

D. Diskussion

1. Verhalten des Gerinnungssystems bei körperlicher Ausdauerleistung

Bereits in den vierziger Jahren konnten Meyer zum Gottesberge et al. (81) nachweisen, dass es unter körperlicher Belastung zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems kommt. Unter Zuhilfenahme differenzierterer Analysemethoden wurde in der Folgezeit entdeckt, dass diese Verkürzung der Gerinnungszeit hauptsächlich in einer Aktivierung des endogenen Systems begründet liegt (2,8,9,39,52,60,85).

Es kommt in diesem Zusammenhang im wesentlichen zum Anstieg der Faktor VIII Aktivität (2,39), die auch in der Erholungsphase noch erhöht ist (2,53). Dieser Effekt konnte auch bei den untersuchten weiblichen Probandinnen beobachtet werden. Sowohl beim Triathlon als auch beim Marathon kam es zu einer deutlichen Verkürzung der partiellen Thromboplastinzeit, hauptsächlich ausgelöst durch eine Verdopplung der Faktor VIII Aktivität. Auch 24h nach dem Marathonlauf ließ sich noch immer eine Erhöhung der Aktivität um rund 15% nachweisen.

Dass körperliche Aktivität zusätzlich stimulierend auf die Faktor XII Aktivität wirkt (37,64), konnte auch in dieser Studie unterstrichen werden. Die Anstiege sind jedoch weitaus geringer bzw. beim Triathlon nach Korrektur der Plasmavolumenveränderung verschwunden, so dass als wesentlicher Antrieb des endogenen Weges, die Erhöhung der Faktor VIII Aktivität anzusehen ist.

Das Verhalten des exogenen Systems wird bis heute kontrovers diskutiert. Während Ferguson et al. (44) eine Verkürzung der Prothrombinzeit (Quick-Wert) beschreiben, wird in der Mehrzahl der Veröffentlichungen keine Veränderung des exogenen Weges beobachtet (39,77,85,99,106). Anzumerken ist, dass bei der hierfür ermittelten Prothrombinzeit der Tissue Faktor (Faktor III) nicht erfasst wird, da man ihn bei der Reaktion hinzugibt. Österud et al. (90) fanden nach einem Dauerlauf eine deutlich erhöhte Thromboplastinaktivität lipopolysaccharid-stimulierter Monozyten.

Sowohl für den Marathon, als auch für den Triathlon gilt, dass der exogene Weg des Gerinnungssystems durch die körperliche Belastung nur ausgesprochen geringfügig tangiert wurde. Kurzzeitige Erhöhungen der INR von 5-8% sind vernachlässigbar

gering und lassen zu dem Schluss gelangen, dass der exogene Weg erwartungsgemäß unbeeinflusst blieb.

Von besonderem Interesse ist das Verhalten der Fibrinogenkonzentration im Plasma. Fibrinogen gilt als unabhängiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit (40,71). Vorangegangene Studien haben widersprüchliche Ergebnisse hervorgebracht. Während bei einem Großteil der Untersuchungen unter unterschiedlichen Belastungen keine Veränderungen der Fibrinogenkonzentration festgestellt werden konnte (39,60,97,129), kam es bei einigen Untersuchungen zu einem Anstieg (2,120) bzw. Abfall (8,94) des Fibrinogenspiegels. Eine mögliche Ursache hierfür liegt in der Größe des Fibrinogenmoleküls. Es wird daher besonders durch die Hämokonzentration beeinflusst. Nach der Ausdauerbelastung verhält sich Fibrinogen als Akute Phase Protein und steigt an. Dieser Effekt lässt sich auch bei Frauen beobachten. Die Blutentnahmen im Zielbereich vom Triathlon und Marathon ergaben nach Korrektur keine Veränderungen der Fibrinogenkonzentration. Erst in der Erholungsphase des Marathons kam es zu einem leichten Anstieg des Fibrinogens im Plasma. Dieser Anstieg erklärt sich als Späteeffekt im Sinne einer Akuten-Phase-Reaktion.

Fibrinmonomere zeigen den Beginn einer intravaskulären Gerinnung an. Sie gelten neben anderen Faktoren wie Fibrinopeptid A als Zeichen einer direkten Thrombinwirkung. Verschiedene Forschergruppen (70,84,99,106) konnten wiederholt einen Anstieg der Fibrinmonomere nachweisen.

Der In-vivo-Marker für die Analyse des plasmatischen Gerinnungssystems verdoppelte- bzw. verdreifachte sich unter der Belastung gegenüber seinem Ausgangswert und beweist somit eine stattgefundene Gerinnung. Diese, von der Fibrinogenkonzentration unabhängige Erhöhung der Fibrinmonomere, erklärt sich durch die unterschiedlichen Nachweisgrenzen der Analysetests. Fibrinmonomere lassen sich mit den heutigen sensitiven Analysemethoden in vielfach geringeren Mengen nachweisen als Fibrinogen. Eine minimale Gerinnungsaktivierung führt hierbei zu einem Anstieg der Monomere, ohne dass der Fibrinogenspiegel wesentlich tangiert wird.

