

E Diskussion

1 Diskussion der Ergebnisse der Belastung und Beanspruchung

1.1 Mehrstufen-Maximaltest

Der Test wurde durchgeführt, um die körperliche Leistungsfähigkeit der Probanden, die alle mit der Durchführung von Ergometrien vertraut waren, zu charakterisieren und somit die Stichprobe besser beschreiben zu können. Männer in der Altersgruppe von 25 – 29 Jahren mit einem Körpergewicht von 82 – 85 kg sollten eine Maximalleistung von 235 Watt bei einer ansteigenden Belastung erreichen (Löllgen et al. 1995). Im Mittel lagen die Probanden 25% über diesem altersbezogenen Sollwert. Die $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ liegt in einem Bereich, der für nicht-spezial Trainierte typisch ist (Hollmann und Hettinger 2000).

Die Probanden beendeten den Test bei subjektiver Erschöpfung. Die Höhe der Abbruch-BLK, der maximalen Herzfrequenz sowie des RQ, der bei allen Sportlern zu diesem Zeitpunkt über eins lag, belegen die Ausbelastung der Probanden. Obwohl die Angaben der Studienteilnehmer zum wöchentlichen Trainingsumfang stark variierten, sind sie alle als „nicht-untrainiert“ einzuordnen. Auf Grundlage des hier durchgeführten Tests ist ihnen eine durchschnittliche bis gute Leistungsfähigkeit zuzuschreiben. Die Gruppe ist bzgl. ihrer Leistungsfähigkeit jedoch nicht ganz homogen. Dies ist insofern von Bedeutung als bei einigen Meßgrößen der Fibrinolyse, anders als bei den Gerinnungsparametern, eine Abhängigkeit vom Trainingszustand beschrieben wurde (El-Sayed et al. 2000, Ferguson et al. 1987).

Der hier durchgeführte Mehrstufen-Maximaltest, der nach einem häufig eingesetzten und standardisierten Routineprogramm und entsprechend der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e.V. (Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e.V.,

Expertenkommission, 2002) durchgeführt wurde, hat eine klare Beschreibung der Leistungsfähigkeit der Stichprobe ermöglicht, die als repräsentativ für gesunde, Freizeitsport treibende Männer dieser Altersgruppe angesehen werden kann.

1.2 Wingate Anaerobic Test

Der WAnT ist ein sehr hochintensiver Belastungstest, bei dem die Peak-Power 3.4 und die Mean-Power 2.4 mal so hoch wie die P_{\max} des Mehrstufentestes war. Statistisch bestand zwischen den Leistungsmeßgrößen des WAnT und des Mehrstufentests kein Zusammenhang, beide Tests unterscheiden sich also bezüglich leistungslimitierender Faktoren.

1.2.1 Blutlaktat

Sowohl die gemessene BLK zum Belastungsabbruch als auch der BLK-Verlauf in der Nachbelastungsphase sind vergleichbar zu Ergebnissen anderer Studien (Beneke et al. 2002, Hebestreit et al. 1996). Das Laktat ist Produkt des partiell anaeroben Stoffwechsels und Zeichen einer gesteigerten Glykolyserate (Brooks 1985). Die hier erreichten Werte sprechen also für einen hohen anaerob laktaziden Anteil an der Energiebereitstellung.

1.2.2 pH-Wert

Wie aufgrund der deutlich ansteigenden BLK bereits zu vermuten war, fiel der venöse pH-Wert infolge des WAnT ab. Dies erklärt sich dadurch, daß die bei Arbeit entstehende Milchsäure in Wasserstoffionen (H^+ -Ionen) und Laktat dissoziiert. Aufgrund der hohen Dissoziationskonstanten treten vermehrt H^+ -Ionen auf, es kommt zur metabolischen Azidose. Auch das Verhalten des pH in der Nachbelastungszeit ist vergleichbar zu dem anderer Sprintbelastungen (Kindermann und Keul 1977, Mader et al. 1979). Nach dem WAnT liegt der pH mit 7.18 um 0.2 niedriger als vor der Belastung, der Wert bleibt bis zur neunten Minute

unverändert niedrig und steigt dann bezogen auf die früheren Nachbelastungswerte wieder an.

Lt. Literatur werden unmittelbar bei ansteigender Belastung auf dem Fahrradergometer im arteriellen Blut pH-Werte von 7.32 gefunden (Hollmann und Hettinger 2000); der venöse Wert wäre sicherlich minimal niedriger. Andere Autoren geben den venösen pH-Wert bei einer stufenförmigen Belastung, die innerhalb von 20 Minuten zur Erschöpfung führte, mit im Mittel 7.22 an und bei einer 30-minütigen Dauerleistung bei 50% der P_{\max} mit 7.37 (Andrew et al. 1986). Der pH liegt nach dem WAnT also niedriger als nach weniger intensiven Dauerleistungen bzw. nach ansteigenden Belastungen auf dem Fahrradergometer, die innerhalb von 10 – 20 Minuten zur Erschöpfung führen.

1.2.3 Plasmavolumen

Körperliche Arbeit kann eine Hämokonzentration bedingen. Diese wird zum einen mit dem Schweißverlust aber auch durch eine Flüssigkeitsverschiebung von dem Intra- in den Extravasalraum hervorgerufen (Röcker et al. 1977, Röcker et al. 1989). Dadurch läßt sich ein Anstieg des Hämatokrit und auch der Plasmaproteinkonzentration nachweisen.

Verschiedene Verfahren zur Abschätzung der PV-Veränderung unter körperlicher Belastung werden in der Literatur beschrieben (Dill und Costill 1974, Ohira et al. 1977, Strauss et al. 1951). Die Abschätzung der PV-Veränderung wurde hier sowohl anhand der Hb/Hkt-Methode (Strauss et al. 1951) als auch der veränderten Eiweißkonzentration (Ohira et al. 1977) durchgeführt. Da die Eiweißkonzentration im Citratplasma bestimmt wurde, sind die gemessenen Konzentrationen aufgrund eines Verdünnungseffektes durch das vorgelegte Citrat, verglichen mit dem Serumreferenzbereich relativ niedrig. Dieser Effekt ist für diese Studie ohne Relevanz, da zur Abschätzung der PV-Veränderung nur die prozentuale Veränderung der Eiweißkonzentration eingesetzt wird und diese nicht durch das untersuchte Spezimen beeinflusst ist.

Die beiden Methoden zur Betrachtung der PV-Veränderungen stimmten in der neunten und 30. Nachbelastungsminute überein. Unmittelbar nach dem Test war jedoch die auf Grundlage von Hb- und Hkt-Veränderungen errechnete PV-Verschiebung größer. Eine mögliche Ursache für diese Diskrepanz beider Methoden zu T1 könnte darin begründet sein, daß der Anstieg des Hkt neben einer Plasmaverschiebung auch durch eine Volumenzunahme der Erythrozyten verursacht wird. Dieser Effekt auf die Erythrozyten ist zu diesem Zeitpunkt stärker ausgeprägt als mehrere Minuten nach Belastungsende. Die Eiweißmethode spiegelt dadurch die „wahre“ Konzentrationszunahme eines Stoffes im Plasma aufgrund der Hämokonzentration vermutlich korrekter wider, da für diese der zelluläre Anteil des Blutes mit seinen Veränderungen ohne weitere Bedeutung ist. Deshalb wurde die Überprüfung der Hämokonzentrationseffekte als mögliche Ursache der Konzentrationszunahmen der hämostatischen Meßgrößen mit dieser Methode durchgeführt. Eine Korrektur der Meßwerte bzgl. der Hämokonzentration erfolgte jedoch nicht, da sonst bei der schrittweisen Prüfung eines statistischen Zusammenhangs der hämostatischen Meßgrößen mit metabolischen Variablen die PV-Änderung nicht als unabhängige Variable hätte eingesetzt werden können. Außerdem spiegeln die nicht-korrigierten Werte die in-vivo-Situation wider.

1.3 Der Wingate Anaerobic Test - wirklich überwiegend anaerob?

Im Unterschied zu früheren Untersuchungen zum Einfluß körperlicher Belastung auf das Hämostasesystem, die überwiegend unter aeroben Bedingungen durchgeführt wurden (Arai et al. 1990, Bärtsch et al. 1995, Herren et al. 1992, Molz et al. 1993, Röcker et al. 1990, Weiss et al. 1998a,b), sollte in dieser Studie der Einfluß einer überwiegend anaeroben und damit sehr kurzdauernden Belastung untersucht werden.

Als Modell für eine solche Belastungsform wurde der in den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts entwickelte WAnT als der inzwischen am häufigsten eingesetzte Test zur Messung der anaeroben Leistungsfähigkeit gewählt. Bei diesem Test handelt es sich um eine 30-s Fahrradergometrie mit maximaler

Intensität. In der Vergangenheit wurden viele Studien durchgeführt, um die Validität des Testes zu untersuchen. So wurden die Peak- und die Mean-Power mit anderen mehr oder weniger anaeroben Feld- (Bar-Or et al. 1977, Kaczkowski et al. 1982, Watson und Sargeant 1986) bzw. Labortests (Inbar et al. 1981, Tamayo et al. 1984) korreliert sowie Vergleiche mit histochemischen Untersuchungen gezogen (Bar-Or et al. 1980, Inbar et al. 1981, Jacobs et al. 1982). Zusätzlich wurden Abschätzungen über die relative Verteilung der Energiebereitstellung gemacht (Inbar et al. 1996, Serresse et al. 1988), jedoch basierten diese Abschätzungen nur auf relativ wenig wirklich gemessenen Daten zum aeroben, anaerob alaktaziden und laktaziden Metabolismus. Eine exakte Aussage zum metabolischen Profil des WAnT konnte mit diesen Studien nicht gemacht werden.

Der Test in dieser Studie wurde entsprechend weitverbreitet akzeptierter Empfehlungen zur Standardisierung durchgeführt (Inbar et al. 1996). Die für den Test ermittelten Indices der Leistungsfähigkeit Peak-Power, Mean-Power und Fatigue-Index können als charakteristisch eingeordnet werden und sprechen für einen korrekt durchgeführten WAnT. Verglichen mit den von den Testentwicklern angegebenen „typischen Werten“ sind die Ergebnisse der Probanden dieser Studie als exzellent einzustufen (Inbar et al. 1996).

