

## Fibrinogenderivate in Plasmen und Seren von Neugeborenen mit Atemnotsyndrom\*

von

H. LENK, G. WEISSBACH, W. BRAUN, M. DOMULA und CH. VOGTMANN

Kinderlinik des Bereichs Medizin der Karl-Marx-Universität Leipzig, DDR

Eingegangen am 3. Oktober 1975

Bei 64 gesunden Neugeborenen und bei 67 Neugeborenen mit Atemnotsyndrom wurden mit dem Tanned red cell haemagglutination inhibition immunoassay (TRCHII) und dem Staphylococcal clumping test (SCT) Fibrinogenderivate im Serum bestimmt. Neugeborene mit Atemnotsyndrom wiesen häufig erhöhte Werte auf. Der Nachweis löslicher Fibrinmonomerkomplexe im Plasma dieser Patienten erfolgte mit dem Protaminsulfattest. Er fiel bei etwa der Hälfte der Kinder positiv aus, besonders bei solchen, die auch geringere Werte an Plasminogen, Fibrinogen und anderen Komponenten des Gerinnungssystems hatten. Der SCT erbrachte bei den kranken Neugeborenen fast stets höhere Werte als der TRCHII; manchmal wurden erhöhte Werte nur mit diesem Test erfaßt. Aus der Diskrepanz wird geschlossen, daß die im Serum von Neugeborenen mit Atemnotsyndrom vermehrt vorkommenden Fibrinogenderivate überwiegend Fibrinmonomerkomplexe darstellen. Dafür spricht auch, daß die Titer des Protaminsulfattests mit den Ergebnissen des SCT, aber nicht mit denen des TRCHII korreliert sind. Für zahlreiche andere Parameter konnten Korrelationen mit den SCT-Werten und den Parakoagulationstitern bewiesen werden. Lösliche Fibrinmonomerkomplexe entstehen bei Neugeborenen mit Atemnotsyndrom mit dem Fortschreiten der disseminierten intravasalen Gerinnung offenbar in zunehmendem Maße.

Das Schrifttum enthält bereits einige Angaben über Fibrinogenspaltprodukte bei Neugeborenen mit Atemnotsyndrom. EKELUND und FINNSTRÖM [9] fanden sie in einer größeren Untersuchungsreihe bei 40% der Neugeborenen mit Atemnotsyndrom vermehrt. Andere Autoren [1, 4, 6, 7, 14, 15] berichteten über erhöhte Werte anhand ihrer Beobachtungen an kleinen Patientengruppen. In den letzten Jahren wurde die disseminierte intravasale Gerinnung als ein häufiger Begleitprozeß des schweren Atemnotsyndroms und

als Ursache der nicht selten dabei auftretenden Blutungskrankheit erkannt. Bei intravasalen Gerinnungsprozessen kommen sehr verschiedenartige Fibrinogenderivate im Serum vor: Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte unterschiedlicher Größe sowie ihre löslichen Komplexe mit Fibrinmonomeren oder Fragment X. Die für diese im Serum nachweisbaren Produkte bislang gebräuchliche Bezeichnung »Fibrinogenspaltprodukte« genügt den genaueren Kenntnissen längst nicht mehr. Im Plasma finden sich darüber hinaus thrombin-

\* Die Untersuchungen wurden im Rahmen des Medizinischen Forschungsprojektes »Perinatalogie« des Ministeriums für Gesundheitswesen der DDR durchgeführt.

gerinnbare Komplexe aus Fibrinmonomer und Fibrinogen. Bei asphyktischen Neugeborenen wurden Fibrinmonomerkomplexe mit dem Äthanoltest, aber auch mit Hilfe der Polyacrylamidgelelektrophorese und anderer Verfahren bereits nachgewiesen [12, 17, 21].

Die exakten proteinchemischen Verfahren sind im klinischen Labor bisher nicht verfügbar. Die gleichzeitige Anwendung von Methoden unterschiedlichen Reaktionsprinzips stellt hier bisher die einzige Möglichkeit dar, tieferen Einblick in die komplizierten Prozesse zu erhalten. Neugeborene mit Atemnotsyndrom wurden bisher jedoch immer nur nach einem Verfahren untersucht. Dieser Arbeit liegt die Aufgabe zugrunde, den Gehalt an Fibrinogenderivaten in Seren und Plasmen von Neugeborenen mit schwerem Atemnotsyndrom mit drei Methoden zu untersuchen. Die Ergebnisse sollen mit anderen Gerinnungsparametern verglichen und ihre Wertigkeit bei der Erkennung einer Blutungsgefährdung geprüft werden.

#### MATERIAL UND METHODIK

67 Neugeborene mit schweren Atemnotsyndrom wurden zwischen 3. und 48. Lebensstundengerinnungsanalytisch untersucht. 17 dieser Neugeborenen wiesen Blutungssymptome auf, 24 verstarben, bei 31 lag das Geburtsgewicht unter 2000 g. Zum Vergleich liegen Befunde von 64 gesunden eutrophen Reifgeborenen Venen oder über Nabelvenenkatheter aus nicht benetzbarem Material auf 3,8%ige Natriumzitratlösung 0,1 mit molarem Zusatz von Epsi-

lon-aminocaprinsäure (Zitrat-Blut-Verhältnis 1:9) entnommen. Eine zweite Blutprobe ohne EAC-Zusatz diente zur Plasminogenbestimmung.

