

Diplomarbeit

**Veränderungen der Blutgerinnung bei Gesundheits- und
Krankheitszuständen: Eine Aktualisierung der Literatur**

eingereicht von

Elsy Laura Dongmeza

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Physiologie & Pathophysiologie

unter der Anleitung von Betreuer*innen

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med. Dr.med.univ. Nandu Goswami, MMedSci PhD

und

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Gerhard Cvirn

Graz, 29.07.2025

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 29.07.2025

Elsy Laura Dongmeza eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Personen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Ein Besonderer Dank gilt meinen beiden Betreuern, Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med. MMedSci PhD Goswami, Nandu und Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Cvirn, Gerhard, die mir während der gesamten Arbeit mir stets durch ihr Hilfsbereitschaft, ihr fachliches Wissen und ihre konstruktive Kritik unterstützend zur Seite gestanden haben.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei der Medizinischen Universität Graz, die mir die benötigten Datenbanken für meine Diplomarbeit zur Verfügung gestellt hat. Ein weiterer besonderer Dank richtet sich an meine Familie und meine Freunde, die mich während des Studiums und bei der Anfertigung der Diplomarbeit in vielerlei Hinsicht unterstützt haben.

Zusammenfassung in Deutsch

Die Veränderung der Blutgerinnung ist heute ein ständiges Thema in der Medizin. Gerinnungsveränderungen spielen eine wichtige Rolle bei der menschlichen Gesundheit im Allgemeinen, insbesondere auch bei der Thrombose, die sowohl in den Industrieländern als auch in den Entwicklungsländern eine der häufigsten Ursachen für Todesfälle darstellt. Bei gesunden Menschen gibt es mehrere Bedingungen, unter denen Gerinnungsveränderungen auftreten können. Dazu gehören unter anderem Situationen wie längere Bettlägerigkeit und Schwangerschaft. Außerdem treten ebenfalls Gerinnungsveränderungen im Rahmen verschiedenster Krankheiten auf und können zu erheblicher Morbidität und Mortalität führen. Besonders bekannt unter diesen Erkrankungen ist zum Beispiel die Präeklampsie, also der Bluthochdruck in der Schwangerschaft, die mit der Umstellung der Gerinnung einhergeht.

Obwohl bereits dokumentiert wurde, dass das Gerinnungssystem eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von thrombotischen Ereignissen sowohl nach Immobilisierung wie beispielsweise nach längerem Sitzen, Flugreisen oder längerem Krankenhausaufenthalt kranker oder verletzter Personen als auch in der Schwangerschaft spielt, ist die Auswirkung von längerer Bettruhe und normaler Schwangerschaft ohne Komplikationen auf das Gerinnungssystem gesunder Personen bislang unzureichend beleuchtet worden. Trotz bestehender Erkenntnisse zu der Pathogenese und Komplikationen der Präeklampsie, wie unter anderem postpartale Blutung oder disseminierte intravasale Gerinnung, die auf ein Ungleichgewicht der Hämostase hinweisen, braucht der Einfluss dieser Erkrankung auf die Variabilität der Gerinnungskomponenten weiterer wissenschaftlicher Klärung.

Diese Diplomarbeit befasst sich mit den grundlegenden physiologischen Kenntnissen der Blutgerinnung mit besonderem Fokus auf das intrinsische und das extrinsische System sowie die pro- und anti-thrombotischen Faktoren, die an den Gerinnungsvorgängen beteiligt sind. Anschließend wird anhand aktueller Literatur diskutiert wie sich die Gerinnungskaskade in gesunden Zuständen, darunter längere Bettruhe und Schwangerschaft, sowie bei Krankheitszuständen wie beispielsweise Präeklampsie verändert.

Die systematische Suche nach relevanter Literatur für diese Arbeit wurde in den Datenbanken PubMed, Google Scholar und Web of Science durchgeführt. Es wurden Artikel in englischer, deutscher und französischer Sprache recherchiert, die hauptsächlich zwischen 2013 und 2024 veröffentlicht wurden. Aufgrund des Mangels an Literatur zum Thema Bettruhe bei älteren Menschen wurde die Suche bis auf das Jahr 2008 ausgeweitet. Die Referenzlisten der Publikationen wurden ebenfalls ausgewertet. Als Sekundärliteratur wurden Bücher der Physiologie und Pathophysiologie herangezogen. Insgesamt wurden 31 relevante Publikationen gefunden. Für die Verwaltung der Literatur wurde das Programm „Zotero“ verwendet.

Die Analyse der verschiedenen ausgewählten relevanten Studien zeigt eine ausgeprägte Diversität in Bezug auf Studiendesign, Ziele und Ergebnisse. Daraus ergeben sich widersprüchliche Befunde zu den Veränderungen von Gerinnungsparametern, was auf die Komplexität der Regulation des Gerinnungssystems hinweist, die wiederum durch viele Faktoren wie Körperhaltung, körperliche Trainingsmodalitäten, Alter, Zustand des Gefäßendothels, Parität, hormonelle Veränderungen, mütterliches Alter, genetische Belastung, Komorbiditäten und Schwere der Erkrankungen beeinflusst wird.

Diese Arbeit ist von großer Bedeutung für künftige Mediziner, die eine Tätigkeit auf dem Gebiet der Gerinnung sowie der inneren Medizin anstreben. Darüber hinaus ist sie vor allem in vielen unterentwickelten Ländern nützlich, in denen die Sterblichkeitsrate bei schwangeren Frauen, insbesondere bei Frauen mit Präeklampsie hoch ist.

Abstract in English

The alteration of blood coagulation system is a constant topic in medicine today. Coagulation alterations play an important role in human health in general and in thrombosis in particular, which is one of the leading causes of death in both industrialized and developing countries. In healthy people, there are several conditions under which clotting changes can occur. These include situations such as prolonged bed rest and pregnancy. In addition, coagulation changes also occur during illness and can lead to significant morbidity and mortality. It is particularly well known that diseases such as pre-eclampsia (high blood pressure during pregnancy) are associated with changes in coagulation system.

Although it has already been documented that the coagulation system plays an important role in the development of thrombotic events after immobilization, such as after prolonged sitting, air travel and prolonged hospitalization of sick or injured persons and pregnant women, the effect of prolonged bed rest and normal pregnancy on the coagulation system of healthy individuals has so far been insufficiently investigated. Despite existing evidence on the pathogenesis and complications of preeclampsia among other postpartum hemorrhage or disseminated intravascular coagulation, which indicated an imbalance of hemostasis, the influence of this disease on the variability of coagulation components requires further scientific clarification.

This thesis deals with the basic physiology of blood coagulation with a particular focus on the intrinsic and extrinsic systems and the pro- and anti-thrombotic factors involved in the coagulation processes. It then discusses how the coagulation cascade changes in healthy states, including prolonged bed rest and pregnancy, and in disease states such as pre-eclampsia, based on recent literature.

The systematic search for relevant literature for this paper was carried out in the PubMed, Google Scholar and Web of Science databases. Articles were searched in English, German and French, mainly published between 2013 and 2024. Due to the lack of literature on bed rest in older people, the search was carried out up to 2008. The reference lists of the publications were also evaluated. Books on physiology and pathophysiology were used as secondary literature. A total of 31 relevant publications were found.

The Analysis of the various relevant studies selected reveals considerable diversity in terms of study design, objectives, and results. These results led to contradictory conclusions about the pathophysiological changes in coagulation parameters, highlighting the complexity of coagulation system regulation, which can also be influenced by numerous factors such as body posture, physical training modalities, ageing, vascular endothelial condition, parity, hormonal changes, maternal age, genetic load, comorbidities and disease severity.

This work is of great importance for future health professionals who aspire to work in the field of coagulation and internal medicine. In addition, it is particularly useful in many underdeveloped countries where the mortality rate among pregnant women, especially women with pre-eclampsia, is high.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	ii
Danksagungen.....	iii
Zusammenfassung in Deutsch	iv
Abstract in English.....	vi
Inhaltsverzeichnis	viii
Abkürzungen und deren Erklärungen	x
Abbildungsverzeichnis	xv
Tabellenverzeichnis	xvi
1 Einleitung und Grundlagen.....	1
1.1 Physiologie der Hämostase.....	1
1.1.1 Endothel: Struktur und Funktion	1
1.1.2 Thrombozyten: Struktur und Funktion.....	3
1.1.3 Primäre Hämostase	4
1.1.4 Sekundäre Hämostase.....	7
1.1.5 Fibrinolyse und Inhibitoren der Blutgerinnung	12
1.1.6 Gerinnungsprüfungen.....	14
1.1.7 Störung der Blutgerinnung.....	15
1.2 Bettruhe als Immobilisierung	19
1.2.1 Bettruhemodelle und Mikrogravitation.....	20
1.2.2 Physiologische Folgen der Bettruhe für die Körpersysteme	21
1.3 Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft	23
1.3.1 Hormonelle und körperliche Veränderungen	23
1.4 Präeklampsie.....	25
1.4.1 Epidemiologie und klinische Definition	25
1.4.2 Risikofaktoren und Pathophysiologie	25
2 Ziele und Zielsetzungen.....	28
3 Material und Methoden	30
4 Ergebnisse der Literaturrecherche und Diskussion	35
4.1 Auswirkung der verlängerten Bettruhe auf Komponenten der Blutgerinnung	35
4.1.1 Beschreibung und Vergleich von Studienergebnissen hinsichtlich jüngerer Altersgruppe	36
4.1.2 Beschreibung und Vergleich von Studienergebnissen hinsichtlich älterer Altersgruppe	50
4.1.3 Diskussion und zukünftige Forschungsdirektive.....	55

4.2	Auswirkung der normalen Schwangerschaft auf der Blutgerinnungskomponenten	59
4.2.1	Beschreibung und Vergleich der verschiedenen Studienergebnisse	59
4.2.2	Diskussion und zukünftige Forschungsdirektive.....	80
4.3	Veränderung der Gerinnungsparameter in Krankheitszustand: Präeklampsie	82
4.3.1	Beschreibung und Vergleich der Studienergebnisse	82
4.3.2	Diskussion und zukünftige Forschungsdirektive.....	100
4.4	Schlussfolgerung	104
	Literaturverzeichnis	107

Abkürzungen und deren Erklärungen

ADP	Adenosindiphosphat
Alpha-Winkel	Maß für die Geschwindigkeit der Bildung und Vernetzung von Fibrin
APC	aktiviertes Protein C
APOB	Apolipoprotein B
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AT	Antithrombin
ATP	Adenosintriphosphat
bFGF	(Basic fibroblast growth factor) basischer Fibroblasten-Wachstumsfaktor
BMI	Body Mass-Index
BR	Bettruhe
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
Ca ²⁺	Calcium-Ion
CAT	Kalibrierte automatisierte Thrombographie = Labormethode zur Messung der Thrombinbildung durch Ermittlung folgenden Parameter: VELINDEX, ETP, Peak, ttPeak, Start-Tail
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CD39	Cluster of Differentiation 39 „Unterscheidungsgruppen“
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CFT	Zeit von Beginn der Thrombusbildung bis zum Zeitpunkt der Erreichung der Thrombusfestigkeit von 20 mm
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CI	Gerinnungsindex (Maß für Gesamtstärke des Gerinnsels)
CLT	Gerinnssellysezeit
CT	Gerinnungszeit (Zeit vom Beginn der Messung bis zum Einsetzen der Fibrinbildung).
DA	Diplomarbeit
DD	D-Dimere
ECF	extrazelluläre Flüssigkeit

ECM	extrazelluläre Matrix
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid Syntase
EPCR	Endothelzell-Protein-C-Rezeptor (endothelialen Protein-C-Rezeptor)
ETP	endogene Thrombinpotential
EXTEM	Extrinsische Thromboelastometrie, (Test für die Analyse der extrinsischen Gerinnungskaskade)
F	Faktoren
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen am Ende von 1 s
F1+2	Prothrombin Fragment 1+2
FDP	Fibrinabbauprodukte (FDP),
FI	Factor I (Fibrinogen) =FIB
FII	Factor II (Prothrombin)
FIII	Factor III (Tissue factor)
FIV	FIV Factor IV (Calcium)
FV	Factor V (Labile factor)
FVII	Factor VII (Proconvertin)
FVIII	FVIII Factor
FVIII	Antihaemophilic factor)
FIX	Factor IX (Christmas factor)
FX	Factor X (Stuart–Prower factor)
FXI	Factor XI (Plasma thromboplastin antecedent)
FXII	Factor XII (Hageman factor)
FXIII	Factor XIII (Fibrin-stabilizing factor)
F-xa	Factor x activation
FIBTEM	Test der Thromboelastometrie, (dienst die Analyse der Fibrinbildung)
GMP	Granulozyten -Makrophagen Vorläuferzellen (Granulocyte–macrophage progenitor)
Gi	G-Proteine i
GP1a/IIa	Glycoprotein Ia/IIa complex (Integrin $\alpha 2\beta 1$)
GP1Ib/IIIa	Glycoprotein IIb/IIIa complex (Integrin $\alpha IIb\beta 3$)
GP	Glykoproteine

Gq	G-Protein q
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HD	Hämorrhagische Diathese
HDTBR	Kopf-Tieflagerung-Bettruhe mit 6 Grad geneigten Liegeposition (Head-Down Tilt Bed Rest)
HDBR	Kopf-Tieflagerung-Bettruhe mit 6 Grad geneigten Liegeposition (Head Down Bed Rest)
HDT	Kopf-Tieflagerung-Bettruhe mit 6 Grad geneigten Liegeposition (Head Down Tilt Bedrest)
HMV	Herzminutenvolumen
INR	International normalized Ratio
INTEM	intrinsische Thromboelastometrie, (für die Analyse der intrinsischen Gerinnungskaskade)
LY30	Lyse nach 30 Minuten: Für die Quantifizierung des Prozentsatzes des Gerinnselabbaus 30 Minuten nach Erreichen der maximalen Amplitude
MA	Maximale Amplitude bei TEG (Maß für die maximale Festigkeit des Gerinnsels)
MCF	maximalen Gerinnselfestigkeit.
MPV	mittleres Thrombozytenvolumen
NETS	Neutrophile extrazelluläre Fallen (Neutrophil extracellular Traps)
NO	Stickstoffmonoxid
OFP	Gesamtfibrinolysepotential
PAF	Thrombozyten -aktivierter Rezeptor (Platelet Activating Factor)
PAI	Plasminaktivatorinhibitor
P2Y	purinergen Rezeptoren
PAR	Protease-aktivierte Rezeptoren (Protease Activated Receptor)
PC	Protein C
PCT	Thrombozytokrit

PDGF	Thrombozytenwachstumsfaktor (Platelet-Derived Growth Factor)
PDW	Thrombozytenverteilungsbreite
PE	Präeklampsie
Peak	Maximale Konzentration des gebildeten Thrombins
Pg	Plasminogen
PGI ₂	Prostaglandin I ₂ , Prostacyclin
PI3-Kinase	Phosphoinositide 3 Kinase
PLC β	Phospholipase C beta
PLT	Thrombozytenzahl,
Pm	Plasmin
PT	Prothrombinzeit
PTA	Prothrombinaktivität
PS	Protein S
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RBP4	Retinol-Binding Protein 4
RP	Remobilisierungsphase
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies (Reactive Oxygen Species)
ROTEM	Rotationsthrombolastometrie (folgende Parameter werden gemessen: CT, CFT, MCF, ML, CI), andere Variationen von ROTEM unter anderem: INTEM, EXTEM, FIBTEM
s.	Siehe
sEng	Lösliches Endoglins
sFlt-1	FMS-ähnlichen Tyrosinkinase-1 (sFlt-1)
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
StartTail	Zeitpunkt nach dem Peak, an dem Thrombinspiegel abfällt
TAFI	Thrombin-aktivierte Fibrinolyse-Inhibitor
TAT	Thrombin-Antithrombin III-Komplex

TEG	Thrombelastographie: älterer Begriff für die Thrombelastometrie (folgende Parameter werden gemessen: MA, LY30, K-Wert, R-Wert)
TEM	Thrombelastometrie: diagnostisches Verfahren zur Beurteilung der Blutgerinnungsfähigkeit und Erkennung von Blutgerinnungsstörungen. Messung folgenden Parameter: CT, CFT, MCF, Alphawinkel
TF	Tissue Faktor (Gewebefaktor)
TFPI	Inhibitor des Gewebefaktor-Signalwegs (Tissue Factor pathway Inhibitor)
TGF- β 1	(Transforming Growth Factor β 1) transformierende Wachstumsfaktor beta
t-PA	Gewebeplasminogenaktivator
Ttpeak	Ttpeak: Zeit bis zum Peak
TT	TT Thrombinzeit
TxA 2	TxA 2 Thromboxan A 2
TZP	Thrombozytopenie
μ m	Mikrometer
u-PA	Urokinase Typ Plasminogenaktivator
VTE	Venöse Thromboembolie
VELINDEX	Geschwindigkeit der Thrombinformation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schichte der Gefäßwand	2
Abbildung 2: Thrombozyten: Links diskoid, inaktive Thrombozyten, rechts aktivierte Thrombozyten mit Pseudopodien.....	7
Abbildung 3: Ausführliche Darstellung der Gerinnungskaskade	12
Abbildung 4: Virchow Trias: Hauptfaktoren für die Entstehung einer Thrombose .	18
Abbildung 5: Risikofaktoren und Mediatoren einer venösen Thromboembolie	20
Abbildung 6: Strenge HDT-Bettruhe mit Ausrichtung der Kopf und Körper im -6 Grad.....	21
Abbildung 7: Altersbedingte Veränderungen der Gerinnungskaskade.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Gerinnungsfaktoren und ihre Funktionen	8
Tabelle 2: Gerinnungsstörungen: Einteilung und Ursache.....	16
Tabelle 3: Übersicht über die anatomischen und physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft.....	23
Tabelle 4: Übersicht der Methodik der Literatursuche	32
Tabelle 5: Veränderung der Gerinnungsparameter bei langfristiger Bettruhe bei gesunden Personen unter 60 Jahre	36
Tabelle 6: Zusammenhang zwischen Altern und Gerinnungsveränderung bei Verlängerter Bettruhe.....	52
Tabelle 7: Fördernde Faktoren für erhöhtes thrombogenes Risiko in der Schwangerschaft	59
Tabelle 8: Veränderungen der Gerinnungsmarker bei gesunden Personen während einer normalen Schwangerschaft	60
Tabelle 9: Veränderung der Gerinnungsparameter bei der Präeklampsie	83

1 Einleitung und Grundlagen

1.1 Physiologie der Hämostase

Das Prinzip der Hämostase beruht auf dem Vermeiden von größerem Blutverlust bei Gefäßverletzungen und dem Begünstigen der Wundheilung. Dafür setzt der Körper wesentliche physiologische Prozesse ein, an denen die Blutplättchen, die plasmatischen Faktoren und die Gefäßwand, die aus Blutplasma und verletzten Geweben ihren Ursprung haben, beteiligt sind. Die Interaktionen zwischen diesen Komponenten stellen lokal die schnelle Abdichtung des Gefäßlecks sicher (1,2).

Die normale Hämostase besteht aus drei Schritten (3):

- Primäre Hämostase
- Sekundäre Hämostase
- Fibrinolyse

1.1.1 Endothel: Struktur und Funktion

Die Gefäßwand ist in drei Schichten gegliedert (siehe Abbildung 1). Die innerste Schicht wird Tunica Intima genannt. Sie besteht aus einem Endothel und einer dünnen Membran aus Bindegewebsfasern, die als Stratum subendotheliale bezeichnet wird. Durch die Verdickung der subendothelialen Schicht an der Grenze zur Media der Arterien wird die innere elastische Membran gebildet. Bei der Kapillare ist die Intima die einzige vorhandene Schicht. Die mittlere Schicht der Gefäßwand, auch Tunica Media oder Muscularis genannt, besitzt glatte Muskelzellen und je nach Bedarf Elastin, Proteoglykane und Kollagen Typ I und III. Sie ist für die Regulation des Gefäßtonus verantwortlich. Die äußere Schicht stellt die Tunica Adventitia dar und besteht aus lockerem Bindegewebe, das reich an Kollagen und Elastin ist. Es erleichtert die Integration der Gefäße in die umgebenden Strukturen und fungiert als Schnittstelle der Gefäßwand zur Umgebung, was für die Mechanik der Gefäße von Bedeutung ist.

Das Endothel ist ein einschichtiges Plattenepithel, welches das Innere der Blutgefäße bedeckt (4). Es stellt ein weit verbreitetes Organsystem, mit einer großen Heterogenität in Struktur und Funktion dar. Zusätzlich zu seiner wohlbekannten Funktion bei der Vermittlung des Gefäßtonus, erfüllt das Endothel eine Reihe weiterer physiologischer Funktionen wie der Transport von Blutzellen zwischen Blut und darunter liegendem Gewebe, die Permeabilität, die

Angiogenese, die Hämostase sowie die angeborene und erworbene Immunität. Die Aufrechterhaltung der Fließfähigkeit des Blutes sowie die Wiederherstellung der Blutgefäße nach Verletzung sind zwei seiner kritischen Aufgaben. Die Endothelzellen arbeiten als Minifabriken, die Moleküle herstellen, die die Gerinnung fördern und hemmen, so dass das hämostatische Gleichgewicht kontrolliert werden kann. Zum Beispiel werden Thrombomodulin, der endotheliale Protein-C-Rezeptor (EPCR), Heparan, der Plasminogenaktivator vom Gewebetyp (t-PA), der Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI), die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) und endothel spezifische Gene CD39 auf der gerinnungshemmenden Seite exprimiert, während der von-Willebrand-Faktor (VWF), Faktor VIII und der Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI) auf der prokoagulatorischen Seite ausgedrückt werden (2,5). Die Endothelzellen produzieren neben Stickstoffmonoxid, NO, ebenfalls Prostacyclin (PGI₂). Beide Faktoren haben eine direkte Hemmwirkung auf die Thrombozytenaktivierung (1). „Endothelial derived growth Factor“; subendotheliales Kollagen, Plättchen-Aktivator-Faktor (PAF), Prothrombin und Thrombin werden alle intrazellulär gefunden. Rezeptoren für Plasminogen, uPA, tPA werden im Endothel gefunden und dort aktiv sezerniert. An der Endotheloberfläche sind Proteoglykane gespeichert (3).

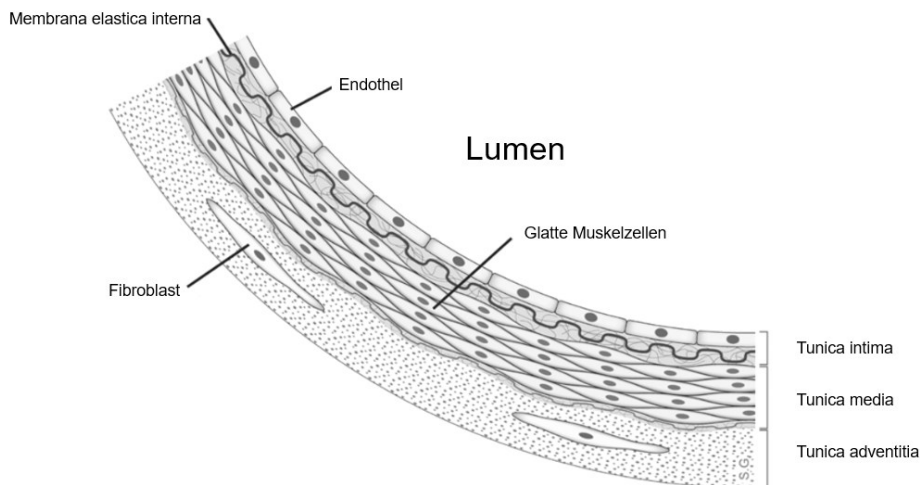


Abbildung 1: Schichte der Gefäßwand

Eigene Bearbeitung nach Ghesquiere (6). Lizenz: CC BY-SA 2.5

1.1.2 Thrombozyten: Struktur und Funktion

Ein gesunder Erwachsener besitzt im Mittel 150×10^9 bis 400×10^9 Blutplättchen pro Liter Blut zur Blutstillung. Die Blutplättchen sind als kernlose, flache Plättchen mit einem Längsdurchmesser von 1-4 μm und einer Dicke von 0,5-0,75 μm zu betrachten. Aus einem Megakaryozyten entwickeln sich durch Einschnürung 6-8 Proplättchen, von denen jedes durch intravasalen Zerfall bis zu 1000 Thrombozyten hervorbringt. Die Lebensdauer eines Blutplättchens im Blut beträgt 5-11 Tage. Anschließend werden sie in der Leber, Lunge und Milz ausgeschieden (2).

Die Blutplättchen haben eine scheibenförmige Gestalt, die durch ein Zytoskelett aus Aktin und Myosin beibehalten wird. Bei der Aktivierung verbinden sich Membranrezeptoren durch dieses Netzwerk miteinander, so dass es zu einer Formänderung der Thrombozyten, einer internen Kontraktion und schließlich zur Freisetzung ihres Granulainhalts kommt.

Das endoplasmatische Retikulum der Thrombozyten besitzt eine innere glatte Membran, die hilft Kalzium zu speichern, welches eine entscheidende Rolle bei der Auslösung der Thrombozytenaktivierung und der Produktion von Prostaglandinen und Thromboxanen spielen (7).

Als wichtigsten Zellbestandteile enthalten Thrombozyten Lysosomen und Plättchengranula in Form von Alpha Granula und elektronendichten Granula. Neben Klebstoffen (vWF, Fibronektin, Thrombospondin), Wachstumsfaktoren (TGF- β , PDGF, VEGF und bFGF) umfassen die Alpha Granula zusätzlich Gerinnungsfaktoren (Fibrinogen, Faktor V, Faktor VIII). Darüber hinaus regen aktivierte Blutplättchen spezielle Stoffwechselwege an und produzieren dementsprechend weitere Substanzen, wie zum Beispiel das zur Eicosanoide-Gruppe gehörende Gewebshormon Thromboxan A₂ und Platelet Activating Faktor (PAF), ein biochemisch hochaktives Phosphoglycerin. Elektronendichte Granula enthalten ATP, ADP, Ca²⁺, Serotonin (1)

Endotheliale Wirkstoffe wie Prostacyclin (syn. PGI₂), das die cAMP-Konzentration erhöht, und Stickoxid (NO), das die cGMP-Konzentration ebenfalls steigern lässt, gewährleisten die Stabilität von Blutplättchen bei intakten Blutgefäßen mit heiler Gefäßwand (2). Als Reaktion auf einen Stimulus, wie zum Beispiel Verletzung, Thrombinwirkung, immunologische Effekte über IgG-Antikörper werden die Thrombozyten aktiv. Sie werden mit Pseudopodienbildung und Sekretion von

granulärem Inhalt (PAF-4, PDGF, Mikropartikel) von einem Ruhezustand in einen aktivierten Zustand überführt. Nach Externalisierung der Phospholipidmembran, auch als „Flip-Flop-Phänomen“ bekannt, erfolgt die Expression von Glykoproteinrezeptoren der Klasse I, II, III, V, X auf der Oberfläche von Blutplättchen. Durch die Expression negativ geladener Phospholipidrezeptoren mit hohem Anteil an Phosphatidylserin wird die Grundlage für Ankoppeln und Aktivierung der Tenase und Prothrombinase der Gerinnung geschaffen (3).

Die Hauptaufgabe der Thrombozyten besteht darin, den Blutfluss nach vaskulären Verletzungen abubrechen. Andere Funktionen sind der Kampf gegen mikrobielle Infektionen, die Beseitigung von Entzündungen, die Angiogenese und Metastasierung von Tumoren zu unterstützen sowie die Eliminierung von Entzündungsmediatoren und Hilfe bei der Wundtherapie (7).

1.1.3 Primäre Hämostase

In dieser primären Phase der Hämostase sind die Vasokonstriktion und die Bildung des „weißen“ Thrombus sehr relevant (1). Im Anschluss auf die Endothelverletzung reagiert die Hämostase primär mit einer direkten Antwort, die nervale und humorale Regulationsmechanismen mit einer Vasokonstriktion beinhaltet. Daraus resultiert eine verminderte Durchblutung des verletzten Bereichs. An diesem Prozess sind die Blutplättchen beteiligt, die durch Adhäsion, Aktivierung, Aggregation und die Freisetzung von blutstillenden Substanzen oder Materialien den Blutverlust stoppen und einen Thrombozytenpropfs zur Abdichtung der Verletzung bilden (2,3).

Vasokonstriktion: Innerhalb der ersten Minute nach einer Verletzung binden vasokonstriktorische Mediatoren wie Thromboxan A₂, Katecholamin, von aktivierten Thrombozyten freigesetztes Serotonin und ADP an die geschädigten Blutgefäße und führen zur Verengung. Daraus resultiert, dass sich die Flussrate des Blutes verringert und dementsprechend der Blutverlust abnimmt (2).

Thrombozytenadhäsion: Bei einer Gefäßverletzung kommt es zur Anheftung der Thrombozyten an der exponierten extrazellulären Matrix (2). Je nach Tiefe der Verletzung kommen die Blutplättchen mit verschiedenen Komponenten der extrazellulären Matrix in Kontakt. Bestandteile wie Proteoglykane, Kollagen Typ IV,

Nidogen (Entactin), Laminin, Fubilin werden zugänglich. Kollagen stellt jedoch die primäre reaktiven Matrixkomponente dar, die eine Thrombozytenreaktion hervorrufen kann, wobei die Typen VI, III, und I wirksamer als Typ IV sind. Weitere Matrixkomponenten sind Laminin, Fibronektin sowie VWF (8). Die Vermittlung der Adhäsion an der subendothelialen, extrazellulären Matrix erfolgt durch Glykoprotein (GPIb) und von-Willebrand-Faktor (VWF).

Zahlreiche Adhäsionsrezeptoren wie GPIb und α_{IIb}/β_3 , α_V/β_3 , α_5/β_1 , α_6/β_1 und α_2/β_1 Integrine sind auf den Membranen der Blutplättchen vorhanden und dienen der Bindung von Blutplättchen an eine Vielzahl von Adhäsionsfaktoren, die im Plasma, auf zirkulierenden Zellen und auf exponiertem Subendothel vorhanden sind (9). Darüber hinaus haben subendotheliale Matrixproteine wie Kollagen, Fibronektin oder Laminin ihre Glykoproteinrezeptoren wie zum Beispiel GP VI und GPIa/IIa (Integrin $\alpha_2\beta_1$) bei Blutplättchen (2). GPIb gehört zu dem auf der Thrombozytenoberfläche vorhandenen Multiprotein-Komplex, der aus GPIba, GPIbb GP V und GP IX besteht. VWF stellt ein großes, multimeres Glykoprotein dar, welches im Endothel und Megakaryozyten gebildet wird. Dieses Protein ist im Plasma als Komplex mit Faktor VIII vorhanden und sorgt für dessen Stabilisierung. Seine Freisetzung aus den Speicherorganellen des Endothels (Weibel-Palade-Körpern) und den Thrombozyten wird durch Thrombin angetrieben (3).

Der aus dem verletzten Endothel freigesetzte von-Willebrand-Faktor (vWF) bindet an das exponierte subendotheliale Kollagen und gleichzeitig an der Glykoproteinkomplex GP Ib/IX/V auf der Thrombozytenoberfläche. Der vWF fungiert zusammen mit Fibronektin und Laminin als eine molekulare Brücke zwischen den Kollagenfasern und einem spezifischen Rezeptorkomplex, dem Glykoprotein Ib/IX. Die freien schwebenden Kollagenmoleküle interagieren ohne vWF als Bindungspartner direkt mit GP Ia/IIa (Integrin $\alpha_2\beta_1$) und GP VI. Die beiden Interaktionen ermöglichen das Entlangrollen der Blutplättchen an der Gefäßwand und schließlich deren Anheftung. (1,8,10)

Thrombozytenaktivierung- und aggregation: Der Aktivierung von Thrombozyten stehen viele Hindernisse entgegen, die erst nach ihrer Überwindung stattfindet. Eines dieser Hindernisse stellt die Monoschicht der Endothelzellen dar. Sie trennt physisch die Thrombozyten von den in die Gefäßwand eingebauten Agonisten, insbesondere Kollagen und von-Willebrand-Faktor (vWF). Außerdem setzen die

Endothelzellen auch PGI₂ und NO frei. Diese hemmen durch Erhöhung der cAMP und cGMP, intrazelluläre Signalereignisse, die für die Aktivierung notwendig sind. Das Protein CD30, das auf der Oberfläche von Endothelzellen vorhanden ist, führt zur Hydrolyse von ADP, der von beschädigten Erythrozyten und aktivierten Thrombozyten freigesetzt wird. Zu weiteren Hindernissen zählen die Verflüssigungseffekte des Blutes, das Vorhandensein von Thrombininhibitoren und die kurze Halbwertszeit des Blutplättchenagonisten Thromboxan A₂ (TxA₂) (11). Nach Anheftung der Thrombozyten an der verletzten Gefäßwand werden die Thrombozyten durch verschiedene Reize aktiviert. Die Bindung von GP VI an Kollagen ist der wichtigste Stimulus für die Aktivierung weiterer Thrombozyten. Die vWF-GP Ib/IX/V Interaktion sowie das zu diesem Zeitpunkt in geringen Mengen gebildete Thrombin tragen ebenfalls zur Thrombozytenaktivierung bei (1). Die dramatische Formveränderung, auch als visköse Metamorphose bezeichnet, stellt das morphologische Äquivalent der Plättchenaktivierung dar. Die glatten, scheibenförmigen Blutplättchen werden zu sphärischen Strukturen mit langen Vorsprüngen (siehe Abbildung 2), auch Pseudopodien genannt, und ermöglichen die verklumpten Blutplättchen einem verzahnten Kontakt miteinander aufzunehmen. Die Bildung von Pseudopodien wird durch die Reorganisation der Blutplättchenmembran und den Ca²⁺-induzierten Übergang von globulärem zu filamentösem Aktin ausgelöst, gefolgt von der Kontraktion der Aktin-Myosin-Komponente des Blutplättchen-Zytoskeletts.

Es werden gleichzeitig zu der Umformung der Blutplättchen Inhaltsstoffe (ADP, Serotonin) aus den elektronendichten Körnchen und Alpha-Körnchen freigesetzt. Zusätzlich werden durch die Aktivierung spezieller Stoffwechselwege andere Substanzen wie Thromboxan A₂ und platelet activating factor (PAF) gebildet, die zusammen mit ADP die Thrombozytenaktivierung hervorheben(1).

ADP wirkt als Thrombozytenagonist nach Exozytose, möglicherweise über mehrere verschiedene P₂-Rezeptoren (9). Die Wirkung von ADP und ATP über diese membrandurchlässigen purinergen Rezeptoren (P₂Y-Rezeptoren), die G_q- oder G_i-gekoppelt sind, bewirken die Erhöhung der Ca²⁺-Konzentration und die Senkung der cAMP-Konzentration. Die Wirkung von Purinen wird durch Thrombin, Adrenalin, Serotonin, Thromboxan A₂ und das sogenannte PAF verstärkt. Thrombin spaltet und aktiviert die Rezeptoren PAR-1 und PAR-4, was wiederum zur Aktivierung der G_i-, G_q-, G₁₂ gekoppelten Rezeptoren und dementsprechend zur Aktivierung von

PLC β , PI3-Kinase und den G-Proteine Rho, Rac und Rap1 führt. Dies führt wiederum zur Erhöhung der zytosolischen Calcium-Konzentration und zur Unterdrückung der cAMP-Bildung. Dieser Prozess wird durch die Unterstützung von ADP und Thromboxan A2 begünstigt.

