

**Diplomarbeit**

**Der Einfluss körperlicher Belastung auf die  
Blutgerinnung**

eingereicht von

**Katrin Guster**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut für Physiologische Chemie**

unter der Anleitung von Assoz.-Prof. Mag. Dr. rer.nat. Gerhard Cvirn  
und Ao.Univ.-Prof. Dr. med.univ. Martin Köstenberger

Graz, am 15.06.2016

*Eidesstattliche Erklärung*

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

*Graz, am 15.06.2016*

*Katrin Guster eh*

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Personen, die mich bei der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben, bedanken.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Assoz.-Prof. Mag. Dr. rer.nat. Gerhard Cvirn, der mir dieses Thema bereit stellte und mir stets während der gesamten Arbeit unterstützend zur Seite stand.

Ebenfalls herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Zweitbetreuer, Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Martin Köstenberger.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Sowohl das fibrinolytische wie auch das hämostatische System werden von körperlichem Training beeinflusst. In der Literatur wurden sowohl pro-, als auch antikoagulatorische Effekte durch körperliches Training beschrieben.

**Material und Methoden:** Ziel dieser Diplomarbeit ist es, den Einfluss verschiedener Trainingsintensitäten auf Blutgerinnung und Fibrinolyse zu untersuchen und herauszuarbeiten, welche Trainingsintensität mit der größten antikoagulatorischen Wirkung assoziiert ist. Zu diesem Zweck wurde eine Literaturrecherche über Pubmed und andere Datenbanken durchgeführt.

**Ergebnisse:** Es konnte gezeigt werden, dass moderate Belastung mit dem größten antikoagulatorischen Effekt einhergeht, da es zu einer deutlichen Aktivierung der Fibrinolyse kommt, die einer vergleichbar geringen Erhöhung der Gerinnungsparameter gegenübersteht. Intensive körperliche Belastung hingegen zieht eine signifikante Erhöhung sowohl der Gerinnungsparameter als auch der Fibrinolyseparameter nach sich. Kommt es allerdings zu extremen Belastungsintensitäten resultiert eine überproportionale Aktivierung der Blutgerinnung.

**Diskussion:** Neben der Belastungsintensität existieren zahlreiche weitere Faktoren, welche das hämostatische und das fibrinolytische System beeinflussen und damit berücksichtigt werden sollten. An dieser Stelle sind in erster Linie das Alter, der Trainingszustand, die Art der Belastung und mögliche Vorerkrankungen zu nennen. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass körperliches Training unter moderater Belastung den günstigsten Einfluss auf das Gerinnungssystem aufweist und auch bei bestehenden kardiovaskulären Vorerkrankungen empfohlen werden kann.

**Schlüsselwörter:** Blutgerinnung, Fibrinolyse, Belastungsintensität, Gerinnungsparameter

## **Abstract**

**Background:** There is evidence that physical exercise is associated with certain alterations in the hemostatic and fibrinolytic system. Numerous studies dealt with the effect of physical exercise on blood coagulation. Procoagulant as well as anticoagulant effects have been shown.

**Methods:** The aim of this diploma thesis is to investigate the effect of different exercise intensities on hemostasis and fibrinolysis and to find out which intensity of exercise comes along with the highest anticoagulant effect on the hemostatic system. For this purpose comprehensive literature research in different Data banks like Pubmed was performed.

**Results:** It could be demonstrated that moderate exercise leads to the highest level of anticoagulant effect, due to a significantly activated fibrinolysis. The elevation of hemostatic parameters is comparably low at a moderate intensity. In contrast heavy exercise leads to a simultaneous activation of both systems. Exercise at an extremely high intensity results in a disproportionately high increase of hemostatic parameters.

**Discussion:** In addition to exercise intensity there is a variety of other factors influencing the coagulation system that should be considered. Primarily the age of the subjects, the type of exercise, the duration, the physical condition and pre-existing illnesses are to be mentioned. In conclusion it can be stated that moderate exercise results in the most favourable effect on blood coagulation and, thus, can be recommended in case of pre-existent cardiovascular condition.

**Key words:** Hemostasis, Fibrinolysis, Exercise Intensity, hemostatic parameters

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis .....	v
Glossar und Abkürzungen.....	viii
Abbildungsverzeichnis .....	x
Tabellenverzeichnis .....	xi
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Körperliche Aktivität beeinflusst die Gerinnung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Grundlagen der Hämostase.....</b>	<b>3</b>
1.2.1 Die primäre Hämostase .....	3
1.2.2 Die sekundäre Hämostase.....	4
1.2.3 Inhibitoren des Gerinnungssystems .....	13
1.2.4 Thrombozyten.....	14
1.2.5 Endothelzellen .....	15
1.2.6 Cell-based Model of Hemostasis.....	16
<b>1.3 Grundlagen der Fibrinolyse.....</b>	<b>18</b>
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>20</b>
<b>2.1 Welche Belastungstests gibt es? .....</b>	<b>21</b>
2.1.1 Ergometrie .....	21
<b>2.2 Wie misst man die Trainingsintensität? .....</b>	<b>22</b>
2.2.1 Maximale Sauerstoffaufnahme (VO <sub>2</sub> max).....	22