#### *Nachweis von Fibrinogenderivaten im Serum*

Die Plasmen wurden durch Thrombinzusatz (Thrombinum purum der Behringwerke, Endkonzentration 25 E/ml) und Inkubation über eine Stunde bei 37 °C ausgeronnen, die Seren danach sofort verarbeitet. Folgende Methoden wurden angewendet:

1. Tanned red cell haemagglutination inhibition immunoassay (TRCHII) nach MERSKEY et al. [28]. Wie FISCHER et al. [11], verringerten wir die Inkubationszeit auf 15 Minuten und inkubierten bei Zimmertemperatur. Die Titer wurden mit Hilfe einer Plasmaverdünnungsreihe in Fibrinogenäquivalente ( $\mu\text{g/ml}$ ) transformiert. Die Sensitivität schwankte zwischen 0,763 und 7,15  $\mu\text{g/ml}$ . Bei zwei Drittel aller Bestimmungen lag sie unter 1,89  $\mu\text{g/ml}$ .

2. Staphylococcal clumping test (SCT) nach HAWTIGER et al. [16] auf transparenten Glasplatten. Die Staphylokokkensubstanz (Newman D2C) wurde in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Die Sensitivität variierte zwischen 0,05 und 3,52  $\mu\text{g}$  Fibrinogenäquivalent/ml, lag jedoch bei zwei Drittel aller Bestimmungen unter 1,07  $\mu\text{g/ml}$  und bei der Hälfte sogar unter 0,45  $\mu\text{g/ml}$ .

Lösliche Fibrinmonomerkomplexe im Plasma wurden im Parakoagulationstest mit Protaminsulfat nach LATALLO et al. [25] nachgewiesen. 0,1 ml Plasmaverdünnung mischten wir bei 37 °C mit 0,1 ml einer 0,4%igen Lösung von Protaminsulfat (Organon). Die Proben wurden nach 15 Minuten abgelesen. Die Ergebnisse werden als Titer (reziproker Wert der Plasmaverdünnung) angegeben.

Weiterhin bestimmten wir folgende Parameter:

Fibrinogen, mg % (42), Plasminogen, % (3), Thrombozytenzahl,  $\mu\text{l}$  (phasenoptisch), Progressivantithrombin, % (30),

Antiplasmin, E (41), die Faktoren II, V und X (%) mit Schnellreagenzien der Behringwerke, partielle Thromboplastinzeit, s, Thrombinzeit, s.

An statistischen Maßen wurden errechnet:

Mittelwert ( $\bar{x}$ ), Standardabweichung (s), Korrelationskoeffizient nach BRAVAIS (r). Folgende zufallskritische Untersuchungen wurden vorgenommen: Vergleich von Mittelwerten mit dem t-Test, Prüfung der Identität von Strichproben mit dem  $\chi^2$ -Test als Homogenitätstest, Prüfung des Korrelationskoeffizienten mit der Nullhypothese [37]. Für die Untergruppen mit und ohne Blutungen wurden Wahrscheinlichkeitsdiagramme erstellt. Aus den Häufigkeitsverteilungen errechneten wir Summenhäufigkeitsprozentwerte und übertrugen diese in ein Wahrscheinlichkeitspapier mit logarithmisch geteilter Abszisse.

ERGEBNISSE

Tabelle I enthält Mittelwerte und die Ergebnisse des Mittelwertsvergleichs. In den Seren gesunder Reifgeborener konnten Fibrinogenderivate nur in geringen Mengen nachgewiesen werden (s. auch Abb. 1). Im TRCHII fanden sich Werte über 20  $\mu\text{g/ml}$  niemals, im SCT solche über 30  $\mu\text{g/ml}$  nur sehr selten. Der Parakoagulationstest fiel immer negativ aus. Für Neugeborene mit Atemnotsyndrom ergaben sich signifikant höhere Mittelwerte im TRCHII und im SCT. Im  $\chi^2$ -Test erwies sich die Verteilung der TRCHII-Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von

TABELLE I

Mittelwerte und die Ergebnisse der zufallskritischen Prüfung der Differenzen zwischen den Mittelwerten mit dem t-Test.  $\alpha$  = Irrtumswahrscheinlichkeit in %. n = Stichprobenumfang

	TRCHII			SCT			Parakoagulationstest		
	n	$\bar{x}$	$\alpha\%$	n	$\bar{x}$	$\alpha\%$	n	x	$\alpha\%$
Gesunde eutrophe Reifgeborene	60	5,60	5,0	60	24,98	0,1	64	0	
Neugeborene mit Atemnotsyndrom	56	40,44		58	72,06		64	2,20	
Atemnotsyndrom mit	mit Blutungen	13	103,14	13	131,66	1,0	16	3,81	5,0
	ohne Blutungen	43	21,48	45	54,84		48	1,67	
Atemnotsyndrom mit	verstorben	20	25,78	21	71,53	>5,0	21	2,57	>5,0
	überlebend	36	48,59	37	72,36		43	2,02	
Neugeborene mit	Geburtsgewicht < 2000 g	25	19,80	27	75,91	>5,0	28	1,89	>5,0
	Geburtsgewicht $\geq$ 2000 g	31	57,09	31	68,70		36	2,44	

