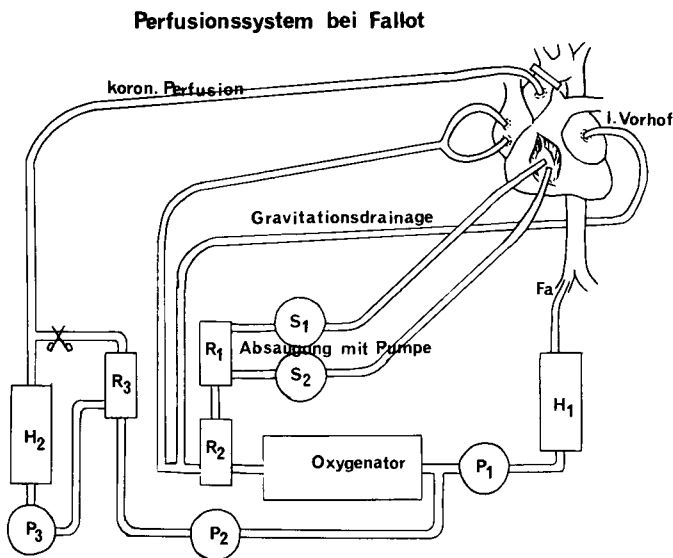


Abb. 17 Perfusionssystem bei Radikaloperation der Fallotschen Tetralogie
 R : Reservoir, P : Pumpe, H : Wärmeaustauscher, S : Absaugungspumpe,
 Fa : A. femoralis.

auffallend vermindert und unsere Ergebnisse bei der Radikaloperation der Fallotschen Tetralogie nahmen einen bedeutenden Aufschwung. (Tabell 9). Abb. 19 zeigt den Verlauf einer Operation bei einem Fall der Radikaloperation der Fallotschen Tetralogie.

Auch konnten wir mit dieser Perfusionstechnik die Einsetzung der Klappenprothese bei erworbenen Herzfehlern mit gutem Erfolg durchführen. Abb. 20 zeigt einen peroperativen Verlauf bei einer Radikaloperation eines kombinierten Klappenfehlers, bei dem in 160 minütiger Perfusion die Einsetzung der künstlichen Klappenprothese ("Caged Ball-Valve" nach STARR-EDWARD) an den Aortenklappen und eine Spaltung der Mitralklappen unter direkter Sicht des Auges mit gutem Erfolg durchgeführt wurde. Auch Abb. 21 zeigt einen peroperativen Verlauf, bei dem zwei Klappenprothese bei Mitral- und Tricuspidalinsuffizienz eingesetzt wurden. Wie solche Fälle beweisen, können wir heute mit dieser Perfusionstechnik längere Perfusionen über mehr als vier Stunden gefahrlos durchführen.

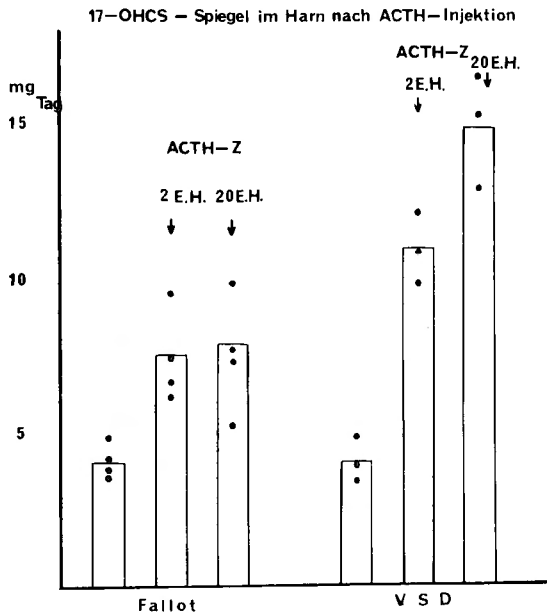


Abb. 18

Tabell 9 Ergebnisse der Radikaloperation der Fallotschen Tetralogie nach Begründung des gefahrlosen Durchführens der längeren Perfusion.

Name der Patienten	Alter	Perfusionsdauer		Ergebnis	Bemerkung
		total	gesamt		
A. F.	15	150 Min.	210 Min.	Ausgeheilt	
S. O.	12	120 //	170 //	//	
Y. I.	14	158 //	212 //	//	
M. M.	5	220 //	270 //	Gestorben	Verletzung d. Koronarien
Y. U.	6	105 //	165 //	Ausgeheilt	
T. H.	7	102 //	132 //	//	
A. N.	11	120 //	144 //	//	