2.2.2	Individual Anaerobic Treshold (IAT) .....	23
2.2.3	Maximale Herzfrequenz .....	24
<b>2.3</b>	<b>Die wichtigsten Gerinnungsparameter .....</b>	<b>24</b>
2.3.1	Thromboplastinzeit (Quickwert).....	25
2.3.2	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (apTT) .....	26
2.3.3	Thrombinzeit (TZ) .....	27
2.3.4	Faktor VIII .....	27
2.3.5	F1-Fragment und F2-Fragment.....	28
2.3.6	Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT).....	28
<b>2.4</b>	<b>Die wichtigsten Fibrinolyseparameter .....</b>	<b>29</b>
2.4.1	Gewebeplasminogenaktivator (t-PA).....	29
2.4.2	Plasminogenaktivatorinhibitoren (PAI-1, PAI-2).....	29
<b>2.5</b>	<b>ELISA .....</b>	<b>30</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>31</b>
<b>3.1</b>	<b>Einfluss intensiver körperlicher Belastung.....</b>	<b>31</b>
3.1.1	Blutgerinnung.....	31
3.1.2	Fibrinolyse .....	33
<b>3.2</b>	<b>Einfluss moderater körperlicher Belastung .....</b>	<b>34</b>
3.2.1	Blutgerinnung.....	34
3.2.2	Fibrinolyse .....	36
<b>3.3</b>	<b>Vergleich.....</b>	<b>37</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>40</b>
<b>4.1</b>	<b>Moderate Belastung scheint aufgrund des antikoagulatorischen Effekts optimal zu sein .....</b>	<b>40</b>
<b>4.2</b>	<b>Einfluss des Alters auf Blutgerinnung und Fibrinolyse .....</b>	<b>40</b>

4.3	Einfluss des Trainingszustandes auf Blutgerinnung und Fibrinolyse .....	42
4.4	Einfluss der Belastungsform auf Blutgerinnung und Fibrinolyse .....	43
4.5	Einfluss der Belastungsdauer auf Blutgerinnung und Fibrinolyse .....	44
4.6	Einfluss des Body Mass Index (BMI) auf Blutgerinnung und Fibrinolyse.....	45
4.7	Sind moderate körperliche Belastungen für Patientinnen und Patienten mit KHK zu empfehlen?.....	46
5	Literaturverzeichnis.....	48

## Glossar und Abkürzungen

ADP	Adenosindiphosphat
aPTT	aktivierte Partielle Thromboplastinzeit
BMI	Body Mass Index
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzym-gekoppelter Immunadsorptionstest
FI	Faktor I
FII	Faktor II
FIII	Faktor III
FIV	Faktor IV
FV	Faktor V
FVII	Faktor VII
FVIII	Faktor VIII
FIX	Faktor IX
FX	Faktor X
FXI	Faktor XI
FXII	Faktor XII
FXIII	Faktor XIII
CRP	C-reaktives Protein
GP	Glykoprotein
HF	Herzfrequenz
HF <sub>max</sub>	Maximale Herzfrequenz
HMK	Hochmolekulares Kininogen
IAT	Individual anaerobic treshhold
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
ISI	International Sensitivity Index
µl	Mikroliter
ng	Nanogramm
PAI-1	Plasminogenaktivatorinhibitor-1
PAI-2	Plasminogenaktivatorinhibitor-2
t-PA	Gewebeplasminogenaktivator
TAT	Thrombin-AntithrombinIII-Komplex

TF	Tissue Faktor
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
TZ	Thrombinzeit
u-PA	Urokinase- Typ Plasminogenaktivator
VO <sub>2max</sub>	Maximale Sauerstoffaufnahme
vWF	von-Willebrand-Faktor

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> Aktivierung des Faktor X über das exogene System	<b>9</b>
<b>Abbildung 2</b> Aktivierung des Faktor X über das endogene System	<b>10</b>
<b>Abbildung 3</b> Gemeinsame Endstrecke des exogenen und endogenen Systems	<b>11</b>
<b>Abbildung 4</b> Koagulationsphase	<b>12</b>
<b>Abbildung 5</b> Cell-based Model of Hemostasis	<b>17</b>
<b>Abbildung 6</b> Fibrinolyse	<b>19</b>

# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> Übersicht über die Gerinnungsfaktoren und ihre Funktion	6
<b>Tabelle 2</b> Übersicht über das Verhalten der Gerinnungsparameter bei intensiver körperlicher Belastung	32
<b>Tabelle 3</b> Übersicht über das Verhalten der Fibrinolyseparameter bei intensiver körperlicher Belastung	33
<b>Tabelle 4</b> Übersicht über das Verhalten der Gerinnungsparameter bei moderater körperlicher Belastung	35
<b>Tabelle 5</b> Übersicht über das Verhalten der Fibrinolyseparameter bei moderater körperlicher Belastung	36

# 1 Einleitung

## 1.1 Körperliche Aktivität beeinflusst die Gerinnung

Erstmals auf den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Blutgerinnung aufmerksam machte John Hunter gegen Ende des 18. Jahrhunderts. Die Beobachtungen John Hunters ergaben, dass bei zu Tode geetzten Tieren keine Blutgerinnung vorlag. Im Widerspruch dazu ergaben erste wissenschaftliche Untersuchungen über hundert Jahre später eine erhebliche Verkürzung der Gerinnungszeit nach körperlicher Belastung (1).

In der Literatur werden sowohl antikoagulatorische als auch prokoagulatorische Effekte körperlicher Belastung beschrieben. Es gibt verschiedene Gründe für den Einfluss von körperlichem Training auf das hämostatische und fibrinolytische System (2).