Die Umformung der Thrombozyten sowie ADP und seiner Agonisten bewirken, dass sich die Struktur spezifischer Integrinrezeptoren oder Rezeptoren (GPIIb/IIIa) in der Thrombozytenmembran verändert und ihre Bindungsfähigkeit steigt. Nun bindet Plasmafibrinogen, sowie die Klebstoffe Fibrinogen und Thrombospondin, an diese Rezeptoren und immer mehr Blutplättchen verbinden sich untereinander, so dass es in weniger als einer Minute zur Bildung eines Thrombozytenaggregats oder weißen Thrombus führt(1,2,11).

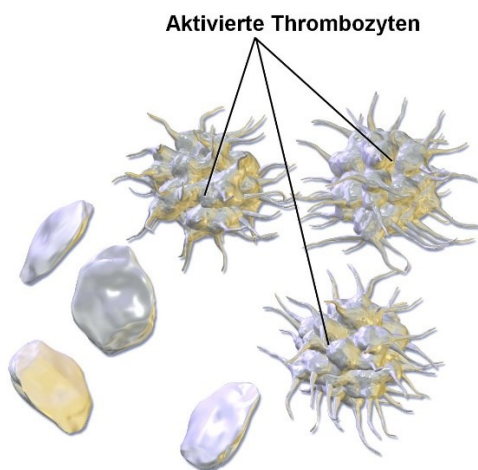


Abbildung 2: Thrombozyten: Links diskoide, inaktive Thrombozyten, rechts aktivierte Thrombozyten mit Pseudopodien

Reproduziert von Vigilius, (Blaus) (12)

Lizenz: CC BY-SA 4.0

1.1.4 Sekundäre Hämostase

Am Ende der primären Hämostase ergibt sich ein weißer Thrombus, der jedoch keine stabile Struktur hat und zum Abrutschen neigen kann. Der Zweck der sekundären Hämostase besteht darin, ein mechanisch stabiles Fibrin zu bilden. Die Entwicklung dieser stabilen Struktur aus Fibrinfäden, die auch Erythrozyten enthält und roter Thrombus genannt wird, verringert das Risiko einer gefürchteten Nachblutung.

Der rote Thrombus wird in drei wesentlichen Phasen synthetisiert:

- **Aktivierungsphase:** Die Aktivierungsphase umfasst alle Schritte der Gerinnungskaskade bis zur Thrombinbildung. Zusammen mit der Faktor Va, Phospholipiden und Kalzium bildet der Faktor Xa den Enzymkomplex Prothrombinase, der Prothrombin in Thrombin umwandelt.
- **Koagulationsphase:** Durch die Unterstützung des aktivierten Thrombins entsteht aus Fibrinogen ein noch instabiles Fibrinnetz. Ein stabiler Thrombus geht aus der Wirkung von Faktor XIII hervor, der als fibrinstabilisierender Faktor für die Bildung von kovalenten Bindungen zwischen den Monomeren sorgt.
- **Retraktionsphase:** Unter dem Zug, der sich kontrahierenden Blutplättchen verringert sich das Volumen des Blutgerinnsels und verfestigt sich. Infolgedessen verfestigt sich der Thrombus und es kommt zum mechanischen inneren Wundverschluss (1,10).

Gerinnungsfaktoren: Die Gerinnungsvorgang ist ein komplexer Prozess, der die zwei wichtigsten Hauptgerinnungswege (intrinsischer und extrinsischer Weg) kombiniert und mehrere Gerinnungsfaktoren einbezieht (siehe Tabelle1). Die Faktoren zirkulieren als inaktive Vorstufen, sogenannte Zymogene, durch die Blutbahn und werden zur Bildung von Serinproteasen aktiviert. Die Serinproteasen wirken als Katalysatoren für die proteolytische Spaltung der folgenden Zymogene in weiteren Proteasen und letztendlich die Aktivierung von Fibrinogen. Mittels römischer Ziffern sind die verschiedenen Gerinnungsfaktoren gekennzeichnet und die aktivierte Form durch ein indexiertes „a“ markiert. Zu den Serinproteasen gehören die Faktoren II, VII, IX, X, XI. Die Faktoren V, VIII, XIII zählen jedoch nicht zu den Serinproteasen. Die Bildung sowie der Abbau von den meisten Faktoren erfolgt in der Leber, wobei die Bildung der Faktoren II, VII, IX, X Vitamin-K-abhängig ist. Die Halbwertszeiten variieren im Bereich von Stunden (FVII) bis Tagen (FXIII) (13,14). Ein wichtiger Faktor ist der Gerinnungsfaktor IV, ein Calcium-Ion, das im Plasma frei zu finden ist und für die drei Gerinnungswege unentbehrlich ist (15).

Tabelle 1: Übersicht über die Gerinnungsfaktoren und ihre Funktionen

Modifiziert nach (16) | Lizenz: CC BY-SA 4.0

Nummer	Name(n)	Funktionen
I	Fibrinogen	Vorläufermolekül zur Bildung des Fibrinnetzes.
II	Prothrombin	Die aktive Form Thrombin (IIa) aktiviert die Faktoren I, V, VIII, XI und XIII.
III	Gewebefaktor, Gewebethromboplastin, Tissue factor (TF)	Als einziger nicht im Blut, sondern im subendothelialen Gewebe.
		TF und VIIa bilden mit Ca^{2+} die extrinsische Tenase, die X aktiviert.
IV	Calcium	Viele Faktoren benötigen das Calcium-Kation Ca^{2+} , um an die negativ geladenen Phospholipide der Plasmamembranen zu binden.
V	Proaccelerin	Va und Xa bilden mit Ca^{2+} und Phospholipiden den Prothrombinasekomplex, der II aktiviert.
VI	entspricht Faktor Va	
VII	Proconvertin	VIIa und TF bilden mit Ca^{2+} die extrinsische Tenase, die X aktiviert.
VIII	Antihämophiles Globulin A	VIIIa und IXa bilden mit Ca^{2+} und Phospholipiden die intrinsische Tenase, die X aktiviert.
IX	Christmas-Faktor, Antihämophiles Globulin B	VIIIa und IXa bilden mit Ca^{2+} und Phospholipiden die intrinsische Tenase, die X aktiviert.
X	Stuart-Prower-Faktor	Va und Xa bilden mit Ca^{2+} und Phospholipiden den Prothrombinasekomplex, der II aktiviert.

XI	Rosenthal-Faktor, Plasma Thromboplasmin Antecedent (PTA)	XIa aktiviert IX.
XII	Hageman-Faktor	XIIa aktiviert XI.
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor	XIIIa wandelt Fibrinmonomere in vernetztes Fibrin um.

Signalwege der sekundären Hämostase: Die sekundäre Hämostase besteht aus den folgenden Signalwegen, die in **Abbildung 3** detailliert dargestellt sind: dem endogenen Weg, dem exogenen Weg und dem gemeinsamen Weg.

- **Der endogene Weg:** Der endogene Weg ist der längere Weg der sekundären Hämostase. Zu diesem Signalweg zählen die Faktoren XII, XI, IX, und VIII, die auch als Hageman-Faktor, Plasma-Thromboplastin-Vorläufer, Christmas-Faktor bzw. Antihämophilie-Faktor A bekannt sind (15). Dieser Weg wird durch die Aktivierung von Faktor XII eingeleitet. Die Endothelverletzung ermöglicht die Freisetzung von Endothelkollagen, das in Kontakt mit Faktor XII tritt und seine Umwandlung in Faktor XIIa bewirkt. Hochmolekulares Kininogen, sowie proteolytische Enzyme wie Kallikrein und Thrombin tragen ebenfalls zur Aktivierung und Wirkung von Faktor XII bei. Anschließend folgt eine Kaskade, bei der jeder aktivierte Faktor als Katalysator weitere Faktoren aktiviert (siehe Abbildung 3). In diesem Sinne werden die Faktoren XI und IX aktiviert. Der Faktor IX gestaltet gemeinsam mit dem Phospholipid der inneren Thrombozytenmembran oder Plättchenfaktor 3 und Ca^{2+} -Ionen einen Enzymkomplex, der proteolytisch Faktor X aktiviert. Faktor VIIIa der seinerseits durch das sich ständig neu bildende Thrombin aktiviert wird, kurbelt diese Reaktion erheblich an. Faktor Xa führt schließlich zur Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin (2,13).
- **Der exogene Weg:** Die Reaktion des intrinsischen Wegs basiert auf einem spontanen, internen Defekt des Gefäßendothels, während der extrinsische Weg auf ein externes Trauma zurückzuführen ist (15). Der Koagulationsweg startet hier mit der Bildung eines Komplexes aus Phospholipiden und dem Tissue Factor. Der Tissue Factor oder auch Faktor III bzw.

Gewebethromboplastin genannt ist ein Membranprotein, das nach Läsion des Endothels zugänglich wird und welches auf Gefäßmuskelzellen oder Fibroblasten vorkommt. Der TF/Phospholipid-Komplex bindet an im Blut vorkommenden Faktor VIIa und unter Anwesenheit von Ca^{2+} -Ionen aktiviert der neue Komplex TF/FVIIa/Phospholipid den Faktor X. Um eine exzessive Aktivität des TF zu antagonisieren, setzen die Endothelzellen ebenfalls einen Hemmstoff, den „Tissue factor pathway inhibitor“ (TFPI) frei, welcher mit FX interagiert und diesen blockiert. (2). Der neu entstandene Komplex erleichtert jedoch in sehr kleinen Mengen die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin. Thrombin seinerseits aktiviert neben dem Faktor I die Faktoren V, VIII, XI und XIII, welche folglich die Bildung von positiven Rückkopplungsschleife und dementsprechend die Intensivierung der Gerinnungsaktivität fördert (1).

- **Der gemeinsame Weg:** Der gemeinsame Weg stellt den Zeitpunkt dar, an dem der extrinsische und intrinsische Weg zusammenlaufen (13). Das Startsignal ist der Faktor-X, der durch proteolytische Spaltung in Faktor Xa umgewandelt wird. Diese Spaltung des FX erfolgt unter Mitwirkung eines Tenase-Komplexes, der sich in zwei Formen gliedern lässt. Die extrinsische Form enthält die Faktoren VII, Faktor III, Ca^{2+} während der intrinsischen Form sich aus Cofaktor VIII, Faktor IX, Phospholipiden und Ca^{2+} zusammensetzt. Sobald der Faktor Xa aktiviert ist, benötigt er den Faktor V als Cofaktor um die Spaltung von Prothrombin zu Thrombin zu katalysieren. Thrombin seinerseits fördert die Aktivierung von Fibrin aus Fibrinogen und die Aktivierung der Faktoren XI, XIII und Cofaktoren V und VIII. Nach Bildung von Fibrinsträngen aus der Zusammenlagerung der Fibrinmonomere, sorgt den Faktor XIII dafür, dass ein festes Fibrinnetz aus Fibrinstränge hergestellt wird und dementsprechend den Thrombozytenpropf stabilisiert.(13).

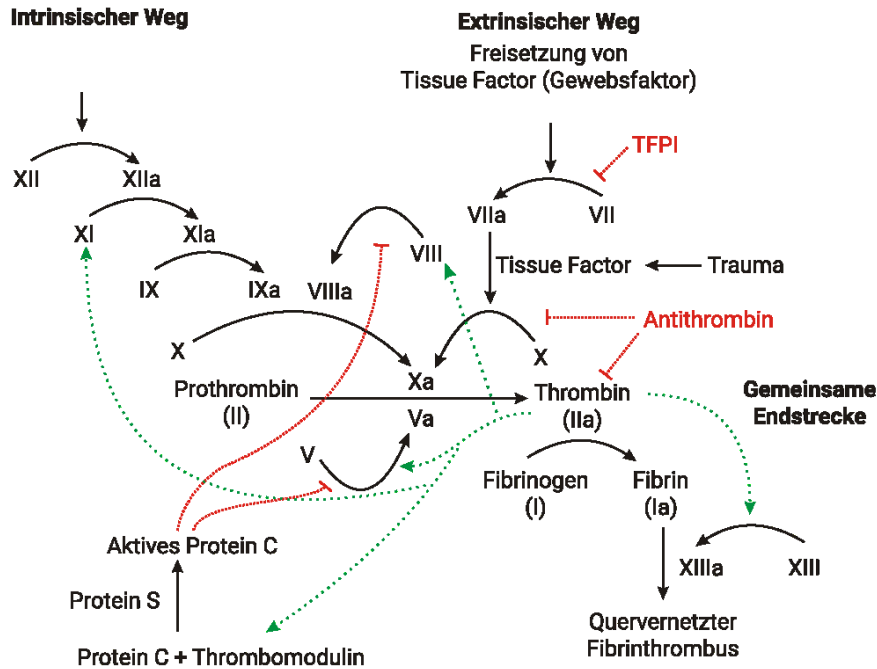


Abbildung 3: Ausführliche Darstellung der Gerinnungskaskade
 Reproduziert von Joe D (17) | Lizenz: CC BY-SA 4.0

1.1.5 Fibrinolyse und Inhibitoren der Blutgerinnung

Das fibrinolytische System stellt eine wichtige Komponente für das Gleichgewicht der Hämostase dar (3). Der Zweck der Fibrinolyse besteht darin, das Überwiegen von gebildetem Fibrin aufzulösen sowie die Gerinnungsfähigkeit zu drosseln. Das Gerinnsel, das sich nach Gefäßschädigung bildet und dieses obstruiert hat, kann wieder aufgelöst werden und somit die Durchgängigkeit des Gefäßes wiederhergestellt werden(14). Der Mechanismus der Fibrinolyse wird durch Aktivatoren, Inhibitoren und Rezeptoren reguliert. Das Plasmin zählt zu den Hauptfaktoren, welches die Fibrinolyse aktiviert(14). Plasminogen, das die inaktive Vorstufe von Plasmin ist, wird durch Tissue-Type-Plasminogen-Aktivator (tPA) und Urokinase-Type-Plasminogen Aktivator (uPA) aktiviert. Andere Proteasen wie Streptokinase, Staphylokinase und Plasmin sind auch an der proteolytischen Spaltung vom Plasminogen (Pg) in Plasmin (Pm) beteiligt (18). Darüber hinaus spielt das Kallikren/Faktor-XII-System im Rahmen der Kontaktaktivierung des endogenen Gerinnungssystems eine Rolle bei der Aktivierung von Plasminogen. (3).

Infolge körperlicher Anstrengung, Sauerstoffdefizit oder einer venösen Stauung wird die Sekretion von t-PA aus den Endothelzellen aber auch aus den Monozyten angeregt. Außerdem wird die Bindung von u-PA an seine Rezeptoren durch die Gewebereparatur mit einer Gefäßneubildung gefördert. Im Vergleich zu u-PA hat t-PA in Anwesenheit von Fibrin eine höhere Affinität für Plasminogen. Im Blut ist der t-PA zu 80% als t-PA-PAI-Komplex zu finden und er liegt dort nur in geringen Mengen als freie Form vor (1). Nach Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin erfolgt die enzymatische Spaltung des quervernetzten Fibrins in Dimere Bruchstücke durch Plasmin. Die Prüfung deren Konzentration bzw. D-Dimer Konzentration im Plasma spielt eine wichtige Rolle in der Diagnose und Verlaufskontrolle von Thrombosen sowie in der Feststellung einer Hyperfibrinolyse (2).

Um eine überschießende Fibrinolyse zu verhindern und ebenfalls die Fibrinolyse zu regulieren werden einige im Blut vorhandene Inhibitoren in Betracht gezogen. Zu den wichtigsten Hemmstoffen der Plasminaktivierung zählen Alpha2-Antiplasmin, aber auch die Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren Typ I -Typ IV, wobei der PAI-IV sehr relevant ist. (14). Ansonsten wird zusätzlich die Umwandlung von Pg zu Pm durch Protein-C-Inhibitor (PCI), Thrombin aktivierbarer Fibrinolyse-Inhibitor (TAFI), Protease Nexin 1 (PN-1) und Neuroserpin gehemmt. Neben Alpha2-Antiplasmin wird den Effekt von Plasmin zusätzlich durch Alpha2-Makroglobulin, TAFI und Serinprotease-Inhibitoren wie Antithrombin und Alpha2-Antitrypsin sowie durch Protease Nexin-1 unterdrückt (18).

Physiologische sowie pharmakologische Inhibitoren des Gerinnungssystems spielen eine wesentliche Rolle bei der Vermeidung einer überschießenden Thrombenbildung. Der wichtigste physiologische plasmatische Proteininhibitor ist Antithrombin (AT). Es wird auch Heparin-Kofaktor sowie Serpine-Inhibitor-1 (SERPIN 1) genannt. Durch die Herstellung eines stabilen 1:1 Komplexes wirkt sie Thrombin, Faktor Xa und Faktor IXa in ihrer enzymatischen Funktion entgegen. Die Ausbildung des Thrombin-Antithrombin-Komplexes (TAT) verhindert eine überschüssige Thrombinaktivierung. Die zusätzliche Hemmung von Faktors VII durch AT hat einen Einfluss sowohl auf den endogenen als auch auf den exogenen Weg der Gerinnungskaskade. Bei einem AT-Mangel besteht ein hohes Risiko für ein thromboembolisches Ereignis.

Proteine C und S gehören ebenfalls zu den physiologischen Vitamine K-abhängigen Inhibitoren n des Gerinnungssystems. Durch die Bindung von Thrombin an seinen membranständigen Rezeptor Thrombomodulin, wird Protein C in Anwesenheit von Protein S und Kalzium zu aktiviertem Protein C (APC) umgesetzt, welches die Aktivität der Faktoren Va und VIIIa bremst und die Ausschüttung von Gewebe-Plasminogen-Aktivator(t-PA) unterstützt. Als physiologische Faktor Xa-Inhibitor ist der Gewebefaktor - Pathway - Inhibitor (TFPI) zu nennen (3,19).

1.1.6 Gerinnungsprüfungen

Um Defekte des Hämostasesystems zu beurteilen, stehen verschiedene Bluttests zur Verfügung, die Auskunft über die Ursache von Störungen im Gerinnungs- oder fibrinolytischen System geben.

Defekte der primären Hämostase werden durch die Bestimmung der Blutungszeit und der Thrombozytenzahl evaluiert (2). Die Blutungszeit prüft die Thrombozytenaktivität und bewertet die von Thrombozyten benötigte Zeit zur Entstehung eines Gerinnsels. Die Zeit bis zur Blutstillung dauert normalerweise 2 bis 7 Minuten und ist bei einer Thrombozytenfunktionsstörung höher (15). Weitere Methoden wurden zur Analyse der Thrombozytenfunktion entwickelt. Während sich die Lichttransmissionsaggregometrie, Durchflusszytometrie, Impedanz Thrombozytenaggregation, Lumiaggregometrie, VeriNow-Flow, Multiple Electrode Aggregometry (MEA) auf die Thrombozytenaggregation beziehen, basieren die Tests PFA-100/200 und der globale Thrombose-Test auf der Blutplättchenadhäsion. Point-of-care Tests , die neue schnelle und einfache anwendbaren Methoden wie Thrombelastographie und Thromboelastometrie umfassen, analysiert unter Verwendung von viskolelastischen Kräften den gesamten hämostatischen Prozess unter Beurteilung der Thrombozytenfunktion (20).

Anhand von Gerinnungszeiten bzw. Thromboplastinzeit, partieller Thromboplastinzeit und Thrombinzeit können die verschiedenen Gerinnungsstörungen unterschieden werden. Die verwendeten Tests ermöglichen es gezielt zu lokalisieren, welcher Teil der Gerinnungskaskade betroffen ist. Während die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) klinisch den intrinsischen und gemeinsamen Signalweg (Faktoren II, V, VIII bis XII, XIII,

Fibrinogen) überprüft, bewertet die Prothrombinzeit (PT) den extrinsischen und gemeinsamen Weg (Faktoren II, V, VII, X, Fibrinogen). Die Thrombinzeit (TT) analysiert die Gerinnungszeit von der gemeinsamen Endstrecke beider Systeme (2). Die typischen normalen Werte der partiellen Thromboplastinzeit strecken sich von 25 bis 40 Sekunden (15). Die Thromboplastinzeit (PT) oder Prothrombinzeit wird in Quick-Prozent angegeben und bei Patient*innen mit oraler Antikoagulation in der Medikation am besten mit der standardisierten INR (International Normalized Ratio) verfasst (19). Bei nicht-antikoagulierten Patient*innen liegt der Normwert der Prothrombinzeit bei 70-100% (3). Ein normaler INR-Wert beträgt 1,0, was einem Quickwert von 100% entspricht. Bei gerinnungshemmender Therapie erfolgt die Einstellung der INR-Werte je nach Indikation zwischen 2,0 und 3,5. Bei Werten außerhalb dieses therapeutischen Bereichs wird der Therapiezweck verfälscht, wobei niedrige Werte die Chance der Senkung der Thrombosegefahr vermindert würde und hohe Werten das Blutungsrisiko erhöhen würde (1). Die Thrombinzeit oder Thrombingerinnungszeit erfasst die Zeit, die zur Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin benötigt wird. Im Labor ist diese Messung durch die Zugabe von humanem Thrombin möglich. Der Normwert variiert je nach Menge an zugegebenem Thrombin (3 NIH U Thrombin/ml < 20 s, 12NHI U Thrombin/ml < 10 s) (3). Andere Tests wie Faktor-Aktivitäts-Assays und Faktor-Inhibitor-Assays sind spezifisch für den Nachweis von Faktorenmangel, Inhibitoren oder Antikörpern. Zur Prüfung des Ablaufs der Fibrinbildung werden Reptilasezeit und unterschiedliche Fibrinogenessays angewendet (21).

1.1.7 Störung der Blutgerinnung

Eine Störung des natürlichen Gleichgewichts zwischen den prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Prozessen kann entweder zu einer Neigung zu Blutungen (hämorrhagische Diathesen) oder zu verstärkter Blutgerinnung (Thrombosen) führen. Beide Kategorien können entweder angeboren (genetisch bedingt) oder erworben sein (22,23). Die Tabelle 2 stellt die Einteilung diese Gerinnungsstörungen und deren Ursachen dar.

Tabelle 2: Gerinnungsstörungen: Einteilung und Ursache

Eigene Darstellung nach Daten aus (22–24)

Einteilung	Ursache
<p>Plasmatische Hämorrhagische Diathese (H.D)</p>	<p>Erworbenen bedingt: geringe oder gehemmte Faktorenbildung (Heparin-gabe Immunkoagulopathien, z. B. (F.-VIII-Antikörper)), Erhöhte Verbrauch der Faktoren (Verbrauchskoagulopathie), Infektionskrankheiten, entzündlichen oder degenerativen Lebererkrankungen (stark Beeinträchtigung der Bildung von Faktoren I, II, V, VII, IX und X), Vitamin-K-Mangel oder Hemmung</p> <p>Erblich bedingt: Hämophilie A/B (Faktor-VIII-/IX-Mangel), Die Von-Willebrand-Krankheit, F. I Mangel (Afibrinogenämie), F. II Mangel (Hypoprothrombinämie), F. V, F. VII, F. X, F.XI, F. XIII Mangel, Mangels an α2-Antiplasmin</p>
<p>Thrombozytäre H. D</p>	<p>Erworbene Thrombozytopenien (TZP): aplastische TZP mit reduzierter Bildung von Thrombozyten (z. B. bei Tumoren im Knochenmark, bei Strahlungsschäden oder bei Cobalamin- oder Folatmangel), thrombozytoklastische TZP durch einen erhöhten Abbau der TZ , idiopathische TZP (Morbus Werlhof), Medikamentös-allergische TZP durch Pharmaka Erworbene Thrombozytopathien: bei urämischen Patient*innen und Dysproteinämien, medikamentös bedingt wie z. B. Acetylsalicylsäure</p> <p>Angeborene thrombozytäre H. D: Bernard-Soulier-Syndrom Thrombasthenie Glanzmann-Naegeli storage pool deficiency; G3</p>
<p>Vaskuläre H. D</p>	<p>Erblich vaskuläre H.D: vonWillebrand-Jürgens-Syndroms, Purpura simplex; Morbus Osler-Weber-Rendu; Purpura Schoenlein-Henoch</p>

	erworbenen vaskuläre H.D: (Skorbut bei Vit.-C-Mangel; medikamentös vermittelte Immunreaktionen).
Thrombose	Erworbene bedingt: Übergewicht, chirurgische Eingriffe, lange Flugreisen im Sitzen, Bettlägerigkeit, die Einnahme von Ovulationshemmern („Pille“), Antiphospholipid-Syndrom, Schwangerschaft genetisch bedingt: Faktor-V-Leiden-Mutation, APC-Resistenz, Protein C- und Protein S-Mangel, Antithrombinmangel, Genmutation in Prothrombingen

HD=Hämorrhagische Diathese, Thrombozytopenien (TZP), F= Faktoren

APC=aktivierte Protein C

Thrombose: Thrombose bezeichnet den Vorgang, bei dem in Blutgefäßen Blut gerinnt und sich Gerinnsel bilden. Der Thrombus kann als Ganzes oder als aus dem Thrombus abgebrochene Teile mit Blutstrom weitertransportiert werden und an einer anderen Stelle ein anderes Gefäß verschließen. Ein solcher, verschleppter Gerinnsel wird als Embolus bezeichnet und verursacht eine arterielle oder venöse Embolie (22).

In der Pathogenese der Thrombose sind sowohl genetische als auch erworbene Risikofaktoren von Bedeutung (siehe Tabelle2). Die meisten erworbenen Faktoren wie beispielsweise Schwangerschaft, Operation oder Immobilisierung treten nur temporär auf, während die vererbten Risikofaktoren lebenslang bestehen. Die mit Thrombose-Risiko verbundenen Erbkrankheiten sind in den meisten Fällen selten. Das Risiko erhöht sich bei mehreren vorhandenen Risikofaktoren sei es genetisch oder erworben(24). Virchow identifizierte bereits im Jahr 1856 die drei entscheidenden prothrombotischen Faktoren (Virchow-Trias) darunter Schaden oder Veränderungen an der Gefäßwand, Hypozirkulation oder Stase und Veränderung der Blutzusammensetzung oder Störung der Gerinnung. (siehe Abbildung 4). Dabei variieren die dominierenden Risikofaktoren je nach Stromgebiet. Während arterielle Thrombosen nach Verletzungen des Endothels und der Einbringung Thrombogenen Materials in das Lumen entstehen (wie z. B.

Koronarthrombosen bei Einrissen atheromatöser Plaques), basieren venöse Thrombosen häufig auf primären Störungen des Gerinnungssystems (wie einem Mangel an Protein C oder S) sowie einer Verlangsamung des Blutflusses durch Immobilisierung (wie bei Bettruhe, Gipsverbänden oder Flugreisen) (22).

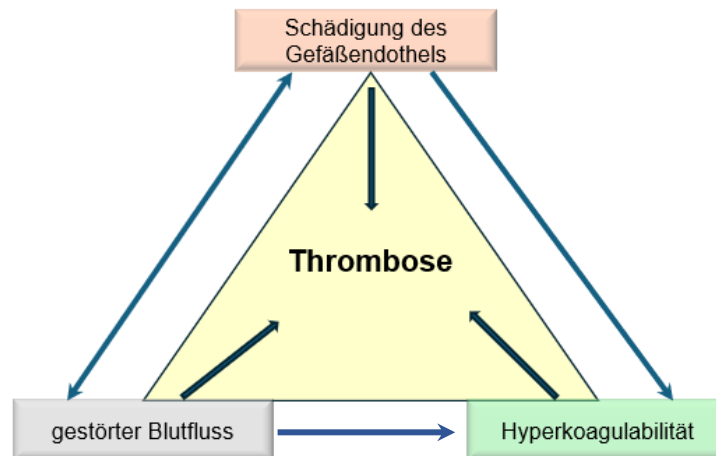


Abbildung 4: Virchow Trias: Hauptfaktoren für die Entstehung einer Thrombose (25)

Eigene Bearbeitung nach Dr. Vishalkamalesan | Lizenz: CC BY 4.0

Der häufigste vererbte Risikofaktor, der bei 20-40% der Patient*innen mit Thrombose auftritt, ist die einzelne Punktmutation im Faktor-V-Gen (G1691A) (24). Diese Mutation führt durch die Verhinderung der Bindung von Protein Ca an den Faktor Va zu einer APC-Resistenz (23) . Bei dem zweithäufigsten genetischen Risikofaktor für Thrombosen handelt es sich um eine einzelne Mutation (G20210A) in der 3'-nicht-translatierten Region des Prothrombin-Gens, die bei 6–8 % der Thrombosepatient*innen zu finden ist. Diese Führt zu keiner Beeinträchtigung der Prothrombinfunktion, aber zu einer leichten Erhöhung der Prothrombinkonzentrationen im Plasma. Hinzu kommen noch seltene genetische Risikofaktoren wie Protein C- und Protein S-Mangel, die aber das gleiche Thromboserisiko wie APC-Resistenz haben sowie der Antithrombinmangel mit einem etwa ausgeprägteren Thromboserisiko (24).

1.2 Bettruhe als Immobilisierung

Das Thema der Immobilität, welches im Alltag von großer Bedeutung ist, beinhaltet eine Vielzahl physiologischen und klinischen Aspekten. Neben der sitzenden Immobilität bei Langstreckenreisen mit Flugzeug, Auto, Bus oder Bahn und den besonderen Bedingungen der Mikrogravitation bei Weltraumflügen gehört dazu auch die Immobilität von Patient*innen im Krankenhaus, die Bettruhe halten müssen (26). Da die Weltbevölkerung altert und die Zahl der chronischen Erkrankungen zunimmt, wird Bettlägerigkeit immer häufiger(27). Dennoch bleibt eine längere Bettlägerigkeit nicht ohne Folgen für den Körper. Im Jahr 2016 wies eine Studie darauf hin, dass, bereits bei weniger als 10 Tage Bettruhe ohne Muskelbeanspruchung unterschiedliche gesundheitsschädliche Auswirkungen auftreten können (28). Eine der bedeutendsten Komplikationen bei längerer Bettruhe ist die zu VTE gehörende tiefe Venenthrombose (27,29), die vor allem bei älteren Menschen vorkommt (30,31). Die Bettruhe lässt sich weiterhin wie jeder andere häufig identifizierte Risikofaktor für Thrombose mindestens einer der drei von Virchow vorgeschlagenen Komponenten zuordnen (32) (siehe Abbildung 5). Eine Studie, die an jüngeren Männern durchgeführt wurde, bewies, dass eine einwöchige Bettruhe zu einer erheblichen Drosselung der Muskelmasse, der Kraft und der körperlichen Leistungsfähigkeit führt (28). Dies trägt zu einer Beeinträchtigung der Muskelpumpe bei, was zur Stase des Bluts führt (27).

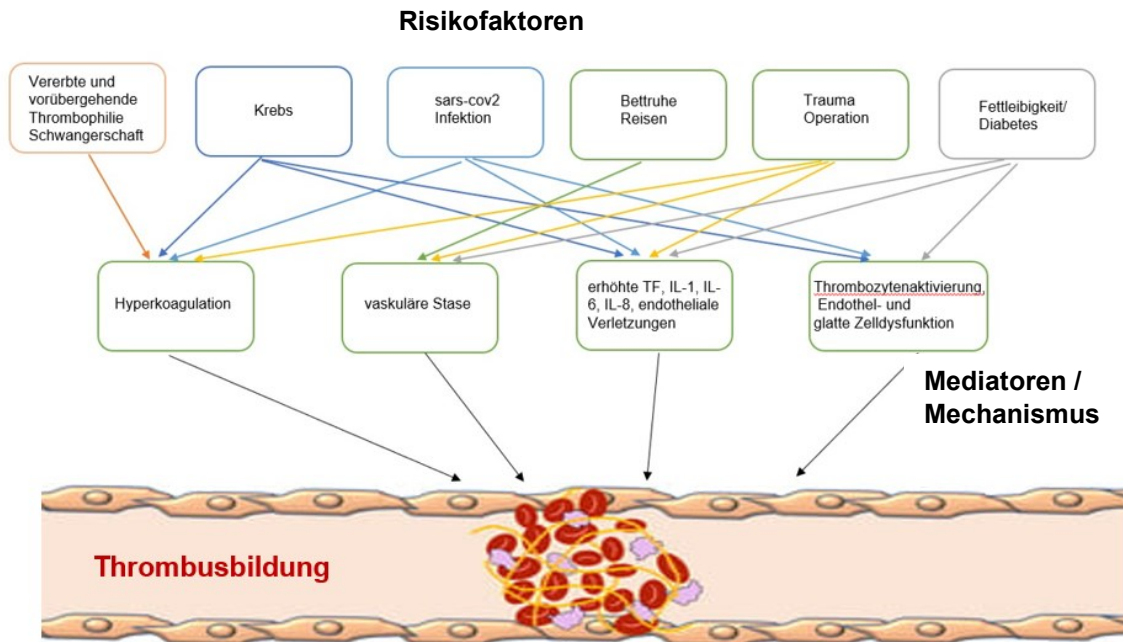


Abbildung 5: Risikofaktoren und Mediatoren einer venösen Thromboembolie (33)
Eigene Verarbeitung nach Pastori et al., Lizenz CC BY4.0

1.2.1 Betruhemodelle und Mikrogravitation

Man unterscheidet verschiedene bodengestützte Methoden, die die Bedingungen in der Mikrogravitation modellieren sowie das Muster der Körperlichen Inaktivität und Hypodynamie reproduzieren. Dazu zählen horizontale Bettruhe (HBR), Bettruhe mit Kopf nach unten (HDT), Wasserimmersion mit Kopf nach außen (WI) und trockene Immersion mit Kopf nach außen (34).

Das häufigste verwendete Betruhemodell stellt die Bettruhe mit Kopftieflage (HDTBR) dar (34,35). Dieses Modell hat sich als verlässliches Simulationsmodell für die meisten physiologischen Effekte von Raumflügen etabliert, weil es nur in begrenztem Umfang möglich ist, Forschung unter realen Bedingungen von Raumflügen durchzuführen. Somit ermöglicht dieses Modell die Untersuchung der Auswirkung der Bettruhe an gesunden Personen(26). Während der HDBR führt die strikte Einhaltung von Bettruhe zu einer starken Einschränkung der menschlichen Mobilität. Wie in Abbildung 6 dargestellt, liegt der Körper in einer geneigten Position, wobei der Kopf unterhalb der Beine positioniert ist (36). Dies kann zu einem niedrigeren Venendruck in den Beinen und sogar zu weniger Stase führen (32). Die

genutzten HDT-Winkel variieren von ungefähr 4 Grad bis 15 Grad, wobei der am häufigsten verwendete Winkel 6 Grad beträgt (34).

Ein weiteres häufig eingesetztes Modell, welches die Analyse der Auswirkungen von Inaktivität auf den menschlichen Körper ermöglicht, stellt die horizontale Bettruhe dar (HBR) dar. Diese Methode wurde bei ersten Studien zum Knochenschwund eingesetzt, da man annahm, dass dieses Modell der Inaktivität und der Minimierung hydrostatischer Effekte am besten reproduziert (37).



Abbildung 6: Strenge HDT-Bettruhe mit Ausrichtung der Kopf und Körper im -6 Grad (38)

Eigene Bearbeitung aus Moestl et al. | Lizenz: CC BY

1.2.2 Physiologische Folgen der Bettruhe für die Körpersysteme

Ein längerer Bettruhezustand kann erhebliche Auswirkungen auf Verschiedene Körpersysteme haben:

Kardiovaskuläres System: Als Folge des dauerhaften Bettruhezustands kommt es in den ersten beiden Tagen zu einer Umverteilung der extrazellulären Flüssigkeit und des Bluts in Richtung kranial, was zu einer Abnahme des zirkulierenden Plasmavolumens führt. Eine verlängerte Immobilisation im Liegen kann außerdem mit einer Verringerung des enddiastolischen Volumens und der linksventrikulären Masse, mit Änderungen der zentralen Hämodynamik, einer Zunahme der Aortensteifheit und einer verzögerten Erholung verbunden sein (39).