Y.I. 14 J. m. Fallot

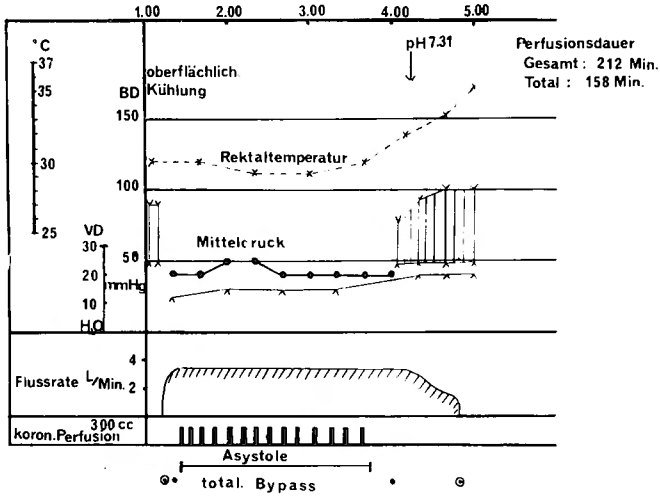


Abb. 19

M.H. 47 J. m. ASI + MS (Klappenprothese u. Commissurotomie)

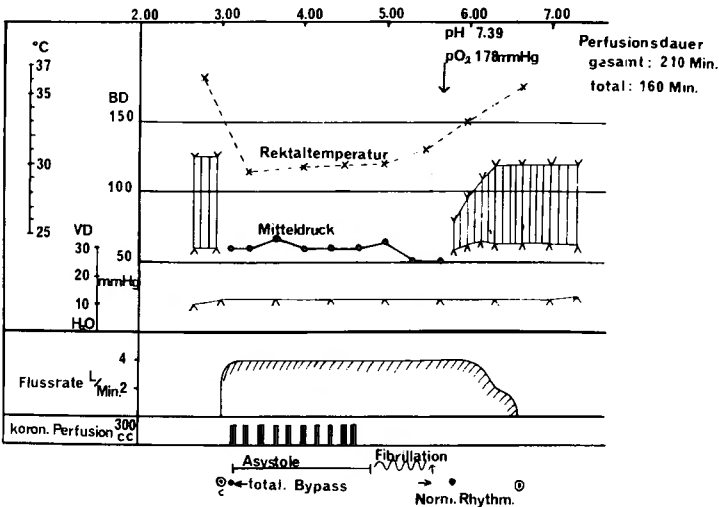


Abb. 20

K.K. 24. Lj. m. MSI+TI (Doppelte Einsetzung der Klappenprothesen)

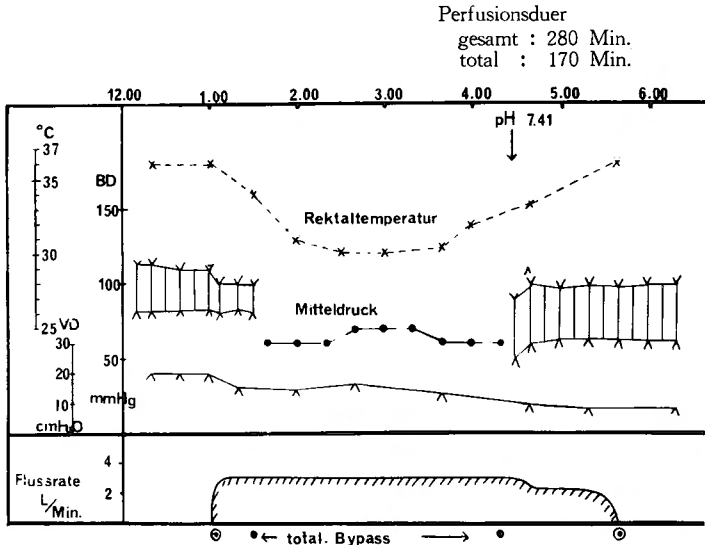


Abb. 21

DISKUSSION

Über die Blutgerinnungsstörungen beim extrakorporalen Kreislauf liegen viele Berichte vor^{1) 2) 18) - 22) 44) 45) 49) 52) 53) 64) 78) 79)}. Sie zeigen, dass bei der Perfusion eine Verminderung der Plättchenzahl^{44) 45)}, eine gesteigerte Plasmin-Aktivität^{18) 45) 53) 64) 71) 78)}, das Auftreten der zirkulierenden Antikoagulantien⁷⁸⁾ usw. hervorgerufen sind und dadurch eine postoperative Blutung verursacht werden kann. Bei meinen Untersuchungen war eine Verminderung der Plättchenzahl, eine Verlängerung der Prothrombinzeit, eine Abnahme des Fibrinogen, eine Steigerung der Plasminogen-Aktivator-Aktivität usw. nachzuweisen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass solche Gerinnungsstörungen durch Bluttraumatisation während des extrakorporalen Kreislaufs hervorgerufen werden.