Die erbrachten Leistungen, die gemessenen metabolischen Größen sowie die daraus ermittelte höchste Nachbelastungs-BLK waren absolut vergleichbar zu den Ergebnissen einer kürzlich publizierten Studie zum metabolischen Profil des WAnT (Beneke et al. 2002). In dieser Studie wurden die anaerob laktazide und alaktazide Energieproduktion aus der Nettolaktatbildung und der schnellen Komponente der Kinetik der Sauerstoffaufnahme in der Nachbelastungszeit kalkuliert und die aerobe Energiebereitstellung aus der Sauerstoffaufnahme während des Testes ermittelt (Beneke et al. 2002). Auf Grundlage dieser Untersuchung und der guten Vergleichbarkeit mit den aktuell präsentierten Ergebnissen kann auch für den hier durchgeführten Test eine vergleichbare Aufteilung der Energieressourcen von maximal 20% aerober, ca. 30% anaerob alaktazider und ca. 50% anaerob laktazider Energiebereitstellung angenommen werden. Der WAnT hat folglich

einen anaeroben Anteil von ca. 80% (Beneke et al. 2002) und kann damit tatsächlich als ein optimales Testmodell für eine überwiegend anaerobe Belastungssituation eingesetzt werden.

Das metabolische Profil einer Belastungsform ist in hohem Maße abhängig von der Art der Belastung sowie von deren Intensität und Dauer. Bei dynamischer, längerdauernder Arbeit überwiegt der aerobe Stoffwechsel (Hollmann und Hettinger 2000). Astrand und Rodahl (1986) geben den Anteil anaerober und aerober Arbeit an maximalen Belastungen unterschiedlicher Dauer wie folgt an: bei einer Dauer bis zu einer Minute überwiegt der anaerobe Stoffwechsel, bei einer Dauer von zwei Minuten sind die Anteile von anaerobem und aerobem Stoffwechsel gleich und bei zunehmender Belastungszeit steigt der aerobe Anteil deutlich an (Astrand und Rodahl 1986). Bei submaximaler Belastungsintensität mit einer Dauer von über 30 Minuten, einer Belastungsform wie sie häufig gewählt wurde, um den Einfluß körperlicher Arbeit auf das Hämostasesystem zu untersuchen (Bärtsch et al. 1995, Möckel et al. 1996, Röcker et al. 1986, Schobersberger et al. 1996, Weiss et al. 1998a), wird der Energiebedarf zu über 95% aerob gedeckt (Astrand und Rodahl 1986, Beneke 2003).

Für einen klassischen stufenförmigen Belastungstest zur Ermittlung der maximalen Leistungsfähigkeit, der aus mindestens drei Belastungsstufen bestehen soll (Löllgen et al. 1995), ergibt sich somit in Abhängigkeit von der Stufenlänge eine Belastungszeit von ca. 10 - 15 Minuten. Bei einer zehnminütigen erschöpfenden Dauerbelastung würde der anaerobe Anteil bei 10 - 15% und der aerobe demzufolge bei 85 - 90% (Astrand und Rodahl 1986) liegen. Für die letzte Belastungsstufe einer stufenförmigen Maximalbelastung wird der anaerobe Anteil mit 10 - 20% angegeben (Beneke 1999). Folglich ist auch für den stufenförmigen, innerhalb von Minuten zur Erschöpfung führenden Maximaltest die Energiebereitstellung überwiegend aerob.

Der anaerobe Anteil der hier gewählten Belastungsform ist somit, mit nur einer Ausnahme (Andrew et al. 1986), deutlich höher als der aller weiteren Studien zum

Einfluß einer dynamischen körperlichen Belastung auf das Hämostasesystem. Diese Art der Energiebereitstellung ist Grundlage für die Ausführung eines so hoch intensiven Testes wie dem WAnT.

2 Gerinnungsaktivierung durch kurzdauernde, überwiegend anaerobe Leistung

Für keinen der Ruhewerte der Gerinnungsmeßgrößen wurde ein Zusammenhang mit der Leistungsfähigkeit nachgewiesen. Dieses ist, mit Ausnahme der FM, für die keine entsprechenden Literaturangaben verfügbar sind, in Übereinstimmung mit Literaturbefunden (El-Sayed et al. 1996, El-Sayed et al. 2000, Ferguson et al. 1987, Van den Burg et al. 1997). Erstmals konnte jedoch mit der vorliegenden Studie gezeigt werden, daß statistisch auch kein Zusammenhang der Nachbelastungswerte der Gerinnungsmeßgrößen zu T1 und T9 bzw. der prozentualen Anstiege zu diesen Meßzeitpunkten mit der Peak- bzw. Mean-Power des WAnT besteht.

Ausgelöst durch den WAnT konnte bei allen Probanden eine signifikante Verkürzung der aPTT und damit eine Aktivierung im intrinsischen Gerinnungssystem nachgewiesen werden. Dieses Verhalten der aPTT infolge hochintensiver, anaerober Belastung ist damit übereinstimmend mit den Ergebnissen anderer Autoren, die jedoch länger dauernde und weniger intensive Belastungsformen untersucht haben (Bärtsch et al. 1990, Bärtsch et al. 1995, El-Sayed et al. 2000, Handa et al. 1992). Die in diesen Studien untersuchten Belastungen reichten von mehreren Minuten (Maximaltest mit ansteigender Belastungsintensität) bis zu mehreren Stunden (Marathon, Ultramarathon). Erstmals wurde in der vorliegenden Studie das Verhalten der aPTT in der unmittelbaren Nachbelastungsphase einer überwiegend anaeroben Belastung untersucht. Es konnte gezeigt werden, daß das Verhalten der aPTT im Verlauf der 30-minütigen Nachbelastungszeit nach dem WAnT, die während des gesamten Zeitraums verglichen mit dem Ausgangswert verkürzt blieb, somit den Ergebnissen

früherer Studien unter überwiegend aeroben Bedingungen entspricht (Bärtsch et al. 1995, Hedge et al. 2001, Molz et al. 1993).

Eine große Bedeutung im Rahmen der Aktivierung des endogenen Systems kommt dem Gerinnungsfaktor VIII zu, dessen Aktivität, wie bereits schon häufig für überwiegend aerobe Belastungen beschrieben, ansteigt (Arai et al. 1990, El-Sayed et al. 1996, El-Sayed et al. 2000). Der nachgewiesene Anstieg des FaVIII nach dem WAnT bestätigt damit die Ergebnisse von Andrew et al. (1986). Der höchste Wert wurde nicht direkt nach der Belastungsphase, sondern in der neunten Nachbelastungsminute gefunden. Am Ende der Beobachtungszeit war der FaVIII bezogen auf den Vorbelastungswert noch doppelt so hoch. Auch dieser Verlauf des FaVIII ist in Übereinstimmung mit Literaturdaten (Andrew et al. 1986).

Die Bedeutung des FaVIII im Rahmen der belastungsinduzierten Aktivierung im endogenen Gerinnungssystem scheint dadurch unterstützt zu werden, daß der bereits unter Ruhebedingungen nachweisbare negative Zusammenhang von aPTT und FaVIII ($r = -0.54$) nach der überwiegend anaeroben Belastung noch deutlicher ist (T1 $r = -0.78$; T9 $r = -0.63$; T30 $r = -0.78$).

Das Verhalten der TPZ nach körperlicher Belastung wird in der Literatur sehr widersprüchlich diskutiert. In der Mehrzahl der Fälle, die überwiegend aerobe Belastungen untersuchten, wurde keine Veränderung der TPZ festgestellt (El-Sayed et al. 1996, Molz et al. 1993, Röcker et al. 1990). Hingegen fanden Ferguson et al. (1987) infolge einer Laufbandergometrie nach dem Bruce-Protokoll eine Verkürzung der TPZ als Zeichen für eine Aktivierung auch des extrinsischen Gerinnungssystems. Bei diesem Test wird nach jeweils drei Minuten sowohl die Steigung als auch die Geschwindigkeit des Laufbands gesteigert. Beginnend mit einer Geschwindigkeit von 2.72 km/h (1.7 mph) und einer Steigung von 10% wird zunächst mit jeder Stufe um 1.28 km/h (0.8 mph) und 2% gesteigert bis eine Steigung von 18% erreicht ist. Danach folgen Steigerungen der Geschwindigkeit von 0.8 km/h (0.5 mph) bis zur subjektiven Erschöpfung des Probanden. Der Anstieg der Belastung von Stufe zu Stufe ist bei diesem Belastungsprotokoll relativ

hoch. Möglicherweise ist dadurch bei diesem Test der anaerobe Anteil an der Energiebereitstellung höher als bei dem Mehrstufen-Maximaltest, bei dem eine Steigerung der Leistung allein über die Erhöhung der Geschwindigkeit des Laufbandes erreicht wird. Dieses könnte dann ein Grund für die von Ferguson et al. (1987) nachgewiesene Aktivierung im extrinsischen System sein, die diskrepanz zu den anderen Untersuchungen ist (El-Sayed et al. 1996, Molz et al. 1993, Röcker et al. 1990). Konkrete Angaben zum metabolischen Profil der Laufbandergometrie nach dem Bruce-Protokoll sind in der Literatur jedoch nicht verfügbar.

Ebenfalls bisher nicht verfügbar sind Daten zur TPZ bei überwiegend anaerober Belastung. Die hier durchgeführte Studie ist somit die erste, die für eine solche Belastung eine geringe aber statistisch signifikante Verkürzung der TPZ von ca. 2% nachweisen konnte.

Die Aktivierung des extrinsischen Systems infolge der anaeroben Belastung scheint geringer ausgeprägt als die des intrinsischen Gerinnungssystems, ausgedrückt durch eine Verkürzung der aPTT um über 20%. Dies wird auch dadurch unterstützt, daß sich die TPZ nach 30 Minuten bereits wieder dem Ruhewert angeglichen hat.

Ähnlich kontrovers wie die TPZ wird auch das Fibrinogenverhalten nach körperlicher Belastung in der Literatur diskutiert. Das Verhalten des Fibrinogens akut nach körperlicher Belastung ist immer mehr in den Fokus der Untersuchungen gerückt, da ein erhöhtes Fibrinogen als unabhängiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit gilt (Ernst 1990). In der Literatur findet man Beispiele für unveränderte (El-Sayed et al. 1996, Herren et al. 1992, Rankinen et al. 1995, Watts 1991), abfallende (Bärtsch et al. 1990, Prisco et al. 1998) und ansteigende (Arai et al. 1990, Suzuki et al. 1992) Fibrinogenkonzentrationen. Auch für diese Meßgröße scheinen Unterschiede in Belastungsprogramm und Analyseverfahren sowie Alter und Gesundheitsstatus der Probanden die Hauptursachen für das diskrepante Verhalten des Fibrinogens nach Belastung zu sein (El-Sayed et al. 2000). Infolge des WAnT stieg das Fibrinogen signifikant an und blieb auch für die gesamte Nachbelastungszeit über dem Ausgangswert. Vom ersten zum zweiten

Nachbelastungswert konnte sogar noch ein weiterer signifikanter Anstieg nachgewiesen werden. Aufgrund seiner Molekülgröße wird das Fibrinogen in hohem Maße durch Plasmavolumenveränderungen beeinflusst. Des Weiteren kann es im Rahmen einer „akuten Phase“ mit einem Anstieg reagieren. Der Anstieg von ca. 12% nach dem WAnT liegt zwar im Bereich der PV-Veränderung, der nachfolgende Anstieg von fünf Prozent zur neunten Minute nach Belastungsabbruch geht jedoch nicht mit einer weiteren Hämokonzentration einher und ist möglicherweise mit einer sehr frühen Phase einer akute-Phase-Reaktion zu erklären. Untersuchungen wie schnell eine solche Reaktion nach einer so hochintensiven, akuten körperlichen Belastung eintritt und die Kinetik der so genannten akute-Phase-Proteine zu Beginn einer akute-Phase-Reaktion sind in der Literatur nicht verfügbar.

