

Der Stellenwert des Neuropeptid Y bei der perinatalen Streßreaktion von
Frühgeburten und bei Entbindungen am Termin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Ute Buth
geb. Schüler

aus

Essen

Gießen 2001

Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen

Aus der Universitätsfrauenklinik

Leiter: Prof. Dr. Künzel

Gutachter Prof. Dr. Dr. M. Kirschbaum

Gutachter Prof. Dr. L. Gortner

Tag der Disputation 14.11.2001

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
1. Einleitung	1
2. Untersuchungsgut und Methodik	3
2.1 Versuchsplanung und Vorversuche	3
2.2 Kollektiv	3
2.3 Geburtsspezifische Streßparameter	5
2.3.1 CTG-Score	5
2.3.2 Apgar-Index	5
2.4 Probengewinnung	7
2.4.1 Mutter	7
2.4.2 Kind	7
2.5 Blutgasanalyse	7
2.6 Bearbeitung des Probenmaterials	7
2.7 Lagerung	8
2.8 Analyse der einzelnen Hormone	8
2.8.1 Katecholamine: Bestimmung mit der HPLC-Methode	8
2.8.2 Neuropeptid Y, Atriales natriuretisches Peptid und Antidiuretisches Hormon: Bestimmung mit Radio-Immunassay (RIA)	9
2.8.3 Plasmapreninaktivität: Bestimmung durch Enzymaktivitätsmessung	9
2.9 Auswertungsmethoden	9
2.10 Gestaltung der Arbeit	9
3. Ergebnisse	11
3.1 Neuropeptid Y	11
3.1.1 Arteriovenöse Differenz	11
3.1.2 Arteriell und venöses Neuropeptid Y der Kinder	14
3.1.3 Mütterliches Neuropeptid Y	20
3.2 Neuropeptid Y und anerkannte Streßparameter	22
3.2.1 Katecholamine - Noradrenalin	22

3.2.2 Katecholamine - Adrenalin	26
3.2.3 Atriales natriuretisches Peptid.....	30
3.2.4 Plasmareninaktivität	32
3.2.5 Antidiuretisches Hormon	35
3.2.6 CTG-Score	38
3.2.7 Apgar-Index	40
4. Diskussion	43
5. Zusammenfassung	79
Fazit:.....	80
Anhang	81
Katecholamine: Bestimmung mit der HPLC-Methode.....	81
Radio-Immunassay (RIA).....	83
Neuropeptid Y: Bestimmung mit Radio-Immunassay (RIA).....	84
Atriales natriuretisches Peptid: Bestimmung mit Radio-Immunassay (RIA).....	85
Antidiuretisches Hormon: Bestimmung mit Radio-Immunassay (RIA)	85
Plasmareninaktivität: Bestimmung durch Enzymaktivitätsmessung.....	86
Literaturverzeichnis.....	89
Danksagung	115
Lebenslauf.....	116

1. Einleitung

Das geburtshilfliche Fachgebiet hat im Umgang mit Frühgeburten in den letzten Jahrzehnten einen starken Wandel durchgemacht. Was die generelle Überlebensfähigkeit der Frühgeborenen angeht, so kommt es zu einer Verlagerung zu immer früheren Schwangerschaftswochen. Nahezu 100 % der Frühgeborenen unter 1000 g verstarben bis 1940 bereits in der Geburtsklinik [105]. Und noch 1976 benennt Schmidt-Matthiesen in seinem Lehrbuch „Gynäkologie und Geburtshilfe“ etwa die 28. Schwangerschaftswoche als „unterste Grenze der extrauterinen Lebensfähigkeit. Die Feten sind dann 35 cm lang und wiegen etwa 1000 g. Die Überlebenschance zu diesem Zeitpunkt beträgt höchstens 10 %“ [146].

Die Lungenreifetherapie und die Möglichkeit der Surfactant-Gabe sind Meilensteine der Verbesserung auf diesem Gebiet. Jedoch geht es nicht allein um das Überleben, sondern vornehmlich auch um das „wie“ des Überlebens, die Morbidität der Frühgeburt. Um möglichst optimale Voraussetzungen für das frühgeborene Kind zu erlangen, ist ein durchdachtes geburtshilfliches Vorgehen unerlässlich. Die Verbesserung des kindlichen Überlebens wurde vor allem durch die Faktoren „better babies“ und „better care“ erreicht. „Better care“ steht für die verbesserte Neugeborenenintensivpflege, während die „better babies“ den Pädiatern postnatal in einem besseren Zustand übergeben werden [176].

Zur Verbesserung des kindlichen Zustandes unmittelbar nach der Geburt ist eine genaue Kenntnis des perinatalen Stresses erforderlich. So kann die Geburt zugunsten des Kindes geführt und geleitet werden. Unterschiedliche Streßfaktoren sind hinsichtlich der Geburt untersucht worden, um den kindlichen und mütterlichen Streß zu beschreiben. Anerkannte Streßparameter sind beispielsweise die Katecholamine und der Säure-Basen-Status.

Neuropeptid Y ist ein Peptidhormon, das 1980 entdeckt und 1982 von TATEMOTO et al. aus Schweinegehirnen isoliert wurde [155, 154, 156]. Es wird gemeinsam mit Noradrenalin in sympathischen Neuronen gespeichert [96]. Untersuchungen zur Physiologie sind bereits in verschiedenen Fachgebieten durchgeführt worden: Hypertonie des Jugendlichen [87], Vermehrung der Vasokonstriktion unter Hypoxie und Ischämie im Myokard [80], gemeinsame Ausschüttung mit Noradrenalin bei körperlicher Arbeit [92, 120], Co-

Transmitter oder Modulator des Noradrenalins im Gefäßbett [90]. Somit hat es sich als Streßparameter herauskristallisiert.

Neuropeptid Y wurde im weiblichen Genitale (A. uterina, Ovar, Tube, Cervix, Vagina) nachgewiesen [74, 46]. Auch im Bereich der Plazenta und der fetalen Membranen konnte Neuropeptid Y gefunden werden [123, 122, 56]. Erste Untersuchungen auf dem Gebiet der Geburtshilfe wurden z.B. 1986 von LUNDBERG et al. [3] und 1991 von LIN et al. [88] hinsichtlich des Geburtsmodus durchgeführt.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem Neuropeptid Y auf geburtshilflichem Gebiet, insbesondere in bezug auf die Frühgeborenen. Die Mortalität dieser Gruppe ist im Vergleich zur gesamten perinatalen Mortalität um den Faktor 10 erhöht [176]. Hierbei interessiert, ob diese Frühgeborenen schon in der Lage sind, adäquat auf den Streß unter der Geburt zu reagieren und ob sich hinsichtlich des Geburtsmodus Unterschiede zu den Reifgeborenen aufzeigen lassen? Außerdem stellt sich die Frage, ob das Neuropeptid Y hinsichtlich des Geburtstresses als eigenständiger Parameter für den kindlichen Streß zu werten ist und in welcher Relation es zu anerkannten Streßparametern steht.

2. Untersuchungsgut und Methodik

2.1 Versuchsplanung und Vorversuche

Zunächst wurde in einem Vorversuch die Realisierbarkeit der Versuchsplanung geklärt.

Bei sechs Geburten, davon vier Spontanentbindungen und zwei Kaiserschnitte, wurde nach der Entbindung gemischt arterielles und venöses Nabelschnurblut und mütterliches venöses Blut entnommen und eine zeitsparende Vorgehensweise erarbeitet.

Wegen der Zuordnung zum kindlichen und mütterlichen Einfluß wurde im Hauptversuch getrennt arterielles und venöses Nabelschnurblut entnommen und auf die arteriovenöse Differenz im fetoplazentaren Kreislauf untersucht.

Aufgrund der begrenzten Blutmenge, insbesondere bei Frühgeborenen, ergab sich die Notwendigkeit, eine Rangfolge der Parameter festzulegen: Vorrangig waren die arterielle Blutgasanalyse, das Neuropeptid Y (1 ml) und die Katecholamine (1 ml). Als weitere Parameter folgten in der aufgeführten Reihenfolge: Das atriale natriuretische Peptid (0,5 ml), die Plasminogenaktivität (0,5 ml), das antidiuretische Hormon (1 ml) und zum antidiuretischen Hormon zugehörig die Osmolalität (0,1 ml).

2.2 Kollektiv

Dem Hauptversuch liegen 130 Proben zugrunde. Das Kollektiv setzt sich zusammen aus Frauen im Alter von 14 bis 44 Jahren, der Median liegt bei 29 Jahren, die 25 und 75 % Quartile bei 26 bzw. 32 Jahren.

Grenze zur Frühgeburt ist der 259. Schwangerschaftstag (SST), dieser entspricht der vollendeten 36. Schwangerschaftswoche plus sieben Tage.

Die Termingerburten wurden ab dem 260. Schwangerschaftstag, d.h. vollendete 37. Schwangerschaftswoche, 1. Tag definiert.

Einen Überblick hinsichtlich der Entbindungsmodi gibt die folgende Tabelle 2.1:

Geburtsmodus	Gesamtkollektiv (n = 130) 187 - 305 SST	Termingeburten (n = 73) ≥ 260 SST	Frühgeburten (n = 57) < 260 SST
Spontanpartus	43	27	16
Spiegelentbindung	4	-	4
Primäre Sectio	56	24	32
Sekundäre Sectio	22	18	4
Sonstige (Vakuum, Beckenendlage)	5	2 Beckenendlagen 2 Vakuum	1 Beckenendlage

Tab. 2.1: **Geburtsmodus - Verteilung der Früh- und Reifgeborenen**

Die Geburtsdauer erstreckt sich von „0 Stunden“ (Primäre Sectio) bis zu 28 Stunden, der Median für alle Entbindungen ist drei Stunden.

Das fetale Gewicht liegt zwischen 560 g und 5230 g, der Median bei 2760 g. Tabelle 2.2 zeigt die Verteilung hinsichtlich der Reife:

Gewicht (g)	Termingeburten	Frühgeburten
Median	3300	2070
Quartile (25 - 75 %)	2935 - 3690	1440 - 2350
Minimum	2100	560
Maximum	5230	3240

Tab. 2.2: **Gewichtsverteilung der Früh- und Reifgeborenen**

2.3 Geburtsspezifische Streßparameter

2.3.1 CTG-Score

Bei nahezu jeder Geburt wird in Deutschland ein Kardiotokogramm (Cardiotocogram, CTG) aufgezeichnet. Das CTG ist eine biophysikalische Meßmethode, bei der die Herzfrequenz des Feten entweder extraterin mittels Ultraschallsonde oder intrauterin mit einer fetalen Skalpelektrode aufgezeichnet wird. Zusätzlich werden die Kontraktionen des Uterus registriert.

Folgende Parameter in Tab. 2.3 sind für die Auswertung des Kardiotokogramms relevant und gehen in ein Punktesystem [79] ein:

		Punktebewertung		
CTG-Befund		0	1	2
basale fetale Herzfrequenz	b/min	> 160	141 – 160	110 – 140
Oszillationen	b/min	< 5	5 - 10	> 10
Akzelerationen	b/h	0	< 5	≥ 5
Dezelerationen Tiefe	b/min	> 40	21- 40	< 20
Dauer	s	> 45	15 - 45	< 15
Häufigkeit	/h	> 15	5 - 15	< 5

Tab. 2.3: Punktevergabe für die einzelnen Elemente des CTG-Scores [79]

Zur Grundlage der Auswertung wurde das Kardiotokogramm der letzten Stunde vor der Geburt inklusive der Geburt selbst. Es ergeben sich Werte bis maximal 12; dieser entspricht einem optimalen Kardiotokogramm.

2.3.2 Apgar-Index

Der Apgar-Index beschreibt den klinischen Zustand des Neugeborenen. Dieses Punktesystem wurde von der Anästhesistin Virginia Apgar zur Beurteilung des kindlichen Befindens unmittelbar nach der Geburt vorgeschlagen [9, 10] und hat heute weite Verbreitung gefunden.

2. Untersuchungsgut und Methodik

Der kindliche Zustand wird zum Zeitpunkt 1 min, 5 min und 10 min nach der Geburt anhand des Aussehens, des Pulses, der Reflexerregbarkeit, der Aktivität und der Atmung beurteilt.

Als Kriterien werden für das Aussehen, die Herzfrequenz (Puls), die Reflexerregbarkeit (Gesichtsbewegungen), die Aktivität und die Atmung (Respiration) zwischen 0 und 2 Punkte vergeben.

Einen Überblick gibt Tab. 2.4:

Punktzahl	0	1	2
Kolorit A - appearance	blau oder weiß	Stamm rosig Extremitäten blau	rosig
Herzschläge P – pulse	keine	unter 100	über 100
Reflexe beim Absaugen G – grimace	keine	Grimassieren	Husten, Niesen, Schreien
Tonus A – activity	schlaff	Mittel träge Flexions- bewegungen	gut normal Spontanbewegung
Atmung R – respiratory	Keine	Unregelmäßig Schnappatmung	regelmäßig kräftig schreiend

Tab. 2.4: **Apgar-Index modifiziert nach V. Apgar (9)**

2.4 Probengewinnung

Die Entnahme des Blutes erfolgte unmittelbar nach der Geburt. Es wurde venöses maternales sowie arterielles und venöses fetales Blut aus der Nabelschnur abgenommen.

2.4.1 Mutter

10 ml venöses Blut wurden in ein EDTA-Röhrchen (ethylene diamine tetraacetic acid, Äthylendiamintetraessigsäure) abgenommen und zu Plasma weiterverarbeitet. Aus diesem Blutplasma wurden die Katecholamine, das Neuropeptid Y und das atriale natriuretische Peptid bestimmt.

2.4.2 Kind

Die Blutgase des Kindes wurden aus 2 ml arteriellem Nabelschnurblut bestimmt.

Zur Bestimmung der Katecholamine, des Neuropeptid Y, des atrialen natriuretischen Peptids, der Plasmareninaktivität, des antidiuretischen Hormons und der Osmolalität wurden jeweils 10 ml arterielles und venöses Nabelschnurblut benötigt. Anhand der oben beschriebenen Rangfolge entfielen ggf. bestimmte Werte.

2.5 Blutgasanalyse

Zur Analyse der arteriellen Blutgase wurde das Ciba-Corning 278 Blood Gas System der Firma CIBA-CORNING verwendet. Dieses liefert bei einem Probenvolumen von 2 ml durch vollautomatische Messung den Base excess, das pCO_2 und das pO_2 sowie den pH-Wert.

2.6 Bearbeitung des Probenmaterials

Die EDTA-Röhrchen wurden direkt nach der Entnahme in der Zentrifuge bei 3000 U/min zehn Minuten lang zentrifugiert. Der Zentrifugatüberstand wurde für die Katecholamine, die Plasmareninaktivität und die Osmolalität mit der Eppendorf-Pipette in Eppendorf-Röhrchen sowie für das Neuropeptid Y, das atriale natriuretische Peptid und das antidiuretische Hormon in 10 ml Radio-Immunassay-Röhrchen (Fa. Sarstedt) abgefüllt.

Das eingesetzte Probenvolumen für die einzelnen Parameter zeigt Tabelle 2.5:

Plasmavolumen	Mutter	Kind
Neuropeptid Y	1-2 ml	1 ml
Katecholamine	1-2 ml	1-1,5 ml
Atriales natriuretisches Peptid	0,5 ml	0,5 ml
Plasmareninaktivität	-	0,5 ml
Antidiuretisches Hormon	-	1 ml
Osmolalität	-	0,1 ml
Gesamte Plasamenge	ca. 4,5 ml	ca. 4,5-5 ml

Tab. 2.5: **Eingesetztes Probenvolumen für die zu bestimmenden Parameter**

2.7 Lagerung

Die vorbereiteten Proben wurden unmittelbar nach der Bearbeitung bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ tiefgefroren. Das Aufbereiten erfolgte für die Katecholamine binnen vier sowie innerhalb von maximal acht Wochen für die restlichen Proben. Zum Transport wurden die Proben auf Eis gelagert [159].

2.8 Analyse der einzelnen Hormone

2.8.1 Katecholamine: Bestimmung mit der HPLC-Methode

Die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin wurden mit der HPLC-Methode (High Performance Liquid Chromatography, Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie) bestimmt. Es handelt sich um eine Chromatographiemethode, die zur Auftrennung der Plasmakatecholamine durch elektrochemische Detektion einen oxidativen und einen reduktiven Kanal verwendet. Die ausführliche Erläuterung dieser Bestimmungsmethode ist im Anhang hinterlegt.

2.8.2 Neuropeptid Y, Atriales natriuretisches Peptid und Antidiuretisches Hormon: Bestimmung mit Radio-Immunassay (RIA)

Die Bestimmung des Neuropeptid Y, des atrialen natriuretischen Peptids und des Antidiuretischen Hormons wurde mittels Radio-Immunassay durchgeführt. Eine ausführliche Beschreibung der jeweiligen Nachweismethoden findet sich im Anhang.

2.8.3 Plasminogenaktivität: Bestimmung durch Enzymaktivitätsmessung

Bei der Bestimmung der Plasminogenaktivität wird die Enzymreaktion von Plasminogen zu Plasmin genutzt. Die Plasminogenase Plasmin setzt aus dem im Plasma vorhandenen Plasminogen durch Abspaltung eines Polypeptids Plasmin frei. Die detaillierte Bestimmungsmethode wird im Anhang erläutert.

2.9 Auswertungsmethoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Spearman Correlation Index.

2.10 Gestaltung der Arbeit

Die Textverarbeitung wurde mit einem PC 486 mit Hilfe des Textverarbeitungsprogramms Winword 6.0 durchgeführt, die Graphiken wurden im Tabellenkalkulationsprogramm Excel erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Neuropeptid Y

3.1.1 Arteriovenöse Differenz

Hinsichtlich der arteriovenösen Differenz liegen die kindlichen Neuropeptid Y-Mittelwerte über den mütterlichen. Am höchsten sind die kindlichen arteriellen Neuropeptid Y-Werte, die in dem gesamten Stichprobenumfang über den venösen Neuropeptid Y-Werten liegen. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in der Betrachtung der Noradrenalin-Werte. Zum Vergleich siehe Tab. 3.1:

	Neuropeptid Y [pmol/l]	Noradrenalin [pg/ml]
Mutter (venös)	8,2 (\pm 8,7) n = 126	414 (\pm 250) n = 123
Kind (venös)	10,6 (\pm 10,2) n = 125	717 (\pm 1156) n = 124
Kind (arteriell)	14,2 (\pm 19,8) n = 65	1763 (\pm 2196) n = 56

Tab. 3.1: Mütterliche Neuropeptid Y-Mittelwerte [pmol/l] und Noradrenalin-Werte [pg/ml] - arteriovenöse Differenz mit Angabe der Standardabweichung für das Gesamtkollektiv

Die Tabellen 3.2 und 3.3 geben das Signifikanzniveau für die oben beschriebenen Zusammenhänge wieder.

AV-Differenz Neuropeptid Y	Neuropeptid Y Kind arteriell	Neuropeptid Y Kind venös	Neuropeptid Y Mutter venös
Neuropeptid Y Kind arteriell	*	$p < 0,001$	n.s. $p = 0,368$
Neuropeptid Y Kind venös	$p < 0,001$	*	n.s. $p = 0,984$
Neuropeptid Y Mutter venös	n.s. $p = 0,368$	n.s. $p = 0,984$	*

Tab. 3.2: **Signifikanzniveau der arteriovenösen Differenz des Neuropeptid Y**

AV-Differenz Noradrenalin	Noradrenalin Kind arteriell	Noradrenalin Kind venös	Noradrenalin Mutter venös
Noradrenalin Kind arteriell	*	$p < 0,001$	n.s. $p = 0,518$
Noradrenalin Kind venös	$p < 0,001$	*	$p < 0,006$
Noradrenalin Mutter venös	n.s. $p = 0,518$	$p < 0,006$	*

Tab. 3.3: **Signifikanzniveau der arteriovenösen Differenz des Noradrenalins**

Das kindliche venöse Neuropeptid Y und das kindliche arterielle Neuropeptid Y stehen in engem Zusammenhang zueinander, $p < 0,001$. Die Mehrzahl der Neuropeptid Y-Werte des Gesamtkollektivs bewegen sich im Bereich bis 15 pmol/l für das arterielle und venöse Neuropeptid Y. Der Maximalwert des arteriellen Neuropeptid Y beträgt 136,2 pmol/l, der des venösen Neuropeptid Y nur 48,0 pmol/l. Siehe Abb. 3.1:

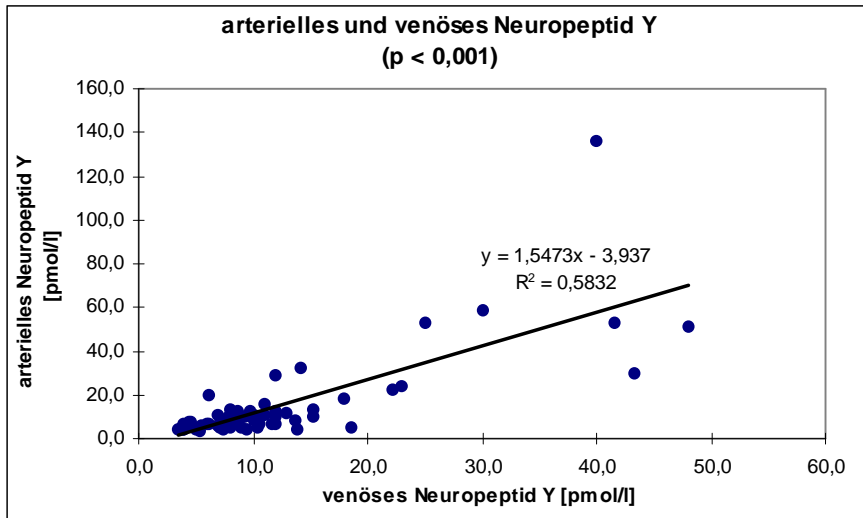


Abb. 3.1: Kindliches arterielles und venöses Neuropeptid Y [pmol/l] für das Gesamtkollektiv (n = 65)

Auffällig hoch ist der Unterschied zwischen venösen und arteriellen Neuropeptid Y-Mittelwerten Frühgeborener. Bei Spontanentbindungen Frühgeborener sind die arteriellen Werte mit 34,4 (\pm 43,2) pmol/l doppelt so hoch wie die venösen 17,0 (\pm 12,6) pmol/l. Die Werte bei primären Sectiones Frühgeborener erreichen arteriell mit 12,0 (\pm 15,9) pmol/l etwas höhere Mittelwerte als die venösen Neuropeptid Y-Mittelwerte 8,8 (\pm 9,9) pmol/l der gleichen Gruppe. Diese z. T. große arteriovenöse Differenz findet sich nicht bei den Entbindungen am Termin: Die Neuropeptid Y-Mittelwerte der primären Sectiones am Termin sind arteriell und venös mit 6,7 pmol/l gleich hoch. Bei Spontanentbindungen am Termin bewegen sich die Mittelwerte zwischen 11,8 pmol/l (arteriell) und 13,4 pmol/l (venös).

Kindliche arterielle und venöse Blutwerte stehen in einem signifikanten Zusammenhang zueinander $p < 0,001$, vgl. Tab. 3.2, Tab. 3.3 und Abb. 3.1. Die mütterlichen Blutwerte zeigen hingegen keinen Zusammenhang zu denen des Kindes. Daher werden in der vorliegenden Arbeit die mütterlichen und kindlichen Neuropeptid Y-Werte als unabhängig voneinander betrachtet.

Die kindlichen arteriellen Werte werden als vom Kind stammend (plazentarer Kreislauf), soweit dies aufgrund des Stichprobenumfangs möglich ist, bevorzugt betrachtet.

3.1.2 Arteriell und venöses Neuropeptid Y der Kinder

3.1.2.1 Reife

Die arteriellen Neuropeptid Y-Mittelwerte von Frühgeborenen $22,4 (\pm 30,8)$ pmol/l liegen mehr als doppelt so hoch wie die arteriellen Neuropeptid Y-Mittelwerte von Reifgeborenen $9,7 (\pm 6,5)$ pmol/l, vgl. Abb. 3.2.

Mit $p = 0,054$ wird das statistische Signifikanzniveau von 5 % knapp verfehlt.

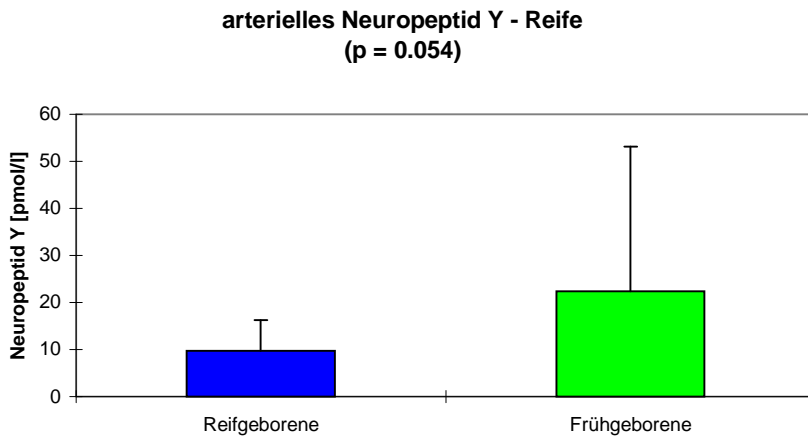


Abb. 3.2: Kindliche arterielle Neuropeptid Y-Mittelwerte [pmol/l] der Früh- und Reifgeborenen für das Gesamtkollektiv (n = 65)

3.1.2.2 Geburtsmodus

In der Auswertung des kindlichen arteriellen Neuropeptid Y nach dem Geburtsmodus zeigt sich, daß bei den vaginalen Entbindungen, $19,1 (\pm 26,8)$ pmol/l, deutlich höhere Mittelwerte erreicht werden als bei primären Sectiones, $8,5 (\pm 9,6)$ pmol/l, $p < 0,01$. Siehe Abb. 3.3:

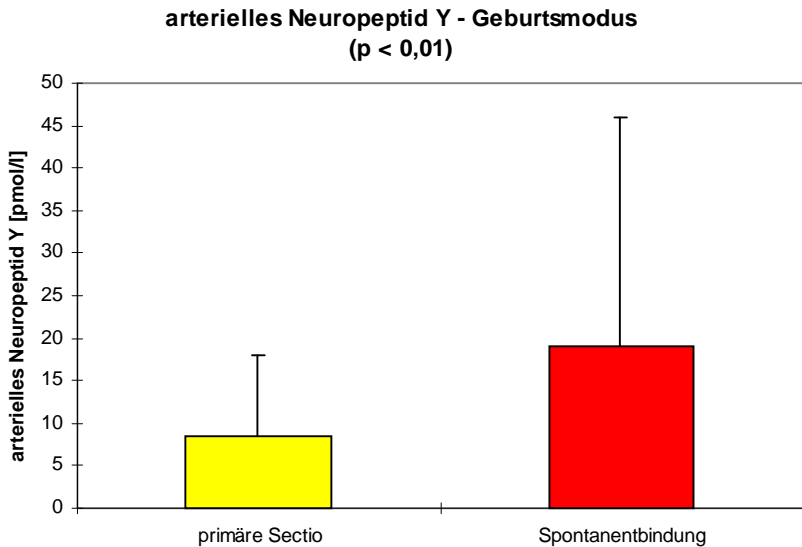


Abb. 3.3: Kindliche arterielle Neuropeptid Y-Mittelwerte [pmol/l] bezogen auf den Geburtsmodus (n = 51)

3.1.2.3 Reife und Geburtsmodus

Die höchsten arteriellen Neuropeptid Y-Mittelwerte finden sich mit $34,4 (\pm 43,2)$ pmol/l in der Gruppe der Spontanentbindungen Frühgeborener, die niedrigsten bei den primären Sectiones am Termin $6,7 (\pm 2,6)$ pmol/l. Die arteriellen Neuropeptid Y-Mittelwerte von Reifgeborenen mit Spontanentbindung und von Frühgeborenen mit primärer Sectio weisen keinen statistischen Unterschied auf. Siehe Abb. 3.4:

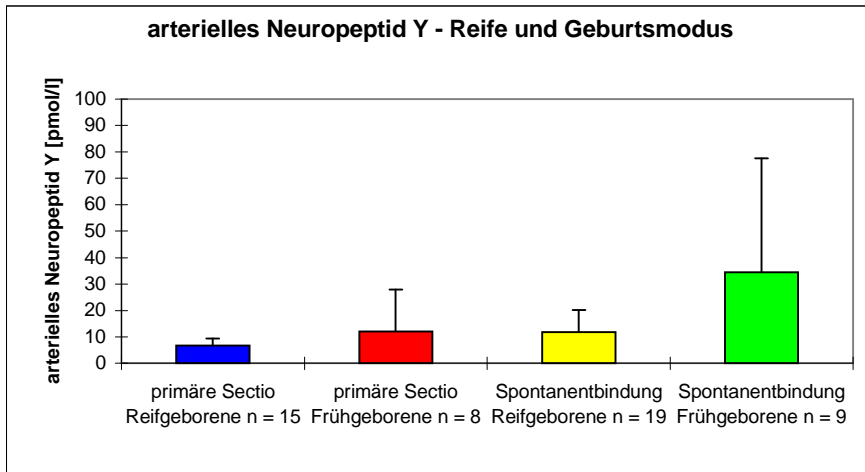


Abb. 3.4: Mittelwerte des kindlichen arteriellen Neuropeptid Y [pmol/l] bezogen auf den Geburtsmodus und die Reife (n = 51)

3.1.2.4 Geburtsdauer

Das kindliche arterielle Neuropeptid Y steht in deutlichem Zusammenhang zur Geburtsdauer, $p < 0,001$; dies ist in Abb. 3.5 dargestellt:

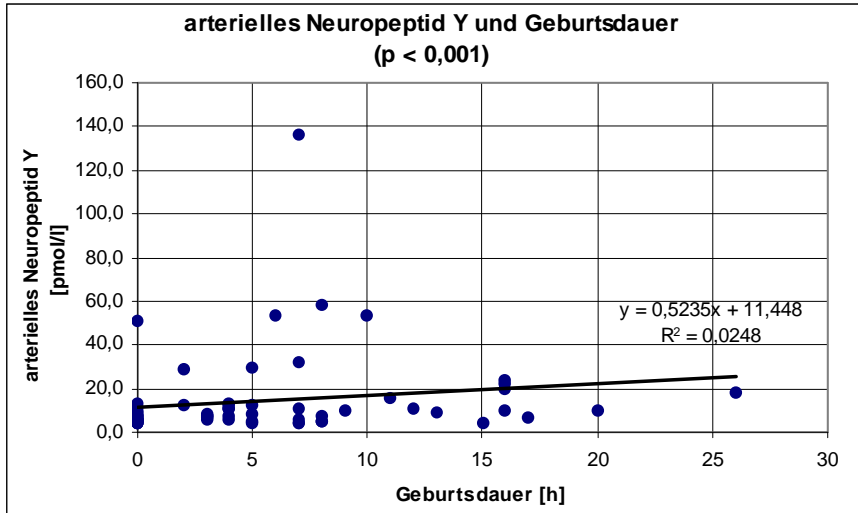


Abb. 3.5: Kindliches arterielles Neuropeptid Y [pmol/l] und Geburtsdauer [h] für das Gesamtkollektiv (n = 65)

Der Zeitpunkt „0 Stunden“ entspricht den primären Sectiones. Hier finden sich überwiegend arterielle Neuropeptid Y-Werte bis zu 13,0 pmol/l.