Betrag das Ausmass der Hämolyse während der Perfusion unter 40 mg/dl, dann zeigte sich eine Neigung zur Hyperkoagulabilität unmittelbar nach Beendigung des extrakorporalen Kreislaufs. Dagegen war stets eine Hypokoagulabilität nachzuweisen, wenn der Umfang der Hämolyse 50 mg/dl überschritt. Sieht man den extrakorporalen Kreislauf als eine Art von Stress an, so kann man sagen, dass das Koagulationssystem im normalen Zustand mit dem Antikoagulationssystem in einem dynamischen Gleichgewicht⁶⁷⁾ steht und dass die Gerinnungsstörungen nach der Perfusion durch eine Dissoziation dieses Gleichgewichts hervorgerufen werden.

Zur Erhaltung seines Lebens ist der Organismus bestrebt, wie GLAUDE BERNARD aufzeigt, sein Milieu intérieur stets konstant zu halten. (La fixité de milieu intérieur est la condition de la vie libre, indépendante.....). Für diese Selbstregulation gibt es zahlreiche Anpassungssysteme und diese stehen miteinander im dynamischen Gleichgewicht, so wie z. B. das Koagulationssystem mit dem Antikoagulationssystem für die Erhaltung des normalen Zustands des Blutes im Verhältnis steht. Seit langem waren viele antikoagulierend wirkende Stoffe im Organismus gefunden worden. Beispielsweise wurde das Auftreten

des Heparin-Antithrombins⁸⁾ und des Serumantithrombins bei anaphylaktischen Schock bemerkt, oder das Auftreten der heparinähnlichen, zirkulierenden Antikoagulantien bei tiefer Unterkühlungsanästhesie⁷⁷⁾ oder extrakorporalem Kreislauf⁷⁸⁾⁷⁹⁾. Von diesem Standpunkt aus soll noch einmal der extrakorporale Kreislauf betrachtet werden. Während des extrakorporalen Kreislaufs kommt es unvermeidlich zu einer Bluttraumatisation und dadurch werden Gerinnungsfaktoren in der Blutbahn frei gemacht. Dies führt zu einem Zustand der Hyperkoagulabilität¹⁹⁾⁵²⁾, obwohl die Gerinnung wirklich in der II. Phase durch Heparin gehemmt ist. Dies trifft besonders für die Fälle zu, bei denen die Bluttraumatisation geringer bleibt. Nach Neutralisierung des Heparins mit Protamin zeigt sich bei solchen Fällen eine Hyperkoagulabilität mit Verkürzung der Koagulationszeit oder des r- und r+k-Wert im TEG usw. Hier fehlt es an der Steigerung der Plasminogen-Aktivator-Aktivität. Wird dagegen der Umfang der Bluttraumatisation noch weiter gesteigert, so löst eine Konzentrationssteigerung der frei gewordenen Gerinnungsfaktoren ein Einwirken auf das Antikoagulationssystem mit Freimachen des Antithrombins oder Steigerung der Plasmin-Aktivität aus. Tatsächlich war über das Auftreten von Antithrombin und eine Steigerung der Plasmin-Aktivität¹⁾¹⁸⁾⁴⁵⁾⁴⁹⁾⁵³⁾⁶⁴⁾⁷¹⁾⁷⁸⁾ beim extrakorporalen Kreislauf berichtet worden. Bei solchen Fällen zeigt sich eine Hypokoagulabilität mit Steigerung der Plasminogen-Aktivator-Aktivität nach Neutralisierung des Heparins. Die Steigerung der Plasmin-Aktivität ist stets verknüpft mit der Konzentrationssteigerung der freiwerdenden Gerinnungsfaktoren und mit anschliessender Bildung eines Mikrothrombus. Dies trifft nicht nur zu für die Plasmin-Aktivitätssteigerung beim extrakorporalen Kreislauf, sondern auch für die Thrombininfusion²⁷⁾ oder die vorzeitige Plazentalösung, bei der Amnionwasser, das reich an thromboplastinähnlicher Substanz ist, in die Blutbahn eintritt⁸⁰⁾.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass nicht nur bei längerer oder hypothermer Perfusion, sondern auch bei normothermer Perfusion das verdünnte Perfusionsblut benutzt werden muss, um Koagulationsstörungen nach dem extrakorporalen Kreislauf möglichst zu verhüten, die durch Bluttraumatisation während der Perfusion oder durch peripheres Kreislaufversagen, verursacht durch Sludging und Aggregation, ausgelöst werden. Antiplasminmittel muss noch zusätzlich während der Perfusion dem Perfusionsblut zugefügt werden, falls der Umfang der Bluttraumatisation grösser wird. Um die längere Perfusion gefahrlos durchzuführen, muss die Bluttraumatisation bei der Bedienung der Herz-Lungen-Maschine möglichst vermieden werden. Neben der Verwendung einer möglichst dicken Arterienkanüle muss die Operation bei komplizierteren Herzfehlern, wie z. B. bei der Fallotschen Tetralogie, im induzierten Herzstillstand, der durch isolierte Herzauskühlung mit koronarer Perfusion erzeugt wird, und auch mit Gravitationsdrainage aus dem linken Vorhof, die Bluttraumatisation durch intrakardiale Absaugungsprozesse vermindert, durchgeführt werden.

