

## Perinatale Hämostase-Störung nach vorzeitiger Placentarlösung

U. BLEYL\*, C. M. BÜSING, H. GRAEFF und W. KUHN

Institut für Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Universität Heidelberg  
(Direktor: Prof. Dr. W. DOERR)  
und Universitäts-Frauenklinik Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. J. ZANDER)

Eingegangen am 25. April 1969

### *Perinatal Disturbances in Hemostasis after Premature Separation of the Placenta*

*Summary.* Two cases of premature separation of the placenta are described in which disturbances in maternal hemostasis developed without evidence of fibrinolysis or fibrinogenolysis. A disseminated intravascular coagulation in the fetal organs served as evidence that fetal hemostasis (perinatal) also was disturbed at the same time.

In a third case the clot observation test showed fibrinolytic activity in the maternal blood. The organs of the infant failed to disclose intravascular coagulation. Although the structural changes in the hemostasis may be similar, they do not allow one to assume that pathogenic processes in mother and infant are identical.

Disseminated intravascular coagulation in the fetus may develop in utero, although the mother may show only slight evidence of premature separation of the placenta and of disseminated intravascular coagulation.

The following pathogenetic mechanisms causing disseminated intravascular coagulation in the fetus are discussed: the possible release of thromboplastin (activity) from the placenta, the role of shock after transplacental hemorrhage, and the importance of shock after utero-placental insufficiency from premature separation of the placenta, resulting in respiratory and metabolic acidosis.

*Zusammenfassung.* Bei zwei Fällen von vorzeitiger Placentarlösung mit Störungen der mütterlichen Hämostase ohne Fibrino- bzw. Fibrinogenolyse-Symptomatik ließen sich in den fetalen Organen disseminierte intravasale Gerinnsel als morphologisches Indiz einer gleichzeitigen perinatalen fetalen Hämostase-Störung nachweisen. Bei einem dritten Fall, in dem mütterlichen Blut im clot-observation-test eine Fibrinolyse beobachtet wurde, fehlten dagegen auch in den fetalen Organen disseminierte intravasale Gerinnsel. Die formal gleichsinnigen Hämostase-Veränderungen erlauben bislang nicht ohne weiteres auch die Annahme identischer pathogenetischer Vorgänge bei Mutter und Kind. Die disseminierte intravasale Gerinnung im fetalen Organismus kann in utero auftreten, obwohl der mütterliche Organismus nur sehr diskrete Zeichen einer vorzeitigen Lösung der Placenta und einer Verbrauchsreaktion aufweist. Die Bedeutung einer möglichen Freisetzung thromboplastischer Aktivitäten aus der Placenta, die Bedeutung eines hämorrhagischen Schocks nach transplacenter Blutung und die Bedeutung des im Gefolge einer utero-placentaren Insuffizienz nach vorzeitiger Placentarlösung auftretenden Schocks mit respiratorischer und metabolischer Acidose für die Auslösung einer disseminierten intravasalen Gerinnung mit bzw. ohne sekundäre Fibrinolyse im fetalen Organismus werden diskutiert.

Störungen der Hämostase mit hämorrhagischer Diathese infolge eines Verbrauchs von Fibrinogen und anderen Gerinnungsfaktoren im mütterlichen Blut sind Leitsymptom einer Reihe von peripartualen Erkrankungen der Schwangeren:

\* Durchgeführt mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Schwerpunktprogramm „Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung“).

*Des Endotoxinschocks* bei Chorionamnionitis mit gramnegativen Endotoxinbildnern, der *Fruchtwasserembolie* und der *vorzeitigen Placentarlösung*. Die für Mutter und Kind gleichermaßen bedrohliche klinische Symptomatik derartiger Fälle wird wesentlich bestimmt durch einen mehr oder weniger ausgeprägten peripartalen Schock des mütterlichen Organismus mit Verbrauch insbesondere der Gerinnungsfaktoren I, II, V, VIII, X und XIII. Als morphologisches Äquivalent dieser Verbrauchskoagulopathie (LASCH et al., 1961—1966) gelten, wenn der materne Schock nicht von einer (primären oder sekundären, d.h. erst nach disseminierter intravasaler Gerinnung auftretenden) Hyperfibrino- bzw. -fibrinogenolyse begleitet ist, disseminierte intravasale Gerinnsel in der terminalen Strombahn der mütterlichen Organe (WEINER et al., 1953; MCKAY et al., 1953—1965; KUHN und GRAEFF, 1966; GRAEFF et al., 1967, u. v. a.).

In vorausgegangenen Untersuchungen hatten wir nachweisen können, daß beim endotoxischen Schock des mütterlichen Organismus im Gefolge einer Chorionamnionitis der *fetale Organismus* unabhängig von Beginn und Schweregrad des septischen Krankheitsbildes der Mutter unter dem Bild einer disseminierten intravasalen Gerinnung in utero absterben kann (BLEYL, 1967/68; BLEYL und KUHN, 1967; KUHN, GRAEFF und BLEYL, 1969). Bereits 1960 hatte BOHLE über zwei Fälle von tödlichem mütterlichem Endotoxinschock bei septischem Abort mit Verbrauchskoagulopathie berichtet, bei denen neben dem mütterlichen Organismus auch die intrauterin abgestorbenen Feten fibrinreiche intravasale Gerinnsel aufgewiesen hatten. In einem der eigenen Fälle (KUHN et al., 1969) konnten wir zeigen, daß die gleichen *Escherichia coli*, die das septische Krankheitsbild mit einem Endotoxinschock bei der Mutter hervorgerufen hatten, auch in den Placentarzottensinusoiden und in den fetalen Organen nachweisbar waren, daß mithin auch im fetalen Organismus der Endotoxinämie mit Störungen der Hämostase eine Bakteriämie vorausgegangen war.

Bei den übrigen mit Hämostasestörungen und mehr oder weniger ausgeprägtem peripartualem Schock einhergehenden geburtshilflichen Komplikationen des mütterlichen Organismus ist eine pathogenetisch derart gleichsinnige Erkrankung von Mutter und Kind mit disseminierter intravasaler Gerinnung bislang unbekannt. Die nachfolgenden klinischen und pathoanatomischen Befunde an drei Fällen von *vorzeitiger Placentarlösung unter der Geburt* lassen indessen erkennen, daß eine disseminierte intravasale Gerinnung im fetalen Organismus auch bei anderen, u.U. mit Schock und Hämostasestörungen einhergehenden peripartualen Erkrankungen der Mutter auftreten kann. Es wird zu prüfen sein, ob bei vorzeitiger Placentarlösung darüber hinaus auch *identische pathogenetische Vorgänge* zu gleichsinnigen maternen und fetalen Gerinnungsstörungen mit intravasalen fibrinreichen Gerinnseln in der terminalen Strombahn führen.

### Kasuistik

*Fall 1.* 37jährige III-gravida, IV-para. Seit 1954 Hypertonie mit Blutdruckwerten bis zu 280/140 mm Hg, die nach mehrfacher stationärer Behandlung mit einer Dauermedikation von 3mal 1 Tablette Presinol täglich eingestellt wurde. Aufnahme am 14. 3. 67 wegen einer 2 Std vor Einweisung aufgetretenen frischen, überregelstarken Blutung bei Blutdruckwerten um 240/130 mm Hg und massiver Proteinurie. Bei grob orientierender Kontrolle der Gerinnungs-

