

Diplomarbeit

**Die Inzidenz der postpartalen Hyperfibrinolyse in
Abhängigkeit des Alters der Gebärenden**

eingereicht von

Marie Meister

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin 1

unter der Anleitung von

Univ. FA Dr. med. univ. Philipp Zoidl

und

Univ. OA Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. MBA MSc Dr. Helmar
Bornemann-Cimenti

Graz, den 12.09.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 12.09.2025

Marie Meister eh.

Danksagungen

Ein großes Dankeschön gilt meinen Betreuern für ihre fachliche Unterstützung und Begleitung. Von großem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern und Großeltern bedanken und allen, die mich auf meinem Weg, teilweise auch nur ein Stück weit, begleitet haben. Ihr alle habt auf unterschiedlichste Weise dazu beigetragen, dass ich dieses Ziel erreichen konnte. Der Abschluss meines Studiums mit dem Einreichen dieser Arbeit ist für mich nicht nur ein Abschluss, sondern auch ein großer erfüllter Traum – und ihr habt dazu beigetragen. Danke!

Zusammenfassung

Einleitung: Diese Arbeit beschäftigt sich mit einem möglichen Zusammenhang der Inzidenz der Hyperfibrinolyse und dem Alter der Gebärenden. Dazu wurden Gebärende nach vaginaler Geburt und C/S untersucht. Die steigende Anzahl an postpartalen Blutungen, trotz präventiver Maßnahmen und Behandlungsoptionen, unterstreicht die Relevanz dieses Themas. Bedeutsam ist auch, dass Frauen in den letzten Jahrzehnten später Mütter werden und ein erhöhtes maternales Alter mit vermehrten Komplikationen und höherer Müttersterblichkeit einherzugehen scheint.

Methodik: Es wurde eine prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt. Hierzu konnten 298 Datensätze von Müttern generiert werden, die an der Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am LKH Universitätsklinikum Graz im Zeitraum vom 01. Juni 2023 bis 28. Juni 2024 entbunden haben. Es konnten 78 Patientinnen mit vaginaler Entbindung sowie 220 Patientinnen mit elektiver C/S eingeschlossen und in fünf Altersgruppen eingeteilt werden. Unmittelbar nach der Abnabelung wurde den Patientinnen Blut entnommen und die Fibrinogenkonzentration, der D-Dimer-Spiegel, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die Prothrombinzeit (PZ) sowie der Hämoglobinwert (Hb) erhoben. Des Weiteren wurden mittels TEG die R-Zeit, die maximale Amplitude (MA) sowie der Lyse-Index nach 30 Minuten (LY30) ermittelt.

Ergebnisse: Da innerhalb des Kollektivs kein Fall einer tatsächlichen Hyperfibrinolyse ($LY30 > 3$) detektiert werden konnte, wurde die Fragestellung in weiterer Folge auf eine gesteigerte hyperfibrinolytische Aktivität mit allen LY30-Werten > 0 bezogen. Insgesamt konnten 42 Fälle der 298 Patientinnen mit $LY30 > 0$ beobachtet werden, was eine Inzidenz der gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität von 14,1 % ausmachte. Die Gebärenden mit $LY30 > 0$ waren im Mittel 32,7 Jahre alt (IQR 35,8–29,8). Die jüngste Patientin mit $LY30 > 0$ war 19,6 Jahre alt, die älteste Patientin 43,5 Jahre. Die Annahme einer möglichen Korrelation zwischen dem Alter der Gebärenden und der Inzidenz von $LY30 > 0$ konnte statistisch nicht belegt werden. Auch ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und der Inzidenz der gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität konnten nicht bewiesen werden. Gezeigt werden konnte hingegen ein statistisch signifikant positiver Zusammenhang der R-Zeit und der aPTT ($p < 0,001$). Sowie ein statistisch hochsignifikant positiver Zusammenhang zwischen der MA und den Fibrinogenwerten ($p < 0,001$).

Conclusio: Zusammenfassend zeigt sich, dass eine systemisch gesteigerte hyperfibrinolytische Aktivität im Rahmen dieser Arbeit selten gemessen wurde und weiterführenden Untersuchungen der Hyperfibrinolyse im Kontext von postpartalen Komplikationen anzustreben sind. Dabei sollten sowohl das Ausmaß der Hyperfibrinolyse als auch mögliche diagnostische Verfahren evaluiert werden. Zudem sollten etwaige Einflussfaktoren, wie das Alter und der Geburtsmodus, in zukünftigen Studien berücksichtigt werden und die Kollektivgröße im Rahmen multizentrischer, internationaler Studien angepasst werden.

Abstract

Introduction: This study examines a potential correlation between the incidence of hyperfibrinolysis and the maternal age. Therefore, parturient women were examined after vaginal delivery and C-Section to assess a possible correlation. The increasing number of postpartum haemorrhages, despite preventive measures and treatment options, underscores the relevance of this topic. An important observation to be considered is that mothers who gave birth in preceding years also appeared to have an increase in maternal complications and mortality.

Methods: A prospective observational study was conducted at the Department of Obstetrics and Gynaecology at the University Hospital Graz in the period from June 2023 until June 2024. In total 298 datasets were collected from mothers, which had given birth. Overall, 78 patients with vaginal delivery and 220 patients with C-Section were included and divided into five age groups. After the separation, maternal blood was taken and fibrinogen concentration, D-Dimer concentration, activated partial thromboplastin time (aPTT), prothrombin time (PT) and haemoglobin levels were determined. Furthermore, the R-Time, the maximum amplitude (MA) and the lysis index at 30 minutes (LY30) were calculated as well.

Results: Since within the collective no case of hyperfibrinolysis was detected, the aim of the question was subsequently an elevated hyperfibrinolytic activity with all LY30 values > 0 . Finally, LY30 > 0 was detected in 42 of the 298 cases, which shows an incidence of 14.1 % of the elevated hyperfibrinolytic activity in this study population. The parturient women with LY30 > 0 were on average 32.7 years old (IQR 35.8–29.8). The youngest patient with elevated LY30 values was 19.6 years old, the oldest patient was 43.5 years old. No statistically significant correlation could be demonstrated between LY30 > 0 and maternal age. Likewise, a possible correlation between the incidence of elevated hyperfibrinolytic activity and the mode of delivery could not be confirmed. However, a statistically significant positive correlation of the R-Time and the aPTT ($p < 0.001$), and a highly statistic significant positive correlation of the MA and the fibrinogen values ($p < 0.001$) were observed.

Conclusion: In conclusion, an elevated hyperfibrinolytic activity was rarely observed and further examinations of the hyperfibrinolysis in the context of postpartum complications are warranted. Therefore, the impact of the hyperfibrinolysis as well as the diagnostic procedures should be evaluated. Additionally, influential factors such as the maternal age

and the mode of delivery should be considered in further studies. Moreover, larger sample sizes should be obtained through multicenter, international studies.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	XI
Abbildungsverzeichnis	XIII
Diagrammverzeichnis	XIV
Tabellenverzeichnis	XV
1 Einleitung.....	1
1.1 Fibrinolyse	1
1.2 Hyperfibrinolyse	9
1.2.1 Primäre Hyperfibrinolyse	10
1.2.2 Sekundäre Hyperfibrinolyse	10
1.3 Die Inzidenz der Hyperfibrinolyse	11
1.4 Laborparameter im Kontext der Fibrinolyse	11
1.4.1 Fibrinogen	11
1.4.2 D-Dimer	12
1.4.3 Prothrombinzeit.....	12
1.4.4 PZ-INR	12
1.4.5 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit	13
1.4.6 Hämoglobinwert.....	13
1.5 Messmethode	13
1.5.1 Thrombelastografie	13
1.6 Fibrinolyse und Schwangerschaft.....	14
1.7 Aktueller Forschungsstand und Limitationen.....	16
1.8 Bedeutung der Fragestellung für die Arbeit	19
2 Methodik.....	20
2.1 Studiensetting	20
2.1.1 Studiendesign	20
2.1.2 Zeitraum	20
2.1.3 Population.....	20

2.1.4 Ethik	22
2.2 Zielsetzung.....	22
2.2.1 Primäres Ziel	22
2.2.2 Sekundäres Ziel	22
2.3 Erhobene Variablen und klinische Zielgrößen	23
2.3.1 Demografische und biometrische Daten der Gebärenden.....	23
2.3.2 Einteilung der Patientinnen in Altersgruppen	23
2.3.3 Schwangerschafts- und Geburtsanamnese	23
2.3.4 Medikamentenanamnese	23
2.3.5 Geburtsmodus und Perioperative Klassifikation.....	24
2.3.6 Quantitative Gerinnungsparameter und Hämatologie.....	24
2.3.7 Thrombelastografische Parameter.....	24
2.3.8 Definition Hyperfibrinolyse	24
2.3.9 Referenzwerte.....	24
2.4 Statistik und Datenverarbeitung	25
2.4.1 Datenerhebung und -verarbeitung.....	25
2.4.2 Pseudonymisierung	26
2.4.3 Statistische Analyse.....	26
2.4.4 Analyseverfahren	26
3 Ergebnisse.....	28
3.1 Population.....	28
3.2 Hyperfibrinolyse.....	28
3.3 Lyse-Index nach 30 Minuten (LY30).....	28
3.4 Altersverteilung	29
3.5 Einteilung in Altersgruppen.....	30
3.6 Geburtsmodus	33
3.7 Referenzwerte	37
3.7.1 Fibrinogen	37
3.7.2 D-Dimer	39

3.7.3 Prothrombinzeit (PZ).....	41
3.7.4 PZ-INR	43
3.7.5 Aktivierte partielle Prothrombinzeit (aPTT)	44
3.7.6 Hämoglobinwert.....	46
3.8 TEG-Parameter	47
3.8.1 R-Zeit	47
3.8.2 Maximale Amplitude (MA)	49
3.8.3 Amplitude (A)	50
3.9 Korrelationen	52
3.9.1 R-Zeit und aPTT.....	52
3.9.2 Maximale Amplitude (MA) und Fibrinogen.....	52
3.10 Primäre Zielgröße: Inzidenz von LY30 > 0 in Abhängigkeit des Alters der Gebärenden	53
3.10.1 Inzidenz von LY30 > 0 in den Altersgruppen.....	53
3.11 Sekundäres Ziel: Inzidenz von LY30 > 0 und Geburtsmodus.....	54
3.12 Weitere Ergebnisse	54
4 Diskussion.....	56
4.1 Ergebnisse.....	56
4.2 Limitationen.....	59
4.2.1 Studienpopulation.....	59
4.2.2 Geburtsmodus.....	59
4.2.3 Abnahmezeitpunkt	59
4.2.4 Referenzwerte.....	60
4.2.5 Allgemein	60
4.3 Conclusio	60
Literaturverzeichnis	62

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
(α)	Signifikanzniveau
A	Amplitude
A30	Amplitude nach 30 min (in min)
AMA	Advanced maternal age
aPC	Aktiviertes Protein C
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASA-Score	American Society of Anesthesiologists-Score
BMI	Body Mass Index
C/S	C-Section, Sectio caesarea, Kaiserschnitt
Df.	Stichprobengröße
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
DOAKs	Direkte orale Antikoagulantien
DSGVO	Datenschutzgrundverordnung
EAMA	Extremely advanced maternal age
Eng.	Englisch
EPCR	Endotheliale Protein-C-Rezeptor
Hb	Hämoglobin
INR	International Numerized Ratio
IQR	Interquartilbereich /-ratio
ISI	Internationaler Empfindlichkeitsindex
LY30	Lyse-Index nach 30 min

MA	Maximale Amplitude (in mm)
MCF	Maximum Clot Firmness
OR	Odds Ratio
PA	Plasminogenaktivatoren
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1
PAI-2	Plasminogen Activator Inhibitor-2
PNU	Präoperative Narkoseuntersuchungen
PPH	Eng. postpartum haemorrhage, dt. postpartale Blutung
PT	Prothrombin time
PZ	Prothrombinzeit
R	Reaktions-/ Gerinnungszeit (in min)
Scu-PA	Prourokinase
Sig.	Signifikanz
t-PA	Tissue-type plasminogen activator
TAFI	Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor
TAFIa	Aktivierter thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor
TEG	Thrombelastografie
TM	Thrombomodulin
TXA	Tranexamsäure
u-PA	Urokinase-type plasminogen activator
u-PAR	Urokinase-type plasminogen activator-Receptor
VAMA	Very advanced maternal age
vWF	Von-Willebrand-Faktor
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bildung eines unlöslichen Fibrinthrombus in Anlehnung an Horn et al. und Schmidt et al. (7) (8).....	2
Abbildung 2: Fibrinolyse - Abbau eines Fibrinthrombus in Anlehnung an Mehta et al. (9) 2	
Abbildung 3: Induktion der Fibrinolyse in Anlehnung an Horn et al. und Schmidt et al. (7) (8).....	4
Abbildung 4: Auswirkungen von Plasmin auf die Gerinnungskaskade in Anlehnung an Horn et al. und Schmidt et al. (7) (8).....	4
Abbildung 5: Inhibition der Fibrinolyse in Anlehnung an Mehta et al. (9).....	5
Abbildung 6: Der Einfluss von Thrombin auf die Stabilität eines Blutgerinnsels in Anlehnung an Horn et al. und Schmidt et al. (7) (8)	6
Abbildung 7: Die Auswirkungen von aktiviertem Protein C (aPC) auf die Gerinnungskaskade und Fibrinolyse in Anlehnung an Horn et al., Schmidt et al. und Mehta et al. (7) (8) (9)	8
Abbildung 8: Hemmung der Fibrinolyse durch PAI-2 in Anlehnung an Mehta et al. (9)...	15
Abbildung 9: Flussdiagramm des Studienkollektivs	21

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Histogramm mit Normalverteilungskurve des LY30.....	28
Diagramm 2: Tortendiagramm zur Häufigkeit der gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität.....	29
Diagramm 3: Histogramm mit Normalverteilungskurve der Altersverteilung in Jahren	30
Diagramm 4: Histogramm zur Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen.....	31
Diagramm 5: Balkendiagramm der Häufigkeit der LY30-Werte innerhalb der Altersgruppen.....	33
Diagramm 6: Tortendiagramm zum Verhältnis der Geburtsmodi.....	34
Diagramm 7: Balkendiagramm zur Häufigkeit von LY30 > 0 bezogen auf den Geburtsmodus.....	35
Diagramm 8: Histogramm mit Normalverteilungskurve der Fibrinogenwerte.....	38
Diagramm 9: Histogramm mit Normalverteilungskurve der D-Dimer-Werte.....	40
Diagramm 10: Balkendiagramm D-Dimer-Gruppen und LY30-Werte.....	41
Diagramm 11: Histogramm mit Normalverteilungskurve der Prothrombinzeit.....	42
Diagramm 12: Histogramm mit Normalverteilungskurve der PZ-INR-Werte.....	43
Diagramm 13: Histogramm mit Normalverteilungskurve der aPTT.....	45
Diagramm 14: Histogramm mit Normalverteilungskurve der Hämoglobinwerte.....	46
Diagramm 15: Histogramm mit Normalverteilungskurve der R-Zeit.....	48
Diagramm 16: Histogramm mit Normalverteilungskurve der maximalen Amplitude.....	49
Diagramm 17: Histogramm mit Normalverteilungskurve der Amplitude.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Parameter der TEG und deren Interpretation in Anlehnung an Reikvam et al. (47).....	14
Tabelle 2: Einteilung der Altersgruppen in Anlehnung an Rademaker et al. (62)	23
Tabelle 3: Untersuchte Laborparameter und dazugehörige Referenzwerte nach Laborstandard des LKH Universitätsklinikums Graz	25
Tabelle 4: Untersuchte Parameter der TEG und die dazugehörigen Referenzwerte nach Standard des LKH Universitätsklinikums Graz	25
Tabelle 5: Kreuztabelle zur Häufigkeit von LY30 > 0 in den Altersgruppen	32
Tabelle 6: Kreuztabelle zur Häufigkeit der Geburtsmodi in den Altersgruppen.....	36
Tabelle 7: Symmetrische Maße Altersgruppen und Geburtsmodi	37
Tabelle 8: Gruppeneinteilung der Fibrinogenwerte.....	38
Tabelle 9: Gruppeneinteilung der D-Dimer-Werte	40
Tabelle 10: Gruppeneinteilung der PZ-Werte	42
Tabelle 11: Gruppeneinteilung der PZ-INR-Werte	44
Tabelle 12: Gruppeneinteilung der aPTT-Werte	45
Tabelle 13: Gruppeneinteilung der Hb-Werte	47
Tabelle 14: Gruppeneinteilung der R-Zeit-Werte	48
Tabelle 15: Gruppeneinteilung der MA-Werte	50
Tabelle 16: Gruppeneinteilung der Amplituden-Werte.....	51
Tabelle 17: Inzidenz der gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität innerhalb der Altersgruppen	54

1 Einleitung

1.1 Fibrinolyse

Die Fibrinolyse ist ein komplexer enzymatischer Prozess und stellt den Gegenpart der Hämostase dar. Sie wird parallel zur Gerinnungskaskade aktiviert und spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation der Hämostase und der Thrombenbildung. (1)

Die Hauptaufgabe der Fibrinolyse besteht darin, eine übermäßige Blutgerinnung zu verhindern. Dazu werden Blutgerinnsel lokalisiert und ihre Bildung begrenzt. Im Rahmen der Fibrinolyse wird Fibrin abgebaut und durch die Lyse von Mikrothromben die kontinuierliche Perfusion lebenswichtiger Organe gewährleistet. Zudem trägt die Fibrinolyse zur Auflösung von Blutgerinnseln bei, welche zur Reparatur von Endothelverletzungen gebildet wurden. (1) (2) (3)

Um das empfindliche hämostatische Gleichgewicht aufrecht zu erhalten, wird das fibrinolytische System von einer Vielzahl an Cofaktoren reguliert. Der entscheidende Schritt der Fibrinolyse ist die Bildung von Plasmin, das den Abbau von Fibrin vermittelt. (1) (4)

Die Endstrecke der Blutgerinnung initiiert die proteolytische Aktivierung von Fibrinogen zu Fibrin durch Thrombin, wodurch Fibrinmonomere entstehen. Thrombin aktiviert zudem den Gerinnungsfaktor XIII zu XIIIa, der die Quervernetzung der Fibrinmonomere zu einem unlöslichen Fibrinthrombus induziert. Um eine hämostatische Balance und einen laminaren Blutstrom zu gewährleisten, werden unlösliche Fibrinthromben wieder abgebaut. Dies erfolgt durch die Spaltung des Fibrinnetzes durch Plasmin. Die dabei entstehenden Fibrinspaltprodukte, auch als D-Dimere bezeichnet, dienen als wichtige Biomarker für die Diagnose von Thrombosen und als indirekter Indikator der Fibrinolyse. (1) (2) (5) (6)

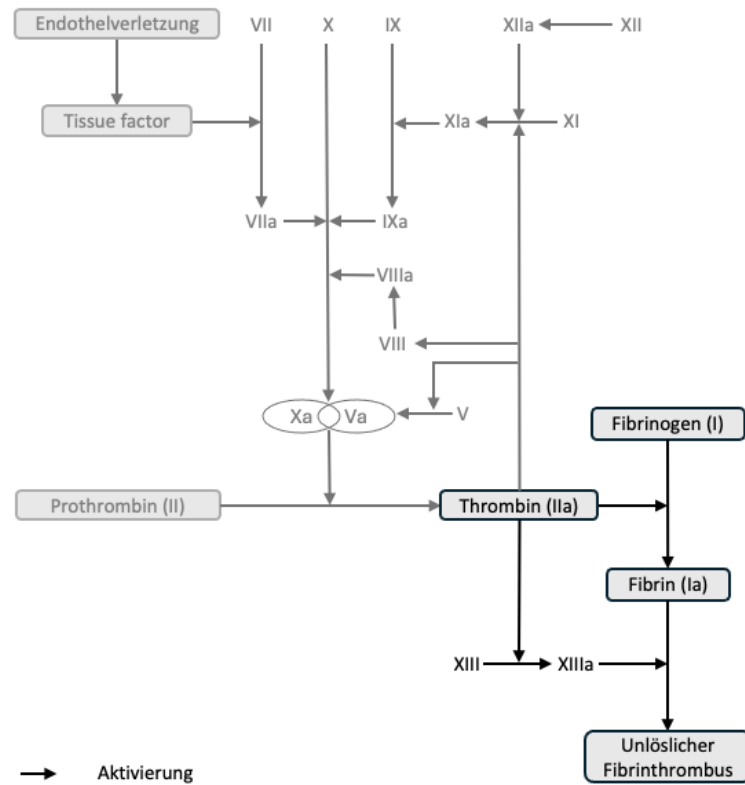


Abbildung 1: Bildung eines unlöslichen Fibrinthrombus in Anlehnung an Horn et al. und Schmidt et al. (7) (8)

(Anmerkung: Der Ablauf der Hämostase (grau) wird in dieser Arbeit als bekannt vorausgesetzt und daher nicht im Detail erläutert.)