Als Plasmaexpander waren niedermolekuläre Dextranlösung und Aminosäurenlösung benutzt worden. Neuerdings ist über Azidose⁴²⁾ und eine anschliessend entstehende Nierenschädigung⁹⁾¹³⁾¹⁵⁾⁸²⁾ bei längerer Perfusion berichtet worden. Für die Verhütung solcher Nierenschädigung und auch für die Prophylaxe der Hämolyse empfiehlt sich die Verabreichung von Mannitollösung, ein osmotisches Diuretikum von guter Wirksamkeit⁶⁴⁾⁵⁸⁾⁶³⁾. Auch war über Blutgerinnungsstörungen bei Verwendung von Dextranlösung berichtet worden⁷⁾²³⁾. Unter Berücksichtigung dieser Erfahrungen benutzen wir heute als Perfusions-

blut frisch entnommenes, heparinisiertes Spenderblut und P. V. P. + ϵ -Aminocaprinsäure im Verhältnis 10 : 1. Dazu wird noch Mannitollösung (Als Mannitollösung brauchten wir Mannigen (TAKEDA)) im Mengenverhältnis 1.5-2.0 g/kg zugefügt. Mit dieser Perfusionstechnik konnte die postoperative Blutung auffallend vermindert werden und es können längere Perfusionen über mehr als vier Stunden hinweg heute gefahrlos durchgeführt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

1) In der II. chirurgischen Universitätsklinik in Kyoto wurden seit 1962 bei 155 Patienten offene Herzoperationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine vom Modell Kay-Cross durchgeführt. Bei 35 von diesen Patienten wurde die Frage der Blutgerinnungsstörungen beim extrakorporalen Kreislauf untersucht. Es wurde die Frage des Perfusionsblutes und des gefahrlosen Durchführens von längeren Perfusionen diskutiert.

2) Das Verhalten des Blutgerinnungssystems nach dem extrakorporalen Kreislauf beruht auf dem Ausmass der Bluttraumatisation während der Perfusion. Die Blutgerinnungsstörungen waren am auffallendsten unmittelbar nach dem extrakorporalen Kreislauf.

3) Solange der Umfang der Hämolyse während der Perfusion geringer blieb, zeigte sich eine Hyperkoagulabilität unmittelbar nach dem extrakorporalen Kreislauf. Dabei war keine Aktivitätssteigerung des Plasminsystems nachzuweisen.

4) Überschritt dagegen der Umfang der Hämolyse während der Perfusion eine bestimmte Grenze, so kam es unmittelbar nach der Perfusion zu einer Hypokoagulabilität mit Auftreten von zirkulierenden Antikoagulantien und einer Steigerung der Plasminogen-Aktivator-Aktivität.

5) Das Koagulationssystem scheint wie andere Anpassungssysteme mit dem Antikoagulationssystem im dynamischen Gleichgewicht zu stehen. Die Blutgerinnungsstörung nach dem extrakorporalen Kreislauf kann als eine Dissoziation dieses Gleichgewichts angesehen werden.

6) Neben der Verbesserung der Bedienung und der Geräte der Herz-Lungen-Maschine muss bei längerer Perfusion Perfusionsblut verwenden, das mit einem Plasmaexpander in geeigneter Weise verdünnt wurde, um die Bluttraumatisation während der Perfusion möglichst gering zu halten.

7) Als solches Perfusionsblut erwies sich frisch entnommens, heparinisiertes Spenderblut (in 100 cc Vollblut 10 cc 5% ige Traubenzuckerlösung), P. V. P. + ϵ -Aminocaprinsäure und Plasmaexpander (niedermolekuläre Dextranlösung oder Aminosäuregemisch) im Verhältnis 10 : 1 : 2.5 am geeignetsten.

8) Neuerdings wurde als Plasmaexpander ein osmotisches Diuretikum Mannitollösung verwendet, das sich gegen die Nierenschädigung beim extrakorporalen Kreislauf als wirkungsvoll erwies, besonders bei längeren Perfusionen. Dabei wurde Mannitol im Mengenverhältnis 1.5-2.0 g/kg benutzt.

9) Mit dieser Perfusionstechnik kann heute eine längere totale Perfusion über mehr als 4 Stunden gefahrlos durchgeführt werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden auf dem III. Asian-Pacific Congress of Cardiology in Kyoto, Mai 1964, und auf dem XVII. Kongress der japanischen Vereinigung für Thoraxchirurgie in Tokyo, Oktober 1964 veröf-

fentlicht.