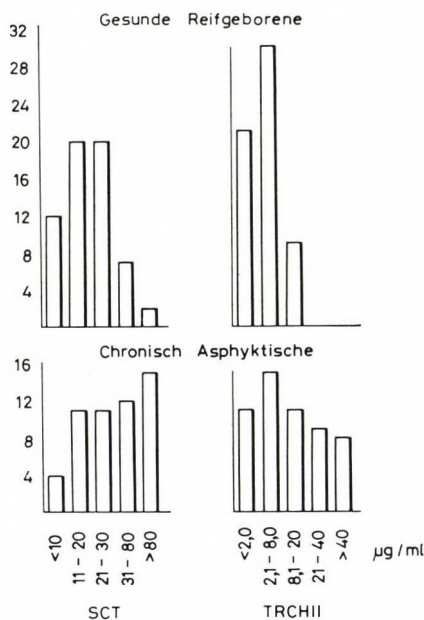


ABB. 1. Fibrinogenderivate im Serum bei gesunden Reifgeborenen und bei Neugeborenen mit Atemnotsyndrom (= chronisch Asphyktische). In beiden Gruppen erbrachte der SCT meist höhere Werte als der TRCHII. Bei Neugeborenen mit Atemnotsyndrom wurden erhöhte Werte durch beide Verfahren häufiger nachgewiesen.

0,1% als verschieden von der der gesunden Reifgeborenen. Für die Verteilungen der SCT-Werte wurde im  $\chi^2$ -Test eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1,0% errechnet. Bei Neugeborenen mit Atemnotsyndrom beobachteten wir nicht selten Werte über 40  $\mu\text{g/ml}$  im TRCHII und Werte über 80  $\mu\text{g/ml}$  im SCT. Auch hier erbrachte der SCT meist höhere Werte als der TRCHII. Der Parakoagulationstest fiel bei 36 von 64 Patienten positiv aus, besonders bei solchen, die niedrigere Spiegel an Gerinnungskomponenten aufwiesen (Abb. 2). Die Ergebnisse des Mittelwertsvergleichs in den Untergruppen der Neugeborenen mit Atemnotsyndrom sind ebenfalls Tabelle I zu entnehmen. Lediglich die Mittelwerte

der Untergruppen mit und ohne Blutungen sind signifikant verschieden bei allen drei Testverfahren.

Die Tabellen II und III enthalten die Ergebnisse der Korrelationsanalyse. Der Grad der Abhängigkeit zwischen den Merkmalen ist durch den Korrelationskoeffizienten  $r$  aber auch durch das Ergebnis seiner zufallskritischen Prüfung, durch die Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  ausgedrückt. Bei gesunden Reifgeborenen sind lediglich Thrombozytenzahl und SCT-Werte schwach korreliert. Bei den Neugeborenen mit Atemnotsyndrom hingegen konnte eine größere Zahl an signifikanten Korrelationen nachgewiesen werden. Mit einem Korrelationskoeffizienten von nahezu 0,7 erwies sich die Beziehung zwischen

TABELLE II  
Ergebnisse der Korrelationsanalyse

Korrelation zwischen	Gesunde eutrophe Reifgeborene			Neugeborene mit Atemnotsyndrom		
	n	r	%	n	r	%
<b>1. Fibrinogenderivaten im TRCHII und den Parametern</b>						
Fibrinogen	60	0,066	>5,0	52	-0,163	>5,0
Plasminogen	59	0,087	>5,0	52	-0,171	>5,0
Thrombozytenzahl	60	-0,088	>5,0	55	-0,137	>5,0
Progressivantithrombin	36	0,003	>5,0	40	-0,283	>5,0
Antiplasmin	44	-0,102	>5,0	46	-0,155	>5,0
Faktor II	58	0,145	>5,0	45	-0,185	>5,0
Faktor V	49	0,070	>5,0	44	-0,232	>5,0
Faktor X	42	0,009	>5,0	41	-0,230	>5,0
Partielle Thromboplastinzeit	60	-0,130	>5,0	44	-0,026	>5,0
Thrombinzeit	53	0,230	>5,0	37	-0,225	>5,0
Parakoagulationstiter				50	0,100	>5,0
Fibrinogenderivate im SCT	56	0,016	>5,0	52	0,696	0,1
<b>2. Fibrinogenderivaten im SCT und den Parametern</b>						
Fibrinogen	60	0,119	>5,0	52	-0,176	>5,0
Plasminogen	59	-0,047	>5,0	50	-0,397	1,0
Thrombozytenzahl	60	0,296	5,0	53	-0,286	5,0
Progressivantithrombin	37	0,107	>5,0	39	-0,388	1,0
Antiplasmin	45	-0,190	>5,0	46	-0,476	0,1
Faktor II	58	0,015	>5,0	44	-0,317	5,0
Faktor V	50	-0,012	>5,0	44	-0,036	>5,0
Faktor X	42	-0,049	>5,0	41	-0,453	0,27
Partielle Thromboplastinzeit	60	0,069	>5,0	43	0,194	>5,0
Thrombinzeit	51	0,164	>5,0	35	-0,016	>5,0
Parakoagulationstiter				49	0,489	0,1