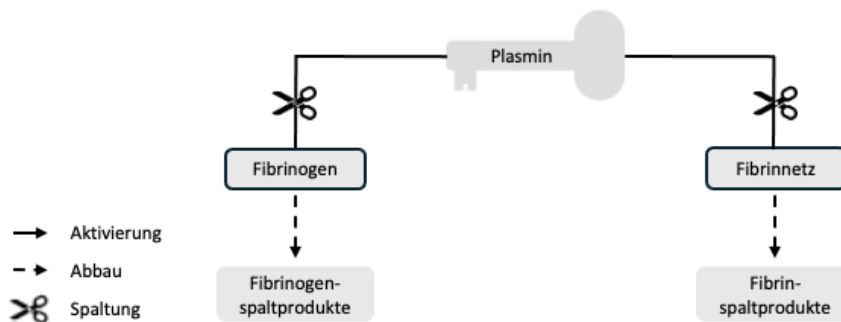


Abbildung 2: Fibrinolyse - Abbau eines Fibrinthrombus in Anlehnung an Metha et al. (9)

Die Fibrinolyse wird durch unterschiedliche Enzyme induziert und inhibiert. Prinzipiell erfolgt die Aktivierung der Fibrinolyse durch eine Endothelschädigung. Dabei wird tissue-type Plasminogen Activator (t-PA) aus Weibel-Palade-Körpern des Endothels freigesetzt. Endogenes t-PA bindet an entstandene Blutgerinnsel und katalysiert die Umwandlung von, in der Leber synthetisiertem, Plasminogen in die aktive Serinprotease Plasmin. Auch urokinase-type Plasminogen Activator (u-PA) kann die Reaktion von Plasminogen zu Plasmin katalysieren, wenn es an seinen spezifischen Rezeptor urokinase-type Plasminogen

Activator-Rezeptor (u-PAR) gebunden ist. In weiterer Folge baut Plasmin freies Fibrinogen, Fibrin und die Gerinnungsfaktoren V und VIII ab. Es entstehen Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukte und die Bildung von weiteren Thromben wird aufgrund der Spaltung der Gerinnungsfaktoren V und VIII gehemmt. Zusätzlich fördert Plasmin die Aktivierung der Prourokinase (scu-PA) und dient somit einem positiven Rückkopplungsmechanismus, indem u-PA aktiviert wird. Gebundenes u-PA agiert überwiegend im Zuge der Zellmigration und findet im therapeutischen Bereich Anwendung. Ungebunden ist u-PA wenig proteolytisch aktiv, daher gilt t-PA als Hauptinduktor der Fibrinolyse. Die Namensgebung der beiden Enzyme beruht auf ihrem Vorkommen: t-PA wird endothelial freigesetzt und liegt im Gewebe und in Fibroblasten vor, während u-PA, auch Urokinase genannt, primär im Urin nachgewiesen wurde und im Blutplasma vorliegt. Beide Enzyme aktivieren die Fibrinolyse, indem sie Plasminogen zu Plasmin spalten. t-PA proteolysiert freies Plasminogen, während u-PA an Zellen gebundenes Plasminogen aktiviert. Es konnte beobachtet werden, dass die Aktivierung von Plasminogen bevorzugt an der Fibrinoberfläche erfolgt und die Plasminbildung bei Vorliegen von mehr carboxyterminalen Lysinresten des Fibrins durch eine positive Rückkopplung verstärkt wird. Die Interaktion von Plasminogen und t-PA an Fibrin hat einen erheblichen katalytischen Effekt, welche mit einer 100–1000-fachen Aktivitätssteigerung einhergeht. Dies ermöglicht einen effizienten Abbau von Fibrin und damit die Auflösung von Thromben. (1) (3) (5) (10) (11) (12) (13) (14)

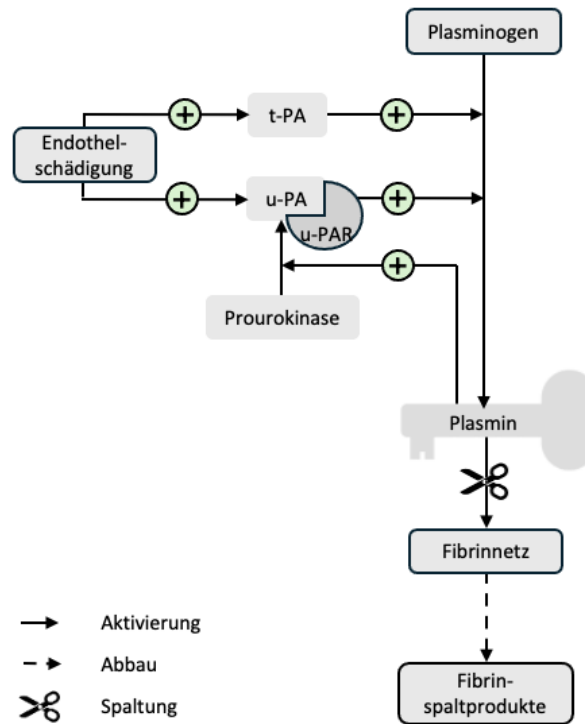


Abbildung 3: Induktion der Fibrinolyse in Anlehnung an Horn et al. und Schmidt et al. (7) (8)

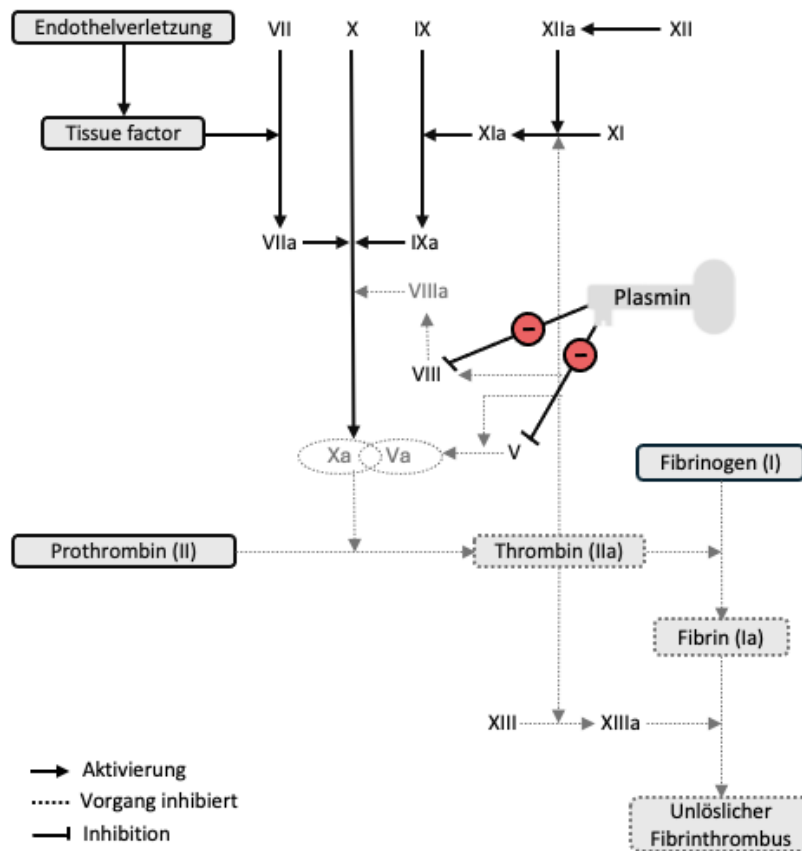


Abbildung 4: Auswirkungen von Plasmin auf die Gerinnungskaskade in Anlehnung an Horn et al. und Schmidt et al. (7) (8)

Die wichtigsten inhibierenden Faktoren der Fibrinolyse sind Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) und α_2 -Antiplasmin. Diese Enzyme wirken an drei verschiedenen Angriffspunkten dem fibrinolytischen System entgegen. TAFI wird durch Thrombin aktiviert und stabilisiert bestehende Fibringerinnsel, indem es Lysinreste an der Fibrinoberfläche entfernt, welche als Bindungsstelle für Plasminogen und t-PA dienen. PAI-1 hemmt die Induktion der Fibrinolyse, indem es die beiden Fibrinolyse-induzierenden Serinproteasen t-PA und u-PA irreversibel hemmt. Infolgedessen wird die Proteolyse von Plasminogen zu Plasmin verhindert. Der wichtigste Plasmin-Inhibitor ist α_2 -Antiplasmin. α_2 -Antiplasmin bindet innerhalb von Millisekunden an freies Plasmin und es entsteht ein Plasmin-Antiplasmin-Komplex, sodass die Plasmin-vermittelte Proteolyse von Fibrin unterbunden wird. (1) (5) (10) (12) (13) (14) (15)

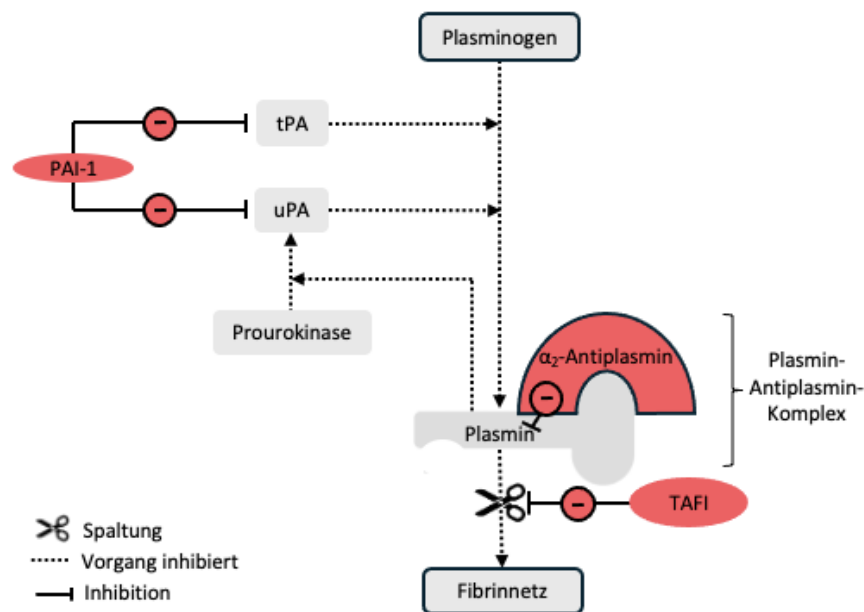


Abbildung 5: Inhibition der Fibrinolyse in Anlehnung an Mehta et al. (9)

Andererseits kann α_2 -Antiplasmin durch die Plasminogenaktivatoren (PAs) gehemmt werden. Folglich entsteht kein Plasmin-Antiplasmin-Komplex und Plasmin behält seine fibrinolytischen Eigenschaften. (6)

Die Fibrinolyse wird zudem maßgeblich vom Aufbau eines Gerinnsels beeinflusst, denn die Struktur der Fibrinfasern und die Architektur der Gerinnsel sind entscheidend für deren Stabilität und späteren Abbau. Es konnten Fibrinfasern mit größeren Poren beobachtet werden, die eine höhere Permeabilität aufweisen sowie Fibrinfasern mit dünnen, teils stark

verzweigten Fibrinnetzen, die eine geringere Permeabilität zeigen. Eine höhere Permeabilität der Fibrinfasern erleichtert die Zugänglichkeit für andere Stoffe, sodass fibrinolytisch aktive Proteine leichter an Fibrin binden können und somit die Fibrinolyse beschleunigt werden kann. Stark verzweigte Fibrinnetzwerke zeigen sich hingegen stabiler und werden langsamer lysiert. Auch Faktoren wie die lokale Kalziumkonzentration, der pH-Wert und die Thrombozytenanzahl können Auswirkungen auf die Stabilität eines Blutgerinnsels haben. (16) (17) (18)

Zudem konnte gezeigt werden, dass Thrombin einen Einfluss auf die Stabilität eines Blutgerinnsels ausübt. Die Hauptaufgabe von Thrombin ist die Katalyse von Fibrinogen zu Fibrin und somit die Entstehung von Fibrinthromben. Gleichzeitig aktiviert Thrombin den Gerinnungsfaktor XIII, der für die Vernetzung der Fibrinketten verantwortlich ist. Somit spielt der Gerinnungsfaktor XIII eine Rolle in der Architektur eines Blutgerinnsels sowie für den Ablauf der Fibrinolyse. Zusätzlich integriert der Gerinnungsfaktor XIII im Rahmen der Quervernetzung α_2 -Antiplasmin in die Fibrinnetzwerke, was maßgeblich zur Stabilität der Gerinnsel beiträgt. Thrombin hemmt darüber hinaus das Vorläufermolekül von u-PA und aktiviert TAFI, was in einer Hemmung der fibrinolytischen Aktivität resultiert. (13) (19)

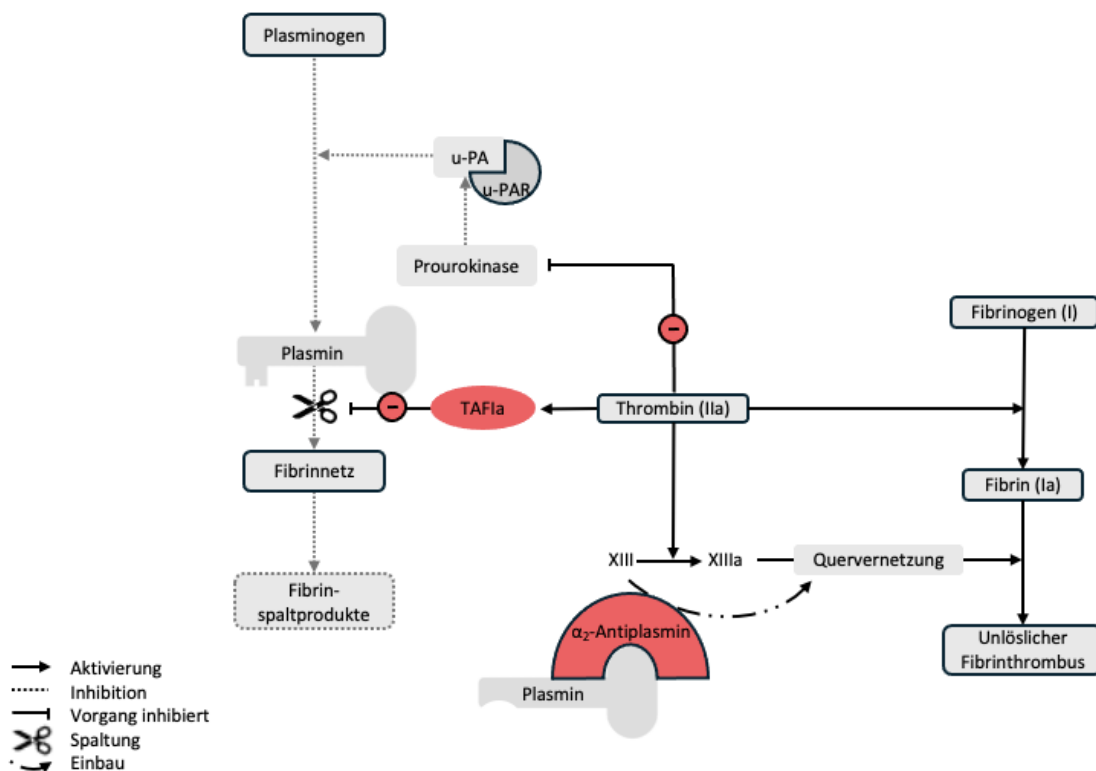


Abbildung 6: Der Einfluss von Thrombin auf die Stabilität eines Blutgerinnsels in Anlehnung an Horn et al. und Schmidt et al. (7) (8)

TAFI wird durch Thrombin zu TAFIa aktiviert. Es wirkt antifibrinolytisch, indem es die carboxyterminalen Lysinreste des Fibrins abspaltet, die als Bindungsstellen für Plasmin und t-PA zum Abbau des Fibrins dienen. Zusätzlich ist TAFI in geringen Mengen in Thrombozyten vorhanden, welche sich in Fibringerinnseln befinden. Schon durch eine geringe TAFIa-Konzentration kann die Lysezeit verlängert werden. Infolgedessen trägt TAFIa zur Stabilität des Gerinnsels bei und die Fibrinolyse wird auf diesem Weg inhibiert. (13)

Eine weitere Beobachtung zeigte, dass Protein C als endogenes Antikoagulans nicht nur Auswirkungen auf die Gerinnungskaskade hat, sondern auch die Fibrinolyse beeinflussen kann. Aktiviertes Protein C (aPC) wirkt unter anderem am Endothel und bindet dort an PAI-1, was folglich die PAI-1-vermittelte Hemmung von Plasmin vermindert. Darüber hinaus fördert aPC die Aktivität von t-PA, wodurch ein zusätzlicher positiver Effekt auf Plasmin zu verzeichnen ist und mehr Fibrin abgebaut werden kann. aPC wirkt bei Bildung eines Komplexes mit Protein C außerdem antikoagulativ, indem es die für eine intakte Gerinnungskaskade benötigten Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa spaltet. Somit wird weniger Thrombin gebildet und folglich weniger Fibrinogen zu Fibrin katalysiert. Zusätzlich wird dadurch die Quervernetzung von Fibrin vermindert. (20) (21) (22) (23)

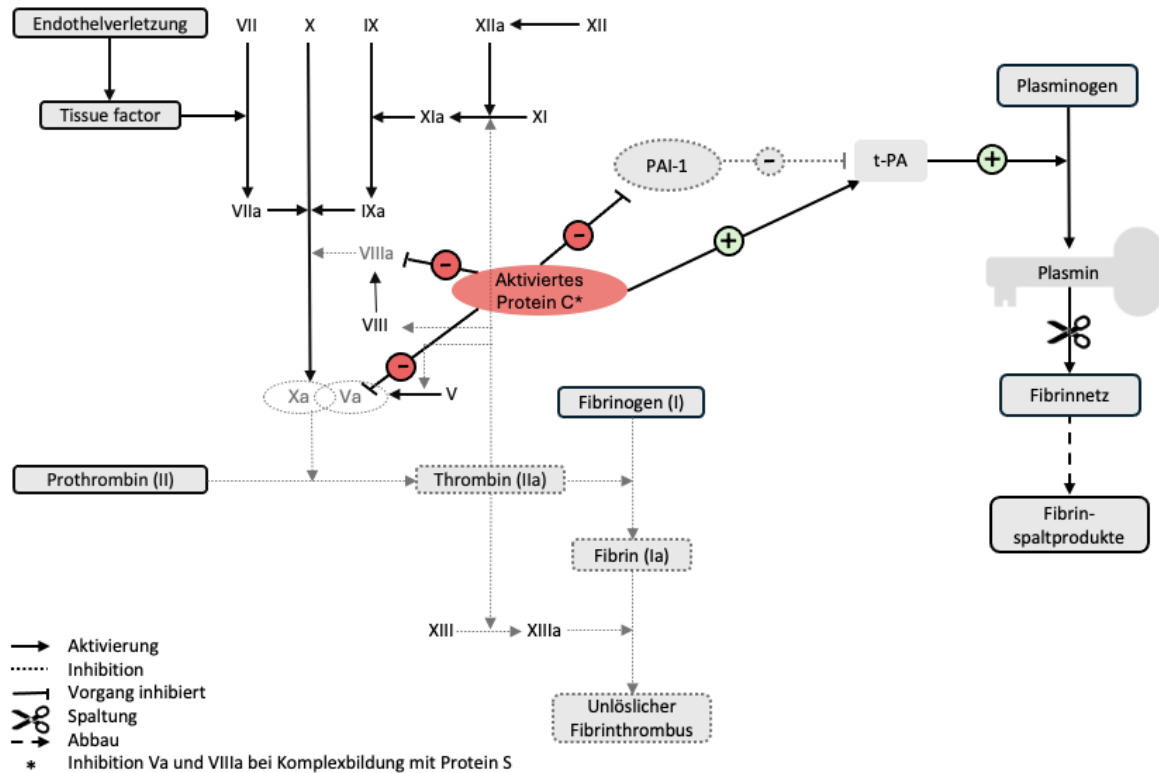


Abbildung 7: Die Auswirkungen von aktiviertem Protein C (aPC) auf die Gerinnungskaskade und Fibrinolyse in Anlehnung an Horn et al., Schmidt et al. und Mehta et al. (7) (8) (9)

Eine fibrinolytische Wirkung wird auch dem Thrombin-Thrombomodulin-Komplex zugeschrieben. Thrombomodulin (TM) ist ein membrangebundener Rezeptor, der vorwiegend an der Endothelzelloberfläche exprimiert wird. Er fungiert als Ligand für Thrombin sowie als Cofaktor im Protein-C-System. Die Bindung von Thrombin an TM führt zu einer Veränderung der Substratspezifität, wodurch Thrombin seine prokoagulative Eigenschaft verliert und stattdessen eine antikoagulative Funktion erlangt. Infolgedessen ist Thrombin nahezu nicht in der Lage, Fibrinogen zu Fibrin zu spalten oder die Gerinnungsfaktoren V und XIII zu aktivieren. Darüber hinaus katalysiert der Thrombin-TM-Komplex die Aktivierung von Protein C zu aPC. Diese Reaktion verläuft in Anwesenheit des Thrombin-TM-Komplexes etwa 1000-fach schneller ab. aPC bildet in weiterer Folge einen Komplex mit Protein S und überführt die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa proteolytisch in ihre inaktiven Vorstufen, weshalb weniger Thrombin gebildet wird. Thrombomodulin spielt somit eine zentrale Rolle in der Verstärkung der antikoagulativen Wirkung von aPC, indem es nicht nur dessen Aktivierung beschleunigt, sondern auch zu einer lokalen Akkumulation von aPC an Verletzungsstellen beiträgt. Insgesamt trägt der Thrombin-TM-Komplex durch die aPC-vermittelte Hemmung der Gerinnungskaskade zur

Inhibition der Thrombinbildung bei und entfaltet somit eine gerinnungshemmende und indirekte fibrinolytische Wirkung. (23) (24) (25)

Unter physiologischen Bedingungen sind die Modulatoren des fibrinolytischen Systems ausgeglichen. Ein Ungleichgewicht der Modulatoren kann hingegen zu pathologischen Zuständen führen. Eine reduzierte fibrinolytische Aktivität, auch Hypofibrinolyse genannt, kann Thrombosen zur Folge haben. Ist die fibrinolytische Aktivität hingegen gesteigert, führt dies zur Hyperfibrinolyse, welche mit Blutungen einhergehen kann, die in schweren Fällen lebensbedrohlich sein können. (1)

1.2 Hyperfibrinolyse

Die Hyperfibrinolyse ist ein pathologisches Zustandsbild und geht mit einer gesteigerten Morbidität und Mortalität einher. Die Hyperfibrinolyse tritt ein, wenn die Balance zwischen fibrinolytischen und antifibrinolytischen Faktoren gestört ist und die fibrinolytischen Faktoren überwiegen. Folglich werden Blutgerinnsel vermehrt abgebaut. (26) (27)

Die Pathogenese der Hyperfibrinolyse ist bislang nicht vollständig geklärt. Es ist jedoch bekannt, dass t-PA der wesentliche Induktor der Hyperfibrinolyse ist und bei einer Endothelschädigung freigesetzt wird. Darüber hinaus konnte eine hypoxieinduzierte Freisetzung von t-PA beobachtet werden, die zur Entwicklung einer Hyperfibrinolyse beitragen könnte. Zusätzlich gelten, Bradykinin, Epinephrin, Vasopressin und Thrombin als Stimulatoren für die t-PA-Freisetzung. (3)

Außerdem konnte gezeigt werden, dass aPC beim Vorliegen einer Hyperfibrinolyse signifikant erhöht ist. Eine verstärkte Aktivierung von Protein C konnte infolge der Thrombomodulinablösung bei Endothelschädigung beobachtet werden. Auch die Aktivierung von Protein C über die hypoperfusionsbedingte Thrombinaktivierung konnte beobachtet werden. Daher wird aPC und die damit verbundenen antikoagulativen Prozesse als möglicher Mechanismus für die Entstehung der Hyperfibrinolyse diskutiert. (20) (28) (29)

Die Ursachen einer systemischen Hypoperfusion und der damit assoziierten Hyperfibrinolyse sind vielfältig. Die Hyperfibrinolyse wurde im Zusammenhang mit Lebererkrankungen, Gehirnverletzungen, intrakraniellen Eingriffen, postpartalen

Blutungen, während kardiopulmonalen Bypass-Verfahren, gestörter Mikrozirkulation sowie Schockzuständen beobachtet. (20) (17) (30)

1.2.1 Primäre Hyperfibrinolyse

Die primäre Hyperfibrinolyse ist ein pathologischer Zustand, bei dem die Proteine des fibrinolytischen Systems qualitative Anomalien aufweisen oder die Quantität der Proteine fehlerhaft ist. (1)