werte mittels des Bedside-Tests<sup>1</sup> tritt bei der Aufnahme nach 11 min eine Gerinnung auf. Unter Applikation von Serpasil® (2 mg i.v. + 2 mg i.m.) Blutdrucksenkung auf 200/120 mm Hg. Gegen 21.45 Uhr beginnende Uteruskontraktionen. Im Bedside-Test gegen 23.30 Uhr Gerinnung nach 7 min, dabei erneut leichte hellrote Sickerblutung, Blutdruck bei 145/100 mm Hg, kindliche Herztöne bei 112/min. In den folgenden Stunden nur geringe Wehentätigkeit. Gegen 5 Uhr morgens (15. 3. 67) kindliche Herztöne nicht mehr hörbar, dabei zunehmende Wehen, RR 150/100 mm Hg. Im Bedside-Test Gerinnung nach 7 min. Auffallend ist eine anhaltend niedrige Stunden-Urin-Ausscheidung, die zwischen 20.30 und 5.30 Uhr bei ausreichender Wasserzufuhr nur insgesamt 110 ml beträgt. Um 6 Uhr auch in der Wehenpause ein erhöhter Uteruston, im Bedside-Test tritt die Gerinnung nach 10 min ein. Trotz ausreichender Zufuhr von Wasser und Volumen bleibt die Urinausscheidung zwischen 5.30 und 7.30 Uhr bei 15 ml/Std. Gerinnungsanalytisch finden sich gegen 7.30 Uhr diskrete Zeichen einer Verbrauchsreaktion: Thrombocyten 198 000/cm<sup>3</sup>, Thrombinzeit 16 sec<sup>2</sup>, Fibrinogen 200 mg-%, Quick-Wert 85%. Im Thrombelastogramm: Gerinnungszeit (R-Zeit) 8 min 15 sec, mittlere Thrombuselastizität 48 mm. Gegen 7.45 Uhr Spontanausstoßung eines infans mortuus aus II. HHL. An der nach Duncan geborenen vollständigen Placenta findet sich ein nicht ganz frisches handtellergroßes *marginales retroplacentares Hämatom* von 0,5 cm Dicke mit starker Impression des basalen Trophoblast der Placenta. Im postpartualen Gerinnungsstatus Thrombocyten 149 000/mm<sup>3</sup>, Fibrinogen 180 mg-%, Thrombinzeit 16 sec. Im Thrombelastogramm Gerinnungszeit 6 min 15 sec, maximale Amplitude 51 mm. Quick 90%, Hämatokrit 40%. Der weitere Verlauf des Wochenbetts blieb afebril, die bestehende Hypertonie ließ sich unter Medikation von 3mal 1 Tablette Catapresan auf 180/90 mm Hg senken, Proteinurie und Ödeme bildeten sich bis zur Entlassung am 22. 3. 67 vollständig zurück.

#### *Pathologisch-anatomische Diagnose der Totgeburt (SN 245/67)*

41 cm lange, 1200 g schwere weibliche Totgeburt mit allen Zeichen der äußeren und inneren Unreife. Zustand nach *vorzeitiger Lösung der Placenta* mit Ausbildung eines 5 cm im Durchmesser haltenden retroplacentaren Hämatoms. Vereinzelt ältere weiße Placentarinfarkte.

#### *Intrauterine Asphyxie*

*Disseminierte intravasale Gerinnung* im fetalen Organismus. Teilweise sehr dichtgelagerte fibrinreiche Gerinnsel in den fetalen Lebersinusoiden, besonders der subcapsulären Parenchymbezirke ohne Ausbildung von Parenchymnekrosen (Abb. 1).

*Hämorrhagische Diathese.* Disseminierte stippchenförmige Blutungen unter die Pleura visceralis und parietalis sowie in das Lungenparenchym. Subcapsuläre Thymusblutungen. Disseminierte flächenhafte Falx- und Tentoriumblutungen, diskrete Piablutungen über beiden Lobi parietales des unvollständig operculierten Großhirns.

Fehlende Entfaltung der Lungen.

*Grundkrankheit.* Vorzeitige Lösung der Placenta, retroplacentares Hämatom.

*Todesursache.* Intrauterine Asphyxie. Disseminierte intravasale Gerinnung mit hämorrhagischer Diathese.

*Fall 2.* 32jährige VIII-gravida, IX-para. L.n.P. 14. 4. 68. Nach zunächst regelrechtem Schwangerschaftsverlauf Aufnahme am 15. 11. 68 18 Uhr wegen einer seit 1 Std bestehenden überregelstarken vaginalen Blutung. Bei der Aufnahme RR von 80/40 mm Hg, Puls 96/min. Die Blutung kommt innerhalb der ersten Viertelstunde nach der Aufnahme zum Stehen. Im Bedside-Test gerinnt das Blut nach etwa 9 min. Die Harnblase enthält 100 ml Urin. Nach Infusion von 500 ml Hämacel und 500 ml Macrodex Anstieg des Blutdrucks auf 100/60 mm

1. Clot-observation-test.

2. Normalwert: 14—18 sec.

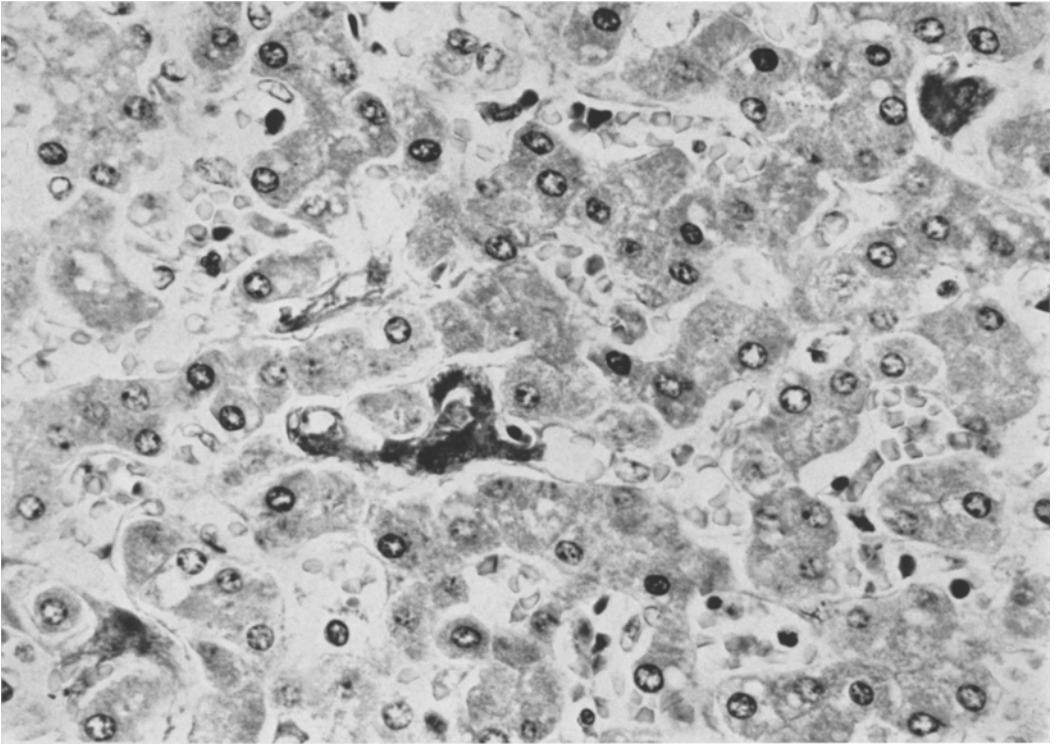


Abb. 1. SN 245/67. Menschliche Leber. Fibrinreiche disseminierte intravasale Gerinnsel in den fetalen Lebersinusoiden nach vorzeitiger Lösung der Placenta und diskreter mütterlicher Hämostase-Störung. Formalin, Paraffin, PAS-Reaktion. Mikrophotogramm 1:400