Diese Befunde sprechen für eine Gerinnungsaktivierung infolge des WAnT; es bleibt aber zu klären inwieweit diese nachgewiesene Aktivierung der Gerinnung auch zu einer vermehrten Entstehung von Thrombin und Bildung von Fibrin führt.

Die Thrombinaktivität selbst ist im Plasma nicht bestimmbar. Die Thrombinwirkung kann jedoch mit Hilfe der PTF 1 + 2, die bei der Fibrinogenspaltung entstehenden Produkte FPA und FM, durch den Verbrauch von Antithrombin III bzw. das Ansteigen des TAT indirekt erfaßt werden. Eine deutliche Zunahme der FM-Konzentration kann als Hinweis für eine gesteigerte Thrombinentstehung und Fibrinbildung gewertet werden. Auch bei den Parametern FPA und PTF 1+2 nach Belastung findet man in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse; die FM sind nach körperlicher Belastung hingegen nur vergleichsweise selten untersucht. Ein Anstieg des FPA wurde z.B. nach Marathon (Röcker et al. 1986), nach einem 2-h Triathlon (Bärtsch et al. 1995) und nach einstündigem erschöpfenden Fahrradfahren (Herren et al. 1992) gefunden, hingegen führte einstündiges Laufen weder im Joggingtempo noch bei maximal möglicher Geschwindigkeit zu einem signifikanten Anstieg des FPA (Herren et al. 1992) und auch nach einer maximalen Fahrradergometrie mit kontinuierlich ansteigender Leistung (Dufaux et al. 1991) bzw. einem 100-km-Rennen war das FPA unverändert (Bärtsch et al. 1990). Auch

die PTF 1+2 stiegen nach erschöpfender Ausdauerbelastung an (Bärtsch et al. 1995, Prisco et al. 1993, Prisco et al. 1998); infolge einer stufenförmig ansteigenden Maximalbelastung konnte ein solcher Anstieg hingegen nur für Laufen und nicht für Fahrradfahren und Schwimmen nachgewiesen werden (Weiss et al. 1998b). Röcker et al. fanden einen Anstieg der FM nach längerdauernder Belastung wie z.B. dem Marathon (1986 und 1990), Bärtsch et al. (1995) haben ansteigende FM infolge einer Triathlonbelastung beschrieben.

Das Verhalten von FM, FPA und PTF 1+2 infolge einer überwiegend anaeroben Belastung ist bisher in der Literatur nicht beschrieben. Für diese, dem Sprint vergleichbare Belastungsform wurde in der hier durchgeführten Studie erstmalig ein deutlicher Anstieg der FM von im Mittel auf das Neunfache des Ausgangswertes nachgewiesen. Dieses Ergebnis spricht damit für die Entstehung von Thrombin und läßt eine Bildung von Fibrin vermuten. Die FM blieben auch über den gesamten Nachbelastungszeitraum erhöht.

Die vorliegende Arbeit konnte somit zeigen, daß auch eine extrem kurze Belastung von nur 30 s Dauer wie der WAnT, die sich durch eine sehr hohe Intensität (die mean-Leistung liegt ca. 2.4-fach über der Leistung bei $\dot{V}O_{2\text{peak}}$) und ein Überwiegen des anaeroben Metabolismus in der Energiebereitstellung von anderen früher getesteten Belastungsformen abhebt, zu einer Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems führte. Diese ist ausgedrückt durch signifikante Verkürzungen der aPTT und der TPZ, eine Verdopplung des FaVIII und einen signifikanten 9-fachen Anstieg der FM, die indirekt auch eine Thrombinwirkung infolge des WAnT beweisen.

Die Auswahl der hier bestimmten Meßgrößen erlaubte eine gute Beschreibung des hämostatischen Systems nach Durchführung eines WAnT. Jedoch wäre zur weiteren Untermauerung der Thrombingenerierung und der tatsächlichen Bildung von Fibrin die ergänzende Bestimmung zumindest eines weiteren in-vivo-Markers der Gerinnung, z.B. der PTF 1+2 oder des FPA eine gute Ergänzung gewesen, da sie entweder direkt proportional zur gebildeten Thrombinmenge sind oder die

Wirkung von Thrombin auf Fibrinogen reflektieren und somit Indikatoren für eine intravasale Gerinnungsaktivierung sind. Auch die Bestimmung des Antithrombin als stärkstem Inhibitor der Gerinnung hätte eine sinnvolle Ergänzung der Meßgrößen dargestellt.

Auf die Bestimmung der Aktivierungsmarker TAT und PTF 1+2 wurde in dieser Untersuchung jedoch verzichtet, da die Abnahme aus einer Verweilkanüle diese Meßgrößen beeinflusst hätte (Hafner et al. 1993, Möckel et al. 1999). Die Bestimmung der FM scheint jedoch durch diese Abnahmeart nicht beeinflusst (Möckel et al. 1999).

Die Entscheidung für die Blutabnahme mittels Verweilkanüle wurde im Vorfeld getroffen, da frühere Untersuchungen im Rahmen des WAnT gezeigt haben, daß Venenpunktionen unmittelbar nach der Belastung durch die Zentralisation des Kreislaufs extrem schwierig sein können und ohne vorherige längere venöse Okklusion nach dieser höchstintensiven Ergometrie in der Regel nicht durchführbar sind. Auch eine solche erschwerte Blutabnahme nach Einzelvenenpunktion wäre als mögliche Einflußgröße auf hämostatische Meßwerte, insbesondere auf Aktivierungsmarker, nicht sicher auszuschließen. Hätte allein das Liegen der Verweilkanüle einen deutlichen Effekt bewirkt, so hätte sich dieser eigentlich auch schon bei den Ruhewerten auswirken müssen, da die Kanüle bereits 20 Minuten vor Versuchsbeginn gelegt wurde. Trotzdem wäre eine Vorstudie mit einem Vergleich Verweilkanüle versus Einzelpunktionen zur besseren Diskussion möglicher Effekte ggf. hilfreich gewesen.

Da im Rahmen der Hämostase nicht nur dem plasmatischen Gerinnungssystem sondern auch dem Gefäßendothel und den Thrombozyten sehr große Bedeutung zu kommt, wären auch Bestimmungen von Meßgrößen aus diesem Bereich, wie z.B. der Thrombozytenaktivierungsmarker, klinisch sehr interessant gewesen, besonders, da Thrombin als sehr potenter Thrombozyten-Aktivator beschrieben ist (Gawaz et al. 1999). Aus technischen Gründen konnten diese Untersuchungen in der vorliegenden Studie leider nicht durchgeführt werden.

2.1 Mögliche Einflußgrößen auf die Aktivierung der Gerinnung bei körperlicher Belastung

Die zuvor schon häufig in der Literatur beschriebenen Effekte einer länger dauernden körperlichen Belastung unter überwiegend aeroben Bedingungen auf die Gerinnung (Bärtsch et al. 1995, Röcker et al. 1986, Röcker et al. 1990) konnten, wie bereits ausgeführt, auch nach einer nur sehr kurz dauernden (30-s), überwiegend anaeroben Belastungsform nachgewiesen werden.

Der Mechanismus, der zur Aktivierung der Gerinnung bei körperlicher Belastung führt, ist bisher genauso wenig geklärt (El-Sayed et al. 2000, Weiss et al. 2002) wie die Frage, ob der Aktivierungsmechanismus bei Gerinnung und Fibrinolyse der gleiche ist (Möckel et al. 1999).

Als mögliche Einflußgrößen auf die Gerinnungsaktivierung und dabei schwerpunktmäßig auf das intrinsische System infolge körperlicher Belastung werden neben der Hämokonzentration und der Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte (Crowell und Houston 1961, Ferguson et al. 1987, Röcker et al. 1996), weiterhin ein Anstieg einzelner plasmatischer Gerinnungsfaktoren (El-Sayed et al. 2000, Ikkala et al. 1963, Streiff und Bell 1994), adrenerge Stimulation (Cohen et al. 1968, Ikarugi et al. 1999), vasoaktive Substanzen, eine erhöhte Körperkerntemperatur bzw. eine gesteigerte Thrombozytenzahl (Ikarugi et al. 1999) diskutiert.

2.1.1 Einfluß der metabolischen Variablen Blutlaktatkonzentration, pH-Wert und der Plasmavolumenveränderung

Der für diese Untersuchung gewählte Belastungstest unterscheidet sich von anderen Belastungsformen, die in früheren Untersuchungen zum Verhalten von Gerinnung und Fibrinolyse bei sportlicher Betätigung meistens gewählt wurden, durch seinen sehr viel höheren anaeroben Anteil an der Energiebereitstellung und die daher extrem viel kürzere Dauer. Aufgrund der zu erwartenden deutlichen

Antwort bezüglich Hämokonzentration, BLK und pH-Veränderung erscheint er daher besonders günstig, um in-vivo die Reaktionen auf das Hämostasesystem zu überprüfen und eventuell auch die Bedeutung jedes einzelnen dieser Faktoren als mögliche Einflußgrößen auf das System abzuschätzen.

Wie bereits in Abschnitt E 1.2.3 dargestellt, konnte eine Hämokonzentration infolge des nur 30-s WAnT nachgewiesen werden. Ein Shift von Flüssigkeit vom Intra- in den Extravasalraum bewirkt neben dem Flüssigkeitsverlust durchs Schwitzen eine Konzentrationserhöhung der Plasmaeiweiße und damit auch der Gerinnungsfaktoren (Röcker et al. 1989). Um zu testen, ob dieser Hämokonzentrationseffekt für die Änderungen der hämostatischen Meßgrößen verantwortlich ist, wurden in Abschnitt D 5.1 die prozentualen Änderungen von Fibrinogen, FM, t-PA und D-Dimeren mit den Plasmavolumenveränderungen verglichen.

