

Aus dem
Zentrum der Frauenheilkunde und Geburtshilfe
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Abteilung für Geburtshilfe
(Leiter: Prof. Dr. med. E. Halberstadt)

**VERÄNDERUNGEN DER FIBRINOLYSE
WÄHREND DER GEBURT
MIT UND OHNE GABE VON APROTININ**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Markus Hacker
aus München

Frankfurt am Main
1993

SD 152/383

Senckenbergische Bibliothek
Frankfurt a. Main

Dekan: Prof. Dr. G. von Jagow
Referent: Prof. Dr. med. E. Halberstadt
Koreferent: Prof. Dr. med. I. Scharrer

Tag der mündlichen Prüfung: 15. September 1995

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	2
1.1. Gerinnung und Fibrinolyse.....	2
1.2. Das Kinin-Kallikrein-System.....	4
1.3. Der Proteaseinhibitor Aprotinin (Trasylo®).....	5
1.4. Gerinnungsveränderungen während Schwangerschaft.....	7
1.5. Aufgabenstellung	9
2. Kollektiv und Methodik	9
2.1. Beschreibung des Kollektivs	9
2.2. Blutentnahme und Aufbereitung	12
2.3. Plasminogen Aktivator Inhibitor	13
2.3.1. Einleitung.....	13
2.3.2. Meßmethode	15
2.4. α -2-Antiplasmin.....	15
2.4.1. Einleitung.....	15
2.4.2. Meßmethode	16
2.5. Plasminogen	16
2.5.1. Einleitung.....	16
2.5.2. Meßmethode	16
2.6. Statistische Methoden.....	17
3. Ergebnisse	18
3.1. Plasminogen-Aktivator-Inhibitor	18
3.2. α -2-Antiplasmin	19
3.3. Plasminogen	21
4. Diskussion.....	23
4.1. Veränderungen der Parameter nach Geburt.....	23
4.2. Vergleich der Parameter mit und ohne Aprotinogabe	25
5. Zusammenfassung	28
6. Tabellen und Abbildungen	29
6.1. Tabellen.....	29
6.2. Abbildungen.....	37
6.3. Literatur.....	46
7. Anhang.....	52
7.1. Danksagung.....	52
7.2. Ehrenwörtliche Erklärung.....	53
7.3. Lebenslauf	54

1. Einleitung

1.1. Gerinnung und Fibrinolyse

Blutstillung nach einer Verletzung wird durch drei verschiedene Systeme gewährleistet: durch lokale Vasokonstriktion, durch die primäre Hämostase der Thrombozytenaggregation und schließlich durch die Fibrinbildung, der sekundären Hämostase.

Zur Veranschaulichung wird im folgenden auf die Gerinnung mit dem extrinsischen und intrinsischen System, danach auf die Fibrinolyse eingegangen.

Die klassische Gerinnungskaskade wurde vor ca. 15 Jahren entwickelt und hat heute noch weitgehend Gültigkeit.

Die plasmatische Gerinnung kann im Prinzip über zwei biologisch unterschiedliche Reize ausgelöst werden. Bei dem extrinsischen System wird durch Gewebverletzung Gewebethromboplastin (Gewebeaktor 3) freigesetzt. Das endogene System wird durch Fremdoberflächen, wie Kollagen, glatte Muskelzellen und in vitro Glas angestoßen, wobei die Faktoren XII und XI aktiviert werden.

Das phylogenetisch ältere extrinsische System wird in Sekunden aktiviert. Das aus den Zellen freigesetzte Gewebethromboplastin bildet mit Faktor VII einen Komplex, der durch Proteolyse Faktor X in die aktive Form umwandelt, wobei Calciumionen und Phospholipide anwesend sein müssen.

Das kompliziertere intrinsische System, das in wenigen Minuten wirksam wird, beginnt mit der Anlagerung von Faktor XII an Fremdoberflächen. Außerdem kann dieser Faktor durch Kallikrein aktiviert werden. Hier wird eine Kaskade enzymatischer Reaktionen angestoßen, bei denen Serinproteasen Proenzyme anderer Serinproteasen aktivieren. Faktor XII aktiviert Faktor XI und dieser wiederum Faktor IX. Letzterer aktiviert in Anwesenheit von Calcium, Phospholipiden und Faktor VIII (einem Akzeleratoglobulin) den Faktor X.

Damit kommt Faktor X eine Schlüsselstellung im Gerinnungsablauf zu, da er sowohl über das extrinsische als auch über das intrinsische System aktiviert wird. Dieser Faktor bildet im weiteren mit Faktor V, Calcium und Phospholipiden einen Enzymkomplex, der die Umwandlung von Prothrombin (Faktor II) in Thrombin (Faktor IIa) bewirkt.

Von Fibrinogen, einem Glykoprotein, werden durch Thrombin zwei Peptide abgespalten, die sogenannten Fibrinopeptide A und B. Durch Polymerisation verbinden

sich die verbleibenden Fibrinmonomere zu einem Fibrinnetz. Dieses wird durch Faktor XIII zu unlöslichem Fibrin stabilisiert (Abb. 1).

Der Gerinnung steht die Fibrinolyse gegenüber, um übermäßigen Fibrinablagerungen entgegenzuwirken. Die Aktivierung des fibrinolytischen Systems durch Umwandlung von Plasminogen in Plasmin kann auf verschiedene Arten geschehen.

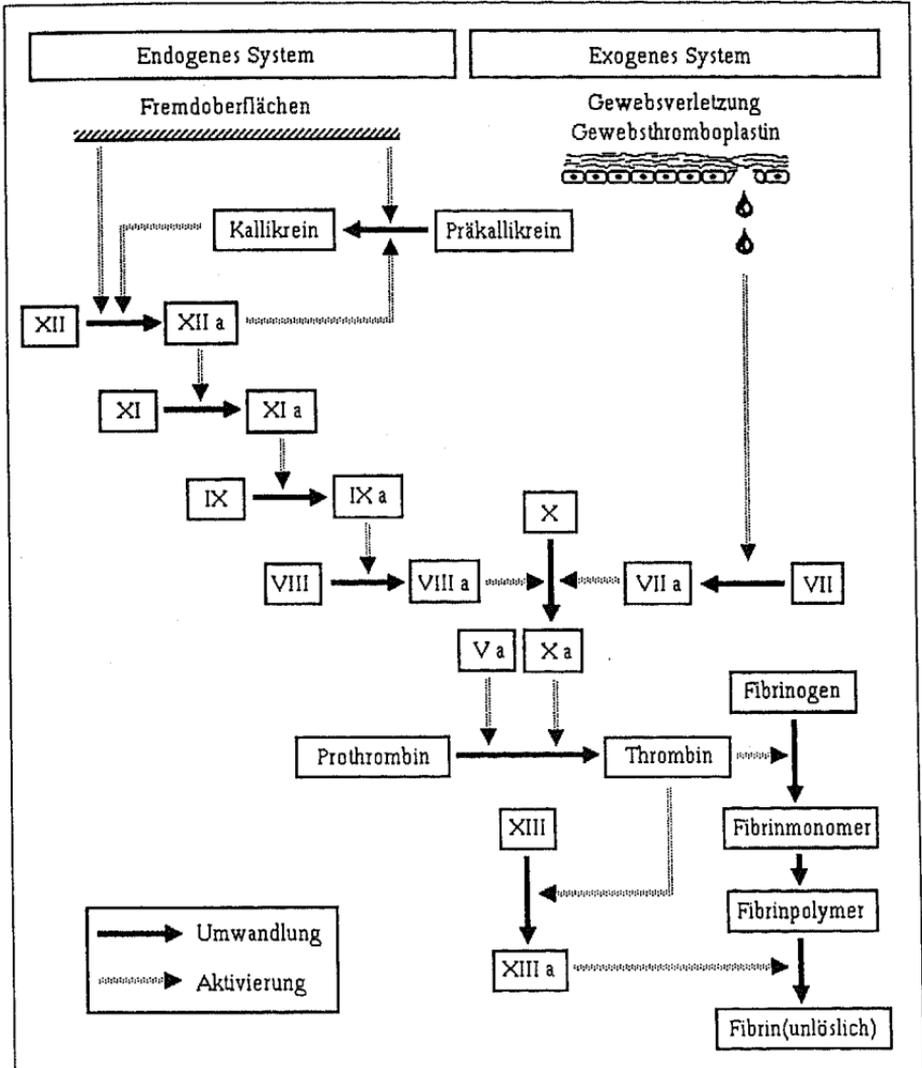


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Gerinnung (nach Trübestein)

Hierbei kann man ebenfalls zwischen einem endogenen und exogenen System unterscheiden. Unter dem exogenen System kann man körpereigene Aktivatoren wie den Gewebe-Plasminogen-Aktivator (t-PA), Urokinase (u-PA) und Pro-Urokinase zusammenfassen, die durch Proteolyse Plasminogen direkt in Plasmin umwandeln können. Das endogene System beinhaltet Kallikrein, Faktor XII und Kininogen, die ebenfalls Plasmin aktivieren. Plasmin, eine Serinprotease, spaltet als aktives Enzym sowohl Fibrinogen als auch Fibrin (Abb. 3). Dieser Abbauprozess geht in mehreren Schritten vor sich, Endprodukte sind fibrinspezifische D-Spaltprodukte, sogenannte D-Dimere.

Die Fibrinolyse wird wiederum von spezifischen Inhibitoren kontrolliert, die eine überschießende Fibrinauflösung verhindern. Der wichtigste ist α -2-Antiplasmin, der direkt mit freiem Plasmin reagiert und dieses hemmt. Andere Inhibitoren sind α -2-Makroglobulin, α -1-Antitrypsin und auch Antithrombin-III. Ein indirekter Hemmer der Fibrinolyse ist der sogenannte Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (im folgenden PAI genannt), der sowohl den Gewebeaktivator (t-PA) als auch Urokinase hemmt, und damit indirekt die Aktivierung des Plasminogens verhindert.

Gerade diese Reaktionsmechanismen der Fibrinolyse und ihre Hemmung sind für das weitere Verständnis der Studie von Bedeutung.

1.2. Das Kinin-Kallikrein-System

Kinine gehören zu den sogenannten Gewebshormonen, da ihre Wirkung im wesentlichen auf den Ort ihrer Entstehung beschränkt ist. Sie bewirken allgemein eine Gefäßerweiterung und Zunahme der Gefäßpermeabilität. Kinine bilden eine ganze Gruppe von Hormonen, wobei beim Menschen drei verschiedene Arten vorkommen, das Lysyl-Bradykinin (Kallidin), Bradykinin und Methionyl-Lysyl-Bradykinin. Aktiviert werden die drei Gewebshormone durch Kallikreine, einer Gruppe von Serinproteasen. Diese vor allem in Speicheldrüsen, Pancreas und Niere gebildeten Enzyme spalten aus Kininogenen die entsprechenden Gewebshormone ab. Kallikrein entsteht seinerseits aus Präkallikrein, dem sogenannten Fletcher-Faktor.

Kallikrein bewirkt außerdem die Umwandlung von inaktivem Faktor XII der Gerinnungskaskade in die aktive Form, der wiederum die Bildung von Kallikrein aus Präkallikrein aktiviert (positiver Feedback-Mechanismus). Faktor XII wirkt im aktivierten Zustand an 2 Punkten des Gerinnungssystems. Zum einen bringt er die endogenen Gerinnungskaskade in Gang, zum anderen wirkt er positiv auf die

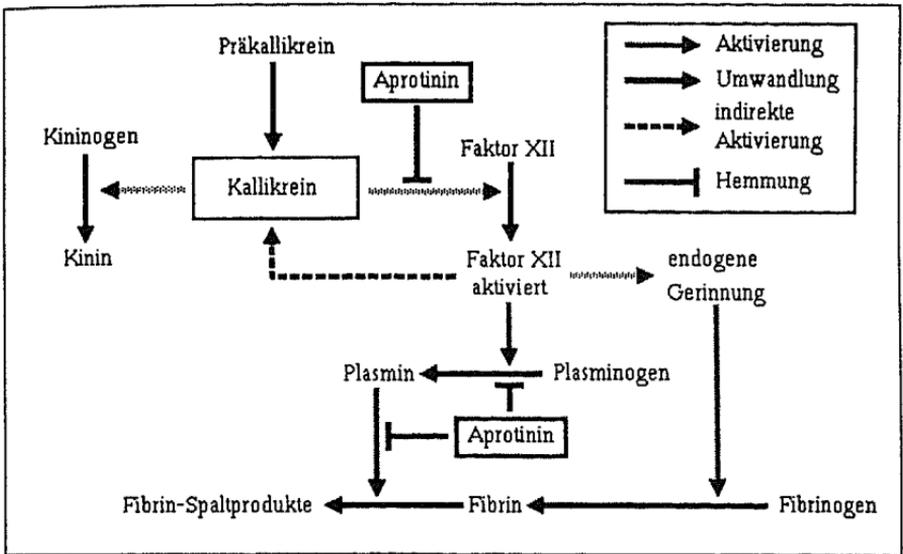


Abbildung 2: Wirkungen des Kallikreinsystems auf die Gerinnung und Fibrinolyse und die Angriffspunkte des Aprotinins

Fibrinolyse durch Aktivierung von Plasmin (Abb. 2). So wirkt Kallikrein über Faktor XII sowohl gerinnungsfördernd als auch fibrinolytisch.

Kallikrein kann einerseits durch körpereigene Stoffe wie Antithrombin-III und den Inaktivator der ersten Komplementkomponente C1 andererseits medikamentös durch Aprotinin gehemmt werden.

1.3. Der Proteaseinhibitor Aprotinin (Trasylol®)

Aprotinin wurde unabhängig voneinander als Kallikrein-"Inaktivator" (Kraut et al., 1930) und als Trypsinhemmer (Kunitz et al., 1936) entdeckt. Aprotinin als natürlicher Proteinaseninhibitor wird aus Lunge, Pancreas und Ohrspeicheldrüse des Rindes gewonnen.

Aprotinin ist ein einkettiges Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 6512 Dalton. Es besteht aus 58 Aminosäuren, die über drei Disulfidbrücken quervernetzt sind. Bemerkenswert ist die hohe Stabilität des Proteins gegenüber Denaturierungen durch hohe Temperaturen, Säuren, Basen und organischen Lösungsmitteln. Außerdem ist die starke Basizität des Moleküls, das einen isoelektrischen Punkt von 10,5 aufweist, erwähnenswert (Kassell, 1970). Aprotinin wird oft als "Breitband-Proteinaseninhibitor" bezeichnet, da es die verschiedensten Proteinasen unter-

schiedlich stark hemmt. Die Pancreasenzyme Trypsin und Chymotrypsin werden stark, Trypsinogen schwach inhibiert.

Im Hinblick auf den therapeutischen Gebrauch von Aprotinin bei Gerinnungsstörungen ist die Hemmbarkeit der Kallikreine verschiedener Herkunft und Plasmin wichtig. Plasmin wird durch relativ geringere Dosen gehemmt als Kallikreine (Verstraete, 1985). Außer diesen Enzymen hemmt Aprotinin Urokinase allerdings so schwach, daß man diese Wechselwirkung bei therapeutischer Gabe von Aprotinin vernachlässigen kann.

Die Hemmung erfolgt durch äquimolare Komplexbildung von Aprotinin und der entsprechenden Protease, wobei sich der Inhibitor an einen Serinrest im aktiven Zentrum des Moleküls setzt. Als Größe für die Aprotininaktivität wird die sogenannte "Kallikrein-Inaktivator-Einheit" (KIE) angegeben, die als diejenige Inhibitormenge definiert ist, die von 2 Kallikreineinheiten die Hälfte zu hemmen vermag. Dabei entsprechen 100.000 KIE 14 mg reinem Protein.

Durch seine hohe Basizität besitzt der Inhibitor eine starke Bindungsfähigkeit an saure Glykoproteine oder Proteoglykane (einschließlich Heparin), was auch der Grund für die schnelle Fixierung mit anschließender Eliminierung in der Niere ist. Der überwiegende Teil des Inhibitors wird dabei als inaktiver Metabolit ausgeschieden. Durch die schnelle renale Elimination besitzt Aprotinin bei der Anwendung in vivo mit 23 Minuten eine sehr kurze Halbwertszeit (Habermann et al., 1973). Aprotinin ist praktisch nicht liquorgängig und nur schwach plazentagängig (Verstraete, 1985). In einer neueren Studie konnte gezeigt werden, daß Aprotinin die Histaminfreisetzung aus basophilen Granulozyten und Mastzellen hemmt (Harke et al., 1988). Nach therapeutischer Gabe wurden bis jetzt keine Aprotinin-Antikörper gefunden, was für eine schwache Immunogenität spricht.

Nebenwirkung nach Gabe von Aprotinin kann in seltenen Fällen eine anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktion sein, die bis zum Schock führen kann.

Therapeutisch wird Aprotinin bei verschiedenen Krankheitsbildern eingesetzt:

- Bei akuter Pancreatitis, wobei über die Wirksamkeit des Proteinase-Inhibitors widersprüchliche Aussagen vorliegen (Trapnell et al., 1970; Imrie et al., 1978). Sicher ist jedoch, daß Enzyme wie Trypsin, Chymotrypsin und Elastase bei akuter Pancreatitis gehemmt werden.