Hg. Gegen 20.30 Uhr Blasensprung mit Abgang von reichlich Fruchtwasser. Im Anschluß daran unter Zunahme von Kontraktionsstärke und -frequenz des Uterus wieder Auftreten einer stärkeren Blutung aus dem Cervicalkanal, Muttermund für 2 cm durchgängig. Die kindlichen Herztöne sind schwach hörbar, die Frequenz liegt bei 136/min. Gegen 1 Uhr keine kindlichen Herztöne mehr hörbar. Um 4.15 Uhr erneut stärkerer Blutabgang aus dem für 3 Qf durchgängigen Cervicalkanal. Puls 120/min. Da der Blutdruck mehrfach bis auf 70/40 mm Hg absinkt, erhält die Patientin bis 7 Uhr 3 Blutkonserven sowie 500 cm<sup>3</sup> Macrodex. Danach liegt der Blutdruck um 100/60 mm Hg, ohne daß die Blutung aus dem Cervicalkanal zum Stehen kommt. Gegen 8.30 Uhr zeigen die gerinnungsanalytischen Untersuchungen eine zunehmende Neigung zu einer *Verbrauchskoagulopathie*, die Thrombocytenzahl ist mit 123000 mm<sup>3</sup> deutlich abgesunken, Fibrinogen liegt bei 200 mg-%, die Thrombinzeit beträgt 18,5 sec. Quick-Wert 70%, Hämatokrit 20%. Im Thrombelastogramm Gerinnungszeit 5 min 10 sec, maximale Amplitude 36 mm ohne Zeichen einer begleitenden Fibrinolyse. Bei anhaltendem Blutverlust der Mutter, beginnender Verbrauchskoagulopathie und zunehmender Ausbildung eines Tetanus uteri ohne Geburtsfortschritt, Entschluß zur Sectio (16. 11. 69 10 Uhr). Entwicklung eines 44 cm langen, 2900 g schweren männlichen Infans mortuus. Bei der Operation findet sich eine tiefsitzende Placenta mit einem 4,5 cm im Durchmesser haltenden *retroplacentaren Hämatom* am caudalen Placentarpol. Die Placenta zeigt darüber hinaus auf zahlreichen Schnitten multiple ältere weiße Infarkte. Post operationem zunächst glatter Verlauf mit sehr konstanten Kreislauf- und Gerinnungsverhältnissen. 26 Std post sectionem kommt es zu einer Mikroembolie in den linken Lungenunterlappen, die den weiteren Wochenbettverlauf jedoch nicht nennenswert beeinträchtigt.

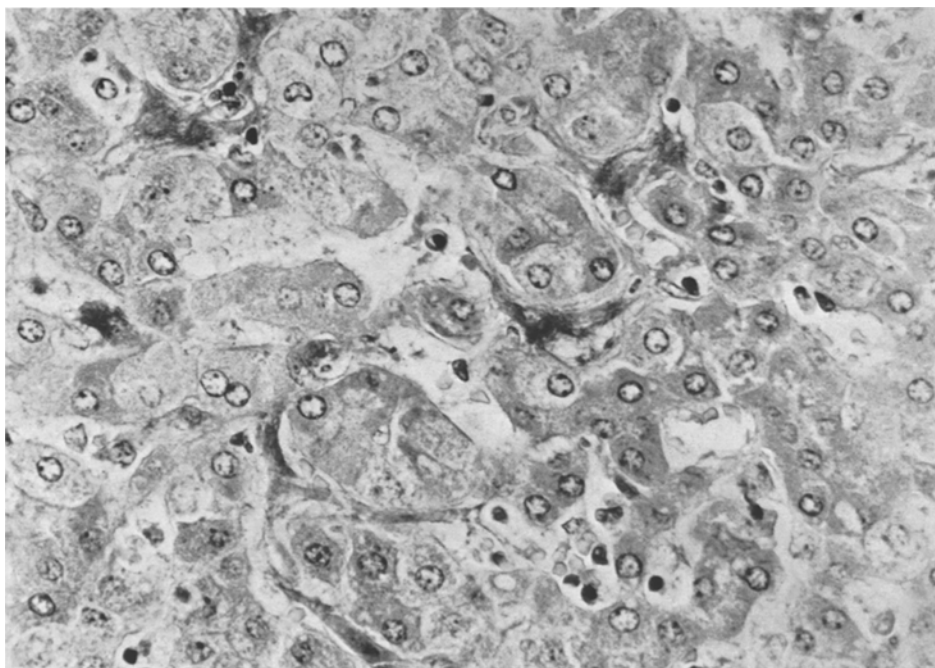


Abb. 2. SN 1223/68. Menschliche Leber. Disseminierte intravasale fibrinreiche Gerinnsel in den Sinusoiden der fetalen Leber nach vorzeitiger Lösung der Placenta und diskreter mütterlicher Hämostase-Störung. Formalin, Paraffin, Hämatoxylin-Eosin. Mikrophotogramm 1:440

#### *Pathologisch-anatomische Diagnose der Totgeburt (SN 1223/68)*

43 cm lange, 1950 g schwere männliche Totgeburt mit allen Zeichen der äußeren und inneren Unreife. Zustand nach *vorzeitiger Lösung einer tiefsitzenden Placenta*, Ausbildung eines handtellergroßen marginalen retroplacentaren Hämatoms der Placenta und starker Impression des basalen Trophoblast. Disseminierte ältere weiße Infarkte der Placenta.

#### *Intrauterine Asphyxie*

*Disseminierte intravasale Gerinnung* im fetalen Organismus. Fibrinreiche Gerinnsel in den Sinusoiden der Leber und beider Nebennieren (Abb. 2).

*Hämorrhagische Diathese.* Multiple stippchenförmige und flächenhaft konfluente Blutungen unter die Pleura visceralis und Pleura parietalis (Abb. 3). Ausgedehnte breitflächige Blutungen unter das Tentorium cerebelli, diskrete piaie Blutungen. Ausgedehnte fleckige Blutungen im Bereiche der Herzhinterwand, stippchenförmige Blutpunkte unter der Kapsel von Leber, Milz und Thymus. Frische Blutungen im Nebennierenmark beiderseits. Fehlende Entfaltung beider Lungen, Lungenschwimmprobe negativ.

*Grundkrankheit.* Vorzeitige Lösung der tiefsitzenden Placenta mit retroplacentarem Hämatom.

*Todesursache.* Intrauterine Asphyxie. Disseminierte intravasale Gerinnung mit hämorrhagischer Diathese in utero.

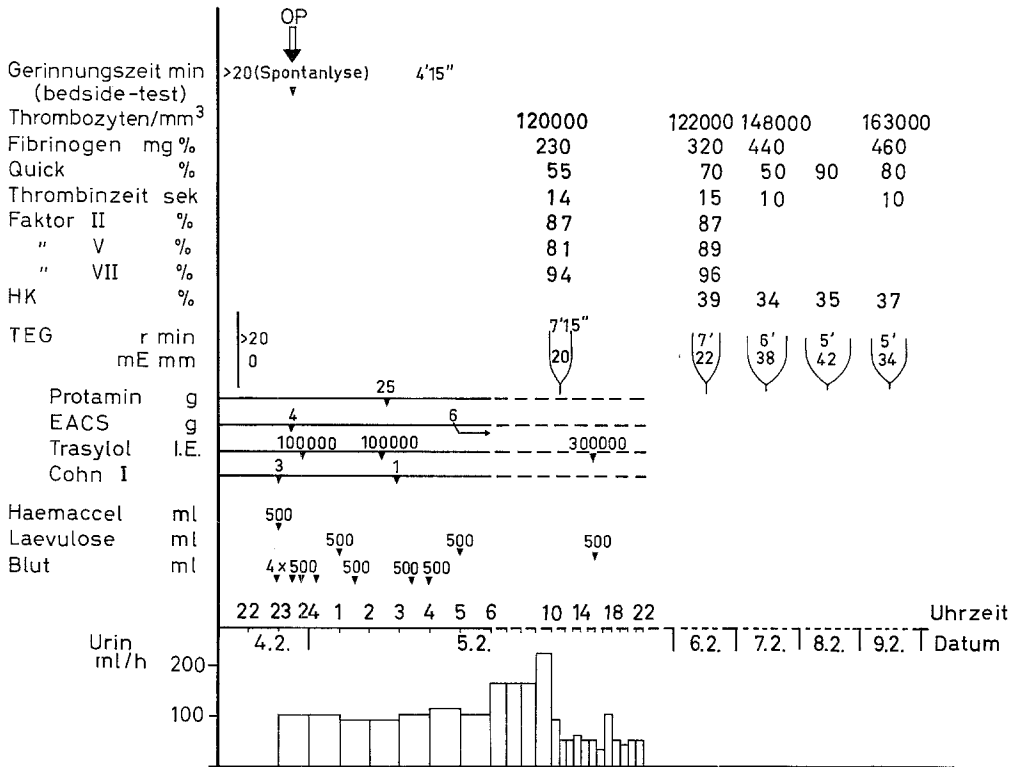


Abb. 3. SN 1223/68. Ausgeprägte fetale Hämostase-Störung mit hämorrhagischer Diathese. Multiple, teilweise flächenhaft konfluierende Blutungen im Bereiche der Pleura parietalis als Ausdruck der perinatalen hämorrhagischen Diathese