Bei den übrigen Entbindungen liegen die höchsten arteriellen Neuropeptid Y-Werte im Bereich bis 10 Stunden Geburtsdauer. Das kindliche arterielle Neuropeptid Y steigt bis auf einen Maximalwert von 136,2 pmol/l an. (Hierbei handelt es sich um eine Frühgeburt in der 33. SSW mit grünlichem Fruchtwasser bei vorzeitigem Blasensprung, die spontan entbunden wurde.) Im übrigen wird ein Wert von 60 pmol/l nicht überschritten.

Dauert die Geburt länger als zehn Stunden, so erreichen die kindlichen arteriellen Neuropeptid Y-Werte nur noch ein Maximum von 24,0 pmol/l, in der Mehrzahl liegen die Werte unter 20 pmol/l.

Auffällig ist, daß sich alle kindlichen arteriellen Neuropeptid Y-Werte über 32 pmol/l Frühgeborenen mit unterschiedlichem Geburtsmodus zuordnen lassen.

Auch für das kindliche venöse Neuropeptid Y läßt sich diese Abhängigkeit von der Geburtsdauer aufzeigen, $p < 0,001$.

3.1.2.5 Säure-Basen-Haushalt

pH-Wert

Das kindliche arterielle Neuropeptid Y steht in Beziehung zum kindlichen pH-Wert, $p < 0,02$.

Fällt der pH-Wert unter die Grenze von 7,32 ab, so finden sich deutlich erhöhte Werte für das arterielle Neuropeptid Y. Diese erhöhten Werte reichen in der Regel bis 60 pmol/l. Oberhalb eines pH-Wertes von 7,32 treten überwiegend niedrigere Neuropeptid Y-Werte bis 12 pmol/l auf. Siehe Abb. 3.6:

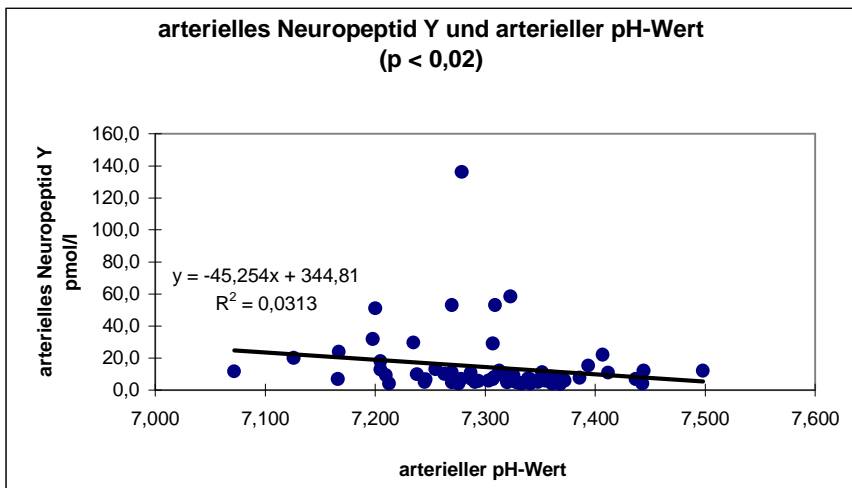


Abb. 3.6: Kindliches arterielles Neuropeptid Y [pmol/l] und kindlicher arterieller pH-Wert des Gesamtkollektivs (n = 65)

Das venöse Neuropeptid Y steht in deutlichem Zusammenhang zum pH-Wert, $p < 0,05$.

Base excess

Das kindliche arterielle Neuropeptid Y korreliert mit dem arteriellen Base excess, $p < 0,001$. Im Bereich von -4,5 bis +4,5 sind die Neuropeptid Y-Werte im wesentlichen kleiner als 12 pmol/l. Liegt der Base excess zwischen -12,6 und -4,5, so erreicht das erhöhte arterielle Neuropeptid Y Maximalwerte bis 60 pmol/l. Siehe Abb. 3.7:

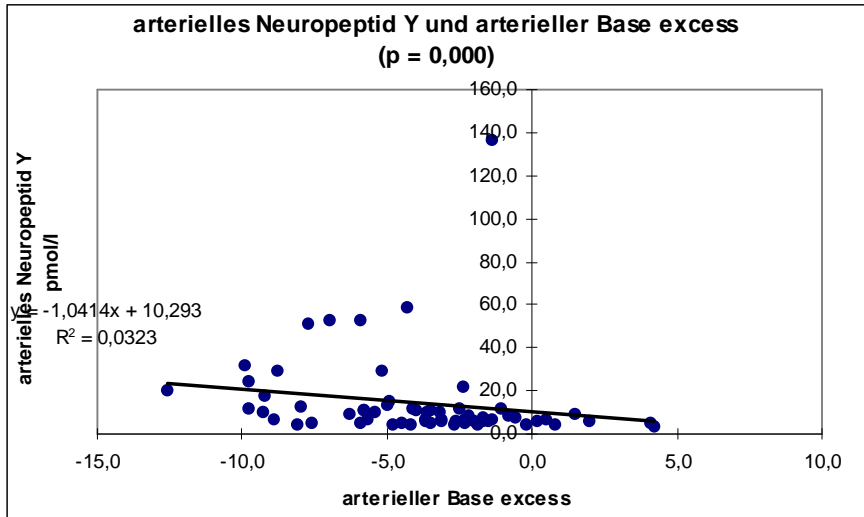


Abb. 3.7: Kindliches arterielles Neuropeptid Y [pmol/l] und arterieller Base excess für das Gesamtkollektiv (n = 64)

Das kindliche venöse Neuropeptid steht in demselben Zusammenhang zum arteriellen Base excess wie das kindliche arterielle Neuropeptid Y, $p < 0,001$.

3.1.3 Mütterliches Neuropeptid Y

Die mütterlichen Neuropeptid Y-Mittelwerte sind insgesamt niedriger als die kindlichen Neuropeptid Y-Werte, vgl. Tab. 3.1. Auch die absoluten kindlichen Werte (Maximum 136,2 pmol/l) liegen deutlich höher als die mütterlichen Werte (Maximum 67,1 pmol/l).

3.1.3.1 Reife und Geburtsmodus

Bezogen auf die Reife des Kindes läßt sich für das Gesamtkollektiv der Mütter kein Unterschied feststellen. Die Mittelwerte von Müttern mit Frühgeborenen (8,8 pmol/l) liegen ähnlich hoch wie die Mittelwerte von Müttern mit Entbindungen am Termin (7,7 pmol/l). Hinsichtlich des Geburtsmodus fällt auf, daß Mütter mit Spontanentbindungen (6,5 pmol/l) tendenziell niedrigere Neuropeptid Y-Mittelwerte haben als Mütter mit primären Sectiones (10,1 pmol/l).

In Tabelle 3.4 findet sich eine Aufgliederung des mütterlichen Neuropeptid Y nach dem Geburtsmodus und der Reife. Es zeigen sich vor allem bei den Müttern von Frühgeborenen mit Spontanentbindung niedrige Neuropeptid Y-Mittelwerte. Die Mittelwerte von Müttern reifgeborener Kinder unterscheiden sich nicht hinsichtlich des Geburtsmodus. Bei den Müttern mit primärer Sectio und Frühgeburt sind die Neuropeptid Y-Mittelwerte dreimal so hoch wie bei Müttern mit Spontanentbindung Frühgeborener.

Neuropeptid Y der Mutter [pmol/l]	Reifgeborene	Frühgeborene
Spontanentbindungen	7,7 (\pm 12,4) n = 26	4,4 (\pm 1,8) n = 16
Primäre Sectio	7,5 (\pm 5,8) n = 23	12,1 (\pm 9,8) n = 31

Tab. 3.4: Mittelwerte für mütterliches Neuropeptid Y [pmol/l] gegliedert nach Geburtsmodus und Reife mit Angabe der Standardabweichung (n = 96)

3.1.3.2 Geburtsdauer

Abb. 3.8 zeigt die Korrelation zwischen dem mütterlichen Neuropeptid Y und der Geburtsdauer, $p < 0,001$. Erhöhte Neuropeptid Y-Werte kommen bei der Geburtsdauer „0 Stunden“ vor, dies entspricht einer primären Sectio. Betrachtet man zum Zeitpunkt „0 Stunden“ die mütterlichen Neuropeptid Y-Werte über 20 pmol/l, so sind von acht Werten sieben Werte Müttern Frühgeborener zuzuordnen. Die überwiegende Zahl der Entbindungen, auch die Mehrzahl der Spontanentbindungen am Termin, überschreiten nicht 10 pmol/l mütterliches Neuropeptid Y.

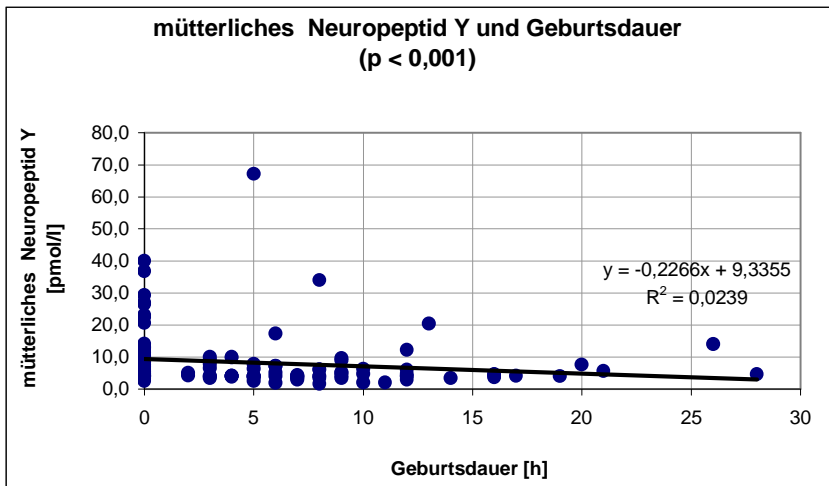


Abb. 3.8: Mütterliches Neuropeptid Y [pmol/l] und Geburtsdauer [h] für das Gesamtkollektiv (n = 126)

3.2 Neuropeptid Y und anerkannte Streßparameter

3.2.1 Katecholamine - Noradrenalin

3.2.1.1 Arteriell und venöses Noradrenalin der Kinder

3.2.1.1.1 Reife

Die kindlichen arteriellen Noradrenalin-Mittelwerte sind bei Frühgeburten deutlich höher als bei Reifgeborenen. Mit $p < 0,05$ erreicht das arterielle Noradrenalin hinsichtlich der Reife das Signifikanzniveau von 5 %.

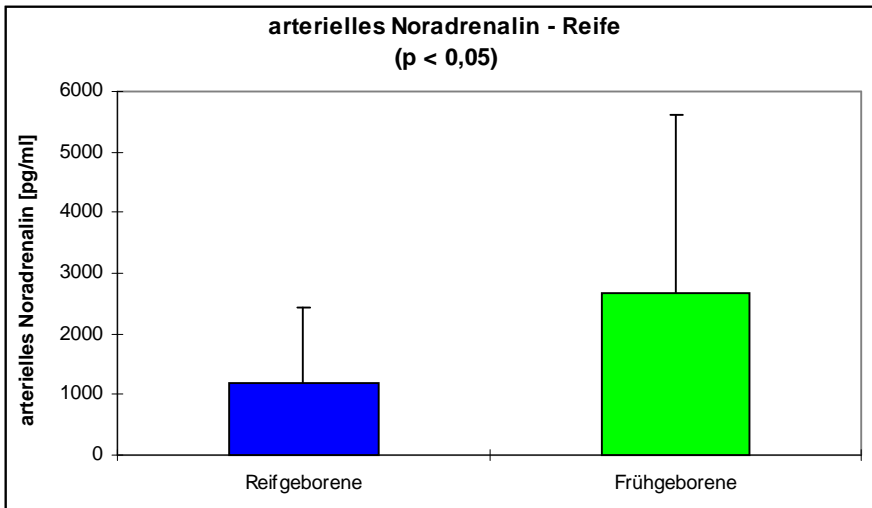


Abb. 3.9: Mittelwerte des kindlichen arteriellen Noradrenalins [pg/ml] für das Gesamtkollektiv mit Angabe der Standardabweichung (n = 56)

3.2.1.1.2 Reife und Geburtsmodus

Bei vaginalen Entbindungen liegen die arteriellen Noradrenalin-Mittelwerte mit 2028 (\pm 2369) pg/ml tendenziell höher als die Mittelwerte bei primären Sectiones 1298 (\pm 1508) pg/ml.

Die Mittelwerte von Frühgeborenen mit Spontanentbindung 3263 (\pm 2985) pg/ml sind doppelt so hoch wie die Mittelwerte von Frühgeborenen mit primärer Sectio 1623 (\pm 2093) pg/ml. Eine Übersicht gibt Abb. 3.10:

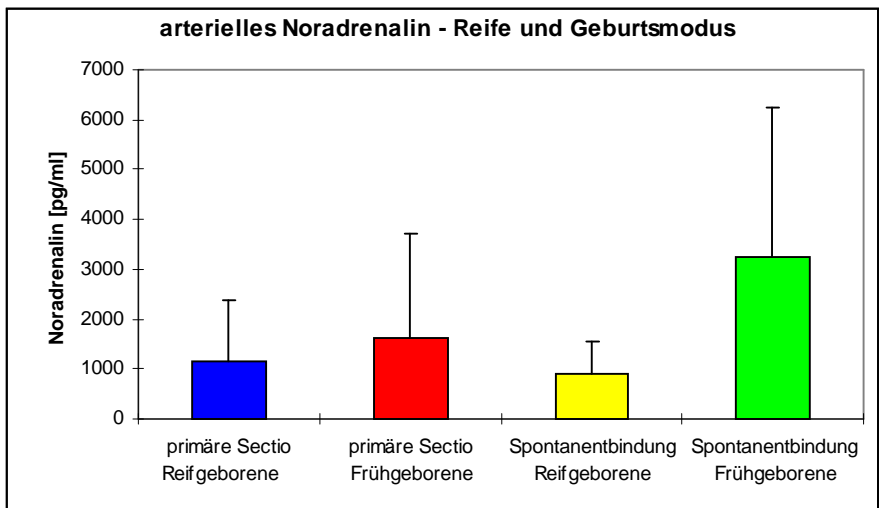


Abb. 3.10: Kindliche arterielle Noradrenalin-Mittelwerte [pg/ml] mit Angabe der Standardabweichung bezogen auf Reife und Geburtsmodus (n = 42)

3.2.1.2 Mütterliches Noradrenalin

Im Gesamtkollektiv haben die Mütter Reifgeborener höhere Noradrenalin-Mittelwerte 449 (\pm 276) pg/ml als die Mütter Frühgeborener 372 (\pm 209) pg/ml.

Zusätzlich zeigen die mütterlichen Noradrenalin-Mittelwerte einen Unterschied hinsichtlich des Geburtsmodus: Mütter mit Spontanentbindungen haben niedrigere Noradrenalin-Mittelwerte als diejenigen mit primärer Sectio.

Die niedrigsten Noradrenalin-Mittelwerte finden sich bei Müttern von Frühgeborenen mit Spontanentbindung. Diese Mittelwerte sind im Durchschnitt nur halb so hoch wie die von Müttern mit primärer Sectio und Frühgeburt. Siehe Tab. 3.5:

Noradrenalin der Mutter [pg/ml]	Reifgeborene	Frühgeborene
Spontanentbindungen	347 (\pm 163) n = 26	244 (\pm 107) n = 16
Primäre Sectio	473 (\pm 317) n = 22	467 (\pm 213) n = 31

Tab. 3.5: Mittelwerte für mütterliches Noradrenalin [pg/ml] gegliedert nach Geburtsmodus und Reife mit Angabe der Standardabweichung (n = 95)

3.2.1.3 Bezug Noradrenalin - Neuropeptid Y

Das kindliche Neuropeptid Y steht arteriell und venös in engem Zusammenhang zum Noradrenalin, $p < 0,001$.

Abb. 3.11 zeigt diesen Zusammenhang für die arteriellen Werte, $p < 0,001$. Die Mehrzahl der kindlichen arteriellen Werte befindet sich für Noradrenalin im Bereich bis 1200 pg/ml, für Neuropeptid Y bis 12,0 pmol/l. Das arterielle Neuropeptid Y erreicht einmalig einen Maximalwert von 136,2 pmol/l, in den übrigen Fällen überschreiten die Werte aber 60 pmol/l nicht. Das arterielle Noradrenalin erreicht maximal 10000 pg/ml. Alle erhöhten Neuropeptid Y-Werte > 29 pmol/l treten ausschließlich bei Frühgeborenen auf – in der überwiegenden Zahl der Fälle bei Spontanentbindungen Frühgeborener.

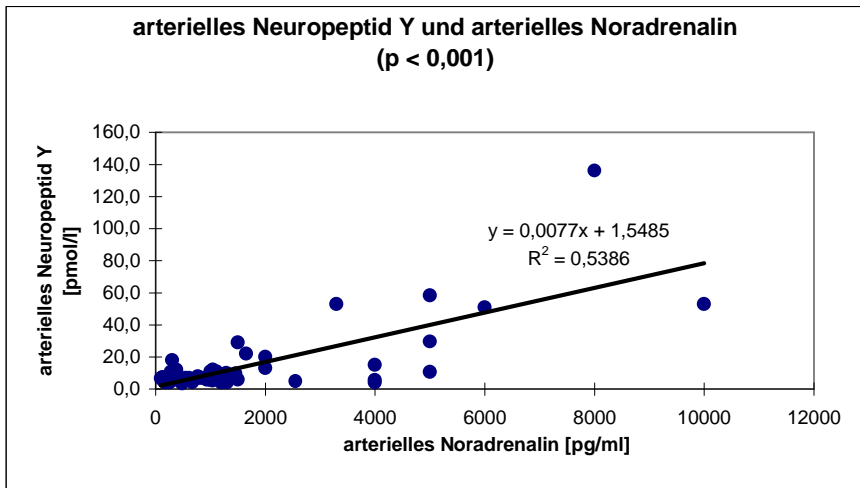


Abb. 3.11: Kindliches arterielles Neuropeptid Y [pmol/l] und kindliches arterielles Noradrenalin [pg/ml] für das Gesamtkollektiv ($n = 50$)

Das mütterliche Neuropeptid Y zeigt einen engen Zusammenhang zum mütterlichen Noradrenalin, $p < 0,001$.

Die Mehrzahl der mütterlichen Neuropeptid Y-Werte liegt im Bereich bis 10 pmol/l. Höhere Neuropeptid Y-Werte finden sich erst ab Noradrenalin-Werten oberhalb von 290 pg/ml. Ab einem Noradrenalin-Wert von 700 pg/ml erreichen die meisten korrespondierenden Neuropeptid Y-Werte mehr als 10 pmol/l. Siehe Abb. 3.12:

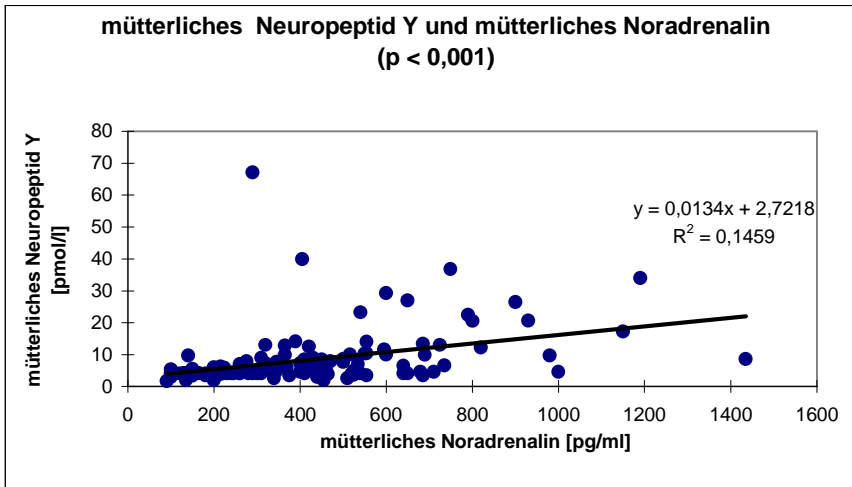


Abb. 3.12: Mütterliches Neuropeptid Y [pmol/l] und Noradrenalin [pg/ml] im Gesamtkollektiv ($n = 123$)

3.2.2 Katecholamine - Adrenalin

3.2.2.1 Arterielles und venöses Adrenalin der Kinder

3.2.2.1.1 Reife

Das kindliche arterielle Adrenalin zeigt einen Unterschied hinsichtlich der Reife. Frühgeborene haben beinahe doppelt so hohe Mittelwerte wie Reifgeborene. Siehe Tab. 3.6:

Adrenalin [pg/ml]	Reifgeborene $n = 34$	Frühgeborene $n = 21$
Kind arteriell	172 (± 196)	318 (± 413)

Tab. 3.6: Kindliche arterielle Adrenalin-Mittelwerte [pg/ml] bezogen auf die Reife mit Angabe der Standardabweichung ($n = 55$)

3.2.2.1.2 Reife und Geburtsmodus

Die kindlichen arteriellen Adrenalin-Mittelwerte sind höher bei Spontanentbindungen. Die höchsten Adrenalin-Mittelwerte finden sich bei Spontanentbindungen Frühgeborener. Diese sind mehr als doppelt so hoch wie die arteriellen Mittelwerte von Kindern mit primärer Sectio. Eine Darstellung für die arteriellen Adrenalin-Mittelwerte gibt Abb. 3.13:

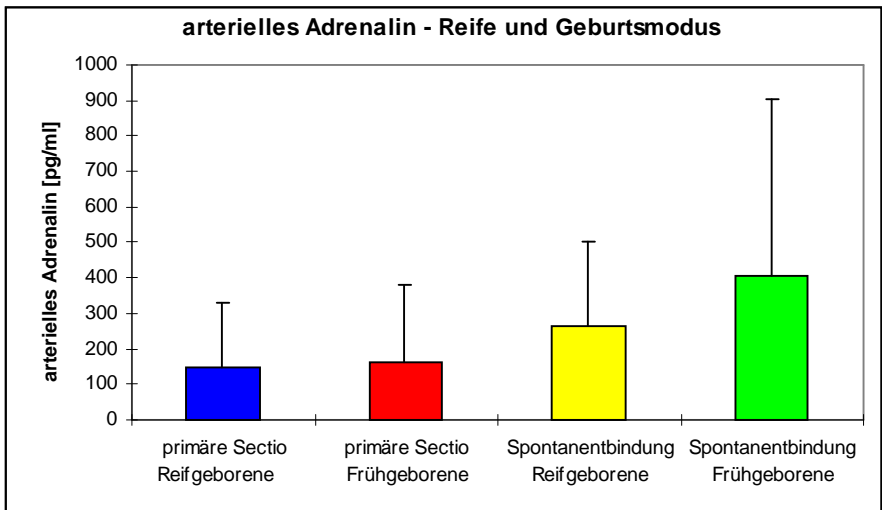


Abb. 3.13: Kindliche arterielle Adrenalin-Mittelwerte [pg/ml] gegliedert nach Geburtsmodus und Reife mit Angabe der Standardabweichung (n = 42)

3.2.2.2 Mütterliches Adrenalin

Die Mittelwerte des mütterlichen Adrenalins unterscheiden sich hinsichtlich des Geburtsmodus. Bei Müttern mit primärer Kaiserschnittentbindung liegen die Adrenalin-Mittelwerte tendenziell höher als bei Müttern mit Spontanentbindung. In der Gruppe der primären Sectiones zeigt sich kein Unterschied hinsichtlich der Reife. Die niedrigsten Mittelwerte finden sich in bei Müttern mit Spontanentbindung und Frühgeburt. Siehe Tab. 3.7:

Adrenalin der Mutter [pg/ml]	Reifgeborene	Frühgeborene
Spontanentbindungen	132 (\pm 91) n = 26	72 (\pm 28) n = 16
Primäre Sectio	172 (\pm 172) n = 22	183 (\pm 159) n = 31

Tab. 3.7: Mütterliche Adrenalin-Mittelwerte [pg/ml] gegliedert nach Geburtsmodus und Reife mit Angabe der Standardabweichung (n = 95)

3.2.2.3 Bezug Adrenalin - Neuropeptid Y

Das kindliche arterielle Adrenalin korreliert mit dem arteriellen Neuropeptid Y, $p < 0,001$.

Bis zu einem Adrenalin Wert von 200 pg/ml steigt das arterielle Neuropeptid Y nicht über 20 pmol/l. Mit dem Anstieg des Adrenalins > 200 pg/ml erhöhen sich auch die Neuropeptid Y-Werte in der Regel bis auf 60 pmol/l, in einem Ausnahmefall sogar auf 136,2 pmol/l.

Vgl. Abb. 3.14:

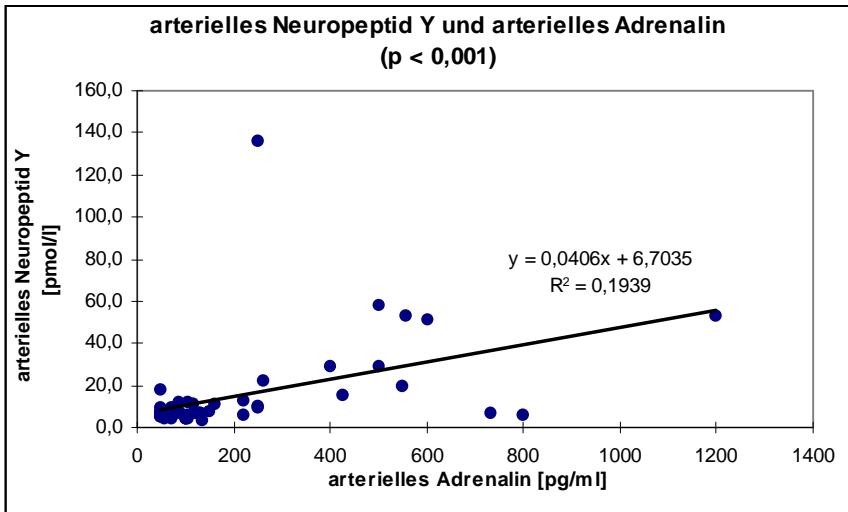


Abb. 3.14: Kindliches arterielles Neuropeptid Y [pmol/l] und Adrenalin [pg/ml] für das Gesamtkollektiv (n = 50)

Das kindliche venöse Adrenalin steht in Zusammenhang zum kindlichen venösen Neuropeptid Y, $p < 0,001$.