den Ergebnissen des TRCHII und denen des SCT als recht eng, obwohl bei genauerer Betrachtung zahlreiche Diskrepanzen auffallen (Abb. 3). Einmal zeigte der SCT in der Regel viel größere Mengen an Fibrinogenderivaten im Serum an. Die Punktwolke

ist auf der Seite des SCT konzentriert. Andererseits fanden sich bei vielen Patienten höhere SCT-Werte, während der TRCHII negativ ausfiel oder nur geringe Titer erbrachte. 21 Patienten wiesen SCT-Werte über 20  $\mu\text{g/ml}$  auf, obwohl der TRCHII-

TABELLE III  
Ergebnisse der Korrelationsanalyse

Korrelation zwischen den Parakoagulationstestern und den Parametern	Neugeborene mit Atemnotsyndrom		
	n	r	$\alpha\%$
Fibrinogen	52	-0,215	>5,0
Plasminogen	51	-0,500	0,1
Thrombozytenzahl	54	-0,363	1,0
Progressivantithrombin	42	-0,197	>5,0
Antiplasmin	46	-0,532	0,1
Faktor II	43	-0,251	>5,0
Faktor V	43	-0,297	5,0
Faktor X	40	-0,271	>5,0
Partielle Thromboplastinzeit	36	0,485	0,27
Thrombinzeit	34	0,063	>5,0
Fibrinogenderivate im TRCHII	50	0,100	>5,0
Fibrinogenderivate im SCT	49	0,489	0,1

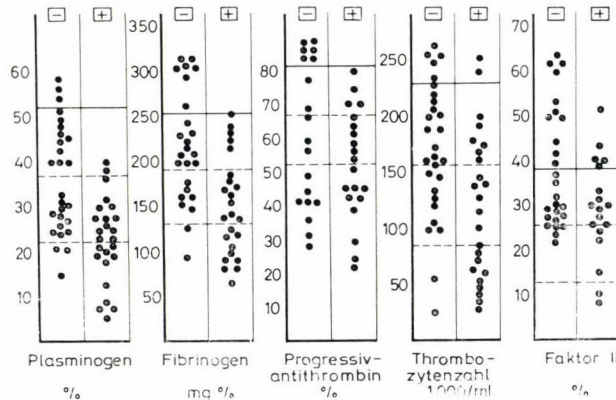


ABB. 2. Beziehung zwischen Parakoagulationstest und anderen Parametern bei Neugeborenen mit Atemnotsyndrom. Der Test fiel vorwiegend bei solchen Patienten positiv aus, bei denen Komponenten des Gerinnungssystems stärker vermindert waren. Die Mittelwerte des Kollektivs gesunder Reifgeborener sind durch eine durchgehende, die Standardabweichungen durch unterbrochene Linien gekennzeichnet.

Wert unter 10  $\mu\text{g/ml}$  lag. Größtenteils waren die Tests an verschiedenen Tagen mit jeweils durch Thrombin-gerinnung frisch bereiteten Serumproben durchgeführt worden. Aber auch bei gleichzeitiger Ausführung

mit der gleichen Serumprobe wurden dieselben Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen beider Verfahren beobachtet.

Die Ergebnisse der beiden Verfahren verhalten sich auch unter-

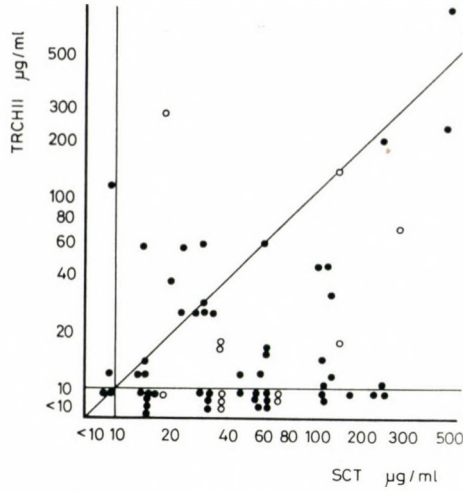


ABB. 3. Fibrinogenderivate im Serum bei Neugeborenen mit Atemnotsyndrom. Die Lage der Punktwolke läßt erkennen, daß im SCT häufig viel höhere Titer als im TRCHII bestimmt wurden. Die durch gleichzeitige Durchführung beider Tests unter Verwendung der gleichen Serumprobe gewonnenen Werte sind durch offene Kreise gekennzeichnet. Sie weichen in ihrer Lage nicht von den übrigen ab.