*Fall 3.* 28jährige II-gravida, II-para. L.n.P. 15. 5. 66. Aufnahme am 7. 2. 67 wegen einer überregelstarken Blutung ohne Wehen bei stehender Blase. Kindliche Herztöne gut zu hören. Bei vaginaler Einstellung ist der Muttermund knapp für einen Finger durchgängig, es findet sich eine geringe Sickerblutung aus dem Cervicalkanal. Gegen 22.15 Uhr stellen sich leichte Uteruskontraktionen ein, die kindliche Herztonfrequenz liegt bei 130/min. Um 22.30 Uhr kommt es zur Ausbildung eines Schocks, *das Blut gerinnt nicht*. Im Thrombelastogramm kommen keine Ausschläge zustande, Fibrinogen ist mit der gravimetrischen Recalcifizierungsmethode nicht meßbar. Die Gerinnungszeit ist nach Infusion von Cohnscher Fraktion mit mehr als 20 min stark verlängert, die Gerinnsel lösen sich rasch wieder auf. Die klinische Diagnose lautet: *Vorzeitige Lösung der Placenta mit Aktivierung der Fibrinolyse*. Durch Infusion von 500 cm<sup>3</sup> Hämaccel, 500 ml Blut sowie Cohnscher Fraktion (Cohn I 3 g) gelingt es, die Schocksituation zu überwinden. Um 23.20 Uhr sind keine kindlichen Herztöne mehr hörbar, es besteht ein Tetanus uteri, daneben eine verstärkte Blutung aus dem Cervicalkanal. Bei der gegen 23.30 Uhr durchgeführten Sectio schießen nach Eröffnung des sehr prall gefüllten Uterus etwa 600 cm<sup>3</sup> Blut unter Druck hervor. Die Placenta ist vollständig gelöst. Kind, Placenta und Eihäute werden in toto entfernt, der Fruchtsack ist unverletzt, das Kind ist tot. Unmittelbar nach Entleerung des Uterus erhält die Patientin weiterhin Bluttransfusionen, Cohnsche Fraktion, Trasylol (2mal 100000 E), 10 g EACA sowie 2mal 500 ml Lävulose 5,25%. Wegen der starken hämorrhagischen Diathese sind darüber hinaus Dauerinfusionen von Orasthin erforderlich. Der Blutdruck ist mit 120/80 mm Hg stabilisiert, die stündliche

Tabelle. Fall 3 (SN 126/67). Vorzeitige Lösung der Placenta mit nachfolgender überschießender Aktivierung der Fibrinolyse

TEG = Thrombelastogramm; r = Reaktionszeit; mE = maximale Amplitude; HK = Hämatokrit; EACS = Epsilon-Amino-Capronsäure; COHN I = Plasmafraktion I nach COHN, Gramm-Menge entsprechend dem Fibrinogen-Gehalt.



Urinausscheidung liegt zwischen 90 und 110 ml. Gegen 11 Uhr zeigt die Gerinnungsanalyse 120000 Thrombocyten/mm<sup>3</sup>, die Fibrinogenwerte liegen bei 230 mg-%, der Quick-Wert beträgt 55%. Die Thrombinzeit ist mit 14 sec im Normbereich. Thrombelastographisch findet sich eine Gerinnungszeit von 7 min 15 sec, die maximale Amplitude ist mit 20 mm noch deutlich reduziert. Der weitere Wochenbettverlauf ist komplikationslos, die Gerinnungswerte normalisieren sich rasch (vgl. Tabelle). Am 13. 2. 67 (9. postop. Tag) beträgt die maximale Amplitude 54 mm, die R-Zeit 6 min. Fibrinogen liegt bei 490 mg-%, die Thrombocytenzahlen betragen 332000/mm<sup>3</sup>. Thrombinzeit 12 sec. Die Patientin wird am 18. 2. 67 mit guter Nierenfunktion und normalisiertem Gerinnungsstatus nach Hause entlassen.

#### Pathologisch-anatomische Diagnose der Totgeburt (SN 126/67)

46 cm lange, 1820 g schwere männliche Totgeburt mit Zeichen der äußeren und inneren Unreife. Zustand nach *vorzeitiger Lösung der Placenta* mit Ausbildung eines 9:7 cm großen retroplacentaren Hämatoms.

#### Intrauterine Asphyxie

Kein Anhalt für disseminierte intravasale Gerinnung in der terminalen Strombahn der fetalen Organe.

*Hämorrhagische Diathese.* Stippenförmige Blutungen unter die Pleura visceralis und parietalis. Punktförmige Blutungen unter das Perikard sowie unter die Thymuskapsel. Konfluierte Blutungen in Falx cerebri und Tentorium cerebelli. Fehlende Entfaltung beider Lungen, Lungenschwimmprobe negativ.

*Grundkrankheit.* Vorzeitige Lösung der Placenta, retroplacentares Hämatom.

*Todesursache.* Intrauterine Asphyxie.

### Diskussion

Die Pathogenese des *peripartualen Schocks* mit Hämostasestörung und fakultativer hämorrhagischer Diathese *im mütterlichen Organismus bei vorzeitiger Placentarlösung* ist umstritten. Als Ursache der mit einiger Regelmäßigkeit auftretenden Hämostasestörung des mütterlichen Organismus werden diskutiert:

1. Eine lokalisierte retroplacentare, mithin extravasale Gerinnung, die u. U. mit sekundärer, erst nach Retraktion der Gerinnsel auftretender Einschwemmung gerinnungsaktiven Materials in die mütterliche Strombahn, Ausbildung disseminierter intravasaler Gerinnsel und generalisierter Verbrauchskoagulopathie einhergehen kann (NIESERT und SCHNEIDER, 1962; NILSEN, 1963; BELLER und EPSTEIN, 1966; PRITCHARD et al., 1967; BELLER, 1968).

2. Eine überschießende intravasale Aktivierung von Plasminogen mit Hyperfibrinogenolyse („Dysfibrinogenämie“) nach Freisetzung von Plasminogen-Aktivatoren, insbesondere aus dem Myometrium (TAGNON et al., 1946; MOLONEY et al., 1949; KÄSER, 1952; RUNGE und HARTERT, 1953; PHILLIPS et al., 1957, 1959; LEWIS, 1958; HATTON, 1961, u. a.). Disseminierte intravasale Gerinnsel würden hierbei im mütterlichen Kreislauf fehlen.

3. Eine Freisetzung von Gewebsthromboplastin aus Decidua, Uterus und Placenta, die Einschwemmung dieses Thromboplastins in den intervillösen Raum der Placenta und dadurch initiiert eine disseminierte intravasale Gerinnung in der mütterlichen Strombahn unter Verbrauch von Gerinnungsfaktoren (SCHNEIDER, 1957—1968).

Ausreichend gesicherte Befunde, die die Ausschließlichkeit eines dieser pathogenetischen Prinzipien beweisen, liegen bislang nicht vor. Vielmehr scheinen verschiedene pathogenetische Mechanismen nach vorzeitiger Placentarlösung unabhängig voneinander zu Hämostasestörungen im mütterlichen Organismus führen zu können (BELLER, 1968). Als gesichert darf bislang nur gelten, daß auch klinisch scheinbar stumme Fälle von vorzeitiger Placentarlösung bei genauerer gerinnungsanalytischer Kontrolle Gerinnungsstörungen erkennen lassen (BELLER, 1957).