Zum einen führt körperliches Training zu einer vermehrten Aktivierung des sympathischen Nervensystems und der damit verbundenen erhöhten Plasmakatecholaminkonzentration (3-4). Unter körperlicher Belastung kann diese auf das über 50-fache ihres Ausgangswertes ansteigen (4). Die erhöhte Katecholaminkonzentration im Blut bewirkt eine Verkürzung der Blutgerinnungszeit. Bereits hundert Jahre zuvor konnte eine erhöhte Gerinnungsaktivität bei Hunden nach Epinephrininjektion beobachtet werden. In anderen Studien konnte wiederholt gezeigt werden, dass Epinephrininjektionen Hämostase, Fibrinolyse und Plättchenaktivität auf unterschiedliche Art beeinflussen. Es konnten zum Beispiel eine erhöhte Konzentration an Faktor VIII und Faktor V im Blut nachgewiesen werden. Außerdem wurde auf einen erhöhten Plasmaspiegel an von-Willebrand-Faktor (vWF) und eine vermehrte Thrombozytenaktivierung hingewiesen (3).

Zum anderen kommt es unter körperlichem Training zu physiologischen Veränderungen des Immunsystems. Abhängig von Dauer und Intensität des Trainings, kommt es zu einer Akute-Phase-Reaktion, ähnlich der physiologischen Antwort auf Entzündungen. Insbesondere konnten eine Erhöhung der Cytokine

Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL- $\beta$ , Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) sowie ein Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) nach körperlichem Training beobachtet werden (5-6). Der daraus resultierende prokoagulatorische Effekt beruht unter anderem auf einer erhöhten Konzentration an Fibrinogen, welches im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion vermehrt gebildet wird und einer Induktion der Tissue Faktor (TF) Expression durch TNF $\alpha$ . Des Weiteren wäre hier eine Erhöhung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) durch CRP und eine vermehrte Bildung von Thrombozyten mit erhöhter Thrombogenität, induziert durch IL-6, zu nennen (7).

Der verstärkende Einfluss von körperlichem Training auf die Fibrinolyse ist vor allem durch eine erhöhte Konzentration an Gewebeplasminogenaktivator (t-PA) und eine Verminderung von PAI-1 zu erklären. Erhöhter Scherstress an den Gefäßwänden sowie eine verminderte hepatische Clearance von t-PA können für dessen erhöhte Konzentration verantwortlich sein. Ein weiterer Erklärungsansatz für vermehrte Ausschüttung von t-PA ist die Freisetzung von t-PA aus den Katecholaminspeichervesikeln der chromaffinen Zellen (2-3).

Auf der einen Seite ist körperliche Aktivität mit einer Minimierung des kardiovaskulären Risikos verbunden (8). Dynamische Belastungsformen im ischämiefreien Bereich gehen mit einem günstigen Einfluss auf Endothelfunktion, myokardiale Perfusion und Koronarmorphologie einher, wodurch es zu einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität kommt (9). So wird auch im Rahmen der Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen regelmäßiges körperliches Training empfohlen (9-10).

Auf der anderen Seite spielt intensive körperliche Belastung auch eine Rolle in der Pathogenese des plötzlichen Herztodes (8). Die zugrunde liegenden Mechanismen beinhalten, neben rupturierten arteriosklerotischen Plaques und Koronarspasmen auch einen thrombotischen Verschluss der Koronararterien.

Es gibt Hinweise darauf, dass vor allem die Trainingsintensität ausschlaggebend dafür ist, ob aus körperlichem Training ein pro-, oder antikoagulatorischer Effekt resultiert (2). Deshalb soll in dieser Diplomarbeit untersucht werden, welchen Einfluss die Trainingsintensität auf Gerinnung und Fibrinolyse hat, um besser

abschätzen zu können, bei welchen Intensitäten körperliches Training mit einer möglichst großen antiatherogenen Wirkung assoziiert ist.

## **1.2 Grundlagen der Hämostase**

Als Hämostase werden alle physiologischen Vorgänge bezeichnet, die im Falle einer Gefäßverletzung zur Abdichtung dieser führen und somit die Blutung stillen. Zu den Bestandteilen des hämostatischen Systems zählen die Thrombozyten, die Gerinnungsfaktoren sowie die Endothelzellen.

Die Hämostase kann grundsätzlich in zwei aufeinander folgende Phasen eingeteilt werden (11-12):

- die primäre Hämostase und
- die sekundäre Hämostase

### **1.2.1 Die primäre Hämostase**

Bei Prostacyclin und Stickstoffmonoxid handelt es sich um Substanzen, welche von einem intakten Endothel sezerniert werden, um der Anheftung von Thrombozyten entgegenzuwirken. Kommt es zu einer Endothelschädigung, werden subendotheliale Kollagenfasern freigelegt. Thrombozyten binden an diese sofort über Integrinrezeptoren. Des Weiteren kommt es durch Endothelverletzungen zur Freisetzung von vWF, welcher von Endothelzellen und Megakaryozyten gebildet wird. Dieser besitzt Bindungsstellen sowohl zur extrazellulären Matrix als auch zum Glykoprotein GP Ib/IX/V auf der Thrombozytenoberfläche. Außerdem wird ein direkter Kontakt über Integrin GPIa/IIa zwischen der Thrombozytenoberfläche und den freigelegten Kollagenstrukturen gebildet. Diese Interaktionen führen zur Abdeckung der beschädigten Stelle und werden als Thrombozytenadhäsion bezeichnet. Gleichzeitig findet die Aktivierung der Thrombozyten statt, welche durch die Bindung von vWF an GP Ib/IX/V sowie durch Thrombin getriggert wird (13,6).