Der Verfasser ist dem Herrn ausserordentlichen Professor Dr. YORINORI HIKASA für seine grosszügige Hilfe und überlegene Führung zu herzlichstem Dank verpflichtet.

LITERATUR

- 1) Abe, K. : Experimental studies on bleeding diathesis not uncommonly accompanied with extracorporeal circulation. Arch. f. jap. Chirur. **31** : 431, 1962.
- 2) Allen, J. G. : Problems and questions on coagulation of blood arising from the use of extracorporeal circulation pumps and oxygenators. In Allen et al. : "Extracorporeal circulation" Chales Thomas, Springfield, 1960.
- *3) Asano, K. et al. : Offene Herzchirurgie in der vereinfachten, hypothermen Perfusion mit Hilfe der keines heparinisiertes Blut benutzenden Herz-Lungen-Maschine. Thoraxchirurgie (Kyobugeka) **16** : 239, 1964.
- *4) Asano, K. et al. : Offene Herzoperationen in der hypothermen, verdünnten Perfusion. Chirurgie (Geka). **27** : 235, 1965.
- 5) Astrup, I. & S. Müllertz. : The Fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. Arch. Biochem. & Biophys. **40** : 346, 1952.
- 6) Best : Brit. med. J. No. **4062** : 1938. zit. aus 27).
- 7) Breckenridge, J. M. : Blood loss in open heart surgery with low molecular weight dextran. Lancet. **1** : 1190, 1963.
- 8) Carveth, S. W. et al. : Effect of Surgery with and without total body perfusion on plasma 17-Hydrocorticosteroids in man. Ann. Surg. **161** : 105, 1965.
- 9) Conolly, J. E. et al. : Acidosis as a cause of renal shutdown during extracorporeal circulation. : Its correction by the use of THAM. J. Thorac. & Cardiovasc. Surg. **46** : 680, 1963.
- 10) De Nicola, P. : Thromboelastography. Chales Thomas, Springfield, 1957.
- 11) De Wall, R. A. et al. : Simplified total body perfusion, reduced flows, moderate hypothermia and homodilution. J. A. M. A. **179** : 430, 1962.
- 12) De Wall, R. A. : Hemodilution perfusion for open heart surgery. New Engl. J. Med. **266** : 1078, 1962.
- 13) Doberneck, R. C. et al. : Acute renal failure after open-heart surgery utilizing extracorporeal circulation and total body perfusion. J. Thorac. & Cardiovasc. Surg. **43** : 441, 1962.
- 14) Drake, C. T. et al. : The effect of L. M. D. upon the blood flow during extracorporeal circulation. J. Thorac. & Cardiovasc. Surg. **42** : 735, 1961.
- 15) Etheredge, E. E. et al. : Effect of Mannitol on renal function during open-heart surgery. Ann. Surg. **161** : 53, 1965.
- *16) Fukui, S. : Thromboelastography. Die neueste Medizin (Saishinigaku) **13** : 502, 1958.
- 17) Fonio, A. : Über die fibrinolytischen Vorgänge in vitro und in vivo. Ergebnisse der Chirurgie und orthopädischen Chirurgie. Bd. **42** : 203, 1959.
- 18) Gans, H. et al. : Problems in hemostasis during open-heart surgery. I. On the release of plasminogen activator, Ann. Surg. **154** : 915, 1961.
- 19) Gans, H. et al. : Problems in hemostasis during open-heart surgery. II. On the hypercoagulability of blood during cardiac by-pass. Ann. Surg. **156** : 19, 1962.
- 20) Gans, H. et al. : Problems in hemostasis during open-heart surgery. III. EACA as inhibitor of plasminogen. Ann. Surg. **155** : 268, 1962.
- 21) Gans, H. et al. : Problems in hemostasis during open-heart surgery. IV. On the changes in the blood clotting mechanism during cardiopulmonary by-pass procedures. Ann. Surg. **155** : 353, 1962.
- 22) Gans, H. et al. : Problems in hemostasis during open-heart surgery. VI. Overall changes in blood coagulation mechanism. J. A. M. A. **179** : 145, 1962.
- 23) Garzon, A. A. et al. : Blood loss associated with administration of low molecular weight dextran. J. Thorac. & Cardiovasc. Surg. **48** : 873, 1964.
- 24) Greer, A. E. et al. : Hemodilution principle of hypothermic perfusion. A concept of obviating blood priming. J. Thorac. & Cardiovasc. Surg. **43** : 640, 1962.
- 25) Hartert, H. : Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thromboelastographie I. Physiologische und methodische Grundlagen der Thromboelastographie. Deut. Arch. Klin. Med. **199** : 284, 1952.
- *26) Hayashi, H. et al. : Studies on extracorporeal circulation. (Application of plasma expander, 1 st Report).