Die klinische und gerinnungsanalytische Heterogenität der drei vorliegenden Fälle von vorzeitiger Placentarlösung erlaubt verständlicherweise keine Stellungnahme für oder gegen eine dieser Theorien. Nur in einem unserer Fälle bestand gerinnungsanalytisch das Bild einer gesteigerten fibrinolytischen Aktivität mit nicht mehr nachweisbaren Fibrinogenwerten und Ungerinnbarkeit des mütterlichen Blutes, ohne daß sich nachweisen ließ, ob zuvor eine plasmatische Hyperkoagulabilität mit Verbrauchskoagulopathie und — was nach theoretischen Gesichtspunkten als wahrscheinlich gelten darf — sekundärer gesteigerter fibrinolytischer Aktivität, oder ob von Anfang an eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität bestanden hatte. In den beiden anderen Fällen ließ sich nur kurzfristig eine diskrete Verbrauchsreaktion der Gerinnungsfaktoren diagnostizieren, nach



therapeutischer Intervention normalisierten sich die Gerinnungswerte rasch, ohne daß klinischerseits eine Aktivierung der Fibrinolyse zu beobachten war.

Die *fetale Mortalität* bei vorzeitiger Placentarlösung wird in der Literatur mit 60—80% angegeben (BYSSÉ, 1951; BIEBER, 1953; BEISCHER, 1959; PUNDEL und REILES, 1961; DUMONT, 1962; LAU et al., 1963, u.a.). Als Ursache des intrauterinen und perinatalen Fruchttodes findet sich in der Regel eine schwere intrauterine Asphyxie mit einer im Gefolge einer akuten oder subakuten utero-placentaren Insuffizienz auftretenden kombinierten respiratorischen und metabolischen Acidose (SALING, 1962—1966; KUBLI, 1965—1968; WULF, 1968). Über disseminierte intravasale Gerinnungsprozesse im fetalen Organismus nach vorzeitiger Placentarlösung und mütterlicher Hämostasestörung ist bisher nicht berichtet worden.

Für zwei der *vorliegenden* Fälle von intrauterinem Fruchttod bei vorzeitiger Placentarlösung erbrachte die pathohistologische Untersuchung den Nachweis einer — offenbar erst kurz vor dem Fruchttod aufgetretenen — *disseminierten intravasalen Gerinnung in fetalen Organen*. Bei beiden Fällen ging die Hämostase-Störung im fetalen Organismus mit Hämostase-Störungen im mütterlichen Organismus einher, die die Symptomatik einer beginnenden Verbrauchsreaktion aufwiesen und vermuten ließen, daß auch bei der Mutter disseminierte intravasale Gerinnungsvorgänge abliefen. Im Gegensatz dazu zeigte der dritte Foet, dessen Mutter klinisch ausschließlich Zeichen einer gesteigerten fibrinolytischen Aktivität geboten hatte, auch pathoanatomisch keine disseminierte intravasale Gerinnung in den histologisch untersuchten fetalen Organen. *Formal* fanden sich zwischen mütterlichem und fetalem Organismus mithin in allen drei Fällen parallele, d.h. sich weitgehend entsprechende klinische und patho-histologische Befunde.

Für die Auslösung einer disseminierten intravasalen Gerinnung im fetalen Organismus bei vorzeitiger Placentarlösung müssen *drei wesensverschiedene pathogenetische Mechanismen* diskutiert werden:

1. Die bei Abruptio placentae mit großer Regelmäßigkeit (NABYE et al., 1964) zu beobachtenden *Placentarinfarkte* könnten — will man einer unmittelbaren diaplacentaren materno-fetalen Permeation gerinnungsaktiver Substanzen nicht das Wort reden — zu einer überschießenden *Einschwemmung placentaren Thromboplastins* in die fetalen Zottensinusoide führen und damit eine disseminierte intravasale Gerinnung im fetalen Organismus in Gang setzen. Nicht selten lassen sich in den fetalen Zottensinusoiden im Randbereich mehr oder weniger ausgedehnter placentarer Infarkte fibrinreiche Gerinnsel nachweisen, ohne daß entzündliche Gefäßwandveränderungen eine lokale Gerinnung erklären könnten. Bei derartiger Thromboplastineinschwemmung wären fetale und materne Hämostase-Störungen u.U. auf den gleichen pathogenetischen Grundmechanismus zurückzuführen.

2. Der fetale Organismus könnte bei einer vorzeitigen Placentarlösung einen irreversiblen *hämorrhagischen Schock* erleiden. Perinatale hämorrhagische Schockzustände sind im fetalen Organismus vereinzelt beobachtet worden (SHILLER, 1957; MITCHELL et al., 1957; WICKSTER, 1952), allerdings ohne den Nachweis einer disseminierten intravasalen Gerinnung. Aus Untersuchungen von BROMBERG et al. (1957), OEHLERT et al. (1960) sowie DEVI, JENNISON und LANGLEY (1968) ist hinreichend bekannt, daß im retroplacentaren Hämatom und in dieses begleitenden intervillösen Thrombosen mit großer Regelmäßigkeit fetale Erythrocyten

nachweisbar sind. Im amerikanischen Schrifttum wird *expressis verbis* von „transplacental hemorrhages“ gesprochen und die Häufigkeit derartiger Blutungen bei Fällen von retroplacentaren Hämatomen mit 87,5% (DEVI et al., 1968) angegeben. Eine perinatale disseminierte intravasale Gerinnung im fetalen Organismus bei retroplacentarem Hämatom könnte u.U. Folge und Ausdruck einer massiven transplacentaren Blutung, eines hämorrhagischen Schocks des fetalen Organismus darstellen. Über disseminierte intravasale Gerinnungsvorgänge mit Verbrauchs-koagulopathie nach hämorrhagischem Schock ist beim Erwachsenen wiederholt berichtet worden (HARDAWAY et al., 1962—1966). Wir selbst konnten einen Fall von *fetalem hämorrhagischem Schock mit disseminierter intravasaler Gerinnung* bei einer Nabelschnurruptur infolge ungewöhnlicher Nabelschnurkurze von 27 cm beobachten, eine Kasuistik, die beweist, daß dieser pathogenetische Mechanismus der disseminierten intravasalen Gerinnung prinzipiell auch im fetalen Organismus möglich ist (BLEYL und BÜSING, 1969).

3. Retroplacentare Blutungen führen außerordentlich häufig zu einer *subpartualen utero-placentaren Insuffizienz* mit perinataler Asphyxie. Die fetale Asphyxie manifestiert sich im kindlichen Organismus als Acidose, die je nach Beginn der retroplacentaren Blutungen vor oder während der Eröffnungsperiode oder erst während der Austreibungsperiode auftreten kann. Die fetale Acidose resultiert aus einer unter Sauerstoffmangel auftretenden respiratorischen Acidose einerseits, einer Überschwemmung des Organismus mit Milchsäure und anderen sauren Metaboliten, einer metabolischen Acidose andererseits (SALING, 1962—1966; KUBLI, 1966—1968; WULF, 1968; KABUS et al., 1969). Bei fortgeschrittener Asphyxie des fetalen Organismus unter der Geburt sind in Mikroblutuntersuchungen Aciditätswerte zwischen pH 7,1 und 6,7 wiederholt registriert worden (SALING, 1966). Bei Acidosewerten unter pH 7,1 zeigen überlebende Neugeborene das klinische Bild eines hypovolämischen Schocks mit sog. blasser Asphyxie („asphyktischer“ Schock, DAWES, 1960; KUBLI, 1966). Ein derartiger hypovolämischer Schock mit Hypoxämie und Acidose in der terminalen Strombahn geht indessen zumindest beim Erwachsenen regelmäßig mit einer plasmatischen Hyperkoagulabilität in der terminalen Strombahn einher, welche unter Einwirkung thromboplastischer Aktivitäten des Blutes und der Gewebe in eine disseminierte intravasale Gerinnung mit plasmatischer Hypokoagulabilität umschlagen kann (HARDAWAY, 1962—1966; LASCH et al., 1963—1966; MCKAY, 1965; CADY, 1966; REMMELE und HARMS, 1968). Niedrige Plasminogenwerte, wie sie insbesondere beim *unreifen* Neugeborenen beobachtet werden (BERGLUND, 1958; HOWELL, 1960; QUIE und WANNAMAKER, 1960; SAMARTZIS et al., 1960, 1964; AMBRUS et al., 1961, 1968; KÜNZER et al., 1964; COPE und MITCHELL, 1964; BRÜSTER und PFITZNER, 1965), würden eine disseminierte intravasale Gerinnung im fetalen Organismus nach initialer plasmatischer Hyperkoagulabilität u.U. begünstigen, weil die plasmatischen Fibrinmonomere nicht oder nur mangelhaft abgebaut und zerstört werden könnten (BLEYL, 1969; BLEYL und WANKE, 1969). Die perinatale Asphyxie könnte unter derartigen Umständen auch eine disseminierte intravasale Gerinnung in der terminalen Strombahn des fetalen Organismus in Gang setzen, ohne daß transplacentare Blutungen oder ausgedehntere Gewebeerstörungen in der Placenta zu fordern wären.