Die Thrombozytenaktivierung führt zu:

- einer Formänderung der Thrombozyten, bei der es zur Ausbildung von Pseudopodien kommt, wodurch eine bessere Haftung der Thrombozyten untereinander sowie am Endothel gewährleistet wird
- einer Aktivierung des Glykoproteinrezeptors GP IIb/IIIa, wodurch Fibrinogen gebunden wird und dadurch die Thrombozyten untereinander vernetzt werden
- einer Ausschüttung von Mediatoren aus den Granula der Thrombozyten
- einer Freisetzung von Thromboxan A<sub>2</sub>, welches vasokonstriktorisch wirkt

Am Ende der primären Hämostase steht die Ausbildung des sogenannten weißen Thrombus (11).

### **1.2.2 Die sekundäre Hämostase**

Schon parallel zu Thrombozytenaggregation und –adhäsion kommt es zur Aktivierung der sekundären oder auch plasmatischen Hämostase, die schlussendlich zur Ausbildung eines stabilen Wundverschlusses aus Thrombozyten und einem Netzwerk aus unlöslichen Fibrinfasern führt (6,14). Dieses Blutgerinnsel wird als roter Thrombus bezeichnet (11).

Eine wichtige Rolle für die Blutgerinnung spielen die Gerinnungsfaktoren, die neben ihren alternativen Bezeichnungen mit römischen Ziffern benannt werden (6). Mit Ausnahme von ionisiertem Ca<sup>2+</sup>, welches den Faktor IV darstellt, handelt es sich bei allen Gerinnungsfaktoren um Proteine, die in der Leber gebildet werden. Für die Synthetisierung mancher Gerinnungsfaktoren wird Vitamin K als Kofaktor benötigt (12). Hierbei handelt es sich um die Faktoren VII, IX, X und II. In einer Vitamin-K-abhängigen Reaktion kommt es zur posttranslationalen  $\gamma$ -Carboxylierung von Glutaminsäureresten. Dieser Vorgang erfolgt in den Hepatozyten der Leber (15).

Zunächst liegen die verschiedenen Gerinnungsfaktoren als inaktive Vorstufen, sogenannte Zymogene, im Blutplasma vor. Im Rahmen der Gerinnungskaskade werden diese aktiviert um ihren jeweiligen Aufgaben, wie zum Beispiel der

Aktivierung nachgeschalteter Gerinnungsfaktoren, nachkommen zu können. Den Endpunkt der Gerinnungskaskade stellt die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin dar (6,11).

Tabelle 1 soll eine Übersicht über die Funktion der verschiedenen Gerinnungsfaktoren geben.

Tabelle 1 Übersicht über die Gerinnungsfaktoren und ihre Funktion

Faktor	Bezeichnung	Funktion
<b>Faktor I</b>	Fibrinogen	Fibrinvorstufe
<b>Faktor II</b>	Prothrombin	Thrombinvorstufe, Serin-Protease
<b>Faktor III</b>	Gewebethromboplastin Tissue Faktor (TF)	Kofaktor
<b>Faktor IV</b>	Calciumionen (Ca <sup>2+</sup> )	Kofaktor, notwendig für die Verbindung von Gerinnungsfaktoren und Thrombozytenoberfläche
<b>Faktor V</b>	Proakzelerin Akzeleratorglobulin	Kofaktor bei der Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin
<b>Faktor VII</b>	Prokonvertin	Serin-Protease, aktiviert Faktor X
<b>Faktor VIII</b>	Antihämophiliefaktor A	Kofaktor bei der Aktivierung von Faktor X
<b>Faktor IX</b>	Antihämophiliefaktor B Christmas-Faktor	Serin-Protease, Aktivierung von Faktor X
<b>Faktor X</b>	Stuart-Prower-Faktor	Serin-Protease, Bestandteil der Prothrombinase, aktiviert Prothrombin zu Thrombin
<b>Faktor XI</b>	Plasma-thromboplastin-antecedent (PTA)	Serin-Protease, Aktivierung von Faktor IX
<b>Faktor XII</b>	Hagemann-Faktor	Serin-Protease, Aktivierung von Faktor XI
<b>Faktor XIII</b>	Fibrin-stabilisierender Faktor (FSF)	Transglutaminase, Vernetzung des Fibrins

Die Existenz von Faktor VI ist noch nicht bestätigt (6).

Die sekundäre Hämostase umfasst drei aufeinander folgende Phasen:

- die Aktivierungsphase
- die Koagulationsphase und
- die Retraktionsphase

Im Rahmen der Aktivierungsphase wird die Gerinnungskaskade bis zur Bildung des Thrombins durchlaufen (11). Hierbei handelt es sich um eine kaskadenartige Enzymaktivierung. Die Aktivierung der inaktiven Vorstufen der Gerinnungsfaktoren resultiert aus einer proteolytischen Spaltung dieser, durch die Serinproteaseaktivität des jeweils vorgeordneten Faktors in der Kaskade. Um zwischen der aktivierten und der noch nicht aktivierten Form eines Faktors besser unterscheiden zu können, werden bereits aktivierte Faktoren durch ein indexiertes „a“ gekennzeichnet (13,15).

Die Gerinnungskaskade kann in ein exogenes und ein endogenes System unterteilt werden, wobei beide Systeme eng miteinander verbunden sind und dieselbe Endstrecke haben, nämlich die Aktivierung des Faktor X. Während das exogene System physiologisch, ohne Zweifel, von größerer Bedeutung ist, dient das endogene System hauptsächlich der Verstärkung der Blutgerinnung (11,13,15).