- Bei disseminierter intravasaler Gerinnung und hyperfibrinolytisch bedingten Blutungen, wie sie z. B. in der Geburtshilfe bei verschiedenen Syndromen vorkommen. Die Gabe von Aprotinin bewirkt einen verringerten Verbrauch an Gerinnungsfaktoren und die Hemmung der Fibrinolyse, da der Proteinaseinhibitor sowohl Kallikrein als auch Plasmin hemmt.

In einer Studie über Schwangerschaftskomplikationen wie vorzeitige Lösung, Uterusatonie und disseminierte intravasale Gerinnung konnte durch Aprotininsgabe der Verbrauch an Gerinnungsfaktoren und Anzahl der Komplikationen verringert werden (Sher, 1977; Sher, 1985). Sher betont, daß Aprotinin nicht selektiv hemmend auf die Gerinnung oder auf die Fibrinolyse wirkt, sondern auf beide Teile des Gerinnungssystems. So hilft Aprotinin das Gleichgewicht zwischen beiden Teilen in einem pathologischen Zustand wieder herzustellen, wie z. B. bei der Verbrauchsreaktion. In älteren Untersuchungen wurde Aprotinin bei Patientinnen mit intrauterinem Fruchttod (Heyes et al., 1977; Pfeiffer, 1968), bei Fruchtwasserembolien (Graeff et al., 1978) und bei vorzeitiger Lösung (Streichele et al., 1964; Ludwig, 1964) erfolgreich eingesetzt.

- Bei septischem und traumatischem Schock. Zugrunde liegt die Vorstellung, daß Proteinase einschließlich der Kallikreine Kinine und Polypeptide aus hypoxischen und zerstörten Geweben freisetzen. Diese können die entzündlich Reaktion des Organismus verstärken. Aprotinin soll die Freisetzung und die Wirkung dieser Polypeptide wie Kallikrein hemmen und so die Schocksymptome lindern. Die Wirksamkeit wird aber durch eine hohe Aprotininsgabe in der frühen Phase bestimmt.
- In der Cardiochirurgie und bei extrakorporaler Zirkulation. Bei extrakorporaler Zirkulation werden Thrombozyten aktiviert und Gerinnungsfaktoren verbraucht. In Studien konnte gezeigt werden, daß Aprotininsgabe vor Beginn offener Herzoperationen den Blutverlust, Thrombozytenverbrauch und die Störungen im Gerinnungs-, Fibrinolyse- und Inhibitoren-System signifikant verringerte (Ambrus et al., 1971; Harke et al., 1988).

1.4. Gerinnungsveränderungen während Schwangerschaft

Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett stellen höchste Ansprüche an ein gut funktionierendes Gerinnungssystem. Die Implantation des befruchteten Eis, die Plazentabildung mit den entsprechenden Umbauvorgängen im Endo- und

Myometrium und letztendlich die postpartale Ausstoßung der Plazenta gehen mit lokalisierter intravasaler Gerinnung einher (Ludwig, 1983). Entsprechend diesen Anforderungen kommt es zu Veränderungen der Gerinnung und Fibrinolyse. Ein deutlicher Anstieg der Gerinnungsfaktoren VII, VIII, X, des Fibrinogens (Stirling et al., 1984; Oliver, 1976) und des von Willebrand Faktor sind zu verzeichnen. Faktor IX und XII steigen ebenfalls aber nicht in dem Ausmaß. Bei Faktor V ist ein Anstieg in der Frühschwangerschaft zu beobachten, ab dem zweiten Trimenon fällt er aber wieder ab (Stirling et al., 1984). Nicht nur die Konzentration einzelner Faktoren sondern auch der Umsatz im System nimmt zu: So steigt der Fibrinogenumsatz von 25-50 mg auf 125-250 mg pro Tag in der Spätschwangerschaft (Fletcher et al., 1979) und, wie zu erwarten, die Konzentration der Fibrinopeptide A und B, Spaltprodukte aus der Aktivierung des Fibrinogens zu Fibrin (Wersch et al., 1991).

Die Änderungen erstrecken sich aber nicht nur auf die Gerinnung sondern auch auf das fibrinolytische System. Schon längere Zeit weiß man, daß die fibrinolytische Aktivität während der Schwangerschaft abnimmt (Brakman, 1966; Bonnar et al., 1969). Die Euglobulin-Lyse-Zeit, ein einfacher Test zur Bestimmung der Fibrinolyseaktivität vermindert sich (Beller et al., 1982). Eine Erklärung liefert einerseits der Anstieg von α -2-Antiplasmin und Plasminogen (van Wersch et al., 1991). α -2-Antiplasmin als direkter Inhibitor von Plasmin hemmt direkt die Fibrinolyse. Der ansteigende Plasminogenspiegel bietet Schutz gegen eine überschießende Gerinnung während der Geburt. Andererseits wird die Fibrinolyse durch den Anstieg des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors während der Schwangerschaft gedrosselt. Der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI), sowohl PAI-1 als auch PAI-2, steigt stetig während der Schwangerschaft an (PAI-1 um das 3 fache, PAI-2 um das 25 fache) (Kruithof et al., 1987). PAI hemmt über die Inaktivierung der Plasminogenaktivatoren (t-PA, u-PA und Pro-Urokinase) die Fibrinolyse. PAI-2, gebildet unter anderem in der Plazenta, spielt für die Kontrolle der Fibrinolyse während der Schwangerschaft die entscheidende Rolle. Gleichzeitig fällt während der Schwangerschaft die Konzentration des t-PA, wodurch die Aktivität der Fibrinolyse verringert wird (van Wersch et al., 1991).

Im Gegensatz hierzu steigt während der Schwangerschaft die Konzentration der D-Dimere, Abbauprodukte des Fibrins (van Wersch et al., 1991). Dieses Ergebnis spricht somit für eine erhöhte fibrinolytische Aktivität. Insgesamt scheint aber die Erhöhung des Gerinnungspotentials zu überwiegen.

1.5. Aufgabenstellung

In dieser Studie wurden die Veränderungen der Fibrinolyse vor und nach Geburt untersucht. Dabei ging es um die Frage, wie und zu welchem Zeitpunkt sich die Faktoren α -2-Antiplasmin, Plasminogen und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor verändern und ob man entsprechende Veränderungen mit der Plazentalösung und der Ausschwemmung einzelner gerinnungsaktiven Substanzen erklären kann.

Im zweiten Teil ging es darum, festzustellen, welchen Einfluß Aprotinin - wenn man es kurz vor Geburt gibt - auf die postpartale Fibrinolyse hat. Verglichen wurde dabei der normale Verlauf der Faktoren mit dem Verlauf der Fibrinolysefaktoren der Frauen, denen Aprotinin verabreicht wurde. Die Frage war, wie dieses Medikament auf die Fibrinolyse wirkt und ob Aprotinin, kurz vor Geburt verabreicht, gerade im Hinblick auf bestimmte pathologische Zustände, die mit Verbrauchskoagulopathie bzw. mit Verbrauch und sekundärer Fibrinolyse einhergehen, therapeutisch von Nutzen ist.

2. Kollektiv und Methodik

2.1. Beschreibung des Kollektivs

Das Kollektiv bestand aus 84 Frauen im Alter von 15 bis 44 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 30 Jahre. Die werdenden Mütter brachten im Zeitraum vom 12. August '91 bis 10. Februar '92 im Zentrum für Gynäkologie und Geburtshilfe der Universitätsklinik Frankfurt/Main ein Kind zur Welt. Unter ihnen waren 41 Frauen, die spontan entbunden wurden, 43, die per sectio ihr Kind bekamen. 30 erhielten kurz vor der Geburt eine Kurzinfusion von einer Millionen KIE Aprotinin (Trasylo[®]), darunter 15 Spontangebärende und 15 Sectiopatientinnen. Die Probandinnen durften keine Blutgerinnungsstörungen haben.

Im folgenden werden vier verschiedene Kollektive miteinander verglichen:

1. Spontangebärende, denen kein Aprotinin verabreicht wurde,
2. Spontangebärende, denen Aprotinin verabreicht wurde,
3. Sectiopatientinnen, denen kein Aprotinin verabreicht wurde, und
4. Sectiopatientinnen, denen Aprotinin verabreicht wurde.

Bei den Spontangebärenden ohne Aprotinin lag das Durchschnittsalter bei 29,2 Jahren, der mediane Hämatokrit betrug vor Geburt 35,65 Vol%, nach Geburt 35,75 Vol%. Der Median der Hämoglobinkonzentration lag vor Geburt bei 11,95 g/dl, nach Geburt bei 11,8 g/dl. Neun Patientinnen waren Erstpara (35%), 23 bekamen ihr Kind um den errechneten Termin (d. h. ab der 38. Schwangerschaftswoche). Drei von ihnen brachten ein Frühgeborenes zur Welt (vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche). Anzeichen für einen Amnioninfekt hatte keine Patientin aus der Gruppe.

In dem Teilkollektiv der Spontangebärenden, die Aprotinin bekamen, war das Durchschnittsalter 29,9 Jahre, der Median des Hämatokrits betrug 37,1 Vol% vor Geburt. Nach Geburt lag der mediane Hämatokrit bei 39,7 Vol%. Der mediane Hämoglobingehalt vor Geburt betrug 12,7 g/dl, nach Geburt 13,1 g/dl. Acht Frauen (53%) waren Erstpara, in der Gruppe waren keine schwangerschaftsbedingten Komplikationen zu verzeichnen, drei Frauen brachten ein Frühgeborenes auf die Welt.

In den Gruppen der Spontangebärenden änderten sich die Parameter der Blutbilder (Hämoglobin und Hämatokrit) vor und nach der Geburt nicht nennenswert. Ein eventueller Verdünnungseffekt oder größerer Blutverlust war somit nicht zu erkennen.

In der Aprotinin freien Gruppe der Sectiopatienntinnen betrug das Durchschnittsalter 30,5 Jahre, die Werte des Blutbildes lagen vor Geburt für den Hämatokriten bei 35,7 Vol%, für den Hämoglobinwert bei 11,95 g/dl. Nach Geburt fiel der Hämatokrit um 2,05 Vol% auf 33,65 Vol%, der Hämoglobinwert um 0,85 g/dl auf 11,1 g/dl. In diesem Kollektiv waren 19 (68%) Erstpara. 10 brachten ein Frühgeborenes auf die Welt, 18 Kinder wurden am Termin geboren. Acht Patientinnen (29%) hatten einen vorzeitigen Blasensprung, worunter zwei Zeichen eines beginnenden Amnioninfekts (Leukozytose und Anstieg des C-reaktiven Proteins) besaßen. Die Amnioninfektpatientinnen wurden alle vor der 37. Woche sectioniert. Bei fünf Patientinnen wurde die Diagnose der EPH-Gestose gestellt, worunter drei Frühgeborene zu verzeichnen waren. Eine EPH-Gestose-Patientin mußte bei vorzeitigem Plazentalösung notfallmäßig sectioniert wurde.

Die Sectiopatienntinnen, denen Aprotinin verabreicht wurde, waren im Durchschnitt 31 Jahre alt, vor Geburt lag der mediane Hämatokrit bei 33,0 Vol%, der Hämoglobingehalt bei 10,9 g/dl, nach Geburt fiel der Hämatokrit um 1,8 Vol% auf 31,2 Vol%, der Hämoglobingehalt um 0,6 g/dl auf 10,3 g/dl. Acht (53%) Patientinnen

waren Erstgebärende, sechs (40%) Kinder kamen als Frühgeborene vor der 37. Schwangerschaftswoche auf die Welt, neun Kinder entsprechend nach der 37. Woche. Eine Patientin litt unter einer EPH-Gestose, ihr Kind kam als Frühgeborenes auf die Welt. Fünf Frauen hatten einen vorzeitigen Blasensprung, zwei davon einen beginnenden Amnioninfekt, die wiederum vorzeitig entbunden wurden.

Bei den Sectiopatientinnen kam es zu einem leichten Abfall des Hämoglobins und Hämatokriten (um ca. 2 Vol%). Dieser war aber so gering, daß man auch hier nicht von einer wesentlichen Verdünnung oder einem größeren Blutverlust ausgehen kann.

Hämoglobinkonzentrationen und Hämatokrit der einzelnen Untergruppen sind in den Tabellen 3 und 4 zusammengefaßt.

Im Vergleich der Schwangerschaftswochen und Parität zwischen den beiden Kollektiven der Spontangebärenden unterschied sich der durchschnittliche Geburtstermin um lediglich drei Tage wobei die Spontangebärenden ohne Aprotininsgabe durchschnittlich nach 39 Wochen und drei Tagen entbunden wurden, die mit Aprotinin nach genau 39 Wochen.

In der Untergruppe der Sectiopatientinnen ohne Aprotinin wurden die Mütter nach durchschnittlich 36 Wochen und 6 Tagen entbunden, in der Gruppe mit Aprotinin bekamen die Mütter ihr Kind nach durchschnittlich 37 Wochen, also ein Tag später.

Wie zu erwarten, wurden die Sectiopatientinnen im Vergleich zu den Spontangebärenden früher entbunden, gerade auch deshalb, da die Komplikationsraten in den Gruppen der Sectiopatientinnen höher lagen. Durchschnittlich war der Anteil der Erstpara bei den Sectiopatientinnen höher.

Die Ergebnisse, Schwangerschaftswoche und Parität, sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefaßt.

Es fällt auf, daß bei Spontangebärenden insgesamt weniger Komplikationen auftraten. In beiden Gruppen waren jeweils drei Frühgeburten zu verzeichnen. Ein Vergleich zwischen beiden Gruppen ist daher gut möglich.

Komplikationen kamen in den Sectiogruppen häufiger vor. Die Verteilung der Komplikationen auf die beiden Gruppen ist aber ähnlich, so daß sich beide Gruppen gut vergleichen lassen.

2.2. Blutentnahme und Aufbereitung

Verwendetes Material:

- 5 ml Sarstedt Monovetten mit jeweils 0,5 ml Natriumcitrat
- 3 ml Sarstedt Monovetten mit jeweils 0,3 ml K-EDTA für die Blutbildbestimmung
- Sarstedt-Monovetten-Kanüle der Stärke G 20 oder eine Venflon®-Braunüle der Stärke 17 G (1,4 mm) mit Multiadapter.
- Eppendorfpipetten der Größe 1 ml
- Eppendorfpipettenspitzen
- Eppendorfcups 1 ml
- Tiefkühltruhe bei -20°C

Ausführung:

Den Patientinnen wurde insgesamt vier Mal Blut nach folgendem Schema abgenommen (siehe Blutentnahmeschema).

Blutentnahmeschema:

	1. Blutentnahme T1	2. Blutentnahme T2	3. Blutentnahme T3	4. Blutentnahme T4
Zeitpunkt	vor Geburt (4 bis 1/4 h vorher)	kurz nach Geburt (1 bis 5 min nachher)	1/2 h nach Plazentalösung	2 h nach Plazentalösung
5 ml Monovette + Natriumcitrat	eine	eine	eine	eine
3 ml Monovette + Heparin	eine	-	eine	-

Die erste Blutentnahme erfolgte in einem Zeitraum von 4 Stunden bis 1/4 Stunde vor Geburt. Bei der zweiten Blutentnahme, die kurz nach Geburt, aber noch vor Plazentalösung erfolgen sollte, ist zu beachten, daß dies nur bei Spontangeburt möglich war, da bei Kaiserschnittgeburten die Plazenta in vielen Fällen sofort nach dem Kind manuell gelöst wurde. Dieser Unterschied ist bei der Auswertung der Ergebnisse zu beachten. Die dritte und vierte Entnahme wurde nach dem untenstehenden Schema durchgeführt. Die Blutentnahme erfolgte über eine gut rückläufige Braunüle, wobei vor jeder Abnahme ca. 5 ml Blut verworfen wurde, um eventuellen Verdünnungseffekten durch Infusionen vorzubeugen. Wenn eine Abnahme aus der Verweilkanüle nicht möglich war, wurde die Kubitalvene mit einer Sarstedt-Monovetten-Kanüle punktiert.

Die Aprotiningabe erfolgte durchschnittlich 20 Minuten vor Geburt, die Infusionszeit betrug ungefähr 15 Minuten.

Die Proben wurden nach Entnahme sofort durch mehrmaliges Kippen der Röhrchen gemischt und in einen Kühlschrank bei 2 - 8° C maximal eine Stunde aufbewahrt. Anschließend kamen die Blutproben für 10 Minuten bei 1500 g (= 3000 Umdrehungen pro Minute) in die Zentrifuge. Das überstehende Plasma wurde mit Hilfe der Eppendorffpipetten gleichmäßig in Eppendorffhütchen (jeweils ca. 1 ml) verteilt.

Bis zur weiteren Bearbeitung wurde das Plasma bei -20° C tiefgefroren und dort maximal drei Monate gelagert. Durch das portionierte Einfrieren der Plasmaproben wurde gewährleistet, daß die zu messende Probe jeweils nur einmal aufgetaut wurde.

2.3. Plasminogen Aktivator Inhibitor

2.3.1. Einleitung

Der proteolytische Abbau von Fibrin (Fibrinolyse) geschieht durch die Serinprotease Plasmin. Plasmin wird aus Plasminogen durch verschiedene Plasminogenaktivatoren (gewebsständiger Aktivator, Urokinase) gebildet (Abbildung 3).

Schon 1963 forderten Brakman und Astrup die Existenz eines Plasminogen-Aktivator-Inhibitors als sie einen Fibrinolyseinhibitor, der aber nicht aktives Plasmin (wie es α -2-Antiplasmin tut) hemmt, im Blut schwangerer Frauen demonstrieren konnten. 1968 wurde ebenfalls gezeigt, daß Extraktionen aus der Plazenta hohe Konzentrationen von Fibrinolyse-Inhibitoren besitzen müssen (Kawano et al., 1968).