Als Verbindungsglied zwischen plasmatischer Gerinnung und thrombozytärem System kommt dem von Willebrand Faktor (vWF) eine besondere Bedeutung zu. Er bildet zusammen mit dem Gerinnungsfaktor VIII einen Komplex, der im Blut zirkuliert. Eine Aktivierung des endogenen plasmatischen Gerinnungssystems führt zur Abspaltung von Faktor VIII aus dem Komplex. Der von Willebrand Faktor ist beteiligt an der Thrombozytenadhäsion und fungiert als verbindendes Protein bei der Aggregation von Thrombozyten. Diese Brückenbildung erfolgt durch Bindung des vWF an die Oberflächenrezeptoren der Thrombozyten GP-Ib und GP-IIb/IIIa. Des Weiteren wirkt der vWF protektiv auf den Faktor VIII im Plasma, indem er die proteolytische Spaltung hemmt. Nach körperlichen Leistungen findet man äquivalent zu Faktor VIII einen Anstieg von vWF (1,2).

Auch bei Frauen kommt es zu einer Erhöhung des von Willebrand Faktors. Die Anstiege lagen zwischen 70 – 100 % und liefen einher mit dem oben beschriebenen Veränderungen der Faktor VIII-Konzentration. 24h nach der Belastung befindet sich der vWF immer noch in einem erhöhten Zustand.

1.1. Mögliche, die Gerinnungsaktivität beeinflussende Faktoren

Das erhöhte Vorkommen der oben beschriebenen Parameter nach körperlicher Leistungen von Gesunden zeigt, dass eine intravaskuläre Thrombinbildung und –wirkung stattgefunden haben muß. Für die leistungsbedingte Zunahme der Gerinnungsneigung des Blutes werden verschiedene Faktoren als ursächlich angesehen, die im folgenden diskutiert werden.

Bei körperlichen Ausdauerleistungen kommt es bei unzureichender Flüssigkeitsaufnahme während des Wettkampfes zu einem Flüssigkeitsverlust, der zu einer Verminderung des Plasmavolumens und damit zu einer Konzentrationserhöhung der hochmolekularen und korpuskulären Bestandteile führt (102). Dieser Verfälschung der Werte wurde zum einen durch eine unbegrenzte Flüssigkeitszufuhr während des Wettkampfes und zum anderen durch die Einführung des im Ergebnisteils erwähnten Korrekturfaktors entgegengewirkt. Ohnehin sind die ermittelten Flüssigkeitsverluste unter der Belastung von 1-2 % als ausgesprochen gering anzusehen. Bei Aktivitätssteigerungen von bis zu 900% (t-PA beim Triathlon) fällt der Anteil der **Hämokonzentration** kaum ins Gewicht.

Einen weiteren möglichen Auslöser für eine vermehrte Bildung gerinnungsaktiver Substanzen stellt die **Anhäufung saurer Stoffwechselendprodukte** (insbesondere Laktat) dar. Bereits 1961 berichteten Crowell et al. von einem gerinnungsfördernden Effekt des Laktats (30). Obwohl es gut trainierten Marathonläufern und –innen zu einem Großteil (75-80%) gelingt, die aerobe Kapazität auszuschöpfen, wird die anaerobe Schwelle regelmäßig überschritten (123). Das anfallende Laktat scheint die Gerinnung zu aktivieren und sie auch über einen längeren Zeitraum aufrecht zu erhalten. Dieses erklärt, warum auch 24h nach dem Marathonlauf erhöhte Werte an Faktor VIII, Fibrinogen und vWF nachgewiesen werden konnten.

Körperliche Belastung und insbesondere die Tatsache, dass beide Studien unter Wettkampfbedingungen ausgetragen wurden, führen außerdem zu einer **Steigerung des Sympathikotonus** mit konsekutiver Ausschüttung von Katecholaminen. Diese Ausschüttung scheint einen Hauptmechanismus für die Gerinnungsaktivierung darzustellen. Insbesondere der Faktor VIII Anstieg wird über beta-adrenerge Rezeptoren vermittelt, da mit Hilfe von beta-Blockern dieser abgeschwächt werden kann (27).