Beispiele hierfür sind ein Mangel an α_2 -Antiplasmin oder ein Mangel an PAI-1. Infolgedessen kommt es zu einer verminderten Hemmung des fibrinolytischen Systems und schließlich zur Hyperfibrinolyse. (29)

1.2.2 Sekundäre Hyperfibrinolyse

Charakteristisch für die sekundäre Hyperfibrinolyse sind strukturell und quantitativ unauffällige fibrinolytische Proteine. Dabei handelt es sich um eine übermäßige Aktivierung der Fibrinolyse als Reaktion auf eine verstärkte Induktion des Gerinnungssystems in Folge einer gesteigerten Thrombinbildung und Fibrinablagerung. (1) (29)

Gründe für die gesteigerte Aktivierung der Fibrinolyse können beispielsweise eine disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) im Rahmen eines Traumas sein. Die DIC kommt primär bei septischen Zustandsbildern vor und wird durch Gewebefaktoren im Blut ausgelöst. Es kommt zur vermehrten Thrombenbildung in der Mikrozirkulation, die Multiorganfunktionsstörungen zur Folge hat. Durch die gesteigerte Gerinnselbildung kommt es daraufhin zu einer unkontrollierten Plasminbildung und einem exzessiven Fibrinabbau. Infolgedessen werden hämostatische Proteine wie Fibrinogen, Gerinnungsfaktor V und Gerinnungsfaktor VIII verbraucht. Fibrinogen ist aufgrund seiner irreversiblen Polymerisation im Gegensatz zu anderen Gerinnungsfaktoren nicht wiederverwendbar, fällt daher als erstes ab und besitzt somit eine limitierende Funktion auf die Gerinnungskaskade. Eine Verbrauchskoagulopathie kann die Folge sein und geht mit einer erhöhten Blutungsneigung einher. Auch Störungen der Plazenta, die mit einer verstärkten Freisetzung an Plasminogenaktivatoren einhergehen, können zu einer pathologisch gesteigerten Aktivierung der Fibrinolyse führen. (10) (29) (31)

Die Unterscheidung der primären und sekundären Hyperfibrinolyse ist für die Anwendung von Medikamenten hilfreich. (29)

1.3 Die Inzidenz der Hyperfibrinolyse

Roberts et al. konnten zeigen, dass die Hyperfibrinolyse in bis zu 21 % ihres Kollektivs bei Vorliegen einer postpartalen Blutung in Nigeria vorkam. (32)

Die tatsächliche Inzidenz einer gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität im Kontext von postpartalen Blutungen ist bislang nicht hinreichend belegt. Bisher wurde die Inzidenz der Hyperfibrinolyse vor allem im Zusammenhang mit Lebererkrankungen und schweren Traumata geschätzt. Die Ergebnisse dieser Studien lagen bei Lebererkrankungen im Bereich von 30–46 % beziehungsweise im Rahmen eines schweren Traumas bei 15–20 %. Studien zeigen, dass ein erhöhtes fibrinolytisches Potenzial häufig bei Patienten mit einem schweren Trauma beobachtet werden konnte. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Hyperfibrinolyse vermutlich häufiger auftritt als bislang angenommen wurde. (17) (33) (34)

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) beschreibt postpartale Blutungen (PPH) als häufigste Ursache für Müttersterblichkeit. Im Jahr 2015 sind 80.000 Frauen an den Folgen von postpartalen Blutungen verstorben. Laut WHO wird die Prävalenz von geburtshilflichen Blutungen auf etwa 2 % aller Schwangerschaften geschätzt. Die WHO geht zudem von einer Müttersterblichkeit von 211 Todesfällen pro 100.000 Lebendgeburten aus, bei denen in 27,1 % der Fälle die postpartale Blutung als direkte Ursache für die Müttersterblichkeit zu gelten scheint. Insgesamt scheinen PPHs für 72 % aller geburtshilflichen Blutungen ursächlich zu sein. (10) (33) (35) (36)

1.4 Laborparameter im Kontext der Fibrinolyse

Folgend werden die laborchemisch relevanten Parameter im Kontext der Fibrinolyse näher erläutert.

1.4.1 Fibrinogen

Die Fibrinogenkonzentration im Plasma beträgt physiologisch 2–4 g/L. Von einer Hypofibrinogenämie spricht man bei Fibrinogenwerten < 1,5–2 g/L. Fibrinogen wird im Rahmen der Gerinnselbildung irreversibel polymerisiert, weshalb es im Gegensatz zu

anderen Gerinnungsfaktoren nicht wiederverwendet werden kann. Die Fibrinogenkonzentration sinkt daher bei einem Verbrauch als erstes ab. Folglich besitzt Fibrinogen eine limitierende Funktion auf die Gerinnungskaskade. Eine mögliche Folge kann die Verbrauchskoagulopathie sein, welche mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergeht. (10) (29) (31) (37)

1.4.2 D-Dimer

D-Dimere sind laborchemische Marker, die zur Ausschlussdiagnostik eines thromboembolischen Ereignisses erhoben werden. Bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit lässt sich ein thromboembolisches Ereignis unter Einbezug der D-Dimere, aufgrund der hohen Sensitivität und dem hohen negativ prädiktiven Wert mit großer Sicherheit ausschließen. Die D-Dimere spiegeln die Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukte im Blut wider, welche beim Abbau von Blutgerinnseln entstehen und gelten daher als direkter Indikator der Fibrinolyse. (6) (38)

1.4.3 Prothrombinzeit

Anhand der Prothrombinzeit (PZ) kann die Funktion der gemeinsamen Endstrecke der Blutgerinnung und des extrinsischen Weges beurteilt werden. Dazu wird die Zeit (in s) bis zur Gerinnung des Blutplasmas gemessen, nachdem Kalzium und Thromboplastin hinzugegeben wurden. Thromboplastin ist ein Aktivator des extrinsischen Weges, allerdings können identische Patientenproben je nach Labor variieren. (39)

1.4.4 PZ-INR

Da die Ermittlung der PZ durch unterschiedliche Empfindlichkeiten der Thromboplastinreagenzien laborabhängigen Schwankungen unterlegen ist, wurde die International Numerized Ratio (INR) etabliert. Die PZ-INR ist eine mathematische Umrechnung der PZ, welche die verschiedenen Empfindlichkeiten der Thromboplastinreagenzien berücksichtigt, die vom jeweiligen Hersteller als internationaler Empfindlichkeitsindex (ISI) angegeben werden. Die INR wird wie folgt berechnet:

$$INR = \left(\frac{PZ_{Patienten}}{PZ_{Kontrolle}} \right)^{ISI}$$

(39) (40)

1.4.5 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) beurteilt die Funktion des intrinsischen Wegs der gemeinsamen Endstrecke. Es wird die Zeit in Sekunden gemessen, bis das Plasma unter Zugabe eines Reagenzes und Kalzium gerinnt. In diesem Fall wird das Reagenz partielles Thromboplastin hinzugegeben. Partielles Thromboplastin aktiviert nur den intrinsischen Weg, da das Reagenz keinen Gewebefaktor enthält und aus Phospholipiden besteht. (39)

1.4.6 Hämoglobinwert

Hämoglobin (Hb) kann Aufschluss über die Sauerstofftransportkapazität geben, aber auch auf pathophysiologische Prozesse hinweisen. Physiologisch liegt der Hämoglobingehalt einer Frau zwischen 12–16 g/dl. Im Rahmen einer Schwangerschaft kann es zu niedrigeren Hb-Werten kommen. Laut WHO ist bei Schwangeren ein Hb-Wert von 11–13,5 mg/dl zu erwarten. Eine Anämie wird bei Frauen laut WHO grundsätzlich ab einem Hb-Wert < 12 g/dl definiert. (41) (42) (43) (44) (45)

1.5 Messmethode

Da die Blutgerinnung ein dynamischer Prozess ist, ist es schwierig, diesen mit statistischen Endpunkten zu untersuchen. Eine gute Messmethode inklusive grafischer Darstellung des in vitro Prozesses ist die Thrombelastografie (TEG). (46)

1.5.1 Thrombelastografie

Die TEG macht die viskoelastischen Veränderungen während der Blutgerinnung in vivo sichtbar und bildet die Initialisierung, die Bildung des Thrombus, sowie dessen Stabilität grafisch ab. Die TEG kann daher Informationen über die Qualität und Dynamik der Gerinnselbildung geben. (46) (47)

Durch zwei separate Kanäle der TEG ist es möglich, ein serielles Blutgerinnungsprofil zu erstellen und so die Blutgerinnung in regelmäßigen Abständen direkt zu überwachen. Die TEG ist daher ein gutes Instrument zu Bewertung von Blutungen und den Auswirkungen von Blutkomponenten und Blutprodukten. (46)

Das Prinzip der TEG beruht auf den bekannten physiologischen Veränderungen während der Blutgerinnung. Es wird eine Vollblutprobe gegebenenfalls mit Citrat in einem Becher bei 37 °C inkubiert. Anschließend wird ein an einem Draht befestigter Stift in die Probe eingetaucht, um die Bewegung zu überwachen. Es resultiert ein oszillierender Becher. Schließlich wird die Gerinnungskaskade durch das Hinzugeben von Kaolin aktiviert. Die Stärke des Thrombus beeinflusst die Schwingung des Stifts, wodurch die dynamischen Veränderungen in eine Kurve umgewandelt werden können. Die Kurve spiegelt die verschiedenen Phasen des Gerinnungsprozesses wider. Auf diese Weise ist eine qualitative Bewertung der einzelnen Schritte möglich. (47)

Im Weiteren wird nur auf die Parameter eingegangen, die im Rahmen der Diplomarbeit Anwendung finden.

Tabelle 1: Parameter der TEG und deren Interpretation in Anlehnung an Reikvam et al. (47)

Parameter	Definition	Interpretation
R = Reaktions-/ Gerinnungszeit (in s)	Zeitraum vom Beginn des Tests bis zum Beginn der Gerinnungsbildung	Spiegelt die Aktivität der Gerinnungsfaktoren wider
MA = Maximale Amplitude (in mm)	Höchster Punkt auf der TEG-Kurve	Gibt Hinweise auf die Stabilität des Gerinnsels
A30 = Amplitude nach 30 min (in mm)	Amplitude 30 min nach der MA	Zeigt die Festigkeit des Gerinnsels 30 min nach der MA an
LY30 = Lyse-Index nach 30 min (in %)	Ist die Differenz der MA und A30 in Prozent, zeigt die fibrinolytische Aktivität nach 30 min an	Spiegelt die Stabilität des Gerinnsels wider und gibt den Grad der Fibrinolyse nach 30 min an

1.6 Fibrinolyse und Schwangerschaft

Um die placentaren Funktionen und die hämostatischen Aufgaben während der Geburt bewältigen zu können, sind diverse Anpassungen notwendig. Vor allem im Rahmen der

Trophoblasteninvasion in die Spiralarterien der Mutter oder bei der Ablösung der Plazenta von der decidua basalis kann es zu fatalen Blutungen kommen. Um die Gebärende vor Blutungskomplikationen während der Geburt zu schützen, kommt es zu prothrombotischen Veränderungen. (10) (48) (49)

Die physiologischen Anpassungen der uterinen Spiralarterien gewährleisten den maternalen Blutfluss. In diesem Zusammenhang kommt es zur Trophoblasteninvasion und Teile des Endothels werden durch Trophoblasten ersetzt. Beobachtet werden konnte in diesem Zusammenhang, dass Trophoblasten nur eingeschränkt Fibrin lysieren können. Der Grund dafür scheint der aus der Plazenta stammende Plasminogen Activator Inhibitor-2 (PAI-2) zu sein. PAI-2 hemmt wie PAI-1 die profibrinolytischen Faktoren t-PA und u-PA und führt somit zu einer geringeren fibrinolytischen Aktivität. (49) (50)

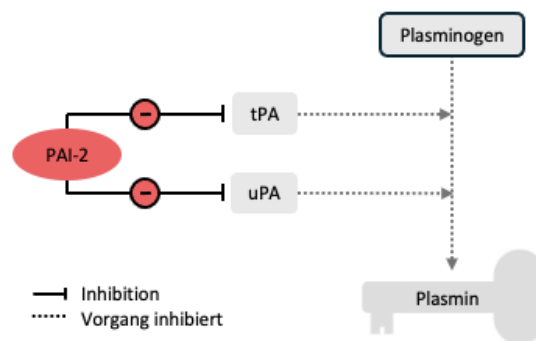


Abbildung 8: Hemmung der Fibrinolyse durch PAI-2 in Anlehnung an Mehta et al. (9)

Im Zuge der Anpassungen des Gerinnungssystems konnte zudem ein Anstieg von Fibrinogen, eine Steigerung der Gerinnungsfaktoren V, VII, VIII, IX, X und XII sowie erhöhte PAI-1 und PAI-2 Werte verzeichnet werden. (48) (49) (51)

Ab dem dritten Trimenon kann ein erhöhter Spiegel von t-PA und D-Dimeren beobachtet werden. Dies spiegelt die Hochregulierung und Aktivierung der Fibrinolyse wider. Allerdings kommt es gleichzeitig zu einem Anstieg der Fibrinolyseinhibitoren PAI-1 und PAI-2, welche weiterhin den Aktivatoren der Fibrinolyse überlegen sind und somit das hyperkoagulierte Zustandsbild unterstreichen. (10) (52) (53)

Darüber hinaus konnte beobachtet werden, dass sich Thrombomodulin und der endotheliale Protein-C-Rezeptor (EPCR) nicht nur auf der Oberfläche des Endothels der Blutgefäße befinden, sondern dass beide Rezeptoren ebenfalls auf Trophoblasten der Plazenta zu finden sind. Auf diese Weise kann es über den Protein-C-Weg zu Aktivierung der Fibrinolyse

kommen. Allerdings sind die Auswirkungen des Protein-C-Wegs im Rahmen der Schwangerschaft noch nicht abschließend geklärt. Derzeit ist unklar, inwieweit hier Protein C eine Rolle spielt, da zwar schwankende Protein-C-Spiegel im Rahmen von Schwangerschaften vernommen wurden, die Protein-C-Spiegel jedoch normwertig waren. Auch der durch Thrombin-Thrombomodulin-Komplexe aktivierte TAFI-Spiegel zeigt sich in der Schwangerschaft insgesamt stabil. (21) (49)

Insgesamt kommt es im Rahmen einer Schwangerschaft zu einer Erhöhung der meisten Gerinnungsfaktoren, zu einer verminderten Antikoagulation und zu einer verminderten fibrinolytischen Aktivität, denn von der Implantation bis hin zur Geburt besteht ein hohes Blutungsrisiko. (48)

Dahingegen sind während der Wehen teilweise erhöhte D-Dimere nachweisbar. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die D-Dimere in diesem Zusammenhang nicht das Ausmaß der lokalen intravasalen Gerinnung widerspiegeln, sondern sehr wahrscheinlich aus den maternalen Uterusgefäßen stammen könnten. (54) (55) (56)

Im Zuge der Geburt kommt es schließlich zu weiteren hämostatischen Adaptationen. Im Zusammenhang der Plazentaablösung ist eine Hyperkoagulation wichtig, um die Morbidität und Mortalität der Mutter durch etwaige Blutungskomplikationen zu verringern. Während der Uteruskontraktionen bei der Geburt werden Thrombozyten, Gerinnungsfaktoren und hämostatisch relevante Proteine verbraucht. Im Rahmen dessen kann es, wie bereits erwähnt, im Verlauf durch Geburtskomplikationen zu einer DIC und ihren Komplikationen kommen. (10) (57)

Die veränderte fibrinolytische Aktivität scheint sich innerhalb von 24–48 Stunden postpartum zu normalisieren und Normwerte, wie vor der Schwangerschaft, anzunehmen. Beobachtungen zur Folge scheint sich die Blutgerinnung nach 4–6 Wochen postpartum zu normalisieren. (57)

1.7 Aktueller Forschungsstand und Limitationen

Die Relevanz der Hyperfibrinolyse im Kontext mit postpartalen Blutungen zeigten bereits Gruneberg et al. Gerade die steigende Anzahl an postpartalen Blutungen, trotz präventiver Maßnahmen und Behandlungsoptionen, unterstreicht die Relevanz des Themas dieser

Arbeit. Eine mögliche Ursache für vermehrte postpartale Blutungskomplikationen scheint die Zunahme von Risikoschwangerschaften und Geburtskomplikationen zu sein. (58) (58)

In den letzten Jahrzehnten konnte beobachtet werden, dass vor allem Frauen aus Ländern mit hohem Einkommen später Kinder zur Welt bringen. Ein maternales Alter > 35 Jahre gilt in der Literatur als advanced maternal age (AMA) und geht mit vermehrten peri- und postpartalen Komplikationen sowie erhöhter Müttersterblichkeit einher. Grundsätzlich wird das fortgeschrittene Alter der Schwangeren in drei Gruppen eingeteilt. So werden Schwangere > 40 Jahre als very advanced maternal age (VAMA) und ein maternales Alter > 45 Jahren als extremely advanced maternal age (EAMA) bezeichnet. Radon-Pokracka et al. zeigten, dass für Frauen mit AMA ein erhöhtes Risiko für postpartale Blutungen besteht (OR = 6,43). Weiters konnte beobachtet werden, dass PPHs im Zusammenhang mit VAMA sieben- bis vierzehnmal häufiger vorkommen als im Vergleich zu Frauen zwischen 30 - 34 Jahren. (59) (60) (61) (62)

Die Anerkennung der Hyperfibrinolyse als wichtige Rolle in der Pathogenese von Blutungen, wie beispielsweise im Zusammenhang mit Traumata oder postpartalen Blutungen, ist wichtig, um die am besten geeignete Behandlung zu bestimmen. (63)

Je nach Literatur gibt es uneinheitliche Definitionen einer PPH. Dies kann zu Unklarheiten führen, auf welche Definition sich die bestehenden Handlungsempfehlungen beziehen. Zudem sollte erwähnt werden, dass es bei subjektiver Schätzung eines Blutverlusts oft zu Fehleinschätzungen kommt. Hierbei werden kleine Mengen eines Blutverlustes oft überschätzt und große Mengen hingegen unterschätzt. Die frühzeitige Erkennung einer PPH ist durch die physiologischen Veränderungen während einer Schwangerschaft schwierig, dennoch sollte ein Blutverlust ≥ 500 ml alarmierend sein und behandelt werden. Dahingehend sollte der Einbezug von klinischen Parametern zur Diagnosestellung mehr an Bedeutung gewinnen. Für eine zielgerichtete und erfolgreiche Behandlung sind auch die Einheitlichkeit der Definition und der mögliche Bezug auf Handlungsempfehlungen relevant. (6) (34) (62)

Der Mechanismus der PPH ist bisher nicht vollständig geklärt. Es konnte jedoch beobachtet werden, dass die fibrinolytische Aktivität zu Beginn der PPH gesteigert ist und ähnlich zu sein scheint, wie im Rahmen von Traumata. In diesem Zuge kommt es zu einem Anstieg an t-PA, zur Aktivierung von Protein C und zur Hemmung von PAI-1. (64) (65)

Zusätzlich konnte ein Zusammenhang zwischen dem Fibrinogenspiegel und dem Sterberisiko gezeigt werden. Demnach scheinen verminderte Fibrinogenspiegel einen deutlichen Blutverlust eher vorauszusagen als andere Gerinnungsparameter. Das bedeutet, dass verminderte Fibrinogenspiegel das Ausmaß von Blutungen voraussagen könnten. Insgesamt wird jedoch von einer Kombination aus Blutgerinnselbildung, Fibrinogenverlust, einem Verdünnungseffekt durch Volumengabe und Fibrinogenolyse ausgegangen. (66) (67) (68)

Dass die Fibrinolyse im Zusammenhang mit PPHs nicht zu vernachlässigen ist und ihre Bedeutung hat, zeigen die erhöhten D-Dimere und Plasmin-Antiplasmin-Komplexe unmittelbar nach der Geburt. Diese Daten bilden die Grundlage für den plausiblen Einsatz von Antifibrinolytika bei PPH. Die prophylaktische Gabe von Antifibrinolytika scheint die Überlebensrate von Traumatpatienten zu beeinflussen, was die CRASH-2-Studie und die WOMAN-Studie belegen. Im Rahmen der CRASH-2-Studie war die Überlebensrate bei Patienten, die Tranexamsäure (TXA) erhielten, 9 % höher als die Überlebensrate der Traumatpatienten, die ein Placebo erhielten. Auch die WOMAN-Studie zeigte, dass es durch die Anwendung von TXA zu einer Abnahme der Mortalitätsrate durch Blutungen kam. Dies wird so erklärt, dass TXA die verbleibenden Fibrinogenspeicher vor einer weiteren Hyperfibrinolyse schützt. Trotz des positiven Effekts von TXA bei PPH ist die prophylaktische antifibrinolytische Therapie während der Geburt umstritten. Aus diesem Grund gibt es in diesem Kontext weiterhin Forschungsbedarf, um die Vorhersagekraft einer PPH zu verfeinern und so die gezielte Anwendung von Antifibrinolytika besser steuern zu können. (1) (58) (69) (70) (71) (72)

Besonders hervorzuheben ist, dass bisher keine logische Erklärung gefunden werden konnte, die zeigt, weshalb die antifibrinolytische Therapie bei Traumata und im Rahmen von chirurgischen Eingriffen eine breite Anwendung findet, im Gegensatz dazu aber ein massives, fast tödliches Trauma erforderlich ist, um nachweisliche Veränderungen in viskoelastischen Gerinnungsverfahren erkennen zu können. (34)

Geeignete viskoelastische Methoden zur Detektion der Hyperfibrinolyse in Echtzeit scheinen die Thrombelastographie (TEG®) und die Rotationsthromboelastometrie (ROTEM®) zu sein. Durch eine schnelle Detektion könnte die immens hohe Sterblichkeit von Patienten mit fulminanter Hyperfibrinolyse gesenkt werden. (17)

1.8 Bedeutung der Fragestellung für die Arbeit

Postpartale Blutungen sind weiterhin die führende Todesursache der Müttersterblichkeit weltweit. Die Inzidenz der Hyperfibrinolyse ist nicht abschließend geklärt, dahingehend als eine der Ursachen der PPH wichtig zu erforschen. In den letzten Jahrzehnten ist das Alter der Schwangeren gestiegen. Diese Entwicklung geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität der Gebärenden einher. Gezeigt werden konnte, dass peri- und postpartale Komplikationen im Zusammenhang mit AMA häufiger vorkommen, darunter auch die PPH. Aus diesem Grund soll diese Arbeit den Zusammenhang zwischen der Inzidenz der Hyperfibrinolyse im Kontext der peri- und postpartalen Phase mit dem Alter der Gebärenden untersuchen. Durch die Erkenntnis über die Inzidenz der Hyperfibrinolyse könnte nicht nur das peri- und postpartale Risiko für zum Teil lebensbedrohliche Blutungen abgeschätzt werden, sondern auch prophylaktische Antifibrinolytika gerechtfertigter eingesetzt werden.