- Arch. f. jap. Chirur. **31** : 862, 1962.
- 27) Heilmeyer, C. & Begemann, H. : Blut und Blutkrankheiten. II. Band. Bergmann's Handbuch der inneren Medizin. 1951. Springer. Berlin- Göttingen- Heidelberg.
- *28) Hikasa, Y. et al. : Bedeutung der Fette-Ernährungen. I. Chirurgische Diagnose und Therapie. (Gekashinryo) **1** : 332, 1959.
- *29) Hikasa, Y. et al. : Bedeutung der Fette-Ernährungen. II. Chirurgische Diagnose und Therapie. (Gekashinryo) **2** : 117, 1960.
- *30) Hikasa, Y. et al. : Bedeutung der Fette-Ernährungen. III. Chirurgische Diagnose und Therapie. (Gekashinryo) **2** : 253, 1960.
- *31) Hikasa, Y. et al. : Bedeutung der Fette-Ernährungen. IV. Chirurgische Diagnose und Therapie. (Gekashinryo) **2** : 386, 1960.
- *32) Hikasa, Y. et al. : Bedeutung der Fette-Ernährungen. V. Chirurgische Diagnose und Therapie. (Gekashinryo) **2** : 931, 1960.
- 33) Hikasa, Y. et al. : Experimentelle und klinische Erfahrungen über offene Herzchirurgie. Arch. f. jap. Chirur. **33** : 411, 1964.
- 34) Hirose, T. et al. : Reduction of perfusion hemolysis by the use of atraumatic low pressure suction. J. Thorac. & Cardiovasc. Surg. **47** : 242, 1964.
- 35) Ida, Y. : Experimental studies on carbohydrate metabolism during heart-lung-bypass, with special reference to a comparison of pulsatile flow with non-pulsatile flow. Arch. f. jap. Chirur. **31** : 431, 1952.
- 36) Kahn, D. R. et al. : Hemodilution studies in extracorporeal circulation with the use of a rotating-disc oxygenator. J. Thorac. & Cardiovasc. Surg. **46** : 765, 1963.
- 37) Kuwana, K. : Experimental and clinical studies on profound hypothermia. Arch. f. jap. Chirur. **31** : 158, 1962.
- 38) Lewis, F. J. & Taufic, M. : Closure of atrial septal defect with aid of hypothermia. Surgery. **33** : 1, 1953.
- 39) Long, D. M. et al. : The effect of L. M. D. and serum albumin in extracorporeal circulation. Surgery. **50** : 12, 1961.
- *40) Maki, M. : Messungsmethode des Fibrinolyse-systems. Klinische Pathologie (Rinsyobyori) **11** : 552, 1963.
- *41) Maki, M. : Diagnose einer fibrinolytischen Blutung. Fortschritt der Medizin. (Igakunoayumi) **48** : 105, 1964.
- 42) Moore, D. et al. : The prevention and treatment of acute metabolic complications associated with prolonged extracorporeal circulation. J. Thorac. & Cardiovasc. Surg. **45** : 565, 1963.
- 43) Neptune, W. B. et al. : Open heart surgery without the need for donor-blood priming in the pump oxygenator. New Engl. J. Med. **263**, 111, 1960.
- 44) Nilsson, I. M. & Swedberg, J. : Coagulation studies in cardiac surgery with extracorporeal circulation using a bubble-oxygenator. Acta chirur. scand. **117** : 47, 1959.
- 45) Nilsen, N. Ö. : Coagulation problems during cardiopulmonary bypass. Acta chirur. scand. **122** : 224, 1961.
- 46) Nonoyama, A. : Hemodynamic studies on extracorporeal circulation with pulsatile and non-pulsatile flows. Arch. f. jap. Chirur. **29** : 1381, 1960.
- 47) Ogata, T. et al. : A comparative study on the effectiveness of pulsatile and non-pulsatile blood flow in extracorporeal circulation. Arch. f. jap. Chirur. **29** : 59, 1960.
- *48) Okamoto, A. : Plasmin und hämorrhagische Diathese. Jap. Klinik. (Nihonrinsyo) **17** : 2182, 1959.
- 49) Ollendorff, P. et al. : Activation of the thromboplastic and fibrinolytic system during extracorporeal circulation. Acta chirur. scand. **122** : 217, 1961.
- *50) Ota, Y. : Experimentelle und klinische Studien über offene Herzchirurgie in der hypothermen, verdünnten Perfusion. J. jap. Association Thorac. Surg. **13** : 92, 1965.
- 51) Osborn, S. J. J. et al. : Hemolysis during perfusion, source and means of reduction. J. Thorac. & Cardiovasc. Surg. **43** : 459, 1962.
- 52) Perkins, H. A. et al. : Problems in coagulation. In Allen ed. "Extracorporeal circulation" Springfield, Chales Thomas. 1960.
- 53) Phillips, L. L. et al. : Coagulation defects following extracorporeal circulation. Ann. Surg. **156** : 317, 1963.
- 54) Porter, G. A. et al. : The prevention of excess hemolysis during cardiopulmonary bypass by the use of Mannitol. Circulation. **27** : 824, 1963.
- 55) Saito, H. : Experimental and clinical studies on profound hypothermia. Arch. f. jap. Chirur. **31** : 132, 1962.