Eine Senkung der linksventrikulären Masse sowie des diastolischen und systolischen minutenlangen Blutvolumens führt zu einer Erhöhung der Herzfrequenz sowohl in Ruhe als auch bei körperlicher Belastung. Die systemische

Hämodynamik sowie die Funktion des Herz-Kreislauf-Systems werden durch die entstandene Umverteilung vasokonstriktorischer und pressorischer Einflüsse in den Gefäßen verschiedener Körperregionen beeinträchtigt (40). Aufgrund der während der längeren strikten Bettruhe (wie im HDBR- Modell) entstehenden Hypovolämie, der zunehmenden Vasokonstriktionsreaktion der Hirngefäße, einer Abnahme der Empfindlichkeit der Widerstandsgefäße gegenüber Vasokonstriktoren und einer Senkung der Kontraktilität des Myokards bildet sich eine orthostatische Intoleranz (36,41). Diese ist mit einer Schwächung der Baroreflex-vermittelte Anpassungen der Herzfrequenz und der sympathischen vasomotorischen Aktivität verbunden. Dementsprechend fördert diese Hypovolämie gemeinsam mit der fehlenden Vasokonstriktion die Entstehung von Stürzen und Synkopen (42).

Musculoskeletal System: Neben einer ausgeprägten Reduktion der Skelettmuskelmasse, die bereits nach sieben Tagen beobachtet wird, führt die Inaktivität zu einem starken Rückgang der Kraft und der körperlichen Leistungsfähigkeit im gesamten Körper sowie zu einer Abnahme der oxidativen Kapazität der Skelettmuskulatur (28). Die Muskelveränderungen können ebenfalls infolge von einer Dysfunktion und einer Atrophie zu einem Verlust der Mobilität führen und Stürze, wie sie bei Senioren vorkommen, begünstigen (41). Der Verlust an Muskelkraft sowie Masse und Leistung führt zu einer Beeinträchtigung der Muskelpumpe, wodurch das Pumpen des Blutes durch die Venen gestört wird (27).

Darüber hinaus wird das Knochengewebe durch eine prolongierte Bettruhe beeinträchtigt. Der Verlust von Mineralgehalt und Dichte des Schienbeinknochens (bis zu -2,6 %), der Muskelmasse der Beine (5%) sowie des maximalen Kniestreckdrehmoments (40%) und der maximalen Sauerstoffaufnahme (29%) sind bei längerer Bettruhe inaktiven Personen ausgeprägter als bei Personen unter hochintensivem Sprungtraining (43).

Endokrines System und Stoffwechsel: Längere Bettruhe führt zu einem Rückgang des Stoffwechsels mit der Zunahme der Fettmasse und einer Verringerung der Fettoxidation. Zusätzlich wird eine Senkung der Insulinsensitivität, der Glukosetoleranz sowie des Grundumsatzes und eine Zunahme der Produktion von mitochondrialer reaktiver Sauerstoffspezies beobachtet (ROS) (28).

1.3 Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft

1.3.1 Hormonelle und körperliche Veränderungen

Während der Schwangerschaft lassen sich Veränderungen der verschiedenen Organsysteme feststellen. Ein Überblick über wichtige Veränderungen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

In der Frühschwangerschaft wird das Hormon hCG, das dem luteinisierenden Hormon gleichzusetzen ist, durch den Embryo synthetisiert. HCG trägt dann zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft bei, indem es für den Gelbkörper und somit die Progesteronproduktion sorgt. In der 8. bis 10. Schwangerschaftswoche (SSW) erreicht das hCG seine höchste Konzentration, nimmt dann anschließend wieder ab und die Plazenta übernimmt die Produktion von Östrogen und Progesteron. Im Laufe der Schwangerschaft nehmen die Konzentrationen von Progesteron und Östrogen stetig zu. Zur Geburt erreicht die Progesteronkonzentration ihren Höhepunkt, während das Östrogen zu den physiologischen Veränderungen im Rahmen der Geburtsvorbereitung führt (22).

Tabelle 3: Übersicht über die anatomischen und physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft

Beteiligte Organsystem und Organen	Anatomische und Physiologische Veränderung (Zusammengestellt nach 22,44,45)
Herzkreislauf System	<ul style="list-style-type: none">↗Anstieg des HMV (bis um 50%, um 20% schon im der 8 SSW)↗Anstieg der Blutvolumens↗Herzfrequenz (10 bis 20 Schläge/min)↗erhöhten Schlagvolumens (20 % bis 30 %)↗Herzleistung (20–45 %)↘ Gefäßwiderstand↗ Plasmavolumen (30 % bis 50 %)Systolische Blutdruck (keine Änderung)

hämatologisch	<p>Anstieg ↗ Erythrozytenvolumens um 20%</p> <p>↗ Eisenbedarf aufgrund Anstieges der Erythrozytenmasse</p> <p>↗ roten Blutkörperchen um etwa 30 %</p> <p>starken Anstieges des Blutvolumens im Vergleich zur Erythrozytenzahl.</p> <p>→ Hämatokrit ↘</p>
Atemwege	<p>Atemfrequenz und FEV1: unverändert</p> <p>↘ Restvolumen,</p> <p>↗ Atemzugvolumen (bis zu 40%)</p> <p>↗ Minutenventilation (bis zu 50%)</p> <p>↘ Funktionelle Residualkapazität (bis zu 20%)</p> <p>↗ Sauerstoff (um 20%)</p>
Endokrin	<p>Beta-hCG: Stimulation der Gelbkörper zu Progesteronproduktion</p> <p>Stimulation der Eierstöcke zur Produktion von Östrogen und Progesteron bis zu 10-12 SSW</p> <p>Renin ↗ ANP ↘</p>
Niere	<p>Glomeruläre Filtrationsrate ↗ (bis zu 50%)</p> <p>Renaler Plasmafluss ↗ (bis zu 50%)</p> <p>Gesamtkörperwasser ↗ (bis zu 20 %, 75 % in der extrazellulären Flüssigkeit und 25 % im Blut)</p>
Uterus	<p>Uterus (60 auf 1000g) + Zunahme von Fötus → Dyspnoe, Harndrang, Kompression der Beckenvenen → Anstieg des Venendruckes der unteren Körperhälfte</p>

→ = führt zu, ↗ = erhöht ↘=Verringert, SSW=Schwangerschaftswoche, ANP = Atriales Natriuretisches Peptid, FEV1= forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde

1.4 Präeklampsie

1.4.1 Epidemiologie und klinische Definition

Die Präeklampsie stellt eine komplexe Störung während der Schwangerschaft dar, die durch einen erhöhten Blutdruck gekennzeichnet ist und jährlich für ungefähr 70.000 Todesfälle der Mütter und 500.000 Todesfälle des Fetus verantwortlich ist. Davon betroffen sind weltweit 5–7 % aller schwangeren Personen (46).

Bei dieser Schwangerschaftsstörung entwickelt sich neuerdings Bluthochdruck. Generell liegt ein systolischer Blutdruck von 140 mmHg oder mehr oder ein diastolischer Blutdruck von 90 mmHg oder mehr bei zwei Messungen im Abstand von mindestens 4 Stunden bei einer Person mit zuvor gemessenem normalem Blutdruck. Sie tritt am häufigsten nach der 20. Schwangerschaftswoche, oft kurz vor dem Entbindungstermin auf und ist oft mit einer neu auftretenden Proteinurie (300 mg oder mehr in 24 Stunden) verbunden. Jedoch treten bei Schwangeren mit Hypertonie keine Proteinurie auf, sondern nur Bluthochdruck und anderen Anzeichen oder Symptome einer PE, die als Diagnosekriterien von großer Bedeutung sind. Dazu zählen Thrombozytopenie, Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörung, Lungenödem sowie neu auftretende Kopfschmerzen, die sich nicht durch Arzneimittel behandeln lassen und sich nicht durch alternative Diagnosen oder visuelle Symptome erklären lassen. Bei der schweren Form der PE treten neben diesen Symptomen schwere Blutdruckwerte im Sinne von einem erhöhten systolischen Blutdruck von 160 mmHg und mehr bzw. diastolischen Blutdruck von 110 mmHg oder mehr auf (47).

1.4.2 Risikofaktoren und Pathophysiologie

Risikofaktoren

Zu den multiplen Risikofaktoren, die das Risiko zur Entwicklung der PE erhöhen, gehören unter anderem Nulliparität, Mehrlingsschwangerschaften, Präeklampsie in einer früheren Schwangerschaft, chronische Hypertonie, vorhandener Diabetes vor der SS, Gestationsdiabetes, erhöhte Thromboseneigung, systemischer Lupus

erythematodes, Body-Mass-Index vor der Schwangerschaft über 30, Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, mütterliches Alter 35 Jahren oder älter, Nierenerkrankung, assistierte Reproduktionstechnologie, obstruktive Schlafapnoe (47).

Pathophysiologie der PE

Die Pathophysiologie von PE bleibt trotz umfassender Forschung weitgehend unklar. Präeklampsie ist eine komplexe Erkrankung, deren Ursachen multifaktoriell sind. Es wurden unterschiedliche Hypothesen zu den auslösenden Mechanismen der PE entwickelt, die jeweils unterschiedliche Aspekte ihrer Pathogenese betonen. Eine der wichtigsten Hypothesen stellt das Zwei-Phase-Modell dar, das die PE als eine Erkrankung der Plazenta, die in zwei Stadien verläuft, beschreibt.

In der Frühschwangerschaft kommt es zu einer gestörten Plazentation. Es geschieht eine ungenügende beziehungsweise oberflächliche Invasion der mütterlichen Dezidua durch die Trophoblastenzellen, wobei tieferen Abschnitte der Spiralarterien nicht erreichen werden. Somit wird die Umwandlung von mütterlichen Spiralarterien in Gefäßen mit hohem Widerstand in Gefäße mit geringem Widerstand gestört und es entsteht eine Erhöhung des Gefäßwiderstands, so dass der Blutfluss in der Plazenta und die Versorgung des Fötus mit Nahrungsmittel reduziert wird (48,49). Die Verengung der Spiralarterien verursacht weiter eine höhere Anfälligkeit für Arterienentzündungen, die durch lipidbeladene Makrophagen im Lumen, fibrinoide Nekrose der Arterienwand und ein mononukleäres perivaskuläres Infiltrat gekennzeichnet sind. Dies führt zu einer weiteren Beeinträchtigung des Plazentaflusses. Darüber hinaus wird es ebenfalls vermutet, dass die Faktoren wie oxidativer Stress, abnorme natürliche Killerzellen an der mütterlich-fötalen Schnittstelle sowie genetische und Umweltfaktoren zu vermutlich Plazentafunktionsstörungen beitragen (48). Außerdem haben Genetische Prädispositionen und epigenetische Veränderungen, Einfluss auf die Anfälligkeit und den Schweregrad der PE (49).

Im Anschluss an der abnormen Plazentation folgt im späteren zweiten oder dritten Trimester, das Stadium des „Mütterlichen Syndroms“. Die Plazentahypoxie und -ischämie führt zu einer systemischen Reaktion der Mutter. Diese ist gekennzeichnet durch die übermäßige Ausschüttung anti-angiogenetischer Faktoren, wie der löslichen FMS-ähnlichen Tyrosinkinase-1 (sFlt-1) und des löslichen Endoglyns

(sEng). Diese freigesetzten Faktoren hemmen die Signalwege des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) und des Transforming Growth Factor β 1 (TGF- β 1) im Gefäßsystem. Dies führt zu einer ausgedehnten endothelialen Dysfunktion, einer reduzierten Prostazyklin- und Stickoxidproduktion, einer reduzierten Freisetzung prokoagulierender Proteine und einer systemischen Entzündung (48,49). Durch die Endotheldysfunktion wird die Gefäßpermeabilität und Gefäßreaktivität sowie das Ungleichgewicht zwischen gefäßerweiternden (NO) und verengten (Endothelin-1) Mediatoren zunehmen, was sich klinisch durch Hypertonie und Proteinurie manifestiert.

Andere Mechanismen führen zu einer Verstärkung von dem oxidativen Stress, den Entzündungen und Störungen der endothelialen Funktion. Dazu zählen mitochondriale Dysfunktion, Thrombozytenaktivierung, RAAS-Dysregulation, oxidativer Stress, Mikronährstoffmangel sowie Umweltfaktoren, insbesondere chemische Stoffe wie BPA und Phthalate, die Einfluss auf die Hormonregulation und die kardiovaskuläre Gesundheit haben (49).

2 Ziele und Zielsetzungen

Das Ziel dieser Literaturrecherche besteht darin, anhand des aktuellen Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse die Auswirkungen von besonderen Zustände bei gesunden Menschen wie zum Beispiel längere Bettruhe und normale Schwangerschaften auf die Blutgerinnung zu diskutieren, wobei ein besonderer Fokus auf die pro- und antikoagulatorischen Faktoren gelegt wird. Darüber hinaus soll analysiert werden, wie sich diese Faktoren in Krankheitssituationen, wie beispielsweise Präeklampsie, verändern.

Um dieses Ziel zu erreichen, werden folgende Zielsetzungen betrachtet:

- Zunächst werden die physiologischen Grundlagen des Hämostasesystems dargestellt. Neben dem Prozess der primären Hämostase, werden sowohl der intrinsische Weg als auch der extrinsische Weg der Blutgerinnung sowie der Prozess der Fibrinolyse erläutert.
- Anschließend werden die verschiedenen Ergebnisse aus der Auswertung der gefundenen relevanten Literatur dargestellt und kritische Analyse durchgeführt. Dabei werden folgende Fragen beantwortet:
 - Da Immobilisation und Schwangerschaft bekannte Risikofaktoren für Thrombose sind, ist dementsprechend bei längerer Bettruhe oder unkomplizierter Schwangerschaft die Entwicklung einer Thrombose bei gesunden Personen zu erwarten? Warum entwickeln sich bei nicht-erkrankten Personen trotz längerer Liegezeit oder gesunder Schwangerschaft ohne Komplikationen keine thromboembolischen Ereignisse?
 - Besteht es ein Zusammenspiel zwischen pro und antikoagulatorischen Faktoren unter dem Einfluss dieser Zustände, die in Gang gesetzt werden?
 - Wie wirken Einflussfaktoren wie beispielsweise körperliche Trainingsmodalitäten, Ernährung, Alter, Parität und Schwangerschaftsalter darauf aus?
 - Wie unterscheiden sich die Gerinnungsreaktionen zwischen gesunden jüngeren und gesunden älteren Personen sowie zwischen

gesunden schwangeren und nicht-schwangeren oder erkrankten Schwangeren Personen weiblichem Geschlecht?

- Ist die Veränderung der Gerinnungskaskade bei gesunden Menschen mit der von kranken Menschen vergleichbar? In welchem Ausmaß sind bei Personen mit Präeklampsie die pro- und antithrombotischen Faktoren zur Aufrechterhaltung des Hämostatischen Gleichgewichts gestört?

Diese Arbeit ist besonders interessant für die Prävention thromboembolischer Ereignisse und hämorrhagischer Störungen sowie für die Einleitung geeigneter gezielter Therapien für bestimmte Patient*innengruppen. Das Thema ist daher für angehende Ärzt*innen, die im Bereich der Gerinnung und/oder der Inneren Medizin arbeiten möchten, von Interesse. Insbesondere die afrikanische Bevölkerung wird von diesem Thema profitieren, da die Prävalenz tiefer Venenthrombosen (TVT) bei schwangeren und postpartalen Individuen dort quasi zwischen 380 und 448 pro 100.000 Geburten pro Jahr liegt (50) und die Forschung in diesem Bereich immer noch sehr mangelhaft ist.

3 Material und Methoden

Für eine bessere Literatursuche habe ich mein Thema „Veränderung der Gerinnung in Gesundheits- und Krankheitszustände“ neu formuliert und in drei Unterthemen eingeteilt:

- Auswirkung von längerer Bettruhe auf die Gerinnungskaskade gesunder Personen bzw. die pro- und antikoagulatorischen Faktoren gesunder Personen.
- Auswirkung einer normalen Schwangerschaft auf die Gerinnungskaskade bzw. auf die pro- und antikoagulatorischen Faktoren gesunden Personen.
- Auswirkung von Präeklampsie auf die Gerinnungskaskade bzw. auf die pro- und antikoagulatorischen Faktoren.

Die systematische Suche nach Literatur erfolgte unter Anwendung von verschiedenen elektronischen Datenbanken wie PubMed, Google Scholar und Web of Science. PubMed wurde zuerst als Hauptdatenbank für die Recherche benutzt. Die anderen Datenbanken wurde entweder ergänzend oder wenn die Recherche bei PubMed nicht erfolgreich war, angewendet. Als sekundäre Literatur wurden vor allem Bücher der Physiologie und Pathophysiologie verwendet. Das Programm „Zotero“ wurde für die Speicherung, Organisation der gefundenen Literaturen verwendet. Google wurde bei der Suche nach bestimmten Abbildungen verwendet. Für die Recherche nach relevanten Publikationen in PubMed wurden zunächst Hauptsuchbegriffe zu meinem Thema identifiziert, welche in der Tabelle 4 zu betrachten sind. Anschließend wurde nach weiteren Schlüsselwörtern oder Synonymen gesucht. Diesbezüglich wurden entweder Hauptsuchbegriffe in der MeSH-Freitextsuche eingegeben oder MeSH Datenbank aufgerufen und MeSH-Terms angeschaut. Als Hilfe wurde nach den verwendeten Schlüsselwörtern in passenden Übersichtsartikeln geschaut. Bei der Suche wurde die „Advanced Research“ Funktion verwendet. MeSH-Schlagwörter sowie freien Suchbegriffe wurden kombiniert unter Verwendung von booleschen Operatoren (AND, OR) (siehe Tabelle 4). Außerdem wurde ebenfalls die Anführungszeichen in der Wortfolge hinzugefügt um die Suche zu verfeinern und präzisieren. Daraus resultierte je nach Unterthema eine umfangreiche Anzahl von Literaturen, so dass die Anzahl reduziert werden musste. Diese erfolgte, indem nur Literaturen aus dem Zeitraum von 2013 bis 2024 selektioniert wurden. Ausnahmsweise ging ich bis zum

Jahr 2008 zurück bei der Suche nach relevanten Literaturen über die „Auswirkung der längeren Bettruhe auf die Gerinnungsmarker von gesunden älteren Personen“. Darüber hinaus wurden nur Publikationen mit Volltext, Publikationen aus Englisch, Deutsch und Französisch sowie hauptsächlich klinische Studien selektiert. Die Ausschlusskriterien in der Suche bestanden aus Übersichtsartikeln, Fallberichte, Publikationen ohne Angabe von Gerinnungsmarkern. Zudem wurden Publikationen, die erworbenen oder angeborenen Erkrankungen, Therapie, Risikofaktoren für Thrombose wie beispielsweise Operation und Trauma beinhalteten, welche das Gerinnungsprofil beeinflussen könnten, nicht berücksichtigt. Hinsichtlich gesunder Zustände, wurden Publikationen, die über anderen Körperhaltungen anstelle liegender Position berichteten, ausgeschlossen. Nach Erhalt einer reduzierten Anzahl von Literatur wurde weiterherausgefiltert, indem auf Titel und Zusammenfassung („Abstract“) geachtet wurde. Zudem wurden die Literaturverweise der relevanten gefundenen Publikationen ebenfalls durchgeprüft, um ebenfalls die davon relevanten Publikationen zu finden.

Die Suche nach Publikationen über die Veränderung der Gerinnungsparameter einer verlängerten Bettruhe bei gesunden älteren Menschen war herausfordernd. Es konnten jedoch drei Artikel gefunden werden, die einen Zusammenhang zwischen Alterung und Veränderung der Gerinnungsparameter und der Entstehung von Thrombose bei längerer Bettruhe aufzeigten.

Nach einer gesamten Prüfung und Auswahl der Literatur resultierten 31 relevante Studien, die für die definitive Verfassung dieser Arbeit ausgewertet worden sind. Diese relevanten Publikationen wurden wie folgt eingeteilt:

- Veränderung der Gerinnungsparameter durch verlängerte Bettruhe: 11
- Veränderung der Gerinnungsparameter während einer normalen Schwangerschaft: 12
- Veränderung der Gerinnungsparameter bei Präeklampsie: 8

In der Verfassung dieser Arbeit wird der Genderstern als Ausdruck von Vielfalt des Geschlechtes verwendet. Dementsprechend wird dafür geachtet, dass bei Anreden und Personenbezeichnungen nicht ausschließlich der Männlichen oder weiblichen Form eingesetzt wird.

Tabelle 4: Übersicht der Methodik der Literatursuche

Hauptsuchbegriffe	Schlüsselwörter und Synonyme	Boolesche Operatoren	Suchkombination der Synonymen
Blutgerinnung	Blutgerinnung, Hämostase, Blutgerinnungsfaktoren, Blutgerinnungsprotein, Inhibitoren der Blutgerinnungsfaktoren, Vollblutgerinnungszeit, Blutgerinnungstests	OR (oder)	Blutgerinnung OR Hämostase OR Blutgerinnungsfaktoren OR Blutgerinnungsprotein OR Inhibitoren der Blutgerinnungsfaktoren OR Vollblutgerinnungszeit OR Blutgerinnungstests
Gerinnungsstörung	Gerinnungsstörungen, Thrombophilie, Thrombose, hämostatische Störungen, Thromboembolie	OR (oder)	Gerinnungsstörungen OR, Thrombophilie OR Thrombose OR hämostatische Störungen OR Thromboembolie
Längere Bettruhe	Bettruhe, Immobilisierung, Langfristige Bettruhe, langfristige Immobilisierung in Rückenlage, Immobilisierung in Rückenlage, bettlägerige Person,	OR (oder)	Bettruhe OR Immobilisierung OR Langfristige Bettruhe OR langfristige Immobilisierung in Rückenlage OR Immobilisierung in Rückenlage OR Bettlägerige Person
Gesunde Personen	gesunde Bevölkerung, gesunde	OR (oder)	gesunde Bevölkerung OR gesunde Probanden OR gesunde Freiwillige

	Probandinnen, gesunde Freiwillige		
Schwangerschaft	Schwangerschaft, Gestation, Gravidität, Schwangerschaftstrimester, gesunde Schwangere Frauen	OR (oder)	Schwangerschaft OR Gestation OR Gravidität OR Schwangerschaftstrimester OR gesunde Schwangere Frauen
Präeklampsie	Präeklampsie, schwangerschaftsinduzierter Bluthochdruck, hypertensive Schwangerschafts- Störungen	OR (oder)	Präeklampsie OR schwangerschaftsinduzierter Bluthochdruck OR hypertensive Schwangerschafts- Störungen

Beispiele von Suchmuster:

„Bettruhe“: Suche in Pubmed

((blood coagulation OR hemostasis OR blood coagulation factors OR blood coagulation proteins OR blood coagulation factors inhibitors OR Whole Blood Coagulation Time OR Blood Coagulation Disorders OR Blood Coagulation Disorders OR Thrombosis OR Thrombophilia OR Thrombophilia OR Thromboembolism) AND (bed rest OR prolonged Bed rest OR Immobilization OR long-term Bed rest OR prolonged Bed rest OR long-term immobilization OR long-term Supine Immobilization OR Supine Bed Rest OR Bedridden)) AND (healthy volunteers OR healthy Population OR healthy Population)

Ergebnis ab 2013 :34

„Schwangerschaft“: Suche in Web of Science:

(blood coagulation OR hemostasis OR blood coagulation factors OR blood coagulation proteins OR blood coagulation factors inhibitors OR Whole Blood Coagulation Time OR Blood Coagulation Tests OR Blood Coagulation Disorders OR Blood Coagulation Disorders OR Thrombosis OR Thrombophilia OR Thrombophilia OR Thromboembolism) AND (pregnancy OR pregnancy trimesters

OR gestation OR gravidity) NOT (pregnancy complications OR high-risk pregnancy) AND (healthy pregnant women OR healthy volunteers OR healthy subjects) : insgesamt 292 , ab 2013 127, ohne Übersichtsartikel : 55

“Präeklampsie”: PubMed

(blood coagulation factors) AND (preeklampsia) : 414 (ab 2013), nach Filtern (ohne Übersichtsartikel, nur Volltext, Menschen, Artikel auf Deutsch, Englisch, Französisch 38

(“blood coagulation” OR “hemostasis” OR “blood coagulation factors” OR “blood coagulation proteins” OR “blood coagulation factors inhibitors” OR “Whole Blood Coagulation Time” OR “Blood Coagulation Tests” OR “Blood Coagulation Disorders” OR “Blood Coagulation Disorders” OR “Thrombosis” OR “Thrombophilia” OR “Thrombophilia” OR “Thromboembolism”) AND (“Pre-eclampsia” OR “pregnancy-induces hypertension” OR “hypertensive disorders of pregnancy” : 10124 (ab 2013), nach Filtern (ohne Übersichtsartikel, nur Volltext, Menschen, artikel auf deutsch, englisch, Französisch): 524

4 Ergebnisse der Literaturrecherche und Diskussion

Basierend auf dem neuen Stand der Literatur werden in diesem Kapitel meiner DA verschiedenen Studien, die sich aus meiner Recherche herausgegeben haben, dargestellt. Diese Studien veranschaulichen den Effekt von normalen und krankhaften Zuständen auf das Gerinnungssystem. Dabei wird Einerseits ein besonderes Augenmerk auf die Veränderung von pro- sowie antikoagulierenden Parameter während der verlängerten Bettruhezeitraums bei gesunden Menschen sowie bei einer normalen Schwangerschaft gelegt. Andererseits wird weiters Besondere Aufmerksamkeit auf die Umstellung der Gerinnung bei Schwangeren mit Präeklampsie als Pathologie gewidmet. Dieses Kapitel wird dann in drei Abschnitten untergliedert und in jeden Abschnitt wird anhand von Tabellen zunächst eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse aus den relevanten Studien dargestellt. Anschließend wird auf eine Beschreibungsvergleich und Diskussion auf Basis der dargestellten Ergebnisse eingegangen.

4.1 Auswirkung der verlängerten Bettruhe auf Komponenten der Blutgerinnung

Dieser Teil der Diplomarbeit präsentiert die Studienergebnisse in Bezug auf den Effekt längeren BR auf das Dynamik Gerinnungsparameter gesunden Personen. Als gesunde Personen werden in den meisten Studien Menschen bezeichnet, die keine erblichen oder erworbenen Gerinnungsstörungen in der Vorgeschichte haben. Personen mit bestimmten Erkrankungen wie Lebererkrankungen, Sepsis, koronare Herzkrankheit (KHK), Schlaganfälle, Diabetes, Hyperlipidämie, Bluthochdruck und vorherige Thrombosen sowie Schwangere Personen und Menschen unter medikamentöser Therapie wie antithrombotischen oder gerinnungshemmenden sowie hormonellen Therapien, die das Gerinnungsprofil beeinflussen können, werden ebenfalls nicht als gesund berücksichtigt. Operationen und Traumata werden in dieser Rubrik ebenfalls nicht berücksichtigt, da sie bereits Risikofaktoren für Thrombosen darstellen.

Es wird über 11 relevante Studien, die sich mit der Auswirkung verlängerter Bettruhe auf das Gerinnungssystem gesunder Personen beschäftigen, berichtet. Diese Studien werden in zwei Gruppen eingeteilt.

4.1.1 Beschreibung und Vergleich von Studienergebnissen hinsichtlich jüngerer Altersgruppe

Die relevanten gefundenen Publikationen umfassten 8 Betruhestudien, die für die meisten auf bodengestützten Experimenten basiert sind. Diese Studien haben unterschiedliche Betruhedauer und Auswertungsmethoden der Gerinnungsparameter (Thrombelastometrie, Thrombographie Standardlabortests). Die Studienteilnehmer*innen waren entweder männlich oder weiblich und jünger als 60 Jahre alt. Eine gesamte Überblick der Studienergebnisse lässt sich mit der Tabelle 5. visualisieren.

Tabelle 5: Veränderung der Gerinnungsparameter bei langfristiger Bettruhe bei gesunden Personen unter 60 Jahre

Untersucher*innen/ Jahr	Betruhe- Modalitäten	Studienpopulation: Teilnehmer*innen (N), Merkmale der Proband*innen	Ergebnisse
Venema ns- Jellema et al. (2014)	HDBR: Strikte Bettruhe in liegender Position (Kopftieflage bei -6 Grad). Untersuchungs zeit: 100 Tage (20Tage Kontrollperiode , 60 Tage BR (HDBR), 20 Tage Remobilisierung sphase(RP)	WISE-Studie: N=24 nicht rauchende weiblichen Personen, Alter zwischen 24 -und 40 J, -Einteilung in 3 Gruppe: nur BR, BR+Training (Widerstandstraining und LBNP- Laufbandübun gen im Liegen), BR +Ernährung (+ Eiweiß und freies Leucin)	→F1+2, DD, TAT-Werte: Kein Anstieg in der BR Phase →F1+2werte waren im Vergleich zu den Werten vor und nach der BR signifikant verringert. → F1+2- und TAT: Höchste Wert während BR in der Trainingsgruppe →Kein Gerinnsel nachweisbar in der US- Untersuchung, DD blieb während des Experiments unverändert.

		Concordia Studie: N=25 Männliche Personen zwischen 23 und 58 Jahren	
Haider et al. (2013)	HDTBR/6°HDT : Bettruhe mit nach unten geneigtem Kopf, 6° Kopftieflage BR-Dauer: 60 Tage Erhebung der Daten vor der BR (TAG 2), während BR (8 verschiedenen Tage Tag und nach Remobilisierung (Tag 3 (R3), Tag 6(R6) Erhebung der Daten 7 und 8 Uhr morgens	N= 24 Männliche Personen (21-45J) Einteilung in 3 Gruppen (inaktive Kontrollgruppe, Gruppe mit nur Widerstandsübungen, (RE) oder Gruppe mit Widerstandsübungen und Ganzkörpervibrationen, (RVE)	Die durch die Proband*innen angewendeten Trainingsmodalität hatten keinen Einfluss auf die Veränderung der Gerinnungs, Fibrinolyse und ROTEM- Markers Körperlich inaktive Gruppe während BR und nach der BR (Remobilisierung): Erhöhte MCF, verminderte CFT, Erhöhte ALP, Zunahme von D-Dimer, TAT, PT F1+F2 → jedoch kein Hinweis auf klinisch gefährliche Thrombotische Neigung.
Waha et al. (2015)	21 Tage Strikten Bettruhe mit 6 Grad Kopftieflagerung	N=11 Männliche Personen Alter:26 - 42,6 J 3 Gruppe: Nur Bettruhe (BR)	→Übung und Ernährung haben kein Einfluss auf Gerinnungsparameter bettlägeriger Proband*innen. Keine Verschlechterung der Blutgerinnung. Jedoch war ein erhöhtes Risiko für thromboembolische

	<p>Evaluierung der Gerinnungsparameter: 5. Tag vor Beginn der Bettruhe (BDC-5):“Ausgangswert“ Am 2,7,14,21 Tag in Bettruhephase und am 1.tag (R0) und 2.tag (R2) nach Ende von Bettruhe</p>	<p>Bettruhe mit Widerstandsvibrationsübungen (RVE) Bettruhe mit Widerstandsvibrationsübung und proteinreiche Ernährung (NeX)</p>	<p>Ereignisse in der Mobile Phase nach BR vorhanden →Keine eindeutige Beeinträchtigung der Gerinnungssystem bis zu 3 Wochen Immobilisierung →Bettruhephase:Verschiebung der Gerinnungssystem in Richtung Hypokoagulabilität in aller drei Gruppen: Peak- und Thrombinbildungsgeschwindigkeit (VELINDEX)↘, F1+2↘, FVII↘, CT-Verlängerung →Neigung zur Hyperkoagulabilität bei Wiederaufnahme des Gehens: ttPeak ↘,CT↘,F1+2↗, FVIII-Wert ↗) sowohl bei BR-Gruppe als auch in REV und NeX Gruppe</p>
<p>Cvirn et al. (2015)</p>	<p>21 Tage Strikten Bettruhe mit 6 Grad Kopftieflagerung (HDTB) Untersuchungsdauer: Phase vor der Bettruhe</p>	<p>N=11 gesunden Probanden männlichen Geschlecht Alter: 20-45 J Nicht-Raucher</p>	<p>→Neigung zur Hypokoagulabilität während der BR-Phase und zur temporärem Hyperkoagulabilität in der mobilen Phase →Bettruhephase (signifikative Unterschiede zwischen den verschiedenen gemessenen Werten im BR-phase und der Basiswerte):</p>

	(7Tage), Bettruhephase 21Tage, Erholungsphase (7Tage)		<ul style="list-style-type: none"> - Peak und VELINDEX-Werte: \searrow (in den ersten Tagen der BR) - Gerinnungszeit \nearrow - Alphawinkel: \searrow -F1 +2, und der TAT-Werte: \searrow FVII-Spiegel: \searrow (während der ersten Woche gefolgt von wiederanstieg zur Ursprungswert bis Ende der 3.Woche) →Mobile Phase: FVII \nearrow, FVIII \nearrow -TAT, F1+2: \nearrow bis zum Ausgangwert tt Peak + StartTail: \searrow Peak+VELINDEX: \nearrow
Kocherg in et al. (2022)	HBDR (-6 Grad Kopfneigung)	N=6 Männliche Personen (24-41 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> -Tendenz zum Hypokoagulierbaren Zustand in der früheren BR-Phase: -BR-Phase (Tag 2,7) + RP (Tag 7): leichte erhöhte PT-Zeit -BR-Phase (Tag 5,21): mäßig erhöhte aPTT-zeit BR-Phase (Tag 8,21): leichte Abnahme der TT-Zeit Keine Fibrinogenanstieg D-dimer verringert Außer am Tag 21 der BR-Phase , keine statistische signifikante Veränderung der PC

			<p>- Neigung zur Zunahme des prothrombotischen Potenzials in der späteren Bettruhephase und Erholungsphase</p> <p>Fibrinogen- (FBG) und Protein C: Keine statistisch signifikante Veränderung, D-Dimer- (DD): statistisch signifikant Verringerung außer am 21T, Thrombinzeit (TT): Verkürzt am Tag 8 ,21 und Tag 7 der Erholungsphase⁷.</p> <p>PT verkürzt: am 8T der BR-phase + 7T nach BR-Ende D-Dimer-Spiegel: Erreichung der Ausgangswerte am Tag 7 der Erholungsphase</p> <p>Protein C signifikant verringert am Tag 7 der Erholungsphase</p>
Kashirina et al. (2024)	HBDR (-6 grad Kopftieflage)	N= 6 freiwilligen gesunden Männliche Individuen (24 und 41 Jahren alt)	<p>↗ Konzentrationen von FGB (fibrinogen), ITIH2 and ITIH4 (inter-alpha-trypsin inhibitor schwere Ketten 2 und 4), and SerpinF2 (α2-antiplasmin) und Erhöhung weiteren Proteinkonzentrationen führen zur</p>

			Endotheldysfunktion und erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.
Arinell et al. (2017)	HBDR (21Tage, 6 Grad Kopftieflage)	N= 9 gesunden männliche, nicht rauchenden Personen (durchschnittsalter 31,0 ± 6,4 Jahre) N=13 Braunbären	keinen signifikanten Veränderungen der Thrombozytenfunktion nach 3 Wochen langfristiger BR - Die Blutplättchenaggregation bei dem Braunbären nahm um 50% ab nach 6 Monaten Winterschlafzeit Vergleich zu körperlicher aktiver Sommerzeit
Arinell et al. (2013)	HBDR (-6 Grad Kopfneigung) Betruhedauer: 2 Monate Erholungsphase: 20Tage, Phase vor BR = 20 Tage	N= 15 gesunden weiblichen Personen 2 Gruppen: Kontrollgruppe (N=8): körperlich inaktive weibliche Personen, nur BR (34 ± 4 Jahre) Übungsgruppe (N=7), Alter: zwischen 31 und 37Jahre), BR +Widerstandstraining in Rückenlage + aerobe Training	reduzierte Blutplättchenaktivierung (mit oder ohne körperliche Betätigung) während und nach der BR→ Hinweis auf reduzierte Gerinnungsneigung signifikante Senkung von P-Selektin- und PDGF-BB-Werte während der BR-phase und Erholungsphase im Vergleich zum Ausgangswert. Gleiches Ergebnis unabhängig von dem Trainingsart.