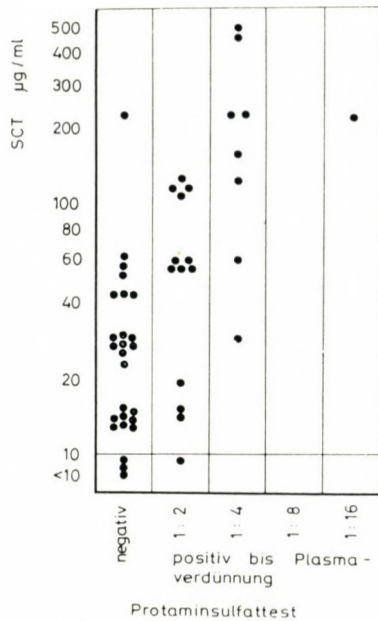


ABB. 4. Beziehung zwischen den Ergebnissen des SCT im Serum und den Parakoagulationstitern (Protaminsulfattest) bei Neugeborenen mit Atemnotsyndrom.

schiedlich gegenüber anderen Parametern des Gerinnungssystems. Die TRCHII-Werte korrelieren nicht mit anderen Parametern. Die SCT-Werte hingegen sind häufiger mit anderen Gerinnungsparametern korreliert, besonders eng mit den Titern des Parakoagulationstests (Abb. 4), mit Antiplasmin, Faktor X, auch mit Plasminogen und Progressivantithrombin, nicht jedoch mit der Thrombinzeit. Ähnliche Bindungen errechneten wir für die Ergebnisse des Parakoagulationstests. Enge Korrelationen bestehen hier zu Antiplasmin, Plasminogen und partielle Thromboplastinzeit. Die Titer sind ebenfalls nicht korreliert mit der Thrombinzeit und mit dem Fibrinogenspiegel. Die Ergebnisse aller drei Verfahren ließen keine Korrelation mit dem Geburtsgewicht erkennen.

Die Korrelationsanalyse wurde auch in den Untergruppen vorgenom-

men. Meist ergaben sich die gleichen Beziehungen wie im Gesamtkollektiv der Neugeborenen mit Atemnotsyndrom. Weitaus engere Korrelationen der SCT-Werte mit anderen Gerinnungsparametern wurden für die Untergruppe der Neugeborenen mit Blutungen errechnet. Wegen des geringen Stichprobenumfanges waren sie jedoch statistisch nicht zu sichern.

Die Wertigkeit des TRCHII und des SCT bei der Erkennung einer Blutungsgefährdung wurde mit Hilfe von Wahrscheinlichkeitsdiagrammen geprüft. Abb. 5 zeigt den Verlauf der Summenlinien für die SCT-Werte in den Untergruppen mit und ohne Blutungen aus dem Kollektiv der Neugeborenen mit Atemnotsyndrom und zum Vergleich die Summenlinie des Kollektivs der gesunden Reifgeborenen. Dem Kriterium  $x-s$  auf der Summenlinie

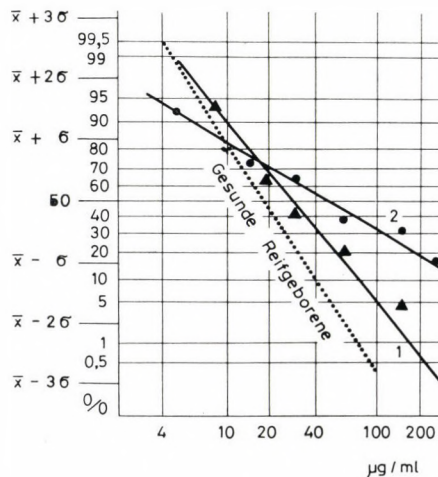


ABB. 5. Summenlinien für die SCT-Werte in den Untergruppen von kranken Neugeborenen ohne (1) und mit Blutungen (2) und bei gesunden Reifgeborenen im Wahrscheinlichkeitsdiagramm. Die Divergenz der Linien dient als Kriterium für die Wertigkeit der Parameter bei der Erkennung einer Blutungsgefährdung.



der Untergruppe ohne Blutungen entspricht eine Summenhäufigkeit von 43% auf der Summenlinie der Untergruppe mit Blutungen. Die Differenz zwischen den Summenhäufigkeiten beider Untergruppen beträgt somit 27%. Bei den TRCHII-Werten wurde für das gleiche Kriterium aber nur eine Differenz von 17% errechnet.

#### DISKUSSION

Bei 64 gesunden Neugeborenen und 67 Neugeborenen mit Atemnotsyndrom wurden Fibrinogenderivate im Serum mit dem TRCHII und dem SCT nachgewiesen. Beide Methoden erwiesen sich als sehr empfindlich. Die untere Empfindlichkeitsgrenze entsprach bei beiden Tests den besten Ergebnissen des Schrifttums [16, 20, 23, 28, 33, 35]. Wie andere Autoren [5, 9] haben wir die Blutproben auf Vorlagen mit EAC-Zusatz entnommen. Inzwischen wurde bekannt, daß EAC-Zusätze die Fibrinolyse durch große Plasminmengen *in vitro* nicht verhindern können [22]. Die durch freien Plasminogenaktivator verursachte *in vitro*-Fibrinolyse bei gesunden Reifgeborenen ist durch EAC-Zusatz jedoch wirksam zu unterdrücken, wie die geringen Spaltprodukttitert zeigen [1, 5, 10, 14]. EKE-LUND und FINNSTRÖM [9] und CHADD et al. [4] fanden mit anderer Technik stets Werte unter 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , während wir wie UTTLEY et al. [34] erst TRCHII-Werte ab 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  als sicher pathologisch bezeichnen dürfen. Der

SCT erbrachte bei gesunden Reifgeborenen sogar Werte bis 80  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Das Schrifttum enthält keine vergleichbaren Angaben darüber. Zu hohe Werte können nicht durch die Serumbereitung aus Plasma anstelle von Vollblutgerinnung entstanden sein [27, 29]. Eine einstündige Thrombininkubation wird als ausreichend angesehen [16, 22].