Schon die Betrachtung der prozentualen PV-Veränderung zeigt klar, daß diese nicht alleinige Ursache für den Anstieg der FM sein kann, da bei diesen die prozentuale Änderung um ein Vielfaches höher lag. Beim Fibrinogen ist der direkte Nachbelastungswert hingegen in einer Höhe, die theoretisch mit der PV-Veränderung zu erklären sein könnte. Hingegen ist der Betrag der prozentualen Änderung des Fibrinogens nach neun ($p < 0.01$) und nach 30 Minuten ($p < 0.02$) signifikant größer als der Betrag der prozentualen Hämokonzentration, was möglicherweise mit einer einsetzenden akute-Phase-Reaktion des Fibrinogens zu erklären ist.

Die durchgeführte multiple Regressionsanalyse hat ergeben, daß die PV-Veränderung zu keinem Zeitpunkt zur Erklärung der Varianz der Nachbelastungswerte der Gerinnungsmeßgrößen beitrug. Dieses Ergebnis scheint damit auch das in dieser Untersuchung gewählte Vorgehen zu rechtfertigen, die Nachbelastungsmeßwerte nicht entsprechend der Hämokonzentration zu korrigieren sondern als nicht-korrigierte Werte anzugeben, die auch die in-vivo-Situation korrekt widerspiegeln.

Ein gerinnungsaktivierender Effekt des Laktats wurde bereits Anfang der 60er Jahre des vorigen Jahrhunderts vermutet (Crowell und Houston 1961, Ferguson et al. 1987). Die Bedeutung der BLK als Einflußgröße scheint dadurch unterstützt zu werden, daß bei der Aktivierung der Gerinnung eine Abhängigkeit von der Belastungsintensität beschrieben wurde (Möckel et al. 1999, Molz et al. 1993, Weiss et al. 1998a). Die Energiebereitstellung beim WAnT ist zu ca. 80% anaerob mit einem Schwerpunkt im anaerob laktaziden Bereich (Beneke et al. 2002). Das Maximum der BLK wird ca. in der sechsten Minuten der Nachbelastungszeit erreicht. Bei einer großen Bedeutung auch der Höhe der BLK würde man eine deutliche Verstärkung des gerinnungsaktivierenden Effektes in dieser Nachbelastungsphase, also von T1 zu T9, erwarten.

Die Gerinnung ist aber bereits direkt nach dem Belastungsabbruch deutlich aktiviert und nur bei FaVIII und Fibrinogen konnte vom ersten zum zweiten Nachbelastungszeitpunkt ein weiterer geringer Anstieg statistisch gesichert werden. Trotzdem ließ sich für diese Größen ebenso wenig wie für aPTT und TPZ zu einem der Nachbelastungszeitpunkte die Varianz des Meßwertes mit der BLK erklären. Bei den FM hingegen wurden zum Zeitpunkt T9 52% und nach 30 Minuten weiterhin 46% der Varianz durch die BLK erklärt. Die FM und die BLK scheinen somit in einem zeitlichen Zusammenhang zu stehen.

Alleinige Erklärungsgröße ist jedoch die BLK auch für die FM sicherlich nicht und wahrscheinlich hat sie, da sie überhaupt nur bei einer der Gerinnungsmeßgrößen zur Erklärung beitrug, eine geringere Bedeutung für die Gerinnungsaktivierung nach körperlicher Belastung als früher angenommen.

Eng verbunden mit der Blutlaktatkonzentration ist das Verhalten des pH-Wertes. Nach Crowell und Houston (1961) hängt die Aktivierung der Gerinnung nach körperlicher Aktivität jedoch nicht nur mit der Anhäufung saurer Stoffwechselendprodukte zusammen, sondern auch mit der Gewebhypoxie. Mit den in dieser Studie eingesetzten Untersuchungsmethoden läßt sich der Sauerstoffpartialdruck im Gewebe nicht bestimmen. Eine Gewebhypoxie durch

den hochintensiven WAnT ist zwar zu vermuten, aber mit den vorliegenden Daten nicht nachzuweisen.

Anders als bei der BLK ist die maximale Auslenkung des pH bereits direkt nach der Belastung erreicht. Danach wird im weiteren Verlauf der Nachbelastungsphase verstärkt respiratorisch kompensiert und der pH steigt langsam wieder an. Die Bedeutung der pH-Veränderung wird durch die Ergebnisse der multiplen Regression unterstützt, die zeigen, daß direkt nach dem WAnT 66% der Varianz der aPTT und 46% der Varianz des FaVIII durch den pH-Wert erklärt werden. Nach neun Minuten trägt der pH noch zur Erklärung von 37% der aPTT bei. Die Varianz des Fibrinogens wird nach 30 Minuten zu ca. einem Drittel durch den pH erklärt.

Dem pH kommt also von allen in dieser Untersuchung getesteten metabolischen Meßgrößen als Erklärungsgröße für eine Gerinnungsaktivierung nach körperlicher Belastung die größte Bedeutung zu. Weiterhin konnte die vorliegende Untersuchung einen positiven Zusammenhang zwischen FaVIII und FM bzw. einen negativen Zusammenhang zwischen aPTT und FM nachweisen. Es erscheint somit denkbar, daß der Anstieg des FaVIII und damit die Verkürzung der aPTT durch die infolge der hochintensiven Arbeit schnell einsetzende pH-Veränderung bewirkt wird. Das intrinsische System der Gerinnungskaskade würde aktiviert. Am Ende der Kaskade käme es zur Bildung von Thrombin, das die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin unterstützt. Bei dieser Reaktion, also mit geringer zeitlicher Verzögerung, käme es dann zur Bildung der FM. Die Schlüsselgröße der Gerinnungsaktivierung in dieser Studie wäre folglich der pH-Wert.

2.1.2 Weitere mögliche Ursachen der Gerinnungsaktivierung

In der Literatur wird der Anstieg von FaVIII (El-Sayed et al. 2000), der auch in der hier durchgeführten Untersuchung nachgewiesen werden konnte, aber auch ein mäßiger Anstieg der Faktoren XII, V und X als mögliche Ursache der Gerinnungsaktivierung genannt (Ikkala et al. 1963, Röcker et al. 1985). Der Anstieg des FaVIII wird dabei als Ursache für die Verkürzung der aPTT diskutiert. Ein

negativer Zusammenhang zwischen diesen Größen konnte nach dem WAnT statistisch gesichert werden. Der genaue Mechanismus, der dem FaVIII-Verhalten nach körperlicher Belastung zugrunde liegt, ist bisher nicht eindeutig geklärt (El-Sayed et al. 2000). Eine Aktivierung innerhalb der Zirkulation wird ebenso diskutiert wie ein Freisetzen von gespeichertem oder neu synthetisiertem FaVIII (El-Sayed 1993, Streiff und Bell 1994). Im Rahmen der Veränderungen nach dem WAnT ist eine Neusynthese aufgrund der Kürze der Zeit jedoch sicher auszuschließen. Weiterhin führt der WAnT nicht zu einem Anstieg der Faktoren V und XII (Andrew et al. 1986).

Eine große Bedeutung kommt der mit körperlicher Arbeit einher gehenden Steigerung des Sympathikotonus mit Ausschüttung von Katecholaminen zu. Cohen et al. (1968) stellten fest, daß der Anstieg des FaVIII durch die Gabe von β -Blockern gehemmt werden kann und schlossen daraus auf eine β -adrenerg vermittelte Stimulation des FaVIII-Anstiegs durch körperliche Belastung. Diese Vorstellung wird auch dadurch unterstützt, daß ein verstärkter Effekt bei Wettkampf- verglichen mit Trainingsuntersuchungen gefunden wurde (Bärtsch et al. 1995). Ikarugi et al. (1999) führen dabei die Thrombozyten-Hyperreaktivität und eine Thrombozyten-vermittelte Gerinnungsaktivierung bei der von ihnen durchgeführten Belastung bei 60% der $\dot{V}O_{2\max}$ auf einen belastungsbedingten Anstieg des Noradrenalins und nicht des Adrenalins zurück. Ein Anstieg der Katecholamine infolge des WAnT ist in der Literatur beschrieben. Gratas-Delamarche et al. (1994) fanden für Männer einen vierfachen Anstieg des Adrenalins und einen 12-fachen Anstieg des Noradrenalins infolge des WAnT. Die BLK im Kapillarblut wurde in dieser Studie nur zum Zeitpunkt fünf Minuten nach Belastungsende bestimmt; der Wert ist vergleichbar zu der in der vorliegenden Arbeit in der entsprechenden Nachbelastungsphase gemessenen BLK. Ein erhöhter Katecholaminspiegel mit Schwerpunkt beim Noradrenalin kann also auch für die hier getesteten Probanden nach dem WAnT angenommen werden.

Erschöpfende körperliche Belastung bewirkt einen Anstieg der Thrombozyten von 18-80% (Bärtsch et al. 1995, Banfi et al. 1995, Chicharro et al. 1994, El-Sayed et

al. 2000, Wang et al. 1994). Die wahrscheinlich ebenfalls erhöhte Plättchenadhäsivität und -aggregabilität (Chicharro et al. 1994, El-Sayed et al. 2000) und die anschließende Freisetzung von Plättcheninhaltsstoffen wird ebenfalls mit einer Gerinnungsaktivierung in Verbindung gebracht (Ikarugi et al. 1999). Auch infolge des WAnT kam es zu einem deutlichen Anstieg der Thrombozyten, der jedoch noch nicht direkt nach der Belastung nachweisbar war sondern erst nach neun Minuten. Dieser Anstieg nach körperlicher Arbeit wird mit einer Freisetzung von Thrombozyten aus dem Gefäßbett der Milz, aus dem Knochenmark und von intravaskulären Pools im Pulmonalkreislauf und Lungen erklärt (Bourey und Santoro 1988). Die belastungsinduzierte Thrombozytenaktivierung scheint nach Chicharro et al. (1994) mit dem anaeroben Stoffwechsel verbunden zu sein, da sie bei Belastungen oberhalb der anaeroben Schwelle stärker ausgeprägt waren. Bei dem dabei zugrundeliegenden Mechanismus scheint den Katecholaminen besondere Bedeutung zuzukommen (Tofler et al. 1987); selektive β -Blockade führte zu einer Inhibierung der Thrombozytenaktivierung nach Belastung (Winther und Reine 1990).

Auch eine Einschwemmung von Gewebethromboplastin durch bei Sport möglicherweise auftretende Mikroläsionen der Gefäße bzw. eine veränderte Gefäßpermeabilität werden als eine mögliche Einflußgröße diskutiert (Fowler et al. 1962). Auswirken würde sich dieses auf das exogene System, ausgedrückt durch eine verkürzte TPZ, wie sie nach dem WAnT gefunden wurde.