2 Methodik

2.1 Studiensetting

2.1.1 Studiendesign

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie mit der Inzidenz der Hyperfibrinolyse in Abhängigkeit vom Alter der Gebärenden. Dazu werden Patientinnen untersucht, die zur Entbindung die Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am LKH Universitätsklinikum Graz aufgesucht haben.

2.1.2 Zeitraum

Der Beobachtungszeitraum war ursprünglich von Q3 2023 bis einschließlich Q1 2024 geplant. Letztendlich bezieht sich der Beobachtungszeitraum auf Daten von 06/2023 bis 06/2024 aufgrund einer teilweise erschwerten Umsetzung. Primär sollten drei elektive C/S eines jeden Tages sowie die ersten drei vaginalen Entbindungen während eines Tagdienstes in die Studie eingeschlossen werden. So hätten 15 Patientinnen pro Entbindungsmodus pro Woche eingeschlossen werden können und nach sechs Monaten ungefähr 390 Patientinnen pro Geburtsmodus eingeschlossen worden sein. Diese Zahlen variierten jedoch teilweise, weshalb es zu einem längeren Beobachtungszeitraum vom 01. Juni 2023 bis zum 28. Juni 2024 kam.

2.1.3 Population

Es konnten 571 Patientinnen aufgeklärt werden, jedoch mussten davon 158 Patientinnen aufgrund von personellen oder laborbezogenen Engpässen ausgeschlossen werden. Weiterhin mussten 115 Patientinnen bedingt durch unvollständige Daten exkludiert werden. Final konnten 298 Datensätze in die Studie aufgenommen werden, davon 78 Patientinnen, die ihr Kind vaginal entbunden haben, sowie 220 Patientinnen, bei denen eine elektive Sectio caesarea durchgeführt wurde. Den Patientinnen wurden unabhängig vom Geburtsmodus unmittelbar nach der Abnabelung Blutproben entnommen.

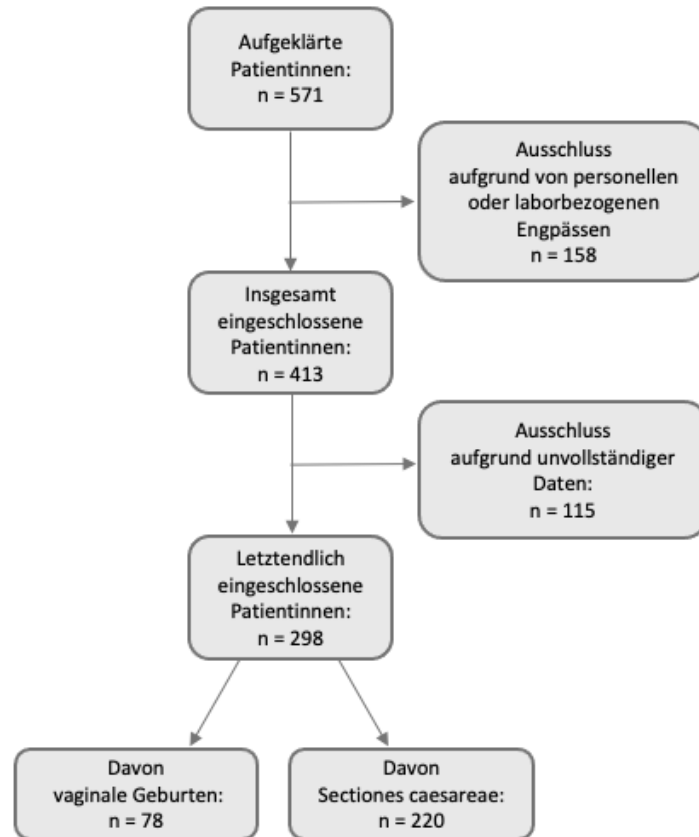


Abbildung 9: Flussdiagramm des Studienkollektivs

2.1.3.1 Inklusionskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden vorab definiert:

- Schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie
- Alter der Frau > 18 Jahre
- Vaginale Entbindung oder Sectio caesarea

2.1.3.2 Exklusionskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden vorab festgelegt:

- Alter der Frau < 18 Jahre
- Notfallsectiones
- Thrombozytopathie oder Koagulopathie in der Patientengeschichte
- Therapie mit Medikamenten, welche die Thrombozytenfunktion und Blutkoagulation beeinflussen (Bspw.: ASS, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor oder ähnliche)
- Fehlende Einwilligung der Patientin

2.1.4 Ethik

Vorab wurde ein Ethik-Antrag an die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt und ein positives Votum eingeholt (35-151 ex 22/23, 17. März 2023).

Die Aufklärung der Patientinnen mit vaginaler Entbindung erfolgte mit ausreichend zeitlichem Abstand vor der Entbindung im Kreissaal. Die Patientinnen mit elektiver C/S wurden im Rahmen der präoperativen Narkoseuntersuchung, etwa zwei Wochen vor dem elektiven Eingriff, aufgeklärt. Alle Patientinnen erhielten ein Informationsschreiben und eine Kopie ihrer unterzeichneten schriftlichen Einwilligung in die Studie. Die Patientinnen wurden darüber aufgeklärt, dass sie ihre Einwilligung zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen widerrufen können und ihnen dadurch keine Nachteile entstehen.

Aufgrund der bereits etablierten intravenösen Venenverweilkanülen, welche im Rahmen der Geburt standardmäßig etabliert werden, waren keine invasiven Maßnahmen zur Blutprobengewinnung notwendig.

2.2 Zielsetzung

2.2.1 Primäres Ziel

Das Ziel dieser Beobachtungsstudie war es, einen Aufschluss über die Inzidenz der Hyperfibrinolyse in Abhängigkeit des Alters der Gebärenden zu erlangen. Dafür wurden die Patientinnen in fünf Altersgruppen aufgeteilt, um eine mögliche Relation zwischen der Inzidenz der Hyperfibrinolyse und dem Alter der Gebärenden zu untersuchen. Weiterhin wurden relevante Gerinnungsparameter laborchemisch untersucht und eine viskoelastische Gerinnungsanalyse mittels TEG durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie wurden erhöhte LY30-Werte > 0 als gesteigerte hyperfibrinolytische Aktivität gewertet.

2.2.2 Sekundäres Ziel

Zusätzlich wurden die Geburtsmodi vaginale Entbindung und Sectio caesarea berücksichtigt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde in zweiter Linie untersucht, ob Unterschiede in der Häufigkeit der gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität je nach Geburtsmodus vorlagen.

2.3 Erhobene Variablen und klinische Zielgrößen

2.3.1 Demografische und biometrische Daten der Gebärenden

Zur Beschreibung des Studienkollektivs wurden das Geburtsdatum, das Alter zum Zeitpunkt der Geburt (in Jahren) sowie biometrische Parameter der Mütter erhoben. Hierzu wurden die Körpergröße (in cm), das Körpergewicht am Ende der Schwangerschaft (in kg) sowie der präkonzeptionelle BMI (in kg/m²) erfasst.

2.3.2 Einteilung der Patientinnen in Altersgruppen

Die Patientinnen wurden zur besseren Vergleichbarkeit in fünf Altersgruppen unterteilt.

Tabelle 2: Einteilung der Altersgruppen in Anlehnung an Rademaker et al. (62)

Gruppe	Alter	
Gruppe 1	18–23 Jahre	
Gruppe 2	24–29 Jahre	
Gruppe 3	30–35 Jahre	
Gruppe 4	36–40 Jahre	AMA, advanced maternal age
Gruppe 5	> 40 Jahre	VAMA, very advanced maternal age (40–45 Jahre) & EAMA, extremely advanced maternal age (> 45 Jahre)

2.3.3 Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

Anamnestisch wurde die Anzahl der vorherigen Schwangerschaften und vorherigen Geburten dokumentiert. Zudem wurde erhoben, in welcher Schwangerschaftswoche die Entbindung stattfand und ob eine Mehrlingsschwangerschaft vorlag.

2.3.4 Medikamentenanamnese

Außerdem wurde die Medikamentenanamnese der Patientinnen erhoben. Gezielt wurde in diesem Kontext die Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten wie Heparin, Vitamin-K-Antagonisten und direkte orale Antikoagulantien (DOAKs) abgefragt, als auch die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern.

2.3.5 Geburtsmodus und Perioperative Klassifikation

Wie bereits erwähnt wurden die Geburtsmodi vaginale Entbindung und Sectio caesarea unterschieden. Bei der operativen Entbindung im Rahmen einer C/S wurde zudem der ASA-Score erfasst.

2.3.6 Quantitative Gerinnungsparameter und Hämatologie

Zu den relevanten quantitativen Gerinnungsparametern, welche im Rahmen dieser Studie untersucht wurden, zählten die Fibrinogenkonzentration, der D-Dimer-Spiegel, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) sowie die Prothrombinzeit (PZ). Zusätzlich wurde der Hämoglobinwert (Hb) erhoben.

2.3.7 Thrombelastografische Parameter

Im Zuge der viskoelastischen Gerinnungsanalyse zur funktionellen Beurteilung der Blutgerinnung wurde die Thrombelastografie (TEG) angewandt. In diesem Zusammenhang wurden die R-Zeit, die maximale Amplitude (MA) sowie den Lyse-Index nach 30 min (LY30) erhoben.

2.3.8 Definition Hyperfibrinolyse

Grundsätzlich liegt laut Moore et al. eine Hyperfibrinolyse ab einem LY30-Wert $> 3\%$ vor. Im Rahmen dieser Arbeit wurde aufgrund der niedrigen Fallzahlen ein LY30-Wert $> 0\%$ als Hinweis auf das Vorliegen einer erhöhten fibrinolytischen Aktivität gewertet. Zudem wurden gerinnungsrelevante Laborparameter einbezogen. (73)

2.3.9 Referenzwerte

Die Blutproben wurden unmittelbar nach der Abnabelung in das Labor gebracht und gemäß der Herstellerangaben verarbeitet. Im Rahmen dessen wurden folgende gerinnungsrelevanten Parameter quantitativ untersucht.

Tabelle 3: Untersuchte Laborparameter und dazugehörige Referenzwerte nach Laborstandard des LKH Universitätsklinikums Graz

Laborparameter	Referenzwerte
Fibrinogenkonzentration	210–400 mg/dl
D-Dimer Spiegel	< 500 ng/ml
aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	26–36 s
Prothrombinzeit (PZ)	70–120 %
Hämoglobin-Wert (Hb)	12,0–15,3 g/dl

Die durchschnittliche Zeit bis zur Analyse der Blutproben betrug laut Laborprotokoll nicht mehr als 20 Minuten.

Im Rahmen der TEG wurden die Parameter der folgenden Tabelle betrachtet.

Tabelle 4: Untersuchte Parameter der TEG und die dazugehörigen Referenzwerte nach Standard des LKH Universitätsklinikums Graz

TEG-Parameter	Referenzwerte
R-Zeit	150–450 s
Maximale Amplitude (MA)	51–69 mm
Lyse-Index nach 30 min (LY30)	≤ 0 %

2.4 Statistik und Datenverarbeitung

2.4.1 Datenerhebung und -verarbeitung

Zur Datenerhebung wurden Arztbriefe, präoperative Narkoseuntersuchungen (PNU), der jeweilige Mutter-Kind-Pass sowie das Krankenhausinformationssystem des LKH-Universitätsklinikums Graz (openMEDOCS) herangezogen und anschließend in Microsoft Excel (Microsoft Office 2016, Redmond, WA, USA) zusammengeführt. Für die Untersuchung der Laborparameter wurden unmittelbar nach der Abnabelung drei Blutproben abgenommen. Dabei wurde ein Gerinnungsröhrchen (Citrat) mit 2,6 ml und zwei

Blutröhrchen mit je 3,5 ml für die viskoelastische Gerinnungsanalyse mittels Thrombelastografie (TEG 5000, Haemonetics Corporation) entnommen.

2.4.2 Pseudonymisierung

Im Rahmen der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) wurden alle Patientendaten pseudonymisiert. Die Pseudonymisierung erfolgte nach dem Grundprinzip good clinical practice und gewährleistet, dass keine Rückverfolgung auf eine Person möglich ist. Die Patientendaten wurden numerisch pseudonymisiert. So wurde die Nutzung der medizinischen Daten ermöglicht und gleichzeitig der Schutz der Privatsphäre der Patientinnen gewährleistet. Dennoch wurde eine separate Zuweisungsliste mit den Patientencodes und Patientennamen gespeichert, um im Bedarfsfall eine Rückverfolgung zu ermöglichen. Die Zuweisungsliste und die Studiencodes können ausschließlich von berechtigten Personen eingesehen werden.

2.4.3 Statistische Analyse

Die pseudonymisierten Blutproben wurden vom Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik des LKH- Universitätsklinikums Graz analysiert. Anschließend wurden die Labordaten mittels Microsoft Excel (Microsoft Office 2016, Redmond, WA, USA) in eine Datenbank zusammengetragen. Die deskriptive Statistik wurde mittels IBM SPSS (Version 29, IBM, WA, USA) durchgeführt. Die Beschreibung der Ergebnisse erfolgt in Kapitel 3 dieser Arbeit. Für alle in dieser Arbeit durchgeführten Analysen wurde ein p-Wert $< 0,05$ als signifikant gewertet.

2.4.4 Analyseverfahren

Für die statistische Auswertung dieser Arbeit wurden je nach Variable oder Bedingung verschiedene statistische Analyseverfahren angewendet. Prinzipiell wurden zu allen Variablen Häufigkeitstabellen erstellt und beschrieben. In weiterer Folge wurde eine mögliche Normalverteilung der Variablen getestet. Da in dieser Population eine Fallmenge mit meist $n = 298$ vorlag, fand hierfür bei metrischen Variablen der Kolmogorov-Smirnov-Test Anwendung. Für alle Ergebnisse mit $p \geq 0,05$ wurde eine Normalverteilung der Variablen angenommen. Außerdem wurde ein möglicher Unterschied in den Gruppen bei ordinalen und metrischen, nicht normalverteilten und zudem unabhängigen Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert. Um wiederum einen möglichen Zusammenhang von nominalen Variablen zu untersuchen, wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Lagen

ausschließlich ordinale Variablen zur Testung vor, so wurde der Kendall-Tau-b und -c Test sowie der Gamma-Test und der Rangkorrelationstest nach Spearman durchgeführt, um Aufschluss über einen möglichen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen zu erlangen. Zusätzlich wurden zu jeder Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen zwei Variablen Kreuztabellen zur Gegenüberstellung der Häufigkeiten und Prozentsätzen angefertigt. Zusätzlich wurden die Häufigkeitsverteilungen mit Histogrammen visualisiert.

3 Ergebnisse

3.1 Population

Im Studienzeitraum von 06/2022 bis 06/2023 konnten 298 Patientinnen eingeschlossen werden.

3.2 Hyperfibrinolyse

Eine tatsächliche Hyperfibrinolyse mit einem LY30 > 3 % konnte in keinem Fall beobachtet werden. Daher wurde in weiterer Folge die gesteigerte hyperfibrinolytische Aktivität innerhalb des Kollektivs betrachtet und die Fragestellung auf einen LY30-Wert > 0 bezogen.

3.3 Lyse-Index nach 30 Minuten (LY30)

Zur Analyse wurden 298 Lyse-Index-Werte nach 30 Minuten herangezogen, welche im nachfolgenden Histogramm dargestellt wurden. Der Mittelwert des LY30 der vorliegenden Population lag bei 0,072 und der Median bei 0,0. Der höchste LY30-Wert lag bei 2,6 und der niedrigste bei 0,0.

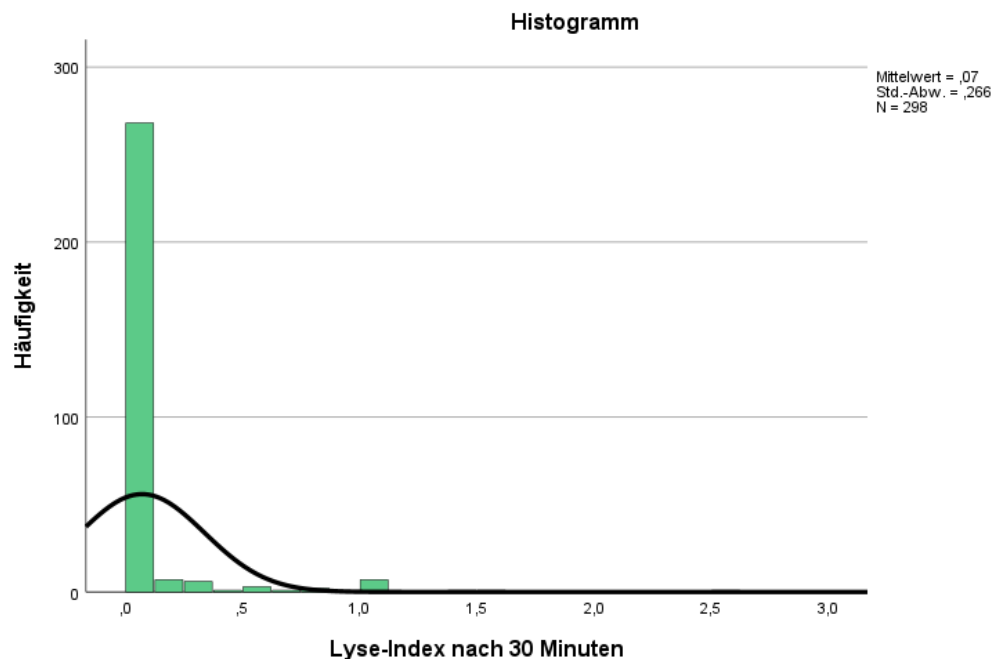


Diagramm 1: Histogramm mit Normalverteilungskurve des LY30

Zusätzlich wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test ($p < 0,001$) durchgeführt, der zeigte, dass für die LY30-Werte keine Normalverteilung angenommen werden konnte.

Im Rahmen dieser Arbeit galt für einen LY30-Wert = 0, dass keine gesteigerte hyperfibrinolytische Aktivität vorlag. Für alle Fälle $LY30 > 0$ galt, dass eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität vorlag.

Die Ergebnisse zeigten eine gesteigerte hyperfibrinolytische Aktivität in 42 Fällen (14,1 %) des Kollektivs.

Zur visuellen Ansicht zeigt das Tortendiagramm die Häufigkeit der gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität.

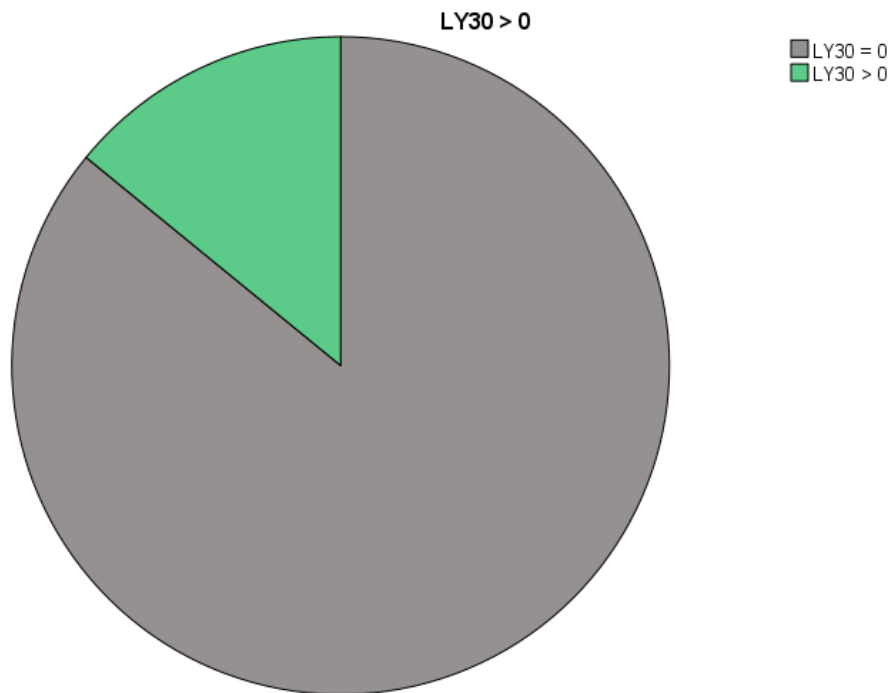


Diagramm 2: Tortendiagramm zur Häufigkeit der gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität

3.4 Altersverteilung

Des Weiteren wurde die Altersverteilung innerhalb der Population betrachtet. Der Altersmedian betrug 31,75 Jahre (IQR 29,2–35,7). Die jüngste Patientin des Kollektivs war 18,1 Jahre alt, die älteste Patientin 52,1 Jahre. Die Altersverteilung wurde zur Verdeutlichung im nachstehenden Histogramm mit integrierter Normalverteilungskurve dargestellt.

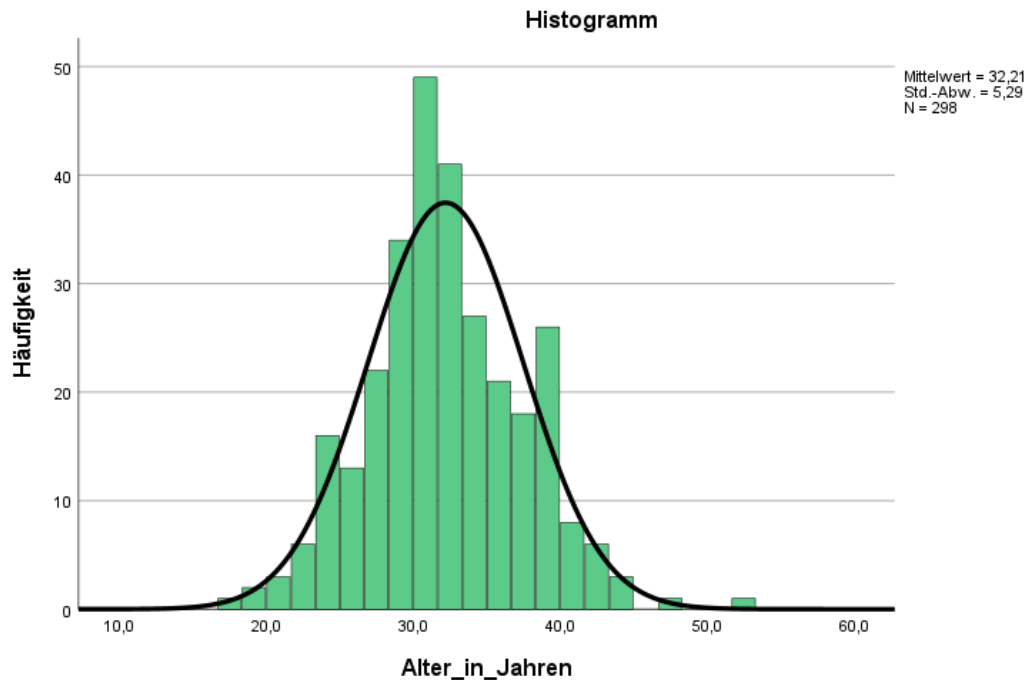


Diagramm 3: Histogramm mit Normalverteilungskurve der Altersverteilung in Jahren

Zudem wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung für $n > 50$ durchgeführt. Auch dieser zeigte, dass das Alter des Kollektivs nicht normalverteilt war.