Die Sera der Neugeborenen mit Atemnotsyndrom enthielten häufig erhöhte Titer an Fibrinogenderivaten. Die Angaben des Schrifttums konnten somit bestätigt werden. Der Parakoagulationstest fiel bei etwa der Hälfte dieser Neugeborenen positiv aus. Der SCT erbrachte fast immer höhere Werte als der TRCHII. Manchmal waren erhöhte Titer nur im SCT nachweisbar. Bei disseminierten intravasalen Gerinnungsprozessen Erwachsener hingegen wurden höhere Werte im TRCHII registriert bei insgesamt guter Korrelation zwischen den Ergebnissen des TRCHII und des SCT [22, 26, 33, 35]. Die Deutung dieser Diskrepanz zwischen den Befunden bei Neugeborenen und bei Erwachsenen ist mit den heutigen Kenntnissen über die Sensitivität beider Verfahren gegenüber den verschiedenen Fibrinogenderivaten möglich. Wird mit gereinigten Fraktionen von Fibrinogenspaltprodukten getestet, so erfaßt der SCT nur die Fragmente X und Y, der TRCHII hingegen auch das Fragment D [8, 16, 22, 23, 26, 35]. Im Verlauf der Plasmindigestion von Fibrinogen wird der SCT sehr rasch negativ, während der TRCHII in den frühen

Stadien sogar noch an Empfindlichkeit gewinnt [29]. In Plasmen enthaltene Spaltprodukte dagegen werden nach Thrombingerinnung auch im SCT erfaßt [16, 22, 32], je nach ihrer Fähigkeit, Komplexe mit Fibrinmonomeren zu bilden. Nach LAEVELLE et al. [22] und nach eigenen Untersuchungen [39] besteht eine besonders hohe Sensitivität des SCT gegenüber Fibrinmonomerkomplexen. Aus den erheblichen Unterschieden zwischen den Ergebnissen des SCT und des TRCHII vermuten wir, daß die im Serum von Neugeborenen mit Atemnotsyndrom nachgewiesenen Fibrinogenderivate überwiegend Fibrinmonomerkomplexe sind. Diese könnten bei der Thrombingerinnung des Plasmas durch Anlagerung von Spaltprodukten an Fibrinmonomere entstanden sein. Die enge Korrelation zwischen den Ergebnissen des SCT und des Parakoagulationstests spricht jedoch dafür, daß sie bereits im Plasma enthalten waren. Die von LATALLO et al. angegebene Modifikation des Parakoagulationstests soll für Fibrinmonomerkomplexe spezifisch sein [24], während andere Modifikationen auch Fibrinospaltprodukte, besonders das Fragment X<sup>o</sup> erfassen [13, 19, 31]. Der Parakoagulationstest fiel positiv bei solchen Neugeborenen aus, die auch geringere Werte an Plasminogen, Fibrinogen und anderen Komponenten aufwiesen. Dies schließt aus, daß die positiven Ergebnisse überwiegend durch die Blutentnahme mittels Katheter bedingt sind [18]. Die Ergebnisse des TRCHII sind

nicht mit anderen Parametern korreliert. Offenbar ist die Anhäufung von Fibrin(ogen)-Spaltprodukten im Blut von vielen Faktoren abhängig, vom Gehalt des Blutes in der Mikrozirkulation an Aktivator und Plasminogen, von der Phagozytoseaktivität des RES und von anderen Eliminierungsvorgängen. Sie geht mit dem Aufbrauch von Komponenten wahrscheinlich nicht parallel. Die Ergebnisse des SCT und des Parakoagulationstests sind mit zahlreichen Gerinnungsparametern negativ korreliert. Fibrinmonomerkomplexe entstehen vermutlich in zunehmendem Maße mit dem Fortschreiten der disseminierten intravasalen Gerinnung, parallel mit der Verminderung der Komponenten des Gerinnungssystems. Diese Korrelationen sind ein weiterer Beweis dafür, daß die im Gefolge des Atemnotsyndroms auftretenden Gerinnungsdefekte Verbrauchskoagulopathien darstellen. Die Ergebnisse aller drei Verfahren korrelieren nicht mit der Thrombinzeit. Bei der Verschiedenartigkeit der anfallenden Fibrinogenderivate ist dies auch nicht zu erwarten. Fibrinospaltprodukte verlängern die Thrombinzeit fast nicht [38], lösliche Fibrinmonomere und -polymere verkürzen sie [2]. Fibrinogenspaltprodukte verlängern die Thrombinzeit erst in sehr hohen Konzentrationen [40], wobei verminderte Fibrinogenspiegel ihren Einfluß erhöhen.