1983 endlich lieferten mehrere Gruppen Beweise für die Existenz eines spezifischen PAI vom Typ des PAI-1 (Chmielewska et al., 1983; Kruithof et al., 1984; van Mourik et al., 1984).

Heute unterscheidet man zwei Arten von Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren, beide sind Glykoproteine und haben ein Molekulargewicht von ungefähr 48.000 Dalton: PAI-1 konnte aus Endothelzellen (Booth et al., 1987), Leberzellen, Thrombozyten (Erickson et al., 1984) und aus menschlichem Plasma isoliert werden. PAI-2 wurde erstmals 1968 (Kawano et al., 1968) als Urokinaseinhibitor beschrieben, konnte neuerdings in Plazenta, genauer gesagt in den Trophoblastzellen der Plazenta (Åstedt et al., 1986), Leukozyten (Kopitar et al. 1985) und im Plasma von schwangeren Frauen (Lecander et al., 1986) nachgewiesen werden.

PAI bildet mit dem Gewebeaktivator (t-PA) einen äquimolaren Komplex und hemmt ihn dadurch. Außerdem kommt eine aktive Form, die sich mit t-PA bindet und eine inaktive Form im Plasma vor, die diese Fähigkeit verloren hat (Sprengers et al., 1986). Aus den Endothelzellen wird wahrscheinlich die aktive Form freigesetzt. Wie

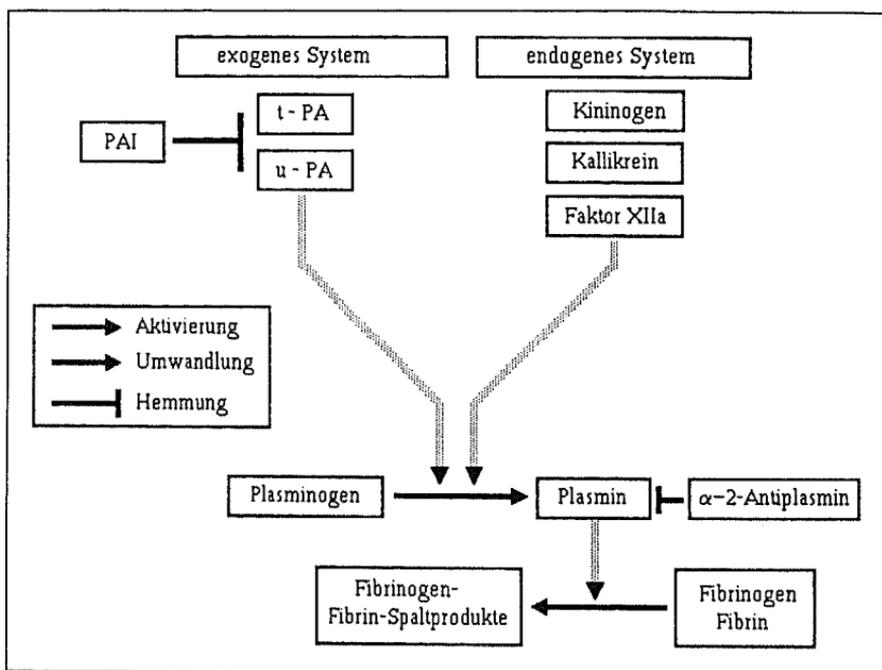


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Fibrinolyse und deren Inhibitoren

PAI in diese inaktive, latente Form übergeht, ist bis heute nicht klar.

Erhöhte PAI Werte werden außer bei schwangeren Frauen bei verschiedensten Krankheitsbildern beobachtet: So wurden hohe Spiegel bei Patienten mit malignen Tumoren (De Jong et al., 1987) bei Thrombosen und Thromboembolien (Juhan-Vague et al., 1984), bei Herzinfarktpatienten (Páramo et al., 1985) und postoperativ sofort nach dem Eingriff (D'Angelo et al., 1985) gemessen. Außerdem besteht ein Zusammenhang zwischen bestimmten Stoffwechselstörungen wie Hyperlipoproteinämien und Hypertriglyceridämie und erhöhten PAI-Plasmaspiegeln (Hamsten et al., 1985).

PAI ist ebenfalls bei dem Krankheitsbild der Präeklampsie erhöht (Estellés et al., 1987).

2.3.2. Meßmethode

Für die PAI-Messung wurde das Testprinzip "Berichrom PAI" von Behring verwendet, wobei PAI mit Hilfe eines chromogenen Substrats gemessen wird. Hierbei inaktiviert PAI in der Probe vorgelegte Urokinase. Die Restaktivität der Urokinase setzt Plasminogen zu Plasmin um, das wiederum ein chromogenes Plasminsubstrat aktiviert. Weitere Informationen über die Durchführung des Tests sind entweder der beigelegten Gebrauchsanweisung zu entnehmen oder bei der medizinischen Information Behring/Frankfurt zu erhalten. Das entstandene p-Nitroanilin wurde bei einer Wellenlänge von 405 nm und bei 37°C gemessen. Die photometrischen Bestimmung erfolgte - wie bei den folgenden Testmethoden auch - am Lange-photometer LS 500 mit einem angeschlossenen Thermostat, so daß die Probe während der Messung auf 37°C gehalten werden konnte. Jede Plasmaprobe wurde doppelt bestimmt.

Der Referenzbereich wird mit 0,3 - 3,5 U/ml angegeben, ermittelt an 266 gesunden Personen. Der Median betrug 1,1 U/ml (Alessi et al., 1988).

2.4. α -2-Antiplasmin

2.4.1. Einleitung

α -2-Antiplasmin ist der wichtigste Inhibitor von Plasmin; es wird in der Leber gebildet. α -2-Antiplasmin ist ein einkettiges Glykoprotein mit einem Molgewicht von 63.000-67.000 Dalton. Die Konzentration des Inhibitors liegt in normalem Plasma bei 7 mg/100 ml, die biologische Halbwertszeit liegt bei 2,6 Tagen. Der Inhibitor reagiert rasch mit freiem Plasmin, während ein Fibrin-adsorbiertes Plasmin mit ihm nur gering reagiert (Abbildung 3). Ein ausgeprägter α -2-Antiplasmin-Mangel führt zu

Blutungsneigung. Eine erworbene Verminderung findet sich bei Lebererkrankungen und allen Zuständen, die mit einer Hyperfibrinolyse einhergehen.

2.4.2. Meßmethode

Die Messung der α -2-Antiplasmin Konzentration im Plasma wurde mit Hilfe des Tests "Berichrom α -2-Antiplasmin" von Behring Diagnostika durchgeführt. Das α -2-Antiplasmin der Probe inaktiviert vorgelegtes Plasmin. Der Rest-Plasmingehalt spaltet bei einem chromogenen Substrat p-Nitroanilin ab, das in einem kinetischen Test mit Extinktionszunahme bei 405 nm gemessen wird.

Die Berechnung des Antiplasmingehalts erfolgte durch ein im Photometer eingegebenes Programm und wurde in % der Norm angegeben. Bei jeder Meßreihe wurden die beiden Kontrollen (N und P1) mitbestimmt, jede Probe wurde doppelt gemessen.

Der Normalbereich von α -2-Antiplasmin wird mit 80 - 120% der Norm angegeben.

Genaue Informationen über die Bestimmung sind der Gebrauchsanleitung des Testkits zu entnehmen, bzw. über die Behringwerke AG/Frankfurt-Höchst zu beziehen.

2.5. Plasminogen

2.5.1. Einleitung

Plasminogen ist ein einkettiges Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 91.000 Dalton, das in der Leber, der Niere und im Knochenmark in kurzer Zeit gebildet wird. Plasminogen kommt in zwei Formen vor, als Glu-Plasminogen, wobei hier die N-terminale Aminosäure Glutamat ist, und als Lys-Plasminogen mit Lysin als N-endeständiger Aminosäure. Lys-Plasminogen kann aus Glu-Plasminogen durch limitierte Proteolyse entstehen. Im Plasma kann es durch östrogenhaltige Präparate und Kontrazeptiva zu einer Plasminogenzunahme kommen. Bei einer ausgeprägten hyperfibrinolytischen Aktivität sinkt die Plasminogenaktivität im Plasma.

2.5.2. Meßmethode

Für die Messung von Plasminogen in den Plasmaproben wurde der photometrische Test "Berichrom Plasminogen" der Firma Behring verwendet. In diesem Test wird das Plasminogen der Probe durch vorgelegte Streptokinase in einen Komplex überführt. Dieser Komplex spaltet von einem chromogenen Substrat p-Nitroanilin ab, das man in einem kinetischen Test mit einer Extinktionszunahme bei 405 nm und 25°C messen kann.

Ein im Photometer eingespeichertes Programm ermittelte aus der Extinktionszunahme den Plasminogen-Gehalt. Jede Plasmaprobe wurde doppelt gemessen, die Meßergebnisse gemittelt. Auch hier liefen bei jeder Meßserie die Kontrollen N und P1 mit.

Der Normbereich erstreckt sich für Plasminogen von 75 - 150% der Norm.

2.6. Statistische Methoden

Von jeder Untergruppe wurde der Median und der Range ermittelt. Zusätzlich wurden zur Veranschaulichungen die einzelnen Meßwerte der Zeitpunkte T3 (eine halbe Stunde nach Plazentalösung) von denen der Zeitpunkte T1 (vor Geburt) subtrahiert ($T3 - T1 = \Delta T$). Im weiteren werden die Veränderungen als ΔT bezeichnet. Von den Differenzen wurde ebenfalls der Median ermittelt.

Die Veränderungen (ΔT) der Faktoren PAI und α -2-Antiplasmin wurden mit Hilfe der nichtparametrischen Zwei-Stichproben-Rangtest nach Wilcoxon-Mann-Whitney auf ihre Signifikanz hin überprüft. Dabei wurden die Differenzen der Spontangebärenden mit und ohne Aprotinin, sowie der Sectiopatientinnen mit und ohne Aprotinin miteinander verglichen.

Die Nullhypothese lautet allgemein: Die Veränderungen der einzelnen Fibrinolysefaktoren (vor Geburt und eine halbe Stunde nach Plazentalösung, $T3 - T1$) sind ohne und mit Aprotiniegabe nicht signifikant unterschiedlich.

Ferner wurden die Aprotinin freien Untergruppen der Spontangebärenden und Sectiopatientinnen gegeneinander getestet, um zu sehen, ob es zwischen diesen Gruppen einen Unterschied im Verhalten der Fibrinolysefaktoren vor und nach Geburt gibt.

Die Nullhypothese wurde verworfen, wenn eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,02$ errechnet wurde.

3. Ergebnisse

3.1. Plasminogen-Aktivator-Inhibitor

Die Werte für PAI (Median, Minimum und Maximum) sind in den Tabellen 5-8, die Differenzen (T3 - T1) in der Tabelle 17 zusammengefaßt. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 4-7 und 16-17 dargestellt.

In den beiden Untergruppen der Patientinnen ohne Gabe von Aprotinin war eine Verminderung zu verzeichnen. In der Gruppe der Spontangebärenden fiel die PAI-Aktivität von 8,6 U/ml (4,64-10,6 U/ml) vor Geburt um 22,9% auf 6,68 U/ml (3,75-9,72 U/ml) 2 Stunden nach Geburt, in der Gruppe der Sectiopatientinnen von 8,3 U/ml (4,29-10,6 U/ml) um 26,02% auf 6,14 U/ml (3,2-9,76 U/ml) (s. Abbildung 4,6).

Nach Aprotiniegabe änderte sich das Bild: In den Untergruppen mit Aprotinin stieg die PAI-Aktivität nach Gabe des Medikaments an und fiel dann ab. Die Verminderung war nicht so stark wie bei den Gruppen ohne Aprotinin. So stieg in der Gruppe der Spontangebärenden, die Aprotinin bekamen, die PAI-Aktivität von 7,74 U/ml (5,53-10,01 U/ml) um 13,18% auf 8,76 U/ml (7,58-10,32 U/ml) und fiel dann bis auf 7,51 U/ml (5,04-9,75 U/ml) nach 2 Stunden post partum ab. In der Gruppe der Sectiopatientinnen, die Aprotinin bekamen stieg die PAI-Aktivität von 8,03 U/ml (5,36-10,2 U/ml) um 12,45% auf 9,03 U/ml (4,12-10,75 U/ml) und sank auf 7,43 U/ml (1,43-9,19 U/ml) (s. Abbildung 5,7).

Im Vergleich der Gruppen der Spontangebärenden zeigen die Differenzen (ΔT) - Zeitpunkt T3 (eine halbe Stunde nach Plazentalösung) subtrahiert von Zeitpunkt T1 (vor Geburt) - nach Wilcoxon-Mann-Whitney ($p < 0,02$) signifikante Unterschiede. In der Gruppe ohne Aprotinin beträgt die Differenz (ΔT) -1,06 U/ml, PAI fällt also ab, in der Gruppe mit Aprotinin beträgt sie 0,73 U/ml, PAI steigt also leicht an.

Signifikanz durch den Test nach Wilcoxon-Mann-Whitney ($p < 0,02$) ist auch bei den Differenzen der Sectiopatientinnen gegeben. In der Gruppe ohne Aprotinin ist eine Verminderung um -1,165 U/ml zu verzeichnen, mit Aprotinin steigt PAI gering um 0,29 U/ml.

Einen entscheidenden, signifikanten Unterschied zwischen den Spontangebärenden und Sectiopatientinnen ohne Aprotinin gibt es nicht.

Im folgenden werden die Mediane der einzelnen Meßwerte zu den Zeitpunkten T1 bis T4 für Patientinnen mit Komplikationen wie EPH-Gestosen, Frühgeburten und vorzeitiger Blasensprung mit den Medianen des entsprechenden Normalkollektiv

verglichen. Das Normalkollektiv setzt sich aus den Patientinnen (Spontangebärende oder Sectiopatierinnen) mit unkompliziertem Schwangerschaftsverlauf zusammen. Die Meßwerte der Patientinnen mit Komplikationen wie EPH-Gestosen, Frühgeburten und vorzeitigem Blasensprung wurden zur Berechnung der Mediane für das Normalkollektivs nicht verwendet.

Die Mediane aus den Absolutwerten zu den Zeitpunkten T1 bis T4 der Patientinnen mit Komplikationen - EPH-Gestosen, Frühgeburten und vorzeitiger Blasensprung - wichen in allen Gruppen nicht wesentlich von den jeweiligen Medianen ab. In der Gruppe der Spontangebärenden ohne Aprotinin liegt der Median der Patientinnen mit Frühgeburten (Pat.-Nr.: 12, 20, 22) leicht über dem des zugehörigen Normalkollektivs. Er lag der Median in dieser Gruppe vor Geburt bei 8,69 U/ml (8,06-9,29 U/ml) nach Geburt bei 8,65 U/ml (7,32-9,37 U/ml), 1/2 Stunde nach Plazentalösung bei 8,66 U/ml (6,58-8,94 U/ml) und schließlich 2 Stunden post partum bei 8,04 U/ml (4,79-8,04 U/ml). Die Meßwerte der Patientin mit EPH-Gestose in der Gruppe der Sectiopatierinnen mit Aprotinin (Pat.-Nr.: 5) zeigen in bezug auf das entsprechende Normalkollektiv eine Tendenz zu höheren Werten.

3.2. α -2-Antiplasmin

Die Ergebnisse der α -2-Antiplasminkonzentrationen (Minimum, Maximum und Median) sind in den Tabellen 9-12, die Differenzen (ΔT) in der Tabelle 17 zusammengestellt und in den Abbildungen 8-11 und 18-19 aufgetragen.

Ohne Aprotinin ist unabhängig vom Entbindungsmodus keine bedeutende Änderung der α -2-Antiplasminkonzentration im gemessenen Zeitraum zu beobachten. In der Gruppe der Spontangebärenden fällt die α -2-Antiplasminkonzentration von 94,65% (62,86-109,75%) auf 86,36% (48,93-114,85%). In der Gruppe der Sectiopatierinnen ist die Aktivität vor und nach Geburt fast identisch: Vor Geburt beträgt die Aktivität 85,38% (61,66-114,25%), post partum 85,41% (49,3-98,87%) (s. Abbildung 8,10). Demgegenüber erhöht sich die α -2-Antiplasminaktivität nach Aprotinigungabe deutlich. In der Gruppe der Spontangebärenden steigt α -2-Antiplasmin von 91,07% (58,82-113,5%) vor Geburt auf 134,2% (115,25-151,5%) kurz nach Geburt und sinkt auf 101,85% (88,15-120,6%) 2 Stunden post partum. Bei den Sectiopatierinnen steigt die α -2-Antiplasminkonzentration von 81,63% (54,28-109,7%) vor Geburt auf 127,65% (88,79-160,4%) nach Geburt. 2 Stunden post partum ist die Aktivität dann wieder auf 94,99% (13,84-114,6%) gefallen (s. Abbildung 9,11).