Durch Scherkräfte kann es möglicherweise zu Endothelschäden kommen (Röcker et al. 1996). Dadurch können Kollagenfasern freigelegt werden, die der wichtigste Auslöser für eine Kontaktaktivierung des Gerinnungsfaktors XII sind. Dieser Mechanismus kann beim WAnT Bedeutung haben. Die hohe Leistung beim WAnT kann nur durch eine hochintensive Arbeit einer großen Muskelmasse erzeugt werden. Weiterhin kommt es während des WAnT zu einer Blutumverteilung zu Gunsten der arbeitenden Muskulatur. Der insgesamt deutlich gesteigerte Blutfluß wird jedoch wiederkehrend, sehr kurzfristig durch eine Gefäßokklusion im Rahmen der maximalen Muskelkontraktionen extrem behindert. Die Strömungsverhältnisse

sind im Vergleich zu Ruhebedingungen deutlich verändert. Eine Schädigung des Gefäßendothels als Folge des mechanischen Stresses mit nachfolgender Kontaktaktivierung des Gerinnungsfaktors XII und darüber eine Aktivierung des endogenen Systems der Gerinnungskaskade ist denkbar.

Über einen ähnlichen Mechanismus wird auch der Effekt einer erhöhten Körperkerntemperatur vermutet. So wird diskutiert, daß die mit der Thermoregulation einhergehende Vasodilatation über die resultierende Zunahme der Gefäßoberfläche zu einer vermehrten Kontaktaktivierung des Faktors XII führt. Allerdings kann auch die Möglichkeit der erhöhten enzymatischen Aktivität bei höherer Temperatur (RGT-Regel) diskutiert werden. Im Rahmen des WAnT kommt es, wie zuvor bereits ausgeführt, zu einer arbeitsbedingten Vasodilatation und Blutumverteilung und zusätzlich zu einer mit der Thermoregulation einhergehenden Gefäßerweiterung. Weiterhin kann für den WAnT trotz seiner extrem kurzen Dauer ein Anstieg der Körperkerntemperatur angenommen werden, die für einige Minuten im Bereich von maximal 1-2°C liegt. So ist auch eine erhöhte enzymatische Aktivität bei höherer Temperatur beim WAnT zu diskutieren.

Bezüglich der umfassenderen Abklärung, was nun wirklich zur Aktivierung der Gerinnung infolge körperlicher Aktivität führt, hätte in dieser Untersuchung die ergänzende Bestimmung der Katecholamine eine Bereicherung der Studie bedeutet. Die hier dargestellten Ergebnisse zeigen jedoch, daß nicht nur eine Ursache für diese Veränderungen verantwortlich ist, sondern daß es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt. Die Hämokonzentration scheint jedoch, zumindest bei der hier gewählten Belastungsform, keine und die BLK direkt nur eine untergeordnete Rolle als Ursache der Gerinnungsaktivierung zu spielen.

3 Fibrinolyseaktivierung durch kurzdauernde, überwiegend anaerobe Leistung

Diese Studie ist die erste, welche die Aktivierung der Fibrinolyse durch eine so kurzdauernde, überwiegend anaerobe Belastung durch in-vitro- und in-vivo-Tests untersucht hat. In der Literatur ist eine vergleichbare Belastungsbedingung nur von Andrew et al. (1986) beschrieben, die jedoch mit der Euglobulinlysezeit nur einen in-vitro-Test der Fibrinolyse durchführten, der eine in-vivo Fibrinolyseaktivierung zwar vermuten läßt, sie jedoch nicht beweisen kann.

Nach dem WAnT konnte im Mittel eine Vervierfachung des t-PA bezogen auf den Vorbelastungswert nachgewiesen werden. Da das t-PA aus Gefäßendothelzellen freigesetzt wird und nicht einem langfristigen Aktivierungsprozeß unterliegt, ist auch der bereits direkt nach dem WAnT deutlich erhöhte Wert erklärbar und plausibel. Bei allen Probanden war ein Anstieg infolge der Belastung nachweisbar und somit konnte in der Gruppe kein so genannter „poor responder“ diskriminiert werden. Solchen „poor responders“ würde eine verminderte fibrinolytische Antwort auf Belastung zugeschrieben werden (El-Sayed 1993). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen bei anderen, jedoch überwiegend aeroben Belastungsformen, blieben die Werte auch nach dem WAnT über den gesamten Nachbelastungsbereich von 30 Minuten signifikant erhöht (Hedge et al. 2001).

Der in der Literatur beschriebene negative Zusammenhang zwischen dem Trainingsstatus und den Ruhewerten von Aktivität und Konzentration des t-PA (De Paz et al. 1992, Szymanski et al. 1994) konnte auch in dieser Untersuchung für die t-PA-Konzentration bestätigt werden. Es wurde ein höherer t-PA-Ruhewert bei den Probanden mit einer geringeren relativen Maximalleistung bezogen auf das Körpergewicht gefunden. Hingegen konnte keine größere t-PA-Freisetzung nach dem WAnT bei den Leistungsstärkeren nachgewiesen werden. In der hier getesteten Stichprobe gab es keinen Zusammenhang zwischen den absoluten Nachbelastungswerten bzw. dem prozentualen t-PA-Anstieg und der maximalen Leistungsfähigkeit bzw. den Leistungsgrößen des WAnT. In der Literatur wurde

eine größere Freisetzung des t-PA und ein niedrigerer t-PA/PAI-Komplex sowohl nach körperlicher Maximalbelastung auf dem Laufband (De Paz et al. 1992, Szymanski et al. 1994) als auch bei einer Belastung bei 50% der $\dot{V}O_{2\max}$ (Szymanski und Pate 1994) bei körperlich Trainierten verglichen mit Untrainierten beschrieben. Möglicherweise ist dieser Zusammenhang in der hier vorliegenden Studie nicht nachweisbar gewesen, weil die Leistungsschwächeren nicht gänzlich untrainiert waren oder aber bei der hier gewählten, überwiegend anaeroben Belastungsform der „Trainingseffekt“ bei der t-PA-Reaktion nach dieser Belastung nicht zur Geltung kommt.

Limitiert wird die hier vorliegende Studie durch die fehlende Bestimmung des Inhibitors PAI, da bei den immunologischen t-PA-Tests auch das an Inhibitor gebundene t-PA mit erfaßt wird.

Der Anstieg des t-PA ist jedoch allein nicht beweisend für eine eingetretene Plasminwirkung. Die Effektivität der bewegungsinduzierten Aktivierung der Fibrinolyse wurde immer wieder in Frage gestellt (Dufaux et al. 1984, Marsh und Gaffney 1982), da in einigen Untersuchungen ein sehr hoher Anstieg des t-PA sowohl bei kurz dauernder (Dufaux et al. 1984, Marsh und Gaffney 1982) aber auch langdauernder erschöpfender Belastung (3 h-Lauf) (Dufaux et al. 1984) häufig nicht mit einem korrespondierenden Anstieg der Fibrinolyse einher ging. Durch die immunologische Bestimmung spezifischer Fibrinolyseprodukte kann eine in-vivo Aktivierung der Fibrinolyse nachgewiesen werden; zusätzlich sind sie auch indirekter Beweis einer in-vivo Thrombinwirkung, da ohne dieses Fibrin nicht entstehen kann.

Die D-Dimere entstehen bei der Einwirkung von Plasmin auf Fibrin und nicht bei der Fibrinogenolyse. Eine Erhöhung der D-Dimere wurde nach verschiedensten Ausdauerbelastungen beobachtet (Bärtsch et al. 1990, Hedge et al. 2001, Prisco et al. 1998, Röcker et al. 1990) und auch, wenn auf eine Ausdauerbelastung mit sehr geringer Intensität ein stufenförmig ansteigender Test folgte (Molz et al. 1993).

Der überwiegend anaerobe, 30-s WAnT führte bei 13 der 15 Probanden zu einem Anstieg der D-Dimere bereits zum ersten Nachbelastungszeitpunkt. Bei einem weiteren Probanden trat der Anstieg verzögert ein mit einer weiteren deutlichen Zunahme zu T30. Nur bei einem Freizeitsportler (Proband 7) blieb die D-Dimer-Konzentration über die gesamte Zeit unter der Nachweisgrenze der Methode; bei diesem Probanden zeigte jedoch auch das FM den geringsten Anstieg, was somit für eine nur sehr geringe Fibrinbildung infolge des WAnT bei ihm sprechen könnte und somit eine ausbleibende Bildung von Fibrinspaltprodukten erklärt. Dieses wird dadurch unterstützt, daß in der hier vorliegenden Studie für die Nachbelastungswerte von D-Dimeren und FM ein positiver Zusammenhang nachgewiesen wurde. Weiterhin wurde für die D-Dimere nach dem WAnT ein positiver Zusammenhang mit dem Faktor VIII und ein negativer Zusammenhang mit der aPTT gefunden. Passend zu dem ausbleibenden Anstieg der D-Dimere wurde bei Proband 7 ein vergleichsweise geringer Abfall der aPTT und ein nur moderater Anstieg des FaVIII nachgewiesen.

D-Dimere entstehen sowohl bei der Spaltung von löslichem als auch von quervernetztem, unlöslichen Fibrin. Mit 30 Sekunden war die Belastungszeit beim WAnT extrem kurz. Es erscheint deshalb unwahrscheinlich, daß es sich bei dem gebildeten Fibrin um quervernetztes, unlösliches Fibrin handelt. Dieses entsteht durch Einwirken des aktivierten Faktors XIII. Über das wahre „Ausgangsprodukt“, der hier abgelaufenen Fibrinolyse kann nur spekuliert werden, die Spaltung von löslichem Fibrin erscheint jedoch wahrscheinlicher.

Um zu überprüfen, ob die Analysenmethode ggf. durch eine erhöhte Milchsäurekonzentration gestört wird – was ggf. zu „falsch“ hoch gemessenen Ergebnissen führen kann - wurde im Vorfeld ein solcher Effekt ausgeschlossen. Des weiteren ist zu diskutieren inwieweit die Verwendung einer Verweilkanüle einen Einfluß auf diesen Aktivierungsmarker hat. Der Grund für die Verwendung der Verweilkanüle ist bereits unter E 2.1 dargestellt worden. Wie dort schon ausgeführt, ist diese Art der Abnahme als mögliche Einflußgröße auf Aktivierungsmarker nicht sicher auszuschließen. Ein längerfristiges Stauen und

eine möglicherweise schwierige Blutabnahme, die ggf. auch mit einem Einfluß auf die D-Dimere einher gegangen wäre, war durch den Gebrauch der mindestens 20 Minuten vor Versuchsbeginn gelegten Verweilkanüle nicht nötig. Hätte die Abnahmemodalität einen deutlichen Einfluß auf die Meßgröße gehabt, so hätte dieser bereits bei den Ruhewerten auftreten müssen. Heffner und Kline (2001) untersuchten die Rolle von peripheren Verweilkanülen für falsch-positive D-Dimertests. Sie fanden einen geringen Anstieg der D-Dimere durch das Legen einer Verweilkanüle 90 Minuten zuvor, der jedoch nicht in einem signifikanten Anstieg von falsch-positiven Serokonvertern bei dem parallel durchgeführten qualitativen Test resultierte. Sie geben an, daß eine deutlich positive D-Dimer-Reaktion nicht der Anwesenheit einer peripheren Verweilkanüle zugeschrieben werden kann (Heffner und Kline 2001). Trotzdem wäre auch für diese Meßgröße eine Vorstudie mit einem Vergleich Verweilkanüle versus Einzelpunktionen zur besseren Diskussion möglicher Effekte ggf. hilfreich gewesen. Die weitere Behandlung des Citratblutes erfolgte entsprechend der Arbeitsgruppe „Komitee zur Standardisierung der hämostaseologischen Gesellschaft“ der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (Witt et al. 1995), so daß ein möglicher Effekt der weiteren Präanalytik ausgeschlossen werden kann.