Abkürzungen: N=Anzahl der Studienteilnehmer*Innen, BR Bettruhe, RP: Remobilisierungsphase,

↗ =Anstieg , Verlängerung, ↘ = Verringerung, Verkürzung, BG Blutgerinnung, BR= Bettruhe, T =Tage, J=Jahre, VTE =venöse Thromboembolie, aPTT= partielle Thromboplastinzeit, PT= Prothrombinzeit, HDBR= head Down long bed rest = Langzeitbettruhe mit dem Kopf nach unten, ATIII=Antithrombin III, PDGF-BB: , FBG=Fibrinogen, PC= Protein C, DD = D-Dimer, TT=Thrombinzeit, ITIH2 ,ITIH4= inter-alpha-trypsin Inhibitor schwere Ketten 2 und 4, SerpinF2 = α 2-antiplasmin, F1 +2= Prothrombin 1+2, TAT=, FVII= Faktor7, FVIII=Faktor 8, Peak =maximale Konzentration an gebildetem Thrombin, ttPeak= Zeit bis zum Peak, StartTail= Zeitpunkt nach der Peak, an dem Thrombinspiegel abfällt, Peak= Maximale Konzentration für Thrombinformation, VELINDEX= Geschwindigkeit der Thrombinformation, ETP = endogen Thrombinpotential, CT = Gerinnungszeit =Zeit von Beginn der Messung bis zur Beginn der Fibrinbildung, MCF=maximale Gerinnungsfestigkeit, CFT=, Zeit von Beginn der Thrombusbildung bis zum Zeitpunkt der Erreichung der Thrombusfestigkeit von 20 mm, Alphawinkel: Kinetik der Bildung und Vernetzung des Fibrins, US = Ultraschall-Untersuchung,

Arinell et al. (2013): Sie forschten über die Auswirkungen einer 60-tägigen Bettruhe bei -6 Grad Kopftieflage auf die Thrombozytenfunktion von jungen, gesunden, erwachsenen weiblichen Personen, indem sie die Plasmakonzentration von Thrombozytenaktivierungsmarkern (P-Selektin und PDGF-BB) bestimmten. Die Teilnehmer*innen wurden zufällig in Gruppen aufgeteilt. Die Kontrollgruppe bestand aus weiblichen Individuen, die streng körperlich inaktiv waren, während die Übungsgruppe Widerstandstraining in Rückenlage sowie aerobes Training absolvierte. Die Untersucher*innen belegten, dass eine langfristige Immobilisierung unabhängig von der Trainingsart eine Herunterregulierung der Thrombozytenaktivierung hervorrief, was auf ein erniedrigtes Thromboserisiko während der Bettruhe bei gesunden Personen hinweist. P-Selektin- und Plättchenbasierter Wachstumsfaktor (PDGF-BB) Werte waren während der Bettruhe sowohl in der inaktiven Gruppe als auch in der Trainingsgruppe im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikant erniedrigt. Sie blieben ebenfalls während der 8-tägigen Erholungsphase in beiden Gruppen reduziert. Angesichts der Thrombozytenzahl blieb diese während der Bettruhe unverändert. Die

Autor*innen spekulierten, dass die Modalität des Trainingsprogramms (akute oder längere Trainingsdauer, Intensität, Sportart) sowie die Dauer der Bettruhe die Ergebnisse beeinflusst haben könnten. In den ersten acht Tagen der Erholungsphase wurde ebenfalls eine verminderte Gerinnungsneigung festgestellt (51), jedoch wurde in der Studie nicht erwähnt, ob sich dies in den restlichen Tagen verändert hat. In dieser Studie erfolgte die Untersuchung mit den Probanden*innen weiblichem Geschlecht und die Untersuchungsdauer war 60 Tage während bei der anderen Studie von Arinell et al. (2017) und der späteren Studie männliches Geschlecht hatten und die Untersuchungsdauer 100 Tage war.

Haider et al. (2013): Ihre Studie basierte auf die Analyse der Veränderung von hämostatischen Parameter bei 24 gesunden Personen männlichen Geschlecht (21–45 Jahren), die sich 60-tägige Bettruhe unter simulierter Mikrogravitation (6 Grad Kopf-Abwärts-Neigung) mit und ohne Absolvierung Trainingsregimen unterzogen. Drei Gruppen von Bettruhe-Proband*innen wurden untersucht (Nur Bettruhe als Kontrollgruppe, Bettruhe kombiniert mit nur resistive Übung und Bettruhe in Kombination mit resistiver Übung mit Ganzkörpervibration). Nach Messung wichtiger Gerinnungsparameter anhand Standardmethoden und ROTEM-Thrombelastometrie vor, während und nach langfristiger Bettruhe, fanden die Untersucher*innen keine signifikative Veränderungen der Markers zwischen den Gruppen. Jedoch wurde bei der Kontrollgruppe, die keine Trainingsprogramm absolvierte, signifikante Veränderungen bei mehreren Thromboelastometrie Parametern über den gesamten Zeitverlauf festgestellt. Es zeigte sich aus der FIBTEM-Analyse eine Erhöhte maximale Gerinnungsfestigkeit (MCF) und aus der EXTEM-Analyse eine erhöhte Alpha-Winkel und eine verminderte Gerinnungszeit (CFT). Außerdem nahmen D-Dimer, TAT, PT F1+F2 während der BR zu. Diese Parameter blieben ebenfalls in der Remobilisierungsphase erhöht. Diese im Laufe des Experimentes beobachtete Parameter erreichen jedoch nicht die erwartete Werte für ein Hinweis auf intravaskuläre Thrombusbildung. Die Trainingsinterventionen zeigten keinen Einfluss sowohl auf die Gerinnung und Fibrinolyse als auch auf alle ROTEM®-Parameter. Bei der beiden Trainingsgruppe ergab sich nach Vergleich der Gerinnungsparameter (maximalen Gerinnselfestigkeit (MCF), Gerinnselformierungszeit (CT) und Alpha Winkel) aus der ROTEM-Analyse vor und nach der 60-tägigen BR keine signifikanten Unterschiede,

was auf keine gesteigerte Thrombinbildung hindeutete. Die Autor*innen vermutete, dass die im Laufe der Studie beobachteten deutlich begrenztes Blutvolumen der Anzahl von beurteiltem Parameter limitiert haben könnten (52).

Venemans-Jellema et al. (2014): Sie untersuchten die Auswirkungen einer persistierenden hohen Hypoxie sowie einer langanhaltenden Immobilisierung (HDBR) in Rückenlage auf die Blutgerinnungsmarker gesunder Personen. In der WISE-Studie unterzogen sich 24 gesunde Proband*innen weiblichem Geschlecht einer 60-tägigen kompletten Bettruhe in liegender Position mit Kopftieflage bei -6 Grad. Die Proband*innen wurden zufällig in drei Gruppen unterteilt (siehe Tabelle 5). In der Concordia-Studie wurden bei 25 Personen männlichen Geschlecht unter Bedingungen mit reduziertem Sauerstoffpartialdruck die Gerinnungsfaktoren über einen Zeitraum von sechs Monaten regelmäßig überwacht. Die Studienergebnisse zeigten, dass sowohl eine langandauernde Hypoxie als auch eine Immobilisierung in liegender Bettruhe keinen Einfluss auf die Blutgerinnungsaktivierung hatten, was sich durch einen fehlenden Anstieg der F1+2- und TAT-Spiegel während der Bettruhe-Phase im Vergleich zu den Werten vor und nach der Bettruhe-Phase widerspiegelte. Zudem blieb D-Dimer während und nach der Bettruhe unverändert und die Ultraschalluntersuchungen zeigten keine Gerinnselbildung, die auf Venenthrombose hinweisen würde. Darüber hinaus waren die höchsten Werte von F1+2 während der Bettruhe nur in der körperlich aktiven Gruppe zu finden. Die Autor*innen schlussfolgerten dementsprechend, dass weder die Immobilisierung noch Hypoxie allein zur Aktivierung der Blutgerinnung ausreichten, sondern eine Kombination mit einem Trainingszustand notwendig war. Sie spekulierten, dass durch das Training erzeugte Muskelbewegungen eine gewisse Aktivierung bzw. die Bildung von Thrombin während der Bettruhe begünstigen könnten. Außerdem nahmen sie an, dass die Abnahme der Gerinnungsaktivierung auf verschiedene Faktoren zurückzuführen war. Einerseits förderte die Haltungsänderung von der stehenden in die liegende Position keine Behinderung des Blutflusses, wie sie beispielsweise in der sitzenden Position zu beobachten war. Andererseits konnte eine 6 Grad geneigte Kopftieflage eine Senkung des Venendrucks in den Beinen und eine Reduzierung der Stase hervorrufen (53).

Cvirn et al. (2015): Anhand von Standardlabormethoden sowie hochsensitiven labormedizinischen Spezialverfahren, darunter die kalibrierte automatisierte Thrombographie (CAT) und die Thrombelastometrie (TEM), untersuchten sie den Einfluss von Bettruhe auf den Gerinnungsstatus von elf ausgewählten gesunden, normalgewichtigen männlichen Personen, die einer strengen Bettruhe mit 6 Grad Kopftieflagerung unterzogen wurden. Die Studienteilnehmer*innen wurden in drei Gruppen eingeteilt. Diese Studie beschäftigte sich jedoch nur mit der inaktiven Gruppe oder Kontrollgruppe.

Sie zogen aus ihrer Untersuchung das Fazit, dass während der Bettruhe eine Tendenz zur Hypokoagulabilität zu beobachten war. Jedoch fanden sie heraus, dass sich das Gleichgewicht der Hämostase mit der Wiederaufnahme des Gehens in Richtung Hyperkoagulabilität verschob. Dieser temporäre hypokoagulierbare Zustand während der Bettruhe-Phase ließ sich durch eine signifikante Abnahme der maximalen Konzentration (Peak) und der Geschwindigkeit der Thrombinformation (VELINDEX) nach Vergleich der gemessenen Werte zwei Tage nach und fünf Tage vor der Immobilisation nachweisen. Zudem wiesen die Auswertung der Thrombelastometrie-Messungen eine eingeschränkte Bildung von Gerinnseln auf, was sich in deutlich verlängerter Gerinnungszeit (CTs) und verringertem Alphawinkel äußerte. Außerdem zeigte sich eine abgeschwächte Gerinnungsaktivierung, die sich durch eine signifikante Senkung von F1+2 und der TAT-Werte im Vergleich zu den Ausgangswerten widerspiegelte. Der FVII-Spiegel verringerte sich deutlich während der ersten Woche der Bettruhe und normalisierte sich wieder Ende der dritten Woche.

Im Gegensatz zur Bettruhephase war die Remobilisationsphase durch eine höhere Neigung zur Hyperkoagulabilität gekennzeichnet. Es ließ sich eine schnelle Erreichung der Spitzenwerte für Thrombin und ein rasches Verschwinden des Thrombins aus dem Plasma beobachten, was sich in einer signifikanten Verkürzung von t_{peak} und StartTail an den Tagen R0 und R2 widerspiegelte. Außerdem stiegen Peak und VELINDEX in dieser Phase signifikant wieder an. Dazu kam es noch zu einer Verkürzung der CT-Werte, was mit einer raschen Formation eines Fibringerinnsels einherging. Darüber hinaus stiegen F1+2 sowie TAT wieder an, was auf eine verstärkte Thrombinbildung hinweist. FVII und FVIII nahmen ebenfalls im Vergleich zum Ausgangswert wieder zu.

Angesichts der Veränderungen des Spiegels der Gerinnungsparameter (wieder Rückkehr zu den Ausgangswerten gegen Ende der Bettruhe) wurde von den Untersucher*innen eine Anpassung des Hämostasesystems an die Bedingungen der Bettruhe vorgeschlagen. Den Autor*innen zufolge waren die beobachtete Tendenz zur Hypokoagulabilität des Hämostasesystems während der Immobilisation und zur Hyperkoagulabilität während der Mobilisation durch verschiedene Mechanismen zurückzuführen. Erstens ist in liegender Position der orthostatische Druck in Venen und Arterien geringer im Vergleich zur aufrechten Lage, was zu einer Reduktion der auf die Gefäßwand wirkenden Scherspannung und somit zur verminderten Gerinnungsaktivierung führt. Zweitens verursacht die Rückkehr in die aufrechte Position nach drei Wochen einen Blutstau und damit einen Anstieg des hydrostatischen Drucks in der unteren Körperhälfte. Die daraus resultierende Erhöhung des auf die Gefäßwände wirkenden pulsierenden Drucks und der Scherspannung führt einerseits zu einer erhöhten Produktion gerinnungsfördernder Substanzen aus dem Gefäßendothel, darunter Gewebefaktor (TF) und von-Willebrand-Faktor (VWF), die Hyperkoagulabilität begünstigen. Andererseits begünstigt diese endotheliale Scherbelastung durch die eNOS-Aktivierung eine erhöhte NO-Produktion. Durch die gefäßdilatierenden, thrombozytenaggregationshemmenden, gerinnungshemmenden und entzündungshemmenden Effekte des NO wird diese Verschiebung zur Hyperkoagulabilität in der Remobilisierungsphase begrenzt und ist nur temporär vorhanden(29).

Waha et al. (2015): Sie kamen im gleichen Jahr zu ähnlichen Ergebnissen wie Cvirn und Kolleg*innen. Sie beschäftigen sich jedoch mit der Veränderung von Markern des Gerinnungssystem bei freiwilligen gesunden und normalgewichtigen Personen männlichem Geschlecht, die sich eine 21-tägige strikte Bettruhe unter simulierter Mikrogravitation (6 Grad Kopf-Abwärts-Neigung) unterzogen hatten und Gegenmaßnahmen (Resistive Vibrationsübungen, Eiweißreiche Ernährung) zu der negativen Auswirkung längerer Immobilität ergriffen hatten. Die Studie wurde in 3 Kampagnen von jeweils 35 Tagen (7 Tage ambulante Phase vor BR, 21 Tage BR-Phase, 7 Tage Remobilisierungsphase) durchgeführt. Drei Gruppen von Bettruhe-Proband*innen wurden untersucht (Nur Bettruhe als Kontrollgruppe, Bettruhe + Übung mit resistives Vibrationstraining (RVE-Gruppe) und Bettruhe mit

Trainingsprogramm und proteinreiche Nahrungsergänzung (Nex-Gruppe)). Anhand der Thrombographie, der Thrombelastometrie, und Standardlabormethoden wurden die Hämostaseparameter (Prothrombinfragment 1+2 (F_{1+2}), Thrombin/Antithrombin-Komplex (TAT), Prothrombin (FII), FVII, FVIII sowie Gewebe-Plasminogenaktivator (t-PA)) beurteilt. Den Studienergebnissen zufolge, zeigte sich eine Neigung der Hämostaseparameter zu einem Hypokoagulierbaren Zustand sowohl bei inaktiven Proband*innen (BR-Gruppe) als auch bei Proband*innen, die Gegenmaßnahmen (RVE-, NEX-Gruppe) ausgesetzt waren. Diese ließ sich an die signifikante Abnahme der Spitzewert und Thrombinbildungsgeschwindigkeit (VELINDEX), die Verlängerung der Gerinnungszeiten sowie eine Senkung von Faktoren FVII und Prothrombinfragment F_{1+2} in aller Gruppen betrachten, was mit einer reduzierten Thrombinformation sowie Senkung der Gerinnungspotenzial einherging.

Im Gegensatz dazu, zeigte sich in aller Gruppe während der Phase der Wiederaufnahme der Gehfähigkeit eine Tendenz zur Verschiebung des Gerinnungssystems in einem prothrombotischen Zustand. Diese ließ sich durch die signifikante Verkürzung der Gerinnungszeit und Verringerung von ttPeak und Starttail im Vergleich zum Ausgangsmessungen sowie eine Erhöhung von F_{1+2} , FVIII-Wert in allen drei Gruppen beobachtet. Die maximale Konzentration und Geschwindigkeit der Thrombinbildung waren in den Nex- und Kontrollgruppen im Vergleich zum Ausgangswert deutlich höher. Bemerkenswert war, dass TAT-Werte nur bei inaktiven Proband+innen während der Bettruhe signifikant reduziert war, während TAT werte sich nicht in der RVE- und der NeX-Gruppe während Bettruhephase und Wiederaufnahme der Gehfähigkeit veränderte. Dies hindeutete, dass die während der Bettruhe durchgeführten Gegenmaßnahmen die Gerinnung nicht verschlechterte(54).

Arinell et al. (2017): Sie zeigten, dass eine längere Bettruhezeit allein keinen Einfluss auf die Gerinnung hat und stehen im Einklang mit anderen Studien (Venemans et al.). Sie forschten über den Effekt längerer körperlicher Inaktivität auf die Blutplättchenfunktion. Diesbezüglich zogen sie zwei Untersuchungsgruppen in ihre Studie ein. Die erste Gruppe bestand aus neun gesunden, nicht rauchenden Männlichen Personen (Durchschnittsalter $31,0 \pm 6,4$ Jahre), die sich 21-tägiger strenger Bettruhe mit geneigtem Kopf nach unten (-6 Grad, 24 Stunden lang) unterzogen. Die zweite Gruppe bestand aus 13 Braunbären, die einmal während

der inaktiven Winterschlafszeit und wieder während der aktiven Sommerzeit gefangen wurden. Die Thrombozytenfunktion wurde mittels Mehrelektroden-Thrombozytenaggregometrie gemessen. Die Auswertung der erhobenen Werte aus den verschiedenen Impedanz-Aggregometrie-Tests (ADP-, ASPI-, PAR- und Kollagen) zeigte, dass es bei den männlichen Studienteilnehmer*Innen nach drei Wochen längerer Bettruhe keine signifikanten Veränderungen in der Blutplättchenaggregation zwischen dem Ausgangswert und dem Wert nach Beendigung der Bettruhe gab, was auf keine erhöhte Gerinnungsneigung bezogen auf Thrombozyten hinwies. Im Gegensatz dazu resultierte nach sechs Monaten Winterschlaf mit körperlicher Inaktivität bei den Braunbären während der Winterschlafszeit eine Abnahme um die Hälfte der Blutplättchenaggregation im Vergleich zur Sommerzeit. Die Autor*innen begründeten ihre Ergebnisse durch die Unwirksamkeit der Katecholamine bei verlängerter Bettruhe. Denn eine kürzere Bettruhe-Dauer (45 Minuten) führt zu einer Abnahme der Ausschüttung von Plasmakatecholaminen, wodurch die Thrombozytenaggregation vermindert wird. Eine aufrechte Körperhaltung verursacht jedoch eine Aktivierung der Alpha-2-Adrenorezeptoren durch einen Anstieg der Katecholaminspiegel, was die Thrombozytenaggregation begünstigt. Die Kälte könnte eine wichtige Rolle bei der Prävention thromboembolischer Ereignisse bei inaktiven Individuen spielen(55).

Kochergin et al. (2022): Sie forschten ebenfalls über den Einfluss von einer 21-tägigen Bettruhe unter simulierter Mikrogravitationsbedingungen (Am Rücken liegend, -6 Grad Kopf-Abwärts-Neigung) auf das Hämostasesystem. Die sechs gesunden Männer in jungen Erwachsenen im Alter von 24 bis 41 Jahre führten keine Gegenmaßnahmen wie Sport und Ernährung, sondern erhielten an den Tagen 3,5 und 8 über eine Maske eine zweistündige reine normobare Sauerstofftherapie im Sinne einer simulierten Vorbereitung für den Weltraumausflug. Sieben Tage vor Beginn des Experiments sowie am Expositionstage 2,5,8,21 und am 7.Tag der Erholungsphase erfolgte die Bestimmung der Plasmaspiegel von Gerinnungs- und Fibrinolyse Parameter (Thrombinzeit (TT), Prothrombinzeit (PT), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Fibrinogen- (FBG) und D-Dimer-(DD)Konzentrationen sowie Protein C-Aktivität (PC)). Aus der Analyse der Dynamik der Parameterwerte des Hämostase System resultierte eine minimale Änderung der plasmatischen Parameter des Hämostasesystems, die eine Neigung zu Hypokoagulierenden

Zustand in der früheren Bettruhephase und eine Tendenz zur Zunahme einer prokoagulierenden Aktivität ab der zweiten Woche der Bettruhe bis zu ihrem Ende sowie während der Erholungsphase zeigen. Die Abnahme des prokoagulatorischen Potenzials zeigte sich dadurch, dass im Vergleich zu der Ursprungswert, der Prothrombinzeit an den Tagen 2 und 5 des Experiments leicht und der aPTT-zeit an den Tagen 5 und 21 mäßig verlängert waren. Zusätzlich war der D-Dimer-Spiegel in allen Untersuchungszeitpunkten, mit Ausnahme den letzten Tag der Bettruhephase signifikant erniedrigt. Es ließ sich ebenfalls keine eindeutige Veränderung von Fibrinogen als auch Protein C Aktivität während der Bettruhephase zeigen. Darüberhinaus waren die Prothrombinzeit leicht am Tag 8 der Bettruhephase sowie am siebten Tag nach Beendigung der Bettruhephase signifikant verkürzt. Die Thrombinzeit war ebenfalls am Tag 8, 21 der Bettruhephase und 7 Tage danach leicht verkürzt. Der D-Dimer-Spiegel erreichte am siebten Tag der Erholungsphase wieder die Ausgangswerte. Erst am siebten Tag nach Beendigung des Bettruhephase war die Aktivität von Protein C signifikant verringert.

Die Tatsache, dass nach zwei Tagen eine Neigung zur Hypokoagulation zu beobachten war, lag an der verringerten körperlichen Aktivität und deren Einfluss auf die rheologischen Parameter des Blutes. Die Hypodynamie verursachte eine Umverteilung des Blutes, die zu einer reduzierten Blutflussgeschwindigkeit führte. Diese verminderte Blutflussrate förderte die Entwicklung der Interaktion zwischen den Molekülen der hämostatischen Faktoren sowie die Bildung von Komplexen und beeinflusste ebenfalls die Geschwindigkeit der enzymatischen Reaktionen der Blutgerinnung, wobei die Intensität der Aufnahmeprozesse des Substrats und des Abtransports des Produkts verringert wurden. Der Autor*Innen spekulierten, dass sich infolge der Umverteilung des Blutes eine akute Adaptationsperiode bis zum achten Tag gegeben hatte, was die Veränderungen der Gerinnungsparameter erklären könnte. Diese stabilisierten sich am Ende der Adaptationszeit, was sich an den reduzierten D-Dimer-Werten widerspiegeln ließ. Darüber hinaus verbanden die Autor*innen die Hyperkoagulabilität mit einer Schädigung des Gefäßendothels und der damit verbundenen erhöhten Anzahl der zirkulierenden Endothelzellen. Dementsprechend kann es zu einer reduzierten Synthese von antikoagulatorischen Substanzen (Heparansulfat, Thrombomodulin, Stickstoffmonoxid, endotheliale Protein-C-Rezeptoren) kommen, welche kombiniert mit einer reduzierten Kompensationsfähigkeit der vaskulär-plättchenbasierten Hämostase zu einem

erhöhten prothrombotischen Zustand führen kann. Sie überlegten auch, ob die Anwendung von normobarem oder hyperbarem Sauerstoff bei Proband*innen in den Experimenten das Gleichgewicht des Hämostasesystems beeinflussen könnte (56).

Kashirina et al. (2024): Sie untersuchten die Auswirkungen von 21-tägiger Bettruhe mit einem Neigungswinkel von -6 Grad in Kopftieflage auf das Herz-Kreislauf-System. Sie analysierten anhand proteomischer Verfahren die Proteinzusammensetzung des Blutplasmas von sechs freiwilligen, gesunden Männlichen Individuen (24 bis 41 Jahre alt) und identifizierten 25 Proteine, die eine signifikante Änderung in ihrer Zusammensetzung aufwiesen. HBDR führte zu einem Anstieg der Konzentrationen von 17 Proteinen, die am Komplementsystem, der Gerinnungskaskade, der Thrombozytendegranulation, der Fibrinolyse, der Akute-Phase-Reaktion und dem Lipidtransport beteiligt sind und eine wichtige Rolle in der Regulation der Endothelfunktion und der Entwicklung von Entzündungen spielen. Parallel dazu kam es bis zum Ende des Experiments zu einer signifikanten Abnahme der Konzentrationen der übrigen acht Proteine, die mit verschiedenen Prozessen wie dem Umbau des Zellzytoskeletts, der Aminosäurebiosynthese, der Glykolyse, dem Hämokatabolismus und dem Sauerstofftransport in Verbindung stehen. Während des Untersuchungszeitraums wurde eine Zunahme der Spiegel von FGB (Fibrinogen), ITIH2 und ITIH4 (Inter-alpha-Trypsininhibitoren der schweren Ketten 2 und 4) und SerpinF2 (α 2-Antiplasmin) beobachtet, was auf eine erhöhte Gerinnungsneigung bei gesunden bettlägerigen Proband*innen hinweist. Bemerkenswerterweise führte HBDR zu einem Anstieg anderer Proteine, unter anderem RBP4, APOB, was auf eine erhöhte Cholesterinablagerung in den Gefäßen und eine endotheliale Dysfunktion hindeutet, was zusammen mit der erhöhten Gerinnungsneigung zu einer Prädisposition für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen kann (57).

4.1.2 Beschreibung und Vergleich von Studienergebnissen hinsichtlich älterer Altersgruppe

Das Alter ist ein wichtiger Faktor bei der Entstehung von thromboembolischen Ereignissen. Während die Inzidenzrate von VTE bei Kindern selten ist, scheint sie

bei Patient*innen im Alter von 65 Jahren und darüber dreimal höher zu sein als bei Patient*innen im Alter von 45 bis 54 Jahren. Mit dem Altern kommen jedoch verschiedene Faktoren hinzu, die dieses Risiko erhöhen. Dazu gehören Komorbiditäten wie zum Beispiel Krebserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronische obstruktive Lungenerkrankungen, und neurologische Beeinträchtigungen mit Paresen oder Lähmungen. Außerdem begünstigt die Kombination von Alter mit anderen Faktoren wie Adipositas und reduzierter körperlicher Aktivität die Entwicklung einer leichten systemischen Entzündung, die in der Pathogenese von mehreren altersbedingten Erkrankungen wie beispielsweise Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Typ-2-Diabetes und Demenz von Bedeutung ist. Dieser inflammatorische Zustand begünstigt erhöhte Gewebefaktor- und Thrombozytenreaktivitätswerte, einen verminderten Thrombomodulinspiegel und eine Hemmung der Fibrinolyse durch einen Anstieg von PAI-1 und somit die Entstehung von Thrombosen (31). In der Abbildung 7 sind die wesentlichen bekannten altersbedingten Veränderungen der Gerinnungskaskade, die zur Thrombose führen können, dargestellt.

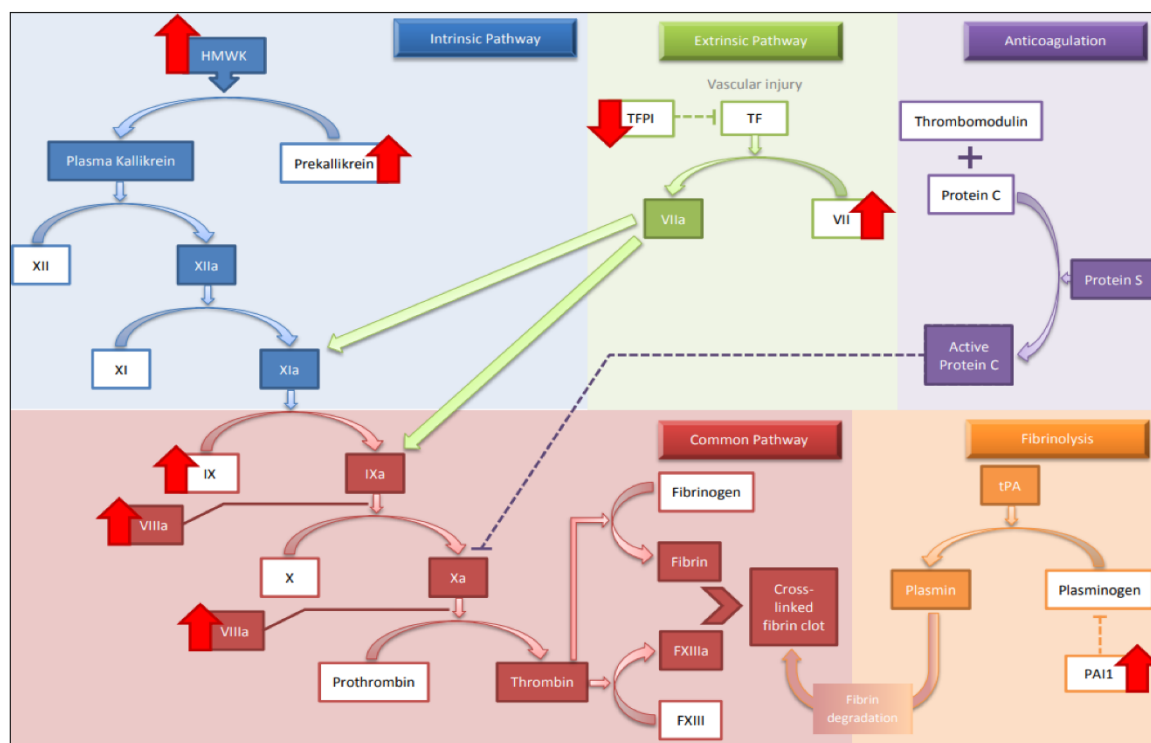


Abbildung 7: Altersbedingte Veränderungen der Gerinnungskaskade (31)

Abkürzungen: HMWK, hochmolekulares Kininogen

Reproduziert von Akrivou et al./ 20.06.2025 / Lizenz: CC BY 4.0

↑: Hochregulierung, ↓: Herunterregulierung.

Im vorherigen Teilabschnitt wurde hauptsächlich über Studien mit relativ jüngeren Erwachsenen, gesunden Menschen berichtet. Dennoch war es ebenfalls interessant zu wissen, ob der Effekt der längeren Bettruhezeit auf die Blutgerinnung bei Menschen über 60 Jahre alt mit jüngeren Menschen gleichzusetzen ist. Dennoch gestaltete es sich als herausfordernd in der Suche nach Literaturen, Studien zu finden, die sich ausschließlich mit gesunden älteren Menschen befassten, welche über eine längere Zeit liegend immobilisiert waren. Die vorhandenen Studien bezogen sich zwar auf Gerinnungsveränderungen bei immobilisierten älteren Personen, jedoch mit Erkrankungen, Verletzungen oder Medikation, die das Gerinnungsprofil stark beeinflussen könnten. Allerdings werden in der Tabelle 6, drei Studien dargestellt, die Zusammenhänge zwischen das Altern, Entzündungs- und Gerinnungsprozesse demonstrieren.

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen Altern und Gerinnungsveränderung bei Verlängerter Bettruhe

Untersucher*innen / Veröffentlichungsjahr	Bettruhemodalitäten	Merkmale der Studienteilnehmer*innen	Ergebnisse
Magliozzi et al. (2022),	Kein Bettruhe Experimente Horizontale Bettruhe Dauer: chronische Bettlägerigkeit (mindestens 6 Monaten)	N=33 älteren Menschen: 22 chronisch bettlägerige ältere Personen (CBAP) 11 gesunden und mobilen ältere Teilnehmer*innen als Kontrollpersonen (AK), (temporäre B Alter: 80 Jahre alt und mehr	→Überexpression von Entzündungsmediatoren (IL-2, IL-7 und IL-12p70) in den chronischen bettlägerigen älteren Personen → venöse Stase +Entzündung+ Alter→ erhöhte Risiko für

	relative Bettruhe in der Kontrollgruppe		Gerinnungsneigung → Kein Hinweis auf Thrombose bei den aktiven älteren Personen trotz erhöhter PDGF-B
Jurdana et al. (2015)	Horizontale Bettruhe Dauer :14 Tage	N=22 gesunde Männlichen Personen eingeteilt in 2 Gruppen: N=7 jüngere Personen (18-30 Jahren) N=15 ältere Erwachsene (55–65 Jahren)	Erhöhte IL-6, TNF bei gesundem älterem Erwachsenen führt zu einer verstärkten Entzündungsreaktion
Kortebein et al. (2008)	Horizontale Bettruhe Dauer: 10 Tage	N=12 (6 gesunde Männliche Individuen, 6 gesunde weibliche Individuen (60–85 Jahre)	deutliche Rückgang der Kraft und Leistung in den unteren Extremitäten Verringerung der Körperlichen Aktivität, der aerober Kapazität. körperlichen Leistungsfähigkeit aber stabil

Magliozi et al. (2022): Die Studie zielte darauf ab, den Zusammenhang zwischen chronischer Bettruhe und Veränderungen physiologischer Entzündungszustände, die sich im Plasma widerspiegeln, zu überprüfen. Es wurde das Entzündungsprofil von Proteinen (Zytokine und Chemokine) im Plasma bei 22 chronisch bettlägerigen älteren Personen (CBAP) mit dem bei 11 altersentsprechenden Kontrollpersonen (AK), die nicht bettlägerig waren, verglichen. Während bettlägerige ältere Personen das Bett nicht mehr verlassen konnten, waren die als nicht bettlägerig bezeichneten älteren Personen in der Lage, das Bett zu verlassen und selbstständig zu gehen. Die Untersucher*innen analysierten anhand Multiplex-Immunoassay-Techniken einen Komplex aus 27 Entzündungsmediatoren im Plasma der beiden Gruppen und kamen zu dem Ergebnis, dass das Plasmaproteinprofil beim Altern durch den Zustand der Bettlägerigkeit signifikant verändert wird. Aus der Studienergebnisse ging hervor, dass bei nicht bettlägerigen älteren Teilnehmer*innen der Kontrollgruppe, die aus dem Bett aufstehen und selbstständig gehen konnten, höhere Spiegel von PDGF-B und weiteren acht Entzündungsmediatoren als in der altersentsprechenden CBAP-Gruppe gemessen wurden. Diesen Proteinen haben laut der Autor*innen eine schützende antiinflammatorische Wirkung und die erhöhte PDGF-B-Werte der Kontrollgruppe wies auf eine Umgestaltung der Gefäßstruktur auf, die auf altersbedingte Entzündung und oxidativen Stress zurückzuführen war. Obwohl dass es belegt wurde, dass erhöhte Werte von PDGF-B mit einer erhöhten Thrombozytenaggregation und tiefe Venenthrombose assoziiert war (58), wurde trotz erhöhten PDGF-B Werte über keinen Hinweis auf Thrombose Entwicklung in der Studie von Magliozi et al. (2022) berichtet. Was des chronisch bettlägerigen älteren Probanden*innen betrifft, wurde zwar eine erniedrigte PDGF-B Werte im Vergleich zu den aktiven älteren Personen festgestellt. Allerdings wurde in dieser Gruppe eine Überexpression von Entzündungsfördernden Zytokinen (IL-2, IL-7 und IL-12p70) im Vergleich zu der AK-Gruppe nachgewiesen (59), was in Kombination mit venöser Stase aufgrund einer chronischen körperlichen Inaktivität bzw. längere Bettruhezeit zu einem erhöhten Gerinnungsneigung führen kann.