Anschließend wurde ein möglicher statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Gebärenden und dem Vorliegen von $LY30 > 0$ mittels Mann-Whitney-U-Test untersucht. Dieser bestätigte, dass die beiden Variablen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang aufwiesen ($p = 0,454$).

3.5 Einteilung in Altersgruppen

Die Patientinnen wurden, wie bereits beschrieben, in insgesamt fünf Altersgruppen eingeteilt. Den größten Anteil bildete die Gruppe 3 mit 120 Patientinnen (40,3 %). Den zweitgrößten Anteil der Population machte die Gruppe 2 mit 75 Patientinnen (25,5 %) aus, gefolgt von der Gruppe 4 mit 65 Patientinnen (21,8 %). Der kleinste Anteil mit jeweils 19 Patientinnen (6,4 %) war in den Gruppen 1 und 5 zu beobachten. Die Häufigkeiten der Altersgruppen wurden zudem mittels Histogramm dargestellt.

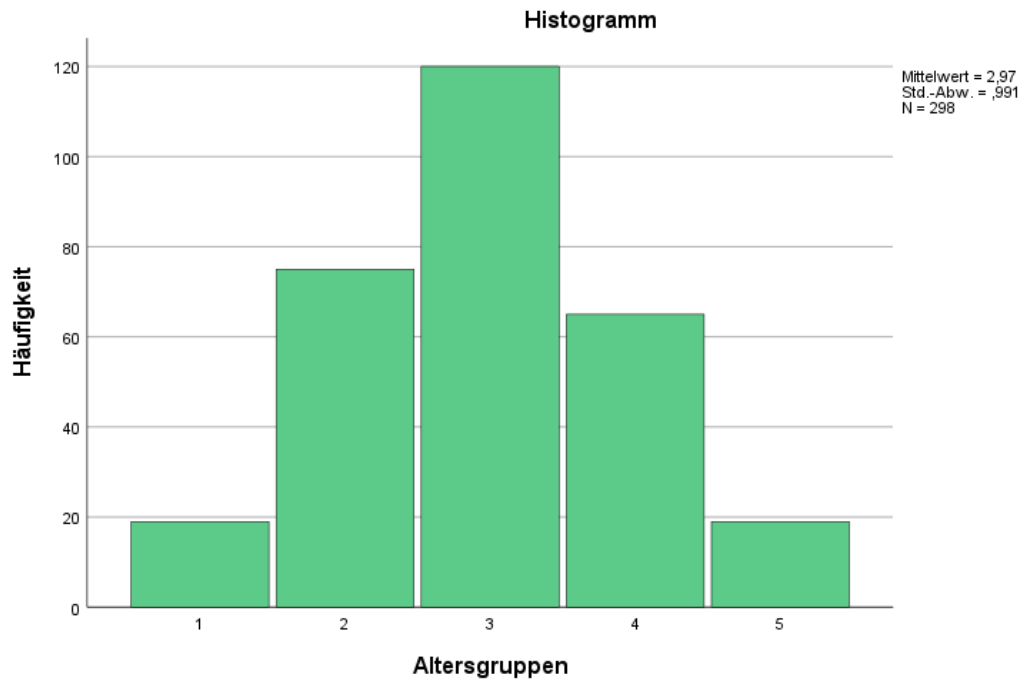


Diagramm 4: Histogramm zur Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen

Anhand der folgenden Kreuztabelle ließ sich ein Zusammenhang zwischen den Altersgruppen und dem Vorkommen einer gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität annehmen. Einen Hinweis darauf zeigten die prozentuell steigenden Anteile an Patientinnen mit $LY30 > 0$ mit gleichzeitig steigender Altersgruppe. Der geringste Prozentsatz von $LY30 > 0$ lag in der Altersgruppe 1 mit 10,5 % vor, stieg schließlich in der Altersgruppe 2 auf 12,0 % und in der Altersgruppe 3 auf 15,0 % an. Innerhalb der Altersgruppe 4 lagen $LY30$ -Werte > 0 in 15,4 % der Fälle vor. Schließlich konnten in der Altersgruppe 5 $LY30$ -Werte > 0 mit einem Prozentsatz von 15,8 % verzeichnet werden.

Tabelle 5: Kreuztabelle zur Häufigkeit von LY30 > 0 in den Altersgruppen

Kreuztabelle: Altersgruppen und LY30 > 0

		LY30 = 0	LY30 > 0	Gesamt
Alter_Gr 1	Anzahl	17	2	19
	% von Alter_Gr	89,5 %	10,5 %	100,0 %
2	Anzahl	66	9	75
	% von Alter_Gr	88,0 %	12,0 %	100,0 %
3	Anzahl	102	18	120
	% von Alter_Gr	85,0 %	15,0 %	100,0 %
4	Anzahl	55	10	65
	% von Alter_Gr	84,6 %	15,4 %	100,0 %
5	Anzahl	16	3	19
	% von Alter_Gr	84,2 %	15,8 %	100,0 %
Gesamt	Anzahl	256	42	298
	% von Alter_Gr	85,9 %	14,1 %	100,0 %

Um einen möglichen Zusammenhang der Variablen zu untersuchen, wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient ($p = 0,460$) durchgeführt. Die Analyse konnte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Altersgruppen und dem Vorliegen von LY30 > 0 bestätigen, was zusätzlich aus dem Diagramm 5 entnommen werden konnte.

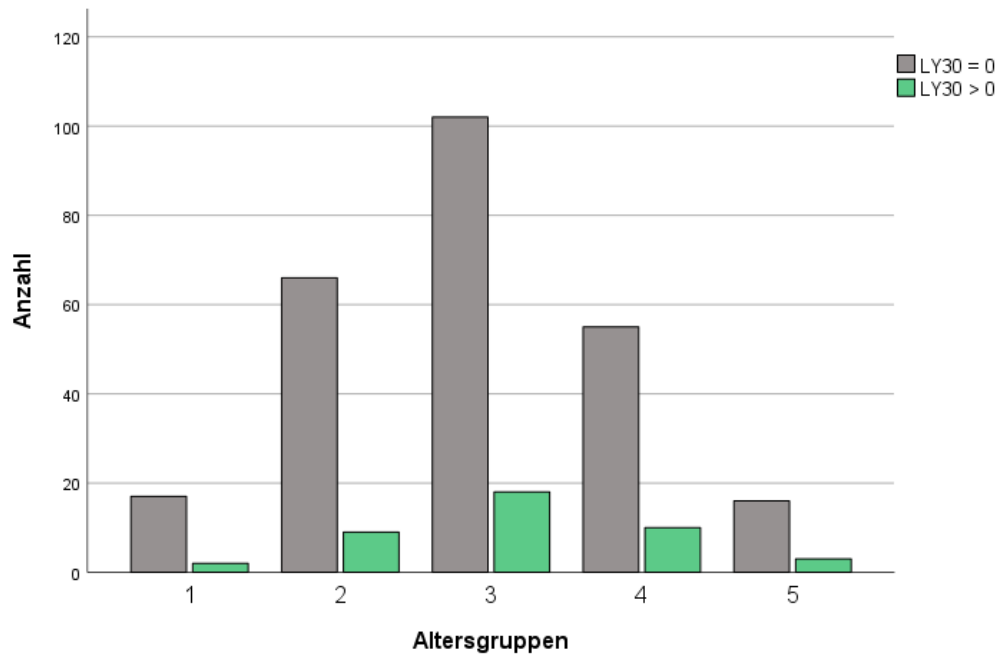


Diagramm 5: Balkendiagramm der Häufigkeit der LY30-Werte innerhalb der Altersgruppen

3.6 Geburtsmodus

Im Rahmen der Studie konnten insgesamt 298 Fälle, die im LKH-Universitätsklinikum Graz entbunden haben, eingeschlossen werden. Davon waren 25,8 % ($n = 77$) vaginale Geburten und 74,2 % ($n = 221$) Sectiones caesareae. Die Verteilung der Geburtsmodi wurde zudem mittels folgendem Tortendiagramm dargestellt.

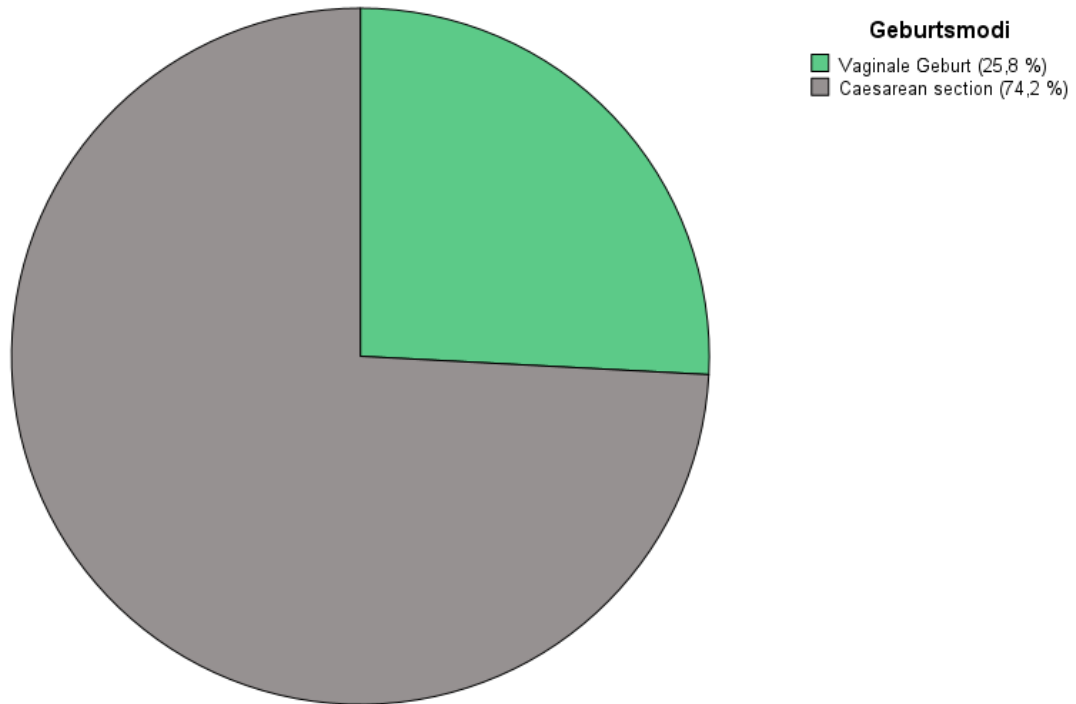


Diagramm 6: Tortendiagramm zum Verhältnis der Geburtsmodi

Zudem wurde die Häufigkeit einer gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität in Abhängigkeit des Geburtsmodus betrachtet. Im Rahmen der vaginalen Geburten konnten in neun Fällen (11,7 %) ein $LY30 > 0$ detektiert werden. Bei Betrachtung der C/S fielen 33 Fälle (14,9 %) mit $LY30 > 0$ auf. Betrachtete man den Prozentsatz der vorkommenden gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität bezogen auf den Geburtsmodus, so konnten insgesamt 42 Fälle dokumentiert werden, von denen 21,4 % in die Gruppe der vaginalen Entbindungen und 78,6 % in die Gruppe der C/S fielen. Die Häufigkeit der LY30-Werte > 0 bezogen auf die Geburtsmodi wurde folgend mittels Balkendiagramm verdeutlicht.

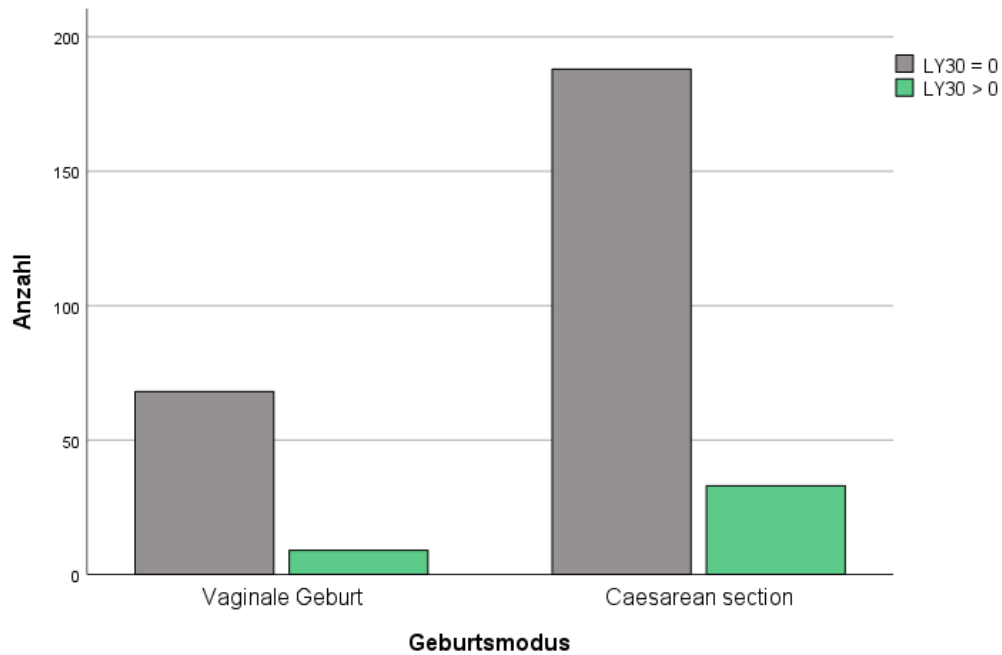


Diagramm 7: Balkendiagramm zur Häufigkeit von LY30 > 0 bezogen auf den Geburtsmodus

Weiterführend wurde ein möglicher signifikanter Zusammenhang der beiden Variablen untersucht, wofür der Pearson-Korrelationskoeffizient ($p = 0,483$) angewandt wurde. Das Ergebnis zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang der Geburtsmodi und dem Vorliegen einer gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität.

Schließlich wurde die Häufigkeit der Geburtsmodi innerhalb der Altersgruppen betrachtet. Der höchste Anteil an C/S war in der Altersgruppe 5 mit 89,5 % zu entdecken, der niedrigste Anteil war in der Altersgruppe 1 mit 57,9 % zu vermerken. Insgesamt lässt sich anhand dieser Kreuztabelle beobachten, dass mit steigender Altersgruppe die prozentuelle Anzahl an C/S zunimmt.

Tabelle 6: Kreuztabelle zur Häufigkeit der Geburtsmodi in den Altersgruppen

Kreuztabelle: Altersgruppen und Geburtsmodus

		Vaginale Geburt	C/S	Gesamt	
Alter in Gruppen	1	Anzahl	8	11	19
		% von Alter in Gruppen	42,1 %	57,9 %	100,0 %
	2	Anzahl	25	50	75
		% von Alter in Gruppen	33,3 %	66,7 %	100,0 %
	3	Anzahl	29	91	120
		% von Alter in Gruppen	24,2 %	75,8 %	100,0 %
	4	Anzahl	13	52	65
		% von Alter in Gruppen	20,0 %	80,0 %	100,0 %
	5	Anzahl	2	17	19
		% von Alter in Gruppen	10,5 %	89,5 %	100,0 %
Gesamt		Anzahl	77	221	298
		% von Alter in Gruppen	25,8 %	74,2 %	100,0 %

Aus diesem Grund wurde in weiterer Folge ein möglicher statistisch signifikanter Zusammenhang dieser beiden ordinalen Variablen untersucht. Der Pearson-Korrelationskoeffizient zeigte einen statistisch signifikanten, schwach positiven Zusammenhang ($p = 0,004$) zwischen den Geburtsmodi und dem Alter in Gruppen.

Tabelle 7: Symmetrische Maße Altersgruppen und Geburtsmodi

Symmetrische Maße

	Wert	Asymptotischer Standardfehler ^a	Näherungsweise t ^b	Näherungsweise Signifikanz
Intervall- bzgl. Pearson-R Intervallmaß	0,166	0,056	2,895	0,004 ^c
Anzahl der gültigen Fälle	298			

c. Basierend auf normaler Approximation.

3.7 Referenzwerte

In weiterer Folge wurden die Referenzwerte einzeln betrachtet und auf einen möglichen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Vorliegen von LY30 > 0 und den Altersgruppen untersucht.

3.7.1 Fibrinogen

Der mittlere Fibrinogenwert des Kollektivs lag bei 457,96 mg/dl, wobei anzumerken ist, dass der Normalwert von Fibrinogen im Plasma physiologisch 210–400 mg/dl beträgt. Der Median für Fibrinogen präsentierte sich bei 454,5 mg/dl (IQR 401,00–514,25), der Maximalwert betrug 809 mg/dl und der Minimalwert 149 mg/dl. In weiterer Folge wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung durchgeführt. Das Ergebnis zeigte eine annähernd annehmbare Normalverteilung ($p = 0,087$) der Fibrinogenwerte.

Das Ergebnis auf Normalverteilung wurde zusätzlich grafisch mittels eines Histogramms mit integrierter Normalverteilungskurve geprüft, welches nachfolgend dargestellt wird.

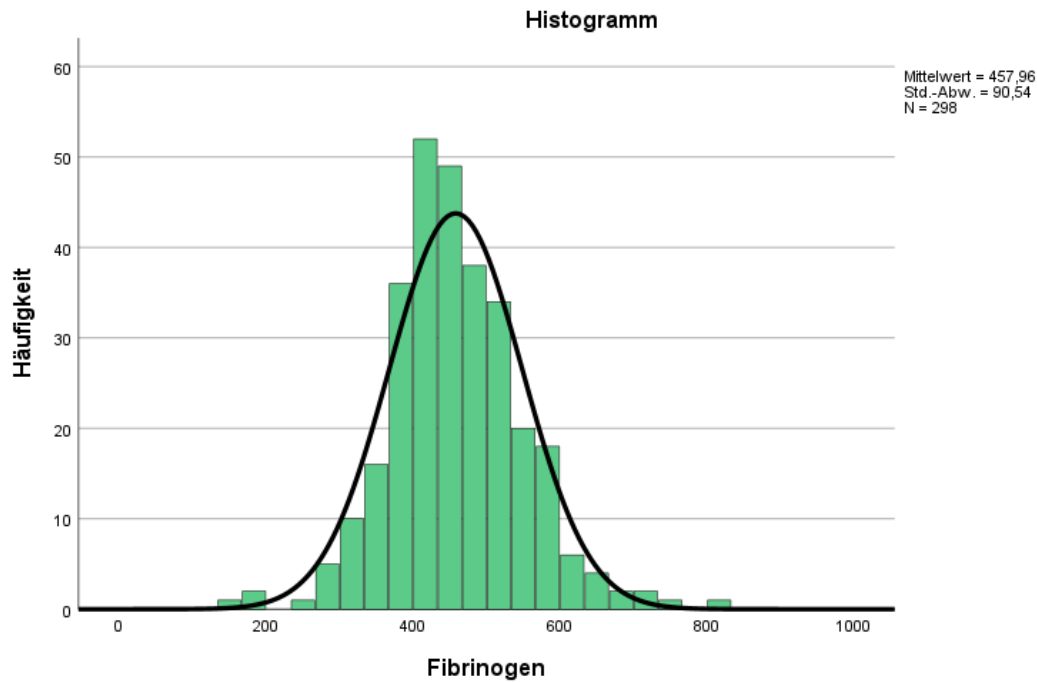


Diagramm 8: Histogramm mit Normalverteilungskurve der Fibrinogenwerte

Zur besseren Übersicht und Vergleichbarkeit wurden die Fibrinogenwerte, wie in folgender Tabelle dargestellt, in drei Gruppen eingeteilt.

Tabelle 8: Gruppeneinteilung der Fibrinogenwerte

Gruppe	Werte	Interpretation
0	< 210 mg/dl	Erniedrigte Fibrinogenwerte
1	210–400 mg/dl	Normwert Fibrinogen
2	> 400 mg/dl	Erhöhte Fibrinogenwerte

Insgesamt zeigten die Daten, dass in 75,5 % (n = 225) der Fälle erhöhte Fibrinogenwerte innerhalb des betrachteten Kollektivs vorlagen. Physiologische Fibrinogenwerten konnten in 23,5 % (n = 70) vermerkt werden und erniedrigte Fibrinogenwerte machten 1,0 % (n = 3) der Fälle aus.

Im Rahmen der physiologischen Fibrinogenwerte konnte in 18,6 % der Fälle eine gesteigerte hyperfibrinolytische Aktivität vernommen werden. Weiterhin zeigte sich bei erhöhten Fibrinogenwerten in 12,4 % der Fälle eine gesteigerte hyperfibrinolytische Aktivität. Der

größte Anteil an LY30-Werten > 0 zeigte sich mit 33,3 % der Fälle bei erniedrigten Fibrinogenwerten.

Zudem wurden die Fibrinogenwerte innerhalb der Altersgruppen betrachtet. Dahingehend ließ sich kein altersabhängiger Trend erkennen. Es zeigten sich physiologische Fibrinogenwerte zwischen 15,8 % (Altersgruppe 1) und 27,5 % (Altersgruppe 3). Insgesamt lagen in 23,5 % der Fälle physiologische Fibrinogenwerte vor. Es konnte festgestellt werden, dass die Fibrinogenwerte von 70,8 % in Altersgruppe 3 bis 84,2 % in Altersgruppe 1 erhöht waren. Erniedrigte Fibrinogenwerte kamen ausschließlich in der Altersgruppe 3 mit 1,7 % ($n = 2$) und in der Altersgruppe 4 mit 1,5 % ($n = 1$) vor.

3.7.2 D-Dimer

Zur Analyse der D-Dimer-Werte konnten 288 Fälle erhoben werden. Der Mittelwert lag bei 3,35 mg/l und der Median bei 2,5 mg/l (IQR 1,72–3,92). Der Minimalwert konnte bei 0,46 mg/l detektiert werden, der Maximalwert bei 27,44 mg/l.

Anschließend wurden die D-Dimer-Werte auf eine annehmbare Normalverteilung untersucht. Der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung zeigte in diesem Zusammenhang, dass die D-Dimer-Werte nicht normalverteilt waren ($p < 0,001$). Dies unterstützte zusätzlich das folgende Histogramm mit integrierter Normalverteilungskurve.