Das mütterliche Adrenalin zeigt einen Bezug zum kindlichen arteriellen Neuropeptid Y. Je niedriger das mütterliche Adrenalin ist, desto höher sind die kindlichen Neuropeptid Y-Werte. Siehe Abb. 3.15:

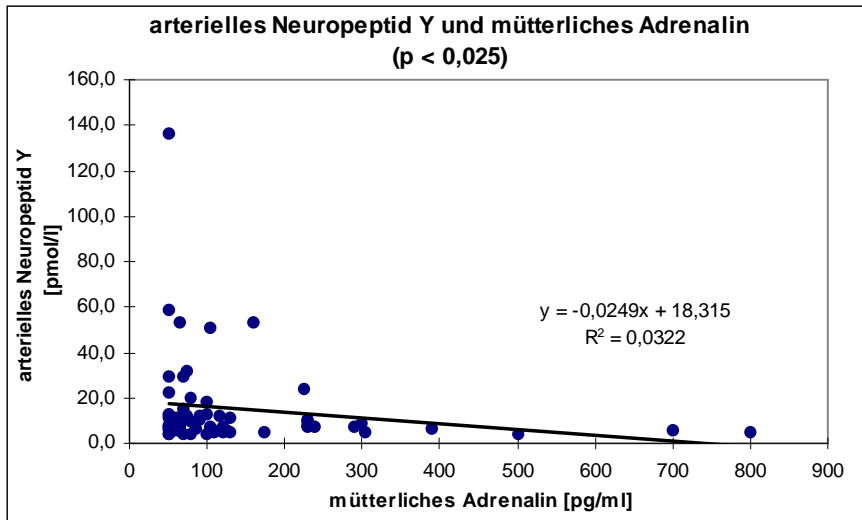


Abb. 3.15: Kindliches arterielles Neuropeptid Y [pmol/l] und mütterliches Adrenalin [pg/ml] im Gesamtkollektiv (n = 62)

3.2.3 Atriales natriuretisches Peptid

3.2.3.1 Arteriell atriales natriuretisches Peptid der Kinder

3.2.3.1.1 Reife

Die kindlichen arteriellen Mittelwerte des atrialen natriuretischen Peptids unterscheiden sich hinsichtlich der Reife. Die Mittelwerte der Frühgeborenen liegen mit $47,7 (\pm 43,2)$ pmol/l tendenziell höher als die Mittelwerte von Reifgeborenen $32,8 (\pm 20,1)$ pmol/l.

Siehe Tab. 3.8:

Atriales natriuretisches Peptid [pmol/l]	Reifgeborene	Frühgeborene
Kind arteriell	$32,8 (\pm 20,1)$ n = 24	$47,7 (\pm 43,2)$ n = 10

Tab. 3.8: Mittelwerte des kindlichen arteriellen atrialen natriuretischen Peptids [pmol/l] gegliedert nach Geburtsmodus und Reife mit Angabe der Standardabweichung für das Gesamtkollektiv (n = 34)

3.2.3.1.2 Reife und Geburtsmodus

Nach Unterteilung der kindlichen atrialen natriuretischen Peptid-Mittelwerte in Geburtsmodus und Reife sind die Mittelwerte in allen Gruppen etwa gleich hoch. Die Gruppe der Frühgeborenen mit primärer Sectio (n = 1!) wird der Vollständigkeit halber mit angegeben. Siehe Tab. 3.9:

Arteriell atriales natriuretisches Peptid der Kinder [pmol/l]	Reifgeborene	Frühgeborene
Spontanentbindungen	34,5 (\pm 29,4) n = 7	37,5 (\pm 18,3) n = 5
Primäre Sectio	38,2 (\pm 17,9) n = 10	162,0 n = 1

Tab. 3.9: Kindliche arterielle atriale natriuretische Peptid-Mittelwerte [pmol/l] gegliedert nach Geburtsmodus und Reife mit Angabe der Standardabweichung (n = 23)

3.2.3.2 Mütterliches atriales natriuretisches Peptid

Für die mütterlichen atrialen natriuretischen Peptid-Mittelwerte gibt es hinsichtlich der Reife und des Geburtsmodus keine wesentlichen Unterschiede in den einzelnen Gruppen. Lediglich die Mütter von Frühgeborenen mit Spontanentbindung zeigen im Vergleich zu den übrigen Mittelwerten eine leichte Erhöhung ohne Signifikanz. Vgl. Tab. 3.10:

Atriales natriuretisches Peptid der Mutter [pmol/l]	Reifgeborene	Frühgeborene
Spontanentbindungen	28,7 (\pm 12,6) n = 20	41,5 (\pm 20,2) n = 26
Primäre Sectio	27,2 (\pm 10,9) n = 22	29,8 (\pm 13,2) n = 31

Tab. 3.10: Mittelwerte des mütterlichen atrialen natriuretischen Peptids [pmol/l] gegliedert nach Geburtsmodus und Reife mit Angabe der Standardabweichung für das Gesamtkollektiv (n = 89)

3.2.3.3 Bezug atriales natriuretisches Peptid - Neuropeptid Y

Weder das kindliche arterielle noch das kindliche venöse Neuropeptid Y zeigt einen Zusammenhang zum kindlichen atrialen natriuretischen Peptid, $p = 0,823$. Auch für das mütterliche atriale natriuretische Peptid findet sich keine Korrelation zum Neuropeptid Y.

3.2.3.4 Bezug atriales natriuretisches Peptid - Noradrenalin

Das kindliche arterielle Noradrenalin steht in Beziehung zum kindlichen arteriellen atrialen natriuretischen Peptid, $p < 0,001$.

3.2.4 Plasmareninaktivität

3.2.4.1 Venöse Plasmareninaktivität der Kinder

Für die Plasmareninaktivität werden nur die kindlichen venösen Ergebnisse beschrieben, da in der arteriellen Gruppe der Stichprobenumfang zu gering ist.

3.2.4.1.1 Reife

Im Gesamtkollektiv erreichen die Mittelwerte von Frühgeborenen $6,6 (\pm 6,9)$ ng/ml/h tendenziell höhere Werte als die von Reifgeborenen $4,1 (\pm 4,3)$ ng/ml/h.

Siehe Abb. 3.16:

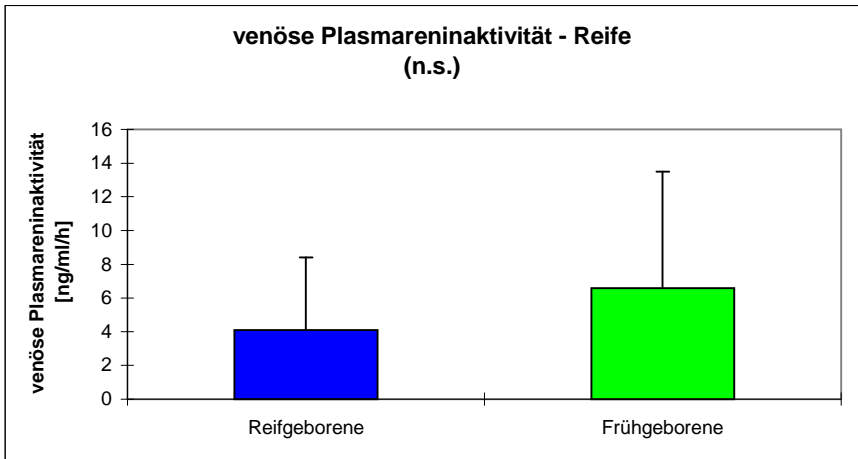


Abb. 3.16: Mittelwerte der kindlichen venösen Plasmoreninaktivität [ng/ml/h], bezogen auf die Reife mit Angabe der Standardabweichung, keine Signifikanz, (n = 107)

3.2.4.1.2 Reife und Geburtsmodus

Tabelle 3.11 gibt die Unterteilung nach Geburtsmodus und Reife wieder. Es zeigt sich, daß in der Gruppe der Frühgeborenen diejenigen mit Spontanentbindungen erhöhte Mittelwerte aufweisen. Diese sind mit 9,9 (\pm 9,7) ng/ml/h doppelt so hoch wie die Mittelwerte der anderen Gruppen, in denen sich kein Unterschied aufzeigen läßt.

Venöse Plasmoreninaktivität der Kinder [ng/ml/h]	Reifgeborene	Frühgeborene
Spontanentbindungen	4,0 (\pm 2,8) n = 26	9,9 (\pm 9,7) n = 14
Primäre Sectio	3,8 (\pm 5,8) n = 22	4,5 (\pm 4,5) n = 17

Tab. 3.11: Mittelwerte für die kindliche venöse Plasmoreninaktivität [ng/ml/h] gegliedert nach Reife und Geburtsmodus mit Angabe der Standardabweichung (n = 79)

3.2.4.2 Bezug Plasmareninaktivität - Neuropeptid Y

Das venöse Neuropeptid Y des Kindes steht in einem Zusammenhang zur Plasmareninaktivität, $p < 0,001$. Siehe Abb. 3.17:

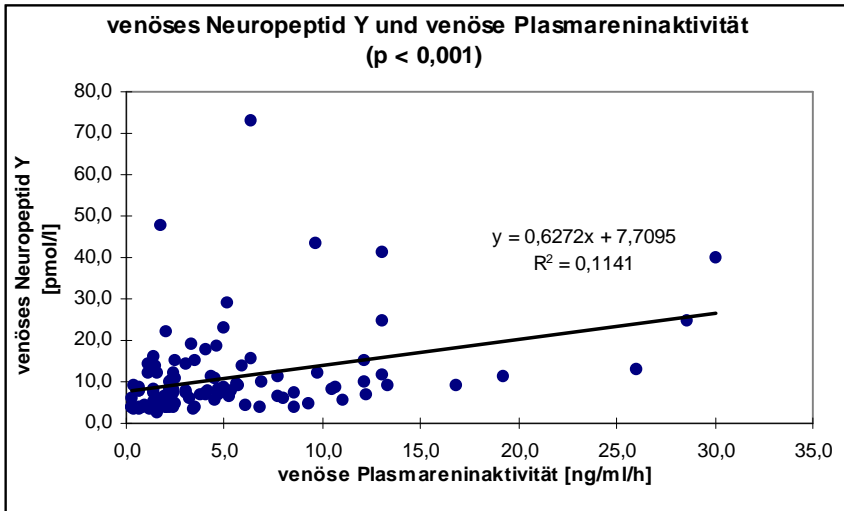


Abb. 3.17: Kindliches venöses Neuropeptid Y [pmol/l] und Plasmareninaktivität [ng/ml/h] für das Gesamtkollektiv, (n = 105)

3.2.4.3 Bezug Plasmareninaktivität - Noradrenalin

Die kindlichen venösen Noradrenalin-Werte stehen in Beziehung zur kindlichen venösen Plasmareninaktivität, $p < 0,025$.

3.2.5 Antidiuretisches Hormon

3.2.5.1 Venöses antidiuretisches Hormon der Kinder

Beim antidiuretischen Hormon werden nur die kindlichen venösen Ergebnisse beschrieben, da der Stichprobenumfang der arteriellen Gruppe zu gering ist.

3.2.5.1.1 Reife

Die Frühgeborenen weisen viermal so hohe Mittelwerte des antidiuretischen Hormons auf wie die Reifgeborenen. Siehe Tab. 3.12:

Antidiuretisches Hormon [pg/ml]	Reifgeborene	Frühgeborene
Kind venös	12,3 (\pm 16,8) n = 55	52,0 (\pm 97,2) n = 35

Tab. 3.12: Mittelwerte des kindlichen venösen antidiuretischen Hormons [pg/ml] bezogen auf die Reife mit Angabe der Standardabweichung (n = 90)

3.2.5.1.2 Reife und Geburtsmodus

Abb. 3.18 gibt eine Übersicht hinsichtlich der Reife und des Geburtsmodus. Die höchsten venösen antidiuretischen Hormon-Mittelwerte finden sich mit 63,3 (\pm 51,4) pg/ml in der Gruppe der Spontanentbindungen bei Frühgeburt. Diese sind mit 23,7 (\pm 13,8) pg/ml etwa dreimal so hoch wie die Mittelwerte von Reifgeborenen mit Spontanentbindung. Die kindlichen antidiuretischen Hormon-Mittelwerte von Entbindungen durch primäre Sectio, unabhängig von der Reife, liegen deutlich unter den Mittelwerten bei Spontanentbindungen. Die niedrigsten Werte treten bei primärer Sectio von Frühgeborenen auf.

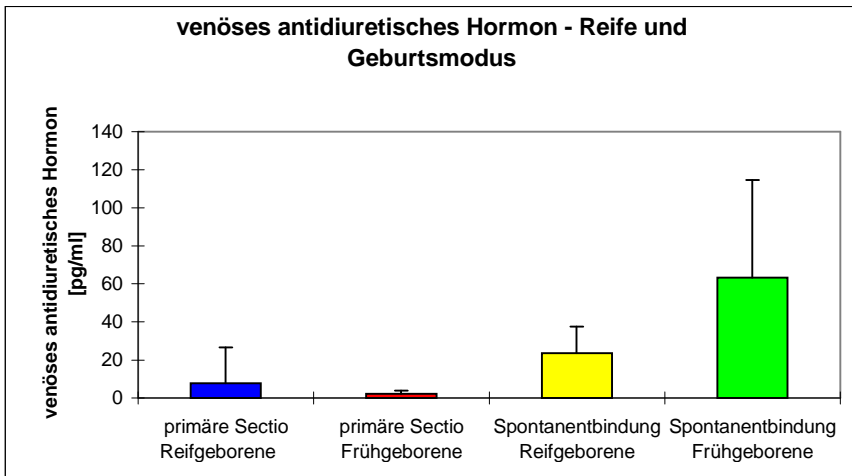


Abb. 3.18: Kindliche antidiuretische Hormon-Mittelwerte [pg/ml] gegliedert nach Geburtsmodus und Reife mit Angabe der Standardabweichung (n = 72)

3.2.5.2 Bezug antidiuretisches Hormon - Neuropeptid Y

Das antidiuretische Hormon steht in Zusammenhang zum kindlichen arteriellen, $p < 0,015$, und venösen, $p < 0,001$, Neuropeptid Y. Siehe Abb. 3.19 (Ein Wertepaar mit einem antidiuretischen Hormon von 492,2 pg/ml und 15,7 pmol/l Neuropeptid Y wurde der Übersichtlichkeit halber bei der Gestaltung des Diagramms nicht mit dargestellt. Es handelt sich um ein männliches Neugeborenes, 2170 g, der 36. Schwangerschaftswoche mit sekundärer Sectio caesarea):

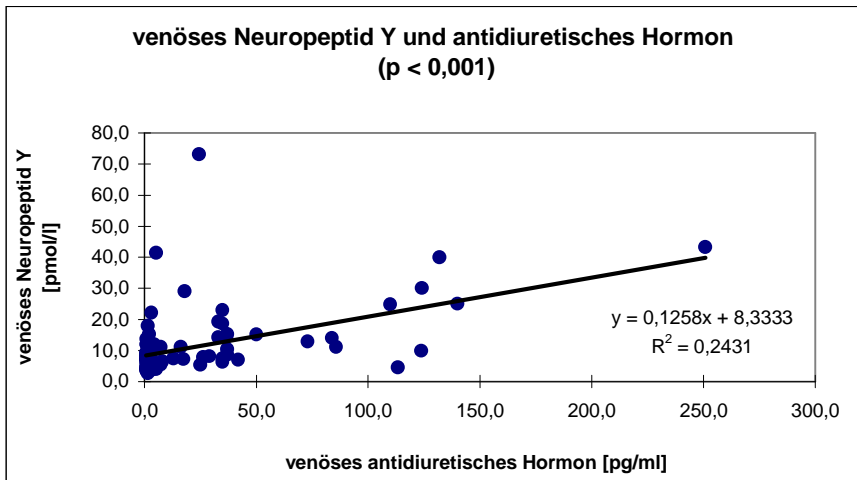


Abb. 3.19: Kindliches Neuropeptid Y [pmol/l] und antidiuretisches Hormon [pg/ml] für das Gesamtkollektiv (n = 87)

3.2.5.3 Bezug antidiuretisches Hormon - Noradrenalin

Das kindliche venöse antidiuretische Hormon steht in linearem Zusammenhang zum Noradrenalin, $p < 0,002$.

3.2.6 CTG-Score

Der CTG-Score ist unabhängig vom Schwangerschaftsalter.

Die Untersuchung hinsichtlich des Geburtsmodus zeigt, daß bei primären Sectiones die höchsten CTG-Score-Mittelwerte erreicht werden. Die Mittelwerte von Spontanentbindungen liegen niedriger, die niedrigsten Mittelwerte werden bei sekundären Sectiones erreicht.

3.2.6.1 Bezug CTG-Score - Neuropeptid Y

Das Neuropeptid Y zeigt keinen Zusammenhang zum CTG-Score.

Das kindliche venöse Neuropeptid Y erreicht statistisch lediglich einen Wert von 0,101. Mit 0,344 verfehlt auch das kindliche arterielle Neuropeptid Y die statistische Signifikanzgrenze von 5 %. Siehe Abb. 3.20:

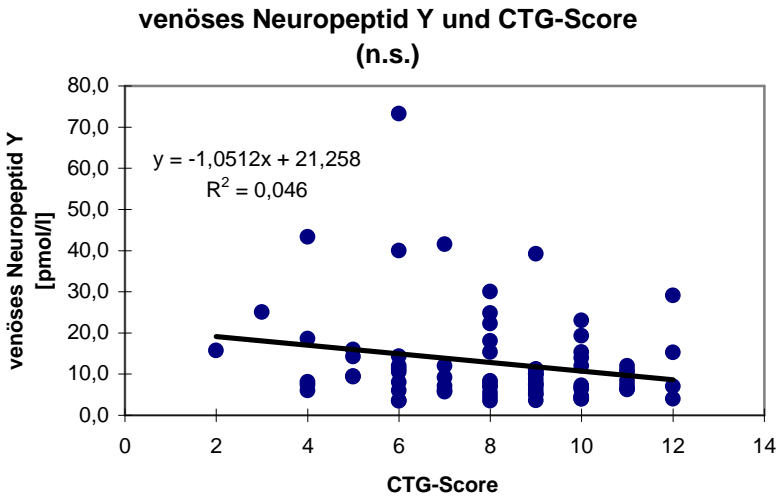


Abb. 3.20: Kindliches venöses Neuropeptid Y [pmol/l] und CTG-Score für das Gesamtkollektiv (n = 77)

3.2.6.2 Bezug CTG-Score - Noradrenalin

Ein Zusammenhang besteht zwischen dem CTG-Score und dem Noradrenalin: Das kindliche venöse Noradrenalin ist umgekehrt proportional zum CTG-Score, $p < 0,004$.

Kindliche Noradrenalin-Werte $\cdot 2200$ pg/ml kommen nur bei niedrigem CTG-Score ≤ 5 vor. Steigt der CTG-Score an, so finden sich nur noch niedrigere Noradrenalin-Werte. Vgl. Abb. 3.21:

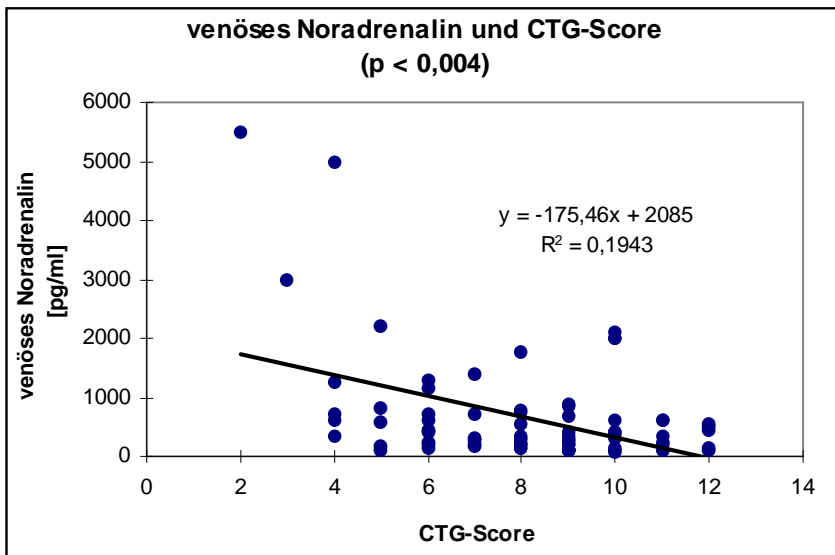


Abb. 3.21: Kindliches venöses Noradrenalin [pg/ml] und CTG-Score für das Gesamtkollektiv (n = 78)

3.2.7 Apgar-Index

3.2.7.1 Bezug Apgar-Index - Neuropeptid Y

Weder das kindliche arterielle noch das kindliche venöse Neuropeptid Y zeigt eine Korrelation mit dem Apgar-Index.

Das mütterliche Neuropeptid Y steht in Zusammenhang mit den kindlichen Apgar-Werten. Beim 1-Minuten-Apgar ist $p < 0,007$.

Im Gesamtkollektiv bewegt sich der 1-Minuten-Apgar zwischen 4 und 9. (In einem Fall kam ein 1-Minuten-Apgar-Wert von 1 vor. Bei diesem Kind wurde eine primäre Sectio am Termin wegen eines pathologischen CTGs durchgeführt. Zusätzlich lag ein mütterlicher Typ 1 Diabetes vor. Das Geburtsgewicht betrug 5230 g. Schon der 5-Minuten-Apgar-Wert zeigte mit 7 eine deutliche Besserung des kindlichen Befindens an. Der 10-Minuten-Apgar-Wert war 9.)

Bei dem 5-Minuten- Apgar zeigt sich dieser Zusammenhang mit $p < 0,05$; auch der 10-Minuten-Apgar weist die oben beschriebene Korrelation auf, $p < 0,01$.

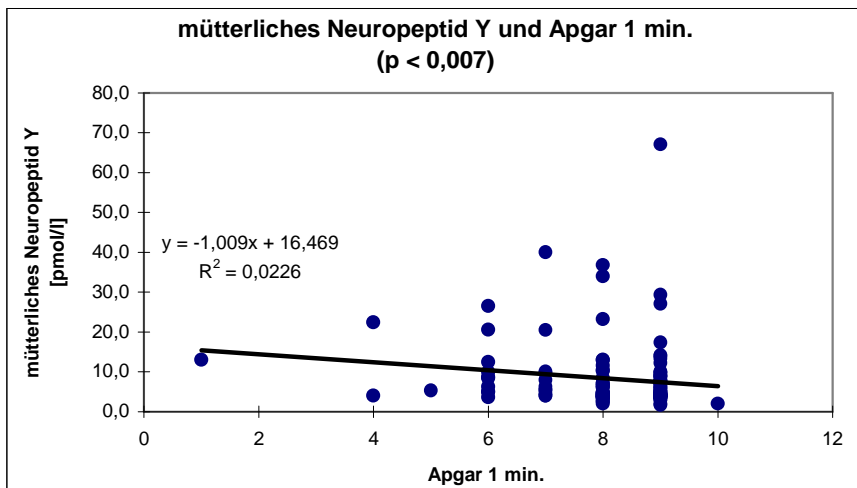


Abb. 3.22: Mütterliches Neuropeptid Y [pmol/l] und 1-Minuten-Apgar-Wert für das Gesamtkollektiv ($n = 126$)

3.2.7.2 Bezug Apgar-Index - Noradrenalin

Ein Zusammenhang zwischen dem Apgar-Index und Noradrenalin läßt sich weder für die kindlichen noch für die mütterlichen Werte aufzeigen.

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht den Stellenwert des Neuropeptid Y als Streßparameter unter der Geburt bei früh- und reifgeborenen Kindern. Von besonderem Interesse ist, ob die Frühgeborenen schon in der Lage sind, adäquat auf den Streß unter der Geburt zu reagieren und ob sich Unterschiede aufgrund des Geburtsmodus aufzeigen lassen?

Produzieren die Kinder unter der Geburt „eigene“ Streßhormone oder erhalten sie diese von der Mutter? Insbesondere stellt sich die Frage, ob das Neuropeptid Y in bezug auf den Geburtsstreß als eigenständiger Parameter für den kindlichen Streß zu werten ist und in welcher Relation es zu anerkannten Streßparametern steht.

Dazu wurde kindliches Nabelschnurblut und mütterliches venöses Blut unmittelbar nach der Geburt entnommen. Um die Herkunft der kindlichen Streßhormone zu klären, wurde getrennt arterielles und venöses Nabelschnurblut untersucht. Aufgrund der limitierten Menge insbesondere des arteriellen Nabelschnurblutes ergab sich bereits im Vorversuch die Notwendigkeit, eine Rangfolge der zu bestimmenden Parameter aufzustellen. Vorrangig wurden das Neuropeptid Y, die Katecholamine und der Säure-Basen-Status behandelt.

Ferner wurde eine Auswahl anerkannter Streßparameter zur Einstufung des Neuropeptid Y bestimmt. Zu diesem Zweck dienten Hormone wie die Katecholamine, das atriale natriuretische Peptid, die Plasmareninaktivität und das antidiuretische Hormon. Weiterhin wurden zwei Bewertungssysteme mit aufgenommen, die den kindlichen Streß vor und nach der Geburt beschreiben: der CTG-Score und der Apgar-Index.

PORTRAIT - NEUROPEPTID Y

Neuropeptid Y ist ein Peptidhormon, das aus 36 Aminosäuren besteht. Es wurde 1980 von TATEMOTO und MUTT entdeckt [155] und 1982 von TATEMOTO et al. aus Schweinegehirnen isoliert [154, 156]. Neuropeptid Y bildet gemeinsam mit dem intestinalen Peptidhormon PYY und dem pankreatischen Hormon pankreatisches Polypeptid (PP) die PP-Familie, die alle einen COOH-Tyrosyl-Amin-Rest und einen N-terminalen Rest haben sowie eine ähnliche dreidimensionale Struktur. Aufgrund der ähnlichen biochemischen Struktur dieser Familie kann es zu Kreuzreaktionen beim Nachweis der einzelnen

Polypeptide kommen [97, 154]. Der amidierte COOH-Rest ist u. a. entscheidend für die biologische Aktivität des Neuropeptid Y [4].

Hohe Konzentrationen des Neuropeptid Y werden beim Menschen im zentralen und peripheren Nervensystem gefunden, ebenso im Nebennierenmark, in sympathischen Ganglien, in adrenergen Neuronen des sympathischen Nervensystems und in nicht-adrenergen Neuronen z.B. des Gastrointestinaltraktes [96, 5, 95, 152].

Neuropeptid Y wird zusammen mit Noradrenalin in Vesikeln sympathischer Neuronen gespeichert und gemeinsam mit Noradrenalin in den synaptischen Spalt freigesetzt [96, 94, 152, 98, 120]. Die periphere sympathische Wirkung des Neuropeptid Y erfolgt durch Bindung an einen spezifischen Neuropeptid Y-Rezeptor mit nachfolgender Kontraktion des glatten Gefäßmuskels [5, 152]. Das Neuropeptid Y ist, insbesondere in höherer Dosierung, ein potenter Vasokonstriktor [152, 5, 94, 98]. Es moduliert weiterhin die Katecholaminwirkung: Einerseits verstärkt das Neuropeptid Y postsynaptisch die vasokonstriktorische Wirkung von Noradrenalin [93, 98], andererseits hemmt es präsynaptisch die durch nervale Stimulation bedingte Freisetzung von Noradrenalin aus den Nervenendigungen [167, 12, 152, 98].

Das Neuropeptid Y potenziert Noradrenalin und Angiotensin II hinsichtlich des vasokonstriktorischen Effekts und des Blutdruckanstiegs [181, 12]. Angiotensin II wiederum erleichtert die Sekretion von Neuropeptid Y [167].