Auch ein Variationskoeffizient von 1.6 - 4.7% in der Serie bei der Bestimmung der D-Dimere kann den deutlichen Anstieg dieser Meßgröße nach körperlicher Arbeit nicht erklären.

Möglicherweise ist der nachgewiesene D-Dimer-Anstieg jedoch nicht allein das Ergebnis der Aktivierung des Plasmins, sondern auch Ergebnis einer Elastaseaktion, einer Protease, die aus Neutrophilen freigesetzt wird und die ihrerseits auch Fibrin(ogen) in sogenannte „D-like fragments“ spalten kann. Diese den D-Dimeren ähnlichen Fragmente werden von verschiedenen quantitativen D-Dimer-Tests mit erfaßt, allerdings ist die Kreuzreaktivität des eingesetzten D-Dimer-Testes der Fa. Dade Behring geringer als bei anderen Testen (Seitz et al. 1995). Die ergänzende Durchführung eines qualitativen D-Dimer-Tests (Latextest) hätte ggf. Aufschluß bringen können, ob es sich bei dem nachgewiesenen Anstieg

wirklich um D-Dimere handelt, da bei dieser qualitativen Analyseverfahren die „D-like fragments“ der humanen neutrophilen Elastase nicht erfaßt würden (Bach-Gansmo et al. 1998). Als Reaktion auf das gebildete Fibrin, auf das der deutliche Anstieg der FM hinweist, ist jedoch ein Anstieg der Fibrinolyseprodukte als Folge einer gesteigerten Fibrinolyse zu erwarten.

3.1 Mögliche Einflußgrößen auf die Aktivierung der Fibrinolyse bei körperlicher Belastung

Auch der Mechanismus, der zur Aktivierung der Fibrinolyse bei körperlicher Belastung führt, ist bisher genauso wenig geklärt wie die Frage, ob der Aktivierung von Gerinnung und Fibrinolyse der gleiche Mechanismus zugrunde liegt (Möckel et al. 1999).

So werden als mögliche Einflußgrößen auf die Aktivierung der Fibrinolyse bei körperlicher Belastung neben der Hämokonzentration und der Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte (Crowell und Houston 1961) weiterhin eine zirkadiane Rhythmik (Kluft et al. 1988, Mann 1967), hormonelle Einflüsse (El-Sayed et al. 1990, Hedlin et al. 1978, Scheele et al. 1972, Streiff und Bell 1994), adrenerge Stimulation (Cash et al. 1970), eine erhöhte Körperkerntemperatur (Bedrak et al. 1964) und auch eine venöse Okklusion (Prowse und Cash 1984, Robertson et al. 1972, Streiff und Bell 1994) diskutiert.

3.1.1 Einfluß der metabolischen Variablen Blutlaktatkonzentration, pH-Wert und der Plasmavolumenveränderung

Der für diese Untersuchung gewählte Belastungstest unterscheidet sich von anderen Belastungsformen, die in früheren Untersuchungen zum Verhalten des Hämostasesystems bei sportlicher Betätigung meistens gewählt wurden, durch seinen sehr viel höheren anaeroben Anteil an der Energiebereitstellung und die daher extrem viel kürzere Dauer. Aufgrund der zu erwartenden deutlichen Antwort bezüglich PV-Veränderung, BLK und pH-Wert erscheint er daher besonders

günstig, um auch die Reaktionen auf die Fibrinolyse zu überprüfen und eventuell auch die Bedeutung einzelner dieser Faktoren als mögliche Einflußgrößen auf dieses System abzuschätzen.

Wie bereits dargestellt liegen die prozentualen Änderungen von t-PA und D-Dimeren verglichen mit der Plasmavolumenveränderung infolge des WAnT um ein Vielfaches höher, so daß die Hämokonzentration ganz offensichtlich nicht alleinige Ursache für den Anstieg der Fibrinolysemeßgrößen nach der Belastung sein kann. Dieser Befund wird durch die Ergebnisse der durchgeführten multiplen Regressionsanalyse unterstützt. In dieser statistischen Analyse konnte die Hämokonzentration bei beiden Meßgrößen zu keinem Zeitpunkt zur Erklärung der Varianz des Meßwertes beitragen und scheint somit für die Aktivierung der Fibrinolyse durch körperliche Arbeit keine Relevanz zu haben. Dadurch scheint die Angabe der Nachbelastungswerte in der vorliegenden Studie als „wahre“ und nicht entsprechend der PV-Verschiebung korrigierte Werte gerechtfertigt zu sein.

Ferguson et al. (1987) fanden neben dem aktivierenden Effekt des Laktats auf die Blutgerinnung weiterhin auch eine moderate Korrelation der fibrinolytischen Antwort mit der BLK. Die Bedeutung der BLK als Einflußgröße scheint dadurch unterstützt zu werden, daß bei der Aktivierung sowohl von Gerinnung als auch Fibrinolyse eine Abhängigkeit von der Belastungsintensität beschrieben wurde (Molz et al. 1993, Weiss et al. 1998a). Infolge des WAnT kommt es zu einem deutlichen Anstieg der BLK, das BLK-Maximum ist ca. sechs Minuten nach Belastungsabbruch erreicht. Bei einer großen Bedeutung auch der Höhe der BLK für die Aktivierung der Fibrinolyse würde man eine deutliche Verstärkung des Effektes in dieser Nachbelastungsphase, also von T1 zu T9, erwarten. Die Fibrinolysemeßgrößen waren jedoch bereits zum ersten Meßzeitpunkt nach Belastungsabbruch maximal erhöht. Auch im Rahmen der durchgeführten multiplen Regressionsanalyse konnte die BLK als unabhängige Variable zu keinem Meßzeitpunkt zur Erklärung der Varianz der Nachbelastungswerte von t-PA und D-Dimeren beitragen.

Eng verbunden mit der BLK ist das Verhalten des pH-Wertes. Wie bereits für die Gerinnungsaktivierung beschrieben hängt auch die Aktivierung der Fibrinolyse nach körperlicher Aktivität nicht nur mit der Anhäufung saurer Stoffwechselendprodukte zusammen sondern auch mit der Gewebehypoxie (Crowell und Houston 1961). Nach Davis et al. (1976) hängt das Ausmaß der Fibrinolyseaktivierung mit der maximalen Sauerstoffkapazität zusammen. Es ist zu vermuten, daß Sauerstoffmangel einen Reiz für die Freisetzung von t-PA aus den Endothelzellen der Gefäße darstellt.

Während in der multiplen Regressionsanalyse auch der pH-Wert zu keinem Zeitpunkt zur Erklärung der Varianz der D-Dimere beiträgt, lassen sich beim t-PA direkt nach dem WAnT 43%, nach neun Minuten 32% und nach 30 Minuten weiterhin 33% der Varianz durch diese metabolische Größe erklären.

Dem pH kommt also von allen hier getesteten metabolischen Meßgrößen als Erklärungsgröße auch für die Fibrinolyseaktivierung nach körperlicher Belastung die größte Bedeutung zu. Das paßt zu der in der Literatur beschriebenen Abhängigkeit von der Belastungsintensität.

3.1.2 Weitere mögliche Ursachen der Fibrinolyseaktivierung

Die existente zirkadiane Rhythmik der Fibrinolyseparameter mit einem Minimum morgens um 8 Uhr und einem Maximum zwischen 17 und 20 Uhr (Kluft et al. 1988, Mann 1967) hat bei dieser Studie sicherlich keine Bedeutung. Zum einen wurden alle Tests am Vormittag durchgeführt und zum anderen ist eine Gesamtversuchszeit von weniger als einer Stunde zu kurz, um durch tageszeitliche Schwankungen signifikant beeinflusst zu werden.

Auch der bekannte Einfluß von weiblichen Hormonen und oralen Kontrazeptiva (Hedlin et al. 1978, Huisveld et al. 1984, Scheele et al. 1972) auf die Fibrinolyse ist bei dem untersuchten männlichen Kollektiv ohne Relevanz.

Neben der Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte, die unter E 3.1.1 behandelt wurden, werden auch andere metabolische und hormonelle Veränderungen als Einflußgrößen auf die Fibrinolyse diskutiert.

Eine Rolle spielen sicherlich auch hier die Katecholamine, wobei eine rein β -adrenerge Aktivierung sicherlich nicht vorliegt, da durch die Gabe von β -Blockern die Aktivierung der Fibrinolyse nur zum geringen Teil (Cash et al. 1970) bzw. gar nicht gehemmt wurde (Cohen et al. 1968). Cash et al. (1970) vermuteten aufgrund ihrer Untersuchung, daß die Katecholamine zu einem geringen Teil (30%) über ihre vasodilatatorische Wirkung zu einer Freisetzung von t-PA führen und der Großteil (70%) in ihrem Wirkmechanismus noch ungeklärt sind. Chandler und Kollegen (1992) schlußfolgern, daß ungefähr 50% des t-PA-Anstiegs nach körperlicher Belastung durch eine Adrenalinstimulation hervorgerufen wird. Sie untersuchten die fibrinolytische Reaktion zum einen auf eine Adrenalininfusion und zum anderen auf eine ansteigende Belastung bei den selben Probanden und fanden unter beiden Bedingungen einen linearen Anstieg des t-PA mit zunehmender Adrenalinkonzentration. Der Anstieg des t-PA nach der körperlichen Belastung lag jedoch ca. doppelt so hoch wie nach der Adrenalininfusion. Die hochintensive Belastung durch den WAnT führt zu einem deutlichen Anstieg der Katecholamine (Gratas-Delamarche et al. 1994). Katecholamine können somit auch im vorliegenden Versuch eine Aktivierung der Fibrinolyse bewirkt haben.