- *56) Sasaki, H. : Experimental study on histopathological changes in the liver and kidney during extracorporeal circulation, especially with reference to comparison between pulsatile flow and nonpulsatile flow. Arch. f. jap. Chirur. **31** : 452, 1962.
- 57) Schönheimer, R. : The dynamic state of body constituents. Cambridge. Mass. U. S. A. 1942.
- 58) Schuster, S. R. et al. : An experimental study of the effect of Mannitol during cardiopulmonary bypass. Circulation. **19** : (Supp.) 72, 1964.
- 59) Sherry, S. et al. : Fibrinolysis and Fibrinolytic activity in man. Physiol. Reviews. **39**: 343, 1959.
- *60) Shirotani, H. et al. : Anwendung der essentiellen Fettsäuren bei Hypothermie. Experimentelle und klinische Studien. I. Jap. J. Anesth. **10** : 8, 1961.
- *61) Shirotani, H. et al. : Anwendung der essentiellen Fettsäuren bei Hypothermie. Experimentelle und klinische Studien. II. Jap. J. Anesth. **10** : 92, 1961.
- 62) Shirotani, H. et al. : Klinische Erfahrungen mit offener Herzchirurgie bei Säugling während seiner kritischen Phase mit unserer eigenen, tiefen Unterkühlungsanästhesie. Arch. f. jap. Chirur. **34** : 781, 1965.
- 63) Starr, A. et al. : Surgery for multiple valve disease. Ann. Surg. **160** : 596, 1964.
- *64) Sunada, T. et al. : Fibrinolyse beim extrakorporalen Kreislauf. Klinische Chirurgie (Rinsyogeka). **19** : 178, 1964.
- *65) Taguchi, K. : Studien der postoperativen Behandlungen beim extrakorporalen Kreislauf. I. Über Eiweissstoffwechsel. Thoraxchirurgie (Kyobugeka) **14** : 831, 1961.
- 66) Takeda, J. : Experimental studies on peripheral circulation during extracorporeal circulation, with a special reference to a comparison of pulsatile flow with non-pulsatile flow. Arch. f. jap. Chirur. **31** : 17, 1961.
- 67) Tatsuta, N. : Experimental studies on extracorporeal circulation with artificial heart-lung machine, with special reference to improvements of the circuit and apparatus, and to histological investigation. Arch. f. jap. Chirur. **31** : 404, 1962.
- *68) Tatsuta, N. et al. : Zur Frage des Perfusionsbluts. Mit besonderer Berücksichtigung auf Blutgerinnungsstörungen während und nach extrakorporalen Kreislauf. Arch. f. jap. Chirur. **33** : 941, 1964.
- *69) Tasaka, S. et al. : Thromboelagraphie. Gesamte Medizin (Sogorinsyo) **15** : 119, 1958.
- 70) Tanaka, T. et al. : Experimental technique for the prevention of sludging of erythrocytes in extracorporeal circulation. J. Thorac. & Cardiovasc. Surg. **49** : 275, 1965.
- 71) Tice, D. A. et al. : Hemorrhage due to fibrinolysis occurring with open-heart operation. J. Thorac. & Cardiovasc. Surg. **46** : 673, 1963.
- 72) Tomioka, Y. : Experimental studies on hypothermia. Arch. f. jap. Chirur. **30** : 17, 1961.
- *73) Tsumimi, K. : Experimental and clinical studies on open-heart surgery using blood stream cooling. Arch. f. jap. Chirur. **34** : 704, 1965.
- 74) Thorsen, G. et al. : Aggregation, Sedimentation and intravascular sludging of erythrocyte. Acta chirur. scand. Suppl. 154, 1950.
- 75) von Kaulla, K. N. & M. Weiner : Studies of coagulation and fibrinolysis by new technic of continous recording. Blood. **10** : 362, 1956.
- 76) von Kaulla, K. N. & R. L. Schultze : Method for the evaluation of human fibrinolysis. Studies with two combined technics. Am. J. Clin. Path. **29** : 104, 1958.
- 77) von Kaulla, K. N. et al. : Clotting deviation in man associated with open-heart surgery during hypothermia. J. Thorac. Surg. **36** : 857, 1958.
- 78) von Kaulla K. N. et al. : Clotting deviation in man during cardiac bypass. : Fibrinolysis and circulating anticoagulant. J. Thorac. Surg. **36** : 519, 1958.
- 79) von Kaulla K. N. et al. : Variations of thrombin time in cardiac patient undergoing open-heart surgery. J. Thorac. & Cardiovasc. Surg. **40** : 260, 1960.
- 80) Weiner, A. E. & D. E. Reid : Coagulation defects associated with premature separation of normally implanted placent. Am. J. Obstet. Gynec. **60** : 1015, 1950. zit. aus. 17).
- 81) Yamazaki, H. : Experimental studies on extracorporeal circulation using pump-oxygenator with particular reference to the effect upon blood gases, acid-base balance and carbohydrate metabolism. Arch. f. jap. Chirur. **31** : 501, 1962.
- 82) Yeh, T. J. et al. : Renal complications of open-heart surgery : Predisposing factors, prevention and management. J. Thorac. & Cardiovasc. Surg. **47** : 79, 1964.
- 83) Zudhi, N. et al. : Double herical reservoir heart lung machine. Arch. Surg. **82** : 320, 1961.
- 84) Zudhi, N. et al. : Comparative merits and results of primes of blood and five per cent dextrose in water