Am Herzen übt Neuropeptid Y eine direkt negativ inotrope Wirkung auf die Myozyten des Ventrikels aus [126]. Im Bereich der Koronargefäße finden sich Neuropeptid Y-haltige Fasern [95, 152]. Im Tierexperiment an der Katze konnten LUNDBERG et al. bei intravenöser Injektion von Neuropeptid Y einen lang anhaltenden Anstieg des systemischen arteriellen Blutdrucks erzeugen und in höherer Dosierung auch eine leichte Bradykardie auslösen [96].

TATEMOTO hat bereits bei der Isolierung des Neuropeptid Y aus Gehirnen von Schweinen auf die weite Verbreitung desselben im Gehirn hingewiesen [156].

ADRIAN et al. haben Neuropeptid Y im menschlichen Gehirn nachgewiesen, vor allem in den Basalganglien und der Amygdala. Insgesamt zeigt das Neuropeptid Y eine weite Verbreitung im Gehirn und scheint von grundlegender Bedeutung für die menschliche

Bewegungsfunktion zu sein. Möglicherweise nimmt es, aufgrund des Verteilungsmusters insbesondere auch im Bereich des extrapyramidalen Systems, die Funktion eines Neurotransmitters oder eines Neuromodulators wahr [2]. HÖKFELT et al. können eine Co-Existenz des Neuropeptid Y mit Katecholaminen in Neuronen des menschlichen Gehirns, z.B. im Bereich der Medulla oblongata, aufzeigen [67].

RASCHER et al. verwenden Neuropeptid Y als sensitiven Marker für das kindliche Neuroblastom [135]. Auch beim bilateralen adrenalen Phäochromozytom wurde das Neuropeptid Y als Verlaufparameter nach operativer Tumorentfernung beim Kind erfolgreich neben dem Tumormarker Noradrenalin eingesetzt [36]. Eine ähnliche Arbeit zum Phäochromozytom findet sich bei TABARIN et al. für Erwachsene [153]. Neuropeptid Y ist bei Jugendlichen mit primärem (essentiell) Hypertonus erhöht [87].

Neuropeptid Y wurde auch im menschlichen Genitale nachgewiesen: Arteria uterina, Ovar, Tuba uterina, Zervix und Vagina enthalten hohe Konzentrationen von Neuropeptid Y [74, 95]. Mit Erreichen der 25. Schwangerschaftswoche läßt sich Neuropeptid Y in menschlichen männlichen und weiblichen Keimdrüsen des Feten nachweisen und nimmt möglicherweise Einfluß auf deren Entwicklung [73].

Eine hohe Konzentration von Neuropeptid Y-haltigen Nerven wurde in Verbindung mit Blutgefäßen beobachtet, wobei einige Nerven (beispielsweise im Eileiter oder im Myometrium) allerdings auch mit nichtgefäßhaltiger glatter Muskulatur assoziiert waren. Neuropeptid Y übt am Gefäßsystem einen direkten vasokonstriktorischen Effekt auf kleine Arterien aus und hat zusätzlich einen additiven Effekt gemeinsam mit Noradrenalin. Ein direkter Einfluß auf die glatte Muskulatur konnte nicht nachgewiesen werden. JÖRGENSEN et al. schließen daraus, daß das Neuropeptid Y an der Regulation des Blutflusses im weiblichen Genitale beteiligt ist [74].

Interessanterweise finden FRIED et al. eine signifikante Verminderung der im Myometrium enthaltenden Konzentrationen für Neuropeptid Y und Noradrenalin in der Schwangerschaft und vermuten durch die herabgesetzte neuronale Kontrolle u.a. eine Verhinderung der vorzeitigen Wehentätigkeit. Bei Schwangeren mit Präeklampsie sind die Werte für Neuropeptid Y und Noradrenalin hingegen erhöht [46]. FRIED und SAMUELSON können keinen direkten Effekt des Neuropeptid Y auf Arterien im weiblichen Genitale feststellen, jedoch einen Effekt auf die Vena ovarica und die Vena uterina im Sinne einer

Tonuserhöhung und einer Triggerung spontaner Kontraktionen. Weiterhin potenziert das Neuropeptid Y Noradrenalin-induzierte Kontraktionen [47]. NORSTRÖM et al. berichten im Bereich der menschlichen Cervix über eine Erhöhung des Noradrenalineffekts durch Neuropeptid Y, das allein keinen Einfluß auf die Kontraktilität aufweist [111].

Während PETRAGLIA et al. Neuropeptid Y in der menschlichen Plazenta nachweisen und eine sezernierende Funktion der Plazenta für Neuropeptid Y beschreiben [122], finden GRAF et al. das Neuropeptid Y nur in Deziduazellen [56]. Neuere Studien diskutieren eine Beteiligung des Neuropeptid Y und des vasoaktiven intestinalen Polypeptids (VIP) an der Entstehung der vorzeitigen Wehentätigkeit bei Frühgeburtlichkeit. Beide Polypeptide führen zu einem Anstieg der Prostaglandine E₂ in Amnionzellkulturen [139].

Untersuchungen von LUNDBERG et al. 1986 und LIN et al. 1991 weisen auf einen Stellenwert des Neuropeptid Y als Streßparameter unter der Geburt hin [91, 88].

ARTERIOVENÖSE DIFFERENZ

Bei der Untersuchung der arteriovenösen Differenz finden sich in der vorliegenden Arbeit signifikant höhere Werte für das arterielle im Vergleich zum venösen Neuropeptid Y. Dies läßt auf einen fetalen Ursprung des Hormons schließen.

Eine besonders hohe arteriovenöse Differenz findet sich bei Frühgeborenen. In diesem Kollektiv tritt die höchste arteriovenöse Differenz bei Spontanentbindungen auf.

Die mütterlichen Neuropeptid Y-Mittelwerte liegen in der vorliegenden Arbeit unterhalb der kindlichen Werte. Dies steht in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von KOKOT et al., die deutlich höhere Nabelschnurwerte des Neuropeptid Y gegenüber den mütterlichen Werten nachweisen können [78]. Die Neuropeptid Y-Werte im arteriellen Nabelschnurblut erreichen somit die höchsten Werte und stellen sich als unabhängig von den mütterlichen Werten dar. Die mütterlichen Einflüsse auf das Kind sind für das Neuropeptid Y im Vergleich zum Noradrenalin primär nicht nachweisbar oder leisten keinen Beitrag zur Erklärung der kindlichen venösen Blutwerte. Daher werden in der vorliegenden Arbeit die mütterlichen und kindlichen Neuropeptid Y-Werte als unabhängig voneinander betrachtet. Die kindlichen arteriellen Werte werden als vom Kind stammend (plazentarer Kreislauf), soweit dies aufgrund des Stichprobenumfangs möglich ist, bevorzugt betrachtet.

In Zusammenhang mit der Barrierefunktion der Plazenta für Polypeptide wurden in der Literatur u.a. Glukagon und ACTH untersucht:

Versuche von ADAM et al. in der Frühschwangerschaft zeigen keine rasche Plazentapassage für Glukagon auf. Dies wird diskutiert in Zusammenhang mit der Barrierefunktion der Plazenta für Polypeptide [1]. Auch das adrenocorticotrope Hormon zeigt hinsichtlich der Plazentapassage keinen signifikanten Transfer [106, 174].

Die arteriovenöse Differenz für die Katecholamine ist bekannt und wurde bereits häufig beschrieben [82, 64, 39, 147, 110, 132, 14]. Das vom Kind kommende arterielle Nabelschnurblut wird deshalb in vielen Arbeiten für die Untersuchungen zugrunde gelegt [110, 91, 119, 82, 39]. Da Noradrenalin mit Neuropeptid Y zusammen in sympathischen Neuronen gespeichert und ausgeschüttet wird [92], wurde die arteriovenöse Differenz des Noradrenalins in der vorliegenden Arbeit mit berücksichtigt: Arteriell und venöses Noradrenalin im Nabelschnurblut korrelieren hier sehr eng miteinander.

In der vorliegenden Untersuchung steht das kindliche venöse Noradrenalin in engem Bezug zu den mütterlichen Werten. Eine Plazentapassage des Noradrenalins kann somit nicht ausgeschlossen werden. Katecholamine passieren die Plazenta leicht, so daß die Möglichkeit eines mütterlichen Einflusses besteht. Dieser wird jedoch meist als vernachlässigbar angesehen [82]. In der Arbeit von LAGERCRANTZ und BISTOLETTI hatten die Kinder wesentlich höhere Katecholamin-Werte als die Mütter, eine Korrelation zwischen Mutter und Kind konnte nicht nachgewiesen werden [82]. BADER et al. werten die stark erhöhten Konzentrationen der Katecholamine im Nabelschnurblut als fetalen Ursprungs [14].

Auch in der vorliegenden Arbeit finden sich arteriell 4-fach erhöhte arterielle Noradrenalin-Werte im Vergleich zur Mutter.

Die Tatsache, daß in früheren Arbeiten bis zu 10-fach höhere arterielle Nabelschnurwerte für Katecholamine im Vergleich zur Mutter gefunden wurden, weist ebenfalls auf einen fetalen Ursprung der Katecholamine hin [44, 31]. Diese Ergebnisse werden auch in anderen Arbeiten bestätigt [71, 66, 119]. PAULICK et al. finden im kindlichen Nabelschnurblut, ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit, z. T. exzessiv erhöhte arterielle Noradrenalin- und Adrenalin-Werte. Diese sind im Mittel viermal höher als in der Nabelvene und überschreiten die mütterlichen Werte bis zu 20-fach für Noradrenalin sowie 10-fach für Adrenalin [119].

SCHWAB et al. beschreiben zusätzlich eine hohe Extraktionsrate der Plazenta für Katecholamine, die primär auf die Metabolisation der biogenen Amine zurückgeführt wird [147]. Die am Katecholaminabbau beteiligten Enzyme Katechol-o-methyltransferase und Monoaminoxidase sind in hohen Konzentrationen in Plazentagewebe nachgewiesen worden [28, 25].

REIFE - NEUROPEPTID Y

In der vorliegenden Arbeit sind die Neuropeptid Y-Werte von Frühgeborenen tendenziell höher als die von Reifgeborenen. Eine statistische Signifikanz wird im Gegensatz zum Noradrenalin jedoch gerade verfehlt.

GEBURTSMODUS - NEUROPEPTID Y

Das kindliche arterielle Neuropeptid Y zeigt hinsichtlich des Geburtsmodus eine signifikante Erhöhung bei Spontanentbindungen. Dieser Zusammenhang findet sich auch in der Arbeit von LUNDBERG et al. [91]. In der Untersuchung von LIN et al. finden sich hingegen deutlich erhöhte venöse Neuropeptid Y-Werte bei primärer Sectio in Spinalanästhesie [88]. Die Autoren vermuten einen Zusammenhang zwischen der mütterlichen Angst unter Spinalanästhesie und den erhöhten Neuropeptid Y-Werten. Da es sich aber um eine unterschiedliche Narkoseart und zusätzlich um venöse Neuropeptid Y-Werte handelt, ist die Vergleichbarkeit zur vorliegenden Arbeit deutlich eingeschränkt.

REIFE UND GEBURTSMODUS - NEUROPEPTID Y

Die Aufgliederung in Untergruppen nach Reife und Geburtsmodus zeigt in der vorliegenden Arbeit überragend hohe Neuropeptid Y-Werte für Spontanentbindungen bei Frühgeborenen; die statistische Signifikanz wird jedoch für die Reife verfehlt. Signifikant hingegen ist die Unterscheidung nach dem Geburtsmodus.

Die gewonnenen Ergebnisse zeigen, daß schon Frühgeborene in der Lage sind, adäquat und differenziert auf den Geburtsstreß zu reagieren.

Hinsichtlich der Katecholamine weisen bereits verschiedene Arbeiten auf diese Anpassung der Frühgeborenen an den Geburtsstreß hin: In der Arbeit von MEHANDRU et al. lassen sich schon für sehr frühe Frühgeborene hohe Noradrenalin-Werte nachweisen; deren Werte

können nicht signifikant von reiferen Kindern unterschieden werden. [103]. Auch NEWNHAM et al. und GREENOUGH et al. beschreiben aufgrund ihrer Ergebnisse bei Frühgeborenen ein ausreichend reifes Neurosympathisches System [110] bzw. eine graduierte Antwort auf den Geburtsstreß [57].

GEBURTSDAUER - NEUROPEPTID Y

Ein deutlicher Zusammenhang findet sich zwischen dem arteriellen Neuropeptid Y und der Geburtsdauer. Primäre Sectiones haben überwiegend niedrige Neuropeptid Y-Werte, diese sind dann bis zu einer Geburtsdauer von zehn Stunden erhöht und erreichen danach wieder Anfangswerte. Möglicherweise sind die Speicher des Neuropeptid Y nach langer Geburtsdauer ausgeschöpft, und nur eine basale Sekretion ist noch möglich. Ähnliche Ergebnisse zeigen auch die mütterlichen Neuropeptid Y-Werte, die in deutlichem Zusammenhang zur Geburtsdauer stehen: Es finden sich nach langer Geburtsdauer nur noch niedrige mütterliche Neuropeptid Y-Werte.

SÄURE-BASEN-HAUSHALT - NEUROPEPTID Y

In der vorliegenden Arbeit korreliert das kindliche arterielle Neuropeptid Y mit dem pH-Wert. Mit zunehmender Azidose steigen die kindlichen Neuropeptid Y-Werte an.

RAMIN et al. weisen ausdrücklich darauf hin, daß bei Frühgeborenen häufig niedrige Apgar-Werte gefunden werden. Diese lassen aber keine Aussage hinsichtlich der Azidose der Kinder zu, da sich die mittleren pH-Werte von Frühgeborenen ($\text{pH} = 7,29$) und von Reifgeborenen ($\text{pH} = 7,28$) nicht unterscheiden [133]. Auch GREGG und WEINER finden keinen signifikanten Unterschied zwischen der Blutgasanalyse von Frühgeborenen und Reifgeborenen [58].

Die Azidämie der Neugeborenen wurde traditionell als pH-Wert unter 7,20 definiert. Viele Autoren schlagen vor, daß die klinisch signifikante Azidämie erst unterhalb von 7,00 beginnt [179, 53], z.T. in Kombination mit einem Apgar-Wert unter vier [52].

Durch Gebärmutterkontraktionen oder eine verminderte Plazentareserve kann nach ESKES et al. eine fetale Azidose induziert werden. Hinsichtlich der Schwangerschaftsdauer (Frühgeburt, Termingeburt oder Übertragung) findet sich kaum ein Unterschied in den

Blutgasen. So lag beispielsweise die 10. Perzentile des pH-Werts der Frühgeborenen und der Reifgeborenen bei 7,14, die der Übertragenen bei 7,13 [41].

SHIREY et al. untersuchen Laktat und pH-Wert bei gesunden Reifgeborenen und unterscheiden auch nach dem Geburtsmodus. Hinsichtlich des pH-Wertes ergeben sich keine Unterschiede, das Laktat ist im Nabelschnurblut nach vaginaler Entbindung gegenüber der primären Sectio erhöht [148]. GILSTRAP et al. beschreiben einen Anstieg der neonatalen Azidose, wenn die Geburt wegen „fetalen distresses“ beendet werden muß, unabhängig davon, ob dies vaginal operativ oder per Sectio erfolgen muß. Nach Sectiones in Vollnarkose traten allerdings häufiger niedrigere Apgar-Werte auf [51].

Ähnlich dem kindlichen pH-Wert korreliert in der vorliegenden Arbeit auch der arterielle Base excess mit dem arteriellen Neuropeptid Y. Ein erniedrigter Base excess geht mit erhöhten Neuropeptid Y-Werten einher.

Das kindliche Neuropeptid Y unterstützt möglicherweise bei niedrigem pH-Wert und deutlich erniedrigtem Base excess die Streßreaktion des Kindes.

MÜTTERLICHES NEUROPEPTID Y - REIFE UND GEBURTSMODUS

MÜTTERLICHES NEUROPEPTID Y - GEBURTSDAUER

Unter der Entbindung sind die Neuropeptid Y-Werte der Mütter niedriger als die der Kinder. Dennoch werden die Werte gesunder Erwachsener (Median 2,0 pmol/l) deutlich überschritten [135].

Ein Unterschied hinsichtlich der Schwangerschaftswoche läßt sich für die Mütter nicht nachweisen: Die mütterlichen Neuropeptid Y-Werte sind in der Schwangerschaft konstant erhöht und steigen bei der Geburt nochmals an [124].

In der vorliegenden Untersuchung lassen sich bei Entbindungen am Termin keine Unterschiede für die Mütter hinsichtlich des Geburtsmodus aufzeigen. Auch im Gesamtkollektiv sind die mütterlichen Neuropeptid Y-Mittelwerte bei Frühgeburten nur geringfügig höher als bei Termingeburten. Auffällig ist jedoch, daß die Mütter mit Spontanentbindung bei Frühgeburt niedrigere Mittelwerte haben als diejenigen mit primären

Sectiones. Während sich für die Reife und den Geburtsmodus keine statistischen Signifikanzen aufzeigen lassen, korreliert das mütterliche Neuropeptid Y mit der Geburtsdauer.

PETRAGLIA et al. beschreiben die höchsten mütterlichen Neuropeptid Y-Werte bei vaginalen Entbindungen, während Frauen mit primärer Sectio keine derartigen Neuropeptid Y-Anstiege aufweisen [124].

Obwohl sich keine arteriovenöse Differenz aufzeigen läßt, fallen die erniedrigten mütterlichen Neuropeptid Y-Werte und die im Gegensatz dazu erhöhten kindlichen Werte insbesondere bei Spontanentbindungen auf. Ein plazentarer Austausch kann jedoch nicht nachgewiesen werden. Demgegenüber steht, daß Neuropeptid Y von menschlichen Trophoblastzellen produziert wird; in-vitro-Versuche haben gezeigt, daß synthetisches Neuropeptid Y die Freisetzung plazentarer Hormone aus kultivierten menschlichen Plazentazellen beeinflusst [124]. In einer weiteren Studie konnte Neuropeptid Y in mütterlichen Deziduazellen und kindlichen Membranen (Amnionzellen und chorionischer Zytotrophoblast) nachgewiesen werden [123]. Die physiologische Bedeutung dieser Lokalisationen ist gegenwärtig noch nicht geklärt.

KATECHOLAMINE

NORADRENALIN

Noradrenalin ist ein Transmitter des sympathischen Nervensystems, der beim Menschen rasch aus der Zirkulation im Blut abgebaut wird [42]. Unter Hypoxie kommt es zu einem Anstieg der Katecholamine [162]. Untersuchungen von LUNDBERG et al. beschreiben den Stellenwert des Noradrenalins als Streßparameter unter der Geburt im Vergleich zum Neuropeptid Y [91].

ARTERIELLES UND VENÖSES NORADRENALIN DER KINDER

REIFE - NORADRENALIN

Hinsichtlich der Reife haben LAGERCRANTZ und BISTOLETTI, GREENOUGH et al. und MEHANDRU et al. [82, 47, 103] niedrigere arterielle Katecholamine in Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen gefunden. Auch AURICH et al. beschreiben im Tierversuch niedrigere Katecholamine bei frühgeborenen Kälbern mit primärer oder sekundärer Sectio [13]. Die Arbeit von LAGERCRANTZ und BISTOLETTI findet niedrigere Katecholamine bei Frühgeborenen mit unkomplizierter vaginaler Entbindung und einen Anstieg der Katecholamine mit zunehmender Schwangerschaftswoche. Allerdings wird auch ein Kind in der 27. Schwangerschaftswoche mit extrem hohen Katecholaminen beschrieben, so daß bereits in dieser Schwangerschaftswoche eine Auseinandersetzung mit der Asphyxie möglich ist und eine Reaktion auf den beschriebenen Streß erfolgt. Wichtig ist weiterhin, daß der Stichprobenumfang der betreffenden Frühgeborenen gering ist, und daß die fluometrisch gemessenen Katecholamine nicht weiter in Adrenalin und Noradrenalin unterteilt wurden.

SCHWAB et al. zeigen signifikant niedrigere freie arterielle Katecholamine bei Frühgeborenen und eine erniedrigte Plazentaextraktionsrate der Frühgeborenen für Katecholamine [147].

NEWNHAM et al. beschreiben dagegen gleich hohe Noradrenalin- und erhöhte Adrenalin-Werte [110].

Als Grund für die niedrigen Katecholamine Frühgeborener wird die progressive Ausreifung des Sympathoadrenergen Systems angesehen [147]. Zusätzlich kann auch die hohe Sectorate bei sehr frühen Frühgeborenen Einfluß auf die Katecholamine nehmen, da diese bei primärer Sectio im Vergleich zum Spontanpartus deutlich erniedrigt sind [61, 71]. Frühgeborene liegen zudem häufiger in Beckenendlage und werden oft erst mit zunehmender Schwangerschaftswoche vaginal entbunden. Dennoch beschreiben SCHWAB et al. bei Frühgeborenen auch nach Ausschluß aller Sectiones signifikant niedrigere Werte als bei Reifgeborenen [147].

In der vorliegenden Studie liegen die Mittelwerte des arteriellen Noradrenalins Frühgeborener doppelt so hoch wie die Mittelwerte von Reifgeborenen.

Auch GREENOUGH et al. berichten über deutlich erhöhte Noradrenalin-Werte Frühgeborener, die dem Wehenstreß bei vaginaler Entbindung oder bei sekundärer Sectio ausgesetzt waren. Ohne diesen Weheneinfluß wurde hingegen keine signifikante Korrelation zwischen Noradrenalin, dem Schwangerschaftsalter und dem Geburtsgewicht gefunden [57]. Sowohl NEWNHAM et al. als auch GREENOUGH et al. beschreiben aufgrund ihrer Ergebnisse ein ausreichend reifes Neurosympathisches System [110] bzw. eine gradierte Antwort der Frühgeborenen auf den Geburtsstreß [57]. Katecholamine, die durch venöse Nabelschnurpunktion zwischen der 30. und der 36. Schwangerschaftswoche gewonnen wurden, zeigen keinerlei Unterschied hinsichtlich des Gestationsalters [178].

Zusammenfassend läßt sich gegenwärtig kein einheitliches Konzept für die Streßreaktion Frühgeborener unter der Geburt aufzeigen. Aufgrund der unterschiedlichen Studien und der interindividuellen Unterschiede hinsichtlich des Geburtsstresses sind Vergleiche zwischen den einzelnen Studien schwierig. Es gibt Anzeichen dafür, daß besonders asphyktische Frühgeborene auch in der Lage sind, auf den Geburtsstreß mit Ausschüttung hoher Katecholamin-Dosen zu reagieren [82, 57, 110]. Andere Autoren betonen die Ausreifung des Neurosympathischen Systems und finden niedrigere Katecholamine bei Frühgeborenen [147, 82, 57]. OWEN et al. können keinen Überlebensvorteil in der Unterscheidung von Frühgeborenen mit besonderem Geburtsstreß aufzeigen. Abhängig von der Ausgangssituation findet sich jedoch eine erhöhte Morbidität wie z.B. das gehäufte Auftreten einer nekrotisierenden Enterocolitis bei vorzeitiger Wehentätigkeit und

vorzeitigem Blasensprung oder einer neonatalen Sepsis bei Frühgeborenen mit vorzeitigem Blasensprung [116].

GEBURTSMODUS - NORADRENALIN

Betrachtet man den Geburtsmodus, so ergeben sich in der vorliegenden Arbeit höhere arterielle Noradrenalin-Mittelwerte für Spontanentbindungen im Vergleich zu primären Sectiones.

Wissenschaftliche Untersuchungen hinsichtlich des Noradrenalins und des Geburtsmodus kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen: Zahlreiche Studien können signifikant höhere Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin für Spontanentbindungen nachweisen: LUNDBERG et al. [91], IRESTEDT et al. 1982 [69], IRESTEDT et al. 1989 [68], HÄGNEVIK et al. 1984 [61], HÄGNEVIK et al. 1991 [62], JONES und GREISS [71] und PUOLAKKA et al. [132].

HIRSIMAKI et al., FAXELIUS et al., MOFTAQUIR-HANDAJ et al. und OTAMIRI et al. finden hingegen nur einen Zusammenhang mit Noradrenalin, während Adrenalin nicht signifikant ist [64, 43, 107, 115]. Auch FAXELIUS et al. beschreiben für Spontanentbindungen höhere Katecholamine; hier findet sich aber nur eine Signifikanz für Adrenalin. Die Noradrenalin-Werte sind, wie auch in der vorliegenden Arbeit, ebenfalls erhöht [44].

Die arteriellen Noradrenalin-Werte von vaginalen Entbindungen und sekundären Sectiones sind bei ELIOT et al. ähnlich hoch [39]. Interessanterweise berichten OTAMIRI et al. über eine verzögerte neurologische Adaptation bei Neugeborenen mit primärer Sectio und dem damit einhergehenden niedrigen Noradrenalin gegenüber vaginalen Entbindungen und erhöhtem Noradrenalin. Möglicherweise sind die hohen Katecholamine zum Zeitpunkt der Geburt wichtig für die postnatale neurologische Adaptation [115].

POHJAVUORI et al. [130], NEWNHAM et al. [110] und MEHANDRU et al. [103] können keinen Zusammenhang zum Entbindungsmodus nachweisen. Verschiedene Autoren beziehen die Narkoseart bei den Untersuchungen mit ein: IRESTEDT et al. finden beispielsweise höhere Katecholamine bei primärer Sectio in Periduralanästhesie im Vergleich zur Vollnarkose [69]. HATA et al. beschreiben erhöhte Noradrenalin-Werte im arteriellen Nabelschnurblut bei primärer Sectio in Periduralanästhesie verglichen mit

vaginalen Entbindungen [63]. SHYKEN et al. widersprechen der herkömmlichen Meinung, daß die Periduralanästhesie einen Vorteil gegenüber der Intubationsnarkose habe. Mit einer verlängerten Austreibungsperiode bei liegender Periduralanästhesie einhergehend finden sie einen höheren $p\text{CO}_2$, einen niedrigeren pH-Wert und höhere arterielle Bicarbonat-Werte [149]. FAXELIUS et al. hingegen können keinen Anhalt dafür finden, daß die Narkoseart der Mutter einen Einfluß auf die Streßreaktion des Kindes nimmt [44]. Dies stimmt mit der vorliegenden Arbeit überein.

REIFE UND GEBURTSMODUS - NORADRENALIN

Die höchsten Noradrenalin-Werte finden sich bei Spontanentbindungen Frühgeborener. Auch die primären Sectiones Frühgeborener nehmen noch deutlich höhere Mittelwerte an als die der Reifgeborenen. Die niedrigsten Noradrenalin-Mittelwerte finden sich beim Spontanpartus am Termin; diese liegen nur wenig unterhalb der Mittelwerte von primären Sectiones Reifgeborener.

Dies widerspricht den Ausführungen von SCHWAB et al., welche die niedrigen Katecholamine unter anderem auf die hohe Sectionate bei sehr frühen Frühgeborenen zurückführen, die jedoch auch nach Ausschluß aller Sectiones niedrigere Noradrenalin-Werte als bei Reifgeborenen finden [147].

Mögliche Auslöser für den Anstieg der Katecholamine bei vaginalen Entbindungen ist das kindliche Trauma unter der Geburt, die Kompression besonders des Kopfes und kurze Episoden von Hypoxie, hervorgerufen durch starke uterine Kontraktionen [69]. HÄGNEVIK et al. führen den mechanischen Streß als Faktor für den Anstieg der Katecholamine bei Spontanpartus an [61]. Hohe Katecholamine werden auch bei fetalen Skalp-Blutanalysen während Spontanentbindungen gefunden, besonders erhöhte Katecholamine bei erniedrigtem pH-Wert und insbesondere erhöhte Noradrenalin-Werte bei Bradykardie, variablen und späten Dezelerationen [18]. HÄGNEVIK et al. beschreiben zusätzlich höhere Werte für Glucose, freie Fettsäuren und Glycerol in der Nabelarterie vaginal entbundener Kinder verglichen mit primärer Sectio [61]. Die erhöhten Katecholamine bei vaginalen Entbindungen werden in bezug auf ihre funktionelle Bedeutung für die Adaptation des Neugeborenen diskutiert [44]: Belüftung der Lunge durch die Beschleunigung der Absorption von Wasser aus den Luftwegen [168, 43, 83],

Förderung der Surfactant-Freisetzung durch Adrenalin [84, 83], Unterstützung und Beschleunigung der Herzaktion besonders bei Hypoxie [35], Freisetzen von Glucose, freien Fettsäuren und Anstieg der Aminosäuren im Plasma durch Adrenalin assoziiert mit einem Abfall von Insulin [72, 83] sowie ein leichter Anstieg von freien Fettsäuren und Insulin durch Noradrenalin [72].