**Exogenes System:** Infolge einer Verletzung des Gewebes kommt es zum Kontakt zwischen den im Blut zirkulierenden Gerinnungsfaktoren und den subendothelialen Strukturen (11). Eine besondere Bedeutung hat in diesem Zusammenhang der Tissue Faktor (TF), welcher den Hauptinitiator der Gerinnungskaskade darstellt. Bei diesem handelt es sich um ein transmembranes Glykoprotein, welches vor allem in den Zellen der Adventitia vorkommt. Kommt es nun zur Verletzung eines Gefäßes, tritt Blut aus dem Lumen des Gefäßes aus und der bereits aktivierte Faktor VII<sub>a</sub> tritt in Kontakt mit Tissue Faktor (TF). Gemeinsam

mit  $\text{Ca}^{2+}$  und Phospholipiden, bilden diese einen Komplex, welcher Faktor X aktiviert (11,13,15).

**Endogenes System:** Die endogene Aktivierung wird durch den Kontakt von Faktor XII mit negativ geladenen Oberflächen, Kininogen und Kallikrein in Gang gesetzt. Dies hat die Aktivierung von Faktor XI und Faktor IX zur Folge, was wiederum die Aktivierung von Faktor X zu Faktor  $X_a$  nach sich zieht. Für den letzten Schritt bildet der Faktor  $IX_a$  einen Komplex mit Faktor  $VIII_a$ , Phospholipiden und  $\text{Ca}^{2+}$  (13).

Somit wird über das exogene als auch das endogene System der Faktor X in die aktivierte Form überführt. Faktor  $X_a$  bildet anschließend, unter Anwesenheit von  $\text{Ca}^{2+}$ , den sogenannten Prothrombinasekomplex mit Faktor  $V_a$ . Das Substrat des Prothrombinasekomplexes ist das Prothrombin (Faktor II), welches durch proteolytische Spaltung in das aktive Enzym Thrombin (Faktor  $II_a$ ) umgewandelt wird (13,15). Die Bildung des Thrombins stellt den Abschluss der Aktivierungsphase der sekundären Hämostase dar.