Jurdana et al.(2015): Diese Studie verglich die Auswirkungen einer zweiwöchigen Bettruhe auf die Entzündungsmarker bei gesunden jüngeren (18–30 Jahren) und älteren gesunden Erwachsenen (55–65 Jahren). Die Teilnehmer*innen unterzogen sich einer strikten horizontalen Bettruhelage, litten weder an klinischen noch an

biochemischen Erkrankungen, waren Nichtraucher und nicht fettleibig und hatten in den letzten drei Monaten keine Medikamente eingenommen. Die Serumkonzentrationen der entzündungsfördernden Zytokine geringer Intensität (Tumornekrosefaktor α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6) und C-reaktives Protein (CRP), Visfatin, Resistin) und des antiinflammatorischen Adipokins wurden sowohl am ersten Tag als auch nach 14 Tagen mittels Immunoassay-Verfahren gemessen. Die Untersuchende legen nahe, dass eine zweiwöchige Bettruhe zu einer verstärkten Entzündungsreaktion bei älteren gesunden Erwachsenen im Vergleich zu jüngeren gesunden Personen führt. Dies ließ sich durch eine signifikante Zunahme von IL-6 und TNF- α bei älteren im Vergleich zu jüngeren Proband*innen zeigen. Der CRP-Serumspiegel zeigte eine stark ausgeprägte Zunahme bei älteren gegenüber einem leichten Anstieg bei jüngeren Menschen. Darüber hinaus nahm der Adiponektin-Plasmaspiegel signifikant bei allen Teilnehmer*innen zu (35). Die Zytokine IL-6 und TNF- α - können thrombosefördernd wirken, indem, sie durch die Induktion von dem Gewebefaktor zur Stimulation des extrinsischen Gerinnungsweges führen (60,61) Dennoch verstärken die Kombination aus Immobilität und Alter noch einen prothrombotischen Zustand.

Korterbein et al. (2008): Elf gesunde ältere Proband*Innen (Frauen und Männer) wurden einer 10-tägigen strikten Bettruhe unter kalorienarmer Ernährung ausgesetzt und Messungen der Muskelkraft und Leistung der unteren Extremitäten, der aeroben Kapazität und der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie der körperlichen Aktivität wurden vor und nach der Bettruhe durchgeführt. Aus der Auswertung der Messungen resultierte, dass 10 Tage Bettruhe bei gesunden älteren Erwachsenen zu einer deutlichen Minderung der Kraft und Leistung in den unteren Extremitäten sowie der körperlichen Aktivität und der aeroben Kapazität führen. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei der körperlichen Leistungsfähigkeit eine relative Stabilität (62). Durch den Rückgang der Kraft in den unteren Extremitäten wird die Muskelpumpenaktivität beeinträchtigt wird, was den venösen Rückfluss beeinträchtigt (27). Was zur Stase und Thrombose führen kann.

4.1.3 Diskussion und zukünftige Forschungsdirektive

Die im Rahmen dieser Arbeit analysierten Studien zeigen, dass es bisher keine einheitliche Meinung zur Veränderung der Gerinnungskaskade bei längerer

Bettruhe gibt. Diese Heterogenität in der Literatur spiegelt sich darin wider, dass einige Studien eine Tendenz zur Hypokoagulabilität während der Bettruhe aufweisen (29,51,53,54), während andere Studien über eine Tendenz zur Hyperkoagulabilität berichten (35,57,59,62). Auffällig waren zusätzlich Studien, die entweder keinen oder geringen Einfluss der Bettruhe auf das Gerinnungssystem nachwiesen (52,55) und Studien, die sowohl eine erhöhte als auch eine erniedrigte Gerinnungsneigung im Laufe der Bettruhephase zeigten (56).

Mit Ausnahme der Studie von Arinell et al. (2013), die aufgrund einer verminderten Thrombozytenaktivierung über eine verminderte Gerinnungsneigung in den ersten acht Tagen der Erholungsphase berichtete, resultiert als gemeinsamer Befund aus den meisten HDBR-Studien eine erhöhte Tendenz zur Hyperkoagulabilität bei der Wiederaufnahme der Gehfähigkeit. Während aus den Thrombingenerierungstests erhöhte Geschwindigkeitsindizes und erhöhte Thrombin-Spitzenwerte (29,54) resultierten, ergaben sich aus den viskoelastischen Gerinnungstests erhöhte Alpha-Winkel, maximale Gerinnungsfestigkeit und erniedrigte Gerinnungszeiten (CFT) (52) sowie erniedrigte ttPeak- und StartTail-Werte und CT-Werte (29,54). Die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter weisen ebenfalls auf eine erhöhte Thrombinbildung hin, darunter erhöhtes D-Dimer (52,56), Thrombin-Antithrombin-Komplexe (29,52), Prothrombin F1+F2 (29,52,54) und Faktor VIII (29).

Die Hypokoagulation, die nach der Umlagerung vom Stehen zum Liegen, sowie während der Bettruhephase beobachtet wird und das Wiedererreichen der Ausgangswerte gegen Ende der Bettruhe können auf eine Anpassungsreaktion des Körpers auf die längere Periode der Immobilisierung und auf die Bettruhebedingungen hinweisen. Dies kann ebenfalls durch verschiedene physiologische Erkenntnisse erklärt werden (29,56). Bemerkenswert waren die Zeitpunkte, an denen die Parameter nach Beendigung der Bettruhe gemessen wurden, die je nach Studien unterschiedlich waren. Dies erschwert eine einheitliche Meinung bezüglich des Beginns und Endes der prothrombotischen Periode in der Remobilisierungsphase. Während die Blutentnahme und Auswertung von Hämostaseparametern bei manchen Studien erst einige Tage (3 Tage) nach der Wiederaufnahme der Gehfähigkeit (52) erfolgten, geschah dies bei anderen Studien rechtzeitig, aber für eine kürzere Periode wie am ersten und dritten Tag nach der Bettruhe (R0, R2) (29,54) oder nur in den ersten acht Tagen anstatt über die gesamte Dauer der Erholungsphase (51). Dennoch ist diese Hyperkoagulabilität bei

der Wiederaufnahme von der Gehfähigkeit bei gesunden Proband*innen meist vorübergehend. Denn der Körper setzt Mechanismen ein, um einen verlängerten prothrombotischen Zustand zu vermeiden. Die endotheliale Scherbelastung, die infolge des Blutstaus in der unteren Körperhälfte nach Rückkehr in die aufrechte Position entsteht, und der daraus resultierende erhöhte hydrostatische Druck induzieren eine erhöhte NO-Produktion, die gerinnungshemmend und entzündungshemmend wirkt (29).

Diese Diskrepanz in den Ergebnissen lässt sich durch verschiedene Aspekte erklären. Erstens weisen die Studien verschiedene Studiendesigns auf. Die Studien unterscheiden sich in der Dauer der Bettruhephase, die Dauer der Phase vor und nach Beendigung der Bettruhe, sowie im Alter, Geschlecht, Anzahl und Gesundheitszustand der Proband*innen. Die Proband*Innen wurden je nach bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien, die je nach Studie variieren, selektiert. Bei der Auswahl der Studienteilnehmer*innen wurde in manchen Studien keine Randomisierung angewendet. Zusätzlich wurden die Messungen mit verschiedenen Methoden ausgewertet. Einige Studien hatten auch kleine Stichproben, was zu falsch negativen Ergebnissen und eingeschränkter Generalisierbarkeit führen könnte. Außerdem können ebenfalls die Messergebnisse beeinflusst werden je nach Art und Weise wie der Probenverarbeitung erfolgt. Die Bettruheexperimente von Cvirn et al. (2015) und Haider et al. (2013) verwendeten in Rahmen der Thrombelastometrie, TF als Gerinnungsaktivator in unterschiedlichen Mengen. Die kleine zugegebene Menge an diesem Aktivator in der Studie von Cvirn et al. (2015) reichte aus um einen Hypokoagulierbaren Zustand zu zeigen. Währenddessen höheren Menge in der Studie von Haider et al. (2013) zu keiner Aktivierung der Gerinnung führte (29).

Darüber hinaus ist aufgrund der begrenzten Datenlage bei älteren gesunden Menschen eine valide und konsistente Interpretation der Ergebnisse in dieser Population schwierig. Die analysierten Studien in dieser Arbeit berichten über eine erhöhte Gerinnungsneigung in dieser Gruppe. Denn das Alter selbst und weitere Faktoren wie Immobilität und Entzündung begünstigen einen prothrombotischen Zustand.

Darüber hinaus berücksichtigen einige Studien Einflussfaktoren wie verschiedene Trainingsregime, Ernährung, Hypoxie, verschiedene Sauerstoffdrücke und jahreszeitliche Schwankungen (Kälte). Wenn einerseits belegt wird, dass die

Anwendung von Gegenmaßnahmen wie Training und Ernährung(51,52,54) oder Hypoxie (53), Sauerstoff mit normobarem Druck (56) die gleichen Ergebnisse wie bei der Bettruhe allein liefern, wird andererseits gezeigt, dass die Kombination von Bettruhe und Einflussfaktoren eine Aktivierung der Blutgerinnung auslösen kann. Ein besonderer Faktor hier ist das Widerstandstraining, das im Vergleich zu anderen Faktoren wie die Ernährung zu einer leichten Aktivierung der Gerinnung führen kann (53). Man könnte sich fragen, ob die Hyperkoagulabilität aus dem Effekt der Bettruhe allein oder der körperlichen Betätigung selbst oder eine Kombination aus der beiden auf das Gerinnungssystem resultiert. Während des Trainings werden den Muskel in Bewegung kommen, was eine gewisse Thrombinbildung während der Bettruhe begünstigt (53). Hilberg et al. (2002) bewiesen eine erhöhte Gerinnungsneigung während intensiver körperlicher Anstrengung bei jungen gesunden männlichen Personen (aPTT-Verkürzung, Anstieg von F1+2), die aber physiologisch wieder ausgeglichen wird. Denn es wurde keinen signifikanten Anstieg des extrinsischen oder intrinsischen endogenen Thrombinpotenzials (ETP) festgestellt (63).

Diese gesamten unterschiedlichen Begleitfaktoren können einen Einfluss auf die Auswertung der Ergebnisse haben und ebenfalls dazu beitragen, dass man falsch negative oder unerwartete Ergebnisse erhält.

Eine längere Bettruhe führt bei gesunden jüngeren erwachsenen Proband*innen nicht zwangsläufig zu Venenthrombose. Jedoch, wie wäre es bei gesunden liegenden Proband*innen mit bekannten Risikofaktoren für Venenthrombose? Die Autor*innen Rami et al. legen nahe, dass eine längere Immobilisierung von mehr als fünf Tagen bei orthopädischen Patient*innen (12–50 Jahre), die traumatischen Frakturen der unteren Extremitäten nach einem Unfall erlitten haben, mit einer signifikanten Erhöhung von Gerinnungsmarkern und entzündlichen Parametern (Fibrinogen, Thrombozyten, BSG) verbunden war. Mehr als die Hälfte der Patient*innen waren Raucher, 30 % der Patient*innen waren übergewichtig und 40 % hatten multiple Verletzungen, welche als Risikofaktoren für VTE zu betrachten waren. Diese Veränderung der Biomarkerspiegel kann einen hyperkoagulierbaren Zustand hervorrufen, war aber nicht ausreichend für die Entwicklung einer VTE (64). Zum Schluss lässt sich sagen, dass lange Bettruhe nicht zwangsläufig zu einer Hyperkoagulation führt und dass eine Zuschreibung der Hyperkoagulabilität während der Bettruhe noch weiter erforscht werden sollte, um die

Gerinnungsdynamik während der Bettruhe besser zu verstehen. Sie kann nämlich durch multiple Einflussfaktoren moduliert werden. Bessere Ergebnisse wären zum Beispiel mit einer Standardisierung der Stichprobe und kontrollierten Studien zu erzielen.

4.2 Auswirkung der normalen Schwangerschaft auf der Blutgerinnungskomponenten

Die Ergebnisse der relevanten Literaturen hinsichtlich der Veränderungen der Gerinnungsparameter in normalen, nicht komplizierten Schwangerschaften werden in diesem Unterabschnitt dargestellt. Dabei werden diese Ergebnisse beurteilt, kritisch analysiert und es werden Ausblicke sowie Anregungen für zukünftige Arbeiten gegeben.

4.2.1 Beschreibung und Vergleich der verschiedenen Studienergebnisse

Die Studienteilnehmer*innen in den Verschiedenen Studien hatten die besondere Charakteristik, dass sie sowohl von bestimmten Risikofaktoren als auch von erblichen und erworbenen Erkrankungen sowie medikamentöser Therapie frei waren, die Einfluss auf ihre Gerinnungsprofil haben könnten. Die in der Tabelle 8 präsentierten Studien zeigten, dass signifikante Veränderungen sowohl im Gerinnungs- als auch im Fibrinolysesystem bei gesunden Personen in der Schwangerschaft ohne Komplikationen vorliegen. Während einige Studien sich nur auf trimesterspezifische Veränderungen fokussieren, erweitern sich andere Studien bis hin zur Periode der Vorgeburtsphase und ins Wochenbett. Außerdem analysierten ein paar Studien die Auswirkung von Einflussfaktoren wie das Gestationsalter, mütterliches Alter, Parität, Blutgruppen sowie thrombogene Faktoren auf die Gerinnungsparameter von gesunden Personen mit Schwangerschaft. Eine Übersicht über die verschiedenen thrombogenen Faktoren befinden sich in der Tabelle 7.

Tabelle 7: Fördernde Faktoren für erhöhtes thrombogenes Risiko in der Schwangerschaft

	Alter >35 Jahre
--	-----------------

Fördernde Faktoren für erhöhtes thrombogenes Risiko in der SS	Hoher Body-Mass-Index BMI)
	Frühere Thrombose
	Thrombophilie in der Familie
	Endometriose
	Frühere Fehlgeburten
	Mehrlingsschwangerschaft
	Plazenta-vermittelte Komplikationen
	Art der Entbindung (Kaiserschnitt)
	Krebs in der Schwangerschaft

Hergestellte Tabelle auf Basis von (65,66)

Tabelle 8: Veränderungen der Gerinnungsmarker bei gesunden Personen während einer normalen Schwangerschaft

Untersucher*innen / Veröffentlichungsjahr	N: Anzahl der Teilnehmer*innen	Merkmale der Proband*innen (Gestationsalter, Trimester, Alter der Mutter,)	Ergebnis
Akwiwu et al. (2024)	N=50 ältere gesunde Schwangeren Personen und N=50 gesunde jüngere Schwangeren Personen	Alte der Proband*innen : ab 35 Jahre Alle Schwangeren waren im T2	→erhöhte Gerinnungsneigung mit fortgeschrittenem Alter, begleitet von einer erhöhten Aktivierung des Immunsystems PT ↓ , INR-Wert ↓, PLT-Mittelwerte der Thrombozytenzahl ↗, Relative Plasmaviskosität ↗, erhöhte Immunwerte (Leukozyten, Lymphozyten, neutrophilen)

<p>Cui et al. (2017)</p>	<p>N=744 SP (Alter 21-47 J) N:121 NSP (20-49 J) T1: N=207 T2: N=222 T3: N=315</p>	<p>Einteilung der graviden Probanden*innen in Subgruppen: Gruppen: T1 =1-12Wochen, T2 =13-27Wochen, T3= 28-40 Wochen.</p>	<p>→Zunahme der Gerinnungsfunktion und Abnahme der Antikoagulationsfunktion mit fortschreitender SS →Signifikante Veränderungen im Laufe der SS: In allem Trimester: TT↘, AT↘, Fibrinogen↗ und D-Dimer ↗ Von 1T bis 2T: aPTT↘ PT ↘ Von 2 bis 3T: PC↘, und fPS↘</p>
<p>Shamshiriaz et al. 2021</p>	<p>N=109 SP (18-45J) N=34 NSP (18-45 J)</p>	<p>N=109 SP T1= 34 T2= 34 T3= 41</p>	<p>→steigende Gerinnungsaktivität im Laufe der SS: signifikant ↗ von Fibrinogen bis zum T3, ↗ von D-Dimer, FM, TAT und AT bis zum Ende des T3 (TAT: am stärksten ↗) aPTT↘ im T3 vs T1 Faktor XIII ↘ im T3 vsT1 ROTEM: progressiv Anstieg von EXTEM-MCF von T1 bis T3 und von INTEM-MCF und FIBTEM-MCF von T2 bis T3 MCF, A10: ↗ im T3 vsT1 →Erhöhter FIB-Spiegel begünstigt eine Rückbildung des Thrombus: ML-INTEM: signifikanter ↗ ML-EXTEM: signifikant ↘, ML-FIBTEM: Senkung ↘ →Stabilisierung des Gerinnsels durch polymerisiertes Fibrin und</p>

			<p>Thrombozyten (gerinnungsfördernd): Starke und signifikante Korrelation von MCF und A10 im FIBTEM und EXTEM mit Fibrinogen starke Korrelation zwischen MCF- EXTEM, MCF-INTEM und Thrombozytenzahl →Hämatologische Ergebnis: PLT, HKT, Hb: Allmählich ↓</p>
Oluwaseyi et al. (2021)	N=405 N (SP)=270 N (NSP)=135	SP und NSP hatten gleiches Alter	<p>signifikante Veränderung ver Gerinnungsmarker bei SP im Vergleich zu NSP →hyperkoagulierbarer Zustand: D-Dimer ↑ INR ↓, PT ↓, milde Thrombozytopenie: PLT, ↓, →Hinweis auf trombotische Störungen bei 13 % der Teilnehmer*innen: ↑D-Dimer, ↓, PT/INR- und ↓, aPTT-Werte: → Hinweis auf Beginn von Verbrauchskoagulopathie bei 14,8% der Proband*innen: ↑ PT/INR-, ↑ aPTT- und ↑D-Dimer- Werte →0,7% der Studienteilnehmer*innen zeigten ein APC Resistenz →Kein trimesterspezifische signifikante Veränderung der Gerinnungsmarker</p>

<p>Fadairo et al. (2024)</p>	<p>N=150 N(SP)=75 N(NSP)=75</p> <p>T1 : 7 /75 T2 :22/75 T3 :46 /75</p>	<p>Alter zwischen 18 und 44J: Meisten Proband*innen waren Hausaltsführende und zwischen 25 und 34 Jahre alt. Nullipara: (51%). Primipara :13 % Multipara 36%.</p>	<p>→Erhöhte Gerinnungsneigung in der SS (PT, PTT verkürzt) →Die Parität beeinflusst die Veränderung von gerinnungsparameter während der SS: Bei erhöhter Parität: PT ↗, aPTT↘, Kein Einfluss der Parität auf Thrombozyten - Personen mit erhöhter Parität zeigten weniger Blutverlust als diejenige mit reduzierter Parität.</p>
<p>Xiao et al. (2023)</p>	<p>N (SP) =496 N (NSP) = 103</p>	<p>SP (25-33 J) NSP (24-30J) eingeteilt in 4 Gruppen: N=128 im T1(4 +0 – 12 +6 W), N=142 im T2 (14 +0 – 26 +6 W), N=107 im T3 (27 +0 – 35 +6 W) und N=119 vor der Wehentätigkeit (24 Stunden</p>	<p>TAT: allmählich↗ im Laufe der SS mit Höhepunkt in T4 PIC, TM und tPAI-C (T1, T2, T3): relativ stabil PIC- und tPAI-C: erhebliche Variabilität bei Schwangeren vor der Geburt, Anstieg (↗) erst in T3, T4 TM: konstant in T1, T2, T3, T4 →Referenzbereich für TAT bei NSP kann nicht bei SP anwendbar sein →Referenzbereiche für TM, PIC und tPAI-C in T1, T2, T3 alle sehr</p>

		vor der Geburt)	nah am oder über dem Referenzbereich für NSP
Mohammed et al. (2021)	N (SP)=40 N (NSP) =40	Alter: 17-40 Jahre Beurteilung der Parameter in T1, T2 und T3	→Signifikante Veränderung der Gerinnungsparameter zwischen SP und NSP: PLT ↓ im T3 PT ↓ im T2 und T3 PTT ↓ in alle 3 Trimester -Signifikante Veränderung der Gerinnungsparameter zwischen dem Trimester: PTT ↓ , PT ↓, PLT ↓ zwischen T1 und T3: Zunahme der Thrombozytopenie -Keine signifikanten Veränderungen zwischen T1 und T2 sowie zwischen T3 und T2
Jolly et al. (2024)	N=60 N (SP)=30 N(NSP) =30	Alter (20-35 Jahre) Die Mehrheit der SP (26-30 Jahre) 22/30 schwangeren als erstgebärende 8/30: multipara	Signifikante Anstieg des Fibrinogenspiegels Relativ Senkung ↓ der Zahl von PLT bei SP im Vergleich zum NSP (jedoch nicht signifikant) Erniedrigung der Thrombozytenzahl
Okoye et al. (2021)	80 gesunden SP	GA: 25-42 W	PC (PCAg PCAc): ↑ mit Fortschreiten der SSW

		<p>Durchschnittalter: 30,4 ± 5,1 Jahre</p> <p>76% der SP: 25 und 35</p> <p>GA bei den meisten SP : 31 - 40 W.</p>	<p>fPS: ↗ mit zunehmendem Alter der gebärenden Person</p> <p>fPS werte waren niedriger im Vergleich zu den Referenzwerte im Laufe der SS</p>
Sharief et al. (2013)	<p>N=376</p> <p>T1 Gruppe (N = 116)</p> <p>T2 Gruppe (N = 132),</p> <p>T3 Gruppe (N = 128)</p> <p>Wochenbett oder postnatal gruppe (N = 30)</p> <p>Kontrollgruppe: N=25</p>	<p>Einteilung nach GA in 4 Gruppen:</p> <p>T1 Gruppe (0–12 W), T2 Gruppe (13–28 W), T3 Gruppe (29–42 W), Wochenbett oder postnatal Gruppe (0–3 postpartal): 30</p> <p>Alter :19-46 Jahre (Durchschnitts alter 31 Jahre)</p> <p>Raucher*innen : 2% der Proband*innen</p>	<p>→Abnahme der FXIII-Aktivität im T2, T3 und postnatalen Phase im vergleich zu T1 und zur Kontrollgruppe</p> <p>Werte von FXIII im T1 und in der Kontrollgruppe waren vergleichbar.</p> <p>Rückkehrung der FXIII-werten im Normbereich 6 Wochen nach Entbindung</p>
Shome et al. (2024)	<p>N= 133</p> <p>bahrainische Patient*innen</p>	<p>113</p> <p>bahrainische Patient*innen (16-46J)</p>	<p>Signifikante Veränderungen zwischen den Gruppen und zwischen dem Trimester.</p>

	<p>→Einteilung in 4 Gruppen: N1= 31 gesunde NSP (Kontrollgruppe) N2= 31 gesunde, SP N3=20 NSP mit SZA N4=31 SP mit homozygoter SZA</p>	<p>Untersuchten Frauen waren im T2 und T3</p>	<p>→Hinweis auf erhöhte Gerinnungsneigung bei gesunden Schwangeren Personen: kontinuierlicher Anstieg von Fibrinogen, D-Dimer, Verkürzung von PTT, PT →Hinweis auf Reduktion der Fibrinolytischen Aktivität: Anstieg von PAI, Verlängerung Euglobulin-Gerinnungszeit:</p>
<p>Yanyi et al. (2022)</p>	<p>N= 492 SP N=123 NSP</p>	<p>Einteilung in 4 Gruppe: Gesunde NSP (20-35 J), SP im T1 (Wochen 1-11+6, 25-35 J), SP im T2 (12-27 +6, 20-42J), SP im T3 (28-40 W, 24-42J), Wochenbettsgruppe (23-40 J)</p>	<p>TM, TAT ↗ (progressiv im Laufe der SS) und ↘ (im Wochenbett) PIC tPAI-C bei SP signifikant↗ im Vergleich zu NSP Keine signifikanten Unterschiede zwischen PIC (SF) und PIC (Wochenbett)</p>

Abkürzungen: SS = Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswochen ,W= Wochen GA= Gestationsalter, (s) =signifikante Änderung, ns =keine signifikante Änderung, J=Jahre, NSP schwangere Personen, SP=schwangere Personen, aPTT,=aktivierte partielle Thromboplastinzeit; FM=Fibrinmonomer; Hb=Hämoglobin; PT=Prothrombinzeit; T1=erstes Trimester; T2= zweites Trimester; T3= drittes Trimester; T4= Vorwehenphase, TAT=Thrombin-Antithrombin-Komplex, PLT=Thrombozytenzahl, α2-Plasmininhibitor-Plasmin-Komplexes=(PIC), Thrombomodulins=(TM) ,Gewebeplasminogenaktivator-Inhibitor-Komplexes =tPAI-

C, FIB= Fibrinogen, (↗)= erhöht, verlängert (↘)= verringert, verkürzt, vs= „im Vergleich zu“

Akwivu et al. (2024): Sie belegten, dass bei gesunden, über 35-jährigen Schwangeren mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse sowie einer erhöhten Aktivierung des Immunsystems zu rechnen war. Sie verglichen den Spiegel von Markern des Gerinnungs- und Immunsystems gesunder schwangerer Personen mit höherem Alter (ab 35 Jahren) mit gleicher Anzahl Schwangerer in jüngerem Alter, die aus der Geburtsklinik des Lehrkrankenhauses in Calabar (Nigeria) stammten und sich im zweiten Trimester befanden. Anhand manueller Standardmethoden und Hämatozytometrie wurden Gerinnungs- und Immunparameter bestimmt. Den Ergebnissen zufolge war bei Schwangeren im Alter von über 35 Jahren im Vergleich zu jüngeren Schwangeren der Mittelwert der Thrombozytenzahl signifikant erhöht und die relative Plasmaviskosität angestiegen. Zudem war der INR-Wert erniedrigt und die PT-Zeit signifikant verkürzt, was auf einen ausgeprägten hyperkoagulablen Zustand hinwies. Darüber hinaus zeigte sich bei den älteren Schwangeren eine Hochregulierung des Immunsystems, welche sich durch signifikant erhöhte Mittelwerte von Leukozytenzahl, Neutrophilenzahl, Lymphozytenzahl widerspiegeln ließ. Die Autor*innen führten diese verstärkte Immunreaktion einerseits auf eine Schutzmaßnahme des Körpers gegen Infektionen und andererseits auf eine Störung der Plazentation zurück, wie sie mit fortgeschrittenem Alter auftreten kann.

Diese erhöhte Thromboseneigung bei Schwangeren Personen im fortgeschrittenen Alter lässt sich einerseits durch die mit der Schwangerschaft physiologischen einhergehenden Veränderungen selbst erklären. Die Erhöhung des Blutvolumens und die Hochregulierung der hormonellen Schwankungen während der SS führen zur Aktivierung unterschiedlicher Bereiche des Hämostasesystems, einschließlich der Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren. Diese durch hormonelle Veränderungen hervorgerufene Hyperkoagulabilität dient dazu, eine Verblutung in der Schwangerschaft zu vermeiden.

Andererseits spielt das Altern eine wichtige Rolle, da es physiologisch mit einer leichten Erhöhung der Entzündung und einer Endothel-Dysfunktion im Körper verbunden ist, wodurch die Blutplättchen und Elemente der Hämostase aktiviert werden können. Das aktivierte Gerinnungssystem aktiviert ebenfalls das

Immunsystem und es kommt es zu einer Verstärkung der Immunthrombose, was zu einer Erhöhung der Entzündungs- und Thrombosemarker führt (67).

Die Studienergebnisse von Shome et al. (2024) ähneln der Studie von Akwiwu et al. (2024) hinsichtlich der Entwicklung einer erhöhten Gerinnungsneigung. Es ließ sich hingegen eine signifikante Senkung der Leukozytenzahl im zweiten Trimester beobachten. Die Studienteilnehmer*innen waren zwischen 16 und 46 Jahre alt und stammten aus arabischen Ländern.

Cui et al. (2017): Sie analysierten die Entwicklung der Veränderungen in den Gerinnungs- und Antikoagulationstests während jedes Schwangerschaftstrimesters. Im Rahmen ihrer Studie wurden trimesterspezifische Referenzintervalle für Gerinnungsscreeningtests und Thrombophilie marker bei gesunden schwangeren Personen der Han-Ethnie aus Nordchina etabliert. Diesbezüglich wählten sie unter Beobachtung bestimmter Ein- und Ausschlusskriterien 744 gesunde Schwangere Proband*innen mit unterschiedlichem Gestationsalter aus, teilten sie in Subgruppen ein (siehe Tabelle 8) und bestimmten bei Ihnen aPTT-, PT-, TT-, FIB-, DD-, AT-, PC-, freie PS Werte. Außerdem wurde ebenfalls 121 nicht schwangeren Personen ausgewählt.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass sich die Gerinnungsfunktion im Gegensatz zur Antikoagulationsfunktion, die mit fortschreitender Schwangerschaftswoche progressiv abgemildert wird, zunehmend erhöht. Außerdem wurde herausgefunden, dass die Referenzbereiche von nicht-schwangeren Proband*innen nicht in der SS angewendet werden konnten. aPTT und PT waren signifikant vom ersten bis zweites Trimester im Vergleich zu nicht schwangeren Studienteilnehmer*innen verkürzt, während sie von zweiten bis drittes Trimester leicht zurückgehend bis weitgehend stabil blieben. Zudem war die Thrombinzeit (TT) signifikant in allem Trimester im Vergleich zu nicht schwangeren Personen verkürzt. Fibrinogen und D-Dimer waren in allen Trimestern signifikant angestiegen. Die Veränderung der Marker PT, aPTT, TT, Fibrinogen wiesen auf eine erhöhte Thrombin- und dementsprechend Fibrinbildung auf, während die von D-Dimer auf eine verstärkte Fibrinolyse hindeutete. Außerdem war die Aktivität von AT war in allen Trimestern und die von PC und fPS vom 2 bis 3 Trimester signifikant reduziert. Dennoch hätte diese Studie bessere Ergebnisse erzielt, wenn sie verschiedenen Reagenzien unter Berücksichtigung deren unterschiedlichen Eigenschaften

verwendet hätten. Außerdem hätte die Analyse der Gerinnungsparameter auf einer noch breiteren Studienpopulation erfolgen sollen, die Personen aus verschiedenen Zentren und verschiedenen Ethnien beinhaltet (68).

Shamshirsaz et al. (2021): Um besser mit den Defiziten, die Blutungsstörungen in der Schwangerschaft auslösen, umzugehen und trimesterspezifische Referenzbereiche festzulegen, beschäftigten sich Autor*innen mit den trimesterspezifischen dynamischen Veränderungen der Gerinnungsparameter von gesunden Personen mit Einlingsschwangerschaft und führten einen Vergleich mit gesunden nicht schwangeren Personen gleichen Alters (18-45 Jahre alt). Anhand von Standardlabortests darunter Gerinnungstests und Blutbildanalyse wurden verschiedenen Markers darunter aPTT, PT, DD, FIB, AT, TAT Fibrinmonomer (FM), Faktor XIII-A aus der Blutprobe bestimmt. Zusätzlich wurden mittels der Rotation-Thromboelastometrie-Analyse die intrinsischen (INTEM-Tests) und extrinsischen Gerinnungswege (EXTEM-Tests) sowie die Unterschiede zwischen Plättchenfunktionsstörungen und Fibrinpolymerisation (FIBTEM) beurteilt und Parameter wie die Gerinnungszeit (CT), Gerinnselfestigkeit (MCF), maximale Lyse (ML) und Gerinnselfestigkeit nach 10 Minuten (A10) bestimmt. Die Ergebnisse aus der Hämatologischen Untersuchung zufolge, verringerten sich schrittweise die Thrombozytenzahl während der Schwangerschaft. Hämoglobin- und Hämatokritwerte waren im dritten Semester im Vergleich zu erstem Semester signifikant erniedrigt. Was die Gerinnungsdiagnostik betraf, wies die Auswertung der Gerinnungsparameter auf eine Steigerung der Gerinnungsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft hin. Dies ließ sich dadurch zeigen, dass Fibrinogen bis zum dritten Trimester signifikant zunahm. Zudem waren bis zum Ende des dritten Trimesters die Gerinnungsaktivierungsmarker (D-Dimer, FM, TAT) erhöht, wobei TAT den stärksten Anstieg aufwies. Der aPTT-wert war im dritten Trimester im Vergleich zum ersten signifikant verkürzt. Im dritten Trimester war der Faktor XIII-Spiegel im Vergleich zum ersten Trimester und zur Kontrollgruppe signifikant reduziert. Die erhöhte Gerinnungsneigung war ebenfalls anhand der ROTEM- Parameter sichtbar. Die Untersucher*innen fanden heraus, dass die ROTEM-Parameter, die auf das jeweilige Trimester bezogen sind, sich deutlich von denen im nicht schwangeren Zustand unterschieden. Während EXTEM-MCF Amplitude progressiv vom 1T bis 3T anstieg, war der Anstieg bei

INTEM-MCF sowie FIBTEM-MCF von 2T bis zum 3T. FIBTEM A10 war bei schwangerem Probanden*innen im 3T im Vergleich zu schwangeren Personen im 1T und nicht schwangeren Personen erhöht. Außerdem ergab sich eine starke Korrelation zwischen EXTEM-, INTEM- MCF und Fibrinogen. Jedoch fehlte eine starke Korrelation zwischen der EXTEM-MCF und der Thrombozytenzahl. Die Zunahme vom MCF, gefördert vermutlich laut den Autor*innen durch den abnehmenden Hämatokriten, deutete darauf hin, dass das Gerinnsel zunehmend durch polymerisiertes Fibrin und Blutplättchen stabilisiert wird, was gerinnungsfördernd ist. Außerdem waren die CT-Werte relativ stabil geblieben, außerdem waren die CT-Werte relativ stabil geblieben, was darauf hindeutet, dass sich die Schwangerschaft nicht auf die Zeitspanne zwischen der Einleitung der Gerinnungsphase und dem Auftreten der ersten aktivierten Thrombozyten und Fibrinfilamente auswirkt. Die Veränderung der maximalen Lyse-Werte (signifikanter Anstieg bei INTEM und EXTEM, Senkung bei FIBTEM) wies nur auf eine Rückbildung des Thrombus infolge eines erhöhten Gerinnungszustands hin, die durch eine erhöhte Plasmakonzentration von Fibrinogen bedingt ist. Bemerkenswert ist, dass aufgrund der Schwierigkeit Patient*innen zu rekrutieren, die Patientinnen nicht während der gesamten Schwangerschaft untersucht wurden. Die selektierten Patient*innen wurden auch nicht in der postpartalen Phase weiter untersucht, um zu wissen, ob schweren Blutungen in der ersten Stunden nach der Entbindung stattgefunden haben, was auf vorhandene signifikante Unterschiede zwischen den ROTEM-Parametern vor und nach der Geburt hindeuten würde (69).

Sharief et al. (2013): Die Studie stützte einige Jahre früher die Befunde von Shamshirsaz et al. (2021) und belegte eine signifikante Abnahme der FXIII-Aktivität während einer normalen unkomplizierten Schwangerschaft. Die Studie analysierte die Veränderung des Gerinnungsfaktors FXIII und definierte dessen Referenzbereiche, während der drei Trimester einer normalen Schwangerschaft und der Phase nach Entbindung bei 376 gesunden graviden Personen, die in der vorgeburtlichen Klinik des Royal Free Hospital in London waren. Ihre FXIII-Werte wurden mit denen von 25 gesunden nicht graviden Personen verglichen.