In der Praxis steht die Aufgabe, aus den Gerinnungsparametern die Blutungsgefährdung von Neugeborenen mit Atemnotsyndrom zu er-

kennen. Bei Patienten mit Blutungen konnten mit allen drei Verfahren höhere Werte als bei den übrigen nachgewiesen werden. Bei genauerer Prüfung ergab sich jedoch für den SCT eine größere diagnostische Wertigkeit als für den TRCHII. SCT und Parakoagulationstest sollten in das Standardprogramm für die Diagnostik von Blutungskrankheiten bei Neugeborenen aufgenommen werden, während man auf den sehr zeitaufwändigen TRCHII dabei verzichten kann.

#### LITERATUR

- ALSTATT, L. B., DENNIS, L. H., SUNDELL, H., MALAN, A., HARRISON, V., HEDVALL, G., EICHELBERGER, J., FOGEL, B. STAHLMAN, M.: Disseminated intravascular coagulation and hyaline membrane disease. *Biol. Neonat.* **19**, 227 (1971).
- BANG, N. U., HANSEN, M. S., SMITH, G. F., MOSESSON, M. W.: Properties of soluble fibrin polymers encountered in thrombotic states In: Present status of thrombosis. Herausg. von R. Losito, F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart—New York 1973, S. 75.
- BLIX, S.: The proactivator of the fibrinolytic system in human plasma. The quantitative determination and its clinical application. *Acta med. scand.* **171**, 183 (1962).
- CHADD, M. A., ELWOOD, P. C., GRAY, O. P., MUXWORTHY, S. M.: Coagulation defects in hypoxic full-term newborn infants. *Brit. med. J.* **4**, 516 (1971).
- CHESSSELS, J. M.: The significance of fibrin degradation products in the blood of normal infants. *Biol. Neonat.* **17**, 219 (1971).
- CHESSSELS, J. M., WIGGLESWORTH, J. S.: Secondary haemorrhagic disease of the newborn. *Arch. Dis. Childh.* **45**, 539 (1970).
- CHESSSELS, J. M., WIGGLESWORTH, J. S.: Coagulation studies in preterm infants with respiratory distress and intracranial haemorrhage. *Arch. Dis. Childh.* **47**, 564 (1972).
- DONATI, M. B., VERYLEN, J., VERSTRAETE, M.: The staphylococcal clumping test for the detection of fibrinogen-like material. *Scand. J. Haemat. Suppl.* **13**, 137 (1971).
- EKELUND, H., FINNSTRÖM, O.: Fibrin degradation products and plasminogen in newborn infants with respiratory disturbances and postnatal asphyxia. *Acta paediat. scand.* **61**, 1 (1972).
- FELTEN, A. von, STRAUB, P. W.: Coagulation studies of cord blood, with special reference to "fetal fibrinogen". *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* **22**, 273 (1969).
- FISCHER, R., FURLAN, M., BECK, E. A.: An accelerated red-cell hemagglutination inhibition immunoassay for measuring fibrinogen degradation products in human serum. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* **26**, 311 (1971).
- GRAEFF, H., HUGO, R. von, KUHN, W., SCHOLZ, H., ERNST, A., GASTROPH, R.: Fibrinogen derivatives with a higher molecular weight than that of the parent molecule in cord vein plasma of newborns I. Identification in single plasma samples. *Klin. Wschr.* **51**, 695 (1973).
- GUREWICH, V., HUTCHINSON, E.: Detection of intravascular coagulation by a serial-dilution protamine sulfate test. *Ann. intern. Med.* **75**, 895 (1971).
- HATHAWAY, W. E.: Coagulation problems in the newborn infant. *Pediat. Clin. N. Amer.* **17**, 929 (1970).
- HATHAWAY, W. E., MULL, M., PECHET, G. S.: Disseminated intravascular coagulation in the newborn. *Pediatrics* **43**, 233 (1969).
- HAWIGER, J., NIEWIAROWSKI, S., GUREWICH, V., THOMAS, D. P.: Measurement of fibrinogen and fibrin degradation products in serum by staphylococcal clumping test. *J. Lab. clin. Med.* **75**, 93 (1970).
- HUGO, R. von, GRAEFF, H.: Fibrinogen derivatives with a higher molecular weight than that of the parent molecule in cord vein plasma of newborns II. Further characterization from pooled plasma. *Klin. Wschr.* **61**, 699 (1973).
- KIERULF, P., GODAL, H. C.: Fibrinemia in medical patients screened by the ethanol test. *Acta med. scand.* **190**, 185 (1971).
- KONTINEN, Y. P., KEMPPAINEN, L., TURUNEN, O.: Comparison of ethanol and protamine tests in demonstration of soluble fibrin and early products of fibrin degradation. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* **28**, 342 (1972).
- KRAUSE, W. H., MATTHIAS, F. R., MAUS, W.: Vergleich von Staphylococcal clumping-Test und Latex-Aggluti-