Die Klärung der Wertigkeit dieser pathogenetischen Vorgänge für die Entstehung disseminierter intravasaler Gerinnsel in der terminalen Strombahn des fetalen Organismus muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Im Falle

einer Freisetzung von Thromboplastin aus infarktgeschädigten Placentarzotten wären Hämostase-Störungen bei Mutter und Kind u. U. auf identische pathogenetische Mechanismen zurückzuführen. Gerade dieses pathogenetische Prinzip erscheint indessen angesichts der außerordentlichen Häufigkeit ausgedehnter Placentarinfarkte (ohne gleichzeitige Hämostase-Störung des fetalen Organismus) wenig wahrscheinlich. Placentarinfarkte erscheinen allenfalls geeignet, im Sinne einer latenten utero-placentaren Insuffizienz die Reservekapazität der Placenta zu beeinträchtigen und damit einer intrauterinen Acidose Vorschub zu leisten. Transplacentare Hämorrhagien können zwar in Ausnahmefällen ein Volumen von 300 ml erlangen (v. MURALT, 1963) und zu beträchtlicher fetaler Anämie führen (GUNSON, 1957; FYNAUT, 1960; PAROS, 1962; MANNHERZ, 1962), bleiben in der Regel jedoch sehr diskret. Intervillöse Thrombosen als morphologisches Äquivalent einer stärkeren transplacentaren Blutung (DEVI et al., 1968) ließen sich überdies in den beiden vorliegenden Fällen, die mit disseminierter intravasaler Gerinnung einhergingen, nicht nachweisen. Ein massiver perinataler Schock mit Acidose-Werten unter pH 7,1 ist bei zum Tode führender perinataler Asphyxie ein außerordentlich häufiges, aber auch uncharakteristisches Symptom. Über disseminierte intravasale Gerinnung im fetalen Organismus liegen dagegen bislang nur Einzelbeobachtungen vor, die einen ursächlichen Zusammenhang der fibrinreichen Gerinnsel mit einem „asphyktischen Schock“, mit intrauteriner Acidose und Hypoxämie nicht ohne weiteres wahrscheinlich machen (WADE-EVANS, 1961, 1962; BOYD, 1965—1967).

Unser *dritter Fall* demonstriert, daß nicht alle Fälle von vorzeitiger Placentarlösung trotz massiver mütterlicher Hämostasestörung auch im fetalen Organismus zu disseminierter intravasaler Gerinnung führen. Die gerinnungsanalytischen Untersuchungen bei der Mutter erbrachten im Gegensatz zu den beiden anderen Fällen Indizien einer gesteigerten fibrinolytischen Aktivität. In dem durch Sectio entbundenen, bereits intrauterin abgestorbenen *fetalen Organismus fehlten morphologische Äquivalentbilder einer perinatalen intravasalen Gerinnung*, dagegen fanden sich auch hier Zeichen einer perinatalen hämorrhagischen Diathese.

Im Nabelschnurplasma können bereits unter physiologischen Bedingungen — offenbar auch unabhängig von mütterlichen Gerinnungsstörungen — fetale Fibrin- bzw. Fibrinogenspaltprodukte als Parameter der Fibrinolyse auftreten (BONIFACI et al., 1968). Eine pathologische Vermehrung plasmatischer Fibrinogenspaltprodukte im fetalen Organismus würde zu einer perinatalen Hämostasestörung ohne disseminierte intravasale Gerinnung führen. Eine überschießende Aktivierung der Fibrinolyse im fetalen Organismus ist klinisch vereinzelt beobachtet worden (HARTMANN et al., 1955; VALENTINE, 1958; CAIN und CRANE, 1965; REERINK-BRONGERS und DE KONIGH, 1964). In dem von VALENTINE beschriebenen Fall hatte sich die überschießende *Aktivierung der Fibrinolyse* nach Abruptio placentaе in gewisser Parallele zu den eigenen Fällen *gleichzeitig* bei Mutter und Kind manifestiert. Eine fetale Hyperfibrino(geno)lyse könnte überdies trotz Aktivierung der Gerinnung die Ausbildung disseminierter intravasaler Gerinnsel *jeglicher* Pathogenese verhindern oder bereits gebildete Gerinnsel außerordentlich rasch wieder auflösen (sekundäre Hyperfibrinolyse).

Eine der mütterlichen Hämostase-Störung parallel verlaufende fetale Hyperfibrino(geno)lyse läßt sich im vorliegenden 3. Falle nicht ausschließen, morphologisch indessen auch nicht diagnostizieren. Weitere vergleichende klinische und

patho-anatomische Untersuchungen werden vorliegen müssen, ehe sich entscheiden läßt, ob auch im fetalen Organismus nach vorzeitiger Placentarlösung neben einer disseminierten intravasalen Gerinnung (evtl. mit sekundärer Fibrinolyse-Aktivierung) eine *primäre* Aktivierung der Fibrinolyse auftreten kann, wie dies von LUDWIG (1968) diskutiert wird.

Klinische Befunde machen hinreichend wahrscheinlich, daß disseminierte intravasale Gerinnungsprozesse auch im *fetalen* Organismus mit der Symptomatik einer *Verbrauchskoagulopathie* einhergehen können. EDSON et al. (1968) beobachteten bei einem Fall von Abruption placentaе am Neugeborenen einen massiven Mangel der Faktoren I, II und V und diskutierten aufgrund dieser Befunde die ursächliche Bedeutung einer disseminierten intravasalen Gerinnung. Die Obduktion erbrachte in diesem Falle allerdings *keinen* Beleg für eine vorausgegangene disseminierte intravasale Gerinnung. VALENTINE (1958) denkt bei seinem Fall eher an eine Hyperfibrino(geno)lyse als Ursache der perinatalen „Defibrinierung“ des fetalen Organismus nach Abruption placentaе. Als Ausdruck einer vorausgegangenen Verbrauchskoagulopathie ließen sich schließlich auch die von HAUPT (1963) beim sog. Schock-Syndrom des Neugeborenen nach vorzeitiger Lösung beobachteten (allerdings von HAUPT anders gedeuteten) Gerinnungsveränderungen mit Verlust an Faktor I, II, V, VII und IX interpretieren. Obduktionsbefunde liegen in diesen Fällen nicht vor.