Die hämodynamische Adaptation des Neugeborenen ist nach HIRSIMAKI et al., die Doppleruntersuchungen diesbezüglich bei Entbindungen am Termin durchführten, aber praktisch unabhängig von dem Entbindungsmodus und der mütterlichen Anästhesie [64].

MÜTTERLICHES NORADRENALIN

Die mütterlichen Katecholamin-Werte unter der Geburt sind im Vergleich zu Erwachsenen ohne körperliche Belastung erhöht [69]. Die höchsten mütterlichen Katecholamin-Werte wurden nach Spontanpartus gefunden, die niedrigsten bei primärer Sectio in Periduralanästhesie [69]. Auch JONES und GREISS berichten über signifikant erhöhte Noradrenalin-Werte bei Müttern mit vaginaler Entbindung verglichen mit primärer Sectio [71]. LEDERMAN et al. zeigen eine negative Korrelation des mütterlichen Noradrenalins zur Geburtsdauer auf, die uterine Kontraktion wird durch Noradrenalin verstärkt, wohingegen Adrenalin positiv mit der Geburtsdauer in der Eröffnungsperiode korreliert ist und die Geburt somit verlängert [85].

Besonders auffällig sind in der vorliegenden Arbeit die erniedrigten mütterlichen Noradrenalin-Werte bei Frühgeborenen mit Spontanpartus, korrespondierend zu stark erhöhten kindlichen arteriellen Noradrenalin-Werten. Da sich auch ein Zusammenhang zwischen dem kindlichen venösen Noradrenalin und dem mütterlichen Noradrenalin aufzeigen läßt, ist eine mütterliche Beeinflussung dieser kindlichen Werte durchaus möglich. (Siehe auch die Ausführungen zum mütterlichen Adrenalin.)

Katecholamine passieren die Plazenta leicht, so daß die Möglichkeit eines mütterlichen Einflusses auf die kindlichen Blutwerte gegeben ist. Dieser Einfluß ist jedoch in Untersuchungen von LAGERCRANTZ und BISTOLETTI als vernachlässigbar angesehen worden. Die Kinder hatten jeweils deutlich höhere Katecholamine als die Mütter und eine Korrelation zwischen mütterlichen und kindlichen Katecholaminen konnte nicht nachgewiesen werden. Zusätzlich hat die Plazenta eine hohe Monoaminoxidase-Aktivität, so

daß die Katecholamine schnell metabolisiert werden. Der überwiegende fetale Ursprung der kindlichen Katecholamine liegt nahe [82].

BEZUG NORADRENALIN - NEUROPEPTID Y

Neuropeptid Y wird gemeinsam mit Noradrenalin in peripheren sympathischen Neuronen gespeichert; es hat sowohl stimulierende als auch hemmende Effekte auf das sympathische Nervensystem [96, 94, 152]. Bei körperlicher Arbeit kommt es zu einer gemeinsamen Ausschüttung von Neuropeptid Y, Noradrenalin und Adrenalin. Im Fahrradergometer-Test korreliert das Neuropeptid Y bei maximaler Arbeit nur mit dem Noradrenalin. Der Anstieg des Noradrenalins und des Neuropeptid Y erfolgt bereits bei leichter bis mäßiger Anstrengung gemeinsam mit der Herzfrequenz und dem Blutdruck. Die Adrenalin-Werte steigen dagegen erst bei stärkerer körperlicher Anstrengung an [92]. Dies steht in Übereinstimmung mit THORESEN et al., die bei moderater Hypoxie im Tierversuch nur einen Anstieg des Neuropeptid Y und des Noradrenalins nachweisen können, erst bei schwerer Hypoxie steigt auch das Adrenalin an [162].

LUNDBERG et al. berichten über eine gemeinsame Ausschüttung von Noradrenalin und Neuropeptid Y [91]. In Tierexperimenten übt Neuropeptid Y sowohl synergistische vasokonstriktorische Effekte [94] als auch inhibitorische Effekte auf die Noradrenalin-Freisetzung aus [96]. Im Gegensatz zum Noradrenalin, das schnell anflutet und auch schnell wieder abgebaut wird, flutet das Neuropeptid Y langsam an und verbleibt lange im Gefäßsystem [94].

LUNDBERG et al. ermitteln in menschlichen Neugeborenen bereits 1986 eine vom Geburtsmodus unabhängige positive Korrelation zwischen dem arteriellen Noradrenalin und dem arteriellen Neuropeptid Y [91].

In der vorliegenden Arbeit sind beide Parameter ebenfalls eng korreliert.

Hinsichtlich der Reife ähneln sich die Ergebnisse von Noradrenalin und Neuropeptid Y: Das arterielle Noradrenalin erreicht statistische Signifikanz, die vom Neuropeptid Y annähernd erreicht wird. In bezug auf den Geburtsmodus kann nur eine Signifikanz für das Neuropeptid Y nachgewiesen werden, die Noradrenalin-Werte liegen bei vaginalen Entbindungen jedoch auch höher.

Das mütterliche Neuropeptid Y und das mütterliche Noradrenalin stehen in linearem Zusammenhang zueinander.

HALBWERTSZEIT

Übereinstimmend findet sich in der Literatur eine deutlich längere Halbwertszeit für das Neuropeptid Y verglichen mit Noradrenalin:

THORESEN et al. beschreiben im Tierversuch an Ferkeln einen deutlichen Anstieg der Katecholamine und des Neuropeptid Y unter Theophyllin-induzierter Hypoxie. Die Dauer dieses Anstiegs ist für das Neuropeptid Y aufgrund seiner längeren Halbwertszeit längeranhaltend [162].

Auch ZELIS et al. können im Tierversuch an der Ratte nach Ende des Stresses einen raschen Noradrenalin-Abfall nachweisen; demgegenüber verbleiben das Neuropeptid Y und die Plasminogenaktivität länger in der Zirkulation, möglicherweise um eine weitere Noradrenalin-Ausschüttung zu verhindern. Auch Fragmente des abgebauten Neuropeptid Y sind noch in der Lage, an Neuropeptid Y-Rezeptoren zu binden und ggf. auch die Noradrenalin-Freisetzung zu beeinflussen [181].

LETTGEN et al. weisen im Fahrradergometer-Versuch nach maximaler körperlicher Anstrengung einen schnelleren Abfall des Noradrenalins als des Neuropeptid Y nach [87].

PERNOW et al. berichten nach Neuropeptid Y-Infusion über die Abbauraten im Vergleich zum Noradrenalin: Die Eliminationskurve von synthetischem Neuropeptid Y ist biphasisch mit Halbwertszeiten von 4,1 + 0,4 Minuten und 20 + 2 Minuten. Endogenes Neuropeptid Y hat eine Halbwertszeit von 20 Minuten, eine dosisabhängige Elimination wird diskutiert, kann jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Halbwertszeit von Noradrenalin dagegen ist mit 1-2 Minuten wesentlich kürzer. Während das Noradrenalin nach 5 Minuten bereits wieder Basalwerte erreicht hat, ist das Neuropeptid Y nach einem langsamen Anstieg noch 25 Minuten nach Beendigung der Infusion nachweisbar [121].

Untersuchungen von ESLER dokumentieren den raschen Abbau des Noradrenalins innerhalb von 1-2 Minuten, die Abbauraten nach intravenös appliziertem Noradrenalin wird ebenfalls als biphasisch beschrieben, nach 2 + 0,4 Minuten und nach 34 + 10 Minuten [42].

Auch die Arbeitsgruppe von PERNOW et al. weist eine Halbwertszeit von 20 Minuten für das Neuropeptid Y und von weniger als 3 Minuten für das Noradrenalin nach [120].

ADRENALIN

ARTERIELLES UND VENÖSES ADRENALIN DER KINDER

REIFE - ADRENALIN

Hinsichtlich der Reife zeigen Frühgeborene doppelt so hohe Adrenalin-Mittelwerte wie Reifgeborene.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Katecholamine und des Schwangerschaftsalters: SCHWAB et al. weisen signifikant niedrigere Adrenalin-Werte bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen nach und zeigen eine positive Korrelation zwischen dem fetalen Adrenalin und dem Geburtsgewicht auf [147]. NEWNHAM et al. hingegen finden erhöhte Adrenalin-Werte bei Frühgeborenen und gleich hohe Noradrenalin-Werte und legen somit ein ausgereiftes Neurosympathisches System des Frühgeborenen zugrunde. Frühgeborene zeigen eine graduelle Antwort auf die Azidose, die bereits zuvor bei Reifgeborenen beobachtet wurde [110]. MEHANDRU et al. berichten ein und zwei Stunden postnatal über erhöhte arterielle Adrenalin-Werte bei Frühgeborenen. Zum Zeitpunkt der Geburt hatten die Frühgeborenen niedrigere Adrenalin-Werte im Vergleich zu Reifgeborenen [103]. LAGERCRANTZ und BISTOLETTI [82] sowie GREENOUGH et al. [57] können ebenfalls niedrigere arterielle Katecholamine bei Frühgeborenen nachweisen.

REIFE UND GEBURTSMODUS - ADRENALIN

Wie bereits beim Neuropeptid Y und beim Noradrenalin finden sich in der vorliegenden Untersuchung auch beim Adrenalin die höchsten arteriellen Mittelwerte bei Frühgeborenen mit Spontanpartus. Im Gegensatz dazu haben Früh- und Reifgeborene mit primärer Sectio gleich hohe Werte.

Im Vergleich zur primären Sectio ermitteln FAXELIUS et al. deutlich erhöhte arterielle Adrenalin-Werte bei vaginalen Entbindungen [44].

HIRSIMAKI et al. [64], FAXELIUS et al. [43], MOFTAQUIR-HANDAJ et al. [107] und OTAMIRI et al. [115] zeigen hinsichtlich des Geburtsmodus keine Signifikanz für das arterielle Adrenalin. Lediglich das arterielle Noradrenalin ist bei vaginalen Entbindungen deutlich erhöht. POHJAVUORI et al. [130], NEWNHAM et al. [110] und MEHANDRU et al. [103] können generell keinen Zusammenhang zum Geburtsmodus nachweisen.

Die überwiegende Anzahl der Autoren wie z.B. LUNDBERG et al. [91], JONES und GREISS [71], HÄGNEVIK et al. 1991 [62], HÄGNEVIK et al. 1984 [61], IRESTEDT et al. 1982 [69] und IRESTEDT et al. 1989 [68] finden bei vaginalen Entbindungen sowohl das Adrenalin als auch das Noradrenalin deutlich erhöht.

Die darüber hinausgehenden Zusammenhänge zu den Katecholaminen und dem Geburtsmodus werden in dem Abschnitt „Geburtsmodus Noradrenalin“ ausführlich erläutert.

MÜTTERLICHES ADRENALIN

Auffällig sind in der vorliegenden Arbeit die besonders niedrigen Adrenalin-Mittelwerte von Müttern mit Spontanpartus Frühgeborener, die sich deutlich von denen der Reifgeborenen unterscheiden. Wie bereits bei den Kindern beobachtet, sind auch die mütterlichen Adrenalin-Mittelwerte bei primärer Sectio von Früh- und Reifgeborenen gleich hoch.

LAGERCRANTZ und BISTOLETTI weisen auf eine Plazentapassage der Katecholamine hin, beurteilen die Möglichkeit eines mütterlichen Einflusses auf das Kind jedoch als vernachlässigbar [82]. Da jedoch den mütterlichen sehr niedrigen Adrenalin-Werten besonders hohe kindliche Adrenalin-Mittelwerte beim Spontanpartus Frühgeborener gegenüberstehen, ist ein mütterlicher Einfluß auf das Kind in dieser besonderen Situation durchaus zu bedenken.

JONES und GREISS beschreiben im Gegensatz dazu gleich hohe mütterliche Werte für Adrenalin bei Spontanpartus und primärer Sectio am Termin, wohingegen Noradrenalin signifikant höher bei Spontanentbindungen ist [71]. IRESTEDT et al. weisen erhöhte mütterliche Katecholamine bei Spontanpartus nach, die niedrigsten mütterlichen Werte bei primärer Sectio in Periduralanästhesie [69].

LEDERMAN et al. finden die mütterliche Angst in der Eröffnungsperiode korreliert mit dem endogenen Plasmaadrenalin. Dadurch wird die Kontraktion des Uterus vermindert und die Zeit der Eröffnungsperiode verlängert sich. In der Austreibungsperiode hingegen ist das Adrenalin leicht negativ mit der Geburtsdauer korreliert [85].

BEZUG ADRENALIN - NEUROPEPTID Y

Das kindliche arterielle und venöse Adrenalin korrelieren in den vorliegenden Untersuchungen positiv mit dem arteriellen und venösen Neuropeptid Y.

Dies stimmt überein mit Ergebnissen von LUNDBERG et al., die ebenfalls eine positive Korrelation zwischen dem arteriellen Adrenalin und arteriellen Neuropeptid Y unmittelbar nach der Geburt unabhängig vom Entbindungsmodus finden [91]. PERNOW et al. können indessen bei körperlicher Arbeit (Fahrradergometer) keine Korrelation zwischen Adrenalin und Neuropeptid Y nachweisen [120].

Im Gegensatz dazu ist das mütterliche Adrenalin negativ mit dem kindlichen arteriellen und venösen Neuropeptid Y korreliert.

Das Neuropeptid Y hingegen verhält sich ähnlich wie Noradrenalin, das nach LEDERMAN et al. negativ mit der Geburtsdauer korreliert ist und die uterine Kontraktion verstärkt [85]. Möglicherweise übt ein hohes Adrenalin einen hemmenden Einfluß auf das Neuropeptid Y aus und verlängert so die Geburtsdauer.

THORESEN et al. können im Tierexperiment bei moderater Hypoxie nur einen Anstieg des Neuropeptid Y und des Noradrenalins nachweisen. Erst bei schwerer Hypoxie steigt auch das Adrenalin an [162].

ATRIALES NATRIURETISCHES PEPTID

Das aus 28 Aminosäuren bestehende atriale natriuretische Peptid hat potente natriuretische und diuretische Eigenschaften und wirkt zusätzlich auf die Erschlaffung der glatten Muskulatur. Isoliert wurde es aus menschlichem Vorhofgewebe [75, 33].

CHEUNG und ROBERTS finden bei schwangeren Schafen 20 mal mehr atriales natriuretisches Peptid im Vorhof als im Ventrikel [29].

Das atriale natriuretische Peptid ist ein zirkulierendes Hormon im menschlichen Fetus [76, 177], das auch in Fruchtwasserproben nachgewiesen werden kann [49]. SALAS et al. weisen eine enge Bindung des atrialen natriuretischen Peptids an die Gefäßintima der A. und V. umbilicalis nach. Eine Bindung an fetale Plazentaanteile und an mütterliches Deziduagewebe konnte ebenfalls aufgezeigt werden [143]. MCQUEEN et al. weisen zwei Rezeptorsubtypen des atrialen natriuretischen Peptids in den Gefäßen der menschlichen Plazenta sowie eine Empfindlichkeit dieses Gewebes für das atriale natriuretische Peptid in für den Fetus physiologischen Dosen nach [102]. Eine Beeinflussung des Gefäßwiderstandes in der Plazenta konnte von STEBBING et al. in physiologischer Dosierung nicht aufgezeigt werden [150].

Ein Unterschied hinsichtlich der Sekretion des atrialen natriuretischen Peptids zwischen normotonen Schwangeren, Präeklampsie und chronischem Hypertonus in der Schwangerschaft konnte von FRENKEL et al. nicht nachgewiesen werden [45]. Im Gegensatz dazu finden ÖZCAN et al. eine deutliche Erhöhung des atrialen natriuretischen Peptids bei Frauen mit Präeklampsie nach einer intravenösen Volumenbelastung [117]. Auch MIKKELSEN et al., FURUHASHI et al. und POUTA et al. berichten über erhöhte Werte des atrialen natriuretischen Peptids oder des N-terminalen Peptids des proatrialen natriuretischen Peptids, eine Abspaltung aus der Vorstufe des Hormons bei Präeklampsie [104, 49, 131].

In der Literatur finden sich widersprüchliche Ergebnisse zum Verhalten des atrialen natriuretischen Peptids in der Schwangerschaft: THOMSEN et al. berichten über einen Abfall des atrialen natriuretischen Peptids während der Schwangerschaft und vermuten eine Blockade der Sekretion oder einen vermehrten Abbau durch die Endothelzellen [161].

Untersuchungen von YOSHIMURA et al. hingegen zeigen, daß das atriale natriuretische Peptid im Laufe der Schwangerschaft bis zur Entbindung kontinuierlich ansteigt und nach der Geburt steil abfällt [180]. Ursächlich kann u.a. das vermehrte Flüssigkeitsvolumen in der Schwangerschaft sein, das die Ausschüttung des atrialen natriuretischen Peptids hervorruft [180, 104]. Möglicherweise ist aber auch der langsame Anstieg des zusätzlichen Flüssigkeitsvolumens in der Schwangerschaft kein adäquater Stimulus für die Freisetzung des atrialen natriuretischen Peptids [117].

Insbesondere nach der Gewinnung der Plazenta und Kontraktion des Uterus kommt es zu einer „Autotransfusion“ von ca. 500-700 ml Blut mit nachfolgender Hypervolämie, Dehnung des rechten Vorhofs und Stimulierung der Freisetzung des atrialen natriuretischen Peptids [165, 23]. Auch MIKKELSEN et al. und FURUHASHI et al. können eine Erhöhung des atrialen natriuretischen Peptids im frühen Wochenbett (1. - 5. Tag) nachweisen [104, 49].

WONG et al. finden deutliche höhere Werte des atrialen natriuretischen Peptids in der Eröffnungsperiode, die aber im weiteren Geburtsverlauf abfallen. In der postnatalen Periode sind die Werte im Vergleich zu den Ursprungswerten jedoch noch erhöht [175]. Bei Frühgeborenen spielt es in den ersten Lebenswochen eine Rolle in der Balancierung des Salzhaushaltes [163]. Frühgeborene mit offenem Ductus arteriosus hatten signifikant höhere Werte des atrialen natriuretischen Peptids als „gesunde“ Frühgeborene ohne weitere Komplikationen. Nach operativem Verschluss des Ductus arteriosus fiel das atriale natriuretische Peptid unmittelbar um 72 % ab. Ursache für die erhöhten präoperativen Werte ist möglicherweise die Vorhofdehnung durch den Links-Rechts-Shunt [137].

Auch die chronische Volumenerlastung beim fetofetalen Transfusionssyndrom führt zu einem Anstieg des atrialen natriuretischen Peptids beim Akzeptor-Zwilling, indessen sind die Renin-Werte und das antidiuretische Hormon vermindert. Die Situation beim Donor-Zwilling ist umgekehrt [173].

Eine arteriovenöse Differenz für das atriale natriuretische Peptid kann nachgewiesen werden. Die arteriellen Nabelschnurwerte sind deutlich höher als die venösen Werte [32, 125, 26] und auch höher als die mütterlichen Werte [177]. Auch ANDERSSON et al. und CHEUNG und BRACE beschreiben eine arteriovenöse Differenz für das atriale natriuretische Peptid [8, 30].

Beim Abbau desselben gehen BRACE und CHEUNG von einem Zwei-Kompartiment-Modell aus. Die Halbwertszeit im Plasmakompartiment allein beträgt nur 0,4 Minuten, für das andere Kompartiment wird das Interstitium zugrunde gelegt [20]. ERVIN et al. berichten im Tierversuch (Schaf) von einer zweifach höheren Clearance-Rate des fetalen atrialen natriuretischen Peptids im Vergleich zur Mutter. Die fetale Produktion übersteigt die mütterliche, um die höheren kindlichen Spiegel aufrecht erhalten zu können [40].

Die fetalen Basalspiegel des atrialen natriuretischen Peptids sind signifikant mit der Herzfrequenz korreliert [20].

Das atriale natriuretische Peptid steigt im Tierversuch bei fetaler Hypoxie ähnlich wie das antidiuretische Hormon deutlich an und bleibt nach Normalisierung des pO_2 noch längere Zeit erhöht. Dies hängt mit einem direkten Effekt der Hypoxie am fetalen Herzen und konsekutiver Ausschüttung des atrialen natriuretischen Peptids zusammen; außerdem wird eine Stimulierung durch Vasopressin und Noradrenalin diskutiert [30, 100, 164]. JOHNSON et al. finden im Tierexperiment bei Schafen mit dreistündiger akuter Hypoxie und assoziierter Hypokapnie (CO_2 -Abfall) und Azidämie sechsfach erhöhte Werte des atrialen natriuretischen Peptids, die während der gesamten Hypoxiezeit erhöht bleiben [70]. Fetale Azidose und Geburtsstreß erhöhen das fetale atriale natriuretische Peptid [8, 26]. Im Gegensatz dazu können CAPPONI et al. bei wachstumsretardierten Feten mit schwerer chronischer Hypoxie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem pO_2 und dem fetalen atrialen natriuretischen Peptid finden [24].

ARTERIELLES ATRIALES NATRIURETISCHES PEPTID DER KINDER

REIFE - ATRIALES NATRIURETISCHES PEPTID

In der vorliegenden Arbeit zeigen die Frühgeborenen tendenziell höhere Mittelwerte des atrialen natriuretischen Peptids als die Reifgeborenen.

KINGDOM et al. berichten über gleich hohe Werte des atrialen natriuretischen Peptids bei zwei Frühgeborenen der 27. und 32. Schwangerschaftswoche verglichen mit der Gruppe der Reifgeborenen [77]. Das atriale natriuretische Peptid ist während der postnatalen Adaptation erhöht, besonders bei Frühgeborenen. Bei Reifgeborenen treten die höchsten Werte am dritten und vierten Lebenstag auf [134].

Frühgeborene haben in der ersten Lebenswoche deutlich höhere Werte des atrialen natriuretischen Peptids als Reifgeborene. Diese erhöhten Werte rufen aber keine verstärkte Natriurese hervor. Die Niere Frühgeborener scheint weniger auf das atriale natriuretische Peptid anzusprechen [138, 38].

REIFE UND GEBURTSMODUS - ATRIALES NATRIURETISCHES PEPTID

EKBLAD et al. finden keinen Einfluß des Entbindungsmodus auf das arterielle oder venöse atriale natriuretische Peptid. Daraus wird der Schluß gezogen, daß das atriale natriuretische Peptid nicht als Streßhormon unter Wehentätigkeit oder der Geburt zu werten ist [37]. Auch RASCHER et al. berichten, daß der Geburtsstreß per se das atriale natriuretische Peptid nicht beeinflußt [134].

In der vorliegenden Arbeit sind die Mittelwerte des atrialen natriuretischen Peptids ebenfalls unabhängig vom Geburtsmodus. Insbesondere nach der Unterteilung in Reife und Geburtsmodus lassen sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen mehr aufzeigen.

KINGDOM et al. können keinen Zusammenhang zwischen den mütterlichen oder kindlichen Blutwerten bezüglich des Entbindungsmodus bei gesunden Reifgeborenen nachweisen. Es lassen sich aber erhöhte Werte des atrialen natriuretischen Peptids in der Nabelvene von Kindern mit Wachstumsretardierung aufzeigen [77]. CASTRO et al. finden ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen dem atrialen natriuretischen Peptid und dem Geburtsmodus [26].

VOTO et al. weisen hingegen eine deutliche Erhöhung des arteriellen atrialen natriuretischen Peptids bei vaginalen Entbindungen im Vergleich zur primären Sectio nach, die venösen Werte sind unverändert [166]. Eine Korrelation zwischen dem mütterlichen oder kindlichen atrialen natriuretischen Peptid und der Geburtsdauer konnte jedoch nicht nachgewiesen werden [166].

LAATIKAINEN et al. beschreiben höhere Werte für das mütterliche und kindliche atriale natriuretische Peptid bei primärer Sectio in Spinalanästhesie im Gegensatz zur vaginalen Entbindung. Sie berichten aber auch über einen Anstieg des atrialen natriuretischen Peptids nach Volumenprophylaxe vor dem Anlegen der Spinalanästhesie [81], so daß hier eine mögliche Ursache für die erhöhten Werte bei Sectioentbindung liegen kann.

GEMELLI et al. beobachten einen deutlichen Anstieg des atrialen natriuretischen Peptids 24 Stunden nach der Entbindung und persistierend bis zum vierten Lebenstag. Sie schreiben dies der Regulation des Flüssigkeitshaushaltes im Rahmen der Umstellung vom fetalen Leben auf das Neugeborenenleben zu [50]. RONCONI et al. finden am dritten Lebenstag

von Frühgeborenen mit „respiratory distress syndrome“ einen deutlichen Anstieg des atrialen natriuretischen Peptids im Plasma im Sinne einer Natriurese und osmotischen Diurese [141].

ATRIALES NATRIURETISCHES PEPTID DER MUTTER

YAMAJI et al. berichten über signifikant niedrigere mütterliche Werte des atrialen natriuretischen Peptids im Vergleich zu den kindlichen arteriellen Werten [177]. Zahlreiche Autoren finden ein deutlich erhöhtes mütterliches atriales natriuretisches Peptid gegenüber nichtschwangeren Frauen [177, 81, 32]. Die in der Arbeit von VOTO et al. untersuchten Mütter mit primärer Sectio hingegen haben gleich hohe Werte des atrialen natriuretischen Peptids wie nichtschwangere Frauen; bei vaginalen Entbindungen sind die mütterlichen Werte erhöht [166].

Mütter mit Spinalanästhesie und Volumenprophylaxe hinsichtlich einer hypotonen Reaktion zeigen einen deutlichen Anstieg des atrialen natriuretischen Peptids [81, 32, 125].

KINGDOM et al. können keinen Bezug zwischen den mütterlichen und kindlichen Plasmawerten des atrialen natriuretischen Peptids aufzeigen, die mütterlichen Werte sind unabhängig vom Entbindungsmodus [77].

Auch in der vorliegenden Arbeit läßt sich kein Zusammenhang zwischen den mütterlichen Mittelwerten des atrialen natriuretischen Peptids und dem Geburtsmodus oder der kindlichen Reife aufzeigen.

BEZUG ATRIALES NATRIURETISCHES PEPTID - NEUROPEPTID Y

Im Bereich der glatten Muskulatur von Gefäßen üben das atriale natriuretische Peptid und das Neuropeptid Y gegensätzliche Funktionen aus: Das erste führt zu einer Vasodilatation [167, 33], während das zweite eine vasokonstriktive Aktivität innehat [5, 94, 152, 86].

In den vorliegenden Untersuchungen zeigt weder das kindliche arterielle noch das kindliche venöse Neuropeptid Y einen Zusammenhang zum kindlichen atrialen natriuretischen Peptid. Das mütterliche atriale natriuretische Peptid zeigt ebenfalls keine Korrelation zum Neuropeptid Y.

BEZUG ATRIALES NATRIURETISCHES PEPTID - NORADRENALIN

Die Freisetzung des atrialen natriuretischen Peptids im Menschen wird durch Katecholamine stimuliert [164].

Auch in den vorliegenden Arbeit zeigen das kindliche arterielle Noradrenalin und das Adrenalin einen deutlichen Zusammenhang zum kindlichen arteriellen atrialen natriuretischen Peptid.

PLASMARENINAKTIVITÄT

VENÖSE PLASMARENINAKTIVITÄT DER KINDER

POHJAVUORI und RAIVIO können keine arteriovenöse Differenz für die Plasmareninaktivität nachweisen, die Werte im arteriellen und venösen Nabelschnurblut sind gleich hoch [129]. POHJAVUORI zeigt jedoch eine enge Korrelation zwischen den arteriellen und venösen Plasmareninaktivitäts-Werten auf [127]. TETLOW und BROUGHTON PIPKIN können keine Korrelation zwischen dem mütterlichen Plasmareninsubstrat und den kindlichen Werten feststellen. Sie vermuten daher, daß das Reninsubstrat im fetalen Kompartiment produziert wird und die Plazenta nicht passiert [157]. ODUM findet eine niedrigere Plasmareninaktivität im venösen Nabelschnurblut verglichen mit den mütterlichen Werten. Dies wird als eine unabhängige Produktion des Feten interpretiert [113]. Eine weitere Studie zeigt keine Veränderung der mütterlichen Plasmareninaktivität durch den Einfluß der Wehentätigkeit, hingegen eine Erhöhung bei Müttern mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie [114].