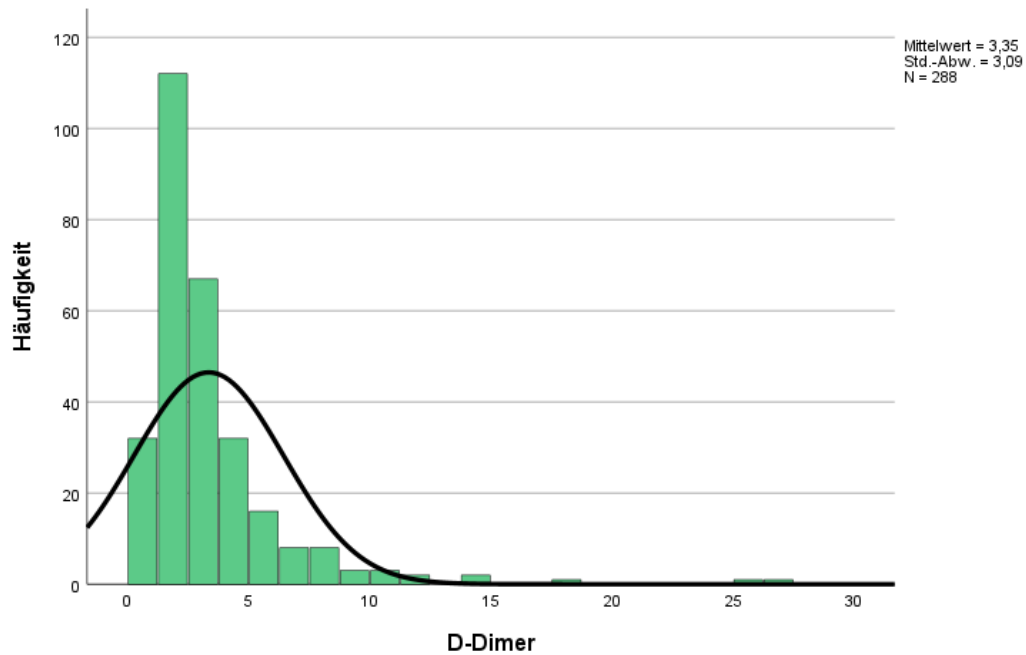


Diagramm 9: Histogramm mit Normalverteilungskurve der D-Dimer-Werte

In weiterer Folge wurden die D-Dimer-Werte in zwei Gruppen zur besseren Vergleichbarkeit eingeteilt und ein möglicher Zusammenhang mit dem Vorliegen einer gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität und den Altersgruppen betrachtet.

Tabelle 9: Gruppeneinteilung der D-Dimer-Werte

Gruppe	Werte	Interpretation
1	< 0,5 mg/l	Normwertiges D-Dimer
2	> 0,5 mg/l	Erhöhtes D-Dimer

Zur Visualisierung wurde die Anzahl der D-Dimer-Gruppen bezogen auf eine gesteigerte hyperfibrinolytische Aktivität in einem Balkendiagramm dargestellt. Es zeigte, dass in dem betrachteten Kollektiv keine physiologischen D-Dimer-Werte gleichzeitig mit LY30 > 0 vorlagen. Erhöhte D-Dimer-Werte kamen hingegen in beiden Gruppen vor. Diese Beobachtungen unterstreichen den prädiktiv negativen Wert, der den physiologischen D-Dimer-Werten zugeschrieben wird.

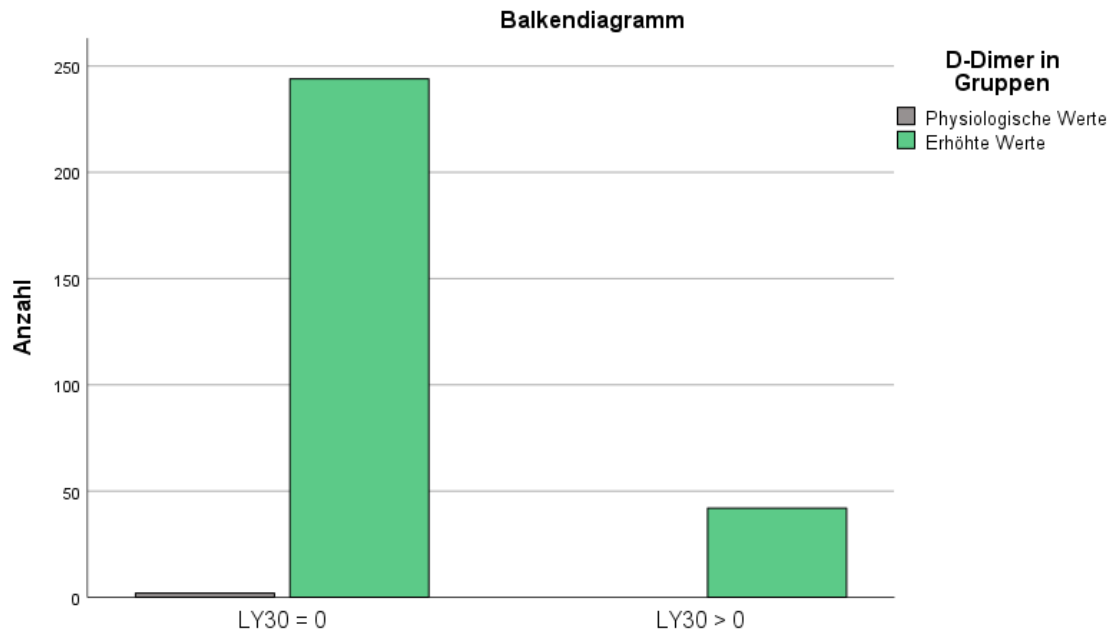


Diagramm 10: Balkendiagramm D-Dimer-Gruppen und LY30-Werte

3.7.3 Prothrombinzeit (PZ)

Innerhalb des Kollektivs lag der Mittelwert der Prothrombinzeit bei 108 s und der Median war bei 110 s (IQR 101–118) zu beobachten. Der Minimalwert präsentierte sich bei 60 s und der Maximalwert bei 121 s. Zudem wurde eine mögliche Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests durchgeführt. Das Ergebnis ($p < 0,001$) konnte keine Normalverteilung der PZ-Werte bestätigen, wie zusätzlich das nachfolgende Histogramm mit integrierter Normalverteilungskurve zeigte.

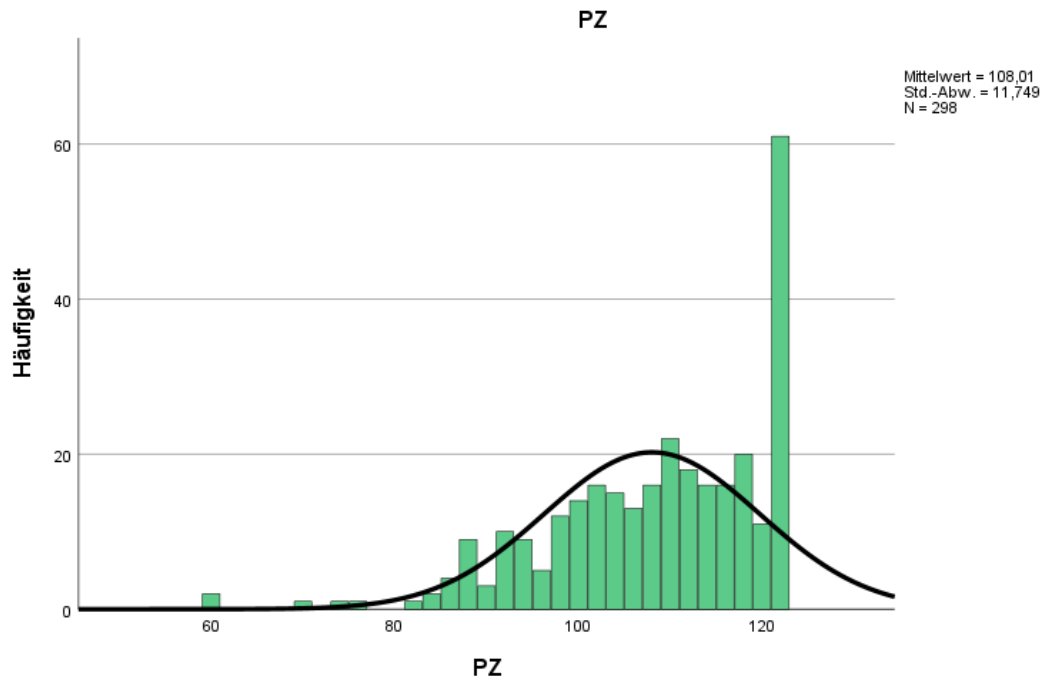


Diagramm 11: Histogramm mit Normalverteilungskurve der Prothrombinzeit

Zusätzlich wurden die PZ-Werte zur besseren Vergleichbarkeit wie folgend in Gruppen eingeteilt.

Tabelle 10: Gruppeneinteilung der PZ-Werte

Gruppe	Werte	Interpretation
0	< 70 s	verkürzte PZ
1	70–120 s	Normwertige PZ
2	> 120 s	verlängerte PZ

Außerdem wurden die Häufigkeiten und Verteilungen innerhalb der Gruppen untersucht. In der Gruppe mit verkürzten PZ-Werten lagen keine Fälle einer gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität vor. In der Gruppe der physiologischen PZ-Werte war in 15,5 % der Fälle das Vorkommen von LY30 > 0 zu beobachten. Mit 9,8 % der Fälle präsentierte sich LY30 > 0 in der Gruppe der verlängerten PZ-Werte.

Daraufhin wurden die Häufigkeiten und Verteilungen der PZ-Gruppen innerhalb der Altersgruppen dargestellt. Erniedrigte PZ-Werte waren ausschließlich in zwei Fällen zu beobachten, welche sich in der Altersgruppe 3 befanden und 0,7 % der Gesamtpopulation

ausmachten. Physiologische PZ-Werte kamen am seltensten in der Altersgruppe 5 mit 57,9 % der Fälle vor. Am häufigsten waren physiologische Werte der Altersgruppe 1 mit 89,5 % zu entnehmen. Verlängerte PZ-Werte waren in 10,5 % bis hin zu 42,1 % zu beobachten und machten 20,5 % der Gesamtwerte aus.

3.7.4 PZ-INR

Bei Betrachtung der PZ-INR-Werte innerhalb der untersuchten Population lag der Mittelwert der PZ-INR bei 0,95 (IQR 0,91–1,0) und der Median bei 0,95. Der Maximalwert dieser Variable betrug 1,34 und der Minimalwert 0,79. Schließlich wurde ein Test auf Normalverteilung der PZ-INR-Werte durchgeführt. Dazu wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt, welcher mit $p < 0,001$ sich keine Normalverteilung der PZ-INR-Werte zeigte. Auch die integrierte Normalverteilungskurve des Histogramms bestätigte diese Annahme.

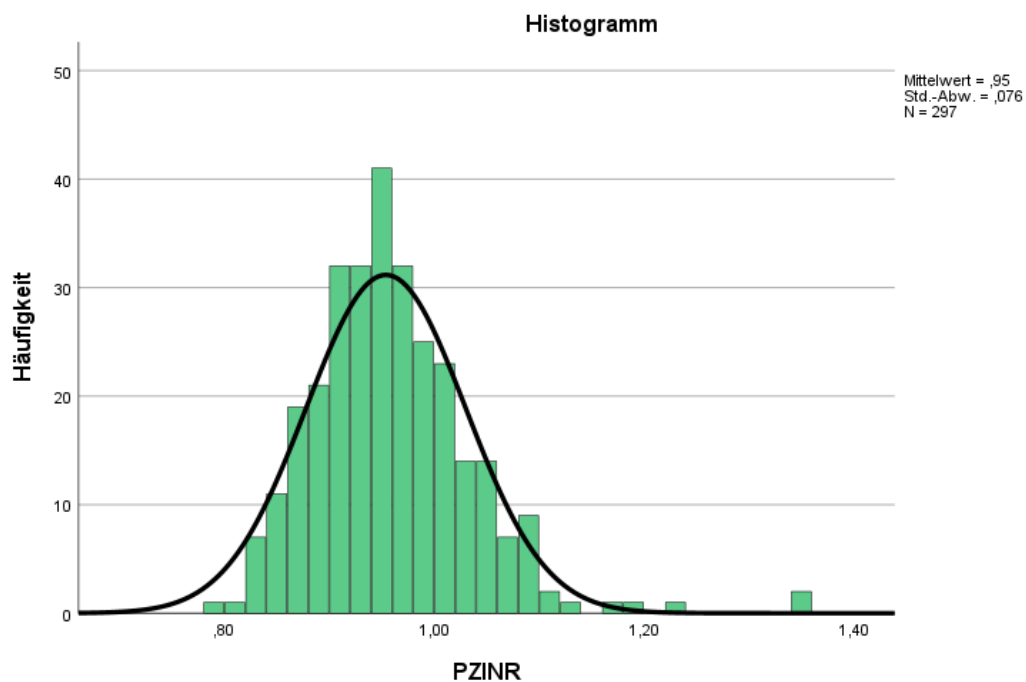


Diagramm 12: Histogramm mit Normalverteilungskurve der PZ-INR-Werte

Weiters wurden die PZ-INR-Werte wie folgt in Gruppen eingeteilt und in weiterer Folge die Häufigkeiten mit dem Vorkommen einer hyperfibrinolytischen Aktivität sowie innerhalb der Altersgruppen untersucht.

Tabelle 11: Gruppeneinteilung der PZ-INR-Werte

Gruppe	Werte	Interpretation
0	< 0,9	Erniedrigte PZ-INR
1	0,9–1,2	Normwertige PZ-INR
2	> 1,2	Erhöhte PZ-INR

Es zeigte sich kein Vorkommen von $LY30 > 0$ bei gleichzeitig erhöhten PZ-INR-Werten. Im Rahmen physiologischer PZ-INR-Werte konnte in 15,8 % der Fälle gleichzeitig das Vorliegen einer gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität beobachtet werden. Im Zusammenhang mit erniedrigten PZ-INR-Werten lagen in 8,3 % der Fälle LY30-Werte > 0 vor.

Erhöhte PZ-INR-Werte konnten ausschließlich in der Altersgruppe 3 beobachtet werden. Sie machten 2,5 % der Fälle innerhalb dieser Altersgruppe aus und 1,0 % bezogen auf das gesamte Kollektiv. Zudem wurden in 10,5–36,8 % der Fälle erniedrigte PZ-INR-Werte dokumentiert. Physiologische PZ-INR Werte waren am seltensten mit 63,2 % in der Altersgruppe 5 zu beobachten und am häufigsten in der Altersgruppe 1 mit 89,5 %. Eine abnehmende Tendenz der physiologischen PZ-INR-Werte mit Zunahme der Altersgruppe konnte nicht beobachtet werden.

3.7.5 Aktivierte partielle Prothrombinzeit (aPTT)

Auch die aPTT wurde deskriptiv betrachtet. In der Analyse lag der Mittelwert bei 26,54 s und der Median bei 26,0 s (IQR 24,4–28,03). Zudem zeigte sich der höchste Wert mit 51,7 s und der niedrigste Wert mit 18,9 s. Schließlich wurde bei metrischer Variable ein Test auf Normalverteilung durchgeführt. Der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte keine annehmbare Normalverteilung ($p < 0,001$) sowie das folgende Histogramm mit integrierter Normalverteilungskurve.

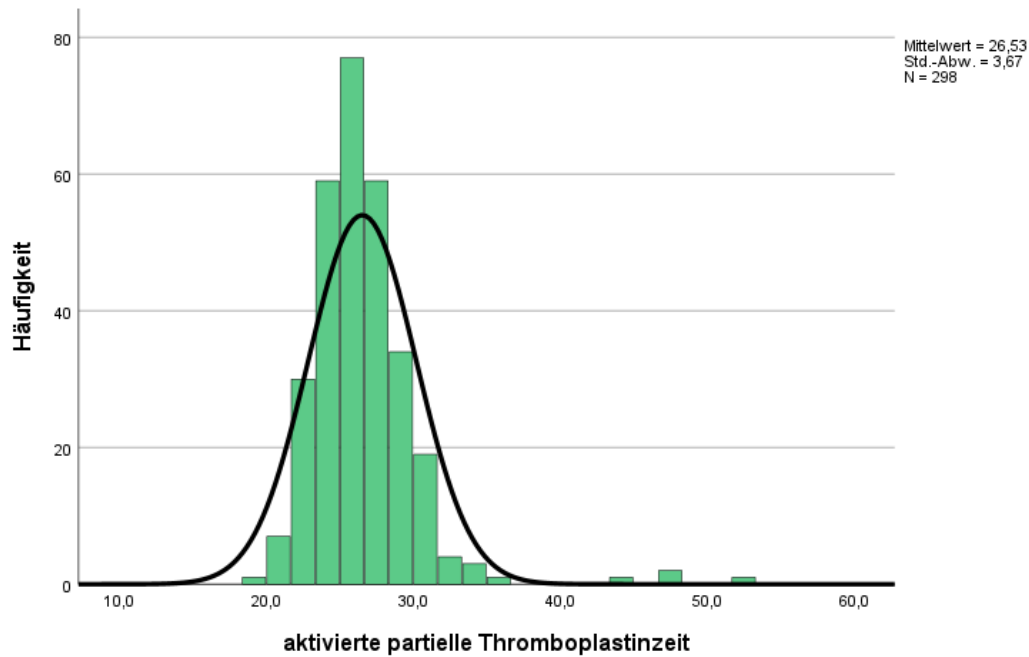


Diagramm 13: Histogramm mit Normalverteilungskurve der aPTT

In der nachstehenden Tabelle wurden die aPTT-Werte zur besseren Vergleichbarkeit in Gruppen eingeteilt.

Tabelle 12: Gruppeneinteilung der aPTT-Werte

Gruppe	Werte	Interpretation
0	< 26,0 s	Erniedrigte aPTT
1	26,0–36,0 s	Normwertige aPTT
2	> 36,0 s	Erhöhte aPTT

Unter Betrachtung der gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität in Bezug auf die aPTT-Werte in Gruppen zeigten sich im Rahmen der physiologischen aPTT-Werte in 15,5 % ein LY30 > 0. Weiterhin konnten bei erhöhten aPTT-Werten 25,0 % der Fälle mit einem LY30 > 0 dokumentiert werden, wobei hier die kleine Gruppengröße mit $n = 4$ beachtet werden sollte. In der Gruppe der erniedrigten aPTT-Werte konnten 12,3 % der Fälle mit einer gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität beobachtet werden.

Die Analyse der aPTT-Werte in Gruppen in Zusammenhang mit den Altersgruppen zeigte keine wesentlichen prozentuellen Ausreißer. Physiologische aPTT-Werte kamen in 42,7–

57,9 % vor und erniedrigte aPTT-Werte waren in 42,1–57,3 % innerhalb der verschiedenen Altersgruppen zu beobachten. Erhöhte aPTT-Werte kamen ausschließlich in den Altersgruppen 3 und 4 in 1,5–2,5 % der Fälle vor und machten 1,3 % des Gesamtkollektivs aus.

3.7.6 Hämoglobinwert

Für die untersuchte Population lagen insgesamt 265 Hämoglobinwerte vor. Der Mittelwert der Hämoglobinwerte betrug 11,15 mg/dl und der Median wurde bei 11,2 mg/dl (IQR 10,4–12,15) dokumentiert. Zudem wurde ein Maximalwert von 15,4 mg/dl sowie ein Minimalwert von 7,1 mg/dl beobachtet. Schließlich wurde ein Test auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests ($p = 0,016$) durchgeführt, der keine Normalverteilung der Variable zeigte. Dies veranschaulichte zusätzlich das folgende Histogramm mit integrierter Normalverteilungskurve.

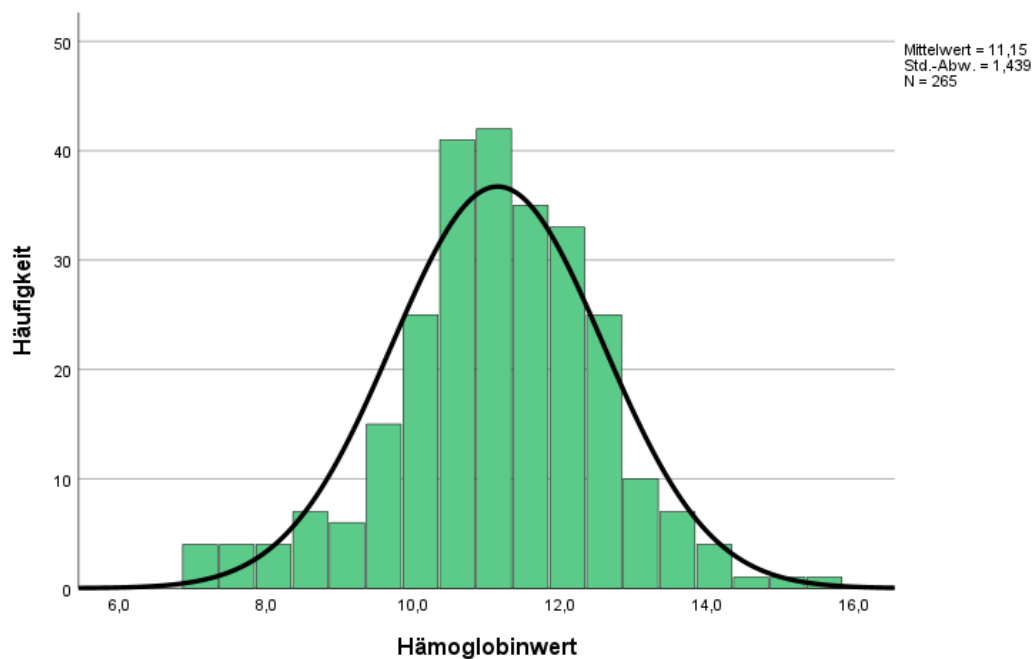


Diagramm 14: Histogramm mit Normalverteilungskurve der Hämoglobinwerte

Anschließend wurden die Hb-Werte zur besseren Vergleichbarkeit wie folgt in Gruppen eingeteilt.

Tabelle 13: Gruppeneinteilung der Hb-Werte

Gruppe	Werte	Interpretation
0	< 11 mg/dl	Erniedrigter Hb-Wert
1	11–13,5 mg/dl	Normwertiger Hb-Wert*
2	> 13,5 mg/dl	Erhöhter Hb-Wert

* Hb-Normwerte für Schwangere im 3. Trimenon laut WHO (45)

In weiterer Folge wurden die Hb-Werte in Gruppen in ihrer Häufigkeit mit dem Vorliegen einer gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität untersucht. Bei physiologischen Hb-Werten lag in 12,7 % ein LY30 > 0 vor. Bei erhöhten Hb-Werten zeigte sich in 9,1 % ein LY30 > 0 und im Rahmen erniedrigter Hb-Werte in 17,0 %.