Durch die **mechanischen Belastungen**, der die Zellen insbesondere während eines Marathonlaufs ausgesetzt sind, kommt es zu einer Zerstörung oder zumindest Schädigung von Erythrozyten und Muskelzellen. Eine daraus resultierende Zunahme der Membranpermeabilität führt zur Freisetzung der Gewebsthrombokinase (35). So geht man davon aus, dass es besonders bei Laufleistungen zu einer Hämolyse in der Mikrozirkulation der Fußsohlen durch mechanische Einwirkungen des Körpergewichtes auf die Erythrozyten kommt. Dieser Blutverlust ist mit berechneten 4,6 – 13 ml jedoch als sehr gering einzustufen (103). Zudem können auch Turbulenzen in der Blutströmung zu einer Schädigung von Blut- und Endothelzellen führen. Yoshimura et al. (134) beschrieben, dass Erythrozyten durch einen Hämolysefaktor (Lysolezithin) zerstört werden, der bei anstrengenden Leistungen aus der Milz freigesetzt wird. Schließlich könnte eine Hämolyse auf eine Destruktion von Erythrozyten in der Endstrombahn der sich kontrahierenden Skelettmuskulatur zurückzuführen sein (41). Diese beschriebenen Mechanismen sind als mögliche Auslöser einer Ausschüttung von Faktor III anzusehen. Ob der Faktor III überhaupt eine wesentliche Rolle bei der Aktivierung spielt, ist derzeit noch nicht zu beurteilen und muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

2. Körperliches Ausdauertraining und Gerinnung

Es gibt bislang nur wenige Informationen bezüglich eines gewissen Trainingseffektes auf die Blutgerinnung. Durchgeführte Querschnittsvergleiche zeigten keinen Unterschied in der partiellen Thromboplastinzeit bei Joggern, Marathonläufern und Untrainierten weder in Ruhe noch nach einer körperlichen Anstrengung (44). Lediglich Röcker et al. (105) konnten anhand eines sehr kleinen Stichprobenumfangs eine kürzere aPTT bei Trainierten gegenüber Untrainierten feststellen. Bei den Studienteilnehmerinnen befanden sich die Ausgangswerte ausnahmslos im vom Hersteller ermittelten Referenzbereich.

Ganz anders verhält es sich bei Koronarpatienten. Körperliches Training scheint einen hemmenden Einfluß auf die Blutgerinnung zu haben. Untersuchungen von Suzuki et al. haben gezeigt, dass es nach mehreren Trainingseinheiten zu einer Verlängerung der aPTT gekommen ist (120). Bereits nach einem vierwöchigen Training in der Koronarsportgruppe kam es zu einer Abnahme der Faktor VIII Aktivität (120), wohingegen bei gesunden Probanden keine Änderung auftrat (11,93).

Dem Plasma Fibrinogenspiegel kommt eine besonders bedeutende Rolle im Gerinnungssystem zu. Zudem gilt die Fibrinogenkonzentration als ein unabhängiger Risikoindikator für kardiovaskuläre Erkrankungen (40). Epidemiologische Studien haben einen begünstigenden Effekt von Ausdauertraining auf den Plasma Fibrinogenspiegel aufgezeigt (38). In Langzeitstudien wird dieser Effekt jedoch widersprüchlich diskutiert. Einige Arbeitsgruppen konnten einen Rückgang des Plasmafibrinogens lediglich bei älteren Probanden und Koronarpatienten nicht aber bei jungen Menschen entdecken (118). Überraschenderweise kam es bei älteren Aktiven nach dem Training zunächst zu einem Anstieg des Fibrinogens, der interessanterweise einhergeht mit einem Anstieg des Creaktiven Proteins. Dieses lässt sich erneut durch die weiter oben erwähnte Akute-Phase-Reaktion des Fibrinogens erklären.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass man bislang keine allgemeingültige Aussage über das Verhalten dieses wichtigen Risikoindikators treffen kann, so dass weitere Untersuchungen zu diesem Thema von Nöten sind.

3. Verhalten des fibrinolytischen Systems bei körperlicher Ausdauerleistung

Auf Seiten der fibrinolytischen Antwort waren es Biggs und Mitarbeiter (10), die erstmals in einem globalen In-vitro-Test eine Verkürzung der Euglobulinlysezeit und damit eine Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität aufzeigen konnten. Weitere Untersuchungen bestätigten dieses Ergebnis (43,64,132,133), stellten jedoch nicht schlüssig dar, dass dadurch eine intravaskuläre Plasminbildung und –wirkung stattgefunden hat. Seit einigen Jahren ist es jedoch möglich, einzelne Faktoren des fibrinolytischen Systems explizit nachzuweisen.

So hat man als Hauptregulator der fibrinolytischen Antwort im wesentlichen den aus den Gefäßendothelzellen ausgeschütteten tissue plasminogen activator (t-PA) verantwortlich gemacht (85,97,121). Eine Erhöhung von t-PA konnte nach verschiedenen Ausdauerleistungen regelmäßig nachgewiesen werden (2,52,85,94,97,106,112,121).