Die Autor*innen kommen zum Schluss, dass die durchschnittliche FXIII-Aktivität im zweiten und dritten Trimester sowie in der postnatalen Phase im Vergleich zum ersten Trimester und zur Kontrollgruppe signifikant abnahm während sich im ersten

Trimester kein wesentlicher Unterschied in den FXIII-Aktivitäten im Vergleich zur Kontrollgruppe ($P = 0,64$) zeigte. Sie bewiesen aber einen Rückgang im Normbereich 6 Wochen nach der Entbindung (70).

Oluwaseyi et al. (2021): Diese Studie bestätigte den hyperkoagulierbaren Zustand während der Schwangerschaft, der von einer milden schwangerschaftsbedingten Thrombozytopenie und Beginn von Gerinnungsstörungen bei einem Teil der Studienteilnehmer*innen begleitet wird. 405 Proband*innen afrikanischer Abstammung mit gleichem Alter und sozioökonomischem Status, darunter 270 schwangere und 135 nicht schwangere Personen, wurde mittels Randomisierung aus der Geburtsklinik der tertiären Gesundheitseinrichtungen in den Südwesten Nigerias rekrutiert und mittels verschiedenen hämatologischen und Gerinnungstests wurden die plasmatischen Konzentrationen von Gerinnungsparametern über alle drei Trimester bestimmt und verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass Die Thrombozytenzahl bei graviden Personen im Vergleich zu nicht graviden Personen signifikant verringert war, was auf eine leichte Thrombozytopenie hinwies. Zudem zeigte sich eine Tendenz zur Hyperkoagulabilität bei normalen graviden Personen, erkennbar an der signifikanten Abnahme der Prothrombinzeit (PT) und des INR-Werts sowie der Zunahme des D-Dimers, welche auf eine Aktivierung des fibrinolytischen Systems hindeutete. Es gab keine signifikanten Unterschiede bei der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) und dem APC-V-Verhältnis zwischen den Gruppen. Mit fortschreitendem Gestationsalter wurde eine progressive Erniedrigung der Gerinnungsparameter sowie eine Erhöhung der D-Dimere beobachtet. Darüber hinaus wiesen 13 % der Teilnehmer*innen erhöhte D-Dimer-Werte sowie reduzierte PT/INR- und aPTT-Werte auf, was auf eine erhöhte Thromboseneigung hindeutete. Bei 14,8 % der Proband*innen spiegelten die erhöhten PT/INR-, aPTT- und D-Dimer-Werte den Beginn einer Verbrauchskoagulopathie wider. Von dem 13% der Teilnehmer*innen resultierte bei 0,7% eine Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APC). Dennoch wird die Aussagekraft der Studie durch einige Faktoren eingeschränkt. Die Rekrutierung der Teilnehmer*innen erfolgte ausschließlich aus tertiären Gesundheitseinrichtungen erfolgte, was die Gesamtbevölkerung der Gebärenden im Südwesten Nigerias möglicherweise nicht angemessen widerspiegelt. Eine weitere Einschränkung ist das Fehlen einer Nachverfolgung des

Geburtsverlaufs, welches die Beurteilung von Daten hinsichtlich Blutgerinnungsmarker und mögliche Komplikationen während der Geburt verhinderte.

Die Untersucher*innen erklärten, dass, dieser sich physiologisch entwickelnder hyperkoaguliebarer Zustand bei gesunden graviden Personen nicht nur für die Vermeidung erhöhter Blutungen während der Entbindung entscheidend ist, sondern auch für die Erhaltung der Plazentafunktion sowie die Entstehung eines erhöhten Risiko von Thrombose und späteren Komplikationen im Bereich der plazentaren Gefäße. Was die Thrombozytopenie angeht, kann die Abnahme der Blutplättchenanzahl einerseits auf die Erhöhung des Plasmavolumens in der Schwangerschaft und den damit verbundenen Verdünnungseffekt zurückgeführt werden, zum anderen könnten die Thrombozyten durch ihre Überquerung durch die zerstörte Trophoblastenoberfläche der Plazenta geschädigt worden sein. Außerdem kann die Thrombozytopenie kombiniert mit einer erhöhten Gerinnungsneigung als ein früher Indikator auf das Vorliegen von Koagulopathien wie Präeklampsie, DIC oder idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) sein (71).

Die Studie von Shamshirsaz et al. (2021) zeigte ebenfalls eine Verminderung der Blutplättchenzahl, die jedoch weniger ausgeprägt als in der Studie von Oluwaseyi et al. (2021).

Faraido et al. (2024): Die Autor*innen forschten über die Auswirkungen der Parität auf die hämostatischen Parameter gesunden Schwangeren Personen und untersuchten die hämostatischen Parameter PT, aPTT, PLT mithilfe des Quick-Tests, der Tilt-Tube-Methode und Hämozytometer-Methode bei Nullipara- and multipara-Personen. Dafür wurden 75 gravide Proband*innen mit unterschiedlicher Parität und mit unterschiedlichem Gestationsalter sowie 75 altersentsprechende nicht schwangere nigerianische Proband*innen, die als Kontrollgruppe dienten, in der Studie einbezogen. Die Studie zeigte, dass die Personen mit Schwangerschaft eine deutliche Verlängerung der Prothrombinzeit (PT) und eine verkürzte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) aufwiesen, was auf eine Aktivierung des intrinsischen Systems (Anstieg der Faktoren FV, FVIII, FIX und FXII) durch eine normale Schwangerschaft hinwies. Die Thrombozytenzahl zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Darüber hinaus bewies diese

Studie, dass einige Faktoren wie die Anzahl von Geburten, die Dynamik der Gerinnungsparameter beeinflussen. Es ließ sich zeigen, dass die PT-Werte mit der Zunahme von der Parität ansteigen. Die PT-Werte bei 81,5% der gebärfähigen Personen, die bereits mehrere Kinder bekommen hatten, war signifikant erhöht im Vergleich zu der PT-Werte der 35% der Personen, die noch kein Kind bekommen hatten. Die Beurteilung von aPTT zufolge, waren die aPTT-Werte bei 80% der Primipara-Frauen verkürzt im Gegensatz zu nur 13,2 % der Personen mit Nulliparität, die eine erniedrigte aPTT zeigten, was einen minimalen Blutverlust bei Verletzung bei Personen mit erhöhter Parität sichern kann. Jedoch hatte die Parität hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Thrombozytenzahl. Diese Auswirkung der Parität auf die Gerinnungswege ließ sich unterschiedlich erklären. Zum einen verringert sich mit steigender Anzahl der Schwangerschaften sowohl die Elastizität der Blutgefäße als auch die Aktivierung oder Zerstörung des Gefäßendothels im Vergleich zu Erstgebärenden. Dies führt zu einer Veränderung in der Ausschüttung und Aktivität von Gerinnungsfaktoren, was sich unterschiedlich auf die Gerinnungskaskade auswirken kann. Zum anderen kann die verlängerte PT durch einen Verdünnungseffekt der Gerinnungsfaktoren ausgelöst werden, welche durch zunehmendes Plasmavolumen in der Schwangerschaft bedingt ist. Außerdem können auch physiologische Anpassungen, Veränderungen spezifischer Gerinnungsfaktoren, hormonelle Effekte und Modifikation in der Entzündungsreaktion eine Rolle spielen (72).

Einerseits decken sich die Ergebnisse dieser Studie mit denen der Studie von Oluweseyi et al (2021). Denn sie ermittelten ebenfalls eine verlängerte PT-Zeit bei 14,8% der Studienpopulation, Probandinnen aus dem Südwesten von Nigeria. Andererseits kommen anderen Studien zu gegenteiligen Ergebnissen und wiesen eine Verkürzung der PT-Zeit nach (67,68,73,74). Jedoch variieren die Veränderungen je nach Gestationsalter(68,74) oder Alter der Mutter (67).

Darüber hinaus widerspricht diese Studie anderen Studien (67,71), die eine abnehmende Anzahl von Thrombozyten nachwiesen. Die Autor*innen erklärten diese resultierenden fehlenden signifikanten Unterschiede im Bereich der Thrombozytenzahl bei der beiden verglichenen Gruppen, dadurch, dass die Anzahl der Thrombozyten sich je nach physiologischem Bedarf der Schwangerschaft richtet.

Xiao et al. (2023): die Untersucher*innen konzentrierten sich auf die Ermittlung der trimesterspezifischen Referenzintervalle für Hämostase-Biomarker bei gesunden Schwangerschaften, darunter TAT, PIC, TM und tPAI-C. Insgesamt selektieren sie 496 gesunde schwangere Personen weiblichen Geschlecht mit einer Altersspanne von 25 bis 33 Jahre und verglichen die gemessenen hämostatischen Parameter mit 103 gesunden nicht schwangeren Personen zwischen 24 und 30 Jahren, die sich in der Ambulanz des Shenzhen Bao'an Frauen- und Kinderkrankenhauses zur vorgeburtlichen Untersuchung präsentiert hatten. Die graviden Personen wurden in vier Gruppen eingeteilt: erstes Trimester, zweites Trimester, drittes Trimester und vor der Wehentätigkeit. Nach Messung der hämostatischen Parameter mithilfe des Enzymimmuntests ließ sich aus den Studienergebnissen eine zunehmende Aktivierung der Gerinnung während der Schwangerschaft vom ersten Trimester bis zur pränatalen Phase herausstellen. Der TAT-Wert nahm signifikant und progressiv während der Schwangerschaft zu, wobei er in der Vorgeburtsphase seinen Höhepunkt erlangte. Die Werte von PIC, TM und tPAI-C blieben während der Schwangerschaft relativ konstant, wobei PIC und tPAI-C im dritten Trimester und vor der Geburt signifikant erhöht waren. TM zeigte keine Veränderungen während der Schwangerschaft, was auf einen fehlenden Einfluss von vaskulären Endothelschäden auf die Hochregulierung von TM hindeutete.

Nach Ansicht der Autor*innen ließ sich der relativ späte Anstieg der PIC- und tPAI-C-Werte in der Schwangerschaft (vor den Wehen) durch eine Unterdrückung des fibrinolytischen Systems gesunder schwangerer Personen in den ersten beiden Trimenen erklären. Dies ist auf eine gesteigerte Produktion von Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 2 (PAI-2) in der Plazenta von manchen schwangeren Personen zurückzuführen. Außerdem kann im dritten Trimenon die Bildung einer chronischen, lokalisierten intravaskulären Koagulation an der Plazenta-Grenzfläche dazu führen, dass sich die Fibrinumsatzrate im Plasma erhöht und die PIC- und tPAI-C-Werte durch eine Aktivierung des fibrinolytischen Systems ansteigen (75).

Diese Studie kam zu ähnlichen Ergebnissen wie Shamshirsaz et al. (2021) hinsichtlich der ausgeprägten Erhöhung der TAT-Werte mit fortschreitender Schwangerschaft bis Erreichung der höchsten Werte in der Vorgeburtsphase. Jedoch wurde im Vergleich zu Shamshirsaz et al. (2021), kein D-Dimer gemessen

um diese mit dem TAT - Verlauf zu vergleichen. In der Studie von Cui et al. (2017) hingegen, ähnelt der Anstieg von TAT dem von D-Dimer.

Shome et al. (2024): Die Autor*innen befassten sich mit der Wirkung der Schwangerschaft und Sichelzellanämie (SZA) auf die Hämostaseparameter und den Plasminogen Aktivator-Inhibitor, ein natürlicher Fibrinolysehemmer. Es wurden Blutproben von 113 gebärfähigen bahrainischen Patient*innen im Alter von 16 bis 46 Jahren gesammelt und mithilfe verschiedener Verfahren wurden Fibrinogen, aPTT-, PT-, TT- Zeit, die Euglobulin-Gerinnungszeit und PAI-2 Genotypen und Plasmaantigenspiegeln in zweiten und dritten Trimester analysiert. Die Teilnehmer*innen wurden in vier Gruppen eingeteilt: 31 Schwangerschaften mit Sichelzellanämie (SZA), 31 gesunde nicht-schwangere Personen, 31 normale Personen mit Schwangerschaft und 20 nicht schwangere Personen mit SZA. Die Ergebnisse zeigten signifikante Unterschiede in den Hämostaseparametern zwischen den verschiedenen Trimestern und Untersuchungsgruppen. Bei gesunden graviden Personen verlängerten sich im zweiten und dritten Trimenon die Euglobulin-Gerinnungszeit und die PT-Zeit signifikant, während Fibrinogen, D-Dimer und PAI-Spiegel erhöht waren. Die PTT- und TT-Zeiten verkürzten sich mit fortschreitender Schwangerschaft. Im Vergleich zu gesunden nicht schwangeren Personen war der Fibrinogenspiegel und der PAI-Spiegel ebenfalls signifikant erhöht. Die Studie bewies, dass eine normale Schwangerschaft durch eine zunehmende Gerinnungsaktivierung und Aktivierung der Fibrinolyse gekennzeichnet ist. Außerdem findet parallel eine Hemmung der Fibrinolyse statt, die sich durch die Verlängerung der Euglobulin-Gerinnungszeit und den PAI-Anstieg zeigte. Die PAI-2-Protein wird durch die Plazenta produziert und trägt durch eine physiologische, hemmende Funktion der Fibrinolyse zu einem hyperkoagulierbaren Zustand während der Schwangerschaft bei (73).

Die Ergebnisse widersprechen teilweise der Studie von Xiao et al. (2023), die einen Anstieg von tPAI-C erst vor der Geburt beobachtete. Unterschiede in den Untersuchungsperioden (Alle drei Schwangerschaftstrimester und Vorgeburtsperiode bei Xiao et al. (2023) und nur die letzten beiden Trimester bei der Shome et al. (2024)) sowie die Stichprobengrößen könnten diese Diskrepanz erklären.

Okoye et al (2021): In dieser Querschnittstudie wird die Veränderung der plasmatischen Konzentrationen verschiedenen Thrombosemarker von gesunden schwangeren Personen analysiert und deren Korrelation mit Faktoren wie Alter der Mutter, Gestationsalter (GA), Blutgruppe und Parität untersucht. Sie schlossen 80 Patient*innen aus einem Schwangerschaftsvorsorgeprogramm einer Geburtshilfeabteilung eines Krankenhauses der südlichen Region in Nigeria, in die Studie ein. Die Studienteilnehmer*innen wurden je nach mütterlichem Alter und Gestationsalter in verschiedenen Gruppen eingeteilt. Die plasmatischen Konzentrationen von natürlichen Antikoagulantien, darunter freiem PS (fPS), PC-Antigen (PCAg) und PC-Aktivität (PCAk) wurden mittels Enzymimmunoassay (ELISA) und chromogenen Methoden bestimmt. Die Mehrheit der Studienteilnehmer*innen waren zwischen 25-35 Jahre alt, sowie zwischen 31-40 SSW und gehörten zu Blutgruppe O.

Den Studienergebnissen zufolge befanden sich die mittleren Konzentrationen von PCAg und der PC-Aktivität innerhalb des Referenzbereichs während des freien Proteins unterhalb der Referenzgrenze lagen. Allerdings wurde kein wesentlicher Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration dieser Proteine und weitere Faktoren wie die Parität, die Blutgruppe festgestellt. Dennoch zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen PCAg und GA, PCAc und GA sowie fPS und mütterlichem Alter. Die mittleren Konzentrationen und Aktivität von Protein C stiegen signifikant mit fortschreitender Schwangerschaftswochen an, was eine physiologische Adaptation gegen das erhöhte Thromboserisiko in der SS sein könnte. In Bezug auf den freien Protein-S-Spiegel stieg dieser mit zunehmendem mütterlichem Alter an, obwohl er unterhalb des Referenzbereichs lag. Allerdings konnte aufgrund fehlender Messwerte von der PC-Resistenz und den Thrombosemarkern PCAg, PCAc und fPS sowohl vor der Schwangerschaft als auch im Wochenbett keine bessere Einschätzung der Wahrscheinlichkeit von Studienteilnehmer*innen mit einer ererbten oder erworbenen Thrombophilie in der Studienpopulation sowie keine Beurteilung von Schwangerschaftsausgängen und Veränderungen in der Schwangerschaft erfolgen (76).

Die Studie von Cui et al (2017), zeigte einen abnehmenden Trend hinsichtlich der PC- Konzentration und Aktivität, was im Widerspruch zu den Ergebnissen der Studie von Okoyo et al (2021). steht. Cui et al (2017) zeigten ebenfalls eine Abnahme der fPS im Laufe der Schwangerschaft, aber etablierten keinen

Zusammenhang mit dem Mütterlichen Alter. Die Diskrepanz zwischen beiden Studien hinsichtlich der PC-Werte könnte unter anderem auf die unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen (nigerianische und chinesische Bevölkerung) und den unterschiedlich angewendeten Messmethoden zurückzuführen sein. Während der ACL TOP Gerinnungsanalysator (Cui et al. 2017) vollautomatisiert gemessen werden kann und somit mehr präzise und reproduzierbar ist, kann das ELISA-Verfahren bei Okoyo et al. (2021) nur manuell durchgeführt werden und somit keine Spezifität und sichere Reproduzierbarkeit sichern.

Mohammed et al. (2021): Die Untersucher*innen analysierten in Rahmen ihrer Arbeit die Blutgerinnungsveränderungen bei Personen mit normaler Schwangerschaft in allen drei Schwangerschaftstrimestern und führten einen Vergleich mit nicht-schwangeren Personen durch. Zu diesem Zweck rekrutieren sie 40 graviden Personen, die in dem Shames Medizinische Labor in Diayla-Iraq waren, sowie 40 nicht gravide Personen als Kontrollgruppe. Die schwangeren Proband*innen wurden im ersten, zweiten und dritten Trimenon observiert und die Werte der Gerinnungsparameter (PT, PTT, PLT) während der jeweiligen Trimester evaluiert. Die Auswertung der Studie legte nahe, dass die Thrombozytenwerte im dritten im Vergleich zu erstem Trimester signifikant erniedrigt waren. Die Blutplättchenzahl war im dritten Trimenon im Vergleich zu gesunden nicht schwangeren Personen ebenfalls signifikant verringert. Dies deutete auf einen Anstieg der Thrombozytopenie mit fortschreitender Schwangerschaft hin, welche aber in dieser Studie als ungefährlich eingeschätzt wurde. Weiters zeigten die Ergebnisse der Studie, dass PT signifikant im zweiten und dritten Trimenon und aPTT in allen Trimestern im Vergleich zu nicht schwangeren erniedrigt waren. Zudem liefert der Vergleich der Gerinnungsparameter zwischen den verschiedenen Trimestern, dass die PT und aPTT- Werte zwischen dem ersten und dritten Trimester deutlich vermindert waren. Diese Veränderung der PT- und aPTT-Werte wies auf eine steigende Hyperkoagulabilität im Laufe der Schwangerschaft hin (74). Die in dieser Studie beobachtete Thrombozytopenie sowie die erniedrigte PT- und aPTT-Werte stimmen mit den Ergebnissen anderen Studien über, die ähnliche Veränderungen während der Schwangerschaft beobachteten (Shamshirsaz et al (2021), Oluwayesi et al (2021)). Bei Oluwayesi et al (2021) waren jedoch keine signifikanten Unterschiede bei den Gerinnungsparametern zwischen den drei

Trimestern in der Gruppe von Schwangeren festgestellt worden. Außerdem zeigte die Studie von Shamshirsaz et al (2021). ebenfalls eine progressive Senkung der Blutplättchen über die drei Trimester, begleitet von einer leichten Verringerung von aPTT im dritten Trimester.

Nach Vergleich von Schwangeren mit nicht schwangerem Patienten*innen fanden Jolly et al. (2024) eine leichte Senkung der mittleren Thrombozytenzahl bei Primiparae im dritten Trimenon, die im Vergleich zu Mohammed et al (2021) nicht signifikant war, heraus. Faraido et al. (2024) beobachtete eine PT-Erhöhung und aPTT-Senkung, die mit erhöhter Parität verbunden war. Sie fanden keine signifikanten Unterschiede bei der Blutplättchenanzahl zwischen schwangeren und nicht schwangeren Frauen und dies war nicht durch die Parität beeinflusst. Akwiwu et al (2024). hingegen belegten, dass der Mittelwert der Thrombozytenzahl signifikant erhöht und PT verkürzt war. Dies war jedoch typisch für die schwangeren Frauen im fortgeschrittenen Alter (35 Jahre alt).

Jolly et al. (2024): Die Untersucher*innen befassten sich mit der Bestimmung des Plasmafibrinogenspiegels und der Thrombozytenzahl im dritten Trimenon bei 30 Personen mit normaler Schwangerschaft (20-35J) und verglichen die erhobenen Werte mit denen von 30 gleichaltrigen gesunden nicht-schwangeren Personen. Die meisten gebärfähigen Personen der Studienpopulation (73,3%) hatten nur ein Kind bekommen und keine hatte noch nie ein Kind bekommen. Den Studienergebnissen zufolge ließ sich einerseits ein signifikant hoher Plasmafibrinogenspiegel bei Proband*innen im dritten Schwangerschaftstrimester im Vergleich zu gesunden nicht schwangeren Proband*innen zeigen, was mit einer Verschiebung des Gleichgewichts in Richtung Hyperkoagulabilität einhergeht. Dieser Anstieg des Fibrinogens ist laut der Autor*innen auf eine gesteigerte Eiweißproduktion durch die Hepatozyten oder Verringerung der fibrinolytischen Aktivität während der SS zurückzuführen. Die Ergebnisse zeigten außerdem, dass die Blutplättchenzahl bei graviden Personen im Vergleich zu nicht graviden gesunden Personen relativ niedrig war, jedoch waren diese Unterschiede nicht signifikant. Diese präpartale Erniedrigung der Thrombozytenzahl im dritten Trimester könnte mit einer geringgradigen disseminierten intravasalen Gerinnung in Verbindung stehen, die physiologisch bei einer normalen Schwangerschaft vorkommen kann. Zudem könnte die auftretende Thrombozytopenie, die sich nach der Entbindung wieder

normalisiert, ein Schutzmechanismus gegen das Verklumpen der Blutplättchen sein.

Diese Studie zeigte gleichwohl einige Schwachstellen. Die Analyse der Variation der Gerinnungsparameter im ersten und zweiten Trimester fehlen um eine gesamte Übersicht der Schwangerschaft zu bekommen, Außerdem wurde nur ein eingeschränkter Anteil der Gerinnungsparameter beurteilt. Andere, wichtige Parameter hinsichtlich der globalen Gerinnung sowie der Gerinnselauflösenden Aktivität wurden nicht analysiert (77)

Yanyi et al (2022): Die Autor*innen untersuchte ähnliche-Gerinnungsmarker wie die von Xiao et al, kam aber teilweise zu unterschiedlichen Ergebnissen. Analysiert wurden Thrombosemarker während der Schwangerschaft und dem Wochenbett um Referenzintervalle bei chinesischen schwangeren Personen aus Changsha festzulegen. Dabei analysierten sie die Blutproben von 492 gesunden Schwangeren Proband*innen, die je nach zugehörigem Trimester eingeteilt wurden sowie von 123 nicht schwangeren Proband*innen, die als Kontrollgruppe galten. Anhand Chemilumineszenz-Immuntest wurde die Plasmakonzentration von TM-, TAT-, PIC- und tPAI-C-Werte gemessen. Die Untersucher*innen fanden heraus, dass die Gerinnungsmarker während der Schwangerschaft signifikant erhöht waren und nach der Entbindung wieder zur ihren Normalwerten zurückkehrten. Die TM- und TAT-Plasmakonzentrationen nahmen signifikant und progressiv im Laufe der Schwangerschaftstrimester zu, was auf vaskuläre Endothelschädigung und ein erhöhtes Thromboserisiko hinweisen kann. Die PIC- sowie tPAI-c Werte waren bei schwangeren Personen im Vergleich zu nicht-schwangeren Personen signifikant angestiegen, was auf eine Hemmung der fibrinolytischen Aktivität hindeutet und folglich auf eine Erhöhung der Gerinnungsneigung. Außerdem könnten ebenfalls erhöhte tPAI-C-Werte auf bei Koagulopathien wie DIC, Präeklampsie hindeuten. Während dem Wochenbett sanken TM,- TAT- und tPAI-C-Spiegel signifikant ab, während sich die PIC-Spiegel in der Schwangerschaft und PIC-Spiegel nach Entbindung nicht signifikant unterscheiden. Die Studie erfolgte mit einer kleinen Stichprobengröße und war auf eine bestimmte chinesische Ethnie eingeschränkt, (78), was eine Generalisierung der Ergebnisse erschwert.

Außer die TAT-Spiegel, die eine ähnliche Veränderung wie in der Studie von Xiao et al (2023). zeigten, blieb TM in der Studie von Xiao et al. (2023) während der drei

Trimester konstant. Zudem zeigte sich eine Erniedrigung der Fibrinolyse (Erhöhung von PI, tPAI-C) erst bei graviden Personen im dritten Trimester und vor der Geburt.

4.2.2 Diskussion und zukünftige Forschungsdirektive

Angesichts der analysierten Studienergebnissen lässt sich festhalten, dass es in einer normalen Schwangerschaft physiologischerweise zu Veränderungen im Gerinnungssystem kommt, welche den Organismus auf die Geburt vorbereitet. Alle analysierten Studien zeigen eine Verschiebung des hämostatischen Gleichgewichts in Richtung Hyperkoagulabilität, erkennbar an Zeichen von einer aktivierten Gerinnung wie der Anstieg von Thrombozytenzahl, D-Dimer und Gerinnungsfaktoren (Verkürzte PT, aPTT), Thrombinbildung (erhöhte TAT, Fibrinmonomer), oder erhöhte viskoelastische Parameter (MCF, ML). Die erhöhte Gerinnungsneigung zeigt sich weiter durch Zunahme der Inhibitoren der Fibrinolytischen Aktivität wie PAI-1, PAI-2, tPAI-1(TPA-PAI-1Komplex), PIC(Plasmin-alpha2-Antiplasmin-Komplex), eine Abnahme der Konzentration natürlicher Antikoagulantien (PC, fPS, AT). Die Parameter normalisieren sich generell wieder nach der Entbindung (Thrombozyten, TAT, FXIII). Interessant ist die Thrombozytopenie, die einerseits physiologisch bedingt ist und als Schutzmechanismus gegen erhöhter Thrombenbildung zu sehen ist (77), welche beispielsweise zu einer Fehlgeburt führen könnte. Andererseits kann diese herabgesetzte Blutplättchenzahl auf den Beginn einer Pathologie wie Präeklampsie, DIC, Verbrauchskoagulopathien hinweisen, was eine engmaschige Überwachung im Laufe der SS verlangt, besonders bei Risikopatientinnen (79). Einerseits stellt der prothrombotische Zustand einen Schutz für die Mutter gegen verstärkte Blutung während der Geburt dar, andererseits kann es, wenn es verstärkt ist, zu thrombotischen Ereignissen führen, die sowohl für die Mutter als auch für den Fötus lebensbedrohlich werden können.

Die Analyse der verschiedenen Studien liefert jedoch Unterschiede in den untersuchten Populationen, den Auswertungsmethoden und der Analyse der Anzahl spezifischer Marker. Dies kann zu Variationen in den Ergebnissen führen und deren Repräsentativität erschweren. Außerdem wird die Veränderung der Gerinnungsparameter durch bestimmte Faktoren wie das Gestationsalter, das Schwangerschaftstrimester oder das Alter der Mutter beeinflusst. Auffällig ist, dass

einige Studien eine breitere Palette wichtiger Marker zur Beurteilung der Gerinnungsaktivität analysierten, während sich andere Studien nur auf eine reduzierte Menge an Parametern konzentrierten.

Bemerkenswert ist, dass die spezifischen Parameter und deren Veränderungen, je nach Ethnie und Altersgruppe variieren. So zeigten zum Beispiel Frauen der Han-Ethnie aus Nordchina eine andere Gerinnungsdynamik im Vergleich zu Frauen nigerianischen oder Frauen arabischer Abstammung.

Außerdem untersuchten die verschiedenen Studien unterschiedliche Zeiträume während der SS. Während einige Studien alle drei Trimester und das Wochenbett analysierten, konzentrierten sich andere auf spezifischen Trimester. Die Veränderungen bei einigen Parameter machen sich jedoch erst in den verschiedenen Trimestern bemerkbar. Die höchste Konzentration der Parameter wie Fibrinogen, D-Dimer, TAT, sowie Thromboelastometrie-Parameter (MCF, ML) werden im dritten Trimester erreicht. Frauen mit einem Alter über 35 Jahre zeigen einen starken ausgeprägten hyperkoagulierbaren Zustand und aufgrund der gestörten Plazentation eine Hochregulierung des Immunsystems (67). Einige Parameter verändern sich mit dem mütterlichen Alter (76) und Gestationsalter (71,76) und zeigen signifikante Unterschiede mit zunehmender Parität. Die Variabilität der Ergebnisse kann in der Anwendung verschiedenen Auswertungsmethoden, wie zum Beispiel ACL TOP Gerinnungsanalysator vs. ELISA liegen. Hinzu kommt außerdem noch, wie die Empfindlichkeit der Reagenzien und die Art der Probenselektion ist (72).

Angesichts der resultierenden Ergebnisse sollten einige Anhaltspunkten in den weiterführenden Studien in Betracht bezogen werden. Einige Studien schränken ihre Analyse in einer bestimmten Zeit der SS ein. Zukünftige Studien sollten nicht nur kurz vor und während der Geburt, sondern auch in der gesamten Schwangerschaftsstadien sowie in der postpartalen Zeit weiter mitbeurteilt werden um eine mögliche postpartale Gerinnungsstörung zu entdecken und ein besseres Management von postpartalen Komplikationen zu sichern. Empfehlenswert wären ebenfalls multiethnische, multizentrische kontrollierte Studien mit ausreichend größerer Studienpopulation um eine bessere Aussagekraft sowie Reproduzierbarkeit und Übertragbarkeit von Ergebnisse von wichtigen klinischen Laborwerte auf verschiedenen Bevölkerungen zu ermöglichen.

Weitere Studien hinsichtlich der Analyse und festlegen passende Referenzwerte von Gerinnungsparametern bei gesunden schwangeren Personen sollen Risikofaktoren wie zum Beispiel erbliche Hämophilie berücksichtigen.

In Bezug auf der Abweichung von einigen Parametern wie PC und PS könnte auch geforscht werden, ob ein erhöhter PC-Wert/oder erhöhte PC-Werte eine Rolle in der Thromboseprävention spielen könnte oder in der Diagnostik von thrombotischen Erkrankungen bei Schwangeren mit von Nutzen wäre. Außerdem soll TAT als der frühesten Indikatoren für eine Gerinnungsaktivierung in der Schwangerschaft auf eine. Multiethnische Studien mit einer breiteren Stichprobengröße überprüft werden, und passende Schwellenwert für den Diagnostik von Thrombosen in der Schwangerschaft bestimmt werden.

4.3 Veränderung der Gerinnungsparameter in Krankheitszustand:

Präeklampsie

In dem letzten Abschnitt dieser Diplomarbeit wird auf die Veränderung der Gerinnungsparameter im Krankheitsfall eingegangen. Die Analyse der Dynamik der Gerinnungswerte erfolgt in den meisten dargestellten Studien in einer Zweier- und seltener in einer Dreiergruppe. Einerseits werden erkrankte Schwangere Personen mit gesunden Schwangeren Personen und andererseits erkrankte Schwangere mit gesunden Nichtschwangeren Personen verglichen. Die Studien unterscheiden sich in der Größe der untersuchten Population, den Einschluss- und Ausschlusskriterien der ausgewählten Studienteilnehmenden Personen, den Untersuchungszeitpunkten (pränatal, intrapartal, postpartal), der Schwere der Erkrankung von den untersuchten Probandinnen und den Schwangerschaftsausgängen.

4.3.1 Beschreibung und Vergleich der Studienergebnisse

Die in der Tabelle 9 präsentierten relevanten Studienergebnissen bieten wertvolle Einblicke in die Auswirkungen der Präeklampsie (PE) als hypertensive Erkrankung in der Schwangerschaft auf die unterschiedlichen pro- und antikoagulierenden Komponenten der Gerinnung.