Bezogen auf die Altersgruppen zeigten sich physiologische Hb-Werte zwischen 38,9 % in der Altersgruppe 5 und 58,2 % in der Altersgruppe 3. Erhöhte Hb-Werte kamen hingegen vergleichsweise selten (1,5–8,8 %) vor, erniedrigte in 39,1 % bis 55,6 % der Fälle. Insgesamt wurden 53,6 % physiologische, 4,2 % erhöhte und 42,3 % erniedrigte Hb-Werte dokumentiert.

3.8 TEG-Parameter

3.8.1 R-Zeit

Unter anderem wurden die TEG-Parameter analysiert, darunter auch die R-Zeit, deren Mittelwert 241,2 s betrug. Der Median lag bei 235 s (IQR 200–275). Maximal wurde eine R-Zeit von 510 s beobachtet, minimal 95 s. Schließlich wurde die Normalverteilung der Werte untersucht. Der Kolmogorov-Smirnov-Test ($p < 0,001$) sowie das nachfolgende Histogramm mit Normalverteilungskurve zeigten, dass keine Normalverteilung der R-Zeit vorlag.

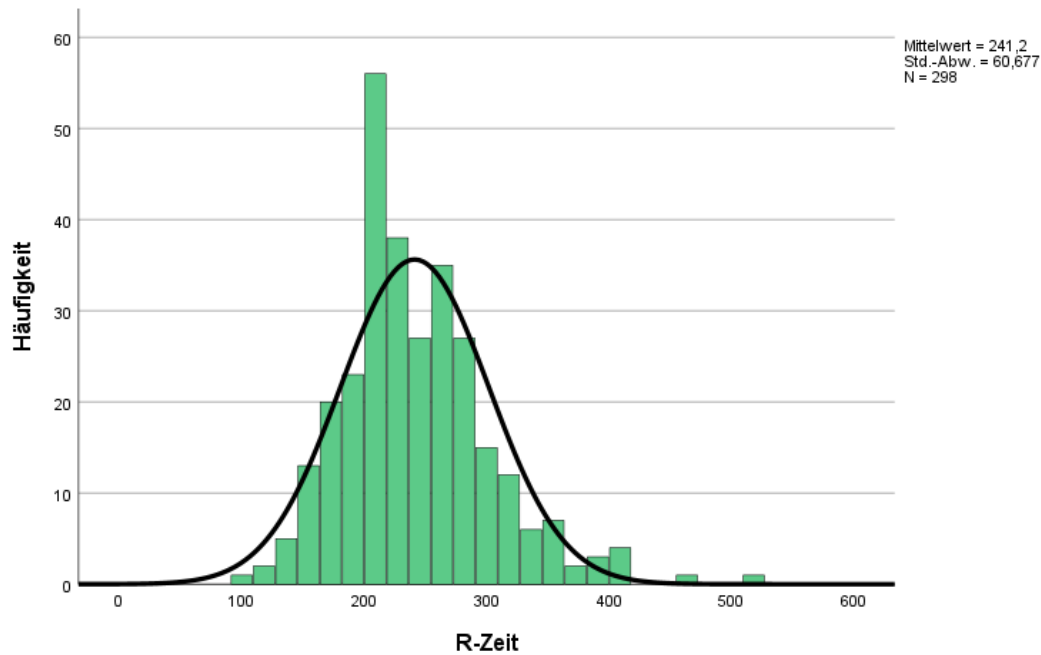


Diagramm 15: Histogramm mit Normalverteilungskurve der R-Zeit

Weiters wurden zur besseren Vergleichbarkeit die R-Zeit-Werte wie folgt in Gruppen eingeteilt.

Tabelle 14: Gruppeneinteilung der R-Zeit-Werte

Gruppe	Werte	Interpretation
0	< 150 s	Erniedrigte R-Zeit
1	150–450 s	Normwertige R-Zeit
2	> 450 s	Erhöhte R-Zeit

Das Vorkommen von $LY30 > 0$ in den R-Zeit-Gruppen betrug in der Gruppe physiologischer R-Zeit-Werte 13,9 %. Im Zusammenhang mit einer verlängerten R-Zeit konnten keine Fälle von $LY30 > 0$ innerhalb der untersuchten Population detektiert werden. Im Fall einer verminderten R-Zeit lag das Vorkommen der gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität bei 25,0 %.

Folgend wurde die Verteilung der R-Zeit in Gruppen im Zusammenhang mit den Altersgruppen betrachtet. Es zeigten sich insgesamt 96,6 % physiologische R-Zeit-Werte, welche insgesamt in allen Altersgruppen zwischen 93,8 % und 100 % vorkamen. Eine

verlängerte R-Zeit kam in 0,7 % der Fälle ($n = 2$) vor und war in den Altersgruppen 3 (0,8 %, $n = 1$) und 4 (1,5 %, $n = 1$) zu sehen. Außerdem waren in 2,7 % der Fälle erniedrigte R-Zeit-Werte von 0,8–5,3 % innerhalb aller Altersgruppen mit der Ausnahme der Altersgruppe 1 zu beobachten.

3.8.2 Maximale Amplitude (MA)

Der Mittelwert der maximalen Amplitude lag bei 71,9 mm und der Median bei 72,3 mm (IQR 70,1–74,3). Der Maximalwert konnte bei 80,2 mm und der Minimalwert bei 49,3 mm dokumentiert werden. Außerdem wurden die Werte der maximalen Amplitude mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests auf eine mögliche Normalverteilung überprüft. Dieser Test zeigte keinen Hinweis auf eine annehmbare Normalverteilung der MA-Werte ($p < 0,001$), wie zudem das folgende Histogramm mit integrierter Normalverteilungskurve bestätigen konnte.

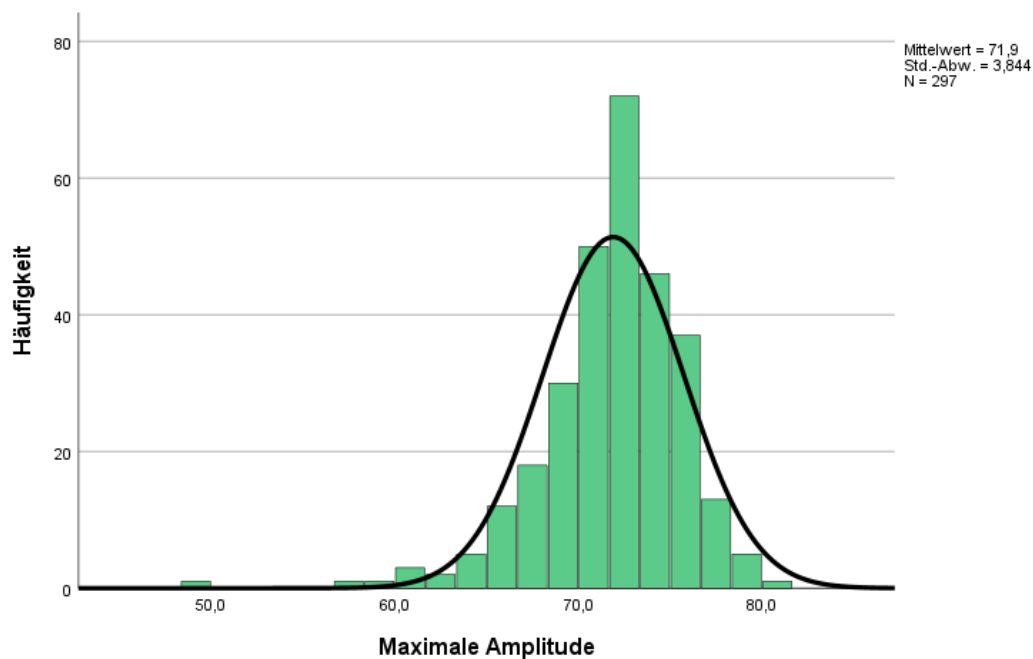


Diagramm 16: Histogramm mit Normalverteilungskurve der maximalen Amplitude

Schließlich wurden die MA-Werte wie folgt in Gruppen eingeteilt, um eine übersichtlichere Vergleichbarkeit zu erlangen.

Tabelle 15: Gruppeneinteilung der MA-Werte

Gruppe	Werte	Interpretation
0	< 51 mm	Erniedrigte MA
1	51–69 mm	Normwertige MA
2	> 69 mm	Erhöhte MA

Im nächsten Schritt wurden die Häufigkeiten der Gruppen der maximalen Amplitude mit dem Vorliegen von $LY30 > 0$ und den Altersgruppen untersucht. Bei erniedrigter maximaler Amplitude konnte kein Fall von $LY30 > 0$ beobachtet werden. Physiologische MA-Werte kamen insgesamt in 16,0 % der Fälle vor, erhöhte MA-Werte in 84,0 % und der erniedrigte MA-Wert kann mit 0,003 % vernachlässigt werden. Bei physiologischen Werten der MA konnten elf Fälle mit gleichzeitig vorliegenden $LY30 > 0$ detektiert werden. Das bedeutet, dass in 22,9% der Fälle der untersuchten Population bei physiologischer MA, eine gesteigerte hyperfibrinolytische Aktivität vorlag. Betrachtete man die erhöhten Werte der MA, so wurden 31 Fälle mit $LY30 > 0$ festgestellt, die 12,5 % innerhalb dieser Gruppe ausmachten.

In weiterer Folge wurde die MA in Gruppen in Zusammenhang mit den Altersgruppen betrachtet. Insgesamt konnte ein erniedrigter MA-Wert beobachtet werden, der 0,3 % der Gesamtpopulation ausmachte. Ansonsten zeigten sich in 16,2 % der Fälle normwertige MA-Werte, wobei der größte Anteil mit 20,0 % in der Altersgruppe 4 lag und der niedrigste Anteil in der Altersgruppe 2 mit 10,7 % der Fälle. Demnach machten die erhöhten MA-Werte 80,0 % bis zu 89,3 % innerhalb der Altersgruppen und 83,5 % der Gesamtpopulation aus.

3.8.3 Amplitude (A)

Für die Amplitude lagen 298 Messwerte vor, von denen jedoch ein Messwert aus Plausibilitätsgründen ausgeschlossen wurde. Der Mittelwert der Amplitude betrug in den berücksichtigten Fällen 72,12 mm und der Median 72,4 mm (IQR 70,2–74,75). Des Weiteren wurde ein Maximalwert von 81,1 mm beobachtet sowie ein Minimalwert von 53,0 mm. Zudem wurde ein Test auf Normalverteilung der Werte der Amplitude durchgeführt. Der Kolmogorov-Smirnov-Test ($p < 0,001$) zeigt keine normalverteilten

Variablen. Dies bestätigt auch das Histogramm mit integrierter Normalverteilungskurve der Amplitude.

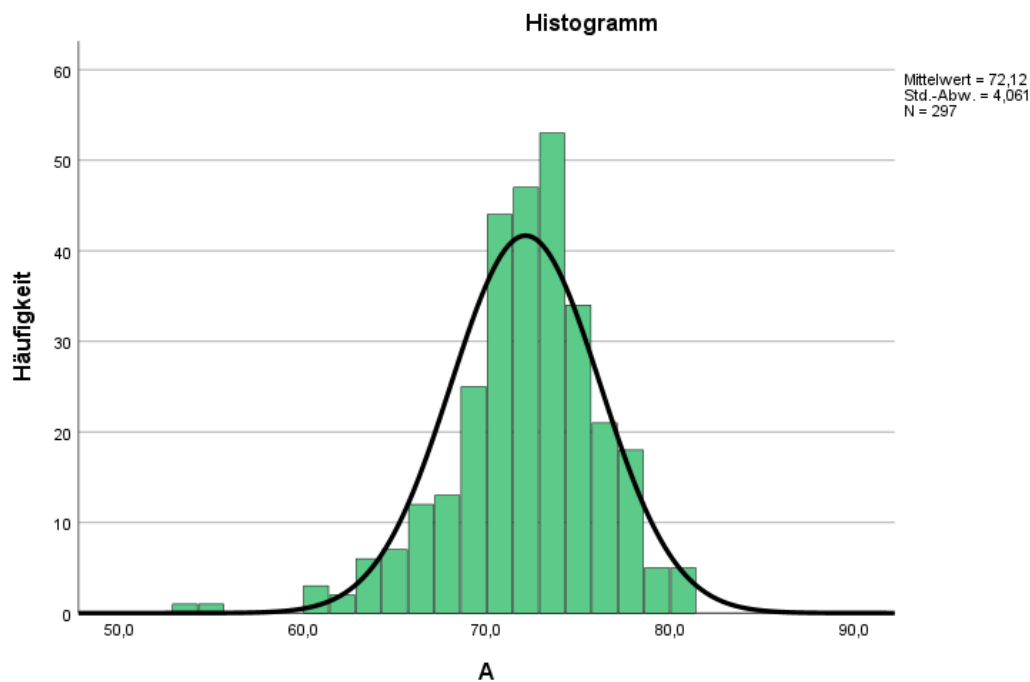


Diagramm 17: Histogramm mit Normalverteilungskurve der Amplitude

In weiterer Folge wurden die Werte der Amplitude zur besseren Vergleichbarkeit mit dem Vorliegen einer gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität und den Altersgruppen wie folgt in Gruppen eingeteilt.

Tabelle 16: Gruppeneinteilung der Amplituden-Werte

Gruppe	Werte	Interpretation
0	< 50 mm	Erniedrigte Amplitude
1	50–70 mm	Normwertige Amplitude
2	> 70 mm	Erhöhte Amplitude

In weiterer Folge kann die Gruppe 0 vernachlässigt werden, da für diese keine Fallzahlen dokumentiert wurden. Außerdem zeigten sich im Rahmen von physiologischen Werten der Amplitude in 28,8 % der untersuchten Fälle LY30-Werte > 0. Beobachtet werden konnte zudem ein 8,9-prozentiges Vorliegen von LY30 > 0 bei erhöhter Amplitude.

Auch die Analyse zur Häufigkeit des Vorkommens der gruppierten A-Werte innerhalb der Altersgruppen wurde durchgeführt. Allgemein konnte eine nahezu homogene Verteilung der Werte beobachtet werden. Physiologische A-Werte kamen in 20–26,3 % der Fälle vor. Der höchste Anteil an erhöhten A-Werten mit 80,0 % war in der Altersgruppe 2 zu detektieren, in den restlichen Altersgruppen waren 73,7–73,9 % der A-Werte erhöht. Insgesamt lagen in 24,6 % aller Fälle physiologische Werte der Amplitude vor.

3.9 Korrelationen

3.9.1 R-Zeit und aPTT

Des Weiteren wurden die zwei Variablen R-Zeit und der aPTT auf einen möglichen statistisch signifikanten Zusammenhang untersucht. Die Analyse auf eine annehmbare Normalverteilung wurde zuvor unter den einzelnen Variablen durchgeführt und konnte für keine der beiden Variablen angenommen werden.

Für die Analyse wurden der Korrelationstest nach Spearman sowie der Pearson-Korrelationskoeffizient berechnet. Die Korrelationsanalyse zeigte einen schwachen signifikant positiven Zusammenhang (Korrelation nach Spearman $p < 0,001$; Pearson Korrelationskoeffizient $p = 0,012$) zwischen der R-Zeit und den aPTT-Werten.

3.9.2 Maximale Amplitude (MA) und Fibrinogen

Zusätzlich wurde eine mögliche Korrelation zwischen den Werten der MA und den Fibrinogenwerten untersucht. Die Überprüfung auf eine anzunehmende Normalverteilung wurde bereits zuvor für die jeweilige Variable durchgeführt.

Zur Korrelationsanalyse wurden der Korrelationstest nach Spearman sowie der Pearson-Korrelationskoeffizient durchgeführt. Die Analyse zeigte einen hochsignifikant positiven Zusammenhang (Korrelation nach Spearman $p < 0,001$; Pearson Korrelationskoeffizient $p < 0,001$) der beiden Variablen.

3.10 Primäre Zielgröße: Inzidenz von LY30 > 0 in Abhängigkeit des Alters der Gebärenden

Insgesamt wurden 298 Patientinnen eingeschlossen. Bei 42 Patientinnen konnten erhöhte LY30-Werte detektiert werden, die in weitere Folge in dieser Arbeit als gesteigerte hyperfibrinolytische Aktivität gewertet wurden. Demnach lag die Inzidenz der gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität innerhalb des Kollektivs bei 14,1 %. Die Gebärenden mit LY30 > 0 waren im Mittel 32,7 Jahre (IQR 29,8 – 35,8), die jüngste Patientin mit einem detektierten LY30 > 0 war 19,6 Jahre alt und die älteste Patientin war 43,5 Jahre alt.

3.10.1 Inzidenz von LY30 > 0 in den Altersgruppen

Schließlich zeigte sich in den Altersgruppen eine tendenziell steigende Inzidenz der gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität. In der Altersgruppe 1 konnte eine Inzidenz des LY30 > 0 von 10,5 % dokumentiert werden und in der Altersgruppe 2 eine 12,0-prozentige Inzidenz des LY30 > 0. Die Inzidenz von LY30 > 0 in der Altersgruppe 3 war bei 15,0 % zu beobachten. Weiterhin zeigte sich die Inzidenz der gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität in der Altersgruppe 4 mit 15,4 % und in der Altersgruppe 5 mit 15,8 %. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Altersgruppen und der Inzidenz des LY30 > 0 konnte jedoch nicht belegt werden. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Inzidenz von LY30 > 0 innerhalb der Altersgruppen.

Tabelle 17: Inzidenz der gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität innerhalb der Altersgruppen

	Anzahl der Patientinnen	Fälle LY30 > 0	Inzidenz LY30 > 0
Altersgruppe 1 (18–23 Jahre)	19	2	10,5 %
Altersgruppe 2 (24–29 Jahre)	75	9	12,0 %
Altersgruppe 3 (30–35 Jahre)	120	18	15,0 %
Altersgruppe 4 (36–40 Jahre)	65	10	15,4 %
Altersgruppe 5 (> 40 Jahre)	19	3	15,8 %
Gesamt	298	42	14,1 %

3.11 Sekundäres Ziel: Inzidenz von LY30 > 0 und Geburtsmodus

Das Sekundärziel dieser Arbeit befasste sich mit einem möglichen Zusammenhang der Inzidenz der gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität und dem Geburtsmodus. Dieser Zusammenhang konnte in den Analysen widerlegt werden (Pearson-Korrelationskoeffizient $p = 0,483$). Dennoch sollte beachtet werden, dass die Vergleichbarkeit der Geburtsmodi aufgrund der unterschiedlichen Gruppengröße eingeschränkt ist.

3.12 Weitere Ergebnisse

Was jedoch belegt werden konnte ist ein statistisch signifikanter Zusammenhang (Pearson-Korrelationskoeffizient $p = 0,004$) zwischen dem Alter der Gebärenden und dem Geburtsmodus.

Zudem konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der R-Zeit und der aPTT aufgezeigt werden (Korrelation nach Spearman $p < 0,001$; Pearson Korrelationskoeffizient $p = 0,012$).

Zusätzlich konnte ein statistisch hochsignifikanter positiver Zusammenhang (Korrelation nach Spearman $r = 0,497$; $p < 0,001$; Pearson Korrelationskoeffizient $r = 0,491$; $p < 0,001$) zwischen den Werten der MA und Fibrinogen aufgezeigt werden.

4 Diskussion

4.1 Ergebnisse

Im Rahmen dieser single-center Beobachtungsstudie wurden 298 Patientinnen auf einen möglichen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter der Gebärenden und der Inzidenz der Hyperfibrinolyse untersucht. Insgesamt konnte kein Fall einer schweren postpartalen Blutung und kein Fall einer tatsächlichen Hyperfibrinolyse innerhalb des Beobachtungszeitraums dokumentiert werden. Daher wurde in weiterer Folge die Inzidenz der gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität mit allen LY30-Werten > 0 in diesem Kontext untersucht. Die Inzidenz einer gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität lag innerhalb des beobachteten Kollektivs bei 14,1 %. Weiterhin war mit dem Ansteigen der Altersgruppen eine tendenziell zunehmende Inzidenz von LY30 > 0 sichtbar, welche jedoch nicht statistisch signifikant belegt werden konnte.

Untersucht wurde auch ein möglicher Zusammenhang zwischen der gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität und dem Geburtsmodus. Auch diese mögliche Korrelation konnten nicht bewiesen werden.

Gezeigt werden konnte hingegen ein statistisch signifikanter Zusammenhang (Pearson-Korrelationskoeffizient $p = 0,004$) zwischen dem Alter der Gebärenden und dem Geburtsmodus. Zusätzlich konnte ein positiver, statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der R-Zeit und der aPTT, sowie ein positiver, statistisch hochsignifikanter Zusammenhang zwischen den Werten der maximalen Amplitude und den Fibrinogenwerten gezeigt werden.