Einen Einfluß hat sicherlich auch das Vasopressin, das während körperlicher Arbeit ansteigt (Röcker et al. 1982); aber auch vasopressin-ähnliche Substanzen, die aus der Neurohypophysenregion freigesetzt werden sollen, werden diskutiert (Collen 1980). So bewirken auch Vasopressin-Analoga (Desmopressin; 1-Desamino-8-D-Arginin) eine Ausschüttung des t-PA und werden schon seit Jahren eingesetzt, um mit einem standardisierten Testverfahren die fibrinolytische Kapazität zu ermitteln (Brommer et al. 1982). Neben dem t-PA-Anstieg führen Vasopressin-Analoga auch zu einem Anstieg von FaXII (Prowse et al. 1983).

Untersuchungen zum Ausmaß des Vasopressinanstiegs nach dem WAnT sind in der Literatur nicht verfügbar. Eine Studie von El-Sayed et al. (1990), die das Verhalten des Vasopressin infolge 15-minütiger Fahrradbelastungen bei 40% und 70% der $\dot{V}O_{2\max}$ und einer ca. 14-minütigen Belastung bei 100% der $\dot{V}O_{2\max}$ untersuchte, zeigte jedoch einen positiven Zusammenhang der Vasopressin-Antwort mit der Belastungsintensität. Ein deutlicher Anstieg des Vasopressin ist also auch ausgelöst durch den hochintensiven WAnT anzunehmen.

Ende der 50er Jahre des vorigen Jahrhunderts wurde die Aktivierung des Hagemann-Faktors (Faktor XII) als ein alternativer endogener Weg der Fibrinolyseaktivierung beschrieben (Niewiarowski und Prou-Wartelle 1959). Die genaue Rolle des FaXII blieb dabei allerdings noch unklar. Infolge des WAnT blieb ein Anstieg des Faktor XII aus (Andrew et al. 1986), so daß dieser, ohnehin inzwischen als weniger bedeutungsvoll eingestufte Aktivierungsmechanismus (Streiff und Bell 1994), für die hier gewählte Belastungsform keine Relevanz besitzt.

Den Einfluß der venösen Okklusion auf die Fibrinolyse macht man sich inzwischen auch diagnostisch zu nutze, um darüber die fibrinolytische Kapazität abzuschätzen. Die Aktivierung der Fibrinolyse erklärt man sich darüber, daß es, wahrscheinlich ausgelöst durch den venösen Stau, zu einer Entleerung der endothelialen t-PA-Speicher kommt (Prowse und Cash 1984, Robertson et al. 1972). Es wurde beobachtet, daß das Ausmaß abhängig ist vom Ort der Stase, der Dauer und vom Druck. So führt die Okklusion der Arme zu einer stärkeren Reaktion als die der Beine (Nilsson und Pandolfi 1970). Wie bereits unter Abschnitt E 2.1.2 ausgeführt führen die maximalen Muskelkontraktionen während des WAnT zu wiederholten kurzfristigen Gefäßokklusionen im Bereich der Beine, die sicherlich auch einen Effekt auf die Fibrinolyse ausüben können.

Wie bereits bei der Gerinnungsaktivierung beschrieben, kann die Fibrinolyse eventuell auch durch eine erhöhte Körperkerntemperatur mit einer dadurch schnelleren Reaktionsgeschwindigkeit und somit erhöhter Enzymaktivität beeinflusst sein. Weiterhin könnte auch die Vasodilatation zur Thermoregulation über eine

Vergrößerung der Gefäßfläche eine Steigerung der t-PA-Ausschüttung bewirken. Bedrak et al. (1964) fanden unter Hitzebelastung eine gesteigerte Fibrinolyse, die sich durch anschließende Arbeit noch steigern ließ. Möglicherweise ist die Fibrinolyseaktivierung dabei zusätzlich auch über eine gesteigerte Katecholaminfreisetzung bewirkt.

Auch bezüglich der umfassenderen Abklärung, was nun wirklich zur Aktivierung der Fibrinolyse infolge körperlicher Aktivität führt, hätte die Bestimmung der Katecholamine die Studie bereichert. Die hier dargestellten Ergebnisse zeigen jedoch, daß nicht nur eine Ursache für die Veränderungen im Fibrinolyse-System verantwortlich ist, sondern daß es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt. Die Hämokonzentration und die BLK scheinen jedoch, zumindest bei der hier gewählten Belastungsform, keine direkte Rolle zu spielen.

4 Vergleich Gerinnungsaktivierung und Fibrinolyse

Es konnte gezeigt werden, daß die gewählte hochintensive, überwiegend anaerobe Belastungsform trotz der mit 30 Sekunden extrem kurzen Belastungszeit sowohl zu einer Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems als auch zu einer Steigerung der fibrinolytischen Aktivität führte. Dabei spricht der deutliche Anstieg der FM für eine Thrombinwirkung und Fibrinbildung, die auch durch den Nachweis der spezifischen Fibrin-spaltprodukte weiter untermauert wird. Die nachgewiesene Erhöhung der D-Dimere ist zusätzlich Beweis für eine Plasminwirkung.

Es bleibt jedoch zu diskutieren, wie das „Ausmaß“ dieser Aktivierungen einzuordnen ist und inwieweit das dynamische hämostatische Gleichgewicht durch den WAnT beeinträchtigt wird. Bei einem Überwiegen der Gerinnungsaktivierung bzw. einer inadäquaten Reaktion der Fibrinolyse könnte diese den Sprintdisziplinen vergleichbare Belastungsform mit einem erhöhten Thromboserisiko einhergehen. Eine solche Information wäre sowohl für die Sportler als auch für die betreuenden Ärzte von großer praktischer Relevanz, besonders wenn bei einem Sportler eine angeborene Thromboseneigung vorliegt. Die Prävalenz einer solchen angeborenen

Thromboseneigung entspricht bei Sportlern der der Normalbevölkerung (Hilberg et al. 2002) und wird z.B. bei der Faktor V-Mutation mit 5 - 10% (Dahlbäck 1995) und bei der heterozygoten Form der Faktor II-Mutation G20210A mit 1 - 6% (Zivelin et al. 1998) der Bevölkerung kaukasischer Abstammung angegeben.

4.1 Ausmaß der Aktivierung im Hämostasesystem

Die klinische Bedeutung der Veränderungen der Hämostasemeßgrößen infolge körperlicher Belastung ist schwer zu beurteilen. Eine Einordnung der Werte bzw. ein Vergleich mit den in der Klinik eingesetzten Referenzbereichen ist sicherlich nur bedingt aussagefähig, da sich diese Bereiche in der Regel auf standardisierte Ruhebedingungen beziehen.

Von den untersuchten Gerinnungsmeßwerten lagen die Vorbelastungswerte von TPZ, Fibrinogen und FM aller 15 Studienteilnehmer im klinischen Referenzbereich. Beim FaVIII waren die Werte von zwei Probanden mit 180% (Nr.3) und 161% (Nr.13) bereits vor dem Test erhöht. Bei Nr.13 ist dieses bei dem nachgewiesenen negativen Zusammenhang von FaVIII und aPTT sicherlich als mögliche Ursache für die mit 25.8 Sekunden grenzwertig niedrige aPTT zu werten. Die FM des Probanden liegen zwar im Referenzbereich, die Konzentration ist jedoch mit $5.55 \mu\text{g ml}^{-1}$ wie auch die von Proband Nr. 3 ($6.14 \mu\text{g ml}^{-1}$) deutlich höher als die Ruhewerte der anderen 13 Probanden, was möglicherweise auf eine bereits in Ruhe erhöhte Gerinnungsaktivität hinweist.

Die mittleren Nachbelastungswerte für aPTT bzw. TPZ lagen hingegen unterhalb und die entsprechenden Werte für FaVIII bzw. FM oberhalb des klinischen Referenzbereiches. Bei 10 der 15 Teilnehmer wurden sogar FM im zweistelligen Bereich gemessen. Diese Befunde würden in der Klinik als Zeichen einer Hyperkoagulabilität gewertet, der Nachweis von FM gilt als ein frühzeitiger Hinweis auf ein akutes Thromboserisiko (Thomas 1998). Das Fibrinogen aller Teilnehmer lag hingegen während der gesamten Beobachtungszeit im klinischen Referenzbereich.

Auch die t-PA-Werte lagen vor dem WAnT bei allen Probanden im klinischen Referenzbereich. Der Wert des schon zuvor genannten Probanden-Nr.13 lag dabei mit $10 \mu\text{g ml}^{-1}$ im oberen Bereich und war mit Abstand der höchste Vorbelastungswert. Vermutlich wird bei ihm dadurch der Situation der bereits in Ruhe gesteigerten plasmatischen Gerinnung entgegen gesteuert. Der mittlere Nachbelastungswert aller Probanden liegt grenzwertig über dem Referenzbereich. Bei acht Studienteilnehmern lagen die Werte trotz eines Anstiegs auch nach der Belastung im Referenzbereich, fünf reagierten mit einem sehr deutlichen Anstieg des t-PA und erreichten Werte von über $20 \mu\text{g ml}^{-1}$.

Während die D-Dimere in acht Fällen vor dem WAnT unter der Nachweisgrenze der Methode lagen, sprechen die „meßbaren“ Werte der übrigen für eine bereits in Ruhe ablaufende Fibrinolyse. Dieser Befund unterstützt die Theorie, daß es auch in Ruhe ein dynamisches Gleichgewicht zwischen der Blutgerinnung, also der Bildung von Fibrin, und der Fibrinolyse, also der Auflösung des Fibrins, gibt (Astrup 1956). Meßbare Werte in Ruhe können somit auch physiologisch sein und nicht unbedingt für einen pathologischen Prozeß sprechen (Stützer et al. 1988). Von den 13 Probanden, bei denen die D-Dimere nach der Belastung angestiegen waren, lagen neun Werte über $500 \mu\text{g l}^{-1}$. Damit liegen die Werte in einem Bereich, wie sie auch bei Patienten mit venöser Thrombose gefunden werden können (Barthels und Poliwoda 1997, S.343).

Unter Berücksichtigung der klinischen Referenzbereiche wäre also ein Großteil der Nachbelastungswerte als auffällig bzw. pathologisch eingestuft worden. Referenzbereiche dieser hämostatischen Meßgrößen für standardisierte körperliche Belastungsbedingungen sind bisher leider nicht verfügbar.