Abbildung 1 Aktivierung des Faktor X über das exogene System

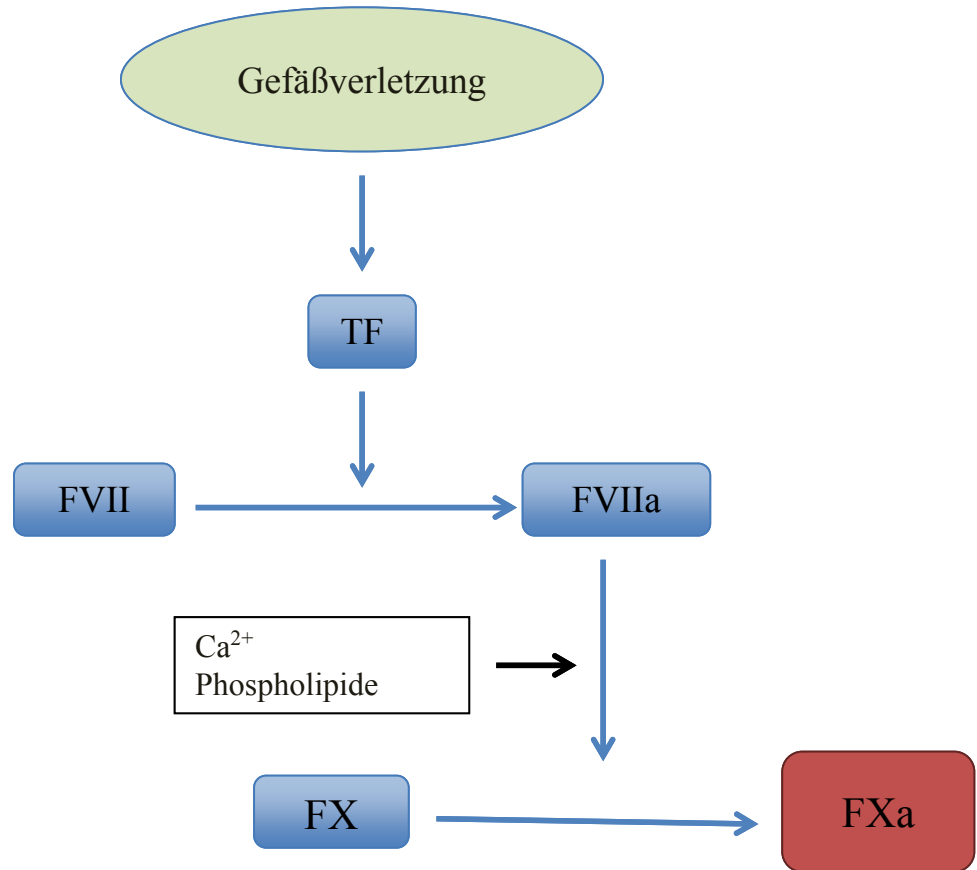


Abbildung 2 Aktivierung des Faktor X über das endogene System

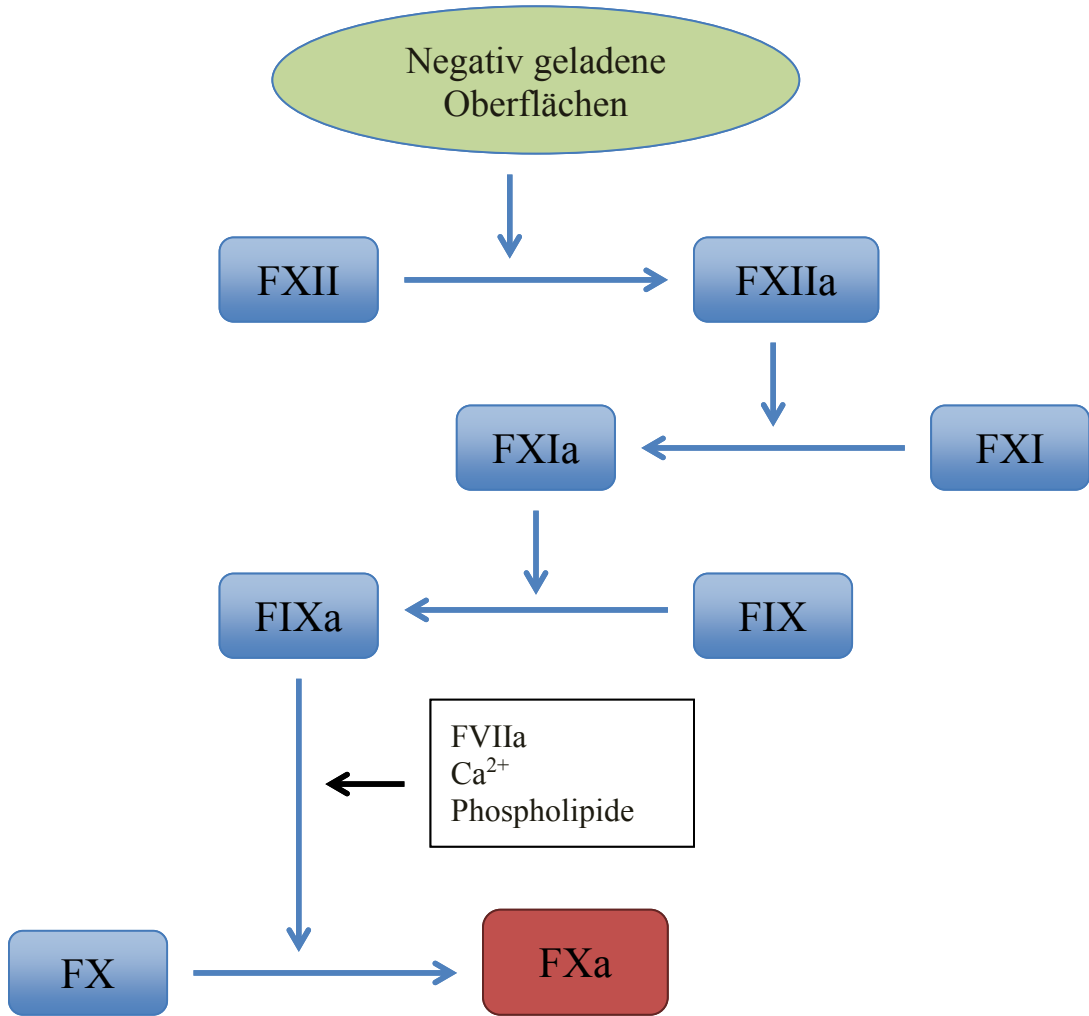
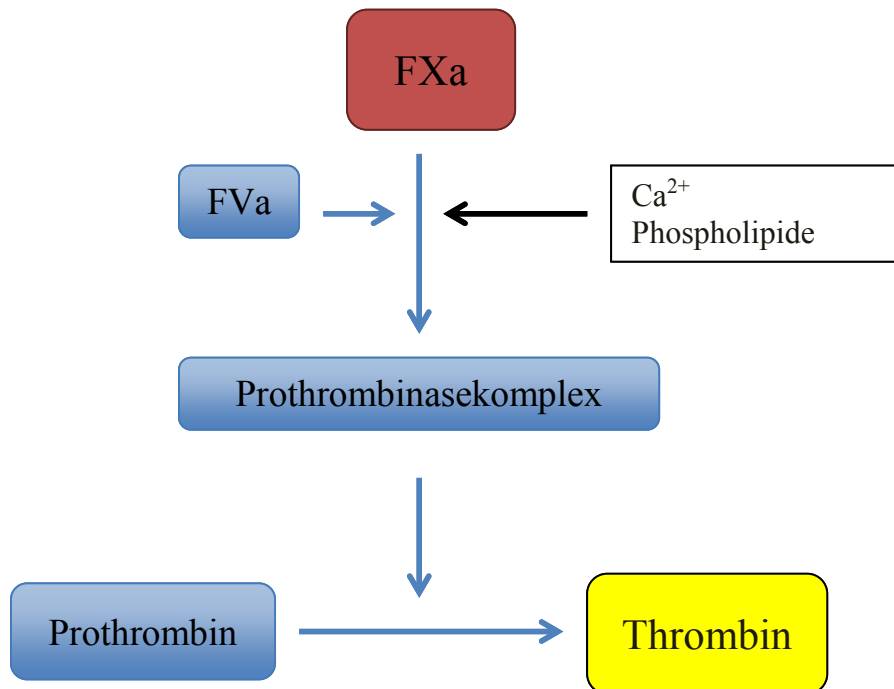