Ähnliche Befunde wurden auch bei den weiblichen Athletinnen ermittelt. Sowohl beim Triathlon, als auch nach dem Marathonlauf kam es zu einer unmittelbaren Erhöhung der t-PA-Konzentration um das 10fache und damit zu einer gesteigerten fibrinolytischen Aktivität. Nach gängiger Meinung geht man davon aus, dass der t-PA Anstieg von der Intensität der Belastung abhängt (85,97,121). Nach einer fahrradergometrischen Leistung unter aeroben Stoffwechselbedingungen zeigte sich eine deutlich geringere Aktivierung der Fibrinolyse (t-PA, D-Dimere) als nach anschließender kurzzeitiger Maximalleistung im anaeroben Bereich. Geht man davon aus, dass ein Marathonlauf weitestgehend im aeroben Bereich absolviert wird, so muß zur Charakterisierung der Intensität neben der Art der Energiegewinnung (aerob/anaerob) auch der Zeitfaktor mit berücksichtigt werden. Anders lässt sich der extrem hohe Anstieg der t-PA-Konzentration bei den untersuchten Sportlerinnen nicht erklären. Aus den Ergebnissen ist zu schlussfolgern, dass auch eine überwiegend aerobe Aktivität, wenn sie über einen ausreichenden Zeitraum absolviert wird, die Fibrinolyse gleichermaßen beeinflusst, wie kurzzeitige Maximalbelastungen. Bereits 24 h nach der Belastung ging die Konzentration wieder auf ihren Ausgangswert zurück. Dies überrascht nicht, da t-PA, wie in der Einleitung

beschrieben, schnell durch den Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI-1) und die Leber eliminiert wird.

Die t-PA-Wirkung ist somit in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Plasminogenaktivator-Inhibitor zu sehen. Geht man davon aus, dass in die Blutbahn freigesetzter t-PA schnell von PAI-1 in Form eines Komplexes gebunden wird, so müsste es bei einer vermehrten Ausschüttung von t-PA zu einem Verbrauch von PAI-1 kommen. So wurde auch in der Mehrheit der durchgeführten Studien über eine Abnahme der PAI-1-Konzentration berichtet (39,97,121). Andere Arbeitsgruppen konnten hingegen keine Veränderungen nach einer aeroben Ausdauerleistung nachweisen (94). Szymanski et al. (122) begründen dieses unterschiedliche Verhalten mit dem unterschiedlichen Trainingszustand der Probanden.

Auch die untersuchten Marathonläuferinnen und Triathletinnen zeigten keine wesentliche Veränderung der PAI-Konzentration. Während es beim Triathlon sogar zu einem geringfügigen Anstieg kam, wahrscheinlich durch die Hämokonzentration bedingt, blieb eine Änderung nach der reinen Laufleistung aus. Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die ermittelten Ruhewerte einer starken interindividuellen Variabilität unterlagen. Starke Schwankungen und leichte Beeinflussbarkeit der PAI-Konzentration auch bei Gesunden sind bekannt (109). Interessanterweise kam es bei den Probanden mit relativ hohen Ausgangskonzentrationen tendenziell eher zu dem erwarteten Abfall der PAI-Konzentration nach der Belastung. Die Frage eines Verbrauches an PAI-1 ist aufgrund der Ergebnisse nicht eindeutig zu beantworten, ein Anstieg der PAI-Konzentration unter Belastung ist allerdings unwahrscheinlich.

Das Zusammenspiel von t-PA und PAI-1 scheint bedeutsam für die Pathogenese verschiedener vaskulärer Erkrankungen (Thrombembolie, Myokardinfarkt etc.) zu sein. 1987 konnten Juhan-Vague et al. (68) zeigen, dass unter 120 Patienten, die an rezidivierenden tiefen Beinvenenthrombosen litten, 1/3 nach Stimulation eine insuffiziente fibrinolytische Antwort aufwiesen. Von diesen sogenannten „Poor-Respondern“ zeigten 1/4 eine tatsächlich zu geringe Freisetzung von t-PA, die bei den restlichen 3/4 normal war. Diese zweite Gruppe wies allerdings deutlich erhöhte PAI-Konzentrationen auf, so dass man bei diesen Patienten eine Maskierung der t-PA-Aktivität durch Komplexbildung mit PAI-1 annehmen kann.

Da trotz der interindividuell unterschiedlichen Ausgangswerte von PAI-1 ein deutlicher Anstieg der t-PA-Aktivität durch die körperliche Belastung festzustellen war, handelte es sich bei den untersuchten Sportlerinnen nicht um Poor-Responder mit eventuell erhöhtem Risiko vaskulärer Erkrankungen.

Mit der Einführung immunologisch nachweisbarer Fibrin(ogen)spaltprodukte wurde eine In-vivo-Aktivierung sichergestellt. Insbesondere eine Erhöhung der D-Dimere, die als weitgehend spezifisch für die Spaltung von Fibrin gelten, wurde nach verschiedenen Ausdauerleistungen gefunden (2,8,94,106).

Dagegen kam es unter der Dreifachbelastung des Triathlons nur zu einem geringen Anstieg des Fibrinospaltproduktes um 24%. Beim Marathonlauf blieb eine Veränderung der D-Dimere-Konzentration aus.

3.1. Mögliche, die fibrinolytische Aktivität beeinflussende Faktoren

Nach den bisherigen Ausführungen lässt sich feststellen, dass es beim Gesunden unter der Belastung zu einer Einstellung des hämostatischen Gleichgewichtes auf ein höheres Niveau kommt, ohne dass zunächst thromboembolische Komplikationen zu erwarten sind. Welche Faktoren für die Auslösung dieser lebenswichtigen fibrinolytischen Antwort verantwortlich sind, wird im Folgenden diskutiert.