Die Angiotensinogen- und Renin-Werte steigen schon in den ersten Schwangerschaftswochen an und bleiben bis zum Termin erhöht. Im Uterus und in den fetalen Membranen werden hohe Konzentrationen von inaktivem Renin gefunden [3]. Die Wehentätigkeit ist mit erhöhten Plasmareninaktivitäts-Werten assoziiert [158, 109]. POHJAVUORI beschreibt eine positive Korrelation zwischen der Plasmareninaktivität im arteriellen und venösen Nabelschnurblut und der Dauer der Austreibungsperiode [127]. Auch TETLOW und BROUGHTON PIPKIN finden das Reninsubstrat mit der Dauer der Austreibungsperiode positiv korreliert [158]. In gesunden Neugeborenen zeigt das Renin-Aldosteron-System eine gesteigerte Aktivität [34].

REIFE - PLASMARENINAKTIVITÄT

Die gemessenen Plasmareninaktivitäts-Mittelwerte von Frühgeborenen in der vorliegenden Arbeit sind höher als diejenigen von Reifgeborenen.

POHJAVUORI und RAIVIO finden die Plasmareninaktivität primär nicht mit dem Schwangerschaftsalter korreliert [129]. DILLON et al. können keine Relation zwischen der Plasmareninaktivität und dem Geburtsgewicht aufzeigen [34].

SULYOK et al. hingegen beschreiben bei Frühgeborenen eine adäquate Reaktion des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems zum Zeitpunkt der Geburt und in den ersten Lebenswochen [151].

REIFE UND GEBURTSMODUS - PLASMARENINAKTIVITÄT

Hinsichtlich des Geburtsmodus finden POHJAVUORI, POHJAVUORI und RAIVIO sowie SAMARAS eine deutlich erhöhte Plasmareninaktivität bei reifgeborenen Kindern mit vaginaler Entbindung im Vergleich zur primären Sectio [129, 127, 145]. Auch TETLOW und BROUGHTON PIPKIN ermitteln signifikant höhere Renin-Werte bei vaginalen Entbindungen verglichen mit primärer Sectio. Bei vaginaler Entbindung ermitteln FUJIMURA et al. eine deutlich höhere Plasmareninaktivität in venösem Nabelschnurblut als bei sekundärer Sectio caesarea in der frühen Eröffnungsperiode [48].

DILLON et al. berichten ebenfalls über niedrigere Plasmareninaktivitäts-Werte bei Sectioentbindung im Vergleich zur vaginalen Entbindung [34].

In der Arbeit von POHJAVUORI und RAIVIO haben Frühgeborene mit Wachstumsretardierung und abnehmender Herzfrequenzvariabilität die höchsten arteriellen Plasmareninaktivitäts-Werte bei primärer Sectio in Allgemeinanästhesie [129].

Im Gegensatz dazu ergeben sich aus der vorliegenden Untersuchung die höchsten Plasmareninaktivitäts-Werte für Frühgeborene mit Spontanpartus. Im Vergleich dazu lassen die anderen Gruppen (Reifgeborene mit Spontanpartus oder Früh- und Reifgeborene mit primärer Sectio) keinen wesentlichen Unterschied erkennen.

BEZUG PLASMARENINAKTIVITÄT - NEUROPEPTID Y

WHARTON et al. beschreiben drei Neuropeptid Y-Rezeptoren. Die Untereinheit Y1 wird in zahlreichem menschlichen Gewebe von Feten und Erwachsenen nachgewiesen, einschließlich des Darms, der Niere, der Nebenniere, des Herzens und der Plazenta. Die Verteilung des Neuropeptid Y1-Rezeptors korreliert mit der Verteilung der Neuropeptid Y-Nerven und dem physiologischen Effekt im Bereich des Darms, der Niere und des Herzens. Es wird vermutet, daß Neuropeptid Y einen direkten Einfluß auf die menschliche Nierenfunktion nimmt, beispielsweise direkt am Juxtaglomerulären Apparat ansetzt und die Renin-Freisetzung mitsteuert [172]. Neuropeptid Y wurde von BALLESTA et al. in den Fasern des Juxtaglomerulären Apparates nachgewiesen. Es wird ein Einfluß auf die Nierendurchblutung oder -funktion am Juxtaglomerulären Apparat postuliert [15]. Auch MALMSTRÖM et al. finden im Tierversuch Neuropeptid Y-Rezeptoren im Bereich der Niere und der Milz [99].

WAEBER et al. beschreiben für Neuropeptid Y und für das atriale natriuretische Peptid eine Suppression der Renin-Freisetzung [167]. Auch AUBERT et al. berichten von einem Effekt des Neuropeptid Y auf die Renin-Sekretion, so z. B. eine deutliche Abschwächung der Hyperreninämie, die durch die Inhibition des Angiotensin Converting Enzyms hervorgerufen wurde. Allerdings wurde unter Ruhebedingungen kein Effekt des Neuropeptid Y auf die Plasmareninaktivität festgestellt. Die Interpretation geht dahin, daß Neuropeptid Y bei gleichzeitiger Stimulierung des Renin-Angiotensin-Systems eine inhibitorische Funktion ausübt [11]. Auch WAEBER et al. berichten über eine Unterdrückung der Renin-Freisetzung durch Neuropeptid Y unter Bedingungen, die mit einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems einhergehen [167]. HACKENTHAL und TAUGNER beschreiben ebenfalls eine inhibitorische Regulation der Renin-Sekretion durch Neuropeptid Y [59].

Eine akute und chronische Neuropeptid Y-Infusion reduziert eine erhöhte Plasmareninaktivität, hat jedoch keinen Einfluß auf normale Renin-Werte. Nach einem Streßereignis bleiben sowohl die Plasmareninaktivität als auch das Neuropeptid Y längere Zeit im zirkulierenden Blut nachweisbar, während Noradrenalin sehr schnell abgebaut wird [181].

Das venöse Neuropeptid Y ist in der vorliegenden Arbeit mit der Plasmareninaktivität positiv korreliert. Ähnlich wie die Plasmareninaktivität zeigt auch das kindliche venöse Neuropeptid Y höhere Werte bei Frühgeborenen als bei Reifgeborenen. Besonders deutlich wird dies in der Gruppe der Frühgeborenen mit Spontanentbindung.

BEZUG PLASMARENINAKTIVITÄT - NORADRENALIN

Die kindlichen venösen Noradrenalin-Werte stehen in deutlicher Beziehung zur kindlichen venösen Plasmareninaktivität.

ANTIDIURETISCHES HORMON

Das antidiuretische Hormon wird durch Veränderungen im Bereich des Flüssigkeitshaushaltes und der Osmolalität, durch Schmerzen, Reizung von Chemorezeptoren und auch durch Hypoxie stimuliert [60].

VENÖSES ANTIDIURETISCHES HORMON DER KINDER

Die Arbeit von POHJAVUORI und RAIVIO ermittelt deutlich höhere arterielle Nabelschnurwerte für das kindliche antidiuretische Hormon als venös [129]. Gleichermaßen findet auch die Untersuchung von POHJAVUORI 5-fach erhöhte arterielle antidiuretische Hormon-Werte [127].

Hinsichtlich der arteriovenösen Differenz berichten HADEED et al. von signifikant höheren arteriellen Werten des antidiuretisches Hormons bei Kindern mit Kopfkompensation unter der Geburt (Schädellage mit Spontanpartus oder sekundäre Sectio). Die Kinder mit fehlender Kopfkompensation (primäre Sectio oder Beckenendlage) hatten aber auch noch tendenziell höhere arterielle Nabelschnurwerte. Weiterhin werden die Befunde zweier Kinder mit Anencephalus veröffentlicht, die verglichen mit den gesunden Kindern der übrigen Gruppen extrem niedrige Werte des antidiuretischen Hormons aufwiesen. Dies spricht nach Meinung der Autoren für einen fetalen Ursprung dieses Hormons.

Es wird die Vermutung geäußert, daß die fetale Kopfkompensation ursächlich für die Hyperstimulation des antidiuretischen Hormons unter der Geburt ist. Im Gegensatz dazu

wurden bei den Müttern nur leicht erhöhte Werte im Vergleich zu gesunden Erwachsenen gefunden [60]. POHJAVUORI und FYHRQUIST gehen davon aus, daß das antidiuretische Hormon die Plazenta nicht passiert und weisen wesentlich geringere mütterliche Werte des antidiuretischen Hormons im Vergleich zu Kindern mit vaginalen Entbindungen nach. Die kindlichen Werte überschreiten die mütterlichen z. T. hundertfach. [128].

REIFE - ANTIDIURETISCHES HORMON

In der vorliegenden Arbeit zeigen die Frühgeborenen deutlich höhere venöse Werte des antidiuretischen Hormons als die Reifgeborenen.

HADEED et al. können keinen Unterschied zwischen Früh- und Reifgeborenen nachweisen. In Neugeborenen mit Kopfkompensation waren die antidiuretischen Hormon-Werte unabhängig vom Schwangerschaftsalter gleich hoch. Nach 24 Stunden waren in beiden Gruppen die Hormonwerte gleichermaßen auf ein Minimum abgefallen. Frühgeborene sind demnach genau wie Reifgeborene in der Lage, das antidiuretische Hormon auszuschütten. Der ebenfalls vergleichbare Abbau der Hormone spricht für einen ausgereiften Substanzabbau auch der Frühgeborenen [60].

REIFE UND GEBURTSMODUS - ANTIDIURETISCHES HORMON

In der vorliegenden Arbeit fallen die höchsten venösen Werte des antidiuretischen Hormons in der Gruppe der Frühgeborenen mit Spontanpartus auf. Frühgeborene mit primärer Sectio weisen im Gegensatz dazu die niedrigsten Werte auf.

Dies steht im Gegensatz zu der Arbeit von POHJAVUORI und RAIVIO, die keine Korrelation zum Gestationsalter nachweisen kann. In jener Arbeit werden bei Frühgeborenen mit Wachstumsretardierung oder eingeschränkter Oszillation und folgender primärer Sectio ähnlich hohe antidiuretische Hormon-Werte ermittelt wie bei komplikationslosen primären Sectiones am Termin [129].

POHJAVUORI und RAIVIO finden die niedrigsten Werte des antidiuretischen Hormons bei Reifgeborenen mit primärer Sectio, die höchsten Werte finden sich bei Spontanpartus gesunder reifgeborener Kinder nach unkomplizierten Schwangerschaften [129]. Auch RASCHER et al. weisen höhere Werte des kindlichen venösen antidiuretischen Hormons bei vaginalen Entbindungen gegenüber primärer Sectio nach [136].

HADEED et al. finden eine hoch signifikante Korrelation zwischen dem arteriellen antidiuretischen Hormon und dem Grad der Muttermundsöffnung zum Zeitpunkt einer sekundären Sectio sowie zur Geburtsdauer [60]. Gleicherweise berichten die Untersuchungen von RONCONI et al. und von POHJAVUORI über erhöhte Werte des antidiuretischen Hormons bei vaginalen Entbindungen gegenüber primären Sectiones [140, 127]. POHJAVUORI und FYHRQUIST berichten zehn Minuten nach der Geburt von erhöhten Blutdruckwerten bei Kindern, die vaginal entbunden wurden [128].

BEZUG ANTIDIURETISCHES HORMON - NEUROPEPTID Y

Auffällig in der vorliegenden Arbeit ist die Erhöhung des antidiuretischen Hormons und des Neuropeptid Y beim Spontanpartus Frühgeborener. Bei primären Sectiones Frühgeborener sind die Werte des antidiuretischen Hormons am niedrigsten, während das Neuropeptid Y bei Frühgeborenen höhere Werte annimmt als bei Entbindungen am Termin.

Das kindliche antidiuretische Hormon korreliert positiv mit dem arteriellen und venösen Neuropeptid Y.

Widersprüchlich dazu berichten AUBERT et al. von einer Hemmung der Sekretion des antidiuretischen Hormons nach Infusion von Neuropeptid Y [11]. Dennoch ähneln die hämodynamischen Effekte des Neuropeptid Y, z.B. Erhöhung des Gefäßwiderstands ohne direkte Blutdruckregulation, in der Studie von AUBERT et al. denen, die sonst für das antidiuretische Hormon beschrieben werden [108].

BEZUG ANTIDIURETISCHES HORMON - NORADRENALIN

Wie auch beim Neuropeptid Y findet sich eine positive Korrelation zwischen dem antidiuretischen Hormon und dem Noradrenalin.

CTG-SCORE

Das Kardiotokogramm (Cardiotocogram, CTG) dient pränatal und insbesondere auch unter der Geburt als Überwachungsmethode des kindlichen Zustandes. Neugeborene mit auffälligen CTG-Mustern müssen nach der Geburt jedoch nicht klinisch beeinträchtigt sein [19]. Der CTG-Score [79] gibt ein semiquantitatives Bild der fetalen Situation vor der Geburt. Da die kindlichen CTG-Muster kontinuierlich analysiert werden, ergibt sich die Möglichkeit, insbesondere eine Zustandsverschlechterung des Kindes zu erkennen und ggf. auch eine operative Entbindung anzustreben. Andererseits kann auch ein „normales“ CTG parallel zu einem Zustand fetaler Azidose vorliegen, so daß das CTG nie isoliert betrachtet werden sollte [169]. Die Kardiotokogramm-Überwachung unter der Geburt dient somit als Suchmethode und die fetale Blutgasanalyse als Differenzierungsmethode zur Früherkennung einer drohenden fetalen Azidose [22]. So wird bereits ein pH-Wert von 7,20 - 7,24 als verdächtig auf *eine* mögliche bedrohliche Azidose angesehen [22]. Die klinische Depression des Neugeborenen hängt sehr von der Dauer und dem Grad der fetalen Azidose ab [22]. Bei Frühgeborenen und bei Reifgeborenen können pH-Werte unter 7,20 zusammen mit erniedrigten Apgar-Werten mit vermehrten intracraniellen Blutungen einhergehen [144, 21].

In der vorliegenden Arbeit stellt sich der CTG-Score als unabhängig vom Schwangerschaftsalter dar. Der Entbindungsmodus ohne Wehenstreß, die primäre Sectio, zeichnet sich durch die höchsten CTG-Score-Mittelwerte aus. Die Mittelwerte von vaginalen Entbindungen sind noch höher als diejenigen von sekundären Sectiones.

Auffällig ist weiterhin, daß die Frühgeborenen im Mittelwert nicht, wie vielleicht erwartet, schlechtere CTG-Scores haben, sondern je nach Geburtsmodus entweder gleichwertig mit den Reifgeborenen sind oder aber bei der isolierten Betrachtung der Spontanentbindungen und primären Sectiones sogar bessere Mittelwerte als die Reifgeborenen aufweisen.

BEZUG CTG-SCORE - NEUROPEPTID Y

Für das Neuropeptid Y läßt sich in der vorliegenden Arbeit kein statistischer Zusammenhang mit dem CTG-Score aufzeigen. Erhöhte Neuropeptid Y-Werte finden sich sowohl bei niedrigem als auch bei hohem CTG-Score.

BEZUG CTG-SCORE - NORADRENALIN

Das kindliche venöse Noradrenalin verhält sich umgekehrt proportional zum CTG-Score. Je mehr der CTG-Score abfällt, um so höher ist der kindliche Streß und damit gehen auch deutlich erhöhte Noradrenalin-Werte einher.

BISTOLETTI et al. zeigen einen Zusammenhang von späten Dezelerationen und fetaler Bradykardie einhergehend mit erhöhten Katecholaminen auf. Feten mit pathologischer Herzfrequenz haben 3- bis 5-fach erhöhte Katecholamine, insbesondere Noradrenalin, und einen signifikant erniedrigten pH-Wert [17]. Eine positive Korrelation zwischen der Herzfrequenzvariabilität und dem Noradrenalin kann nachgewiesen werden [16].

APGAR-INDEX

Zur Vitalitätsbeurteilung unmittelbar nach der Geburt haben sich die Bewertungskriterien der Anästhesistin Virginia APGAR international durchgesetzt [9, 10].

Ziel ist es, diejenigen Neugeborenen zu erfassen, die auf sofortige Hilfe angewiesen sind (Apgar 0-6) und den Grad der Asphyxie abzuschätzen [10]. Der Apgar-Index wird ubiquitär gebraucht, um die klinische Situation des Neugeborenen zu beschreiben, oft wird er auch gleichgesetzt mit dem Begriff der Asphyxie [55]. Zahlreiche Autoren weisen jedoch daraufhin, daß der Apgar-Index eher der Vitalitätsmessung dient, als die fetale Asphyxie zu beschreiben [112, 133, 55, 54]. In diesem Zusammenhang wird der Säure-Basen-Haushalt als ein besser geeigneter Parameter zur Beurteilung des kindlichen Befindens hervorgehoben [133, 54].

Inbesondere Frühgeborene können nur schlecht durch den Apgar-Index beurteilt werden [55, 27]. Je früher die Frühgeburt, desto häufiger kommen niedrige Apgar-Werte trotz gutem pH-Wert vor. Umgekehrt fanden sich bei azidotischen Kindern am Termin dennoch gute Apgar-Werte [55]. BOLLMANN et al. finden einen Zusammenhang zwischen dem 1-Minuten-Apgar und dem pH-Wert, unabhängig vom Gewicht der Kinder [19]. GOLDABER und GILSTRAP weisen darauf hin, daß der Apgar-Index subjektiv ist und u.a. auch von der Reife des Kindes beeinflusst wird. Da Frühgeborene durchweg niedrigere Apgar-Werte haben als Reifgeborene, ist der Säure-Basen-Haushalt ein zusätzlicher essentieller Parameter

zur Beurteilung des kindlichen Befindens. Dieser ist unabhängig vom Geburtsgewicht zwischen Früh- und Reifgeborenen gleich [54].

In ihren Ausführungen 1966 nach Einführung des Apgar-Index betont auch die Erstbeschreiberin die Subjektivität der Methode und die Abhängigkeit der Werte vom Untersucher [10]. Alle weiteren Versuche, valide Zustandsbeschreibungen für Neugeborene zu quantifizieren, sind hingegen gescheitert.

BEZUG APGAR-INDEX - NEUROPEPTID Y

Im Gegensatz zum mütterlichen Neuropeptid Y zeigt weder das kindliche arterielle noch das kindliche venöse Neuropeptid Y eine Korrelation mit dem Apgar-Index. Insbesondere treten keine hohen Neuropeptid Y-Werte in Verbindung mit einem erniedrigten Apgar-Index auf.

Das mütterliche Neuropeptid Y steht in Zusammenhang mit dem kindlichen 1-Minuten-Apgar-Wert. Dieser Zusammenhang läßt sich auch zwischen dem mütterlichen Neuropeptid Y und dem 5- bzw. 10-Minuten-Apgar signifikant darlegen.

BEZUG APGAR-INDEX - NORADRENALIN

NYLUND et al. beschreiben eine negative Korrelation zwischen Noradrenalin und dem Apgar-Index [112]. Auch PAULICK et al. berichten über einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem arteriellen Noradrenalin und dem 1-Minuten-Apgar [119]. GREENOUGH et al. finden den erniedrigten 1- und 5-Minuten-Apgar-Wert korreliert mit erhöhtem Noradrenalin und Adrenalin [57]. SAKAMOTO et al. finden einen Anstieg des Noradrenalins bei Apgar-Werten unter 7 [142].

Im Gegensatz dazu läßt sich in der vorliegenden Arbeit zwischen dem Apgar-Index und Noradrenalin weder für die kindlichen noch für die mütterlichen Werte ein Zusammenhang nachweisen.

SCHLUSSFOLGERUNG

Im Vergleich zur Geburtshilfe in den 50er Jahren ist die Überlebensrate von Frühgeborenen unter 1000 g in beeindruckender Weise angestiegen. Insbesondere hinsichtlich der späteren Morbidität ist heute eine sorgsame Überwachung der Frühgeborenen notwendig.

Zusammenfassend weist die vorliegende Arbeit einen erhöhten Streß unter der Geburt nach, der bei Frühgeborenen größer ist als bei Reifgeborenen. WENDERLEIN findet bei Kindern, die Streß unter der Geburt ausgesetzt waren, eine geringere Gewichtsabnahme als bei Kindern mit primärer Sectio [171, 170]. So könnten Frühgeborene, bei denen das niedrige Geburtsgewicht neben der Unreife ein nicht geringes Problem in der Neugeborenenperiode darstellt, von einem gewissen Streß unter der Geburt durchaus profitieren. Neugeborene, die ohne Wehen geboren wurden (primäre Sectio), haben ein erhöhtes Risiko für Lungenfunktionsprobleme, beispielsweise durch eine verspätete Flüssigkeitsabsorption nach der Geburt [89].

Andererseits berichten ANDERSON et al. unabhängig vom Entbindungsmodus über vermehrte intracranielle Blutungen dritten bis vierten Grades bei Frühgeborenen unter 1750 g, die unter der Geburt der Wehentätigkeit ausgesetzt waren [7]. PAPILE et al. können nachweisen, daß diese schweren intracraniellen Blutungen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1501 g vermehrt mit späteren neurologischen Schäden einhergehen [118].

Vor diesem Hintergrund müssen die positiven Effekte des Geburtsstress sorgfältig gegen mögliche Nachteile abgewägt werden.

Praktische Ansätze zur Umsetzung der Erkenntnisse sind möglicherweise bei primärer Sectio, soweit möglich, das Zugestehen einer gewissen Wehentätigkeit und ggf. das überlegte Hinauszögern des chirurgischen Eingriffs [83, 171].

Das Neuropeptid Y hat sich als eigenständiger Streßparameter unter der Geburt dargestellt. Es ist am ehesten vergleichbar dem Noradrenalin, mit dem es gemeinsam in sympathischen Neuronen gespeichert und freigesetzt wird [96, 94, 98]. Die Halbwertszeit des Neuropeptid Y ist mit 20 Minuten deutlich länger als die anderer Streßhormone, insbesondere gegenüber dem Noradrenalin, dessen Halbwertszeit nur 1-2 Minuten beträgt [120, 121, 42, 181, 87,

162, 101]. Das Neuropeptid Y spiegelt somit gut den fetalen Streß wider. Die Bestimmungsmethode ist allerdings gegenwärtig noch sehr aufwendig.

Ähnlichkeiten zeigten sich auch im Bezug zum Adrenalin, zur Plasminogenaktivität und zum antidiuretischen Hormon.

Kein Zusammenhang konnte zum atrialen natriuretischen Peptid und zum CTG-Score aufgezeigt werden.

Aufgrund der arteriovenösen Differenz und der fehlenden Korrelation zwischen mütterlichen und kindlichen Neuropeptid Y-Werten kann der fetale Kreislauf als unabhängig von der Mutter angesehen werden. Im Gegensatz dazu muß für die Katecholamine in geringem Maße eine Plazentapassage diskutiert werden [82].

Auch Frühgeborene sind schon in der Lage, adäquat auf den Geburtsstreß zu reagieren und haben sogar höhere Neuropeptid Y-Werte als Reifgeborene. Die höchsten Werte finden sich bei Frühgeborenen, die der Wehentätigkeit ausgesetzt waren und vaginal entbunden wurden.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Stellenwert des Neuropeptid Y als Streßparameter unter der Geburt bei Früh- und Reifgeborenen zu beschreiben. Dazu werden Neuropeptid Y und andere Streßparameter aus arteriellem und venösem Nabelschnurblut sowie aus mütterlichem venösen Blut bestimmt. Die Untersuchung vergleicht den hormonalen Streßparameter Neuropeptid Y mit anderen Streßhormonen, mit dem Säure-Basen-Status und mit geburtsspezifischen Streßindizes wie dem CTG-Score und dem Apgar-Index:

Die Neuropeptid Y-Werte von Mutter und Kind sind unter der Geburt im Vergleich zu gesunden Blutspendern deutlich erhöht.

Die arteriovenöse Differenz im kindlichen Nabelschnurblut, verglichen mit den mütterlichen Werten, spricht dafür, daß die Neuropeptid Y-Werte im fetalen Kreislauf auch fetaler Herkunft sind.

Es bestätigt sich, daß das Neuropeptid Y ähnlich dem Noradrenalin ein aussagekräftiger Indikator für den Geburtsstreß ist.

Insbesondere für das kindliche arterielle Neuropeptid Y besteht ein Zusammenhang zum Geburtsmodus: Bei Spontanentbindungen finden sich signifikant höhere Werte als bei primären Sectiones. Auch haben Frühgeborene tendenziell höhere Neuropeptid Y-Werte als Reifgeborene.

Das Neuropeptid Y steht in engem Zusammenhang mit dem kindlichen Säure-Basen-Haushalt: Bei niedrigem pH-Wert und negativem Base excess finden sich deutlich erhöhte Neuropeptid Y-Werte.

Zusätzlich zeigen sich auch enge Zusammenhänge zu weiteren Streßparametern wie dem Adrenalin, der Plasmareninaktivität und dem antidiuretischen Hormon.

Kein Zusammenhang findet sich zwischen dem Neuropeptid Y und dem atrialen natriuretischen Peptid sowie dem CTG-Score.

Fazit:

- Schon sehr frühe Frühgeborene sind in der Lage, adäquat auf den Geburtsstreß zu reagieren.
- Das Neuropeptid Y ist ein eigenständiger und aussagekräftiger Streßparameter unter der Geburt, in vielen Punkten vergleichbar dem Noradrenalin.
- Aufgrund der längeren Halbwertszeit ist das Neuropeptid Y länger im Blut nachweisbar als das Noradrenalin.
- Die Bestimmungsmethode ist derzeit noch sehr aufwendig.

Anhang

Katecholamine: Bestimmung mit der HPLC-Methode

HPLC (**H**igh **P**erformance **L**iquid **C**hromatography, Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie) ist eine Chromatographiemethode, die zur Auftrennung der Plasmakatecholamine genutzt werden kann [65]. Die Messung der Katecholamine erfolgt sowohl in einem oxidativen als auch in einem reduktiven Kanal durch elektrochemische Detektion.

Der Grund für die zwei Kanäle liegt in der erhöhten Spezifität der Messung. Benutzt man allein den oxidativen Kanal, Spannung von 0,25 V, so werden neben den Katecholaminen auch viele unerwünschte Substanzen aus der Probenmatrix erfaßt und mehr Störungen detektiert. Aufgrund der Redox-Eigenschaften der Katecholamine gelingt es aber, diese Störungen fast völlig auszuschalten. Mißt man auch den reduktiven Kanal (Spannung -0,25 V), so ergeben sich wenige spezifische Peaks. Die endgültige Zuordnung der Substanzen erfolgt durch die spezifischen Retentionszeiten. Zur Orientierung dient ein interner Standard, die übrigen Peaks werden dazu in Beziehung gesetzt. Im Rahmen dieser Studie wurden nur die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin untersucht. Der Einfachheit halber ist im folgenden aber weiterhin die Rede von der Bestimmung der Katecholamine.

Bei der Probenaufbereitung wird als erster Schritt zur Isolierung der Katecholamine eine Adsorption durchgeführt:

Zu 1,0 ml aufgetautem Plasma wird 75 µl Interner Standard (6,32 mg DHBA (Dihydroxibenzylamin) / 100 µl 0,05 N HCl) zugegeben. Dann wird 30 Sekunden lang geschüttelt. Danach werden 10 mg Aluminiumoxid hinzugefügt und wiederum für 15 Minuten geschüttelt. Die so bearbeitete Probe wird anschließend bei 14000 U/min und einer Temperatur von 0 °C eine Minute lang zentrifugiert. Der Überstand wird abgesaugt und verworfen.

Der Adsorption folgt ein zweimaliger Waschvorgang. Ziel des ersten Waschens ist es, alle diejenigen Bestandteile auszuwaschen, die nicht an Aluminiumoxid gebunden sind; hierunter fallen z.B. die Plasmaproteine. Die Katecholamine bleiben gebunden. Der zweite

Waschvorgang löst durch die Einstellung auf pH-Wert 5 den größten Teil der unerwünschten Substanzen vom Aluminiumoxid.

In einem dritten Schritt werden dann die Katecholamine durch Essigsäure vom Aluminiumoxid abgelöst.

Zum Waschvorgang werden die folgenden Substanzen benutzt:

- 1 ml Waschpuffer
- 480 mg Tris
- 400 mg EDTA Adrenalin 200 ml HPLC Wasser

Die Einstellung des pH-Wertes erfolgt mit Salzsäure (HCl), beim ersten Waschvorgang auf pH 8,1, beim zweiten Waschen auf pH 5.

Zur Vorbereitung für die Identifizierung der Katecholamine durch Chromatographie werden anschließend 100 µl Extraktionsmittel (AFG) hinzugefügt, und es wird 15 Minuten lang geschüttelt. Danach wird noch einmal eine Minute lang bei 0 °C und 14000 U/min zentrifugiert. Der so gewonnene Überstand wird in das Chromatographiesystem injiziert.