Zwei der vorliegenden Fälle zeigen mithin, daß nach vorzeitiger Placentarlösung Hämostase-Störungen nicht nur im mütterlichen, sondern auch im fetalen Organismus auftreten können. Wie bei der Mutter können sich diese Hämostase-Störungen auch im fetalen Organismus unter dem morphologischen Bild einer disseminierten intravasalen Gerinnung manifestieren. Nicht jede vorzeitige Placentarlösung führt andererseits zu disseminierter intravasaler Gerinnung im Feten. Nach fibrinolytischen Prozessen sub partu können auch im fetalen Organismus die charakteristischen fibrinreichen intravasalen Gerinnsel fehlen. Die *formal gleichsinnigen Hämostase-Störungen bei Mutter und Kind* erlauben bislang jedoch nicht ohne weiteres auch die Annahme identischer pathogenetischer Vorgänge bei Mutter und Kind. Vergleichende patho-anatomische und klinische Untersuchungen werden die pathogenetischen Mechanismen klären müssen, unter denen es im maternen Organismus und im fetalen Organismus zu gleichsinnigen Hämostase-Störungen nach vorzeitiger Placentarlösung kommt.

### Literatur

- AMBRUS, C. M., D. DUNPHY, D. H. WEINTRAUB, and J. L. AMBRUS: Enzymes of the blood-clotting and fibrinolysin systems in mature and premature infants with hyaline membrane disease; before and after therapy with human plasmin. *Amer. J. Dis. Child.* **102**, 639 (1961).  
 — D. WEINTRAUB, K. NISWANDER, and J. L. AMBRUS: Studies on the ontogeny and significance in neonatal disease of the fibrinolysin system and of fibrin stabilizing factor. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* **19**, 599—600 (1968).  
 BEISCHER, M.: Zit. nach DUMONT, *Med. J. Aust.* **2**, 180 (1959).  
 BELLER, F. K.: Die Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen. Leipzig: Johann A. Barth 1957.  
 — Ätiologie und Pathogenese von Gerinnungsstörungen unter der Geburt. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **28**, 113—132 (1968).  
 —, and M. D. EPSTEIN: Traumatic placental abruption. *Obstet. and Gynec.* **27**, 484—488 (1966).

- BERGLUND, G.: The fibrinolytic activity in the newborn. *Acta paediatr. scand.* **47**, 511 (1958).
- BIEBER, G. F.: Review of three hundred fifty-three cases of premature separation of the placenta. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **65**, 257 (1953).
- BLEYL, U.: Pathologisch-anatomische Demonstrationen zur intravasalen Gerinnung und Fibrinolyse. In: J. ZANDER (Herausg.): *Septischer Abort und bakterieller Schock*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.
- Fibrinmonomere und intravasale Gerinnung. Stuttgart-New York: F. K. Schattauer 1969 (im Druck).
- , u. C. M. BÜSING: Disseminierte intravasale Gerinnung und perinataler Schock. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **53** (1969) (in Vorbereitung).
- , u. W. KUHN: Lokales und generalisiertes Sanarelli-Shwartzman-Äquivalent im fetalen menschlichen Organismus. *Virchows Arch. path. Anat.* **343**, 108—123 (1967).
- , u. M. WANKE: Morphologische und gerinnungsanalytische Untersuchungen zum post-pankreatitischen Schock. In: *Neue Aspekte der Trasyoltherapie*. Stuttgart u. New York: F. K. Schattauer 1969.
- BOHLE, A.: Beitrag zum Sanarelli-Shwartzman-Phänomen während der Schwangerschaft (vergleichende Untersuchungen an mütterlichen und kindlichen Organen). *Verh. dtsch. Ges. Path.* **44**, 355—357 (1960).
- BONIFACI, E., P. BAGGIO, and E. GRAVINA: Demonstration of split products of fibrinogen in the blood of normal newborns. *Biol. Neonat. (Basel)* **12**, 29 (1968).
- BOYD, J. F.: Disseminated fibrin-thromboembolism among stillbirths and neonatal deaths. *J. Path. Bact.* **90**, 53 (1965).
- Disseminated fibrin thrombo-embolism in stillbirths: a histological picture similar to one form of maternal hypofibrinogenemia. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlvh* **73**, 629—639 (1966).
- Disseminated fibrin thromboembolism among neonates dying within 48 hours of birth. *Arch. Dis. Childh.* **42**, 401—409 (1967).
- BROMBERG, Y. M., M. SELZBERGER, and A. ABRAHAMOW: Alkali resistant type of hemoglobin in woman with molar pregnancy. *Blood* **12**, 1122 (1957).
- BRÜSTER, H., u. W. PFITZNER: Untersuchungen über das fibrinolytische Potential bei reifgeborenen und jungen Säuglingen. *Mschr. Kinderheilk.* **113**, 476 (1965).
- BYSSE, S. M.: Zit. nach DUMONT, *Amer. J. Obstet. Gynec.* **62**, 38 (1951).
- CADY, J.: Le syndrome de défibrination par coagulation intravasculaire. *Coagulopathie du choc*. *Presse méd.* **74**, 55—58 (1966).
- CAIN, A. R. R., and G. A. CRANE: Acute fibrinolysis in the newborn. *Lancet* **1965 II**, 260.
- COPE, J., and P. MITCHELL: The plasminogen-plasmin content of umbilical cord blood. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaec.* **4**, 117 (1964).
- DAWES, G. S.: Physiological control of fetal circulation. *Soc. roy. Belge Gynéc. Obstet.* **30**, 113 (1960).
- DEVI, B., R. F. JENNISON, and J. A. LANGLEY: Significance of placental pathology in transplacental haemorrhage. *J. clin. Path.* **21**, 322—331 (1968).
- DUMONT, M.: Le décollement prématuré du placenta normalement inséré. *Presse méd.* **70**, 1075—1077 (1962).
- EDSON, J. R., R. M. BLAESE, J. G. WHITE, and W. KRIVIT: Defibrination syndrome in an infant born after abruptio placentae. *J. Pediat.* **72**, 342—346 (1968).
- FYNAUT, J.: Anémie foetale par hémorragie transplacentaire. *Bull. Soc. roy. belge Gynéc. Obstet.* **30**, 198 (1960).
- GRAEFF, H., W. KUHN u. U. BLEYL: Verbrauchskoagulopathie und Lysekoagulopathie bei menschlichen Äquivalenten des Sanarelli-Shwartzman-Phänomens (generalisiertes Shwartzman-Phänomen). *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* **17**, 144—155 (1967).
- HARDAWAY, R. M.: The role of intravascular clotting in the etiology of shock. *Amer. Surg.* **155**, 325—338 (1962).
- Syndromes of disseminated intravascular coagulation. Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas 1966.
- W. H. BRUNE, E. F. GEEVER, J. W. BRUNS, and H. P. MOCK: Studies on the role of intravascular coagulation in irreversible hemorrhagic shock. *Amer. Surg.* **155**, 241—250 (1962).