Tabelle 9: Veränderung der Gerinnungsparameter bei der Präeklampsie

Untersucher*innen / Publikationsjahr	Anzahl der Studienteilnehmer *Innen /Einteilung / Merkmale	Ergebnisse
Lacic-Cosic et al. (2020)	<p>N=126</p> <p>N(PE) = Anzahl der schwangeren Personen mit PE = 46 (4 schwangere Personen mit NMH- Prophylaxe Behandlung)</p> <p>N (gSP)=80</p> <p>Gestationswochen der studienteilnehmenden Personen: 25-40 SSW</p>	<p>→Schwangeren Personen mit PE zeigten Hyperkoagulabilität während der SS und nach der Entbindung.</p> <p>→Globalen hämostatischen Marker vor der Entbindung: Marker der Thrombinbildung ↗ (ETP, t-lag, Peak Höhe), gesamte hemostatische Potenzial (OHP)↗</p> <p>Erniedrigte Fibrinolyse: OFP↘</p> <p>Thrombusauflösungszeit Verlängert</p> <p>Thrombusauflösungszeit kombiniert mit TAFI-Inhibitor immer noch verlängert</p> <p>→Globalen hämostatischen Marker nach der Entbindung: Spitzenhöhe↗ , Zeit bis Peakhöhe↘.OFP↘</p> <p>→Dichtere Fibrinstruktur und erhöhte Fibringerinnselbildung: Mikrothrombenbildung in den Nieren und der Plazenta wird gefördert.</p> <p>→↘AT(s) um 10%vor Entbindung und wieder Normalisierung danach, AT als Frühindikator für PE mit Komplikationen</p> <p>→ erhöhte Gerinnungsneigung und erhöhtes Risiko für CVD (↘HDL, FVIII (s)↗, FIB↗, CRP↗)</p> <p>→DD, FIB, FVIII, CRP: erhöhte Werte nach Entbindung als davor</p>

		<p>→PE- Patientinnen mit Nierenkomplikationen zeigten eine erhöhte Gerinnungsaktivierung: ETP, Spitzenhöhe und D-Dimer, ↗ AT (keine ausgeprägte Änderung) →Patientinnen mit fötalen Komplikationen: D-Dimer↘</p>
Peng et al. (2024)	<p>N (PE-Patientinnen): 168 (84 mit leichtem PE, 84 mit schwere PE) N(gSP):128 schwangeren im T3 Alter: PE-Patientinnen: unter 40 J Gesunde Probandinnen (24-40J)</p>	<p>→Bei Schwangeren mit PE ist die Gerinnungsstörung (besonders bei erhöhter TT) und GA vor der 36 SSW mit negativen Schwangerschaftsausgänge verbunden. →Einschätzung der schlechten Schwangerschaftsergebnissen durch TT Kontrolle →Erhöhte PPH- Risiko bei Personen mit schwerer Form von PE als bei Personen mit leichter Form →bei leichter Form von PE: TT↗, PDW↗, Gerinnselbildungszeit↗ PT↘, Fibrinogen ↘ →Bei schwerer Form von PE: aPTT↗, TT↗, D-Dimer↗, PDW ↗ und ↗ Gerinnselbildungszeit PT↘, Fibrinogen↘, PLT↘, MPV↘, Thrombozytenkrit↘, MA↘ und Gerinnungsindex↘ : Hinweis auf erhöhte Gerinnungsstörung (erniedrigte Gerinnungsneigung und erhöhte Verbrauch von Gerinnungsstoffen</p>
Emeka-Obi et al. (2021)	<p>N (PE-Patientinnen): 60 N(gSP): 60</p>	<p>-Hyperkoagulabilität bei PE- schwangeren im Vergleich zu normotensiven schwangeren Personen:</p>

	<p>Gestationsalter der Probandinnen: 28 bis 40 SSW</p> <p>Mütterliches Alter: von 18 bis 45 Jahre</p>	<p>→Erhöhte Gerinnungsfähigkeit sowie Fibrinbildung und Abbau: Fibrinogen, ↑, D-Dimer↑,</p> <p>Kompensatorische Erhöhung von t-PA ↑</p> <p>→aPTT ↑, PT ↑ : Hinweis auf Aktivierung der Gerinnungswegen</p> <p>→t-PA als Frühindikator für Gerinnungsstörung</p> <p>→erhöhte Prävalenz für PE-erkrankten Personen mit Alter über 36 Jahre</p> <p>→Erhöhte Prävalenz für PE bei Nulliparität, und familiäre Belastung mit Hypertonie.</p>
<p>Oladosu-olayiwola et al. (2018)</p>	<p>N (PE-Patient*innen): 85</p> <p>N=85 normotensive schwangeren Personen</p> <p>Probandinnen hatten gleichem Alter, Trimester, Parität</p> <p>Altersbereich: Weniger als 18 Jahre: 2,4%</p> <p>18 -35 Jahre: 84.7%</p> <p>Mehr als 35 Jahre: 12,9%</p> <p>Gestationsalter:</p>	<p>→Hinweis auf eine ausgeprägte Hyperkoagulabilität mit der PE</p> <p>→Nachweis von Signifikante Unterschiede zwischen PE-Gruppe und Kontrollgruppe: t-PA↑, PAI-1↑, D-Dimer↑</p> <p>→ PLT, aPTT und PT-Werte wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen die Gruppe auf.</p> <p>→Erhöhte Hämatokritwerte</p> <p>→42,4% der PE- Personen waren Primigravidae, 32,9% Multigravidae, 24,7% waren Großgebärend.</p>

	20-26 SSW: 20% 27-39 SSW:80%	
Xu et al. (2021)	<p>N (studienteilnehmende Personen mit PE) =296</p> <p>N (normale Schwangeren Personen) =250</p> <p>Mütterliches Alter: PE-Patientinnen: unter 40 Jahren, gesunden Schwangeren: von 24 bis 40 Jahre</p> <p>eineiige Schwangerschaft</p> <p>Einteilung der studienteilnehmenden Personen in 3 Gruppen (28-32 SSW, 32-36 SSW, mehr als 36 SSW)</p>	<p>→Pränatale Phase:</p> <p>Zustand der Hypokoagulabilität bei PE-schwangeren im Vergleich zu normalen Schwangeren, (aPTT↗, TT↗)mit Hinweis auf Verbrauch von Gerinnungsstoffen (TEG-K-Wert ↗ und die MA↘ und CI↘, FIB ↘,MPV↘, PCT↘)</p> <p>Hinweis auf erhöhte Fibrinolytische Aktivität: D-Dimer ↗</p> <p>Ausgeprägte Thrombozytopenie in der 32-36 SSW→Meisten Patient*Innen mit HELLP Syndrom in der 32-36 SSW</p> <p>→Postnatale Phase: reduzierte Gerinnungsfunktion, gesteigerte Fibrinolyse, erhöhte Risiko für PPH am 1Tag nach Geburt: aPTT↘, FIB↘ MA ↘ und CI↘ K-Wert ↗, LY30 wert↗</p> <p>TT↗, DD↗, FDP↗</p> <p>MPV und PCT sinken progressiv nach der Entbindung weiter ab.</p> <p>Thrombozytenverbrauch und kompensatorisch erneute Thrombozytensynthese (↗ PDW)</p>
Chen et al. (2018)	N (Nicht schwangere Personen): 120	<p>Initiale Hyperkoagulabilität (aPTT ↘, PTA↗) begleitet von einer Verbrauchskogulopathie (FIB ↘, Thrombozytenzahl ↘, AT ↘)</p>

	<p>N(gSP): 188, Alter von 20 bis 40 J</p> <p>N (PE-gravide Personen):125, Alter von 19 bis 40J</p> <p>Probandinnen mit Leichter PE:45</p> <p>Probandinnen mit schwere PE:800</p> <p>Gestationsalter der Studienteilnehmenden Personen: zwischen 27 und 41 SSW</p>	<p>PT, PDW und PCT: keine signikante Unterschiede zwischen die 3 Gruppen</p> <p>Signifikante Senkung von PLT, AT, FIB und Anstieg von PTA, MPV bei erkrankten Schwangeren im Vergleich zu gSF</p> <p>Verstärkte FIB-Verbrauch ist mit der schweren Form der PE verbunden</p> <p>FIB als wichtiger hochspezifischer Marker (Sensitivität 0,68 und Spezifität 0,98) für das Früherkennung von PE und insbesondere sPE im T3</p>
Tadu et al. (2023)	<p>Kontrollgruppe (gSP): N=50, Alter von 20 bis 35J, GA (36 bis 40 SSW)</p> <p>PatientInnen mit leichter und schwerer Form von PE: N=50, darunter 25 mit schwerer Form und 25 mit milder Form</p>	<p>Die Veränderungen der verschiedenen Parameter waren bei betroffenen mit PE deutlich ausgeprägt als bei gesunden graviden Probandinnen.</p> <p>Die Veränderungen der verschiedenen Parameter war bei schwerer Form der PE mehr ausgeprägt als bei leichter Form.</p> <p>DD ↗</p> <p>Blutungszeit ↗</p> <p>PT, aPTT deutlich verkürzt</p> <p>Thrombozytenzahl ↘</p>

	PE-Gruppe: 20-35J GA:36-40SSW	
Liu et al. (2020)	<p>N (NSP oder gSP) :90</p> <p>N (diagnostizierten PE- schwangeren Frauen): 40</p> <p>50 mit schweren PE (sPE).</p> <p>Die Messungen erfolgten in verschiedenen Schwangerschaftsstadien:</p> <p>Frühschwangerschaft (<12+6) Wochen</p> <p>mittlere Schwangerschaft (13-27+6 Wochen)</p> <p>drittes Trimester (28-41 Wochen).</p>	<p>abnormale erhöhte Gerinnungsneigung und Verbrauch von Gerinnungsstoffen wie Fibrinogen</p> <p>D-dimer und TT als gute Prädikative Marker für die Diagnose und schweregrad der PE-Erkrankung bei Zwillingschwangerschaften</p> <p>Normale Zwillingschwangerschaft: Hyperkoagulabler Zustand (FIB\uparrow , Verkürzung von aPTT, TT)</p> <p>Zwillingschwangerschaft mit PE: erhöhte Gerinnungsneigung in den Frühstadien der SS (Verkürzung von aPTT, TT , dann erhöhte Fibrinolyse (progressive Zunahme von DD, und Fortschreiten zu Verbrauchskoagulopathien (FIB\downarrow) in den späteren Phasen und insbesondere bei schwerer Form der PE</p> <p>DD war in den anderen Gruppen signifikant erniedrigt als in der sPE-Gruppe: gesteigerte fibrinolytische Aktivität in der Zwillingschwangerschaft mit schwerer Form von PE im Vergleich zu normalen Zwillingschwangerschaft</p>

gSP=gesunde schwangere Personen, PE _ Präeklampsie, sPE= schwere PE, s= signifikant, ns=nicht signifikant, GA= Gestationsalter, SSW= Schwangerschaftswochen, NMH=niedermolekulare Heparin, FIB= Fibrinogen,

CLT= Gerinnselzykluszeit, OFP=Gesamtfibrinolysepotential, PE=Präeklampsie, PLT Thrombozytenzahl, MPV=mittleres Thrombozytenvolumen, PDW=Thrombozytenverteilungsbreite, PLT=Thrombozytenzahl, FDP= Fibrinabbauprodukte (FDP), Fibrinogen (FIB), MPV=mittlere Thrombozytenvolumen, PCT= Thrombozytokrit, MA = maximale Amplitude, der CI=Gerinnungsindex (CI), TT=Thrombinzeit, DD=D-Dimer, PTA= Prothrombinaktivität, TAFI= Thrombin-aktivierbare Fibrinolyse Inhibitor, CVD: kardiovaskuläre Erkrankungen.

Peng et al (2024): Die Studie untersuchte die Veränderungen der Blutgerinnungsindikatoren (aPTT, PT, TT, Fibrinogen, Thrombinzeit, D-Dimer) und Blutplättchenindizes (Thrombozytenzahl, mittleres Thrombozytenvolumen Thrombozytenkrit, Plättchen-Verteilungsbreite (PDW)) von 168 Personen mit diagnostizierter Präeklampsie (PE) im Vergleich zu 128 gesunden schwangeren Frauen, die als Kontrollgruppe dienten und im dritten Trimenon waren. Sie analysierten ebenfalls, wie diese Parameter mit der Beurteilung des Schweregrades der PE und der ungünstigen Schwangerschaftsausgänge in Verbindung standen. Die Studie zeigte signifikante Unterschiede in den verschiedenen Parameterwerte zwischen den PE-Gruppe und der Kontrollgruppe. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe waren die Thrombinzeit, die Thrombozytenverteilungsbreite (PDW) und die Gerinnselbildungszeit signifikant bei Patientinnen mit leichter PE angestiegen, während der Prothrombinzeit und der Fibrinogenwerte verringert waren. Während aPTT, Thrombinzeit, D-Dimer, PDW und Gerinnselbildungszeit bei betroffenen mit schwerer PE angestiegen waren, ließ sich gleichzeitig eine Erniedrigung von Prothrombinzeit, Fibrinogen, PLT, MPV, Thrombozytenkrit, maximaler Amplitude (MA) und Gerinnungsindex feststellen. Diese Veränderungen deuteten auf einen hypokoagulablen Zustand bei betroffenen mit PE hin, gekennzeichnet durch eine erhöhte Gerinnungshemmung und erniedrigte Gerinnungsfunktion. Die Erhöhung des D-Dimers und Erniedrigung der Fibrinogenwerte wiesen auf einen gesteigerten Fibrinabbau hin. Die Änderung der Thrombozytenwerte lieferte den Hinweis auf einen Verlust sowie eine reduzierte Funktion der Blutplättchen.

Die Studienergebnisse bewiesen, dass ein deutlich höheres Risiko für einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang mit der schweren Form von PE, des niedrigeren Gestationsalters und der Gerinnungsstörung korrelierte. Außerdem ging

aus der Untersuchung hervor, dass die Thrombinzeit als wesentlicher spezifischer Marker in der Evaluierung vom Schwangerschaftsausgang bei PE und besonders bei schwerer Form der PE betrachtet werden sollte. Allerdings hatten PE-Patientinnen mit niedriger PT, PLT und Gerinnungsindex (CI) bei gleichem Gestationsalter, sowie PE-Patientinnen mit erhöhter aPTT, TT, D-Dimer und PDW, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für negative Schwangerschaftsverläufe oder perinatale Ergebnisse wie Frühgeburt und niedrigere Geburtsgewicht. Die Untersucher*innen bewiesen, dass das Gestationsalter, das Neugeborenen-gewicht und die Apgar-Werte sowohl bei leichter als auch bei schwerer PE im Vergleich zu der Kontrollgruppe verringert waren. Während die Entbindungen in der Kontrollgruppe nach der 36. SSW stattfanden, geschahen sie bei Teilnehmenden mit diagnostizierter PE deutlich früher.

Zudem konnte die Studie eine höhere Inzidenz von Totgeburten und postpartaler Hämorrhagie (PPH) bei Probandinnen mit PE im Vergleich zu der Kontrollgruppe zeigen, wobei eine stärkere Ausprägung der Gerinnungsstörung und des Thrombozytenmangels bei Patientinnen mit schwerer Form von PE zu finden war. Dementsprechend war das Risiko für Postpartale Hämorrhagie bei schwerer Form der PE höher als bei leichter Form.

Eine genaue Ermittlung der Korrelation zwischen diesen Gerinnungsmarkern und negativen Schwangerschaftsfolgen sowie die daraus entwickelten Behandlungsstrategien, könnten allerdings durch die unterschiedlichen Untersuchungszeiträume eingeschränkt sein, da einerseits die intrapartale und die perinatale Auswertung der Parameter fehlten und andererseits die Analyse der Parameter einer Patientengruppe (gesunde schwangere Frauen mit Totgeburten oder PPH) nicht durchgeführt wurde sowie der Kaiserschnitt als Risikofaktor für PPH in der Analyse nicht berücksichtigt wurde (80).

Lalic-Cosic et al. (2020): In dieser Studie konzentrierten sich die Autor*innen auf die Analyse der Gerinnungsstörungen und die Veränderungen der Fibrinstruktur vor und nach der Entbindung bei Personen mit diagnostizierter Präeklampsie (PE), sowie deren Zusammenhang mit Schwangerschaftsausgang für Mutter und Kind. Sie wählten 46 Patientinnen mit diagnostizierter Präeklampsie in der 15-40. SSW und 80 gesunde Personen mit Schwangerschaft aus, die in der 25. bis 30. SSW waren und als Kontrollgruppe dienten. Die Entnahme der Blutprobe erfolgte am

Morgen nach der Krankenhausaufnahme sowie durchschnittlich 4,8 Tage nach der Entbindung, wobei zwei hämostatische, globale Gerinnungstests durchgeführt wurden. Während der Test des endogenen Thrombinpotenzials (ETP) der Messung der Gesamtmenge und Kinetik des gebildeten Thrombins diente, analysierte der Test des allgemeinen hämostatischen Potenzials (OHP) die Geschwindigkeit der Fibrinbildung und des Fibrinabbaus. Außerdem wurde mithilfe von Trübungsmessungen und Rasterelektronenmikroskopie die Fibrinstruktur und -dichte analysiert. Anhand von Standard-Labortests wurden die Konzentrationen von Fibrinogen, D-Dimer sowie die Aktivität von FVIII- und AT ermittelt. Der Spiegel anderer Parameter wie C-reaktivem Protein (CRP) sowie, Anticardiolipin-Antikörper und Anti- β 2 GPI-Antikörper, Lipidprofil und Lipoprotein (a) wurden ebenfalls ermittelt.

Die Studienergebnisse lieferten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Merkmale von Patientinnen. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe waren die erkrankten Patientinnen adipös und hatten künstliche Befruchtung hinter sich, zeigten Fertilitätsprobleme. Zu deren Vorerkrankungen zählten Hypertension, Diabetes, Hypothyreose. Allerdings war Antiphospholipidsyndrom ausgeschlossen und alle Probandinnen mit PE nahmen blutdrucksenkende Medikamente ein. Den Studienergebnissen zufolge ließ sich eine Hyperkoagulabilität feststellen. Diese äußerte sich durch eine erhöhte Gerinnungsneigung und hypofibrinolytische Zustände bei graviden Personen mit Präeklampsie sowohl vor als auch nach der Entbindung. Bezogen auf die globalen hämostatischen Parameter waren vor der Entbindung das gesamte hämostatische Potenzials (OHP) und die drei Parameter der Thrombinbildung, die die Gesamtmenge an gebildetem Thrombin (ETP), die Lag-Phase bis zum Beginn der Thrombinbildung (t_{lag}) und die Spitzenhöhe umfasste, bei betroffenen Personen mit PE signifikant angestiegen im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe, was gerinnungsfördernd war. Außerdem war bei Patientinnen mit PE im Vergleich zu schwangeren Frauen ohne Komplikationen das gesamte fibrinolytische Potenzial (OFP) signifikant verringert sowie die Gerinnselauflösungszeit signifikant verlängert, trotz weiterer Zugabe von TAFI-Inhibitor, was auf eine erniedrigte Fibrinolyse hinwies. Die postpartale Analyse dieser Parameter zeigten ebenfalls einen prothrombotischen Zustand. Die Spitzenhöhe war signifikant erhöht und eindeutig in einer kürzeren Zeit erreicht. Der OFP war ebenfalls signifikant erniedrigt.

Aus den Trübungsmessungen und der REM-Auswertung resultierte eine erhöhte Rate an Fibringerinnungsbildung sowie eine dichtere Fibrinstruktur bei schwangeren Frauen mit PE, was auf eine geringe Anfälligkeit für Lyse hinwies. Diese Strukturveränderungen könnten durch die Ablagerung des Fibrins in den Gefäßen zu einer Beeinträchtigung der Mikrozirkulation im Bereich der Plazenta und Nieren führen.

Aus dem Standardlabortest ergab sich, dass AT vor der Entbindung um 10% signifikant verringert war bei Patientinnen mit PE im Vergleich zu dem von Kontrollpersonen. Dieser Wert normalisierte sich nach der Geburt wieder. FVIII- und CRP Werte bei schwangeren Frauen mit PE waren signifikant angestiegen im Vergleich zu gesunden graviden Frauen, was auf einen erhöhten Entzündungsprozess bei der erkrankten graviden Frauen hindeutete. Während die Probandinnen mit diagnostizierter PE deutlich erniedrigte DD- und FIB Werte nach Entbindung im Vergleich zu der Periode vor der Geburt zeigten, nahmen FVIII- und CRP- Werte nach der Entbindung weiter zu. Zusätzlich zu dem erhöhten Spiegel von Fibrinogen, wurden erniedrigte HDL-Werte bei der PE Gruppe festgestellt, die gemeinsam mit der verminderten Fibrinolyseaktivität und erhöhten Thrombinformation zur späteren Entwicklung von CVD führen könnten.

Die perinatalen Ergebnisse nach zeigten 33% der erkrankten Frauen mit PE mütterliche Komplikationen, wobei deren AT-Werte im Vergleich zu komplikationslosen PE-Patientinnen signifikant erniedrigt war. PatientInnen mit PE, die renalen Komplikationen hatten, wiesen eine erhöhte Gerinnungsaktivierung auf. Dies war gekennzeichnet durch deutlich erhöhte Werte von ETP, Peak-Höhe und DD im Vergleich zu erkrankten schwangeren Frauen ohne Nierenfunktionseinschränkung. Außerdem wurden bei 78% der erkrankten Frauen mit PE, fetale Komplikationen beobachtet. OFP war signifikant gesunken bei PE-Patientinnen, die Oligohydramnion als Komplikation zeigten, während bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR) ein vermindertes D-Dimer auffällig war. Dies ließ sich durch die Plazentainsuffizienz und die ausgeprägte reduzierte Wirkung der Fibrinolyse erklären.

In dieser Studie erfolgten keine postpartalen Messungen der hämostatischen Parameter der PE-Patientinnen, um ebenfalls ein Vergleich mit gesunden schwangeren Probandinnen zu ermöglichen. Einige PE-Probandinnen zeigten Komorbiditäten wie Diabetes, der als Störfaktor zu berücksichtigen ist und einen

Einfluss auf die ausgeprägte Thrombenbildung und den prothrombotischen Phänotyp haben könnte. Alle Entbindungen erfolgten per Kaiserschnitt, die die einzige Therapiewahl bei Patientinnen mit Präeklampsie ist (81).

Emeka-Obi et al. (2021): Sie führten eine Studie durch, die die Veränderungen der hämostatischen Marker bei 120 Personen mit Schwangerschaft untersuchten. Die Studienteilnehmerinnen wurden in der Geburtsklinik in Owerri- Nigeria rekrutiert, befanden sich im dritten Trimenon (28. bis 40. Schwangerschaftswoche) und waren von 18 bis 45 Jahren alt. Die ermittelten Parameterwerte von 60 Frauen mit diagnostizierten PE wurden mit den Werten anderen 60 Probandinnen mit einer normotensiven, gesunden Schwangerschaft verglichen. Diese Studie belegte, dass präeklampsische Schwangere Probandinnen eine erhöhte Gerinnungsneigung aufwiesen. Dies spiegelte sich in den Proteinen Fibrinogen und D-Dimer wider, deren Spiegel signifikant erhöht waren bei erkrankten schwangeren Frauen im Vergleich zu den nicht-erkrankten Kontrollpersonen, was auf eine gesteigerte Gerinnungsaktivität sowie Fibrinbildung und Abbau hinwies. Außerdem war das t-PA-Antigen ebenfalls signifikant erhöht in der Testgruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe, was mit einer endothelialen Dysfunktion in Verbindung gebracht werden und als Frühindikator einer Gerinnungsstörung betrachtet werden kann. Außerdem waren aPTT und PT signifikant erhöht, was die Aktivität der Gerinnungswege widerspiegelte. Die Analyse der hämatostatischen Parameter zeigte eine ausgeprägte Anämie bei präeklampsischen Schwangeren Studienteilnehmerinnen im Vergleich zu den Kontrollpersonen, welche sich durch eine deutliche Erniedrigung der Erythrozytenzahl, des Hämatokritwerts, der Hämoglobinwerte und des MCV (mittleres Zellvolumen der Erythrozyten) in der Testgruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe zeigte.

Der Auswertung der soziodemographischen Daten zufolge waren Nulliparität und Bluthochdruck in der Familienanamnese wesentlichste Risikofaktoren für Präeklampsie. Bezogen auf den Bluthochdruck war die Anzahl von erkrankten Personen weiblichem Geschlecht mit einer familiären Vorbelastung mit Hypertonie signifikant erhöht im Vergleich zu der Anzahl von normotensiven Schwangeren Personen mit positiver Familienanamnese. Außerdem war die Anzahl an nulliparen Personen mit PE im Vergleich zu mehrgebärenden, erkrankten Schwangeren Personen signifikant erhöht. Bei nulliparen Probandinnen könnte es sein, dass die

Invasion der Throphoblasten fehlerhaft sein könnte, so dass die Spiralarterie sich nicht richtig anpassen können und dies zur Präeklampsie führt. Darüber hinaus lieferte die Studienergebnisse, dass die meisten Erkrankten Probandinnen mehr als 36 Jahre alt waren (82).

Diese Studie steht teilweise im Einklang mit der Studie von Oladosu-olayiwola et al. (2018), andererseits, gibt es auch Widersprüche. Hinsichtlich der erhöhten D-Dimer und t-PA Werte sind sich beide Studien einig. Zu den Widersprüchen zählt, dass erkrankte Schwangere Frauen und normotensive Schwangeren Frauen in der Studie von Oladosu-Olayiwola et al. (2018) ähnliche PT, und aPTT-Werte hatten im Vergleich zu erhöhter Wert in der Studie von Emeka-Obi (2021). Jedoch waren in der Studie von Peng et al. (2024) aPTT, DD erhöht sowie PT und Fibrinogen erniedrigt bei schwangeren Personen mit schwerer Form von PE im Vergleich zu normotensiven schwangeren Personen, was aber mit einer Hypokoagulabilität einherging.

Dieses Studienergebnis ähnelt dem von Lalic-Cosic et al. (2020) hinsichtlich der Hyperkoagulabilität während der SS. Emeka-Obi et al. (2021) analysierten hingegen andere Gerinnungsparameter (t-PA, aPTT, PT) und beurteilten nicht die Phase nach der Geburt. Die Studienteilnehmerinnen mit Erkrankungen oder Medikamenten, die das Gerinnungsprofil beeinflussen könnten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Die ausgewählten Probandinnen hatten dennoch eine familiäre Vorbelastung mit Hypertonie.

Oladosu-olayiwola et al. (2018): Diese Studie kam zum ähnlichen Ergebnis wie Lalic - Cosic et al. (2020) und bewies ebenfalls eine ausgeprägte Hyperkoagulabilität bei graviden Personen mit diagnostizierter Präeklampsie (PE). Allerdings waren die Probandinnen frei von Komorbiditäten (Diabetes, Niereninsuffizienz) und antikoagulatorischen Therapie, sowie zusätzlich anamnestisch vorhandener arterieller oder venöser Thrombose, Operationen und Traumata, die das Gerinnungsprofil beeinträchtigen könnten. In ihrer Querschnittstudie bezogen sie 85 Personen weiblichem Geschlecht mit Präeklampsie und 85 gesunde, normotensive schwangere Probandinnen mit gleichem Alter, Schwangerschaftsstadien und Parität ein und führten nach Entnahme von Blut- und Urinproben einen Vergleich der Gerinnungs- und fibrinolytischen Parameter durch. Unter den Parametern waren PT, aPTT, tPA, PAI-

1, D-Dimer und Thrombozytenzahl. Den Studienergebnissen nach waren bei präeklampsischen erkrankten graviden Personen das Protein D-Dimer und das aus Endothelzellen produzierte tPA und PAI-1 im Vergleich zu den normotensiven Schwangeren Personen signifikant angestiegen. Dies wies auf eine Aktivierung der Fibrinolyse hin, welche aber durch Fibrinolyseinhibitoren (PAI-1) gehemmt wird und somit auf einen erhöhten prothrombotischen Zustand in der PE hindeutet. Diese erhöhten t-PA und PAI-Werte bei präeklampsischen Probandinnen könnten aufgrund der Endothelzellendysfunktion zustanden kommen, die zu einer gesteigerten Freisetzung von fibrinolytischen Proteinen sowie deren Inhibitoren bei PE-Probandinnen führen können. Hinsichtlich des Anstieges des D-Dimer-Spiegels könnte es eine gesteigerte intravaskuläre Gerinnung und Aktivierung der Fibrinolyse bei präeklampsischen Frauen widerspiegeln. Darüber hinaus lieferte die Analyse weiteren Gerinnungsparametern keine signifikanten Unterschiede der PT, aPTT-Werten sowie Thrombozytenanzahl zwischen den beiden Gruppen. Die Autor*innen spekulierten einerseits, dass ein Appetitverlust in der Frühphase der Schwangerschaft zu einem Nährstoffdefizit und zum Ausgleich des Anstieges der PT- und aPTT- Werte führen könnte. Andererseits könnte ein vorhandenes Gleichgewicht zwischen der erhöhten Gerinnungsneigung in der normalen Schwangerschaft und die PE bedingte erhöhte Synthese von Gerinnungshemmern ebenfalls die normalen PT- und aPTT- Werte bei PE- Schwangeren Probandinnen erklären. Aus der Studie resultierte ebenfalls einen erhöhten Hämatokritwert in der PE Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Außerdem traten die Gestationshypertonie gehäuft bei Probandinnen die zwischen 19 und 35 Jahre war und bei Personen, die schon ein Kind zur Welt gebracht haben vor. Die Autor*innen Vermuteten, dass sich nach einer vorherigen Gestation bei Primigraviden Personen keine effektive Immunisierung gegen Plazenta-Antigen entwickelt hatte. Bemerkenswert ist, dass die mangelhafte Untersuchung der Parameter bei nicht-graviden Personen keinen Vergleich mit graviden Personen ermöglichte, außerdem erfolgte die Studie nur in Bezug auf eine bestimmte, reduzierte Krankenhauspopulation und die ursprünglichen Werte für Blutdruck und Körpergewicht waren ebenfalls fehlerhaft (83). Diese gesamten Faktoren können somit die Verallgemeinbarkeit der Aussagen dieser Studie erschweren.

Xu et al. (2021): In Rahmen dieser Studie wird untersucht, wie sich die Gerinnungsfunktion bei graviden Frauen mit diagnostizierter Präeklampsie (PE) während der perinatalen Periode dynamisch verändern. Diesbezüglich wurden 290 PE-Patientinnen und 256 gesunde schwangere Studienteilnehmerinnen in die Studie einbezogen. Alle Probandinnen befanden sich im dritten Trimester und wurden hinsichtlich des Gestationsalters in 3 Gruppen eingeteilt (28.-32. SSW, 32.-36. SSW, mehr als 36.SSW). Die klinischen Merkmale aus beiden Gruppen wurden erhoben, verglichen und es erfolgte die Analyse der Blutbilduntersuchungen, Blutgerinnungstests, Thromboelastographie (TEG) und anderer Indikatoren welche die Beurteilung der Gerinnungsindikatoren vor der Geburt sowie an den Tagen 1 und 3 nach der Geburt ermöglichten.

Die Untersuchung ergab Hinweise auf einen hypokoagulablen Zustand im dritten Trimester bei erkrankten graviden Personen. Dies zeigte sich durch Änderung verschiedener Marker. PT, FIB PLT, mittleres MPV, PCT waren bei präeklämptischen graviden Personen im Vergleich zu gesunden graviden Personen signifikant erniedrigt, während aPTT, TT, DD, PDW vor der Entbindung in der PE-Gruppe und auch in der Kontrollgruppe signifikant erhöht waren. Diese Änderungen zeigten einen Anstieg der fibrinolytischen Aktivität, eine verminderte Funktion der Gerinnungsfaktoren, eine verringerte Blutplättchenzahl und -funktion sowie einen Verbrauch von Gerinnungsmaterial. Bezogen auf die Thrombelastographie, war bei PE-Patient*Innen der K-Wert verlängert, während der MA-Wert und die CI-Werte verringert waren. Die fehlende Erreichung der maximalen Produktion der Gerinnungssubstanzen, der Verbrauch von Gerinnungssubstanzen, die lokale Bildung von Mikrothromben, können diese Erniedrigung der Gerinnungsmarker (FIB-, PLT-, MA-, PCT-, MA- und CI-Werte) von Patientinnen mit schwangerschaftsassozierte hypertensive Erkrankung (PE) im dritten Trimester erklären. Außerdem vermuten die Autor*innen, dass die PT-Verkürzung dadurch zustande kommt, dass das Gefäßendothel geschädigt wurde und vermehrte Gewebefaktoren freigesetzt werden, was zu einer Aktivierung des exogenen Gerinnungsweg führt.

Was die Schwangerschaftsausgang betraf, waren 4,43% der PE- Patientinnen von postpartaler Blutung betroffen, verglichen mit 0% bei normalen Schwangeren, was sich durch einen erhöhten Verbrauch an Gerinnungsstoffen während der Geburt erklären ließ. Außerdem ließ sich aus der Studienergebnisse mehr Frühgeburt bei

erkrankten Schwangeren Personen als bei normotensiven schwangeren Personen ergeben. Zudem waren die Schwangerschaftswochen, das Neugeborengewicht und der Neugeborenen-Apgar-Score bei PE-Patientinnen im Vergleich zu den Kontrollpersonen signifikant reduziert, während BMI und Blutdruck (systolisch und diastolisch) signifikant erhöht waren.

Die Analyse der postpartalen Phase wies eine herabgesetzte Gerinnungsfunktion des Körpers und gesteigerte fibrinolytische Aktivität nach, wobei der erste postpartale Tag mit einem höheren Risiko für eine Blutung einherging. Dies zeigte sich durch eine Verringerung der aPTT und FIB-Werte bei Personen mit hypertensiver Schwangerschaftserkrankung am ersten Tag nach der Geburt im Vergleich zu den erhobenen Werten vor der Geburt sowie am dritten Tag nach der Entbindung. Zusätzlich zeigte sich eine Verkürzung von MA und CI, eine Verlängerung des K-Wertes und ein Anstieg des LY30-Wertes. Demgegenüber waren TT, DD und Fibrinabbauprodukte (FDP) signifikant erhöht, wobei sie ihre höchste Werte am ersten Tag nach der Entbindung erreichten und danach progressiv absinken. Darüber hinaus sinken MPV und PCT progressiv nach der Entbindung weiter ab. Die Zahl der Blutplättchen verringerte sich nach der Geburt weiter und erreichte somit ihren niedrigsten Wert am ersten Tag nach der Entbindung. Es zeigte sich kompensatorisch durchgehend eine Produktion neuer Thrombozyten, was sich durch eine Erhöhung der PDW-Werte im Vergleich zu den pränatalen Werten zeigte. Bemerkenswert war, dass die D-Dimer Werte zwischen den verschiedenen Gestationsgruppen oder im Vergleich zu normalen schwangeren Personen relativ konstant waren, was vermutlich durch ein breites angewendetes Streuungsmaß der Werte verursacht wurde. Die Autor*innen belegten, dass die meisten Patientinnen mit HELLP-Syndrom zu der Gestationsgruppe der 32.-36. SSW gehörten. Denn die Ausprägung der Thrombozytopenie sowie die niedrigsten Werte von MA, PCT sind in diesem GA zu finden (84).

Die Studie von Peng et al (2024) stimmt mit der Studie von Xu et al. (2021) überein. Denn die Studie untersuchte ebenfalls Probandinnen im dritten Trimester und kam zu den gleichen Schwangerschaftsausgängen hinsichtlich Frühgeburt, Gestationsalter des Schwangerschaftsabbruchs, APGAR-Score und erhöhtes PPH-Risiko. Jedoch macht die Studie von Cheng et al. (2017) keine Differenzierung, ob die Patientinnen eine leichte oder schwere Form der PE hatten. Außerdem fehlten

bei Peng et al. (2024) eine postpartale Messung von Parameter und es ließen sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich BMI feststellen, was bei Xu et al. der Fall war.

Allerdings belegt die Studie von Emeka-Obi et al. (2021) das Gegenteil und zeigte bei schwangeren Frauen im dritten Trimester einen prothrombotischen Zustand mit einem Anstieg von DD, FIB, TPA, PTT, PT. Die Studie untersuchte aber keine Thrombozytenparameter, viskoelastischen Parameter und keine postnatale Gerinnungsparameter.

Chen et al. (2017): Die Autor*innen forschten über optimale Grenzwerte für Gerinnungsparameter, die für ein PE-Screening und die Diagnostik benutzt werden können. Sie untersuchten die Gerinnungsparameter von 120 nicht-schwangeren Probandinnen und verglichen sie mit denen von 188 altersentsprechenden gesunden graviden Frauen sowie 125 Patientinnen mit hypertensiver Schwangerschaftserkrankung, die zwischen der 27. und 41. Schwangerschaftswoche waren. Aus der Datenanalyse ging hervor, dass aPTT, PLT, AT und FIB signifikant vermindert und das mittlere Thrombozytenvolumen und die Prothrombinaktivität (PTA) signifikant angestiegen waren bei Patientinnen mit Präeklampsie im Vergleich zu gesunden Personen mit Schwangerschaft. PT, PDW und PCT zeigten aber keine signifikanten Unterschiede nach Vergleich in allen drei Gruppen. Es zeigte sich, dass FIB ein hochspezifischer Marker im dritten Trimester für PE war (Sensitivität 0,68 und Spezifität 0,98) und 2,87G/l als Schwellen für eine schwere PE im Screening war. Die verkürzte aPTT-Zeit wies auf eine Hyperkoagulabilität hin. Erniedrigte AT-Werte wurden durch einen erhöhten AT-Verbrauch durch erhöhte Gerinnungsaktivität bei schwangeren Frauen mit PE ausgelöst. Die Autor*innen begründeten diese starke Erniedrigung des FIB-Spiegels durch den hohen Anteil (64%) an erkrankten Schwangeren mit der schweren Form von PE und durch erhöhten Verbrauch von FIB. PT, PDW und PCT zeigten aber keine signifikanten Unterschiede in allen drei Gruppen. Die Studie zeigte eine Tendenz zur Hyperkoagulabilität begleitet von einem kompensatorischem Mechanismus, der mit der Schwere der Erkrankung in eine Verbrauchskoagulopathie übergehen kann (85).

Tadu et al. (2023): Die Untersucher*innen verglichen die Gerinnungsprofile gesunder Schwangerer Personen und Patientinnen mit leichter und schwerer Form von Präeklampsie (PE) und fanden heraus, dass DD und die Blutungszeit signifikant angestiegen waren im Vergleich zur Kontrollgruppe, außerdem waren PT und aPTT deutlich verkürzt und der Thrombozytenzahl signifikant erniedrigt. Die verschiedenen Parameter waren deutlich stärker ausgeprägt bei schwerer Form der PE als bei leichter Form. Für eine bessere Diagnose und Therapie der Probandinnen mit PE wären die Messungen weiterer Parameter darunter FIB, Euglobin-Gerinnungszeit, TT, Fibrinopeptid A und die Überprüfung der Ergebnisse der Studie auf einer größeren Zahl von Studienteilnehmerinnen benötigt (86).