Nun erfolgt die Auftrennung der Katecholamine. Hierzu wird eine C18-Säule (Fa. Waters) mit 10 µ Packmaterial verwendet. Um die Säule vor Schmutz zu schützen, wird eine Vorsäule benutzt. Die Probe wird mit einem Eluenten (Methanol-Phosphat-Puffer, CAT-Bischoff) über die Säulen gepumpt. Dies geschieht mit einer Flußrate von 1,8 ml/min mit Hilfe einer Pumpe (Fa. Waters M 6000A, Eschborn) bei Zimmertemperatur (20 °C). Zunächst wird eine Standardmischung vorausgeschickt. An dieser orientiert sich die folgende Analytik. Anhand der Zeit, die diese vorgibt, ist eine Zuordnung der übrigen Peaks in der momentanen Messung möglich. Als erstes wird der oxidative Kanal gefahren (Spannung von 0,25 V), darauf folgt der reduktive Kanal (Spannung -0,25 V). Ein Detektor (ESA 5100A Coulochem) zeichnet charakteristische Peaks auf. Die Auswertung der so gewonnenen Daten erfolgt im PC IBM 286 (Software Waters Maxima).

Die Nachweisgrenze für Adrenalin liegt bei 40 pg/ml und für Noradrenalin bei 50 pg/ml.

Radio-Immunoassay (RIA)

Die Bestimmung des Neuropeptid Y, des atrialen natriuretischen Peptids und des Antidiuretischen Hormons wird mit Radio-Immunoassays durchgeführt.

Der RIA-Grundpuffer für alle verwendeten Radio-Immunoassays ist drei Monate haltbar und setzt sich wie folgt zusammen:

Lösung I:

NaH ₂ PO ₄	100 mM	70,98 g	
NaCl	50 mM	15,00g	
EDTA	10 mM	18,60 g	} ad 5 l Aqua dest.
Na-azid	0,1 %	0,50 g	

Lösung II:

NaH ₂ PO ₄ -H ₂ O	100 mM	6,90 g	
NaCl		1,50 g	
EDTA		1,86 g	} ad 500 ml Aqua dest.
Na-azid		0,05 g	

Mit Hilfe von Lösung II wird Lösung I auf einen pH-Wert von 7,4 eingestellt.

Gebrauchspuffer:

Der Gebrauchspuffer ist ein bis zwei Tage haltbar und wird mit 0,3 g Rinderserumalbumin und 100 µ Triton x zur Reduzierung der Oberflächenspannung ad 100 ml RIA-Grundpuffer hergestellt.

Ansetzen der Kohle:

5 g Novit A

1 g Dextran T 70

2 g Rinderserumalbumin

alles ad 100 ml Grundpuffer

Frisch angesetzte Kohle muß vor Gebrauch zwei Stunden lang gerührt werden, ansonsten genügt eine Zeit von 30 Minuten.

Neuropeptid Y: Bestimmung mit Radio-Immunoassay (RIA)

Zur Probenvorbereitung werden 2 ml Plasma mit 1 ml 1 % Trifluoressigsäure in Sarstedt-Röhrchen versetzt, anschließend zentrifugiert und der Überstand auf SEP-PAK C18-Kartuschen der Fa. Waters aufgetragen. Die Kartuschen werden vorher mit 10 ml Methanol und dann mit 10 ml Triethylamin-Puffer vorbereitet und schließlich mit 1 ml Aqua dest. nachgespült. Nach dem Auftragen des Plasmas werden 10 ml Triethylamin-Puffer zugegeben und 4 ml des Neuropeptid Y-Eluenten im Sarstedt-Röhrchen aufgefangen.

Die so extrahierten Proben werden unter einem Luftstrahl auf ca. 300 µl konzentriert und dann in RIA-Röhrchen (Greiner 112101) überführt und in der Vakuumzentrifuge getrocknet. Zu den Proben werden 100 µl Phosphatpuffer und 200 µl Antikörperlösung zugegeben. Zwei Tage später wird ¹²⁵J - markiertes Neuropeptid Y (Fa. Amersham Buchler, Braunschweig, Deutschland) hinzugegeben. Nach zwei weiteren Tagen Inkubation wird antikörpergebundenes von freiem Neuropeptid Y mit Hilfe Dextran versetzter Kohle (5 g Novit A der Fa. Serva) und mit 2 g Rinderserumalbumin (Fa. Serva) getrennt. Das freie ¹²⁵J - markierte Neuropeptid Y wird mit der Gammazählkammer (Gammacounter B2111, Fa. Berthold) gemessen. Als Standardlösung wird Neuropeptid Y (Neuropeptid Y Human der Fa. Saxon biochemicals) verwendet. Für Neuropeptid Y liegt die Nachweisgrenze bei 9,5 pmol/l.

Die Bestimmung des Neuropeptid Y mit Radio-Immunoassay ist gegenwärtig die Standardmethode in der Literatur [36, 6, 160].

Atriales natriuretisches Peptid: Bestimmung mit Radio-Immunoassay (RIA)

Die Extraktion des atrialen natriuretischen Peptids gleicht der des Neuropeptid Y. Als Probevolumen werden 0,5 ml Plasma benötigt. Diese werden mit 250 μl Trifluoressigsäure 1 % in Sarstedt-Röhrchen versetzt. Die Extraktionsschritte mit SEP-PAK C18-Kartuschen der Fa. Waters stimmen bis auf die Eluensmenge, beim atrialen natriuretischen Peptid 2,5 ml, überein. Nach dem Abblasen der extrahierten Proben auf 300 μl werden diese in RIA-Röhrchen (Greiner 112101) überführt und in der Vakuumentrifuge lyophilisiert. Der Probe werden dann 200 μl Puffer und 100 μl Antikörperlösung zugegeben. Nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden wird als Tracer radioaktives Material (Fa. Amersham) und nach weiteren 48 Stunden 200 μl Kohle hinzugegeben.

Antidiuretisches Hormon: Bestimmung mit Radio-Immunoassay (RIA)

Zunächst wird eine Azeton-Extraktion durchgeführt: 1 ml Plasma und 2 ml Azeton (Fa. Roth) werden in 10 ml Sarstedt-Röhrchen gegeben. Dann wird fünf Minuten lang bei Stufe 5 geschüttelt und danach bei 0 °C zehn Minuten lang auf 4000 U/min (2300 g) zentrifugiert. Mit Hilfe des Azetons wird eine Eiweißfällung erreicht. Der Überstand wird in neue Sarstedt-Röhrchen gegossen, 5 ml Petroleumbenzin (Merck 1772, Siedebereich 40 - 60 °C) werden hinzugegeben, um die Fette auszulösen. Bei 0 °C wird wieder zehn Minuten lang auf 4000 U/min (2300 g) zentrifugiert. Dann wird die obere Phase abgesaugt. Der Rest wird unter Luftzufuhr auf ca. 300 μl eingedampft, gevortext, in RIA-Röhrchen (Greiner 112101) überführt und mit Hilfe einer Vakuumentrifuge lyophilisiert.

Der so gewonnenen Probe wird 100 μl Puffer und 200 μl Dürr-Antikörperlösung (50 μl Dürr-Antikörper bei - 20 °C tiefgefroren und mit 25 ml RIA-Puffer versetzt) zugegeben. Nach 48 Stunden wird der Tracer (100 μl Dupont NEN) hinzugefügt und inkubiert. Wiederum 48 Stunden später wird 200 μl Kohle (5g Novit A der Fa. Serva) hinzugegeben.

Mit der Gammazählkammer (Gammacounter B2111, Fa. Berthold) wird der an Kohle gebundene Anteil des antidiuretischen Hormons gemessen.

Zur Beurteilung des antidiuretischen Hormons ist die Plasmaosmolalität von besonderer Wichtigkeit, da die Sekretion des antidiuretischen Hormons vor allem durch Änderungen der Plasmaosmolalität gesteuert wird. Die Bestimmung der Osmolalität erfolgt mit einem Dampfdruckosmometer (Wescor Inc., Logan, Utah, USA).

Plasmareninaktivität: Bestimmung durch Enzymaktivitätsmessung

Bei der Bestimmung der Plasmareninaktivität wird die Enzymreaktion von Angiotensinogen zu Angiotensin I genutzt. Die Protease Renin setzt aus dem im Plasma vorhandenen Angiotensinogen durch Abspaltung eines Polypeptids Angiotensin I frei.

Probenvorbereitung und Inkubation:

Zunächst werden 50 μl Plasma mit Aqua dest. auf 500 μl aufgefüllt. Dann wird zu allen Proben 25 μl Inhibitor dazugegeben und zunächst nicht gemischt.

Inhibitorherstellung:

Lösung I: 50 mg 8-Hydroxychinolinsulfat - Sigma H 6752
 wird in 2 ml Aqua dest. gelöst,
 danach wird 2 ml Ethanol p.a. hinzugefügt.

Inhibitor: 1 ml Lösung I

1 ml Aqua dest.

10 μl 2,3 Dimercapto-1-propanol (Merck 3409)

10 μl DFP Diisopropyl-fluorophosphat (Merck 12143)

Nach Zugabe des Inhibitors in alle Röhren werden den Proben nacheinander jeweils 50 μl 1 TES (Tris(-hydroxymethyl)methyl-2-aminoäthansulfonsäure, Serva 37199) zugegeben; je 100 μl davon werden in zwei RIA-Röhren für das Eisbad, zwei weitere mit jeweils 100 μl für das Wasserbad, bei 37 °C pipettiert. Die Inkubationszeit beträgt eine Stunde.

Danach wird eine kinetische Messung durchgeführt, um die Höhe der Reninaktivität innerhalb dieser Stunde bei 37 °C zu messen. Tracer ist Angiotensin I (Human, Fa. Bachem). Im nächsten Schritt werden 100 µl Tracer (Fa. Amersham Buchler), 200 µl Antikörperlösung (70 µl Hackenthal-Antikörperlösung 1 : 100 verdünnt) und 24 ml RIA-Puffer = 1 : 35000 (im RIA ist die Endverdünnung 1 : 70000) mit 100 µl der Probe vermischt. Weitere 24 Stunden später erfolgt die Kohlezugabe (200 µl) (5 g Novit A, Fa. Serva), 1 g Dextran T 70 (Fa. Pharmacia), 2 g Rinderserumalbumin (Fa. Serva).

Die Messung erfolgt in der Gammazählkammer (Gammacounter B2111, Fa. Berthold).

Literaturverzeichnis

- 1 Adam, P.A., King, K.C., Schwartz, R., Teramo, K.:
Human placental barrier to ¹²⁵I-Glucagon early in pregnancy.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1972; 34: 772-782
- 2 Adrian, T.E., Allen, J.M., Bloom, S.R., Ghatei, M.A., Rossor, M.N., Roberts, G.W.,
Crow, T.J., Tatemoto, K., Polak, J.M.:
Neuropeptide Y distribution in human brain.
Nature 1983; 306: 584-586
- 3 Alhenc-Gelas, F., Tache, A., Saint-Andre, J.P., Milliez, J., Sureau, C., Corvol, P.,
Menard, J.:
The Renin-Angiotensin System in Pregnancy and Parturition.
Adv. Nephrol. Necker Hosp. 1986; 15: 25-33
- 4 Allen, J., Novotny, J., Martin, J., Heinrich, G.:
Molecular structure of mammalian neuropeptide Y: Analysis by molecular cloning
and computer-aided comparison with crystal structure of avian homologue.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987; 84: 2532-2536
- 5 Allen, J.M., Bloom, S.R.:
Review Neuropeptide Y: a putative neurotransmitter.
Neurochem. Int. 1986; 8 (1): 1-8
- 6 Allen, J.M., Yeats, J.C., Adriaer, T.E., Bloom, S.R.:
Radioimmunoassay of neuropeptide Y.
Regul. Pept. 1984; 8: 61-70
- 7 Anderson, G.D., Bada, H.S., Sibai, B.M., Harvey, C., Korones, S.B., Magill, H.L.,
Wong, S.P., Tullis, K.:
The relationship between labor and route of delivery in the preterm infant.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1988; 158 (6 Pt 1): 1382-1390

- 8 Andersson, S., Hallman, M., Tikkanen, I., Fyhrquist, F.:
Birth stress increases fetal atrial natriuretic factor.
Am. J. Obstet. Gynecol. Correspondence 1990; 162 (3): 872-873
- 9 Apgar, V.:
The newborn (Apgar) scoring system. A proposal for a new method of evaluation of
the newborn infant.
Curr. Res. Anesth. Analg. 1953; 32: 260-267
- 10 Apgar, V.:
The newborn (Apgar) scoring system.
Pediatr. Clin. North Am. 1966; 13: 645-650
- 11 Aubert, J.F., Burnier, M., Waeber, B., Nussberger, J., Dipette, D.J., Burris, J.F.,
Brunner, H.R.:
Effects of a Nonpressor Dose of Neuropeptide Y on Cardiac Output, Regional
Blood Flow Distribution and Plasma Renin, Vasopressin and Catecholamine
Levels.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988; 244 (3): 1109-1115
- 12 Aubert, J.F., Waeber, B., Rossier, B., Geering, K., Nussberger, J., Brunner, H.R.:
Effects of Neuropeptide Y on the Blood Pressure Response to Various
Vasoconstrictor Agents.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988; 246 (3): 1088-1092
- 13 Aurich, J.E., Dobrinski, I., Petersen, A., Grunert, E., Rausch, W.-D., Chan, W.W.:
Influence of labor and neonatal hypoxia on sympathoadrenal activation and
methionine enkephalin release in calves.
Am. J. Vet. Res. 1993; 54 (8): 1333-1338
- 14 Bader, A.M., Datta, S., Arthur, G.R., Benvenuti, E., Courtney, M., Hauch, M.:
Maternal and fetal catecholamines and uterine incision to delivery interval during
elective cesarean.
Obstet. Gynecol. 1990; 75 (4): 600-603

- 15 Ballesta, J., Polak, J.M., Allen, J.M., Bloom, S.R.:
The nerves of the juxtaglomerular apparatus of man and other mammals contain the potent peptide NPY.
Histochemistry 1984; 80: 483-485
- 16 Bistoletti, P., Lagercrantz, H., Lunell, N.O.:
Fetal plasma catecholamine concentrations and fetal heart-rate variability during first stage of labour.
Br. J. Obstet. Gynecol 1983; 90: 11-15
- 17 Bistoletti, P., Lagercrantz, H., Lunell, N.O.:
Correlation of fetal heart rate patterns with umbilical artery pH and catecholamines during last hour of labor.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1980; 59: 213-216
- 18 Bistoletti, P., Nylund, L., Lagercrantz, H., Hjemdahl, P.; Ström, H.:
Fetal scalp catecholamines during labor.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1983; 147: 785-788
- 19 Bollmann, R., Issel, E.P., Halle, H., Ballauf, D., Füssel, C.:
Findings of subpartal monitoring, status of the newborn infant and evaluation of cardiocographic findings. Befunde der subpartalen Überwachung, der Zustand des Neugeborenen und die Bewertung der Kardiotokogrammbefunde.
Zentralbl. Gynäkol. 1976; 98 (1): 3-9
- 20 Brace, R.A., Cheung, C.Y.:
Cardiovascular and fluid responses to atrial natriuretic factor in sheep fetus.
Am. J. Physiol. 1987; 253 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 22): R561-R567
- 21 Brand, M., Saling, E.:
Obstetrical factors and intracranial hemorrhage in Kubli, F., Patel, N., Schmidt, W., Linderkamp, O.:
Perinatal events and brain damage in surviving children.
Springer 1988;

- 22 Brandt-Niebelschütz, S., Saling, E.:
 Indications for operative termination of labor on cardiotocography and fetal blood analysis: the reliability of these methods.
 J. Perinat. Med. 1994; 22 (1): 19-27
- 23 Burnett, J.C.Jr., Kao, P.C., Hu, D.C., Heser, D.W., Heublein, D., Granger, J.P., Opgenorth, T.J., Reeder, G.S.:
 Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human.
 Science 1986; 231: 1145-1147
- 24 Capponi, A., Rizzo, G., Angelis, C.de, Arduini, D., Romanini, C.:
 Atrial Natriuretic Peptide Levels in Fetal Blood in Relation to Inferior Vena Cava Velocity Waveforms.
 Obstet. Gynecol. 1997; 89: 242-247
- 25 Castren, O., Saarikoski, S.:
 The simultaneous function of catechol-o-methyltransferase and monoamine oxidase in human placenta.
 Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1974; 53: 41-47
- 26 Castro, L.C., Arora, C.P., Roll, K.E., Sassoon, D.A., Hobel, C.J.:
 Perinatal factors influencing atrial natriuretic peptide levels in umbilical arterial plasma at the time of delivery.
 Am. J. Obstet. Gynecol. 1989; 161: 623-627
- 27 Catlin, E.A., Carpenter, M.W., Brann, B.S.IV, Mayfield, S.R., Shaul, P.W., Goldstein, M., Oh, W.:
 The Apgar score revisited: influence of gestational age.
 J. Pediatr. 1986; 109 (5): 865-868
- 28 Chen, C.H., Klein, D.C., Robinson, J.C.:
 Catechol-o-methyltransferase in rat placenta, human placenta and choriocarcinoma grown in culture.
 J. Reprod. Fertil. 1974; 39: 407-410

- 29 Cheung, C.Y. Roberts, V.J.:
Developmental changes in atrial natriuretic factor content and localization of its messenger ribonucleic acid in ovine fetal heart.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 169: 1345-1351
- 30 Cheung, C.Y., Brace, R.A.:
Fetal hypoxia elevates plasma atrial natriuretic factor concentration.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1988; 159: 1263-1268
- 31 Copper, R.L., Goldenberg, R.L.:
Catecholamine secretion in fetal adaptation to stress.
J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs. 1990; 19 (3): 223-226
- 32 Datta, S., Murphy, M.T., Carr, D.B., Bader, A.M., Johnson, M.D.:
Maternal and fetal plasma atrial natriuretic peptide concentrations during elective caesarean section.
Acta Anaesthesiol. Scand. 1991; 35 (2): 93-96
- 33 De Bold, A.J.:
Atrial natriuretic factor: An overview.
Federation Proc. 1986; 45: 2081-2085
- 34 Dillon, M.J., Gillin, M.E., Ryness, J.M., Swiet de, M.:
Plasma renin activity and aldosterone concentration in the human newborn.
Arch. Dis. Child. 1976; 51: 537-540
- 35 Downing, S.E., Gardner, T.H., Rocamora, J.M.:
Adrenergic support of cardiac function during hypoxia in the newborn lamb.
Am. J. Physiol. 1969; 217 (3): 728-735
- 36 Eisenhut, S., Rascher, W., Lang, R.E.:
Bilaterales adrenales Phäochromozyom.
Monatsschr. Kinderheilkd. 1990; 138: 631-634

- 37 Ekblad, H., Kero, P., Arjamaa, O., Erkkola, R.:
Cord Blood Atrial Natriuretic Peptide (ANP) Concentrations – Lack of influence of
Labour Stress.
Acta Paediatr. Scand. 1988; 77: 312-313
- 38 Ekblad, H., Kero, P., Vuolteenaho, O., Arjamaa, O., Korvenranta, H., Shaffer, S.G.:
Atrial natriuretic peptide in the preterm infant. Lack of correlation with natriuresis
and diuresis.
Acta Pediatr. 1992; 81: 978-982
- 39 Eliot, J.R., Lam, R., Leake, R.D., Hobel, C.J., Fisher, D.A.:
Plasma catecholamine concentrations in infants at birth and during the first 48 hours
of life.
J. Pediatr. 1980; 96 (2): 311-315
- 40 Ervin, M.G., Ross, M.G., Castro, R., Sherman, D., Lam, R.W., Castro, L., Leake,
R.D., Fisher, D.A.:
Ovine fetal and adult atrial natriuretic factor metabolism.
Am. J. Physiol. 1988; 254 (1 Pt 2): R40-R46
- 41 Eskes, T.K., Jongsma, H.W., Houx, P.C.:
Percentiles for gas values in human umbilical cord blood.
Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1983; 14 (5): 341-346
- 42 Esler, M.:
Assessment of sympathetic nervous function in humans from noradrenaline plasma
kinetics.
Clin. Sci. 1982; 62: 247-254
- 43 Faxelius, G., Hägnevik, K., Lagercrantz, H., Lundell, B., Irestedt, L.:
Catecholamine surge and lung function after delivery.
Arch. Dis. Child. 1983; 58: 262-266

- 44 Faxelius, G., Lagercrantz, H., Yao, A.:
Sympathoadrenal activity and peripheral blood flow after birth: Comparison in
infants delivered vaginally and by cesarean section.
J. Pediatr. 1984; 105 (1): 144-148
- 45 Frenkel, Y., Blonder, J., Mashiach, S., Weiss, M.:
Atrial natriuretic peptide plasma level remains unchanged in various hypertensive
disorders of pregnancy.
Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1995; 59: 197-200
- 46 Fried, G., Hokfelt, T., Lundberg, J.M., Terenius, L., Hamberger, L.:
Neuropeptide Y and noradrenaline in human uterus and myometrium during normal
and pre-eclamptic pregnancy.
Hum. Reprod. 1986; 1 (6): 359-364
- 47 Fried, G., Samuelson, U.:
Endothelin and neuropeptide Y are vasoconstrictors in human uterine blood vessels.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1991; 164: 1330-1336
- 48 Fujimura, A., Morimoto, S., Uchida, K., Takeda, R., Ohshita, M., Ebihara, A.:
The Influence of Delivery Mode on Biological Inactive Renin Level in Umbilical
Cord Blood.
Am. J. Hypertens. 1990; 3: 23-26
- 49 Furuhashi, N., Kimura, H., Nagae, H., Yajima, A., Kimura, C., Saito, T.:
Brain Natriuretic Peptide and Atrial Natriuretic Peptide Levels in Normal
Pregnancy and Preeclampsia.
Gynecol. Obstet. Invest. 1994; 38: 73-77
- 50 Gemelli, M., Mami, C., Luca de, F., Stelitano, L., Bonaccorsi, P., Martino, F.:
Atrial Natriuretic Peptide and Renin-Aldosterone Relationship in Healthy Newborn
Infants.
Acta Paediatr. Scand. 1991; 80 (12): 1128-1133

- 51 Gilstrap, L.C., Hauth, J.C., Schiano, S., Connor, K.:
Neonatal Acidosis and Method of Delivery.
Obstet. Gynecol. 1984; 63: 681-685
- 52 Gilstrap; L.C., Leveno, K.J., Burris, J., Williams, M.L., Little, B.B.:
Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score, and newborn cerebral dysfunction.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1989; 161: 825-830
- 53 Goldaber, K.G., Gilstrap, L.C., Leveno, K.J., Dax, J.S., McIntire, D.D.:
Pathologic fetal acidemia.
Obstet. Gynecol. 1991; 78 (6): 1103-1107
- 54 Goldaber, K.G., Gilstrap, L.C.:
Correlations between obstetric clinical events and umbilical cord blood acid-base and blood gas values.
Clin. Obstet. Gynecol. 1993; 36 (1): 47-59
- 55 Goldenberg, R.L., Huddleston, J.F., Nelson, K.G.:
Apgar scores and umbilical arterial pH in preterm newborn infants.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1984; 149: 651-654
- 56 Graf, A.-H., Hütter, W., Hacker, G.W., Steiner, H., Anderson, V., Staudach, A., Dietze, O.:
Localization and Distribution of Vasoactive Neuropeptides in the Human Placenta.
Placenta 1996; 17: 413-421
- 57 Greenough, A., Lagercrantz, H., Pool, J., Dahlin, I.:
Plasma Catecholamine Levels in Preterm Infants – Effects of Birth Asphyxia and Apgar Score.
Acta Paediatr. Scand. 1987; 76: 54-59
- 58 Gregg, A.R., Weiner, C.P.:
„Normal“ umbilical arterial and venous acid-base and blood gas values.
Clin. Obstet. Gynecol. 1993; 36 (1): 24-32

- 59 Hackenthal, E., Taugner, R.:
Hormonal signals and intracellular messengers for renin secretion (review).
Mol. Cell. Endocrinol. 1986; 47: 1-12
- 60 Hadeed, A.J., Leake, R.D., Weitzman, R.E., Fisher, D.A.:
Possible mechanism of high blood levels of vasopressin during the neonatal period.
J. Pediatr. Brief clinical and laboratory observations 1979; 94 (5): 805-810
- 61 Hägnevik, K., Faxelius, G., Irestedt, L., Lagercrantz, H., Lundell, B., Persson, B.:
Catecholamine Surge and Metabolic Adaptation in the Newborn after Vaginal
Delivery and Caesarean Section.
Acta Paediatr. Scand. 1984; 73: 602-609
- 62 Hägnevik, K., Lagercrantz, H., Sjöqvist, B.-A.:
Establishment of functional residual capacity in infants delivered vaginally and by
elective cesarean section.
Early Hum. Dev. 1991; 27: 103-110
- 63 Hata, T., Manabe, A., Makihara, K, Hata, K., Miyazaki, K.:
Plasma Catecholamines and Doppler-Derived Cardiac Time Intervals in Vaginally
and Cesarean Delivered Neonates.
Gynecol. Obstet. Invest. 1997; 44: 173-176
- 64 Hirsimäki, H., Kero, P., Ekblad, H., Scheinin, M., Saraste, M., Erkkola, R.:
Mode of delivery, plasma catecholamines and Doppler-derived cardiac output in
healthy term newborn infants.
Biol. Neonate 1992; 61: 285-293
- 65 Hjemdahl, P., Daleskog, M., Kahan, T.:
Determination of plasma catecholamines by high performance liquid
chromatography with electrochemical detection: comparison with a radioenzymatic
method.
Life Sci. 1979; 25: 131-138

- 66 Hofmeyr, G.J., Esser, J., Nikodem, V.C., Lawson, M., Kramer, T., Gülmezoglu, A.M.:
Do high fetal catecholamine levels affect heart rate variability and meconium passage during labour?
S. Afr. Med. J. 1993; 83: 739-742
- 67 Hökfelt, T., Lundberg, J.M., Lagercrantz, H., Tatemoto, K., Mutt, V., Lindberg, J., Terenius, L., Everitt, B.J., Fuxe, K., Agnati, L., Goldstein, M.:
Occurrence of Neuropeptide Y (NPY)-like immunoreactivity in catecholamine neurons in the human medulla oblongata.
Neurosci. Lett. 1983; 36: 217-222
- 68 Irestedt, L., Dahlin, I., Hertzberg, T., Sollevi, A., Lagercrantz, H.:
Adenosine concentration in umbilical cord blood of newborn infants after vaginal delivery and cesarean section.
Pediatr. Res. 1989; 26 (2): 106-108
- 69 Irestedt, L., Lagercrantz, H., Hjemdahl, P., Hägnevik, K., Belfrage, P.:
Fetal and maternal plasma catecholamine levels at elective cesarean section under general or epidural anesthesia versus vaginal delivery.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1982; 142: 1004-1010
- 70 Johnson, D. D., Singh, M.B., Cheung, C.Y.:
Effect of three hours of hypoxia on atrial natriuretic factor gene expression in the ovine heart.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1997; 176: 42-48
- 71 Jones, C.M., Greiss, F.C.:
The effect of labor on maternal and fetal circulating catecholamines.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1982; 144: 149-153
- 72 Jones, C.T., Ritchie, J.W.K.:
The metabolic and endocrine effects of circulating catecholamines in fetal sheep.
J. Physiol. 1978; 285: 395-408

- 73 Jørgensen, J.C., Giwercman, A., Ottesen, B.:
Neuropeptide Y in the human gonads.
Neuropeptides 1996; 30 (3): 293-301
- 74 Jørgensen, J.C., Sheikh, S.P., Forman, A., Nørgard, M., Schwartz, T.W., Ottesen, B.:
Neuropeptide Y in the human female genital tract: localization and biological action.
Am. J. Physiol. 1989; 257 (Endocrinol. Metab. 20): E220-E227
- 75 Kangawa, K., Matsuo H.:
Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP).
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1984; 118 (1): 131-139
- 76 Kingdom, J.C., Jardine, A.G., Doyle, J., Connell, J.M., Gilmore, D.H., Whittle, M.J.:
Atrial natriuretic peptide in the fetus.
Br. Med. J. 1989; 298: 1221-1222
- 77 Kingdom, J.C., McQueen, J., Connell, J.M., Whittle, M.J.:
Maternal and fetal atrial natriuretic peptide levels at delivery from normal and growth retarded pregnancies.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 1992; 99 (10): 845-849
- 78 Kokot, F., Ulman, I., Wiecek, A., Irzyniec, T., Ulman, J.:
Concentration of leptin and neuropeptide Y in maternal plasma, umbilical cord blood and in amniotic fluid in pregnant women with EPH-gestosis.
Arch. Immunol. Ther. Exp. 1998; 46: 311-316
- 79 Künzel, W.:
Die Überwachung des Feten während der Geburt.
In: W. Künzel u. K.-H. Wulf (Hrsg.): Physiologie und Pathologie der Geburt
Urban Schwarzenberg Verlag München 1990; 91-134