Abbildung 3 Gemeinsame Endstrecke des exogenen und endogenen Systems



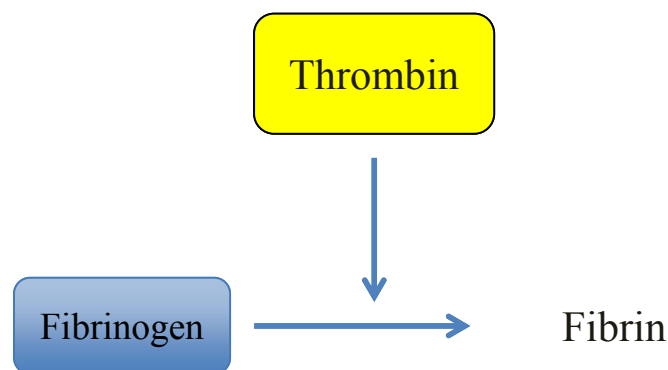
Thrombin hat zahlreiche für die Blutgerinnung bedeutende Aufgaben zu erfüllen. Dazu zählen:

- die Umwandlung von Fibrin in Fibrinmonomere, welche sich zu einem Fibrinnetz zusammenlagern
- die Aktivierung von Faktor XIII, welcher fibrinstabilisierend wirkt, indem er kovalente Bindungen zwischen den Fibrinmolekülen herstellt
- die Aktivierung von Faktor V, was wiederum die eigene Aktivierung des Thrombins beschleunigt
- die Aktivierung von Faktor XI und Faktor VIII
- die Förderung der Thrombozytenaggregation (11,15)

Nachdem die Aktivierungsphase mit der Bildung des Thrombins abgeschlossen ist, folgt die Koagulationsphase. Während dieser Phase werden durch Thrombin aus Fibrinogen niedermolekulare Peptide, die sogenannten Fibrinopeptide A und B, abgespalten wodurch es zur Bildung von Fibrinmonomeren kommt. Diese

lagern sich durch nicht-kovalente Bindungen zu einem Fibrinpolymer zusammen, welches allerdings noch nicht genügend Stabilität aufweist. Durch den Faktor XIII, welcher ebenfalls durch Thrombin aktiviert wird, kommt es zur Ausbildung kovalenter Bindungen sowohl zwischen den Fibrinmonomeren untereinander als auch zwischen den Fibrinmonomeren und Proteinen der Thrombozytenmembran. Auf diese Weise entsteht ein biomechanisch stabiler Thrombus aus Thrombozyten und Fibrin (13,15).

Abbildung 4 Koagulationsphase



Einige Stunden nach Abschluss der Koagulationsphase schließt sich die Retraktionsphase an. In dieser Phase gehen die Fibrinfäden über den Membranrezeptor Glykoprotein IIb/IIIa eine Verbindung mit den Thrombozyten ein. Bei dieser Verbindung spielt auch das Verankerungsprotein Fibronectin eine Rolle. Des Weiteren kommt es durch die Freisetzung von  $\text{Ca}^{2+}$  aus intrazellulären Speichern zu einer erhöhten Konzentration an zytoplasmatischem  $\text{Ca}^{2+}$ . Dies führt zur Aktivierung des kontraktiven Aktin-Myosin-Systems, was eine Kontraktion der Thrombozyten und gleichzeitig des Fibrinnetzes zur Folge hat. Dadurch werden andere, sich im Fibrinnetz befindlichen Zellen, wie zum Beispiel Leukozyten und Erythrozyten, mit in den Thrombus eingeschlossen. Zusätzlich wird der Thrombus auf einen Bruchteil seiner ursprünglichen Größe zusammengezogen, wodurch es zu einer weiteren Verfestigung dessen kommt. Außerdem kommt es durch die

Kontraktion der Thrombozyten und des Fibrinnetzes zu einer Annäherung der Wundränder, was zusätzlich einen begünstigenden Einfluss auf die Wundheilung hat (11,13).

### 1.2.3 Inhibitoren des Gerinnungssystems

Da es sich bei der Gerinnungskaskade um eine sich selbst verstärkende Kaskade handelt, ist eine physiologische Hemmung des Gerinnungssystems notwendig, um eine generalisierte Blutgerinnung zu vermeiden. So existieren körpereigene Proteine, die in der Lage sind, die Serin-Proteasen durch Komplexbildung zu inaktivieren und somit deren enzymatische Aktivität zu kontrollieren (11).

Von zentraler Bedeutung sind hierbei Thrombomodulin, Protein C, Protein S, Antithrombin III und  $\alpha$ 2-Makroglobulin. Protein C und Protein S werden, wie auch die Gerinnungsfaktoren, in der Leber gebildet.

Bei Thrombomodulin handelt es sich um einen Thrombinrezeptor, der von Endothelzellen exprimiert wird. Kommt es nun zur Bindung von Thrombin an Thrombomodulin, verliert Thrombin seine gerinnungsfördernden Eigenschaften. Durch eine veränderte Substratspezifität ist es nicht mehr in der Lage, Fibrinogen in Fibrin umzuwandeln. Des Weiteren besitzt der Thrombin/Thrombomodulin-Komplex nun die Fähigkeit, das Glykoprotein, Protein C zu aktivieren. Bindet aktiviertes Protein C nun an Protein S, gewinnt es weiter an Aktivität und spaltet sowohl Faktor VIII<sub>a</sub> als auch Faktor V<sub>a</sub>. Somit kommt es auch zur Inaktivierung des Prothrombinasekomplexes.

Antithrombin III stellt den wichtigsten Hemmer verschiedener Gerinnungsfaktoren dar. Es wird durch den Kofaktor Heparin aktiviert, welcher im menschlichen Körper aus Mastzellen und basophilen Granulozyten freigesetzt wird. Danach besitzt es die Fähigkeit, Thrombin, Faktor IX<sub>a</sub>, X<sub>a</sub>, XI<sub>a</sub> und XII<sub>a</sub> zu binden und zu inaktivieren (6,11,13).