for heart lung machines : Analysis of 250 patients. J. Thorac. & Cardiovasc. Surg. 43 : 816, 1964.

(* : in japanischer Sprache)

和文抄録

体外循環に際しての血液凝固系の障害と その防止対策についての臨床的研究

京都大学医学部外科学教室第II講座 (指導: 木村忠司教授)

伴 敏 彦

人工心肺装置を以てする開心術は今日極めて安全に施行され得るようになって来たとはいえ、なお2時間を越える長時間体外循環の成績は必ずしも満足すべきものではなく、重症例の増加した今日その安全性の確立が極めて重要な課題となつて来た。

体外循環後における最も不愉快な合併症は血液凝固障害に基因する出血傾向の発現であり、長時間体外循環の安全性を確立するためには本問題の解決こそ極めて重要な課題といひ得るであろう。

教室において Kay-Cross 型人工心肺装置を用いて行なわれた開心術症例は今日までに計155例に達しているが、その中の35例について、体外循環の血液凝固系におよぼす影響について検討すると共に、斯る観点から人工心肺充填血の選択に関する問題についても検討し、長時間体外循環の安全性を確立すべく努力した。

一般に体外循環後の血液凝固系の変動は体外循環直後に最も強く、その程度は環流中の血液破壊の程度によつて左右される。即ち、体外循環中の血液破壊の大なるものでは体外循環中止後 circulating anticoagulant の出現による Hypocoagulability の状態を呈し、而もその程度は血液破壊の程度の大なるものほど高度で、同時に線維素溶解系の活性上昇を認めた。併し、環流中の血液破壊の程度が小なる場合には環流中止後却つて Hypercoagulability の状態を呈したのである。更に環流中止後、血液凝固系が正常状態に復帰する過程において Hypocoagulability と Hypercoagulability の状態が交互に出現することが明らかとなつた。従つて、斯る体外循環後の血液凝固系の変動は結局健常状態下では平衡状態を保つている Coagulation system と Anticoagulation system とが Dissociation を惹起した結果招来される現象であることが判明した。

前述の如く、体外循環後の最も不愉快な合併症である出血傾向の発現を抑制し、安全に長時間体外循環を施行するためには、体外循環中の血液破壊を可及的減少せしめるように努めることが最も肝要であるといえる。斯る観点から体外循環中の血液破壊の最大の原因となる心腔内吸引操作を可及的に避ける意味で、長時間の体外循環を行なう必要のあるような場合 (ファロー氏四徴症根治手術、人工弁移植術)には常に選択的冠環流冷却法により人為的に心停止を惹起せしめた上、右房または左房よりの落差吸引を図り乍ら開心術を施行するように爾来努めることとした。また人工心肺充填血についても検討を加え、Plasma expanderによつて適切に稀釈した充填血を以て体外循環を行なう時は体外循環時の血液破壊の程度をより一層減少せしめ得ることを明らかならしめ得た。この際充填血の稀釈の程度を如何程にすべきかが大きな問題となる。そこでこの点についても検討し充填血とし、5%ブドウ糖加ヘパリン血:P. V. P. + イブシロン: Plasma expander (結晶アミノ酸液または低分子デキストラン)を10:1:2.5の割合に混和したものをを用いることが最も適切であることを立証した。併しその後 Mannitol が体外循環時の腎障害の発生防止に極めて有効なことが判明するにおよび、5%ブドウ糖加ヘパリン血:P. V. P. + イブシロンを10:1の割合に混和したものに20% Mannitol を使用してそれを1.5~2g/kgの割合に更に添加したものを充填血として使用するのが最も合理的なる事実を知り、斯る充填血を以て、而も上述のような操作によりファロー氏四徴症に対する根治手術、多弁人工弁移植術等の長時間体外循環を極めて安全に施行し得るようになった。斯くして、現在では最早や4時間程度の完全体外循環は安全に施行し得る段階に達した。