Anknüpfend an die Argumentation des weiter oben erwähnten Flüssigkeitsverlustes, spielt die **Hämokonzentration** auch auf der Seite der fibrinolytischen Antwort eine Rolle. Nach der Berichtigung der Ergebnisse, mit Hilfe des Korrekturfaktors, ließ sich ein scheinbarer Anstieg der D-Dimere-Konzentration beim Marathon feststellen.

Eine langandauernde körperliche Leistung ist mit einer **Erhöhung der Kerntemperatur** verbunden (6). Diese Temperaturerhöhung führt zu einer schnelleren Reaktionsgeschwindigkeit und erhöht somit die Enzymaktivität.

Zudem führt der Temperaturanstieg reflektorisch zu einer Vasodilatation im Dienste der Thermoregulation und damit zu einer Vergrößerung der Gefäßoberfläche. Diese vergrößerte Oberfläche könnte für eine vermehrte Freisetzung des t-PA und von PAI-1 mitverantwortlich sein.

Der enorme Anstieg der tPA-Aktivität in den Versuchen kann damit sicherlich nicht erklärt werden, sondern ist im wesentlichen auf die **Ausschüttung von Katcholaminen** zurückzuführen (25).

Die Fibrinolyseaktivität ist tageszeitlichen Schwankungen unterworfen (10,107). Dabei kann morgens um 8.00 Uhr die geringste und zwischen 17 und 20 Uhr die höchste Aktivität gemessen werden. Um den Einfluß der **zirkadianen Rhythmik** möglichst gering zu halten, wurden die Ausgangswerte beim Berlin Marathon zur Mittagszeit entnommen (einhergehend mit der Zielankunft am Wettkampftag).

Ein im Tagesverlauf verspäteter Entnahmezeitpunkt beim Triathlon ließ sich vom Studiendesign her nicht vermeiden. Eine mögliche Beeinflussung der Werte muß in der Beurteilung berücksichtigt werden.

Es ist seit langem bekannt, dass eine **venöse Okklusion** einen Anstieg der Fibrinolyseaktivität bewirkt (95,98). Man geht hierbei davon aus, dass der venöse Stau eine Entleerung der endothelialen Speicher von t-PA bewirkt.

Das Maß der fibrinolytischen Antwort ist dabei abhängig vom Druck, von der Dauer sowie dem Ort der Stase. Nilsson et al. (88) konnten nachweisen, dass es bei der Okklusion der Arme zu einer stärkeren Fibrinolysesteigerung kommt als bei Okklusion der Beine.

Die bei körperlicher Anstrengung auftretende Anspannung der Muskulatur, könnte als ein Reiz in diesem Sinne angesehen werden. Eine iatrogene Stase durch die Blutentnahme wurde durch sofortiges Lösen des Stauschlauches nach Punktion weitestgehend verhindert.

Wie bereits im Gerinnungsteil erwähnt, haben sowohl die anfallenden Laktatmengen, als auch besonders die Katecholamine einen aktivierenden Effekt auf die Ausschüttung von fibrinolytischen Substanzen.

Eine rein β -adrenerge Vermittlung der Fibrinolyseaktivität wird jedoch nicht angenommen, da eine Aktivierung durch β -Blocker gar nicht (27), beziehungsweise nur zu einem geringen Teil von ca. 30 Prozent (24) gehemmt wird.

Cash et al. (24) kommen aufgrund ihrer Untersuchungen zu dem Schluß, dass die **Katecholaminwirkung** auf die Fibrinolyse auf zwei verschiedenen Komponenten basiert:

1. Eine kleinere, die ca. 30% des Gesamteffektes ausmacht und durch die vasodilatatorische Wirkung des Adrenalins zustande kommt, indem tPA aus sonst minderperfundierten Mikrozirkulationsgebieten freigesetzt wird.

2. Eine größere (70% der Totalantwort), bei der weder die Herzfrequenz noch vaskuläre Veränderungen eine Rolle spielen dürften und die Katecholamine ihre Wirkung auf noch unbekannt Art entfalten.

Folglich lässt sich vermuten, dass plötzliche Veränderungen der Gefäßlumina eine Rolle bei der tPA-Ausschüttung spielen, zusätzlich zu diesen rein gefäßmechanisch bedingten Effekten jedoch auch andere Regulatormechanismen beteiligt sein müssen.

Allen voran werden Vasopressin-ähnliche, aus der Neurohypophyse freigesetzte Substanzen diskutiert, welche die Freisetzung von t-PA fördern. Während körperlicher Leistung steigt auch die **Vasopressin-Konzentration** an (100). Vasopressinanaloga wie Desmopressin (1-Desamino-8-D-Arginin) bewirken eine seit langem bekannte tPA-Ausschüttung und werden zur standardisierten Ermittlung der fibrinolytischen Kapazität eingesetzt (16).