Liu et al. (2020): Sie untersuchten die Veränderungen der Gerinnungsparameter bei Zwillingsschwangerschaft mit diagnostizierten Präeklampsie. Sie verglichen die Messungen von drei verschiedenen Gruppen, darunter die von 90 normalen Schwangeren Personen (NSP), 40 diagnostizierten Schwangeren Personen mit PE und 50 Personen mit schweren PE (sPE). Die Messungen erfolgten in verschiedenen Schwangerschaftsstadien, darunter Frühschwangerschaft (<12+6 Wochen), mittlere Schwangerschaft (13-27+6 Wochen) und drittes Trimester (28-41 Wochen).

Die Analyse der Studie legte letztendlich nahe, dass eine Zwillingsschwangerschaft mit PE mit einer Störung des intrinsischen und extrinsischen Gerinnungssystem einherging, was zu einer abnormal erhöhten Gerinnungsneigung und zum Verbrauch von Gerinnungsstoffen wie Fibrinogen führen kann. Außerdem wurden die Werte D-Dimer und TT als ein guter Indikator bzw. prädikative Marker für die Diagnose und den Schweregrad der PE-Erkrankung bei Zwillingsschwangerschaften gesehen.

Bezogen auf aPTT und TT zeigte sie zuerst eine Verkürzung und dann eine Verlängerung in späteren Stadien, die signifikant waren. PT zeigte eine abnehmende Tendenz mit dem Fortschreiten der Schwangerschaft und war in der mittleren und in der Spätschwangerschaft in der PE- und in der sPE-Gruppe signifikant verkürzt, verglichen mit der normalen Gruppe.

D-Dimere (DD) nahmen im Vergleich zur frühen Schwangerschaft progressiv zu. DD war in den anderen Gruppen signifikant erniedrigt verglichen mit der sPE-Gruppe, was auf eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität in der

Zwillingsschwangerschaft mit schwerer Form von PE im Vergleich zu normalen Zwillingsschwangerschaft hinwies. Diese Verkürzung von PT, aPTT, TT und Anstieg von DD deutete auf eine erhöhte Gerinnungsneigung hin.

Es zeigte sich eine progressive Zunahme der FIB-Wert von der Frühschwangerschaft bis zur Mitte der Spätschwangerschaft in der Gruppe der normalen graviden Probandinnen mit Zwillingen. In der PE-Gruppe war der FIB-Wert zunächst erhöht und nahm danach ab, was insbesondere in der sPE-Gruppe deutlich war. Es ließ sich keinen signifikanten Unterschieden hinsichtlich der Gerinnungsfunktion in der Frühschwangerschaft feststellen, während in der Spätschwangerschaft der FIB-Wert in der sPE-Gruppe im Vergleich zu den anderen Gruppen signifikant verringert war. Dies wies auf einen erhöhten Verbrauch von FIB in dieser Gruppe (87).

4.3.2 Diskussion und zukünftige Forschungsdirektive

Die Auseinandersetzung mit der gefundenen Literatur zeigt, dass die Präeklampsie als eine komplexe Erkrankung mit einer Heterogenität hinsichtlich der Veränderungen der Gerinnungsparameter angesehen werden kann. Die oben analysierten Studien zeigen, dass schwangere Personen mit Präeklampsie sowohl einen Hyperkoagulierbaren als auch einen Hypokoagulierbaren Zustand aufweisen können. Mehrere Faktoren beeinflussen die Variabilität der pro und antikoagulatorischen Faktoren. Zu diesen Faktoren gehören die Schwere der Erkrankung, das Gestationsalter bzw. das Schwangerschaftsstadium, die Nulliparität, die Pluralität der Schwangerschaft sowie die Endotheldysfunktion. Vertieft überprüft sollte noch der Effekt der erblichen Veranlagung hinsichtlich der Hypertonie sowie der Effekt von Einnahme Antikoagulatorischer Medikamenten wie beispielsweise NMH auf den Gerinnungszustand Patient*innen mit PE. Ausserdem stellt das Studiendesign der verschiedenen Studien einen bedeutsamen Faktor dar. Die Untersuchungszeiträume und Messzeitpunkten variieren je nach Studie. Während einige Studien nur die Analyse der Veränderung der Gerinnungsparameter in ausgewählten Schwangerschaftsstadien oder in der Zeit vor der Entbindung durchführen, erweitern sich andere Studien bis in die postnatalen Periode. Ausserdem werden Studienteilnehmer*innen mit fördernden thrombogenen Faktoren, wie zum Beispiel Diabetes in der Studie von Lalic - Cosic

(2020) eingeschlossen, während es nicht der Fall in anderen Studien (Oladosu-olayiwola et al. (2018)) war. Destotrotz zeigen beide Studien eine erhöhte Gerinnungsneigung während der Schwangerschaft bei PE-Proband*innen. Zudem unterscheiden sich die Studien in der Größe des Stichprobenumfangs, den Auswertungsmethoden, den fehlenden klinischen Messwerte hinsichtlich Körpergewicht und Blutdruck, sowie der ethnischen Zugehörigkeit der Proband*innen und den untersuchten hämostatischen Parameter, was die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung erheblich einschränkt.

Einerseits zeigen einige Studien einen Zustand von gesteigerter Thromboseneigung bei Patient*Innen mit PE sowohl vor der Entbindung(81–83) als auch nach der Entbindung (81), welcher durch eine erhöhte Gerinnungsaktivität (erhöhte Thrombinbildung, Verkürzung von PT, aPTT) sowie Aktivierung der Fibrinolyse (erhöhte t-PA, erhöhte D-Dimer) und Hemmung der Fibrinolyse (niedrigere Werte der OFP, verlängerte CLT, erhöhte Werte von PAI-1) gekennzeichnet ist. Die erhöhte Gerinnungsneigung wird außerdem mit einer erhöhten endothelialen Dysfunktion in Verbindung gebracht, wobei erhöhte Werte von fibrinolytischen Proteinen(t-PA) und deren Inhibitoren (PAI-1) durch Endothelzellen produziert werden wie es aus der Studie Oladosu-olayiwola et al. (2018) hervorgeht. Dennoch bleibt diese erhöhte Gerinnungsneigung nicht die ganze Schwangerschaft über bestehen, sondern verschiebt sich in einem bestimmten Zeitpunkt der Schwangerschaft auf eine erniedrigte Koagulationsneigung aufgrund eines erhöhten Verbrauchs von Gerinnungsmaterials. Dies ist beispielsweise bei einer Zwillingsschwangerschaft und bei der Schwere Form der PE der Fall, die durch einen erhöhten FIB - Verbrauch gekennzeichnet sind.

Bei erhöhten Gerinnungsneigung können sich kleine Fibringerinnsel in den Gefäßen von Organen bilden, was die Funktion wichtiger Organen wie die Nieren und die Plazenta beeinträchtigt und für schlechte Schwangerschaftsausgänge sowohl auf Mütterlicher Seite als auch auf Fetaler Seite sorgen. Dies führt zu einer unzureichenden Sauerstoffversorgung der Plazenta, was folglich zu Frühgeburt, fetaler Dysplasie, Wachstumsretardierung bis hin zur Totgeburt führen kann (84). Die Entwicklung von renalen Komplikationen wie Niereninsuffizienz oder dem nephrotischem Syndrom führt wiederum zu einer ausgeprägten Aktivierung des

Gerinnungssystems (81). Ausserdem kann die Tendenz zur Hyperkoagulabilität mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbunden sein.

Andererseits wurde festgestellt, dass bei einer Schwangerschaft mit Schwangerschaftsvergiftung im Vergleich zu einer normalen Gravidität, insbesondere in der perinatalen Phase eine relative Stabilität der Hyperkoagulabilität fehlt. Beim Fortschreiten der Erkrankung geschieht ein Verbrauch des Gerinnungsmaterials, was die Entwicklung eines hypokoagulablen Zustands begünstigt. Die erkrankten Schwangeren Personen zeigen eine herabgesetzte Gerinnungsfunktion (erhöhte aPTT- und PT-Werte) und eine erhöhte Fibrinolyse-Aktivität (erhöhte DD-, TT-Werte), meist begleitet von Zeichen eines Verbrauchs von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten (verminderte FIB-, und PLT-, MPV-, PCT-Werte) sowie einer kompensatorischen Thrombozytopenie (erhöhte PDW).

Die Störung der perinatalen Gerinnungsfunktion geht mit einem erhöhten Risiko für postpartale Hämorrhagie und disseminierte intravasale Gerinnung und andere negative Schwangerschaftsergebnissen einher. Bemerkenswert sind die ersten Tage nach der Entbindung, die mit einem Hochrisiko für PPH und Thrombose verbunden sind (84). Dabei sollte dem ersten Tag besondere Aufmerksamkeit und Kontrolle gewidmet werden. Ein besonderes Augenmerk gelten die ungünstigen Schwangerschaftsausgänge, die durch die Schwere der Präeklampsie, das fortschreitende mütterliche Alter (mehr als 36 Jahre), steigende TT-werte, AT-Messwerte beeinflusst werden. Die schweren Form der Präeklampsie ist mit einer höheren Inzidenz von postpartalen Blutungen verbunden (80).

Bestimmte Gerinnungsmarker können bereits in der Kontrolle und in der Einschätzung von negativen Schwangerschaftsausgängen (TT) zunutze sein (80). Andere können entweder zur Früherkennung von PE sowie schweren Form von PE (85) oder zur Screening einer Gerinnungsstörung dienen (t-PA) (82). Einige Marker (DD, TT) sind bei der Diagnose und der Erteilung des Schweregrads der PE-Erkrankung insbesondere bei Zwillingschwangerschaften von Bedeutung (87). Bezogen auf diese Parameter sollten zukünftige Studien, die auf größere Stichprobenumfang basieren sollte, genau die Schwellenwerte dieser Parameter unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren wie beispielsweise die ethnische Herkunft, die Pluralität der Schwangerschaft, Vorerkrankungen, mütterliches Alter, Parität definieren. Außerdem sollten die Gerinnungsparameter sowohl in der

pränatalen als auch in der intrapartalen und postpartalen Phase evaluiert werden um frühzeitig Komplikationen bei Patient*innen zu entdecken und damit ein besseres Management der geburtshilfliche Versorgung und die Einleitung einer geeigneten Therapie zu ermöglichen. Besonders interessant wäre eine weitere, tiefergehende Erforschung der der Rolle von TAFI-Inhibitoren bei PE-Patientinnen mit Komplikationen wie erhöhter Thromboseneigung.

4.4 Schlussfolgerung

Die Literaturrecherche zu den Gerinnungsveränderungen bei den verschiedenen ausgewählten Gesundheits- und Krankheitszuständen zeigt ein heterogenes Bild. Bei gesunden Personen zeigen sich widersprüchliche Befunde nach Auswertung der Gerinnungsparameter nach längerer Liegezeit. Diese zeigen, dass eine längere Bettruhe bei jüngeren, gesunden Personen nicht zwangsläufig zu einer erhöhten Gerinnungsneigung führt. Trotz der begrenzten Datenlage konnte hingegen eine konstante Tendenz zur Hyperkoagulabilität bei liegenden älteren Menschen nachgewiesen werden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das Altern selbst zu physiologischen Veränderungen unter anderem Endothelschädigung, Entzündungsprozesse, Reduzierung der Muskelkraft und -masse sowie Versteifung der Gefäße führt, die einen prothrombotischen Zustand begünstigen kann. Die große Variabilität der Ergebnisse wird durch verschiedene Faktoren wie Alter, körperliche Aktivität, herrschende Bedingungen während der Bettruheexperimente, Studiendesign, Untersuchungszeitpunkt und -länge beeinflusst. Bei einer normalen Schwangerschaft konvergierten alle Studien zu dem Ergebnis, dass sich eine Hyperkoagulabilität physiologisch mit fortschreitender Schwangerschaft entwickelt, um den Körper gegen Blutverlust während und nach der Geburt zu schützen. Dies kann jedoch auch das Thrombose-Risiko erhöhen. Wichtige Faktoren, die die Diversität der Messungen der Gerinnungsparameter beeinflussen, sind das höhere Alter der Schwangeren, die Parität, das Gestationsalter, die verschiedenen ethnischen Zugehörigkeiten der Proband*innen und ihr Umfeld sowie die angewendeten Messmethoden und der Untersuchungszeiträume. Bemerkenswert ist, dass der Körper sowohl bei längerer Bettruhe als auch in der Schwangerschaft verschiedene physiologische Mechanismen entwickelt, um eine Entgleisung der Hämostase und die Entstehung der thromboembolischen Ereignisse zu vermeiden. Es kommt zu einer angepassten Herunter- oder Hochregulierung von Gerinnungs- und Fibrinolyse-Parametern sowie zu einer Regulation im endokrinen und Blutkreislaufsystem.

Bei erkrankten Personen ist das Gleichgewicht der Hämostase gestört, sodass eine Gerinnungsstörung mit klinischem Bild entsteht. Bei der Präeklampsie kommt es zu einer komplexen Störung der Gerinnung, die eine regelmäßige Kontrolle der Patientinnen und Patient*innen sowie eine angepasste gezielte Therapie erfordert.

Die Analyse der Literatur zum Thema Präeklampsie zeigte, dass einige Studien einen prothrombotischen Zustand sowohl vor als auch nach der Entbindung belegten. Dies kann zu ungünstigen Schwangerschaftsausgängen für die Mütter und den Fötus in Form von Organdysfunktionen wie Niereninsuffizienz, Wachstumsretardierung, Schwangerschaftsabbruch, Frühgeburt und Totgeburt führen. Andere Studien belegen in der Frühschwangerschaft eine normale Hyperkoagulabilität, gefolgt von einer Hypokoagulabilität in der Spätschwangerschaft. Letztere ist auf einen erhöhten Verbrauch der Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten im Laufe der Schwangerschaft zurückzuführen und geht mit einem erhöhten Risiko für postpartale Blutung einher. Diese erniedrigte Gerinnungsneigung ist bei der schweren Form von PE und Zwillingsschwangerschaften ausgeprägt. Es zeigte sich auch, dass der erste Tag nach der Entbindung mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer DIC verbunden ist. Die unterschiedliche Größe der Studienpopulation, Komorbiditäten wie Diabetes, unterschiedliche Auswertungsmethoden, genetische Belastung, fehlende ursprüngliche klinische Messwerte hinsichtlich Körpergewicht und Blutdruck sowie unterschiedliches mütterliches Alter und Gestationsalter können auch die Fluktuation der Ergebnisse erklären.

Angesichts der Ergebnisse dieser Diplomarbeit besteht dringender Bedarf an weiteren Studien mit einer größeren Studienpopulation, die randomisiert, multiethnisch und multizentrisch sind. Zudem soll eine gewisse Homogenität hinsichtlich Stichprobe, Studiendesign und Untersuchungszeiträumen beibehalten werden, um valide, vergleichbare und präzise Ergebnisse zu erzielen. Außerdem sollen in zukünftigen Studien standardisierte Referenzwerte der Gerinnungsparameter etabliert werden, um eine genaue Diagnostik zu erreichen und eine gezielte, patient*innenorientierte Therapie zu ermöglichen.

Weitere tiefgreifende Forschung ist hinsichtlich der Etablierung der passenden Schwellenwerte für t-PA, Fibrinogen und die Thrombinzeit erforderlich, um eine bessere geburtshilfliche Versorgung und die Einleitung einer geeigneten Therapie bei perinatalen Komplikationen zu ermöglichen. Besonders interessant wäre auch über die Rolle von TAFI-Inhibitoren in der Therapie und im Management von Patientinnen mit PE und Komplikationen mit erhöhter Thromboseneigung zu forschen.

Darüber hinaus ergab der Vergleich der verschiedenen Literaturen, dass TAT der früheste Marker für die Gerinnungsaktivierung in der Schwangerschaft sein könnte. Allerdings sollten noch geeignete Studien unter Berücksichtigung multipler Faktoren wie die ethnische Herkunft, eine breitere Studienpopulation durchgeführt werden, um dies zu verifizieren, Unterschiede im D-dimer zu etablieren und passende Grenzwerte festzulegen.

Literaturverzeichnis

1. Brenner B, Burckhardt G, Draguhn A, Ehmke H, Eysel U, Fandrey J, u. a. Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Klinker R, Gay R, Rothenburger A, Herausgeber. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2019. 1028 S.
2. Brandes R, Lang F, Schmidt RF, Herausgeber. Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie. 32. Auflage. Berlin: Springer; 2020. 1057 S. (Lehrbuch).
3. Harenberg J, Jörg I, Fenyvesi T. Thrombose und Antikoagulation. 1. Aufl. Stuttgart New York: Thieme; 2003. 113 S.
4. Waldeyer A, Anderhuber F, Pera F, Streicher J, Herausgeber. Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band ; [44 Tabellen]. 19., vollst. überarb. und aktualisierte Auflage. Berlin: de Gruyter; 2012. 1176 S. (De Gruyter Studium).
5. Aird WC. Endothelium and haemostasis. Hämostaseologie. 2015;35(01):11–6.
6. Ghesquiere S. Anatomy overview of a human artery (eigene Bearbeitung) [Internet]. 2005 [zitiert 20. Juni 2025]. Verfügbar unter: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Anatomy_artery.png
7. Periyah MH, Halim AS, Saad AZM. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. Int J Hematol-Oncol Stem Cell Res. 10. Oktober 2017;11(4):319.
8. Ruggeri ZM. Platelet interactions with vessel wall components during thrombogenesis. Blood Cells Mol Dis. März 2006;36(2):145–7.
9. Ein McNicol 1, SJ Israels. Platelet Dense Granules: Structure, Function and Implications for Haemostasis. Thromb Res. 1. Juli 1999;95(1):1–18.
10. Bieber C. Duale Reihe Innere Medizin: Plus Online-Version in der eRef. 4. überarbeitete Edition. Stuttgart: Thieme; 2018. 1536 S.
11. Lawrence F Messing 1. Thrombin and Platelet Activation. Chest. 1. September 2003;124(3):18S-25S.
12. Vigilius, (Blaus) B. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blausen_0740_Platelets.png. 2017 [zitiert 20. Juni 2025]. Blutplättchen. Verfügbar unter: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blausen_0740_Platelets-de.jpg
13. Chaudhry R, Usama SM, Babiker HM. Physiology, Coagulation Pathways [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 3. Februar 2023]. Verfügbar unter: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5o60007.han.medunigraz.at/books/NBK482253/>
14. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S. Physiologie. 4., unveränderte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2021. 831 S. (Duale Reihe).
15. Barmore W, Bajwa T, Burns B. Biochemistry, Clotting Factors [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 13. Februar 2023]. Verfügbar unter: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5lx001b.han.medunigraz.at/books/NBK507850/>

16. Wikipedia Autoren. Tabelle zur Übersicht über die Gerinnungsfaktoren und ihre Funktionen [Internet]. 2025. Verfügbar unter: https://de.wikipedia.org/wiki/H%C3%A4mostase#%C3%9Cbersicht_%C3%BCber_Gerinnungsfaktoren_und_Inhibitoren
17. D, Joe. Ablauf der sekundären Gerinnung [Internet]. 2010 [zitiert 20. Juni 2025]. Verfügbar unter: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coagulation_deutsch.svg
18. Kwaan HC. The Role of Fibrinolytic System in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 9. Mai 2022;23(9):5262.
19. Herold G. Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung: 2019: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold; 2019. 1002 S.
20. Paniccia R, Priora R, Alessandrello Liotta A, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag.* Februar 2015;133.
21. LaPelusa A, Dave HD. Physiology, Hemostasis [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 2. Februar 2023]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/10013b5gx0059.han.medunigraz.at/books/NBK545263/>
22. Brandes R, Lang F, Schmidt RF, Herausgeber. Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. (Springer-Lehrbuch).
23. Silbernagl S, Draguhn A. Taschenatlas Physiologie. 9. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. 1 S.
24. Dahlbäck B. Blood coagulation. *The Lancet* [Internet]. 6. Mai 2000 [zitiert 23. Juni 2025];355(9215):1627–32. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02225-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02225-X)
25. Dr.vishalkamalesany. Virkows Triad of hypercoagulability, abnormal blood flow , endothelial injury (eigene Bearbeitung) [Internet]. 2024 [zitiert 20. Juni 2025]. Verfügbar unter: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:VIRCHOW%27S_TRIAD.png
26. Haider T, Gunga H, Matteucci-Gothe R, Sottara E, Griesmacher A, Belavý D, u. a. Effects of long-term head-down-tilt bed rest and different training regimes on the coagulation system of healthy men. *Physiol Rep.* 31. Oktober 2013;1(6):e00135.
27. Cao J, Li S, Ma Y, Li Z, Liu G, Liu Y, u. a. Risk factors associated with deep venous thrombosis in patients with different bed-rest durations: A multi-institutional case-control study. *Int J Nurs Stud.* Februar 2021;114:103825.
28. Dirks ML, Wall BT, van de Valk B, Holloway TM, Holloway GP, Chabowski A, u. a. One Week of Bed Rest Leads to Substantial Muscle Atrophy and Induces Whole-Body Insulin Resistance in the Absence of Skeletal Muscle Lipid Accumulation. *Diabetes.* 29. Juni 2016;65(10):2862–75.
29. Cvirn G, Waha JE, Ledinski G, Schlagenhaut A, Leschnik B, Koestenberger M, u. a. Bed rest does not induce hypercoagulability. *Eur J Clin Invest.* Januar 2015;45(1):63–9.

30. Chen J, Wang X, Qian H, Ye J, Qian J, Hua J. Correlation between common postoperative complications of prolonged bed rest and quality of life in hospitalized elderly hip fracture patients. *Ann Palliat Med.* Mai 2020;9(3):1125133–1121133.
31. Akrivou D, Perlepe G, Kirgou P, Gourgoulianis KI, Malli F. Pathophysiological Aspects of Aging in Venous Thromboembolism: An Update. *Medicina (Mex).* 10. August 2022;58(8):1078.
32. Venemans-Jellema A, Schreijer AJM, Le Cessie S, Emmerich J, Rosendaal FR, Cannegieter SC. No effect of isolated long-term supine immobilization or profound prolonged hypoxia on blood coagulation. *J Thromb Haemost.* Juni 2014;12(6):902–9.
33. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, u. a. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 5. Februar 2023;24(4):3169.
34. Watenpaugh DE. Analogs of microgravity: head-down tilt and water immersion. *J Appl Physiol.* 15. April 2016;120(8):904–14.
35. Jurdana M, Jenko-Pražnikar Z, Mohorko N, Petelin A, Jakus T, Šimunič B, u. a. Impact of 14-day bed rest on serum adipokines and low-grade inflammation in younger and older adults. *Age.* Dezember 2015;37(6):116.
36. Kashirina DN, Brzhozovskiy AG, Pastushkova LKh, Kononikhin AS, Borchers CH, Nikolaev EN, u. a. Semiquantitative Proteomic Research of Protein Plasma Profile of Volunteers in 21-Day Head-Down Bed Rest. *Front Physiol.* 24. Juli 2020;11:678.
37. Hargens AR, Vico L. Long-duration bed rest as an analog to microgravity. *J Appl Physiol.* 15. April 2016;120(8):891–903.
38. Moestl S, De Boni L, Hoenemann JN, Kramer T, Schmitz J, Pesta D, u. a. Mechanical countermeasures for spaceflight-associated neuro-ocular syndrome during 30-days of head down tilt bed rest: design, implementation, and tolerability. *Front Physiol.* 24. Februar 2025;16:1530783.
39. Popova OV, Kashirina DN, Pastushkova LKh, Goncharova AG, Larina IM. The Level of Markers Stimulating Growth Factor 2 (ST2), N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP), and D-Dimer in Healthy Volunteer Testers in 21-Day Head-Down -6° Tilt Bed Rest as a Model of Hypodynamia. *Bull Exp Biol Med.* August 2024;177(4):401–5.
40. Kashirina DN, Pastushkova LKh, Goncharova AG, Larina IM. Assessment of the effect of 21-day head-down bed rest on the cardiovascular system by blood protein composition. *Front Physiol.* 20. Juni 2024;15:1375929.
41. Mulavara AP, Peters BT, Miller CA, Kofman IS, Reschke MF, Taylor LC, u. a. Physiological and Functional Alterations after Spaceflight and Bed Rest. *Med Sci Sports Exerc.* September 2018;50(9):1961–80.
42. Barbic F, Heusser K, Minonzio M, Shiffer D, Cairo B, Tank J, u. a. Effects of Prolonged Head-Down Bed Rest on Cardiac and Vascular Baroreceptor Modulation and Orthostatic Tolerance in Healthy Individuals. *Front Physiol.* 23. August 2019;10:1061.

43. Kramer A, Gollhofer A, Armbrecht G, Felsenberg D, Gruber M. How to prevent the detrimental effects of two months of bed-rest on muscle, bone and cardiovascular system: an RCT. *Sci Rep.* 13. Oktober 2017;7(1):13177.
44. Kazma JM, Van Den Anker J, Allegaert K, Dallmann A, Ahmadzia HK. Anatomical and physiological alterations of pregnancy. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* August 2020;47(4):271–85.
45. Kepley J, Bates K, Mohiuddin S. Physiology, Maternal changes. In: *StatPearls. Treasure Island(FL): StatPearls Publishing; 2023.*
46. Peng J, Zhao Q, Pang W, Li Y, Dong X. Changes of coagulation function and platelet parameters in preeclampsia and their correlation with pregnancy outcomes. *J Clin Hypertens.* Oktober 2024;26(10):1181–7.
47. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol [Internet].* 2020;135(6). Verfügbar unter: https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2020/06000/gestational_hypertension_and_preeclampsia__acog.46.aspx
48. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 29. März 2019;124(7):1094–112.
49. Torres-Torres J, Espino-y-Sosa S, Martinez-Portilla R, Borboa-Olivares H, Estrada-Gutierrez G, Acevedo-Gallegos S, u. a. A Narrative Review on the Pathophysiology of Preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 10. Juli 2024;25(14):7569.
50. Danwang C, Temgoua MN, Agbor VN, Tankeu AT, Noubiap JJ. Epidemiology of venous thromboembolism in Africa: a systematic review. *J Thromb Haemost.* September 2017;15(9):1770–81.
51. Arinell K, Fröbert O, Blanc S, Larsson A, Christensen K. Downregulation of platelet activation markers during long-term immobilization. *Platelets.* August 2013;24(5):369–74.
52. Haider T, Gunga HC, Matteucci-Gothe R, Sottara E, Griesmacher A, Belavý DL, u. a. Effects of long-term head-down-tilt bed rest and different training regimes on the coagulation system of healthy men. *Physiol Rep.* November 2013;1(6):e00135.
53. Venemans-Jellema A, Schreijer AJM, Le Cessie S, Emmerich J, Rosendaal FR, Cannegieter SC. No effect of isolated long-term supine immobilization or profound prolonged hypoxia on blood coagulation. *J Thromb Haemost.* Juni 2014;12(6):902–9.
54. Waha JE, Goswami N, Schlagenhauf A, Leschnik B, Koestenberger M, Reibnegger G, u. a. Effects of Exercise and Nutrition on the Coagulation System During Bedrest Immobilization. *Medicine (Baltimore).* 25. September 2015;94(38):e1555.
55. Arinell K, Blanc S, Welinder KG, Støen OG, Evans AL, Fröbert O. Physical inactivity and platelet function in humans and brown bears: A comparative study. *Platelets.* 2. Januar 2018;29(1):87–90.
56. Kochergin AYu, Markin AA, Zhuravleva OA, Vostrikova LV, Zabolotskaya IV, Kuzichkin DS, u. a. Influence of 21-Day Head-Down Bed Rest on the Hemostasis System of a Healthy Human. *Hum Physiol.* Dezember 2023;49(7):815–8.

57. Kashirina DN, Pastushkova LKh, Goncharova AG, Larina IM. Assessment of the effect of 21-day head-down bed rest on the cardiovascular system by blood protein composition. *Front Physiol.* 20. Juni 2024;15:1375929.
58. Alhabibi A, Eldewi D, Wahab MA, Farouk N, El-Hagrasy H, Saleh O. Platelet-derived growth factor-beta as a new marker of deep venous thrombosis. *J Res Med Sci.* 2019;24(1):48.
59. Magliozzi R, Pedrinolla A, Rossi S, Stabile AM, Danese E, Lippi G, u. a. Chronic Bedridden Condition Is Reflected by Substantial Changes in Plasma Inflammatory Profile. *Biomolecules.* 13. Dezember 2022;12(12):1867.
60. Bester J, Matshailwe C, Pretorius E. Simultaneous presence of hypercoagulation and increased clot lysis time due to IL-1 β , IL-6 and IL-8. *Cytokine.* Oktober 2018;110:237–42.
61. Zhang D, Zhou X, Yan S, Tian R, Su L, Ding X, u. a. Correlation between cytokines and coagulation-related parameters in patients with coronavirus disease 2019 admitted to ICU. *Clin Chim Acta.* November 2020;510:47–53.
62. Kortebein P, Symons TB, Ferrando A, Paddon-Jones D, Ronsen O, Protas E, u. a. Functional Impact of 10 Days of Bed Rest in Healthy Older Adults. *J Gerontol Ser A.* 1. Oktober 2008;63(10):1076–81.
63. Hilberg T, Prasa D, Stürzebecher J, Gläser D, Gabriel HH. Thrombin Potential and Thrombin Generation After Exhaustive Exercise. *Int J Sports Med.* Oktober 2002;23(7):500–4.
64. Ramli NN, Iberahim S, Mohd Noor NH, Zulkafli Z, Tengku Shihabuddin TM, Din MH, u. a. Haemostatic, Inflammatory, and Haematological Biomarkers Among Orthopaedic Patients With Prolonged Immobilization and the Risk of Hypercoagulable States. *Cureus.* 16(1):e51552.
65. Okoye HC, Nwagha TU, Ugwu AO, Eweputanna LI, Ugwu EO. Assessment of Protein C Antigen, Free Protein S, and Protein C Activity in Pregnancy: A Cross-Sectional Study of Pregnant Nigerian Women. *Int J Med Health Dev.* Mai 2021;26(2):118–22.
66. Brenner B, Grandone E, Makatsariya A, Khizroeva J, Bitsadze V, Tretyakova M. Approach to the Evaluation and Treatment of Venous Thromboembolism in Pregnancy. *Semin Reprod Med.* 24. September 2021;39:186–93.
67. Akwiwu EC, Eba EY, Sumbar FS, Eworo GM, Okoto MH, Egbe SB, u. a. Coagulation Parameters And Immune Cell Counts In Pregnant Women of Advanced Maternal Age. *Ann Med Lab Sci.* 2024;3(2):162–6.
68. Cui C, Yang S, Zhang J, Wang G, Huang S, Li A, u. a. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy. *Thromb Res.* August 2017;156:82–6.
69. Shamshirsaz AA, Fox KA, Erfani H, Bruzdoski K, Kostousov V, Clark SL, u. a. Trimester-specific thromboelastic values and coagulation activation markers in pregnancy compared across trimesters and compared to the nonpregnant state. *Int J Lab Hematol.* Oktober 2021;43(5):1216–24.
70. Sharief LT, Lawrie AS, Mackie IJ, Smith C, Peyvandi F, Kadir RA. Changes in factor XIII level during pregnancy. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* März 2014;20(2):e144-148.

71. Oluwaseyi BE, Michael OA, Oluwafemi AE, David AB. Pregnancy associated coagulopathies in selected community hospitals in Southwest Nigeria. *J Fam Med Prim Care*. April 2021;10(4):1614–20.
72. Daniels A. O. FJK, J. O. A. Assessment of Selected Haemostatic Parameters among Pregnant Women at Different Parities. *Sumerianz J Med Healthc*. 21. Dezember 2024;(74):83–90.
73. Shome D, Al-Jamea L, Woodman A, Salem AH, Bakhiet M, Taha S, u. a. Plasminogen activator inhibitor-2 and impaired fibrinolysis in pregnancy and sickle cell anemia. *Arch Gynecol Obstet*. 4. Juli 2023;309(6):2447–58.
74. Mohammed MR, AL-Mahdawi FKI. COAGULATION CHANGES IN DIFFERENT TRIMESTERS OF PREGNANCY. *Biochem Cell Arch*. 2021;21(2):3149–53.
75. Xiao H, Yu W, Li L, Yin X, Zhai Q, Hu D, u. a. Trimester-specific reference intervals of hemostasis biomarkers for healthy pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest*. 3. Oktober 2023;83(6):379–83.
76. Okoye HC, Nwagha TU, Ugwu AO, Eweputanna LI, Ugwu EO. Assessment of Protein C Antigen, Free Protein S, and Protein C Activity in Pregnancy: A Cross-Sectional Study of Pregnant Nigerian Women. *Int J Med Health Dev*. Mai 2021;26(2):118–22.
77. Jolly SS, Hasan MdK, Rahman AKMS, Sardar MdMR, Rupa SN, Halder S, u. a. Evaluation of Fibrinogen Level and Platelet Count among the Apparently Healthy Pregnant Women at 3rd Trimester. *Sch J Appl Med Sci*. 20. März 2024;12(03):289–94.
78. Yanyi Y, Yun H, Mingyang W, Zhongyuan X. Changes of new coagulation markers in healthy pregnant women and establishment of reference intervals in Changsha. *J Cent South Univ*. 28. April 2022;47(6):469–78.
79. Oluwaseyi BE, Michael OA, Oluwafemi AE, David AB. Pregnancy associated coagulopathies in selected community hospitals in Southwest Nigeria. *J Fam Med Prim Care* [Internet]. April 2021 [zitiert 14. Juni 2025];10(4):1614–20. Verfügbar unter: https://journals.lww.com/10.4103/jfmpc.jfmpc_1381_20
80. Peng J, Zhao Q, Pang W, Li Y, Dong X. Changes of coagulation function and platelet parameters in preeclampsia and their correlation with pregnancy outcomes. *J Clin Hypertens*. Oktober 2024;26(10):1181–7.
81. Lalic-Cosic S, Dopsaj V, Kovac M, Pruner I, Littmann K, Mandic-Markovic V, u. a. Evaluation of global haemostatic assays and fibrin structure in patients with pre-eclampsia. *Int J Lab Hematol*. Juni 2020;42(3):322–30.
82. Emeka Obi OR, Ibeh NC, Obeagu EI, Okorie HM. studies of some haemostatic variables in preeclamptic women in Owerri, Imo State, Nigeria. *J Pharm Res Int*. 2021;33(42B):38–48.
83. Oladosu-olayiwola O, Olawumi H, Babatunde A, Ijaiya M, Durotoye I, Biliaminu S, u. a. Fibrinolytic proteins of normal pregnancy and pre-eclamptic patients in North West Nigeria. *Afr Health Sci*. 14. August 2018;18(3):576.
84. Xu C, Li Y, Zhang W, Wang Q. Analysis of perinatal coagulation function in preeclampsia. *Medicine (Baltimore)*. 2. Juli 2021;100(26):e26482.

85. Chen Y, Lin L. Potential Value of Coagulation Parameters for Suggesting Preeclampsia During the Third Trimester of Pregnancy. *Am J Med Sci.* Juli 2017;354(1):39–43.
86. Tadu S, Yerroju K, Gudey S. A Comparative Study of Coagulation Profile in Normal Pregnancy, Mild Preeclampsia, and Severe Preeclampsia Patients. *J South Asian Fed Obstet Gynaecol.* 19. April 2023;15(1):71–5.
87. Liu Z, Zhang H, Chen L, Lin L, Yan J. Blood Coagulation Indices in Twin Pregnancy Complicated with Preeclampsia. *J Coll Physicians Surg Pak.* 1. März 2020;30(03):276–81.