Die klinisch eigentlich relevante Betrachtung ist jedoch die, inwieweit die Magnitude der Gerinnungsaktivierung (mit der Thrombin- und Fibrinbildung) mit der Magnitude der Fibrinolysesteigerung (mit der Plasminformation) vergleichbar ist, ob also der gesteigerten Fibrinbildung eine ausreichende Fibrinolyse entgegengesetzt ist. Weiss et al. (1998a) halten es jedoch für sehr schwierig, wenn nicht sogar

eigentlich unmöglich, diesen Vergleich des „echten“ Ausmaßes von belastungsinduzierter Thrombin-, Fibrin- und Plasminbildungsrate zu ziehen, auch wenn die Änderungen in molaren Konzentrationen dargestellt werden. Als Hauptprobleme sehen sie dabei an, daß nicht alles Plasmin durch α -2-Antiplasmin bzw. Thrombin durch Antithrombin gebunden wird und zusätzlich die Plasmahalbwertszeiten (HWZ) der „meßbaren“ Meßgrößen stark variieren (HWZ von wenige Minuten: TAT und FPA; HWZ ca. 90 Minuten: PTF 1+2; HWZ ca. 12 h: PAP) (Weiss et al. 1998a).

In der Literatur behilft man sich häufig damit, die Veränderungen der Meßgrößen beider Systeme prozentual darzustellen und diese Werte dann zu vergleichen. Eine prozentual größere Änderung der Meßgrößen der Fibrinolyse verglichen mit denen des plasmatischen Gerinnungssystems werden dann als stärkere Aktivierung der Fibrinolyse interpretiert. Schobersberger et al. (1996) und Hedge et al. (2001) beschreiben die Schwierigkeit, wie man Änderungen z.B. von aPTT und FaVIII mit Änderungen des t-PA vergleichen soll und kann, da man nicht weiß, welche Änderungen von aPTT und FaVIII erforderlich sind, um welchen t-PA-Spiegeln ausreichend entgegenzuwirken.

In der hier durchgeführten Studie ist es zu einer deutlichen Aktivierung sowohl von Gerinnung als auch Fibrinolyse durch die Ergometrie gekommen. Ein Vergleich der absoluten Meßwerte mit den Ergebnissen anderer Untersucher schließt sich aufgrund der unterschiedlichen eingesetzten Tests und der Analyse in verschiedenen Laboratorien selbstredend aus. Aber auch ein umfassender Vergleich der prozentualen Änderungen mit anderen Studien ist schwer zu ziehen, da die Kombinationen der jeweils gewählten Meßgrößen stark variieren. Die prozentuale Verkürzung der aPTT nach dem WAnT liegt jedoch ähnlich wie nach einem 2-h-Triathlon (Bärtsch et al. 1995), eine Bestimmung der TPZ erfolgte in dieser Untersuchung leider nicht. Nach dem WAnT war jedoch der Anstieg der D-Dimere (250%) und der FM (900%) höher als nach der Triathlonbelastung (D-Dimere: 82%, FM: 300%). Hingegen war der Anstieg des t-PA nach Triathlon höher (800%) als nach WAnT (500%). Ebenfalls ein Anstieg des t-PA von 500% wurde

nach einer 1-h-Belastung bei 100% der IAT gefunden, die jedoch mit einer geringeren Verkürzung der aPTT (13%) und einem niedrigeren Anstieg der D-Dimere (50%) einher ging (Weiss et al. 1998a). Unterschiedlichste Belastungen können also bei einer Meßgröße zu vergleichbaren prozentualen Anstiegen führen und bei anderen Meßgrößen verschieden reagieren. Mitverantwortlich für dieses Phänomen sind neben den unterschiedlichen Belastungsprotokollen und Probandenkollektiven (z.B. bzgl. Alter, Geschlecht und Gesundheitszustand) auch die Unterschiede in den für eine Meßgröße eingesetzten Tests (z.B.: aPTT-Messung: analytische Sensitivität abhängig von Art und Konzentration des eingesetzten Thromboplastins; Fibrinogen-Bestimmung: unterschiedliche Effekte von Einflußgrößen, wie z.B. der Anwesenheit von Fibrinospaltprodukten, in Abhängigkeit von der Analysemethode; FM: unterschiedliche Bestimmungsmethoden verfügbar, eine Korrelation dieser Methoden ist jedoch im allgemeinen nicht gegeben (Thomas 1998, S.646); D-Dimere: Differenzen z.B. durch unterschiedliche Spezifität der verwendeten Antikörper bei verschiedenen Tests), die Analyse in verschiedenen Laboratorien, Diskrepanzen im Zeitprotokoll bzgl. der Blutabnahmen, wodurch dann Unterschiede aufgrund der HWZ zur Geltung kommen, und eine nicht einheitliche Präanalytik.

4.2 Nachbelastungsverhalten von Gerinnung und Fibrinolyse

Infolge des WAnT blieben die Meßgrößen des intrinsischen Systems, aPTT und FaVIII, über den gesamten in dieser Studie getesteten Zeitraum verglichen mit den Vortest-Werten signifikant verändert. Dahingegen war die TPZ nach 30 Minuten nicht mehr unterschiedlich zum Ausgangswert. Die FM aber, als der wesentliche Marker zum Nachweis einer Thrombinwirkung, blieben über den gesamten Nachbelastungszeitraum deutlich erhöht. Daraus ist zu schließen, daß auch 30 Minuten nach dem Test die Gerinnung noch aktiviert ist und mit Thrombingenerierung und Fibrinbildung einher geht. Auch auf der Seite der Fibrinolyse bleiben die Veränderungen über die gesamte Nachbelastungszeit erhalten. Während das t-PA nach neun Minuten noch einmal ansteigt, ist der T30-Wert wieder niedriger als dieser, liegt aber noch immer oberhalb des Vortestwertes.

Ein vergleichbares Verhalten des t-PA fanden Hedge et al. (2001) im einstündigen Verlauf nach einer 30-minütigen Laufbandergometrie bei 70-75% der $\dot{V}O_{2\max}$. In dieser Studie lag das t-PA nach einer Stunde noch signifikant über dem Vorbelastungswert, zeigte jedoch im Verlauf der Nachbelastungsphase bereits eine Abnahme (Hedge et al. 2001). Dieser Abfall des t-PA hängt vielleicht mit der HWZ von ca. fünf Minuten (Barthels und Poliwoda 1997, S. 323) zusammen, die, verglichen mit der von FaVIII (HWZ 5-12 h nach Barthels und Poliwoda 1997, S. 268), FM (HWZ 10 h nach Thomas 1998, S.647) und D-Dimere (HWZ 8 h nach Thomas 1998, S.651) sehr viel kürzer ist. Im Bedarfsfall kann die Fibrinolyse aber wahrscheinlich schnell weiter aktiviert werden, da das t-PA in wirksamer Form schnell aus den Gefäßendothelzellen freigesetzt werden kann und nicht erst einem Zeit konsumierendem Aktivierungsprozess unterworfen ist. Die D-Dimere bleiben die gesamte Zeit unverändert hoch und sind sicherlich als Bestätigung für eine weiterhin ablaufende Fibrinbildung und dessen erhöhten Umsatz zu werten. Es scheint als wäre das hämostatische System im Verlauf der 30 Minuten nach Belastungsabbruch auf einem im Vergleich zur Ruhesituation erhöhten Niveau aber im Gleichgewicht.

Ein solches Gleichgewicht von Gerinnung und Fibrinolyse ist von großer Bedeutung. Während regelmäßigem körperlichem Training ein positiver Effekt auf das Herz-/Kreislaufsystem und besonders der Prävention der koronaren Herzkrankheit zugeschrieben wird (Berlin und Colditz 1990, Stevenson et al. 1995), kann im Gegensatz dazu jedoch bei einigen Menschen eine akute Belastung einen akuten Herzinfarkt auslösen bzw. in der direkten Nachbelastungsphase dazu führen (Ciampricotti et al. 1990, Tofler et al. 1992). In diesen Fällen scheint dabei den durch körperliche Arbeit ausgelösten Änderungen im Hämostasesystem in der Pathogenese der Koronararterienthrombosen, als einer Ursache des belastungsinduzierten Herzinfarkts, eine große Bedeutung zuzukommen (Barold et al. 1985, Mittleman et al. 1993, Willich et al. 1993,). Deshalb ist es nicht nur während der Belastung wichtig, daß der aktivierten Gerinnung eine adäquate Steigerung der Fibrinolyse entgegengesetzt ist, sondern auch in der direkten Nachbelastungsphase. Aus diesem Grund kommt der Betrachtung des Verhaltens

der hämostatischen Meßgrößen auch im Verlauf der Nachbelastungszeit eine große Bedeutung zu.

Rückwirkend ergibt sich aus der vorliegenden Studie, daß bei weiteren Untersuchungen längere Nachbelastungszeiten bis zu etwa ein bis zwei Stunden betrachtet werden sollten, da viele fatale Ereignisse, wie z.B. ein akuter Myokardinfarkt, in der ersten Stunde nach der Belastung eintreten (Middleman et al. 1993, Willich et al. 1993). Als mögliche Ursache für solche kardialen Ereignisse wäre vorstellbar, daß die Fibrinolyse bei diesen Probanden ggf. schon vor der Gerinnung wieder normalisiert ist und somit eine potentielle Gefahrensituation eintritt. Optimal wäre folglich ein Beobachtungszeitraum in dem man ein Angleichen von Gerinnung und Fibrinolyse an die Vortestwerte erfassen und dabei beobachten könnte, ob dieses Einschwingen zeitgleich oder versetzt abläuft.

5 Schlußfolgerungen

Eine überwiegend anaerobe Belastung wie der WAnT führt zu einer Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems, die auch zu einer Bildung von Fibrin führt. Durch eine ebenfalls aktivierte Fibrinolyse scheint jedoch das hämostatische Gleichgewicht in der Belastungs- und unmittelbaren Nachbelastungsphase aufrechterhalten zu sein und somit diese, den Sprintdisziplinen vergleichbare Belastungsform beim Gesunden nicht mit einem, durch das plasmatische Gerinnungssystem bedingten, erhöhten Thromboserisiko einher zugehen.

Eine Aussage über eine mögliche Gefährdung des Sportlers im weiteren Verlauf der Nachbelastungsphase (> 30 Minuten) über eine ggf. vorzeitige, d.h. schon vor der Gerinnung wieder „normalisierte“ Fibrinolyse, ergibt sich aus der vorliegenden Studie nicht; sie erfordert weiterführende Untersuchungen. Bei diesen sollte dann ggf. auch die Bestimmung der Katecholamine erfolgen, um damit überprüfen zu können, ob diese neben der pH-Veränderung möglicherweise eine weitere Hauptursache für die Aktivierungen von Gerinnung und Fibrinolyse infolge körperlicher Belastung sind.

Des Weiteren erscheint es sinnvoll, Referenzbereiche für Hämostasemeßgrößen nach standardisierten Belastungsbedingungen (z.B. nach überwiegend anaerobem WAnT und nach 30-minütigen Dauerbelastung im aeroben Bereich bei 70% der $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$), zu erstellen. Dies würde dann ggf. ermöglichen, eine solche standardisierte körperliche Belastung als ein diagnostisches Konzept einzusetzen, um verschiedene Stimuli auf ihre thrombogene Wirkung zu untersuchen.