- nations-Test. *Klin. Wschr.* **52**, 455 (1974).
21. KUHN, W., BRÖCKER, G., GRAEFF, H., BLEYL, U., FROST, H.: Nachweis von Fibrinmonomeren im Nabelvenenblut. *Klin. Wschr.* **49**, 106 (1971).
  22. LAEVELLE, D. E., BOWIE, E. J. W., MERTENS, B. F., McDUFFIE, F. C., OWEN, CH. A. JR.: Assay for fibrinolytic split products: comparison of staphylococcal clumping and hemagglutination-inhibition tests. *J. Lab. clin. Med.* **77**, 993 (1971).
  23. LARRIEU, M. J., THOUT, C.: Fibrinogen degradation products: in vitro study of two assay methods. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) Suppl.* **45**, 377 (1971).
  24. LATALLO, Z. S., WEGRZYNOWICZ, Z., BUDZYŃSKI, A. Z., KOPEĆ, M.: Effect of protamine sulphate on the solubility of fibrinogen, its derivatives and other plasma proteins. *Scand. J. Haematol. Suppl.* **13**, 151 (1971).
  25. LATALLO, Z. S., WEGRZYNOWICZ, Z., TEISSEYRE, E., KOPEĆ, M.: Simple and rapid evaluation of the intravascular coagulation and fibrinolytic states by application of protamine sulphate and Reptilase R. *Scand. J. Haemat. Suppl.* **13**, 387 (1971).
  26. MARDER, V. J., MATCHETT, M. O., SHERRY, S.: Detection of serum fibrinogen and fibrin degradation products. *Amer. J. Med.* **61**, 71 (1971).
  27. MERSKEY, C., JOHNSON, A. J., LALEZARI, P.: Hemagglutination inhibition immunoassay for fibrinogen-fibrin-related antigens: current status. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) Suppl.* **45**, 351 (1971).
  28. MERSKEY, C., LALEZARI, P., JOHNSON, A. J.: A rapid, simple, sensitive method for measuring fibrinolytic split products in human serum. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **131**, 871 (1969).
  29. MERSKEY, C., LALEZARI, P., JOHNSON, A. J.: Tanned red cell hemagglutination inhibition immunoassay for fibrinogen-fibrin-related antigen ("fibrinolytic degradation products") in human serum. *Scand. J. Haemat. Suppl.* **13**, 83 (1971).
  30. MONKHOUSE, F. C.: The influence of inorganic salts on plasma antithrombin activity. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* **9**, 387 (1963).
  31. NIEWIAROWSKI, S., STEWART, G., MARDER, V. J.: Formation of highly ordered polymers from fibrinogen and fibrin degradation products. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **221**, 326 (1970).
  32. NIEWIAROWSKI, S., THOMAS, D. P.: Measurement of the level of fibrinogen degradation products (FDP) in serum by staphylococcal clumping test. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) Suppl.* **45**, 373 (1971).
  33. THOMAS, D. P., NIEWIAROWSKI, S., MYERS, A. R., BIOCH, K. J., COLMAN, R. W.: A comparative study of four methods for detecting fibrinogen degradation products in patients with various diseases. *New Engl. J. Med.* **283**, 663 (1970).
  34. UTLEY, W. S., ALLAN, A. G. E., CASH, J. D.: Fibrin/fibrinogen degradation products in sera of normal infants and children. *Arch. Dis. Childh.* **44**, 761 (1969).
  35. VERMYLEN, J., DONATI, M. B., MOLLA, A.: The tanned red cell hemagglutination inhibition immuno-assay and the staphylococcal clumping test for quantitation of fibrinogen-like material. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) Suppl.* **45**, 357 (1971).
  36. WARDLE, E. N., TAYLOR, G.: Fibrin breakdown products and fibrinolysis in renal disease. *J. clin. Path.* **21**, 140 (1968).
  37. WEBER, E.: *Grundriß der biologischen Statistik für Naturwissenschaftler, Landwirte und Mediziner.* Gustav Fischer Verlag, Jena 1961.
  38. WEGRZYNOWICZ, Z., KOPEĆ, M., LATALLO, Z. S.: Formation of soluble fibrin complexes and some factors affecting their solubility. *Scand. J. Haemat. Suppl.* **13**, 49 (1971).
  39. WEISSBACH, G., LENK, H., DOMULA, M.: Unveröffentlichte Ergebnisse.
  40. WENZEL, E., HOLZHÜTER, H., MUSCHIETTI, F., ANGELKORT, B., OCHS, H.-G., PUSZTAI-MARKOS, S., NOWAK, H., STÜRNER, H.: Zuverlässigkeit des Fibrinogen-(Fibrin-)Spaltproduktnachweises im Plasma mit Thrombinkoagulase-, Reptilase- und Thrombingerinnungszeit. *Dtsch. med. Wschr.* **99**, 746 (1974).
  41. WOLOSOWICZ, N., PROKOPOWICZ, J.: A new method for antiplasmin activity determination. *Haematologia* **5**, 293 (1971).
  42. YOUNG, M. C., KOLMEN, S. N.: Sustained lymphatic delivery of fibrinogen after induced afibrinogenemia. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* **19**, 198 (1968).

Dr. H. LENK

Kinderklinik der Karl-Marx-Universität

DDR-705 Leipzig, Oststr. 21-25