Dass die Fragestellung weiterhin von zentraler Bedeutung ist, unterstreicht auch die WHO. Postpartale Blutungen, die oft im Rahmen einer Hyperfibrinolyse vorkommen, sind bis heute die Hauptursache für maternale Morbidität und Mortalität. (58) (74)

Arnolds et al. untersuchten 118 TEGs auf das Vorliegen von Hyperfibrinolyse und konnten keinen Fall einer Hyperfibrinolyse detektieren. Das Kollektiv von Roberts et al. zeigte hingegen eine Inzidenz der Hyperfibrinolyse von 23 % im Rahmen einer postpartalen Blutung, welche mittels ROTEM detektiert werden konnte. (32) (33)

Dass die Hyperfibrinolyse eine große Relevanz im Zusammenhang mit PPHs hat, zeigten schon Gruneberg et al. Zusätzlich unterstreicht die steigende Anzahl an PPHs, trotz etablierter präventiver Maßnahmen und Behandlungsoptionen, die Relevanz der Hyperfibrinolyse in diesem Kontext. Eine mögliche Ursache für die steigende Anzahl an PPHs könnte die Zunahme an Risikoschwangerschaften und Geburtskomplikationen sein. Auch Radoń-Pokračka et al. beobachteten, dass in den letzten Jahrzehnten vor allem Frauen aus Ländern mit hohem Einkommen später Kinder bekamen, was laut Sparić et al. mit vermehrten peri- und postpartalen Komplikationen und höherer Müttersterblichkeit einherzugehen scheint. (58) (60) (61)

Gruneberg et al. konnten in ihrer Studie einen signifikanten maternalen Altersunterschied in den untersuchten Gruppen ohne Vorliegen einer PPH und mit Vorliegen einer schweren PPH aufzeigen. Dabei untersuchten sie Mütter im Alter von 20–45 Jahren. Gruneberg et al. gehen jedoch davon aus, dass das Alter im Rahmen ihrer Beobachtungen als Störfaktor agiert haben könnte, da zum einen die Fallzahl der Gruppe mit schwerer PPH sehr klein war, zum anderen Komplikationen bei Risikoschwangerschaften im Alter häufig vorkommen. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der TPA-Test-Lysezeit konnten hingegen nicht nachgewiesen werden. (58)

Dennoch konnten Gruneberg et al. zeigen, dass erhöhte fibrinolytische Parameter zwar einen Risikofaktor für das Entstehen einer Hyperfibrinolyse darstellen, eine Hyperfibrinolyse aber nicht zwingend daraus resultiert. So zeigten 54 % des Kollektivs erhöhte fibrinolytische Werte, ohne dass eine Hyperfibrinolyse tatsächlich vorlag. Beachtet werden sollte jedoch, dass die angewandte Methode das systemische fibrinolytische Potenzial misst und daher keine Aussage über die lokale uteroplazentare Fibrinolyse getroffen werden kann, was auch auf die Studie dieser Arbeit zutrifft. (58)

Zudem kommt es im Rahmen der Geburt zu vielen physiologischen Veränderungen im Gerinnungssystem. Dabei handelt es sich um eine lokale Hyperfibrinolyse, die systemisch schwer zu messen ist. Ist das physiologische Gleichgewicht hingegen aus der Balance, so kann es zu Gerinnungs- oder Blutungskomplikationen kommen. Daher sollte jede Patientin als Risikopatientin betrachtet werden. Schwerwiegende Risikofaktoren innerhalb der Schwangerschaft können am ehesten Hinweise auf eine mögliche Hyperfibrinolyse geben, auch wenn diese schwer vorherzusagen sind. (58) (10) (75) (76)

Dennoch sind an dieser Stelle weitere Studien notwendig, um das fibrinolytische Potential in Risiko Scores integrieren zu können. Eine mögliche Hyperfibrinolyse könnte somit noch besser vorhergesagt werden und eine gezielte Therapie frühzeitig eingeleitet werden. (58)

Vor allem vor dem Hintergrund, dass viele bisherige Studien die TEG noch nicht zur Untersuchung der Hyperfibrinolyse herangezogen haben und um die beste Methode zur Detektion einer Hyperfibrinolyse ermitteln zu können, sind weitere Studien erforderlich. Dass die TEG und die ROTEM eine geeignete viskoelastische Methode zur Detektion der Hyperfibrinolyse in Echtzeit zu sein scheinen, zeigten Theusinger et al. im Jahr 2011. Einen Zusammenhang zwischen Gerinnungsparametern und ROTEM-Parametern konnten hingegen Huissoud et al. schon 2009 zeigen. Auch im Rahmen dieser Arbeit konnte eine Korrelation der TEG-Parameter mit Gerinnungsparametern bestätigt werden. Huissoud et al. zeigten die Korrelation zwischen der maximalen Gerinnselfestigkeit (engl.: Maximum Clot Firmness (MCF)) und den Fibrinogenwerten. In dieser Arbeit korrelierten die maximale Amplitude sowie die Fibrinogenwerte statistisch hochsignifikant (Pearson Korrelationskoeffizient: $p < 0,001$). Zusätzlich konnte die Arbeit einen positiven statistisch Zusammenhang zwischen der R-Zeit und der aPTT zeigen (Pearson Korrelationskoeffizient: $p = 0,012$). Dennoch wäre die Definition von Richtwerten, die Hinweise auf das Vorliegen einer Hyperfibrinolyse geben könnten, ein anzustrebendes Ziel, denn die frühe Identifikation einer Koagulopathie könnte das maternale Outcome verbessern. (17) (33) (77) (78) (79)

Zusammenfassend zeigt sich die Relevanz der weiterführenden Untersuchungen der Hyperfibrinolyse im Kontext von postpartalen Komplikationen. Dabei sollten sowohl das Ausmaß der Hyperfibrinolyse als auch diagnostische Verfahren evaluiert werden, damit Handlungsempfehlungen entwickelt werden können und eine adäquate klinische Versorgung gewährleistet werden kann. In diesem Kontext ist es außerdem erforderlich, etwaige Einflussfaktoren, wie das Alter und den Geburtsmodus, zu berücksichtigen und die Kollektivgrößen anzupassen beziehungsweise multizentrische, internationale Studien anzustreben.

4.2 Limitationen

4.2.1 Studienpopulation

Da diese Studie eine single-center-Studie ist und nur an einem einzigen Universitätsklinikum in Graz durchgeführt wurde, ist die Population möglicherweise nicht vielfältig genug. Daher ist eine Vergleichbarkeit mit anderen ethnischen Gruppen nicht sicher gegeben. Außerdem könnte es dazu gekommen sein, dass durch die Zentrumstellung deutlich mehr Risikoschwangerschaften entbunden haben als in peripheren Krankenhäusern. Zusätzlich ist die inhomogene Verteilung der Gruppengrößen innerhalb der Altersgruppen nicht ausnahmslos repräsentativ, um den Ergebnissen allgemeine Gültigkeit zuschreiben zu können.

4.2.2 Geburtsmodus

Die Vergleichbarkeit der Geburtsmodi ist bei ungleicher Gruppengröße limitiert. Das liegt unter anderem daran, dass vaginale Entbindungen schwerer zu planen sind und die Aufklärung der Patientinnen erst im Kreißaal erfolgte. Die Situation stellte ohnehin eine erhebliche Stresssituation für die Kreißenden dar und erschwerte somit den Einschluss dieser Patientinnengruppe maßgeblich.

Zusätzlich sollten die unterschiedlichen Traumata im Rahmen der Geburtsmodi Beachtung finden. Unbekannt ist bisher, ob die Unterschiede in Schwere und Dauer der Traumata im Zuge der Geburtsmodi eine Auswirkung auf die Hyperfibrinolyse haben könnten. Dabei ist zu beachten, dass das Trauma einer vaginalen Geburt deutlich länger besteht, das Trauma durch die Laparotomie im Rahmen der C/S ein deutlich größeres Trauma birgt, welches hingegen von kürzerer Dauer ist.

4.2.3 Abnahmezeitpunkt

Je nach Situation und Aufwand der postpartalen Versorgung der Mütter oder Kinder ist eine Variation des Abnahmezeitpunkte im Abstand zur Geburt möglich. Außerdem könnte es durch den gewählten Abnahmezeitpunkt direkt nach der Abnabelung zu einer unterschätzten fibrinolytischen Aktivität gekommen sein, da aufgrund des gewählten frühen Abnahmezeitpunktes etwaige postpartale Blutungen nach der Abnabelung übersehen

worden sein könnten. Gerade wenn das Trauma länger anhält, könnte sich im weiteren Verlauf eine PPH entwickeln. Aus diesem Grund wären weitere Abnahmepunkte 10, 20, und 30 Minuten nach der Entbindung interessante Zielgrößen und sollten in zukünftigen Studien Beachtung finden.

Zudem könnte der Einbezug der Gabe und Anzahl von Erythrozytenkonzentrat in weiteren Studien sinnvoll sein, um das Ausmaß einer postpartalen Blutung besser einschätzen und vergleichen zu können.

4.2.4 Referenzwerte

4.2.4.1 Fibrinogenkonzentration

Die Fibrinogenkonzentration ist sehr gering und schwer zu messen, daher könnte dieser Wert fehleranfällig sein.

4.2.4.2 D-Dimer

Die D-Dimer-Werte sind zwar hoch sensitiv, können jedoch oft unspezifisch oder im Rahmen von vorangegangenen Operationen oder der Schwangerschaft erhöht sein.

4.2.5 Allgemein

Weiterhin sollte erwähnt werden, dass die Dateneingabe und Datenübertragung zwar mit größter Sorgfalt durchgeführt wurden, etwaige Tippfehler jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden können. Zudem wurden die Ergebnisse der Auswertungen jeweils auf die erste Dezimalstelle gerundet.

4.3 Conclusio

Das Ziel dieser Arbeit war es, einen Zusammenhang zwischen der Inzidenz der Hyperfibrinolyse und dem Alter der Gebärenden zu untersuchen. Dazu wurde die Inzidenz der Hyperfibrinolyse in Abhängigkeit des Alters der Gebärenden nach vaginaler Geburt und Sectio caesarea untersucht. Insgesamt konnte kein Fall einer tatsächlichen Hyperfibrinolyse detektiert werden, weshalb in weiterer Folge die Fragestellung auf eine gesteigerte hyperfibrinolytische Aktivität mit allen LY30-Werten > 0 bezogen wurde. Insgesamt konnten 42 Fälle (14,1 %) mit LY30 > 0 dokumentiert werden.

Die Annahme, dass das Alter der Gebärenden mit der Inzidenz der gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität korreliert, konnte anhand dieses Kollektivs nicht bestätigt werden. Auch ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und der Inzidenz der gesteigerten hyperfibrinolytischen Aktivität konnten nicht bewiesen werden.

Diese Studie zeigt erneut, dass die postpartale Hyperfibrinolyse selten vorliegt und weiter untersucht werden sollte, am besten in multizentrischen, internationalen Studien mit mehreren Zeitpunkten der postpartalen Blutabnahme.

Literaturverzeichnis

1. Primary hyperfibrinolysis: Facts and fancies. *Thrombosis Research*. 1. Juni 2018;166:71–5.
2. Carpenter SL, Mathew P. α 2-Antiplasmin and its deficiency: fibrinolysis out of balance. *Haemophilia*. 1. November 2008;14(6):1250–4.
3. Hyperfibrinolysis: potential guidance for decision-making to avoid futile extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *British Journal of Anaesthesia*. 1. September 2024;133(3):473–5.
4. Longstaff C, Kolev K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 1. Juni 2015;13:S98–105.
5. Flemmig M, Melzig MF. Serine-proteases as plasminogen activators in terms of fibrinolysis. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1. August 2012;64(8):1025–39.
6. Blood coagulation dissected. *Transfusion and Apheresis Science*. 1. August 2018;57(4):449–57.
7. Horn F, Herausgeber. *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium* [Internet]. 8. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2021 [zitiert 10. September 2025].
8. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, Herausgeber. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie: mit Online-Repetitorium. Sonderausgabe der 31. Auflage*. Berlin [Heidelberg]: Springer; 2017. 979 S. (Springer-Lehrbuch).
9. Mehta R, Shapiro AD. Plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency. *Haemophilia*. 2008;14(6):1255–60.
10. Vermeulen T, Van de Velde M. The role of fibrinogen in postpartum hemorrhage. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 1. Dezember 2022;36(3):399–410.
11. Zhang L, Strickland DK, Cines DB, Higazi AAR. Regulation of Single Chain Urokinase Binding, Internalization, and Degradation by a Plasminogen Activator Inhibitor 1-Derived Peptide *. *Journal of Biological Chemistry*. 24. Oktober 1997;272(43):27053–7.
12. Basic and Clinical Aspects of Fibrinolysis and Thrombolysis. *Blood*. 15. Dezember 1991;78(12):3114–24.
13. Bouma BN, Mosnier LO. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)—How does thrombin regulate fibrinolysis? *Annals of Medicine*. 1. Januar 2006;38(6):378–88.
14. The fibrinolysis renaissance. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 1. Dezember

2023;21(12):3304–16.

15. D C. Fibrin-specific thrombolytic agents. *Klinische Wochenschrift* [Internet]. 1988 [zitiert 5. März 2025];66 Suppl 12.
16. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Reviews*. 1. Januar 2015;29(1):17–24.
17. Theusinger OM, Wanner GA, Emmert MY, Billeter A, Eismon J, Seifert B, u. a. Hyperfibrinolysis Diagnosed by Rotational Thromboelastometry (ROTEM®) Is Associated with Higher Mortality in Patients with Severe Trauma. *Anesthesia & Analgesia*. November 2011;113(5):1003.
18. Undas A, Ariëns RAS. Fibrin Clot Structure and Function. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Dezember 2011;31(12):e88–99.
19. Fraser SR, Booth NA, Mutch NJ. The antifibrinolytic function of factor XIII is exclusively expressed through α 2-antiplasmin cross-linking. *Blood*. 9. Juni 2011;117(23):6371–4.
20. Zipperle J, Ziegler B, Schöch H, Voelckel W, Dungal P, Cadamuro J, u. a. Conventional and Pro-Inflammatory Pathways of Fibrinolytic Activation in Non-Traumatic Hyperfibrinolysis. *Journal of Clinical Medicine*. Januar 2022;11(24):7305.
21. Davenport RA, Guerreiro M, Frith D, Rourke C, Platton S, Cohen M, u. a. Activated Protein C Drives the Hyperfibrinolysis of Acute Traumatic Coagulopathy. *Anesthesiology*. Januar 2017;126(1):115.
22. Pepler L, Wu C, Dwivedi DJ, Wu C, Kim PY, Liaw PC. The impact of the endothelial protein C receptor on thrombin generation and clot lysis. *Thromb Res*. April 2017;152:30–7.
23. Loghmani H, Conway EM. Exploring traditional and nontraditional roles for thrombomodulin. *Blood*. 12. Juli 2018;132(2):148–58.
24. Lirong T, Minmin X, Manqiu Y, Yanping L. Performance evaluation of thrombus molecular markers thrombomodulin, thrombin-antithrombin complex, plasmin- α 2-plasmin inhibitor complex, and tissue plasminogen activator-inhibitor complex by a chemiluminescence analyzer. *Hippokratia*. Juni 2022;26(2):78.
25. Complex formation between thrombin and thrombomodulin inhibits both thrombin-catalyzed fibrin formation and factor V activation. *Journal of Biological Chemistry*. 25. Juli 1982;257(14):7944–7.
26. Robbie LA, Bennett B, Croll AM, Brown PA, Booth NA. Proteins of the fibrinolytic system in human thrombi. *Thromb Haemost*. Januar 1996;75(1):127–33.

27. Schöch H, Frietsch T, Pavelka M, Jám bor C. Hyperfibrinolysis After Major Trauma: Differential Diagnosis of Lysis Patterns and Prognostic Value of Thrombelastometry. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. Juli 2009;67(1):125.
28. Viersen VA, Greuters S, Korfage AR, Van der Rijst C, Van Bochove V, Nanayakkara PW, u. a. Hyperfibrinolysis in out of hospital cardiac arrest is associated with markers of hypoperfusion. *Resuscitation*. 1. Dezember 2012;83(12):1451–5.
29. Kolev K, Longstaff C. Bleeding related to disturbed fibrinolysis. *British Journal of Haematology*. Oktober 2016;175(1):12–23.
30. Schwameis M, Schober A, Schör genhofer C, Sperr WR, Schöch H, Janata-Schwartzek K, u. a. Asphyxia by Drowning Induces Massive Bleeding Due To Hyperfibrinolytic Disseminated Intravascular Coagulation. *Critical Care Medicine*. November 2015;43(11):2394.
31. Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol*. Mai 2018;40 Suppl 1:15–20.
32. Roberts I, Shakur H, Fawole B, Kuti M, Olayemi O, Bello A, u. a. Haematological and fibrinolytic status of Nigerian women with post-partum haemorrhage. *BMC Pregnancy Childbirth*. 9. Mai 2018;18(1):143.
33. Arnolds DE, Scavone BM. Thromboelastographic Assessment of Fibrinolytic Activity in Postpartum Hemorrhage: A Retrospective Single-Center Observational Study. *Anesthesia & Analgesia*. November 2020;131(5):1373.
34. Raza I, Davenport R, Rourke C, Platton S, Manson J, Spoor s C, u. a. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 1. Februar 2013;11(2):307–14.
35. Escobar MF, Nassar AH, Theron G, Barnea ER, Nicholson W, Ramasauskaite D, u. a. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2022;157(S1):3–50.
36. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçal p Ö, Moller AB, Daniels J, u. a. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 1. Juni 2014;2(6):e323–33.
37. Bialkower M, and Garnier G. Fibrinogen Diagnostics in Major Hemorrhage. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. 2. Januar 2022;52(1):194–209.
38. Legnani C, Cini M, Scarvelis D, Toulon P, Wu JR, Palareti G. Multicenter evaluation of a new quantitative highly sensitive D-dimer assay, the Hemosil D-dimer HS 500, in patients with clinically suspected venous thromboembolism. *Thromb Res*. Mai

2010;125(5):398–401.

39. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to Interpret and Pursue an Abnormal Prothrombin Time, Activated Partial Thromboplastin Time, and Bleeding Time in Adults. *Mayo Clinic Proceedings*. 1. Juli 2007;82(7):864–73.

40. Shikdar S, Vashisht R, Zubair M, Bhattacharya PT. International Normalized Ratio: Assessment, Monitoring, and Clinical Implications. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [zitiert 4. Juli 2025].

41. Thomas C, Lumb AB. Physiology of haemoglobin. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 1. Oktober 2012;12(5):251–6.

42. Hemoglobin Blood Level - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [zitiert 10. Juni 2025].

43. Sifakis S, Pharmakides G. Anemia in Pregnancy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;900(1):125–36.

44. T M, S D, An N, Ap M, Ms L, Dd P, u. a. Anemia as a Problem: GP Approach. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2022 [zitiert 10. Juni 2025];40(3).

45. World Health Organization.

https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?sequence=22. 2011 [zitiert 19. August 2025]. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity.

46. Sv M, Dj C. Thrombelastography. *British journal of anaesthesia* [Internet]. September 1992 [zitiert 20. Dezember 2024];69(3).

47. Reikvam H, Egil S, Bjorn H, Hervig T. Thrombelastography. *Transfusion and Apheresis Science*. 1. April 2009;40(2):119–23.

48. Cj L. Pregnancy-associated changes in the hemostatic system. *Clinical obstetrics and gynecology* [Internet]. Dezember 2006 [zitiert 19. Dezember 2024];49(4).

49. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. In: *Thrombosis Research* [Internet]. Elsevier; 2004 [zitiert 25. Februar 2025]. S. 409–14. (Volume 114, Issues 5-6).

50. Ritchie H, Lawrie LC, Mosesson MW, Booth NA. Characterization of Crosslinking Sites in Fibrinogen for Plasminogen Activator Inhibitor 2 (PAI-2). *Annals of the New York Academy of Sciences*. Juni 2001;936(1):215–8.

51. Kjellberg U, Andersson NE, Rosén S, Tengborn L, Hellgren M. APC Resistance and other Haemostatic Variables during Pregnancy and Puerperium. *Thromb Haemost*. April 1999;81(04):527–31.

52. Hale SA, Sobel B, Benvenuto A, Schonberg A, Badger GJ, Bernstein IM.

Coagulation and fibrinolytic system protein profiles in women with normal pregnancies and pregnancies complicated by hypertension. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 1. April 2012;2(2):152–7.

53. Choi J, Pai S. Tissue plasminogen activator levels change with plasma fibrinogen concentrations during pregnancy. *Ann Hematol*. 1. November 2002;81(11):611–5.

54. Regulation of plasminogen activator inhibitor 1 expression by interaction of epidermal growth factor with progesterin during decidualization of human endometrial stromal cells. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1. April 2001;184(5):798–805.

55. Haemostatic changes in pregnancy. *Thrombosis Research*. 1. Januar 2004;114(5–6):409–14.

56. Holmes VA, Wallace JMW. Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? *Biochemical Society Transactions*. 1. April 2005;33(2):428–32.

57. Hellgren M. Hemostasis during Normal Pregnancy and Puerperium. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(02):125–30.

58. Gruneberg D, Braun P, Schöchl H, Nachtigall-Schmitt T, von der Forst M, Tourelle K, u. a. Fibrinolytic potential as a risk factor for postpartum hemorrhage. *Front Med [Internet]*. 8. September 2023 [zitiert 26. März 2025];10.

59. Ap F. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology [Internet]*. Januar 2021 [zitiert 3. April 2025];70.

60. Sparić R, Stojković M, Plešinac J, Pecorella G, Malvasi A, Tinelli A. Advanced maternal age (AMA) and pregnancy: a feasible but problematic event. *Arch Gynecol Obstet*. 1. September 2024;310(3):1365–76.

61. M RP, B A, M P, P D, M N, H H. Evaluation of Pregnancy Outcomes at Advanced Maternal Age. *Open access Macedonian journal of medical sciences [Internet]*. 30. Juni 2019 [zitiert 3. April 2025];7(12).

62. Rademaker D, Hukkelhoven CWPM, Pampus MG van. Adverse maternal and perinatal pregnancy outcomes related to very advanced maternal age in primigravida and multigravida in the Netherlands: A population-based cohort. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1. Mai 2021;100(5):941–8.

63. Franchini M, Zaffanello M, Mannucci PM. Bleeding Disorders in Primary Fibrinolysis. *International Journal of Molecular Sciences*. Januar 2021;22(13):7027.

64. Hibbs SP, Roberts I, Shakur-Still H, Hunt BJ. Post-partum haemorrhage and tranexamic acid: a global issue. *British Journal of Haematology*. 2018;180(6):799–807.

65. Pacheco LD, Hankins GDV, Saad AF, Costantine MM, Chiossi G, Saade GR.

Tranexamic Acid for the Management of Obstetric Hemorrhage. *Obstetrics & Gynecology*. Oktober 2017;130(4):765.

66. Cap A, Hunt BJ. The pathogenesis of traumatic coagulopathy. *Anaesthesia*. Januar 2015;70(s1):96-e34.
67. Gayat E, Resche-Rigon M, Morel O, Rossignol M, Mantz J, Nicolas-Robin A, u. a. Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study. *Intensive Care Med*. 1. November 2011;37(11):1816–25.
68. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *British Journal of Anaesthesia*. 1. Juni 2012;108(6):984–9.
69. Postpartum haemorrhage related early increase in D-dimers is inhibited by tranexamic acid: haemostasis parameters of a randomized controlled open labelled trial. *British Journal of Anaesthesia*. 1. Mai 2016;116(5):641–8.
70. Shakur H, Roberts I, Fawole B, Chaudhri R, El-Sheikh M, Akintan A, u. a. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 27. Mai 2017;389(10084):2105–16.
71. Bonnar J, Davidson JF, Pidgeon CF, McNicol GP, Douglas AS. Fibrin Degradation Products in Normal and Abnormal Pregnancy and Parturition. *BMJ*. 19. Juli 1969;3(5663):137–40.
72. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, u. a. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 3. Juli 2010;376(9734):23–32.
73. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, Chapman MP, Chin TL, Silliman CC, u. a. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: The spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. Dezember 2014;77(6):811.
74. World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2012 [zitiert 21. Januar 2025]. 41 S.
75. Bienstock JL, Eke AC, Hueppchen NA. Postpartum Hemorrhage. *New England Journal of Medicine*. 28. April 2021;384(17):1635–45.
76. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical*

Haematology. 1. Juni 2003;16(2):153–68.

77. Amgalan A, Allen T, Othman M, Ahmadzia HK. Systematic review of viscoelastic testing (TEG/ROTEM) in obstetrics and recommendations from the women's SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 1. August 2020;18(8):1813–38.

78. Huissoud C, Carrabin N, Benchaib M, Fontaine O, Levrat A, Massignon D, u. a. Coagulation assessment by rotation thrombelastometry in normal pregnancy. *Thromb Haemost*. 2009;101(4):755–61.

79. McLintock C. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage: focus on hematological aspects of management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 4. Dezember 2020;2020(1):542–6.