Die Differenzen (ΔT) zwischen den Gruppen der Spontangebärenden sind - getestet nach Wilcoxon-Mann-Whitney ($p < 0,02$) - signifikant unterschiedlich. Die Veränderung (ΔT) errechnet sich aus der Subtraktion der Meßwerte der Zeitpunkte T3 (1/2 Stunde nach Plazentalösung) von denen der Zeitpunkte T1 (vor Geburt). Bei den Spontangebärenden ohne Aprotinin fällt die Konzentration um -7,485%, in der Gruppe mit Aprotinin steigt sie um 26,68% im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Ähnlich ist es in den Gruppen der Sectiogeärenden: In der Gruppe ohne Aprotinin beträgt die Veränderung (ΔT) -4,725%, in der mit Aprotinin 33,48%. Die Differenzen sind signifikant nach Wilcoxon-Mann-Whitney ($p < 0,02$).

Zwischen Spontangebärenden und Sectiopatientinnen ohne Aprotinin gab es keinen signifikanten Unterschied.

Die α -2-Antiplasmin Werte bei Komplikationsgeburten (EPH-Gestose, vorzeitiger Blasensprung und Frühgeburten) verhalten sich wie folgt im Vergleich zu den einzelnen Medianen der entsprechenden Kollektive: Bei den Frühgeburten der Spontangebärenden (Pat.-Nr.: 12, 20, 22) ohne Medikament liegen die Mediane der vier Zeitpunkte innerhalb der Spannweite (Range) des entsprechenden Normalkollektivs. Der Median lag für die drei Patientinnen mit Frühgeburten vor der Entbindung bei 89,2% (74,31-109,75%), nach Geburt bei 80,13% (78,01-104,6%), 1/2 Stunde nach Plazentalösung bei 75,11% (71,63-116,15%) und 2 Stunden danach bei 69,24% (68,88-103,5%). Bei den Frühgeburten der Spontangebärenden mit Aprotinin (Pat.-Nr.: 5, 6, 14) lagen die Werte vor Geburt bei 85,14% (73,27-98,71%), nach Geburt bei 130,0% (117,05-134,2%), 1/2 Stunde nach Plazentalösung bei 117,2% (113,65-119,4%) und 2 Stunden post partum bei 99,16% (90,13-109,6%). Somit liegen die Meßwerte innerhalb der Spannweite der Werte des Normalkollektivs der Spontangebärenden. Angesichts der kleinen Fallzahl der einzelnen Komplikationsgeburten sind die Veränderungen statistisch nicht zu erfassen.

In der Gruppe der Sectiopatientinnen ohne Medikament weichen die Werte der Patientinnen mit Frühgeburten (Pat.-Nr.: 1, 4, 13, 14, 15, 16, 17, 26, 27, 28) und mit vorzeitigem Blasensprung (Pat.-Nr.: 7, 8, 11, 13, 16, 17, 21, 23) unwesentlich von den Medianen der entsprechenden Normalkollektive ab, Patientinnen mit EPH-Gestosen (Pat.-Nr.: 1, 3, 24, 27, 28) haben im Median geringfügig niedrigere Werte als die übrige Gruppe. Bei den Patientinnen mit EPH-Gestosen betrug der Median vor Geburt 79,71% (72,78-88,72%), nach der Entbindung bei 76,95% (59,58-87,37%), 1/2 Stunde nach Plazentalösung bei 77,68% (58,28-84,44%) und 2 Stunden nach Lösung bei 76,15% (51,66-87,27%). In der Gruppe der

Sectiopatientinnen mit Aprotinin liegen die Meßwerte der Patientinnen mit Komplikationen nahe der Mediane des Normalkollektivs, außer bei der Patientin mit EPH-Gestose (Pat.-Nr.: 5), wo leicht erhöhte Werte gemessen wurden. Bei ihr lag der Wert vor Geburt bei 103,37%, nach Geburt bei 136,4%, 1/2 Stunde nach Plazentalösung bei 118,85% und 2 Stunden danach bei 109,65. Auch hier ist aufgrund der kleinen Fallzahl der Patientinnen mit Komplikationen keine statistisch relevante Unterscheidung zum Normalkollektiv möglich.

3.3. Plasminogen

Die Ergebnisse für die Plasminogenwerte sind in den Tabellen 13-16 (Median, Minimum, Maximum) die Veränderungen (ΔT) in Tabelle 17 dargestellt, die Werte in den Abbildungen 12-15 und 21-22 dargestellt.

In den Gruppen ohne Aprotinin blieb die Aktivität des Plasminogens im beobachteten Zeitraum weitgehend unverändert. So betrug in der Gruppe der Spontangebärenden die Plasminogenkonzentration 131,07% (88,2-172,59%) vor Geburt und 121,48% (83,99-180,31%) 2 Stunden nach Plazentalösung. Bei den Sectiopatientinnen lag der Ausgangswert vor Geburt bei 121,15% (75,6-169,55%) und 115,4% (77,11-173,25%) 2 Stunden post partum (s. Abbildung 12,14).

Bei den Teilkollektiven, die Aprotinin bekamen, war nach Gabe von Aprotinin eine leichte Verminderung des Plasminogens zu beobachten, der sich aber nach 2 Stunden wieder ausgeglichen hatte. Bei den Spontangebärenden betrug die Aktivität 127,4% (101,08-165,78%) vor Entbindung, nach Geburt 110,3% (89,05-138,73%), zwei Stunden nach Geburt wieder 122,1% (104,26-141,1%). In dem Kollektiv der Sectiopatientinnen mit Aprotinin lag die Aktivität vor Geburt bei 127,5% (53,37-160,71%), kurz nach Geburt bei 105,06% (46,44-131,4%) und zwei Stunden post partum bei 110,46% (29,38-139,7%) (s. Abbildung 13,15). Angesichts der großen individuellen Schwankungsbreite sind die Veränderungen statistisch nicht signifikant.

Die Differenzen (ΔT) - Zeitpunkt T3 (eine halbe Stunde nach Plazentalösung) subtrahiert vom Zeitpunkt T1 (vor Geburt) - der Plasminogenmeßwerte lagen für die Spontangebärenden ohne Aprotinin bei -2,4%, für die mit Aprotinin bei -12,02%. Ähnliches war bei den Sectiopatientinnen zu beobachten: Im Median lag die Differenz in der Gruppe ohne Aprotinin bei -9,095%, in der mit Aprotinin bei -20,95%. Im Vergleich erscheint somit der Trend zur Verminderung des

Plasminogenspiegels bei den Patientinnen, denen Aprotinin verabreicht wurde, deutlicher (s. Tabelle 17).

Die Mediane der Absolutwerte (T1 bis T4) der Patientinnen mit Komplikationen zeigten folgende Veränderungen: In der Gruppe der Spontangebärenden ohne Aprotinin (Pat.-Nr.: 12, 20, 22) lag der Median bei Patientinnen mit Frühgeburten vor der Entbindung bei 119,44% (113,40-151,55%), nach Geburt bei 120,98% (117,2-148,09%), 1/2 Stunde nach Plazentalösung bei 110,4% (106,69-148,67%) und 2 Stunden nach Lösung bei 109,29% (95,21-145,91%). Bei diesen drei Patientinnen ist die Streuung - bedingt durch die kleine Fallzahl - geringer (siehe Range), es gibt keinen bedeutsamen Unterschied zum Normalkollektiv. In der Gruppe der Spontangebärenden mit Aprotinin war bei den Patientinnen mit Frühgeburten (Pat.-Nr.: 5, 6, 14) kein wesentlicher Unterschied zum Median zu verzeichnen.

Bei Sectiogegebärenden ohne Aprotinin verhalten sich die Mediane der Patientinnen mit Frühgeburten (Pat.-Nr.: 1, 4, 13, 14, 15, 16, 17, 26, 27, 28) oder vorzeitigem Blasensprung (Pat.-Nr.: 7, 8, 11, 13, 16, 17, 21, 23) gleich zum entsprechenden Normalkollektiv. Auffällig war, daß die Einzelmessungen der Patientinnen mit EPH-Gestose (Pat.-Nr.: 1, 3, 24, 27, 28) alle gleichsinnig niedriger lagen als die Mediane des entsprechenden Normalkollektivs. Die Mediane der Patientinnen mit EPH-Gestose betragen vor Geburt 98,23% (75,6-110,25%), nach Entbindung 103,35% (61,48-109,94%), 1/2 Stunde nach Plazentalösung 97,81% (69,96-104,97%) und zwei Stunden post partum 96,41% (77,11-112,9%).

In der Gruppe der Sectiopatienntinnen mit Aprotinin liegen die Meßwerte der Patientinnen mit Komplikationen (Frühgeburten und vorzeitiger Blasensprung) nahe des Medians des entsprechenden Normalkollektivs, es gab also keinen entscheidenden Unterschied. Die einzige Patientin mit EPH-Gestose in der Gruppe (Pat.-Nr.: 5) lag mit ihren Werten im Range des zugehörigen Normalkollektivs.

4. Diskussion

4.1. Veränderungen der Parameter nach Geburt

Frühere Studien belegen, daß während der Schwangerschaft tiefgreifende Veränderungen in der Gerinnung wie in der Fibrinolyse in Richtung Hyperkoagulabilität stattfinden (Hellgren et al., 1981). Die Fibrinolyse ist während dieser Zeit eingeschränkt (Stirling et al., 1984). Die Erhöhung von diversen Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren sowie des Gesamtblutvolumens stellen eine "Reserve" dar. Diese physiologischen Veränderungen sollen eine normale Geburt mit kontrollierter Blutstillung gewährleisten. Ein Blutfluß von annähernd 700 ml/min von Mutter zu Plazenta muß nach Plazentalösung möglichst schnell gestoppt werden. Sowohl Uteruskontraktion als auch Thromben- und Fibrinbildung in den Uteroplazentargefäßen stillen die Blutung in kürzester Zeit. Ist einer dieser Mechanismen gestört, kommt es zu schwerwiegenden Blutungen post partum. Das fibrinolytische System spielt hierbei eine zentrale Rolle: Einerseits muß sich Fibrin in den Uteroplazentargefäßen bilden, andererseits darf es im Körperkreislauf nicht zu Fibrinablagerungen kommen.

Die in dieser Studie gemessenen Ausgangswerte vor Geburt sprechen hinsichtlich des PAI's und Plasminogens für eine verminderte fibrinolytische Aktivität und decken sich mit anderen Studien (Bonnar et al., 1990; Kruithof et al., 1987; van Wersch et al., 1991; Wright et al., 1988). Der in anderen Studien gemessene Anstieg (van Wersch et al., 1991) des α -2-Antiplasmins während der Schwangerschaft, der zu erhöhten α -2-Antiplasmin-Konzentrationen kurz vor Geburt führt, deckt sich nicht mit den hier gemessenen Ausgangswerten. Die Mediane der Kollektive liegen alle gering unter der Norm von 100%.

Während der Geburt, genauer gesagt nach Lösung der Plazenta kommt es zu einer Verstärkung der Gerinnung und der fibrinolytischen Aktivität. Ursache der gesteigerten Gerinnungsaktivität sind die aus der Plazenta ausgeschwemmten gerinnungsaktiven Substanzen. Erst nach 3 Wochen hat sich die Gerinnung und Fibrinolyse auf die nicht schwangeren Werte normalisiert (Dahlmann et al., 1985).

Die in dieser Studie gemessenen Veränderungen der drei Fibrinolysefaktoren PAI, α -2-Antiplasmin und Plasminogen sprechen für eine erhöhte Fibrinolyse nach Geburt. PAI fällt signifikant - nach dem Test von Wilcoxon-Mann-Whitney - sowohl bei Spontangeburt als auch bei Kaiserschnittgeburten ab, α -2-Antiplasmin sinkt bei Spontangebärenden geringgradig und bleibt bei Sectiopatientinnen weitgehend

unverändert. Plasminogen nimmt ebenfalls geringgradig ab. Die Veränderungen sprechen für eine wenn auch leichte Verbrauchsreaktion von Faktoren. Der erhöhten Gerinnung folgt als Gegenregulation eine gesteigerte Fibrinolyse. Dies wiederum führt zum Verbrauch von Fibrinolysefaktoren und deren Aktivatoren und Hemmstoffen wie PAI. Somit läßt sich die Verminderung der PAI-Aktivität in einen logischen Zusammenhang bringen.

Diese Ergebnisse - eine erhöhte fibrinolytische Aktivität - decken sich mit anderen Studien. Sowohl Runnebaum et al. als auch Mackinnon et al. konnten einen signifikanten Abfall des PAI's nach Geburt feststellen (Mackinnon et al., 1986; Runnebaum et al., 1989). PAI-1 fällt innerhalb von einer Stunde nach Geburt auf Normalwerte (einer Nichtschwangeren), PAI-2 fällt langsamer ab und bleibt bis zum dritten bis fünften Tag nach Geburt erhöht. Dies läßt sich dadurch begründen, daß der Trophoblast, Quelle des PAI-2, noch in den Uteroplazentargefäßen präsent ist und dieser noch einige Tage nach Geburt im Uterus persistiert. Der biologische Sinn liegt darin, daß das in den Uteroplazentargefäßen gebildete Fibrin nicht durch eine verstärkte Fibrinolyse aufgelöst wird (Bonnar et al., 1990). Die wenn auch geringe Erniedrigung des α -2-Antiplasmins wird von anderen Studien teils bestätigt (Gerbasi et al., 1990) teils als nicht signifikant abgelehnt (Mackinnon et al., 1986). Ähnlich ist es bei den Plasminogenwerten, die gering nach Geburt abfallen. Die Verminderung wird von einer Studie belegt (Bonnar et al., 1970), von einer anderen als nicht signifikant angesehen (Mackinnon et al., 1986). Die Aktivierung der Fibrinolyse läßt sich noch an anderen Parametern ableiten. So steigt die t-PA Aktivität nach Geburt signifikant an (Mackinnon et al., 1986; Runnebaum et al., 1989), ebenso die Plasmaspiegel des t-PA Antigens. Die Konzentration der D-Dimere im Blut, Ausdruck eines vermehrten Fibrinabbaus, steigt. Die erhöhte fibrinolytische Aktivität mit einem Maximum nach 3 Stunden post partum (Gerbasi et al., 1990), ist als Reaktion auf die verstärkte Gerinnung zu verstehen. Die Plazentalösung führt zur Einschwemmung von Thromboplastin in den mütterlichen Kreislauf mit einer maximalen Konzentration 20 Minuten nach Geburt (Halberstadt et al., 1969). Zusätzlich kommt es zu einer Erhöhung des TAT-III Komplexes (Rapp, 1993) und zu einem Anstieg der Fibrinopeptide A und B (Gerbasi et al., 1990).

Ein pathologischer Fibrinolyseanstieg nach Geburt kann bei typischen Geburts- und Nachgeburtskomplikationen wie bei einer vorzeitigen Lösung der Plazenta zu beobachten sein. Eine primäre Hyperfibrinolyse ist aber selten, und am ehesten bei einem länger bestehenden intrauterinen Fruchttod zu erwarten. Bei einem Großteil

der Fälle kommt es zu einer Verbrauchskoagulopathie mit folgender sekundärer Fibrinolyse.

Bei Patientinnen mit EPH-Gestosen und Präeklampsien sind für PAI und t-PA erhöhte Werte gefunden worden (Bonnar et al., 1990; Estellés et al., 1987). Die Plasminogenkonzentration war dagegen erniedrigt (Estellés et al., 1987).

In dieser Studie war ein signifikanter Unterschied der Patientinnen mit EPH-Gestosen und Präeklampsien zu den gesunden Gebärenden des entsprechenden Normalkollektivs im Hinblick auf die Mediane der PAI-Messungen nicht zu verzeichnen. Es läßt sich lediglich sagen, daß bei zwei von insgesamt sechs Patientinnen mit EPH-Gestose (Sectiopatientinnen mit und ohne Aprotinin zusammengenommen) zumindest ein wesentlich erhöhter PAI-Ausgangswert (im Vergleich zu den Medianen der entsprechenden Normalkollektive) gemessen wurde. In der Gruppe der Sectiopatientinnen ohne Aprotinin fällt auf, daß die Plasminogenmessungen der EPH-Gestosen alle mindestens um 10% unter dem Median des entsprechenden Normalkollektivs liegen. Diese erniedrigte Konzentrationen würden mit einer anderen Studie (Estellés et al., 1987) übereinstimmen.

Insgesamt kann man jedoch feststellen, daß die Anzahl der Patientinnen mit EPH-Gestose und Präeklampsie zu gering ist, um statistisch gesicherte Aussagen machen zu können.

4.2. Vergleich der Parameter mit und ohne Aprotiningabe

Schon in den 60er Jahren wurde Aprotinin bei verschiedensten Gerinnungsstörungen in der Geburtshilfe eingesetzt. Die Pathogenese der Gerinnungsstörung in der Geburtshilfe beginnt meist als Verbrauchsreaktion mit sekundärer Fibrinolyse, wobei es individuell unterschiedlich ist ob Verbrauchskoagulopathie oder die Fibrinolyse das klinische Bild bestimmen. Ein akuter Verbrauch mit reaktiver Hyperfibrinolyse kommt vor bei Abruptio placentae, Sepsis bei schwerem Amnioninfekt, Fruchtwasserembolie und intrauterinem Fruchttod (Beller et al., 1976). Chronische Verbrauchskoagulopathien entstehen bei EPH-Gestose, Eklampsie, Amnioninfekt und intrauterinem Fruchttod (Ludwig 1981).