Die eingangs erwähnten **Blutlaktatwerte** korrelieren nach einer körperlichen Leistung ungefähr mit dem Anstieg der Fibrinolyseaktivität (44). Davis et al. (32) konnten zeigen, dass das Maß der fibrinolytischen Aktivitätssteigerung direkt mit der maximalen Sauerstoffkapazität eines Individuums zusammenhängt. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass **Sauerstoffmangel** einen wichtigen physiologischen Reiz für die Ausschüttung von t-PA darstellt (72).

Neben den erwähnten Substanzen bewirken auch **andere vasoaktive Stoffe** wie Serotonin, Histamin, Bradykinin und Azetylcholin eine kurzfristige Steigerung der Fibrinolyse durch Freisetzung von tPA (79,114). Inwieweit diese Substanzen an der physiologischen Hämostaseregulation beteiligt sind, bedarf noch weiterer Untersuchungen.

Da für diese Studie ausschließlich Frauen ausgewählt wurden, ist es von Bedeutung, den Einfluß insbesondere der **weiblichen Hormone** ein wenig genauer zu betrachten. Geschlechtsspezifische Unterschiede in bezug auf die Ausgangswerte werden weiter unten näher diskutiert. In diesem Kapitel interessieren vor allem die zyklusabhängigen Veränderungen der Fibrinolyse- und Gerinnungsaktivität. Die Angaben in der Literatur bezüglich dieses Themas divergieren.

Turksoy et al. (128) fanden eine erhöhte Fibrinogenkonzentration vor der Menstruation verbunden mit einer erhöhten fibrinolytischen Aktivität während der Menstruationsphase, die von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden konnte. Auch in diesen Studien konnten keine Unterschiede bezüglich der Gerinnungs- und Fibrinolyseaktivität zwischen Menstruations- und Follikelphase nachgewiesen werden. Der Eintritt ins Klimakterium brachte im Vergleich keine wesentlichen Veränderungen der Ruhewerte hervor. Es ist daher davon auszugehen, dass selbst bei Vorhandensein geringer Einflüsse von Seiten des weiblichen Zyklus, diese vernachlässigbar gering sein dürften.

Der Einfluss **oraler Kontrazeptiva** auf Gerinnung und Fibrinolyse wurde vielfach untersucht. Es ist davon auszugehen, dass sowohl das plasmatische Gerinnungssystem (56,110) als auch die Fibrinolyse (56,57) durch Kontrazeptiva mit Östrogenanteil aktiviert wird.

Hierbei wird die fibrinolytische Aktivität im wesentlichen durch eine erhöhte t-PA Konzentration gesteigert (57). An der Gerinnungsaktivierung ist möglicherweise der Hagemannfaktor beteiligt, der neben Plasminogen, Fibrinogen und Präkallikrein erhöht gefunden wurde (56,57,63).

Der Freisetzungsmechanismus ist bislang ungeklärt. Es ist aber davon auszugehen, dass die fibrinolytische Antwort auf körperliche Belastung bei Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht im Sinne einer eventuellen Erschöpfung der endothelialen tPA-Speicher beeinträchtigt wird, sondern im Gegenteil sogar verstärkt ist.

Da ein Teil der untersuchten Probandinnen orale Kontrazeptiva einnahmen (10/28), ist eine dahingehende Beeinflussung der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Die Bedeutung des endogenen Weges der Gerinnung für die Aktivierung der Fibrinolyse bleibt weiterhin umstritten. Niewiarowski (87) beschrieb die Aktivierung des **Faktor XII (Hagemannfaktor)** als einen alternativen, endogenen Weg der Fibrinolyseaktivierung, wobei seine Rolle bei der Initiierung der Fibrinolyse allerdings noch unklar ist. So wurden Patienten mit wiederholten tiefen Beinvenenthrombosen beschrieben, die nachweislich einen Antikörper gegen F XII gebildet hatten (58). Einige Autoren konnten, im Einklang mit den Ergebnissen der Marathonstudie, einen Anstieg von F XII nach einer sportlichen Tätigkeit messen (62,64). Andere beobachteten keine Veränderungen der intrinsischen Aktivator Komponenten (27,29).

Angesichts der widersprüchlichen Ergebnisse muß die Beurteilung über die Art der Beteiligung von Faktor XII beim fibrinolytischen Geschehen nach körperlicher Leistung weiteren wissenschaftlichen Untersuchungen vorbehalten werden. Jedoch scheint die intrinsische Plasminogenaktivierung durch körperliche Belastung im Vergleich zur extrinsischen unter physiologischen Bedingungen eine untergeordnete Rolle zu spielen.