- 80 Kwan, Y.W., Wadsworth, R.M., Kane, K.A.:
Effects of neuropeptide Y and calcitonin gene-related peptide on sheep coronary artery rings under oxygenated, hypoxic and simulated myocardial ischaemic conditions.
Br. J. Pharmacol. 1990; 99: 774-778
- 81 Laatikainen, T., Häkkinen, L., Nikkilä, L., Leppäluoto, J., Vuolteenaho, O.:
Atrial natriuretic peptide (ANP) and N-terminal peptide of proANP (NT-proANP) in maternal and umbilical cord plasma in spontaneous labor and at elective cesarean section.
Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1992; 46: 11-17
- 82 Lagercrantz, H., Bistoletti, P.:
Catecholamine release in the newborn infant at birth.
Pediatr. Res. 1977; 11 (8): 889-893
- 83 Lagercrantz, H., Slotkin, T.A.:
The „stress“ of being born.
Sci. Am. 1986; 254 (4): 92ff
- 84 Lawson, E.E., Brown, E.R., Torday, J.S., Madansky, D.L., Taeusch, H.W.Jr.:
The effect of epinephrine on tracheal fluid flow and surfactant efflux in fetal sheep.
Am. Reviv Respir. Dis. 1978; 118: 1023-1026
- 85 Lederman, R.P., Lederman, E., Work, B.A., McCann, D.S.:
The relationship of maternal anxiety, plasma catecholamines, and plasma cortisol to progress in labor.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1978; 132: 495-500
- 86 Lehmann, J.:
Neuropeptide Y: An overview.
Drug. Dev. Res. 1990; 19: 329-351

- 87 Lettgen, B., Wagner, S., Haenze, J., Lang, R.E., Rascher, W.:
Elevated plasma concentration of neuropeptide Y in adolescents with primary hypertension.
J. Hum. Hypertens. 1994; 8 (5): 345-349
- 88 Lin, S.S., Chang, C.L., Kuo, T.C., Cheng, J.T.:
A comparison of umbilical venous blood levels of neuropeptide Y and catecholamines between cesarean section and normal spontaneous delivery.
Ma.Tsui Hsueh Tsa Chi. 1991; 29 (3): 658-662
- 89 Lowe, N.K., Reiss, R.:
Parturition and fetal adaption.
J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs. 1996; 25: 339-349
- 90 Lundberg, J.M., Franco-Cereceda, A., Hemsén, A., Lacroix, J.S., Pernow, J.:
Pharmacology of noradrenaline and neuropeptide tyrosine (NPY)-mediated sympathetic cotransmission.
Fundam. Clin. Pharmacol. 1990; 4 (4): 373-391
- 91 Lundberg, J.M., Hemsén, A., Fried, G., Theodorsson-Norheim, E., Lagercrantz, H.:
Co-release of neuropeptide Y (NPY)-like immunoreactivity and catecholamines in newborn infants.
Acta Physiol. Scand. 1986; 126: 471-473
- 92 Lundberg, J.M., Martinsson, A., Hemsén, A., Theodorsson-Norheim, E., Svedenhag, J., Ekblom, B., Hjemdahl, P.:
Co-release of neuropeptide Y and catecholamines during physical exercise in man.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1985; 133 (1): 30-36
- 93 Lundberg, J.M., Pernow, J., Tatemoto, K., Dahlöf, C.:
Pre- and postjunctional effects of NPY on sympathetic control of rat femoral artery.
Acta Physiol. Scand. 1985; 123: 511-513

- 94 Lundberg, J.M., Tatemoto, K.:
Pancreatic polypeptide family (APP, BPP, NPY and PYY) in relation to sympathetic vasoconstriction resistant to alpha-adrenoceptor blockade.
Acta Physiol. Scand. 1982; 116: 393-402
- 95 Lundberg, J.M., Terenius, L., Hökfelt, T., Goldstein, M.:
High levels of neuropeptide Y in peripheral noradrenergic neurons in various mammals including man.
Neurosci. Lett. 1983; 42: 167-172
- 96 Lundberg, J.M., Terenius, L., Hökfelt, T., Martling, C.R., Tatemoto, K., Mutt, V., Polak, J., Bloom, S., Goldstein, M.:
Neuropeptide Y (NPY)-like immunoreactivity in peripheral noradrenergic neurons and effects of NPY on sympathetic function.
Acta Physiol. Scand. 1982; 116: 477-480
- 97 Lundberg, J.M., Terenius, L., Hökfelt, T., Tatemoto, K.:
Comparative immunohistochemical and biochemical analysis of pancreatic polypeptide-like peptides with special reference to presence of neuropeptide Y in central and peripheral neurons.
J. Neurosci. 1984; 4 (9): 2375-2386
- 98 Lundberg, J.M., Torssell, L., Sollevi, A., Pernow, J., Theodorsson Norheim, E., Anggard, A., Hamberger, B.:
Neuropeptide Y and sympathetic vascular control in man.
Regul. Pept. 1985; 13 (1): 41-52
- 99 Malmström, R.E., Hökfelt, T., Björلمان, J.-A., Nihlen, C., Byström, M., Ekstrand, A.J., Lundberg, J.M.:
Characterization and molecular cloning of vascular neuropeptide Y receptor subtypes in pig and dog.
Regul. Pept. 1998; 75-75: 55-70

- 100 Manning, P.T., Schwartz, D., Katsube, N.C., Holmberg, S.W., Needleman, P.:
Vasopressin-stimulated release of atriopeptin: endocrine antagonists in fluid
homeostasis.
Science 1985; 229 (4711): 396-397
- 101 McDermott, B.J., Millar, B.C., Piper, H.M.:
Cardiovascular effects of neuropeptide Y: receptor interactions and cellular
mechanisms.
Cardiovasc. Res. 1993; 27: 893-905
- 102 McQueen, J., Kingdom, J.C., Whittle, M.J., Connell, J.M.:
Characterization of atrial natriuretic peptide receptors in human fetoplacental
vasculature.
Am. J. Physiol. 1993; 264 (3 Pt 2): H798-H804
- 103 Mehandru, P.L., Assel, B.G., Nuamah, I.F., Fanaroff, A.A., Kalhan, S.C.:
Catecholamine Response at Birth in Preterm Newborns.
Biol. Neonate 1993; 64: 82-88
- 104 Mikkelsen, A.L., Schütten, G., Asping, U., Schütten, H.J.:
Changes in plasmaconcentration of ANP and aldosterone in normal pregnancy and
pregnancy complicated by pre-eclampsia.
Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 1991; 18 (3): 185-189
- 105 Mikulicz-Radecki, F.:
Geburtshilfe des praktischen Arztes.
Johann Ambrosius Barth Verlag Leipzig 4. Auflage 1950; 632
- 106 Miyakawa, I., Ikeda, I., Maeyama, M.:
Transport of ACTH across human placenta.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1974; 39: 440-442

- 107 Moftaquir-Handaj, A., Barbe, F., Barbarino-Monnier, P., Aunis, D., Boutroy, M.J.:
Circulating chromogranin A and catecholamines in human fetuses at uneventful
birth.
Pediatr. Res. 1995; 37 (1): 101-105
- 108 Montani, J.-P., Liard, J.-F., Schoun, J., Möhring, J.:
Hemodynamic effects of exogenous and endogenous vasopressin at low plasma
concentrations in conscious dogs.
Circ. Res. 1980; 47: 346-355
- 109 Mott, J.C.:
The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Pregnancy and its Relation to that of
the Fetus and Newborn.
The Influence of Maternal Hormones on the Fetus and Newborn.
Pediatr. Adolesc. Endocrinol. 1979; Vol. 5: 126-145
- 110 Newnham, J.P., Marshall, C.L., Padbury, J.F., Lam, R.W., Hobel, C.J., Fisher,
D.A.:
Fetal catecholamine release with preterm delivery.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1984; 149: 888-893
- 111 Norström, A., Bryman, I., Dahlström, A.:
Neuropeptide Y, its localization in the human cervix and possible effect on the
contractile activity of cervix smooth muscle.
Gynecol. Obstet. Invest. 1992; 34 (3): 175-179
- 112 Nylund, L., Dahlin, I., Lagercrantz, H.:
Fetal catecholamines and the Apgar score.
J. Perinat. Med. 1987; 15 (4): 340-344

- 113 Odum, C.U.:
Studies of maternal plasma renin concentration (PRC) and plasma renin activity (PRA) and cord venous PRC and PRA in the primigravidae delivered under lumbar epidural analgesia.
West Afr. J. Med. 1993; 12 (4): 201-205
- 114 Odum, C.U.:
Studies of the effect of mode of delivery: obstetric analgesia and anaesthesia on maternal Plasma Renin Concentration (PRC) and Plasma Renin Activity (PRA) in the normotensive and hypertensive primigravidae.
West Afr. J. Med. 1994; 13 (1): 1-6
- 115 Otamiri, G., Berg, G., Ledin, T., Leijon, I., Lagercrantz, H.:
Delayed neurological adaptation in infants delivered by elective cesarean section and the relation to catecholamine levels.
Early Hum. Dev. 1991; 26: 51-60
- 116 Owen, J., Baker, S.L., Hauth, J.C., Goldenberg, R.L., Davis, R.O., Copper, R.L.:
Is indicated or spontaneous preterm delivery more advantageous for the fetus?
Am. J. Obstet. Gynecol. 1990; 163: 868-872
- 117 Özcan, T., Senöz, S., Sahin, N., Direm, B., Gökmen, O.:
Change in atrial natriuretic peptide concentration after acute plasma volume expansion in normal pregnancy and preeclampsia.
Gynecol. Obstet. Invest. 1995; 39: 229-233
- 118 Papile, L.A., Munsick-Bruno, G., Schaefer, A.:
Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps.
J. Pediatr. 1983; 103: 273-277

- 119 Paulick, R., Kastendieck, E., Wernze, H.:
Catecholamines in arterial and venous umbilical blood: placental extraction,
correlation with fetal hypoxia, and transcutaneous partial oxygen tension.
J. Perinat. Med. 1985; 13 (1): 31-42
- 120 Pernow, J., Lundberg, J.M., Kaijser, L., Hjemdahl, P., Theodorsson-Norheim, E.,
Martinsson, A., Pernow, B.:
Plasma neuropeptide Y-like immunoreactivity and catecholamines during various
degrees of sympathetic activation in man.
Clin. Physiol. 1986; 6: 561-578
- 121 Pernow, J., Lundberg, J.M., Kaijser, L.:
Vasoconstrictor effects in vivo and plasma disappearance rate of neuropeptide Y in
man.
Life Sci. 1987; 40 (1): 47-54
- 122 Petraglia, F., Calzà, Giardino, L., Sutton, S., Marrama, P., Rivier, J., Genazzani,
A.R., Vale, W.:
Identification of Immunoreactive Neuropeptide- γ in Human Placenta: Localization,
Secretion, and Binding Sites.
Endocrinology 1989; 124: 2016-2022
- 123 Petraglia, F., Calza, L., Giardino, L., Zanni, M., Florio, P., Ferrari, A.R., Nappi, C.,
Genazzani, A.R.:
Maternal decidua and fetal membranes contain immunoreactive neuropeptide Y.
J. Endocrinol. Invest. 1993; 16 (3): 201-205
- 124 Petraglia, F., Coukos, G., Battaglia, C., Bartolotti, A., Volpe, A., Nappi, C., Segre,
A., Genazzani, A.R.:
Plasma and amniotic fluid immunoreactive neuropeptide-Y level changes during
pregnancy, labor and at parturition.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989; 69 (2): 324-328

- 125 Pierce, E.T., Carr, D.B., Datta, S.:
Effects of ephedrine and phenylephrine on maternal and fetal atrial natriuretic peptide levels during elective cesarean section.
Acta Anaesthesiol. Scand. 1994; 38 (1): 48-51
- 126 Piper, M.H., Millar, B.C., McDermott, B.J.:
The negative inotropic effect of neuropeptide Y on the ventricular cardiomyocyte.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1989; 340: 333-337
- 127 Pohjavouri, M.:
Obstetric determinants of plasma vasopressin concentrations and renin activity at birth.
J. Pediatr. 1983; 103 (6): 966-968
- 128 Pohjavouri, M., Fyhrquist, F.:
Hemodynamic significance of vasopressin in the newborn infant.
J. Pediatr. 1980; 97: 462-465
- 129 Pohjavouri, M., Raivio, K.O.:
The Effects of Acute and Chronic Perinatal Stress on Plasma Vasopressin Concentration and Renin Activity at Birth.
Biol. Neonate 1985; 47: 259-264
- 130 Pohjavouri, M., Rovamo, L., Laatikainen, T., Kariniemi, V., Pettersson, J.:
Stress of delivery and plasma endorphins and catecholamines in the newborn infant.
Biol. Res. In Pregnancy 1986; 7 (1): 1-5
- 131 Pouta, A.M., Vuolteenaho, O.J., Laatikainen, T.J.:
An Increase of the N-terminal Peptide of Proatrial Natriuretic Peptide in Preeclampsia.
Gynecol. 1997; 89: 747-753
- 132 Puolakka, J., Kauppila, A., Tuimala, R., Jouppila, R., Vuori, J.:
The effect of parturition on umbilical blood plasma levels of norepinephrine.
Obstet. Gynecol. 1983; 61 (1): 19-21

- 133 Ramin, S.M., Gilstrap, L.C., Leveno, K.J., Burris, J., Little, B.B.:
 Umbilical artery acid-base status in the preterm infant.
 Obstet. Gynecol. 1989; 74 (2): 256-258
- 134 Rascher, W., Bald, M., Kreis, J., Tulassay, T., Heinrich, U., Schärer, K.:
 Atrial Natriuretic Peptide in Infants and Children.
 Horm. Res. 1987; 28: 58-63
- 135 Rascher, W., Kremens, B., Wagner, S., Feth, F., Hunneman, D.H., Lang, R.E.:
 Serial measurements of neuropeptide Y in plasma for monitoring neuroblastoma in
 children.
 J. Pediatr. 1993; 122 (6): 914-916
- 136 Rascher, W., Rauh, W., Brandeis, W.E., Huber, K.-H., Schärer K.:
 Determinants of plasma arginine-vasopressin in children.
 Acta Pediatr. Scand. 1986; 75: 111-117
- 137 Rascher, W., Seyberth, H.W.:
 Atrial Natriuretic Peptide and patent ductus arteriosus in preterm infants.
 Arch. Dis. Child. 1987; 62: 1165-1167
- 138 Rascher, W., Tulassay, T., Sulyok, E., Seri, I., Lang, R.E.:
 Atrial Natriuretic Peptide in Premature and Full-Term Neonates.
 J. Hypertens. 1986; 4 (6): 506-508
- 139 Rolfini, G., Letta, C., Rolfini, E.:
 NPY and VIP neuropeptides endogenous factors in the induction of preterm
 delivery labour.
 Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 1996; 23 (4): 233-235

- 140 Ronconi, G.F., Ronconi, M., Soffiati, G., Sposetti, R., Zanardo, V.:
Influenza della modalità del parto sui livelli plasmatici di ADH nella madre e nel neonato – Influence of the course of delivery on plasma ADH concentration in newborn infants and in their mothers.
Pediatr. Med. Chir. (Med. Surg. Ped.) 1985; 7: 225-228
- 141 Ronconi, M., Fortunato, A., Soffiati, G., Zacchello, G., Zanardo, V.:
Vasopressin, atrial natriuretic factor and renal water homeostasis in premature newborn infants with respiratory distress syndrome.
J. Perinat. Med. 1995; 23: 307-314
- 142 Sakamoto, S., Kigawa, T., Mizuno, M., Minaguchih, Satoh, K, Jimbo, T, Nakai, T, Kuwbara, Y.:
Adaption mechanism in the fetus.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1977; Supp. 63: 1-19
- 143 Salas, S.P., Power, R.F., Singleton, A., Wharton, J., Polak, J.M., Brown, J.:
Heterogeneous binding sites for alpha-atrial natriuretic peptide in human umbilical cord and placenta.
Am. J. Physiol. 1991; 261 (3 Pt 2): R633-R638
- 144 Saling, E., Brand, M.:
Erste Ergebnisse einer prospektiven Studie über intrakranielle Blutungen und geburtshilfliche Faktoren.
In J.W. Dudenhausen, E. Saling (Hrsg.): Perinatale Medizin
Thieme, Stuttgart 1994; Bd. X: 35-37
- 145 Samaras, C.A., Broughton Pipkin, F., Symonds, E.M.:
The effects of anesthesia and mode of delivery on the parameters of the renin-angiotensin system.
Clin. Exp. Hypertens.-Hypertens. In Pregnancy 1983; 2 (1): 83-93

- 146 Schmidt-Matthiesen, H.:
Gynäkologie und Geburtshilfe.
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart 3. Auflage 1975; Kap.3: 161
- 147 Schwab, K.O., Breitung, B., Stockhausen, H.-B.v.:
Inappropriate secretion of umbilical plasma catecholamines in preterm compared to term neonates.
J. Perinat. Med. 1996; 24: 373-380
- 148 Shirey, T., St. Pierre, J., Winkelman, J.:
Cord Lactate, pH, and Blood Gases from Healthy Neonates.
Gynecol. Obstet. Invest. 1996; 41: 15-19
- 149 Shyken, J.M., Smeltzer, J.S., Baxi, L.V., Blakemore, K.J., Ambrose, S.E., Petrie, R.H.:
A comparison of the effect of epidural, general, and no anesthesia on funic acid-base values by stage of labor and type of delivery.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1990; 163: 802-807
- 150 Stebbing, P.N., Gude, N.M., King, R.G., Brennecke, S.P.:
 α -Atrial natriuretic peptide-induced attenuation of vasoconstriction in the fetal circulation of the human isolated perfused placenta.
J. Perinat. Med. 1996; 24: 253-260
- 151 Sulyok, E., Nemeth, M., Tenyi, I., Csaba, I., Györy, F., Ertl, T., Varga, F.:
Postnatal development of renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS, in relation to electrolyte balance in premature infants.
Pediatr. Res. 1979; 13: 817-820
- 152 Sundler, F., Hakanson, R., Ekblad, E., Uddman, R., Wahlestedt, C.:
Neuropeptide Y in the peripheral adrenergic and enteric nervous system.
Int. Rev. Cytol. 1986; Vol. 102: 243-269

- 153 Tabarin, A., Cassiède, P., Minot, A.P., Cuber, J.C., Roger, P., Ducassou, D.:
Heterogeneity of neuropeptide Y immunoreactivity in patients with
pheochromocytoma: influence on the diagnostic power of measuring plasma NPY
using antisera with different specificities.
Acta Endocrinol. 1993; 128: 243-250
- 154 Tatemoto, K., Carlquist, M., Mutt, V.:
Neuropeptide Y – a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY
and pancreatic polypeptide.
Nature 1982; 296: 659-660
- 155 Tatemoto, K., Mutt, V.:
Isolation of two novel candidate hormones using a chemical method for finding
naturally occurring polypeptides.
Nature 1980; 285: 417-418
- 156 Tatemoto, K.:
Neuropeptide Y: Complete amino acid sequence of the brain peptide.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1982; 79: 5485-5489
- 157 Tetlow, H.J., Broughton Pipkin, F.:
Studies on the effect of mode of delivery on the renin-angiotensin system in mother
and fetus at term.
Br. J. Obstet. Gynecol. 1983; 90: 220-226
- 158 Tetlow, H.J., Broughton Pipkin, F.:
The effect of changes in blood gas tension upon the renin-angiotensin system of the
newborn infant.
Br. J. Obstet. Gynecol. 1983; 90: 898-903
- 159 Theodorsson-Norheim, E., Hemsén, A., Brodin, E., Lundberg, J.M.:
Sample Handling Techniques when analyzing regulatory peptides.
Life Sci. 1987; 41 (7): 845-848

- 160 Theodorsson-Norheim, E., Hemsén, A., Lundberg, J.M.:
Radioimmunoassay for neuropeptide Y (NPY): chromatographic characterization of immunoreactivity in plasma and tissue extracts.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1985; 45: 355-365
- 161 Thomsen, J.K., Fogh-Andersen, N., Jaszczak, P., Giese, J.:
Atrial natriuretic peptide (ANP) decrease during normal pregnancy as related to hemodynamic changes and volume regulation.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1993; 72: 103-110
- 162 Thoresen, M., Dahlin, I., Lundberg, J.M., Lagercrantz, H.:
Neuropeptide Y and catecholamine release in the piglet during hypoxia: enhancement by theophylline.
J. Dev. Physiol. 1992; 18: 187-191
- 163 Tulassay, T., Rascher, W., Seyberth, H.W., Lang, R.E., Toth, M., Sulyok, E.:
Role of atrial natriuretic peptide in sodium homeostasis in premature infants.
J. Pediatr. 1986; 109: 1023-1027
- 164 Uehlinger, D.E., Weidmann, P., Gnaedinger, M.P., Shaw, S., Lang, R.E.:
Depressor effects and release of atrial natriuretic peptide during norepinephrine or angiotensin II infusion in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986; 63 (3): 669-674
- 165 Ueland, K., Ferguson, J.E.:
Cardiovascular physiology of pregnancy.
Obstetrics and Gynecology Ed. J.J. Sciarra. Philadelphia: J.B. Lippincott Co. 1988;
Vol. 3, Ch. 8: 1-7
- 166 Voto, L.S., Hetmanski, D.J., Broughton-Pipkin, F.:
Determinants of fetal and maternal atrial natriuretic peptide concentrations at delivery in man.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 1990; 97 (12): 1123-1129

- 167 Waeber, B., Burnier, M., Nussberger, J., Brunner, H.R.:
Role of atrial natriuretic peptide and neuropeptide Y in blood pressure regulation.
Horm. Res. 1990; 34 (3-4): 161-165
- 168 Walters, D.V., Olver, R.E.:
The role of catecholamines in lung liquid absorption at birth.
Pediatr. Res. 1978; 12: 239-242
- 169 Weber, T.:
Perinatal asphyxia in spite of a normal cardiotocogram and a normal acid base state
at the time of delivery.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1980; 59 (4): 371-373
- 170 Wenderlein, J.M.:
Lohnt mehr Katecholaminforschung in der Geburtsmedizin?
Perinatale Medizin 1994; 6: 69-70
- 171 Wenderlein, J.M.:
Die Evolution fordert wehenbedingten Streß unter der Geburt.
Der Frauernarzt 1994; 35 (7): 781-782
- 172 Wharton, J., Gordon, L., Byrne, J., Herzog, H., Selbie, L.A., Moore, K., Sullivan,
M.H.F., Elder, M.G., Moscoso, G., Taylor, K.M., Shine, J., Polak, J.M.:
Expression of the human neuropeptide tyrosine Y1 receptor.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993; 90 (2): 687-691
- 173 Wieacker, P., Wilhelm, C., Prömpeler, H., Petersen, K.-G., Schillinger, H.,
Breckwoldt, M.:
Pathophysiology of Polyhydramnions in Twin Transfusion Syndrome.
Fetal Diagn. Ther. 1992; 7: 87-92
- 174 Winters, A.J., Oliver, C., Colston, C., MacDonald, P.C., Porter, J.C.:
Plasma ACTH levels in the human fetus and neonate as related to age and
parturition.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1974; 39: 269-273

- 175 Wong, E.F., Koh, L.W., Huang, M.H., Wong, N.L.:
 Plasma Levels of Atrial Natriuretic Peptide during Labour and in Puerperium.
 Asia-Oceania J. Obstet. Gynaecol. 1990; 16 (1): 79-83
- 176 Wulf, K.-H.:
 Grenzsituationen medizinischer Versorgung und Definitionen.
 In: W. Künzel u. K.-H. Wulf (Hrsg.): Frühgeburt
 Urban & Schwarzenberg 1997; 1. Aufl.: 5
- 177 Yamaji, T., Hirai, N., Ishibashi, M., Takaku, F., Yanaihara, T., Nakayama, T.:
 Atrial Natriuretic Peptide in Umbilical Cord Blood: Evidence for a Circulating
 Hormone in Human Fetus.
 J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986; 63: 1414-1417
- 178 Yoneyama, Y., Wakatsuki, M., Sawa, R., Kamoi, S., Takahashi, H., Shin, S.,
 Kawamura, T., Power, G.G., Araki, T.:
 Plasma adenosine concentration in appropriate- and small-for-gestational-age
 fetuses.
 Am. J. Obstet. Gynecol. 1994; 170 (2): 684-688
- 179 Yoon, B.H., Kim, S.W.:
 The effect of labor on the normal values of umbilical blood acid-base status.
 Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1994; 73: 555-561
- 180 Yoshimura, T., Yoshimura, M., Yasue, H., Ito, M., Okamura, H., Mukoyama, M.,
 Nakao, K.:
 Plasma concentration of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide
 during normal human pregnancy and the postpartum period.
 J. Endocrinol. 1994; 140 (3): 393-397
- 181 Zelis, R., Nussberger, J., Clemson, B., Waeber, B., Grouzmann, E., Brunner, H.R.:
 Neuropeptide Y infusion decreases plasma renin activity in postmyocardial
 infarction rats.
 J. Cardiovasc. Pharmacol. 1994; 24 (6): 896-899

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. med. Kirschbaum danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die wertvolle und geduldige Hilfe bei der Ausarbeitung.

Herrn Prof. Dr. med. Künzel danke ich für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit an seiner Klinik.

Ein herzlicher Dank gilt den Mitarbeitern der Universitätsfrauenklinik Gießen, Ärzten, Hebammen und anderen Mitarbeitern gleichermaßen, für die hilfreiche Unterstützung besonders bei der Probensammlung.

Herrn Prof. Dr. med. Rascher und den Mitarbeitern der Universitätskinderklinik Gießen danke ich besonders für die fachkundige und großzügige Bestimmung der Hormonwerte, insbesondere Herrn Dr. med. Schwandt, Frau Goritzka und Frau Wardega im Katecholamin-Labor und Dr. med. Dötsch, Frau Jacobs, Frau Thiessen und Frau Magel im Radio-Immunassay-Labor.

Bei Herrn Dr. Bödeker vom Institut für Medizinische Statistik und seinen Mitarbeitern möchte ich mich ebenfalls herzlich für die kompetente und freundliche Beratung bedanken.

Allen, die weiterhin in irgendeiner Form an der Entstehung dieser Arbeit beteiligt waren, und die hier nicht namentlich genannt werden können, gilt an dieser Stelle mein besonderer Dank.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Buth
Geburtsname	Schüler
Vorname	Ute
Geburtsdatum	15.10.1969
Geburtsort	Essen
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet
Konfession	evangelisch
Eltern	Klaus Karl Wilhelm Schüler, Einkaufsleiter Ursula Angelika Schüler, geb. Schwetzler, Sekretärin

Schulbildung

08 / 1975 - 07 / 1980	Gem. Grundschule Neulingstraße, Bochum
08 / 1980 - 05 / 1989	Schiller-Schule - Städt. Gymnasium, Bochum
18.05.1989	Abitur

Berufsausbildung

10 / 1989 - 10 / 1996	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
10 / 1995 - 10 / 1996	Praktisches Jahr am St. Vincenz Krankenhaus, Limburg, Lehrkrankenhaus der Justus-Liebig-Universität Gießen Wahlfach: Gynäkologie und Geburtshilfe
12 / 1993	Beginn der Dissertation bei Herrn PD Dr. Dr. Kirschbaum, Universitätsfrauenklinik Gießen
10 / 1996	Posterpräsentation mit Veröffentlichung von Teilergebnissen der Arbeit auf dem 51. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Dresden

- 05.10.1996 Auszeichnung mit einem Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
- 24.10.1996 Staatsexamen im Fachbereich Humanmedizin
- 04 / 1997 Beginn der Arbeit als Ärztin im Praktikum in der Gynäkologischen und Geburtshilflichen Abteilung des St. Barbara-Hospitals, Gladbeck
- 10 / 1996 - 09 / 1999 Ausarbeitung der Dissertation zum Thema: Der Stellenwert des Neuropeptid Y bei der perinatalen Streßreaktion von Frühgeburten und bei Entbindungen am Termin
- 09 / 1998 Posterpräsentation mit Veröffentlichung von Teilergebnissen der Arbeit auf dem 52. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Nürnberg
- 30.09.1998 Approbation
Übernahme in das Assistenzarztverhältnis in der Gynäkologischen und Geburtshilflichen Abteilung des St. Barbara-Hospitals Gladbeck