Die Veränderungen des PAI's sind am ehesten als geringere Beanspruchung des fibrinolytischen Systems zu interpretieren. PAI wird somit weniger umgesetzt, wodurch die anfängliche Konstanz und spätere Verminderung (ab Zeitpunkt T3) der Aktivität erklärt werden kann. Bei dem Verlauf des α -2-Antiplasmins nach Gabe von

Aprotinin verhält es sich ähnlich. Unklar bleibt der geringe Abfall des Plasminogens. Schon 1961 konnte gezeigt werden, daß Aprotinin sowohl die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin, als auch den Angriff des freien Plasmins am Fibrin und Fibrinogen hemmt (Streichle et al., 1961). Von daher wäre eher eine konstante Plasminogenkonzentration vor und nach Geburt zu erwarten gewesen.

In einer anderen Studie über hochdosierte Trasylloltherapie bei Schockpatienten wurde ein ähnlicher Anstieg des α -2-Antiplasmins gemessen. Hierbei ist zu beachten, daß der verwendete Test - das Testprinzip ist mit dem in dieser Studie verwendeten Test identisch - die gesamte Plasminhemmkapazität, also auch das in der Probe vorhandene Aprotinin, erfaßt (Jochum et al., 1987). Man kann daher in Bezug auf die erhöhten α -2-Antiplasmin-Messungen nur feststellen, daß die Gesamtkonzentration der Plasmininhibitoren, bestehend aus α -2-Antiplasmin und Aprotinin angestiegen ist. Jochum et al. stellten interessanterweise fest, daß nach der Aprotininbehandlung (zu dem Zeitpunkt, als keine Aktivität des Kallikrein-Inhibitors im Blut mehr zu messen war) der α -2-Antiplasmin-Spiegel erhöht blieb, ein für die Behandlung erwünschter Effekt.

Sher et al. stellen fest, daß, obwohl Aprotinin ein potenter antifibrinolytischer Stoff ist, dessen Antiplasmin Aktivität wesentlich von dem natürlichen Plasmininhibitor α -2-Antiplasmin beeinflusst wird, der ungefähr 40 mal stärker wirkt als Aprotinin (Wiman, 1980). Der Kallikrein-Inhibitor übt erst dann einen antifibrinolytischen Effekt in vivo aus, wenn die α -2-Antiplasmin Aktivität erschöpft ist. Dieser Zustand ist erst dann erreicht, wenn eine massive Plasminogenaktivierung und Plasminumsetzung stattgefunden hat, wie bei einer Verbrauchskoagulopathie (Sher et al., 1985).

Der Plasminogenabfall bei den Messungen mit Aprotinin stellt wahrscheinlich ein durch Aprotinin hervorgerufenes Artefakt dar. Amris beobachtete in einer Studie über Aprotinin ebenfalls eine Verringerung des Plasminogens und erklärt das durch eine Beeinflussung des Tests durch den Inhibitor (Amris, 1966). Jochum et al. benutzten in einer neueren Studie über Aprotiningabe bei traumatischem Schock einen Plasminogentest mit einem Testprinzip, das mit dem in dieser Studie verwendeten identisch ist. Auch sie verzeichneten eine Verminderung des Plasminogenspiegels (Jochum et al., 1987). Möglich wäre, daß das in der Probe vorhandene Aprotinin den während des Tests gebildeten Plasmin-Streptokinase-komplex hemmt (Wiman, 1980) und so zu falsch niedrigen Ergebnissen führt.

Die Hemmung der Fibrinolyse durch Aprotinin kann indirekt gemessen werden durch die Bestimmung der Fibrinolyseprodukte. Jochum et al. zeigten, daß diese sich nach Aprotiningabe deutlich verringern (Jochum et al., 1987).

Außer diesen Wirkungen scheint der Kallikreininhibitor eine antithromboplastische Wirkung zu besitzen. In Studien konnte gezeigt werden, daß Aprotinin die Thromboplastin induzierte Fibrinablagerung hemmt (Diffang et al., 1974). Der Plasmaspiegel des Thrombin-Antithrombin-III-Komplex', Ausdruck einer aktivierten Gerinnung ist nach Aprotinin signifikant verringert, ebenso die Prothrombinspaltprodukte F1+2, die bei der Aktivierung des Prothrombin zu Thrombin entstehen (Rapp, 1993).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Aprotinin sowohl antikoagulatorisch als auch hemmend auf die Fibrinolyse wirkt, da der Proteinaseninhibitor einerseits Kallikrein, andererseits Plasmin hemmt. Durch die Beeinflussung der Gerinnung und der Fibrinolyse hilft Aprotinin das Gleichgewicht zwischen diesen beiden Teilen in einem pathologischen Zustand wiederherzustellen, ohne dabei Verschiebungen in Richtung Hyperkoagulabilität oder Hypofibrinolyse zu bewirken. Die Gabe von Aprotinin bei geburtshilflichen Gerinnungsstörungen z. B. bei disseminierter intravasaler Gerinnung oder bei hyperfibrinolytisch bedingten Blutungen scheint daher sinnvoll zu sein, wobei die Wirksamkeit durch eine hohe Aprotinigungabe in der frühen Phase der Gerinnungsstörung bestimmt wird.

5. Zusammenfassung

In dieser Studie wurden die Veränderungen der Fibrinolyse während der Geburt bei insgesamt 84 Gebärenden untersucht. Gemessen wurden die Konzentrationen des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors, α -2-Antiplasmins und Plasminogens mit Hilfe von photometrischen Tests mit chromogenem Substrat kurz vor Geburt, direkt nach Geburt des Kindes, 30 und 90 Minuten nach Lösung der Plazenta bei 41 Spontangebärenden und 43 Sectiopatientinnen. 30 Frauen erhielten kurz vor der Geburt eine Kurzinfusion von einer Millionen KIE Aprotinin (Trasylo[®]), darunter 15 Spontangebärende und 15 Sectiopatientinnen.

Sowohl bei den Spontangebärenden als auch bei den Sectiopatientinnen ohne Gabe von Aprotinin war ein offensichtlicher Abfall der PAI-Konzentrationen nach Geburt zu beobachten, die Konzentrationen für α -2-Antiplasmin und Plasminogen blieben im gemessenen Zeitraum unverändert.

Nach Gabe von Aprotinin dagegen stieg die PAI-Aktivität sowohl bei den Spontangebärenden als auch bei den Sectiopatientinnen nach Geburt leicht an und fiel dann - im Vergleich zu den Patientinnen ohne Verabreichung von Aprotinin - langsamer und schwächer ab. α -2-Antiplasmin stieg bei den mit Aprotinin behandelten Patientinnen nach Geburt an und fiel dann wieder bis auf den Ausgangswert ab, die Plasminogenkonzentrationen blieben im gemessenen Zeitraum weitgehend unverändert.

Signifikante Unterschiede zwischen Spontangebärenden und Sectiopatientinnen gab es für alle drei Parameter nicht.

Die Veränderungen der Faktoren sprechen für eine erhöhte fibrinolytische Aktivität nach Geburt, die als Reaktion auf die gesteigerte Gerinnung zum gleichen Zeitpunkt zu werten ist. Die Verminderung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors versteht sich als reaktiver Verbrauch durch die bei gesteigerter Gerinnung und folgender Fibrinolyse einsetzende "Anti-Fibrinolyse" durch die entsprechenden Hemmfaktoren.

Die Veränderungen des PAI und des α -2-Antiplasmin unter Aprotinin sind am ehesten als geringere Beanspruchung des fibrinolytischen Systems zu interpretieren. Abschließend läßt sich aus den Beobachtungen ableiten, daß sich der durch die Plazentalösung ausgelöste Verbrauch von Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren durch die Gabe von Aprotinin reduzieren läßt, ein gerade bei intrapartalen Gerinnungsstörungen erwünschter Effekt.

6. Tabellen und Abbildungen

6.1. Tabellen

Tabelle 1: Schwangerschaftswochen, Anzahl der Erst- und Mehrgebärenden in den Gruppen der Spontangebärenden mit und ohne Aprotinin.

	Schwangerschafts- woche	Erstgebärende	Mehrgebärende
ohne Aprotinin	40 + 1 (8 + 6)	9 (35%)	17 (65%)
mit Aprotinin	39 + 3 (6 + 6)	8 (53%)	7 (47%)

Tabelle 2: Schwangerschaftswochen, Anzahl der Erst- und Mehrgebärenden in den Gruppen der Sectiopatientinnen mit und ohne Aprotinin.

	Schwangerschafts- woche	Erstgebärende	Mehrgebärende
ohne Aprotinin	38 + 2 (11 + 6)	19 (68%)	9 (32%)
mit Aprotinin	38 + 2 (12 + 6)	8 (53%)	7 (47%)

Die Schwangerschaftswochen sind als Median in Wochen + Tagen angegeben, in Klammern steht der Range. Bei den Erst- und Mehrgebärenden steht der prozentuale Anteil in Klammern.

Tabelle 3: Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit bei Spontangeburt mit und ohne Aprotinigungabe vor Geburt und 1/2 Stunde nach Plazentalösung.

	vor Geburt		1/2 h nach Plazentalösung	
	Hämoglobin (g/dl)	Hämatokrit (Vol%)	Hämoglobin (g/dl)	Hämatokrit (Vol%)
ohne Aprotinin	11,95 (5,6)	35,65 (16,8)	11,8 (5,3)	35,75 (16,2)
mit Aprotinin	12,7 (4,6)	37,1 (12,1)	13,1 (4,7)	39,7 (12,4)

Tabelle 4: Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit bei Sectiopatientinnen mit und ohne Aprotinigungabe vor Geburt und 1/2 Stunde nach Plazentalösung.

	vor Geburt		1/2 h nach Plazentalösung	
	Hämoglobin (g/dl)	Hämatokrit (Vol%)	Hämoglobin (g/dl)	Hämatokrit (Vol%)
ohne Aprotinin	11,95 (7,6)	35,7 (23,0)	11,1 (6,9)	33,65 (20,0)
mit Aprotinin	10,9 (4,7)	33,0 (13,0)	10,3 (3,2)	31,2 (7,9)

angegeben ist jeweils der Median und in Klammern der Range.

Tabelle 5: Einzelmeßwerte, Median, Minimum und Maximum vom PAI bei Spontangebärenden ohne Aprotinin

Nr.	PAI 1	PAI 2	PAI 3	PAI 4
1	6,26	6,94	6,03	4,81
2	9,77	9,38	8,76	8,29
3	7,37	6,46	6,03	6,65
4	8,82	7,53	7,42	6,41
5	8,90	8,18	8,18	5,47
6	7,37	6,83	5,37	5,49
7	7,72	7,38	7,17	6,71
8	7,66	7,74	7,19	6,72
9	8,82	8,24	6,20	6,51
10	8,57	8,43	7,34	6,96
11	9,27	8,83	9,25	8,18
12	8,06	7,32	6,58	4,79
13	6,45	6,10	5,12	4,99
14	8,66	8,40	7,75	7,49
15	9,42	8,64	7,97	6,35
16	8,11	7,60	6,12	4,87
17	8,41	8,10	6,93	6,90
18	8,63	7,87	6,88	5,78
19	6,18	5,84	5,07	4,62
20	8,68	8,65	8,66	8,69
21	7,39	7,15	7,12	7,08
22	9,29	9,37	8,94	8,04
23	9,67	9,33	8,93	8,28
24	10,37	8,83	8,00	7,11
25	10,60	10,50	10,35	9,72
26	4,64	3,40	3,95	3,75
Median	8,6	7,99	7,18	6,68
Min.	4,64	3,4	3,95	3,75
Max.	10,6	10,5	10,35	9,72

Tabelle 6: Einzelmeßwerte, Median, Minimum und Maximum vom PAI bei Spontangebärenden mit Aprotinin.

Nr.	PAI 1	PAI 2	PAI 3	PAI 4
1	8,31	10,07	9,11	7,85
2	7,82	9,63	8,92	8,26
3	9,64	10,32	9,00	7,63
4	7,74	8,72	8,23	8,02
5	8,51	8,76	8,08	7,51
6	9,13	9,97	9,78	8,37
7	6,91	7,72	7,72	6,14
8	7,50	7,58	7,86	6,96
9	7,48	7,93	7,52	7,20
10	5,53	7,69	6,57	6,55
11	5,67	7,72	6,87	5,04
12	6,83	7,89	7,62	7,24
13	8,41	10,08	9,14	8,25
14	10,01	10,29	10,32	9,75
15	6,77	9,75	8,89	7,05
Median	7,74	8,76	8,23	7,51
Min.	5,53	7,58	6,57	5,04
Max.	10,01	10,32	10,32	9,75

(Meßwerte sind angegeben in U/ml)

Tabelle 7: Einzelmeßwerte, Median, Minimum und Maximum von PAI bei Sectiopatientinnen ohne Aprotinin.

Nr.	PAI 1	PAI 2	PAI 3	PAI 4
1	7,60	7,45	7,05	4,97
2	8,29	7,72	6,66	6,16
3	7,77	7,72	6,55	5,60
4	9,50	9,08	8,49	7,07
5	9,83	10,03	9,57	8,17
6	6,90	6,85	5,43	5,47
7	10,60	10,48	10,30	9,76
8	8,39	7,84	5,81	5,40
9	9,98	9,46	9,14	9,22
10	8,90	8,42	8,25	7,58
11	6,53	6,32	5,98	5,42
12	8,86	8,53	7,86	6,81
13	8,84	7,46	6,75	6,13
14	8,98	9,16	8,67	8,03
15	7,26	7,32	5,83	5,15
16	7,45	6,55	5,94	5,45
17	6,93	5,92	5,04	3,79
18	7,83	7,89	7,07	6,14
19	9,41	9,08	8,10	7,06
20	9,75	9,28	8,04	6,64
21	8,85	7,47	4,69	5,56
22	8,27	7,62	7,16	6,62
23	4,29		3,38	3,20
24	7,27	6,55	7,72	6,21
25	8,20	7,54	6,60	5,93
26	8,30	7,79	7,55	6,89
27	6,72	5,07	4,21	5,15
28	9,85	6,44	6,60	6,80
Median	8,30	7,72	6,9	6,14
Min.	4,29	5,07	3,38	3,2
Max.	10,6	10,48	10,3	9,76

Tabelle 8: Einzelmeßwerte, Median, Minimum und Maximum von PAI bei Sectiopatientinnen mit Aprotinin.

Nr.	PAI 1	PAI 2	PAI 3	PAI 4
1	8,51	9,44	8,73	7,43
2	9,45	9,96	9,24	8,55
3	10,20	10,56	10,34	9,19
4	5,36	10,17	9,09	7,55
5	9,69	10,34	10,01	9,18
6	7,99	9,03	8,35	7,69
7	8,03	8,54	7,72	7,01
8	7,72	8,60	8,50	1,43
9	8,23	8,38	7,74	7,75
10	5,60	4,12	5,89	5,00
11	7,71	8,33	7,91	7,19
12	7,28	8,49	8,49	7,37
13	7,90	8,14	7,96	7,34
14	9,91	10,75	10,21	4,42
15	9,34	10,35	9,96	8,45
Median	8,03	9,03	8,5	7,43
Min.	5,36	4,12	5,89	1,43
Max.	10,2	10,75	10,34	9,19

(Meßwerte sind angegeben in U/ml)

Tabelle 9: Einzelmeßwerte, Median, Minimum und Maximum von α -2-Antiplasmin bei Spontangebärenden ohne Aprotinin.

Nr.	A2A 1	A2A 2	A2A 3	A2A 4
1	65,70	70,49	65,87	74,39
2	88,70	84,83	80,43	79,15
3	105,55	95,69	92,05	86,65
4	104,20	103,00	90,21	92,00
5	105,80	100,57	92,10	94,16
6	103,25	97,76	91,46	87,43
7	90,08	108,39	97,90	91,19
8	102,82	86,81	85,64	83,72
9	92,55	93,05	93,91	96,78
10	100,35	97,48	111,75	114,85
11	107,95	103,70	101,25	96,33
12	109,75	104,60	116,15	103,50
13	94,83	92,07	83,55	84,18
14	94,50	97,79	89,37	93,13
15	82,89	64,25	72,55	71,44
16	70,27	58,99	56,98	54,81
17	104,90	98,57	93,58	86,06
18	87,81	95,92	86,34	68,04
19	99,45	97,30	88,45	48,93
20	89,20	80,13	75,11	69,24
21	94,80	94,90	93,12	82,54
22	74,31	78,01	71,63	68,88
23	86,54	80,15	76,45	88,65
24	99,74	102,07	93,11	100,51
25	92,78	94,97	96,42	96,20
26	62,86	79,40	67,43	84,67
Median	94,65	95,33	89,79	86,36
Min.	62,86	58,99	56,98	48,93
Max.	109,75	108,39	116,15	114,85

Tabelle 10: Einzelmeßwerte, Median, Minimum und Maximum von α -2-Antiplasmin bei Spontangebärenden mit Aprotinin

Nr.	A2A 1	A2A 2	A2A 3	A2A 4
1	91,19	148,00	123,60	101,85
2	98,93	142,25	123,40	113,25
3	113,50	151,50	125,55	108,80
4	99,81	132,40	109,60	102,45
5	98,71	130,00	117,20	99,16
6	73,27	117,05	113,65	90,13
7	85,17	115,25	111,85	99,16
8	85,61	128,90	132,20	120,60
9	58,82	137,85	109,40	94,89
10	91,07	142,85	115,35	105,35
11	83,86	139,40	119,45	99,90
12	73,03	133,55	107,85	88,15
13	98,12	125,95	106,40	97,70
14	85,14	134,20	119,40	109,60
15	102,83	137,30	118,40	102,50
Median	91,07	134,20	117,20	101,85
Min.	58,82	115,25	106,4	88,15
Max.	113,5	151,5	132,2	120,6

(Meßwerte sind angegeben in % der Norm)

Tabelle 11: Einzelmeßwerte, Median, Minimum und Maximum von α -2-Antiplasmin bei Sectiopatientinnen ohne Aprotinin.