4. Körperliches Ausdauertraining und Fibrinolyse

Die Entstehung von Thrombosen hat eine große Bedeutung in der Pathogenese lebensbedrohlicher Erkrankungen wie Herzinfarkt, instabile Angina pectoris sowie dem plötzlichen Herztod. Obwohl körperliche Aktivität unumstritten zu einer Reduzierung des kardiovaskulären Risikos beiträgt, ist die ursächliche Wirkung noch immer unverstanden und bleibt spekulativ. Man geht davon aus, dass körperliche Ertüchtigung einen positiven Effekt auf die Fibrinolyse ausübt (39,53,106). Es bleibt jedoch festzuhalten, dass es in der Literatur auch zu diesem Thema durchaus widersprüchliche Ergebnisse zu finden gibt. Im Globaltest der Fibrinolyse, der Euglobulinlysezeit, wurden keine trainingsbedingten Veränderungen beschrieben (44). Erst durch die Einführung spezifischerer Messmethoden stellten sich Unterschiede in den verschiedenen Untersuchungsgruppen dar. Inaktive Probanden wiesen gegenüber Ausdauertrainierten höhere t-PA Antigen Spiegel auf (122). Im Rahmen der Rehabilitation von Herzinfarktpatienten kam es im Verlauf zu einem Rückgang der PAI Konzentration, nicht aber in der gesunden Kontrollgruppe (42,120).

Fasst man die zahlreichen Untersuchungen auf diesem Gebiet zusammen, so lässt sich feststellen, dass ein einheitlicher Effekt körperlichen Trainings auf das fibrinolytische System nicht zu erkennen ist. Er geht vielmehr einher mit einer Vielzahl von Voraussetzungen wie der Intensität des Trainingsprogrammes, der untersuchten Population sowie der angewendeten Analysemethoden.

5. Verhalten des Vascular endothelial growth factors bei körperlicher Ausdauerleistung

Über das Verhalten des VEGF's bei körperlicher Ausdauerleistung gibt es in der Literatur bisher nur wenige Informationen. Während es nach zwei verschiedenen Ultramarathonläufen in moderaten Höhen zu einem signifikanten Anstieg der VEGF Konzentration kam (33,111), konnten Gunga et al. (51) bei einem Marathon auf bis zu 4722 m Höhe über dem Meeresspiegel überraschenderweise einen Abfall der Konzentration feststellen.

Eine von Gunga et al. durchgeführte Untersuchung anlässlich eines Überlebenstrainings des österreichischen Heeres mit größtmöglicher Flüssigkeits- und Nahrungseinschränkung für 5 Tage ergab keine Veränderung der VEGF Konzentration (51).

Auch bei der Triathlon- und Marathonstudie kam es nach Korrektur der Werte zu keiner Änderung der VEGF Konzentration. Selbst in der Erholungsphase nach dem Marathonlauf blieb die Konzentration an VEGF unverändert.

5.1. Mögliche, die VEGF-Konzentration beeinflussende Faktoren

Aus einer Vielzahl von Faktoren, die an der Aktivierung von VEGF beteiligt sind, kommt dem Sauerstoff eine herausragende Bedeutung zu. Es ist seit längerer Zeit bekannt, dass es unter hypoxischen Bedingungen zu einer schnellen Induktion der VEGF-tRNA kommt (82). Ein intrazellulär reduzierter **Sauerstoffpartialdruck** stellt einen wesentlichen Stimulus für eine VEGF Ausschüttung dar. Man findet besonders in der sauerstoffarmen Umgebung solider Tumore eine erhöhte VEGF Genexpression.

Es ist zu vermuten, dass die durchgeführten Ausdauerleistungen unter normobaren und normoxischen Verhältnissen keinen adäquaten Reiz zur Ausschüttung von VEGF darstellten. Ein Anstieg wie auf moderaten Höhen zu beobachten war blieb aus.

Stein et al. konnten nachweisen, dass die VEGF Expression nicht nur durch Hypoxie sondern auch durch hypoglykämische Verhältnisse stimuliert wird (116). Es kommt hierbei unter Stressbedingungen auf zellulärer Ebene zu einer Verlängerung der Halbwertszeit sowohl der VEGF mRNA, als auch des Glucosetransporters GLUT-1.

Durch regelmäßige Nahrungsaufnahmen an den Verpflegungsstationen während des Wettkampfes ist von einer ausreichenden Versorgung mit **Kohlenhydraten** auszugehen. Eine Bestimmung des Glucosespiegels im Serum wurde nicht durchgeführt.

6. Einfluß einer Ausdauerleistung auf VEGF

Eine abschließende Beurteilung des VEGF Verhaltens gestaltet sich schwierig, da die bisher vorliegenden Studien sehr widersprüchlich sind. Geht man davon aus, dass Sauerstoffmangel ein wichtiger Trigger für die Ausschüttung ist, so lässt sich das Ergebnis durchaus erklären. Unverständlich hingegen ist der von Gunga et al. beschriebene Abfall der VEGF Konzentration nach einem Marathon auf 4722 m Höhe. Somit muss es also noch andere Erklärungsmöglichkeiten geben.