- HARDAWAY, R. M., B. CHUN, and R. B. RUTHERFORD: Coagulation in shock in various species including man. *Acta chir. scand.* **130**, 157—164 (1965).
- HARTMANN, J. R., D. A. HOWELL, and L. K. DIAMOND: Disorders of blood coagulation during the first week of life. *Amer. J. Dis. Childh.* **90**, 594 (1955).
- HATTON, R. L.: Coagulation defects in patients with abruptio placentae. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **82**, 177—181 (1961).
- HAUPT, H.: Über das Schocksyndrom des Neugeborenen nach vorzeitiger Plazentalösung. *Münch. med. Wschr.* **105**, 441—449 (1963).
- HOWELL, W. L.: Fibrinolytic activity of the umbilical cord blood. *Med. Ann. D. C.* **29**, 491 (1960).
- KABUS, K., W. SCHENCK u. W. KÜNZER: Atemnotsyndrom und Blutgerinnungsaktivität. Untersuchungen über Beziehungen zwischen Säurebasenhaushalt, Blutgerinnungsfaktoren und Hirnblutungen. *Z. Kinderheilk.* **105**, 55—72 (1969).
- KÄSER, O.: Fibrinolyse dans certains cas de décollement prématuré du placenta. *Rev. Hémat.* **7**, 55—59 (1952).
- KUBLI, F.: Fetal Distress. In: H. EWERBECK u. V. FRIEDBERG (Hrsg.), *Die Übergangsstörungen des Neugeborenen und die Bekämpfung der perinatalen Mortalität*. Stuttgart: Thieme 1965.
- Fetale Gefahrenzustände und ihre Diagnose. Stuttgart: G. Thieme 1966.
- Intrauterine Asphyxie infolge uteroplacentaler Insuffizienz sub partu. *Gynäkologe* **1**, 77—83 (1968).
- KÜNZER, W., u. A. MARKEL: Der Proaktivator des fibrinolytischen Systems im Nabelvenen- und Säuglingsblut. *Ann. paediat. (Basel)* **202**, 278 (1964).
- KUHN, W., u. H. GRAEFF: Verbrauchskoagulopathie und Lysekoagulopathie bei geburtshilflichen Blutungen. *Diagnostik und Therapie. Geburtsh. u. Frauenheilk.* **26**, 913 (1966).
- LASCH, H. G., H. J. KRECKE, F. RODRIGUEZ-ERDMANN, H. H. SESSNER u. G. SCHÜTTERLE: Verbrauchskoagulopathie (Pathogenese und Therapie). *Fol. haemat., N. F.* **1**, 325 (1961).
- L. ROKA, and D. HEENE: The defibrination syndrome. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)*, Suppl. **20**, 97—105 (1966).
- LEWIS, H., D. C. LEARY, J. W. FRESH, and J. H. FERGUSON: Fibrinolytic fibrinopenia. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **75**, 418—422 (1958).
- LUDWIG, H.: Mikrozirkulationsstörungen und Diapedeseblutungen im fetalen Gehirn bei Hypoxie. *Fortschritte der Geburtshilfe und Gynäkologie*, Bd. 33. Basel u. New York: S. Karger 1968.
- MANNHERZ, K. H.: Feto-maternale Blutung als Ursache von Neugeborenenanämie. *Zbl. Gynäk.* **82**, 1252 (1960).
- McKAY, D. G.: *Disseminated intravascular coagulation. An intermediary mechanism of disease*. New York-Evanston-London: Hoeber Medical Division; Harper & Row Publishers 1965.
- J. F. JEWETT, and D. E. REID: Endotoxin Shock and the generalized Shwartzman reaction in pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **78**, 546—566 (1959).
- S. J. MERRILL, A. E. KEINER, A. T. HERTIG, and D. E. REID: Pathologic anatomy of eclampsia, bilateral renal cortical necrosis, pituitary necrosis and other fatal complications of pregnancy and its possible relationship to generalized Shwartzman-Phenomenon. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **66**, 507—539 (1953).
- MITCHELL, A. P., G. S. ANDERSON, and J. K. RUSSELL: Perinatal death from fetal exsanguination. *Brit. med. J.* **1957I**, 611.
- MOLONEY, W. C., W. J. EGAN, and A. J. GORHAN: Acquired afibrinogenemia in pregnancy. *New Engl. J. Med.* **240**, 596—598 (1949).
- MURALT, G. DE: Hémorragie foeto-maternelle et isoimmunisation anti-Rh. *Schweiz. med. Wschr.* **93**, 1079 (1963).
- NAEYE, R. L., K. C. LAMBERT, and H. A. DUFFEE JR.: Widespread infarcts following fetomaternal hemorrhage: report of case. *Obstet. and Gynec.* **23**, 115 (1964).
- NIESERT, W., u. J. SCHNEIDER: Retroplacentare Fibrindepots als Ursache der Defibrinierungsblutung bei vorzeitiger Plazentalösung. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **22**, 1002—1006 (1962).
- NILSEN, P. A.: The mechanism of hypofibrinogenemia in premature separation of the normally implanted placenta. *Acta obstet. gynec. scand.* **42**, 9—96 (Suppl. 2) (1963).

- OEHLERT, G., J. E. MOHRMANN u. C. F. MICHEL: Untersuchungen zur Plazentapassage fetaler Blutelemente. *Zbl. Gynäk.* **82**, 1544 (1960).
- PAROS, N. L.: Case of foetal anemia due to transplacental bleeding seen in general practice. *Brit. med. J.* **1962I**, 839.
- PHILLIPS, L. L.: Etiology of afibrinogenemia: fibrinogenolytic and fibrinolytic phenomena. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **75**, 676—684 (1959).
- G. MONTGOMERY JR., and H. C. TAYLOR: The role of the fibrinolytic enzyme in obstetrical afibrinogenemia. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **73**, 43—56 (1957).
- PRITCHARD, J. A., and A. V. BREKKER: Clinical and laboratory studies on severe abruptio placentae. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **97**, 681 (1967).
- PUNDEL, J. P., et M. REILES: *Gynéc. et Obstét.* **60**, 101 (1961).
- QUIE, P. G., and L. W. WANNAMAKER: The plasminogen plasmin system of newborn infants. *Amer. J. Dis. Child.* **100**, 836 (1960).
- REEBINK-BRONGERS, E. E., and J. M. DEKONIGH: Acute fibrinolysis in a newborn infant. *Lancet* **1964I**, 985.
- REMMELE, W., u. D. HARMS: Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim Menschen. I. Mikrothrombose der peripheren Blutgefäße. *Klin. Wschr.* **46**, 352—357 (1968).
- RUDOLPH, A. J., A. A. ABRAHAMOV, and J. F. DEVENECIA: Another case of fetomaternal transfusion. *J. Philipp. med. Ass.* **38**, 134 (1962).
- RUNGE, H., u. J. HARTERT: Defibrinierung des Blutes als Ursache schwerer geburtshilflicher Blutungen. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **13**, 861—867 (1953).
- SALING, E.: Neues Vorgehen zur Untersuchung des Kindes unter der Geburt. *Arch. Gynäk.* **197**, 108—122 (1962).
- Das Kind im Bereich der Geburtshilfe. Stuttgart: G. Thieme 1966.
- Aktuelle klinische Fragen über den Gasstoffwechsel und den Säurebasenhaushalt beim Feten. *Gynaecologia (Basel)* **161**, 409—420 (1966).
- SAMARTZIS, E. A., and C. D. COOK: The relationship between age and fibrinolytic activity of serum. *Acta paediat. scand.* **49**, 724 (1964).
- —, and A. J. RUDOLPH: Fibrinolytic activity in the serum of infants with and without hyaline membrane syndrome. *Acta paediat. (Uppsala)* **49**, 727 (1960).
- SCHNEIDER, CH. L.: Fibrination and Defibrination. In: H. RUNGE und I. HARTERT, *Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode*. Stuttgart: F.K. Schattauer 1957.
- Erythrocyte hemolysis and fibrination-fibrinolysis during retained abruptio placentae with hypovolemia and transient anuria. *Obstet. Gynec.* **31**, 491—504 (1968).
- SHILLER, J. G.: Shock in the newborn caused by transplacental hemorrhage from fetus to mother. *Pediatrics* **20**, 7 (1957).
- TAGNON, H. J., S. M. LEVENSON, C. S. DAVIDSON, and F. H. L. TAYLOR: The occurrence of fibrinolysis in shock with observation of the prothrombine time and the plasma fibrinogen during haemorrhagic shock. *Amer. J. med. Sci.* **211**, 88—96 (1946).
- VALENTINE, G. H.: Fibrinolytic disease in both mother and newborn. *Obstet. and Gynec.* **12**, 462 (1958).
- WADE-EVANS, T.: The formation of pulmonary hyaline membranes in the newborn baby. *Arch. Dis. Childh.* **37**, 470 (1962).
- Thrombi in the hepatic sinusoids of the newborn and their relation to pulmonary hyaline membrane formation. *Arch. Dis. Childh.* **36**, 286 (1961).
- WEINER, A. E., D. E. RED, and C. C. ROBY: Incoagulable blood in severe premature separation of the placenta: a method of management. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **66**, 475—499 (1953).
- WICKSTER, G. Z.: Posthemorrhagic shock in newborn. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **63**, 524 (1952).
- WULF, H.: Physiologie der perinatalen Adaptation. *Gynäkologie* **1**, 47—53 (1968).

OA. PD. Dr. U. BLEYL  
 Pathologisches Institut der Universität  
 69 Heidelberg, Berliner Str. 5