Nr.	A2A 1	A2A 2	A2A 3	A2A 4
1	72,78	76,95	67,87	63,05
2	94,25	86,98	82,52	80,41
3	79,71	87,37	84,44	77,54
4	85,17	90,18	85,48	83,24
5	85,54	94,75	91,25	87,35
6	92,60	95,58	92,77	98,87
7	86,00	85,92	86,64	85,95
8	89,18	96,10	92,40	90,30
9	91,77	89,23	77,22	85,48
10	107,35	103,85	94,52	95,41
11	74,68	69,86	69,48	66,00
12	86,28	84,64	77,95	75,76
13	103,86	109,92	91,38	90,15
14	102,97	99,00	100,38	97,39
15	96,95	102,95	99,17	95,68
16	72,36	75,70	62,25	49,30
17	81,33	78,87	78,71	64,28
18	84,88	79,14	84,35	90,74
19	61,66	48,83	52,16	56,15
20	77,84	58,12	79,46	80,24
21	101,07	99,76	81,72	92,52
22	82,22	89,63	81,88	89,62
23	81,57		106,70	85,33
24	88,72	86,41	83,52	87,27
25	114,25	92,41	90,26	85,72
26	83,83	75,03	79,29	81,80
27	76,03	68,48	58,28	51,66
28	85,22	59,58	77,68	76,15
Median	85,38	86,98	83,02	85,41
Min.	61,66	48,83	52,16	49,3
Max.	114,25	109,92	106,7	98,87

Tabelle 12: Einzelmeßwerte, Median, Minimum und Maximum von α -2-Antiplasmin bei Sectiopatientinnen mit Aprotinin.

Nr.	A2A 1	A2A 2	A2A 3	A2A 4
1	54,28	107,05	92,30	90,06
2	81,63	136,00	125,95	100,56
3	80,27	123,45	113,75	91,69
4	59,77	152,75	108,60	93,63
5	103,37	136,40	118,85	109,65
6	78,57	136,20	114,25	99,31
7	109,70	138,10	101,05	91,16
8	78,54	120,70	122,60	13,84
9	95,49	127,65	103,10	106,15
10	106,35	88,79	125,00	114,60
11	67,91	124,85	108,30	94,99
12	74,66	160,40	140,15	109,25
13	103,15	125,00	122,45	112,05
14	93,36	129,90	119,15	71,44
15	81,74	110,60	93,60	81,00
Median	81,63	127,65	114,25	94,99
Min.	54,28	88,79	92,3	13,84
Max.	109,7	160,4	140,15	114,6

(Meßwerte sind angegeben in % der Norm)

Tabelle 13: Einzelmeßwerte, Median, Minimum und Maximum von Plasminogen bei Spontangebärenden ohne Aprotinin

Nr.	PLAS 1	PLAS 2	PLAS 3	PLAS 4
1	110,56	103,52	127,35	108,96
2	97,71	106,39	93,26	95,74
3	108,15	64,75	84,73	83,99
4	138,09	135,91	129,79	128,76
5	123,41	105,08	124,50	127,47
6	138,23	141,33	114,92	113,02
7	95,44	97,90	98,03	102,82
8	140,96	137,12	139,04	131,68
9	116,69	107,56	106,82	113,22
10	151,42	147,70	139,50	147,58
11	165,00	166,03	166,67	172,12
12	151,55	148,09	148,67	145,91
13	156,42	150,40	138,99	138,16
14	172,59	182,57	174,68	180,31
15	151,61	143,22	156,08	142,21
16	113,72	112,01	112,13	101,45
17	142,19	137,64	133,73	135,08
18	102,13	114,25	102,26	84,78
19	88,20	93,91	90,10	87,30
20	119,44	120,98	110,40	109,29
21	140,60	150,40	142,20	131,72
22	113,40	117,20	106,69	95,21
23	111,74	119,98	116,40	123,40
24	124,04	121,00	114,47	114,59
25	146,70	152,20	152,94	138,43
26	157,45	129,59	117,93	119,55
Median	131,07	125,30	121,22	121,48
Min.	88,2	64,75	84,73	83,99
Max.	172,59	182,57	174,68	180,31

Tabelle 14: Einzelmeßwerte, Median, Minimum und Maximum von Plasminogen bei Spontangebärenden mit Aprotinin.

Nr.	PLAS 1	PLAS 2	PLAS 3	PLAS 4
1	119,82	89,05	107,54	105,20
2	117,95	104,89	113,50	118,94
3	139,31	104,94	126,06	131,68
4	127,64	130,51	114,41	122,92
5	146,25	132,14	133,14	130,28
6	120,13	102,33	108,34	104,26
7	127,40	110,30	108,96	108,16
8	137,77	123,71	126,50	127,60
9	134,31	118,30	120,68	130,02
10	121,60	100,67	115,76	118,02
11	165,78	138,73	135,14	141,10
12	138,35	121,94	126,33	132,39
13	113,50	109,50	107,60	110,90
14	101,08	108,50	125,10	120,55
15	123,50	117,60	115,20	122,10
Median	127,4	110,30	115,76	122,10
Min.	101,08	89,05	107,54	104,26
Max.	165,78	138,73	135,14	141,1

(Meßwerte sind angegeben in % der Norm)

Tabelle 15: Einzelmeßwerte, Median, Minimum und Maximum von Plasminogen bei Sectiopatientinnen ohne Aprotinin

Nr.	PLAS 1	PLAS 2	PLAS 3	PLAS 4
1	108,90	109,94	101,38	87,83
2	140,96	121,88	106,41	117,84
3	93,49	104,34	96,87	96,41
4	152,14	127,65	124,79	126,74
5	146,36	143,48	130,92	123,53
6	97,25	95,60	94,96	98,62
7	117,37	117,44	128,21	116,68
8	133,09	157,52	139,26	143,21
9	126,86	111,96	105,32	108,79
10	94,06	91,90	92,83	89,32
11	119,97	118,09	124,54	125,26
12	114,69	109,15	103,43	103,29
13	143,88	146,85	121,22	136,73
14	169,55	179,16	176,40	173,25
15	129,17	136,11	115,90	114,36
16	127,66	114,69	86,67	105,84
17	157,88	146,85	121,22	136,73
18	98,83	100,29	89,28	84,83
19	104,24	101,23	94,41	89,58
20	124,18	123,20	120,55	129,62
21	134,87	127,05	115,53	124,66
22	125,76	124,78	122,15	117,61
23	116,90		108,26	116,44
24	98,23	102,90	104,97	112,90
25	122,32	112,47	109,04	109,68
26	115,59	119,17	112,65	121,39
27	110,25	103,35	97,81	101,78
28	75,60	61,48	69,96	77,11
Median	121,15	117,44	108,65	115,4
Min.	75,6	61,48	69,96	77,11
Max.	169,55	179,16	176,4	173,25

Tabelle 16: Einzelmeßwerte, Median, Minimum und Maximum von Plasminogen bei Sectiopatientinnen nach Aprotinin

Nr.	PLAS 1	PLAS 2	PLAS 3	PLAS 4
1	53,37	101,28	100,54	115,69
2	155,51	131,40	120,81	139,70
3	97,99	92,99	90,03	91,69
4	89,90	81,97	95,73	105,33
5	136,70	130,07	43,58	126,60
6	131,62	121,69	118,07	126,30
7	150,27	105,51	105,89	110,46
8	145,33	104,27	92,53	29,38
9	122,15	101,53	101,20	121,03
10	127,50	46,44	97,29	98,90
11	123,53	115,05	123,22	122,76
12	124,73	108,98	112,96	119,60
13	160,71	105,06	110,74	108,37
14	152,45	120,05	109,68	69,74
15	82,11	78,70	81,75	89,24
Median	127,5	105,06	101,2	110,46
Min.	53,37	46,44	43,58	29,38
Max.	160,71	131,4	123,22	139,7

(Meßwerte sind angegeben in % der Norm)

Tabelle 17: Median, Minimum und Maximum der Differenzen der Meßwerte (ΔT) für den Plasminogen-Aktivator-Inhibitor, α -2-Antiplasmin und Plasminogen:

	spontan ohne	spontan mit	sectio ohne	sectio mit
Plasminogen-Aktivator-Inhibitor:				
Anzahl	26	15	28	15
Median (U/ml)	-1,06	0,73	-1,165	0,29
Minimum (U/ml)	-2,62	-0,64	-4,16	-0,49
Maximum (U/ml)	-0,06	2,12	0,45	3,73
α-2-Antiplasmin:				
Median (%)	-7,485	26,68	-4,725	33,48
Minimum (%)	-17,18	8,28	-23,99	-8,65
Maximum (%)	11,40	50,58	25,13	65,49
Plasminogen:				
Median (%)	-2,40	-12,02	-9,095	-20,95
Minimum (%)	-39,52	-30,64	-40,99	-93,12
Maximum (%)	16,79	24,02	10,84	47,17

Erläuterung: Zur Berechnung wurden die Meßwerte der Zeitpunkte T3 (1/2 h nach Plazentalösung) von denen der Zeitpunkte T1 (vor Geburt) subtrahiert ($\Delta T = T3 - T1$). Von den Differenzen wurde jeweils Median, Minimum und Maximum bestimmt.

6.2. Abbildungen

Abbildung 4: Einzelmessungen und Median der PAI-Messungen vor und nach Geburt bei Spontangebärenden ohne Aprotinin:

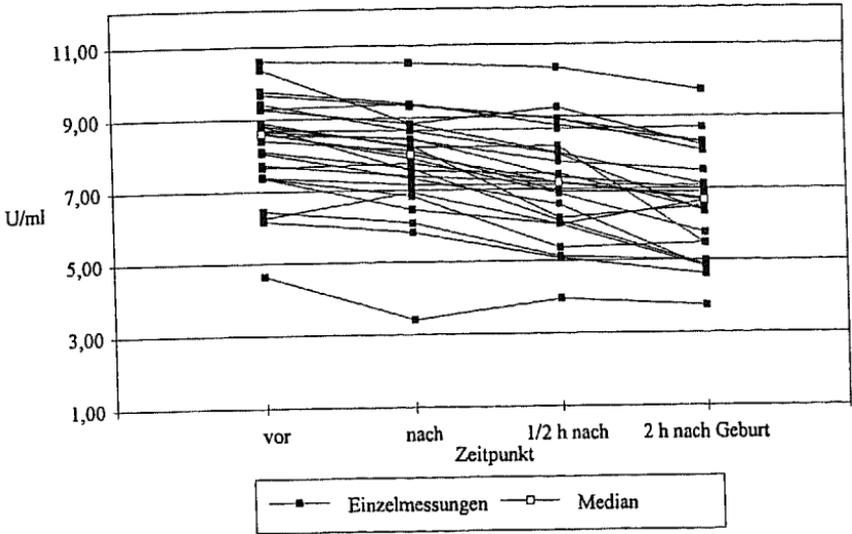


Abbildung 5: Einzelmessungen und Median der PAI-Messungen vor und nach Geburt bei Spontangebärenden mit Aprotinin:

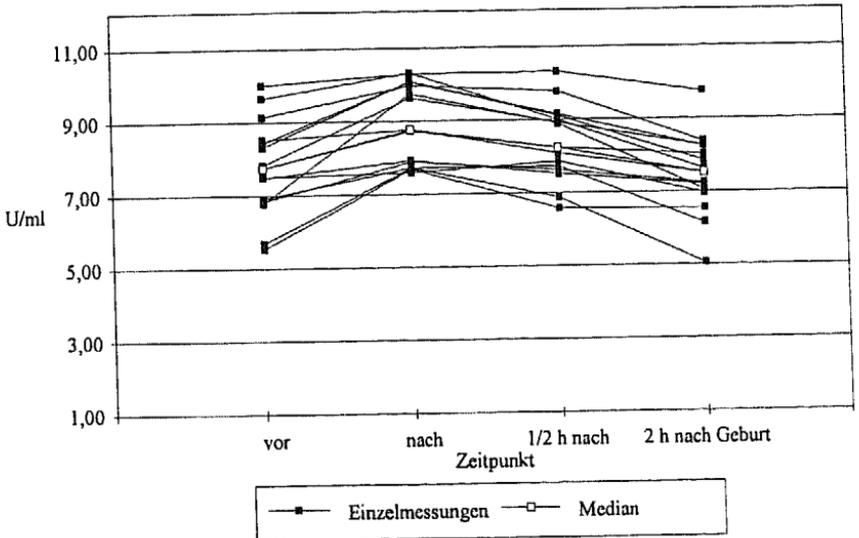


Abbildung 6: Einzelmessungen und Median der PAI-Messungen vor und nach Geburt bei Sectiopatientinnen ohne Aprotinin:

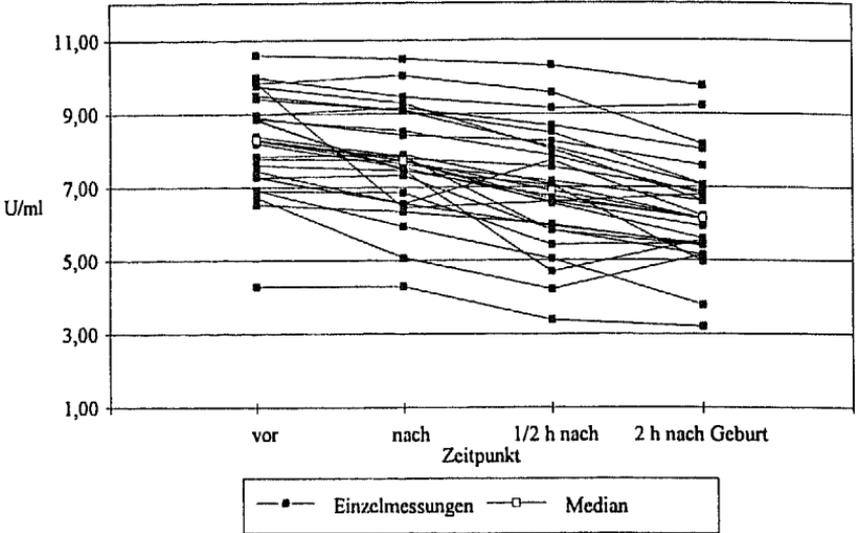


Abbildung 7: Einzelmessungen und Median der PAI-Messungen vor und nach Geburt bei Sectiopatientinnen mit Aprotinin:

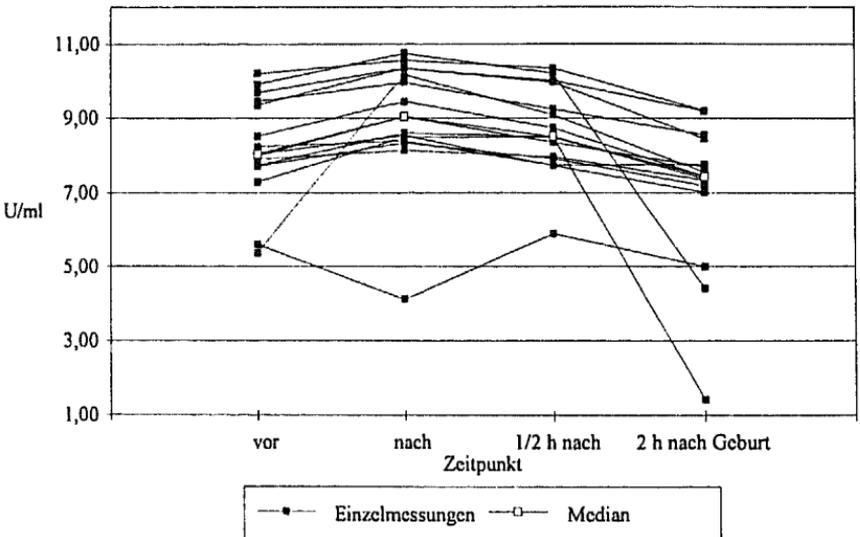


Abbildung 8: Einzelmessungen und Median der α -2-Antiplasmin-Werte vor und nach Geburt bei Spontangebärenden ohne Aprotinin:

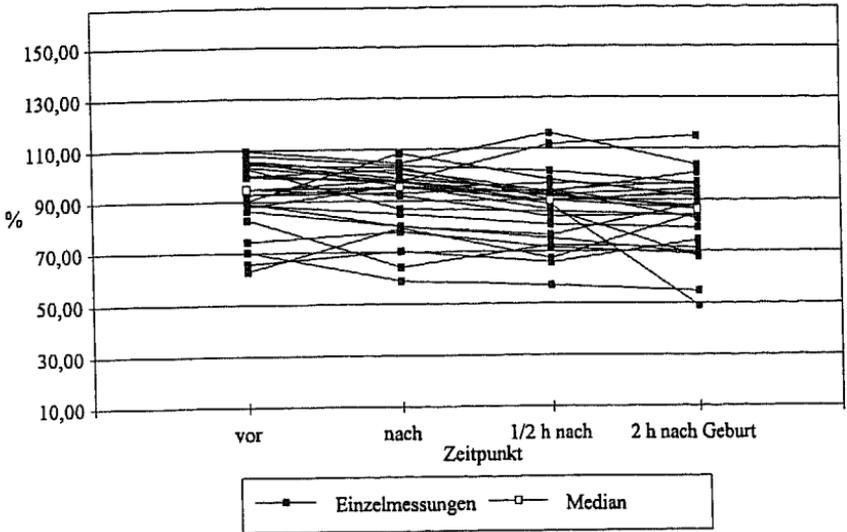


Abbildung 9: Einzelmessungen und Median der α -2-Antiplasmin-Werte vor und nach Geburt bei Spontangebärenden mit Aprotinin:

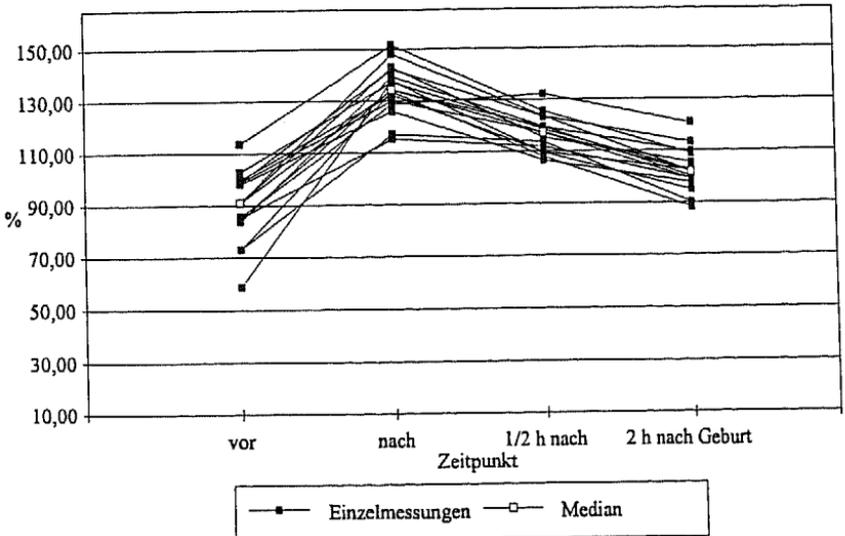


Abbildung 10: Einzelmessungen und Median der α -2-Antiplasmin-Werte für Sectio-patientinnen ohne Aprotinin:

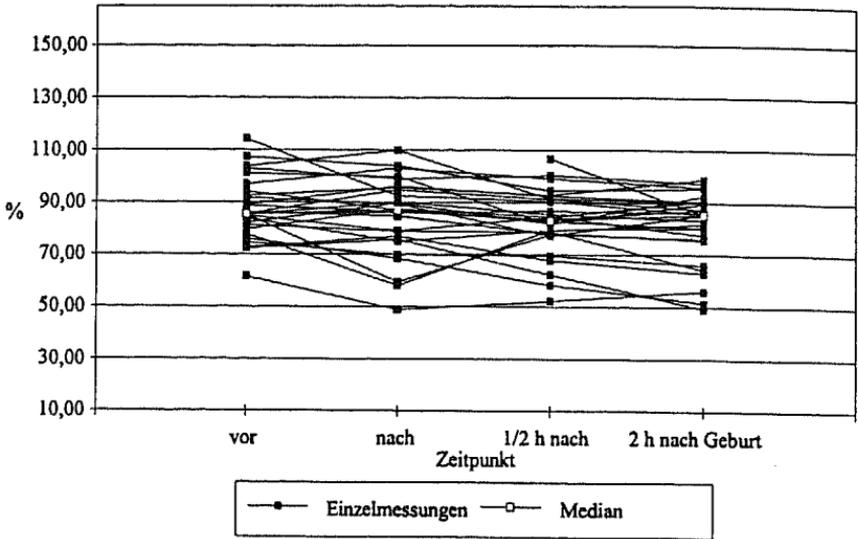


Abbildung 11: Einzelmessungen und Median der α -2-Antiplasmin-Werte bei Sectio-patientinnen mit Aprotinin:

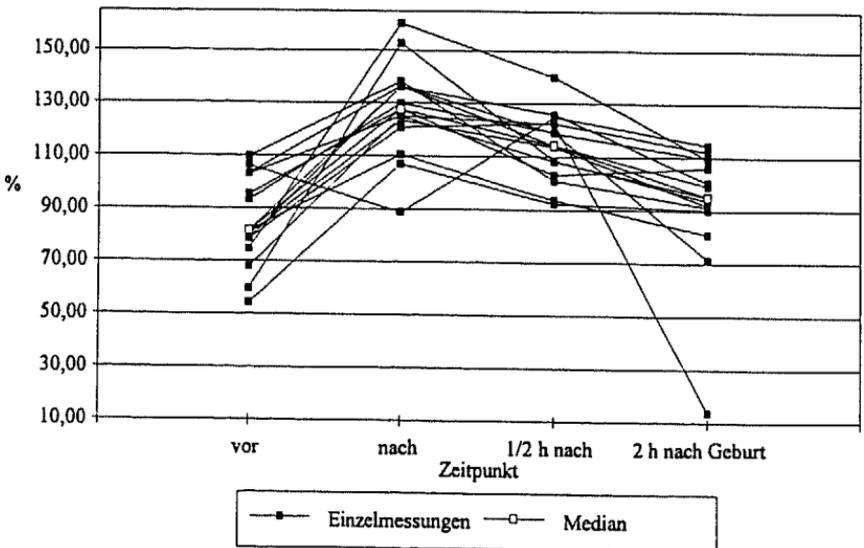


Abbildung 12: Einzelmessungen und Median des Plasminogens für Spontan-
gebärende ohne Aprotinin:

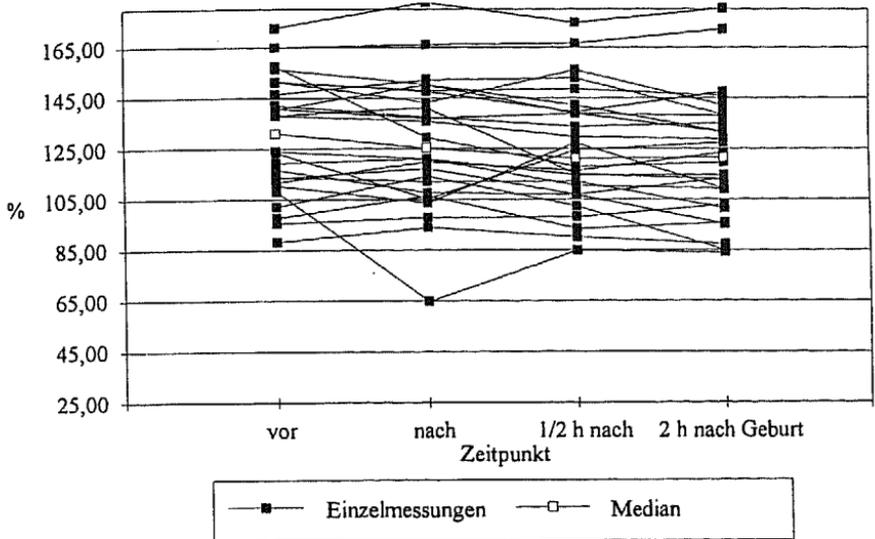


Abbildung 13: Einzelmessungen und Median des Plasminogens für Spontan-
gebärende mit Aprotinin:

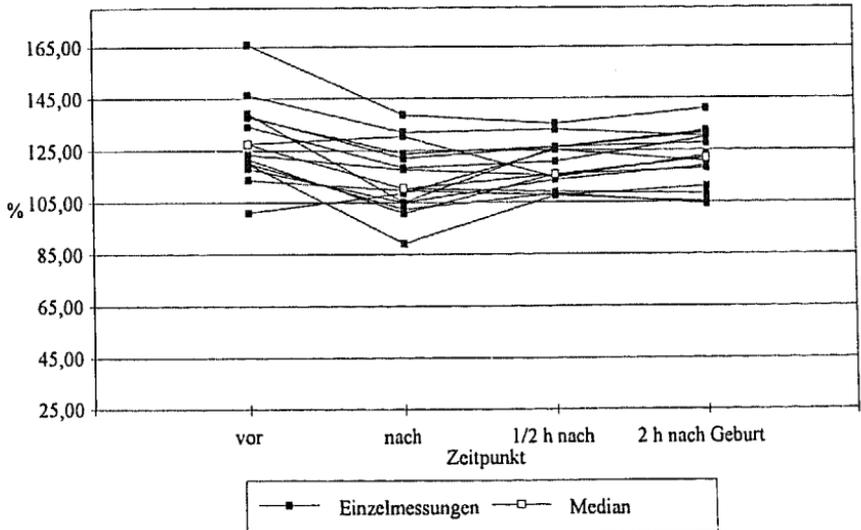


Abbildung 14: Einzelmessungen und Median des Plasminogens für Sectio-patientinnen ohne Aprotinin:

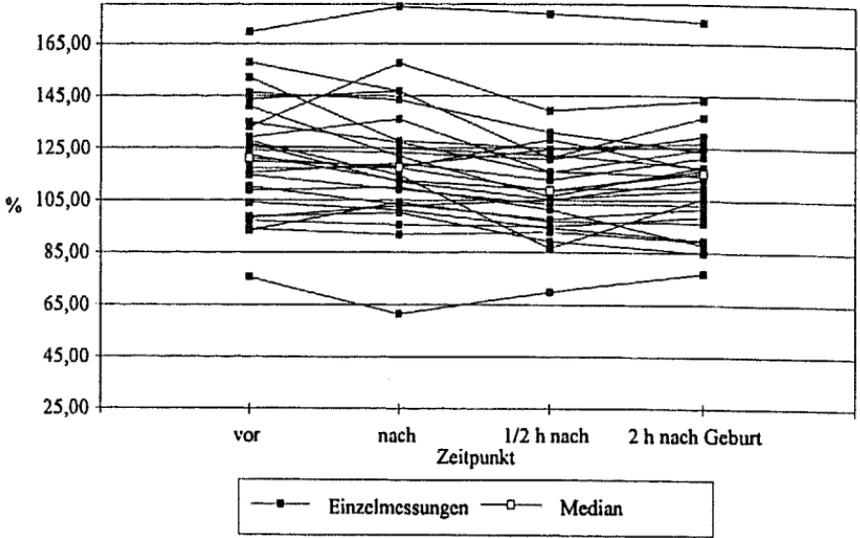


Abbildung 15: Einzelmessungen und Median des Plasminogens für Sectio-patientinnen mit Aprotinin:

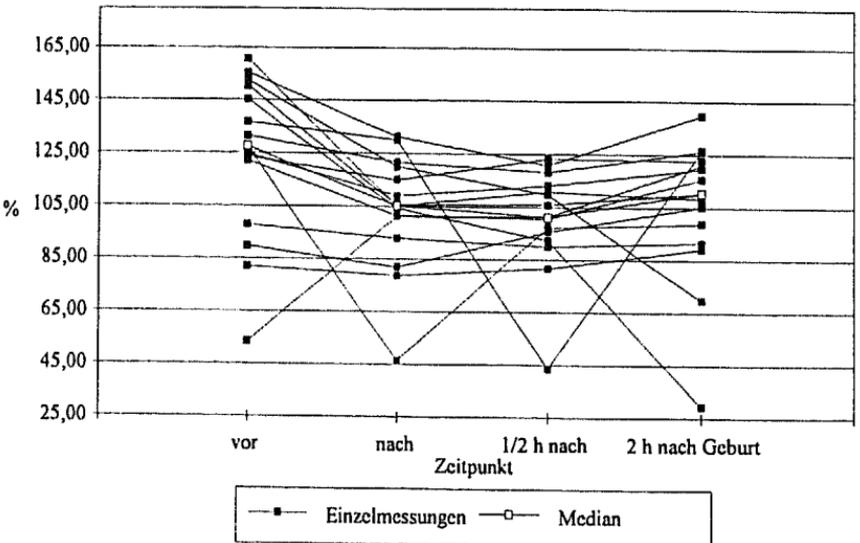


Abbildung 16: Mediane der PAI-Werte bei Spontangebärenden mit und ohne Aprotinin.

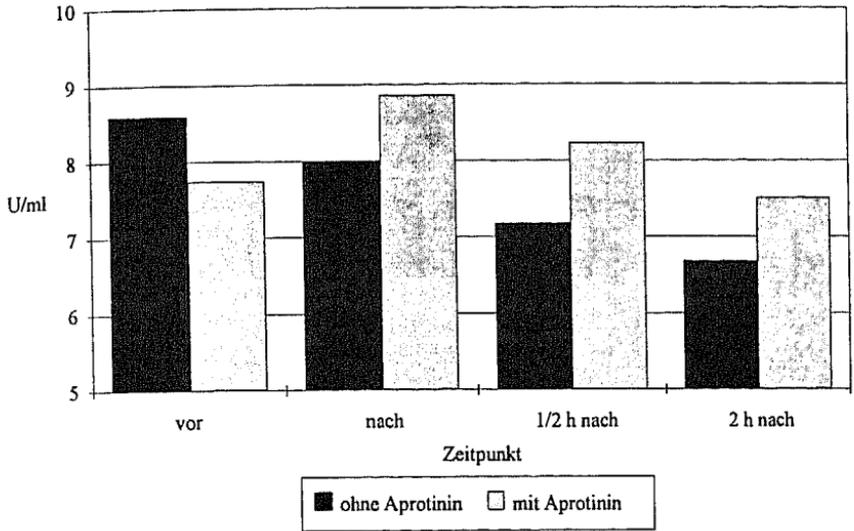


Abbildung 17: Mediane der PAI-Werte bei Sectiopatientsinnen mit und ohne Aprotinin.

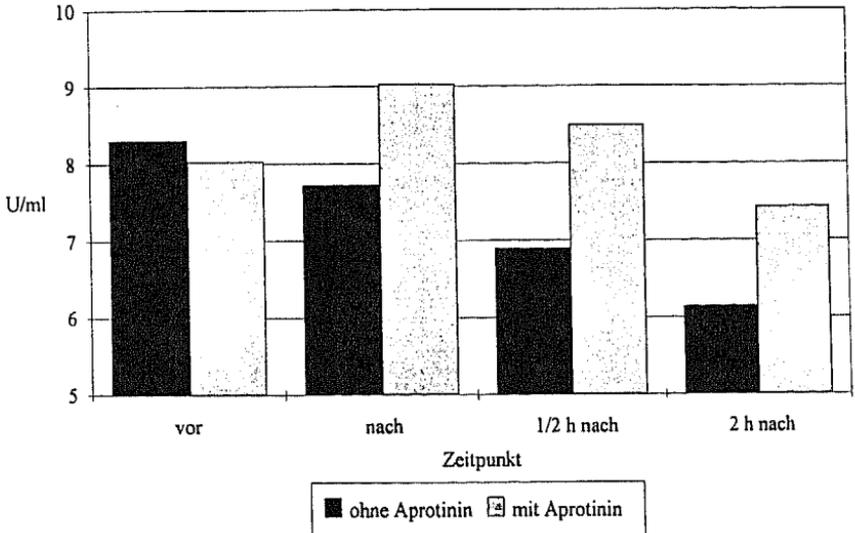


Abbildung 18: Mediane der α -2-Antiplasmin-Werte bei Spontangebärenden mit und ohne Aprotinin.

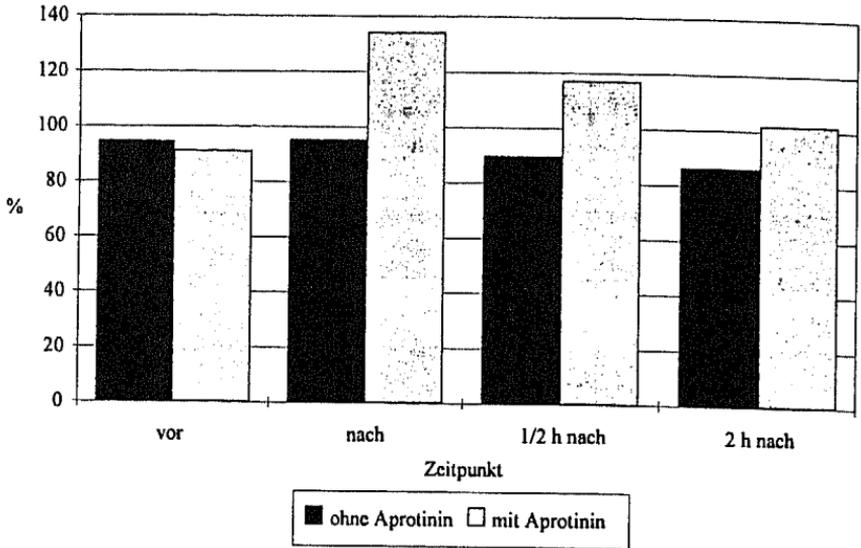


Abbildung 19: Mediane der α -2-Antiplasmin-Werte bei Sectiopatinnen mit und ohne Aprotinin.