Möglich ist eine in diesem Zusammenhang erwähnte erhöhte Bindungsaffinität des VEGF's zu seinem Rezeptor mit daraus folgender erschwerter Nachweismöglichkeit. Des weiteren könnte eine Erhöhung des zirkulierenden VEGF Bindungsproteins zu einem fehlenden Nachweis des freien VEGF's führen. Jelkmann (66) berichtet in seinem Minireview über mögliche messtechnische Schwierigkeiten, die im Rahmen einer VEGF Bestimmung auftreten können. Er empfiehlt, auf das Verhältnis von freiem VEGF zu totalem VEGF bzw. des löslichen VEGF-Bindungsproteins zu achten. Aufgrund der Tatsache, dass Thrombozyten und Leukozyten im Verlauf der Blutgerinnung VEGF ausschütten, sollte man Blutplasma zur Analyse benutzen. Im Rahmen der Triathlon- und Marathonstudie wurde eine Serumbestimmung des freien VEGF's durchgeführt, so dass man die Ergebnisse durchaus kritisch bewerten muß. Steigt zeitgleich mit der Ausschüttung von VEGF auch die Konzentration seines Bindungsproteins an, so konnte dieser Effekt folglich nicht nachgewiesen werden.

Eine durch Kortikosteroide verhinderte Ausschüttung aus den Endothelzellen findet in der Literatur ebenfalls Erwähnung. Dieser inhibitorische Effekt auf die VEGF Freisetzung könnte die antiödematöse Wirkung von Glukokortikoiden erklären. Geht man davon aus, dass eine Wettkampfsituation zu einer erhöhten Ausschüttung von Stresshormonen führt, so ist dies ein weiterer Erklärungsversuch für einen ausbleibenden Anstieg des VEGF's. Eine Cortisolmessung zur Verifizierung der These wurde nicht durchgeführt.

Ob körperliches Ausdauertraining auf lange Sicht hin zu einer vermehrten Ausschüttung von VEGF und damit zu einer besseren Durchblutung der Muskulatur führt, lässt sich nicht abschließend beurteilen. Es müssen Studien folgen, die noch intensiver auf lokale Einflüsse des Zytokins, wie Zunahme der Kapillarisation in der Muskulatur und Messungen der VEGF Konzentration auf zellulärer Ebene, schauen. Eine systemische Betrachtungsweise ist aufgrund eines noch immer lückenhaften Wissens über Herstellung, Freisetzung, Bindungsverhalten und Elimination von VEGF als kritisch zu bewerten.

7. Geschlechtsspezifische Unterschiede

Wie eingangs schon erwähnt, berichteten bereits 1980 Bain und Forster über einen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Blutungszeit (7). Sie machten die von Männern verschiedene Beschaffenheit der Blutgefäße sowie des umgebenden Gewebes bei Frauen für deren länger anhaltende Blutungsdauer verantwortlich.

Ganze 10 Jahre später waren es Cadroy et al. (22), die systematisch den Unterschied einiger plasmatischer Hämostasefaktoren untersucht haben. Sie stellten fest, dass unter anderem auch die in diesen Studien analysierten Parameter Faktor VIII und vWF einen geschlechtsspezifischen Unterschied aufweisen. Beide Hämostasefaktoren zeigten in Ruhe einen deutlich niedrigeren Ausgangswert als bei der männlichen Vergleichsgruppe. Des Weiteren fanden sie heraus, dass die Parameter nicht Gauß verteilt sind und lieferten somit die Grundlage, für die in dieser Arbeit gewählten nicht-parametrischen Auswertungsverfahren.

Im Widerspruch zu der Tatsache, dass die Inzidenz von ischämischen Herzerkrankungen bei Frauen geringer ist, steht die Entdeckung von MacCallum et al. (76). Frauen haben eine höhere Konzentration an Fibrinogen und in höherem Alter eine größere Aktivität an Faktor VII. Dem gegenüber steht eine kürzere Euglobulinlysezeit. Eine mögliche Erklärung für die bei Frauen erhöhte fibrinolytische Aktivität könnte die geringere PAI-1 Aktivität sein, die von mehreren Autoren beschrieben wurde (76,78).

Bemerkenswert ist das Verhalten des in vivo Parameters D-Dimer. Wie bereits oben beschrieben, kam es bei männlichen Marathonläufern regelmäßig zu einem Anstieg der D-Dimer-Konzentration nach der Belastung. Dieser blieb bei den untersuchten Marathonläuferinnen aus. Darüberhinaus wurden signifikante D-Dimeranstiege bei

einer Ergometerleistung nachgewiesen, die bei männlichen Testpersonen bereits nach der aeroben Phase, bei weiblichen erst nach der anaeroben Phase auftraten. So ist davon auszugehen, dass eine weitgehend aerobe Ausdauerleistung bei Frauen im Gegensatz zu Männern nicht zu einer relevanten Fibrinogensteigerung führt. Diese Tatsache könnte ein möglicher Grund dafür sein, dass, wie eingangs erwähnt, Frauen seltener einen plötzlichen Herztod erleiden.