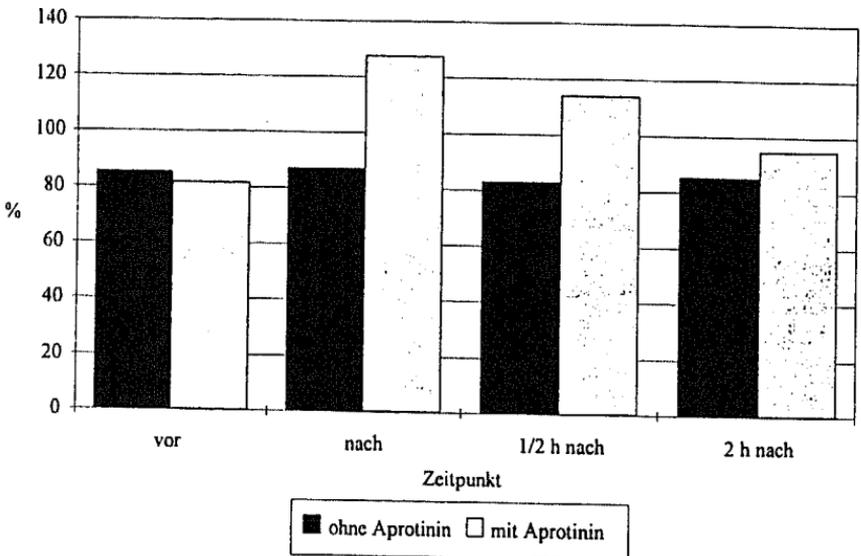


Abbildung 20: Mediane der Plasminogen-Werte bei Spontangebärenden mit und ohne Aprotinin.

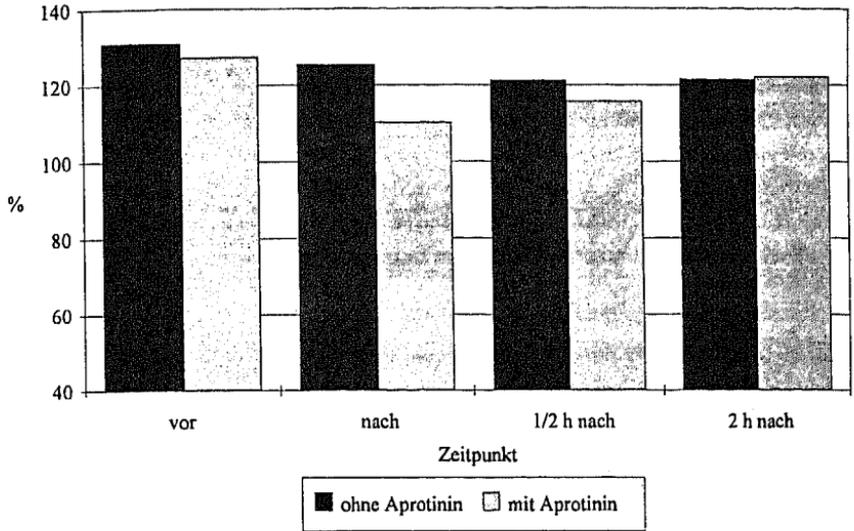
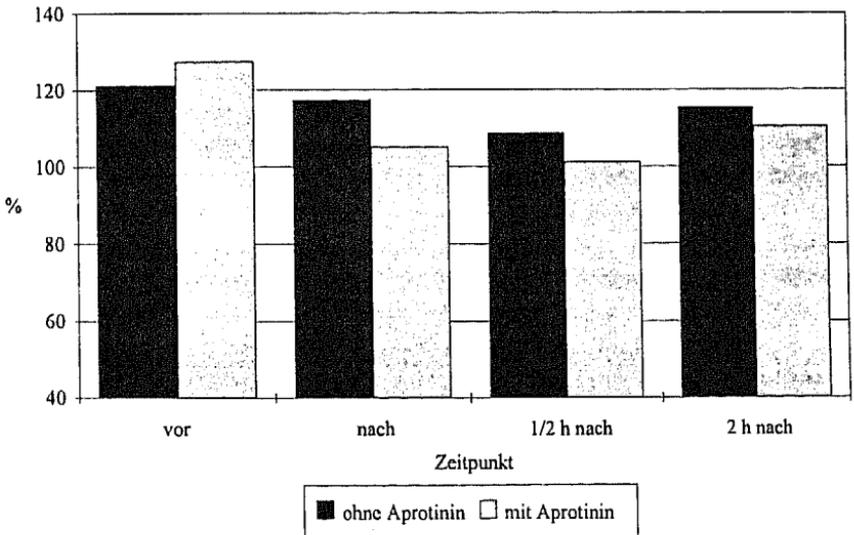


Abbildung 21: Mediane der Plasminogen-Werte bei Sectiopatientinnen mit und ohne Aprotinin.



6.3. Literatur

Alessi M. C., Gaussem P., Juhan-Vague J., Aiach M., Musitelli J. J., Lenz P., Keuper H.: The determination of functional plasminogen activator inhibitor (PAI) based on the inhibition of urokinase; PAI normal range and circadian variations in healthy donors; comparisons with other methods. *Fibrinolysis*, in press, 1988

Ambrus J. L., Schimert G., Lajos T. Z., Ambrus C. M., Mink I. B., Lassmann H. B., Moore R. H., Melzer J.: Effect of antifibrinolytic agents and estrogens on blood loss and blood coagulation factors during open heart surgery. *J Med Exp Clin* 2, 65-81, 1971

Amris C. J.: Inhibition of fibrinolytic and thromboplastic activity by Trasylol. *Scand J Haemat* 3, 19-32, 1966

Astedt B., Hägerstrand I., Lecander I.: Cellular localisation in placenta of placenta type plasminogen activator inhibitor. *Thromb Haemostas* 56, 63-65, 1986

Beller F. K., Wagner H., Graubner F.: Die klinische Bedeutung der Verlustkoagulopathie in Abgrenzung zur Verbrauchskoagulopathie. *Geb Frauenheilkd* 38, 140-144, 1976

Beller F. K., Ebert C.: Physiology of the coagulation system in pregnancy. *Europ J Obstet Gynecol Reprod* 13, 177-189, 1982

Bonnar J., McNicol G. P., Douglas A. S.: Coagulation and fibrinolytic mechanisms during and after normal childbirth. *Brit Med J* 2, 200-203, 1970

Bonnar J., McNicol G. P., Douglas A. S.: Fibrinolytic enzyme system and pregnancy. *Brit Med J* 3, 387-389, 1969

Bonnar J., Daly L., Sheppard B.: Changes in fibrinolytic system during pregnancy. *Thromb Haemostas* 16 (3), 221-229 1990

Booth N. A., MacGregor I. R., Hunter N. R., Bennett B.: Plasminogen activator inhibitor from human endothelial cells. *Europ J Biochem* 165, 595-600, 1987

Brakman P.: The fibrinolytic system in human blood during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 94, 14-20, 1966

- Brakman P., Astrup T.: Selective inhibition in human pregnancy blood of urokinase induced fibrinolysis. *Scand. J Clin Lab Invest* 15, 603, 1963
- Chmielewska J., Rånby M., Wiman B.: Evidence for a rapid inhibitor to tissue plasminogen activator in plasma. *Thromb Res* 31, 427-436, 1983
- Dahlmann T., Hellgren M., Blombäck M.: Changes in blood coagulation and fibrinolysis in the normal puerperium. *Gynecol obstet Invest* 20, 37-44, 1985
- D'Angelo A., Kluff C., Verheijen J. H., Rijken D. C., Mozzi E., Mannucci P. M.: Fibrinolytic shutdown after surgery: impairment of the balance between tissue-type plasminogen activator and its specific inhibitor. *Eur J Clin Invest* 15, 308-312, 1985
- De Jong E., Knot E. A. R., Picket D., Iburg A. H. C., Rijken D. C., Veenhof K. H. N., Dooijewaard G., Ten Cate J. W.: Increased plasminogen activator inhibition levels in malignancy. *Thromb Haemostas* 57, 140-143, 1987
- Diffang C. H., Saldeen T.: Effect of Trasylol on fibrin deposition and elimination in the lungs of rats with intravascular coagulation induced by thrombin or thromboplastin. *Thromb Res* 5, 263-275, 1974
- Erickson L. A., Ginsberg M. H., Loskutoff D. J.: Detection and partial characterisation of an inhibitor of plasminogen activator in human platelets. *J Clin Invest* 74, 1465, 1984
- Estellés A., Gilabert J., España F., Aznar J., Gómez-Lechón M.J.: Fibrinolysis in pre-eclampsia. *Fibrinolysis* 1, 209-214, 1987
- Fletcher A. P., Alkjaersig N. K., Burstein R.: The influence of pregnancy upon blood coagulation and plasma fibrinolytic enzyme function. *Am J Obstet Gynecol* 134, 734-751, 1979
- Gerbasi F. R., Bottoms S., Farag A., Mammen E. F.: Changes in hemostasis activity during delivery and the immediate postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 165 (5), 1158-1163, 1990
- Graeff H., Hafer R., v. Hugo R.: Akute Blutgerinnungsstörungen in der Geburtshilfe. *Med Welt* 29 (6), 212-218, 1978

- Habermann E., Arndts D., Just M., Räker K. O., Török P.: Das Verhalten des Trasylol im Organismus als Modell für die Pharmakokinetik basischer Polypeptide. *Med Welt* 24, 1163-1167, 1973
- Halberstadt E., Michel R. R., Stein W.: Der Nachweis von Gewebethromboplastin im mütterlichen Blut. *Fortschr Geb Gynäk* 39 145-152, 1969
- Hamsten A., Wiman B., De Faire U., Blombäck M.: Increased levels of rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 313, 1557-1563, 1985
- Harke H., Hutköper A., Rahman S.: Der Einfluß von Aprotinin auf die intra- und postoperative Histaminfreisetzung und Hämostase. *Anaesthesist* 37 (8), 489-497, 1988
- Hellgren M., Blombäck M.: Studies in blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy during delivery and in the puerperium. *Gynecol Obstet Invest* 12, 141, 1981
- Heyes H., Müller E.: Die erworbene Koagulopathie bei intrauterinem Fruchttod. *Geb Frauenheilkde* 37, 595-599, 1977
- Imrie C. W., Benjamin S., Ferguson J. C., McKay A. J., Mackenzie I., O'Neill J., Blumgart L. H.: A single-centre-double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Brit J Surg* 65, 337-341, 1978
- Jochum M., Dittmer H., Fritz H.: Der Effekt des Proteinaseinhibitors Aprotinin auf die Freisetzung granulozytärer Proteinase und Plasmaproteinveränderungen im traumatisch-hämorrhagischen Schock. *Lab Med* 11 (6), 235-243, 1987
- Juhan-Vague I., Moerman B., De Cock F., Aillaud M. F., Collen D.: Plasma levels of a specific inhibitor of tissue-type plasminogen activator (and urokinase) in normal and pathological conditions. *Thromb Res* 33, 523-530, 1984
- Kassell B.: Bovine trypsin-kallikrein inhibitor (Kunitz inhibitor, basic pancreatic trypsin inhibitor, polyvalent inhibitor from bovine organs). *Meth Enzym* 19, 844-852, 1970
- Kawano T., Morimoto K., Uemura Y.: Urokinase inhibitor in human placenta. *Nature* 217, 253-254, 1968

- Kopitar M., Rozman B., Babnik J., Turk V., Mullins D. E., Wun T. C.: Human leukocyte urokinase inhibitor - purification, characterization and comparative studies against different plasminogen activators. *Thromb Haemost* 54, 750-754, 1985
- Kraut H., Frey E. K., Werle E.: Über die Inaktivierung des Kallikreins. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chemie* 192, 1-21, 1930
- Kruithof E. K. O., Chien T-T., Gudinchet A., Hauert J., Nicoloso G., Genton C., Welti H., Bachmann F.: Fibrinolysis in pregnancy: a study of plasminogen activator inhibitors. *Blood* 69 (2), 460-466, 1987
- Kruithof E. K. O., Tran-Thang C., Ransijn A., Bachmann F.: Demonstration of a fast-acting inhibitor of plasminogen activators in human plasma. *Blood* 64, 907-913, 1984
- Kunitz M., Northrop J.H.: Isolation from beef pancreas of chrySTALLINE trypsinogen, trypsin, trypsin inhibitor and an inhibitor trypsin compound. *J gen Physiol* 19, 991-1007, 1936
- Lecander I., Åstedt B.: Isolation of a new specific plasminogen activator inhibitor from pregnancy plasma. *Br J Haematol* 62, 221-226, 1986
- Ludwig H.: Diagnose und Therapie des akuten haemorrhagischen Syndroms bei vorzeitiger Plazentalösung. *Fortschr Med* 82, 858-860, 1964
- Ludwig H.: Die Hämostase in der Schwangerschaft und ihre Störungen. In: Koller F., Duckert F. (Hrsg.), *Trombose und Embolie* S. 488-505 Schattauer-Verlag Stuttgart, 1983
- Ludwig K: Verbrauchskoagulopathie. *Arch Gynaekol* 232, 669-682, 1981
- Mackinnon S., Walker I. D., Davidson J. F., Walker J. J.: Plasma fibrinolysis during and after normal childbirth. *Br J Haematol* 65, 339-342, 1987
- van Mourik J. A., Lawrence D. A., Loskutoff D. J.: Purification of an inhibitor of plasminogen activator (antiactivator) synthesized by endothelial cells. *J Biol Chem* 259, 14914-14921, 1984

- Oliver R. D., Patterson B. B., Puls, J. L.: Thrombin clottable determination of plasma fibrinogen in pregnancy. *Obstet Gynecol* 47, 299-303, 1976
- Páramo J. A., Colucci M., Colen D.: Plasminogen activator inhibitor in the blood of patients with coronary artery disease. *Br Med J* 291, 573-574, 1985
- Pfeifer G. W.: Proteinaseblockade bei abgestorbener Schwangerschaft. *Dtsch Med Wochenschr* 11, 479-485, 1968
- Rapp A.: Veränderungen der Gerinnung während der Geburt mit und ohne Gabe von Aprotinin. Inaugural-Dissertation, Frankfurt/Main 1993
- Runnebaum I. B., Maurer S. M., Daly L., Bonnar J.: Inhibitors and activators of fibrinolysis during and after childbirth in maternal and cord blood. *J Perinat Med* 17, 113-119, 1989
- Sher G.: Pathogenesis and management of uterine inertia complicating abruptio placentae with consumption coagulopathy. *Am J Obstet Gynecol* 129, 164-170, 1977
- Sher G., Statland B. E.: Abruptio placentae with coagulopathy: a rational basis for management. *Clin Obstet Gynecol* 28 (1) 15-23, 1985
- Sprengers E. D., Akkermann J. W. N., Jansen B. G.: Blood platelet plasminogen activator inhibitor: Two different pools of endothelial cell type plasminogen activator inhibitor in human blood. *Thromb Haemost* 55, 325-334, 1986
- Stirling Y., Woolf L., North W. R. S., Seghatchian M. J., Meade T. W.: Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemostas* 52 (2), 176-182, 1984
- Streichele D. F., Herschlein H. J.: Zur antifibrinolytischen Wirkung des Trypsin-Kallikrein-Inhibitors. *Med Welt* 3, 141-149, 1961
- Streichele D. F., Herschlein H. J.: Die Bedeutung der Proteolyse bei geburtshilflichen Defibrinierungsblutungen und die Therapie mit Trasylol. *Arch Gynaek* 199, 475-495, 1964
- Trapnell J. E., Rigby C. C., Talbot C. H., Duncan E. H. L.: A controlled trial of Trasylol in the treatment of acute pancreatitis. *Brit J Surg* 61, 177-182, 1974

Trübestein G.: Blutgerinnung und Fibrinolyse. In: Krück, F.(Hrsg.), Pathophysiologie, 621-638, Urban & Schwarzenberg Verlag, München, 1988

Verstraete M.: Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 29, 236-261, 1985

Wersch van J. W. J., Ubachs J. M. H.: Blood coagulation and fibrinolysis during normal pregnancy. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 29 (1), 45-50, 1991

Wiman B.: On the reaction of plasmin or plasmin-streptokinase complex with aprotinin or alpha-2-antiplasmin. *Thromb Res* 17, 143-152, 1980

Wright J. G., Cooper P., Astedt B., Lecander I., Wilde J. T., Preston F. E., Greaves M.: Fibrinolysis during normal human pregnancy: complex inter-relationships between plasma levels of tissue plasminogen activator and inhibitors and the euglobulin clot lysis time. *Br J Haematol.* 69 (2), 253-258, 1988

7. Anhang

7.1.Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. E. Halberstadt für die freundliche Überlassung des Themas der Arbeit, sowie die freundliche Unterstützung und gute Zusammenarbeit gerade während der Praxisphase der Studie

Ebenso danke ich Frau Dr. med C. Vogt-Hell für die fachkompetente Betreuung und hilfreichen Tips bei Erstellung der Doktorarbeit, Herrn Prof Dr. med Hellenbrecht für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ferner möchte ich Frau Rehfeld erwähnen, die uns mit viel Geduld in die Labormedizin eingearbeitet hat.

Nicht zuletzt gilt der Dank meinen Eltern, die mich nicht nur finanziell, sondern gerade durch ihre Zuversicht und ihren Optimismus unterstützt haben.

Meine damalige Freundin und jetzige Frau Simone ist wohl diejenige Person gewesen, die am unmittelbarsten durch mein Engagement und Arbeitseinsatz während der Studie betroffen war. Ich bewundere ihre Geduld und das Verständnis, das sie mir zu jener Zeit entgegenbrachte und immer wieder entgegenbringt.

7.1. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Veränderungen der Fibrinolyse während der Geburt mit und ohne Gabe von Aprotinin

im Zentrum der Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Johann Wolfgang Goethe-Universität unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. E. Halberstadt mit Anleitung und Unterstützung von Frau Dr. C. Vogt Hell ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Kelkheim/Ts., den 1. Juni 1993