Die Aufgabe des  $\alpha$ 2-Makroglobulin besteht darin, Thrombin zu binden und dadurch zu inaktivieren (11).

### 1.2.4 Thrombozyten

Die Thrombozyten stellen einen zentralen Bestandteil der Hämostase dar (16). Nach einer Gefäßverletzung kommt es, wie schon erwähnt, zu einer Anheftung von Thrombozyten an subendotheliale Kollagenstrukturen und im weiteren Sinne zu einem ersten instabilen Verschluss des Gefäßlecks, durch den sogenannten weißen Thrombus. Dieser Vorgang dauert unter physiologischen Bedingungen 2-4 Minuten (13).

Thrombozyten entstehen durch kernlose Abschnürungen der Ausläufer von Megakaryozyten im Knochenmark. Anschließend treten sie in den Blutstrom über (6,13,16). Das Hormon Thrombopoetin (TPO) spielt eine entscheidende Rolle in der Reifung der Megakaryozyten und somit bei der Thrombozytenbildung (12).

Unter normalen Bedingungen finden sich im menschlichen Organismus zirka 250.000 Thrombozyten pro Mikroliter Blut. Sie weisen die Form einer bikonvexen Scheibe auf und haben einen Durchmesser von ungefähr 2,5 Mikrometer. Werden die Blutplättchen nicht im Zuge der Hämostase verbraucht, zirkulieren sie zirka 10 Tage im menschlichen Blut und werden anschließend durch Makrophagen der Milz und der Leber abgebaut (16).

Das Zytoplasma der Thrombozyten enthält zahlreiche Granula, in denen sich Mediatoren befinden, die im Laufe der Thrombozytenaktivierung freigesetzt werden (6,16). Hierbei handelt es sich um sogenannte  $\alpha$  und  $\delta$  Granula (11). Die verschiedenen Substanzen dieser Granula tragen zur Thrombozytenaggregation und deren Quervernetzung bei. Des Weiteren bilden sie günstige Voraussetzungen für den Ablauf der sekundären Hämostase. An dieser Stelle sind vor allem Adenosindiphosphat (ADP), Serotonin, Thromboxan A<sub>2</sub> und Thrombospondin zu erwähnen (14,16).

Blutplättchen besitzen zwei unterschiedliche Endomembransysteme. Zum einen das „dense tubular system“, welches Ähnlichkeiten zum sarkoplasmatischen Retikulum der Muskelzellen aufweist und als Ca<sup>2+</sup>-Speicher dient und zum anderen das offene kanalikuläre System. Dieses wird durch Einsenkungen der

Plasmamembran in das Innere der Thrombozyten gebildet. Durch die daraus resultierende Oberflächenvergrößerung der Thrombozytenmembran wird der Stoffaustausch über diese erleichtert (6,17).

### **1.2.5 Endothelzellen**

Die Wand der meisten Blutgefäße lässt sich in drei Schichten unterteilen. Hierbei handelt es sich, von innen nach außen, um die Tunica intima, die Tunica media und die Tunica adventitia (16). Die Tunica adventitia ist eine Bindegewebsschicht, welche die Verbindung zwischen dem Gefäß und der Umgebung herstellt. Sie enthält unter anderem kollagene und elastische Fasern. Des Weiteren beherbergt sie die Vasa vasorum, die für die Blutversorgung der Gefäßwand zuständig sind. Die Breiteste der drei Schichten stellt die Tunica media dar. Diese besteht vorwiegend aus glatten Muskelzellen und ist für die Tonusregulation verantwortlich. Sie wird sympathisch innerviert (18,16). Die Tunica intima setzt sich aus einer subendothelialen Schicht und dem Endothel zusammen.

Das Endothel hat im menschlichen Körper eine Vielfalt an Aufgaben zu erfüllen und weist eine bemerkenswerte Heterogenität auf. Sowohl Aufgaben als auch Morphologie der Endothelzellen variieren zwischen den unterschiedlichen Regionen des Blutgefäßsystems. Sie spielen eine bedeutende Rolle in vielen physiologischen Vorgängen. So ist das Endothel sowohl an der Aufrechterhaltung eines ungestörten Blutflusses als auch an der kontrollierten Blutstillung, im Falle einer Verletzung, beteiligt (16,19).

Endothelzellen produzieren eine Reihe prokoagulatorischer und antikoagulatorischer Mediatoren. Zu den prokoagulatorischen Substanzen zählen unter anderem Tissue Faktor (TF), vWF, Faktor VIII und PAI, während von den antikoagulatorischen Substanzen Thrombomodulin, Heparan und t-PA zu nennen wären. Jede dieser Substanzen wird, aufgrund der Heterogenität des Endothels, in den verschiedenen Regionen des Gefäßsystems in unterschiedlicher Ausprägung gebildet. So wird zum Beispiel vWF hauptsächlich in den Venen gebildet, während

t-PA verstärkt in den Arterien der Lunge und des Gehirns produziert und freigesetzt wird (19).

Neben seiner besonderen Bedeutung für die Hämostase und die Fibrinolyse hat das Endothel noch weitere Funktionen im menschlichen Organismus zu erfüllen. So dient es aufgrund seiner selektiven Permeabilität als Barriere zwischen dem Intravasalraum und der Gefäßwand. Eine weitere Rolle der Endothelzellen besteht in der Verhinderung einer spontanen Thrombenbildung durch die Ausschüttung antithrombogener Substanzen. Außerdem ist das Endothel wichtig für die Migration weißer Blutzellen, die Angiogenese und die Wundheilung (13).

### **1.2.6 Cell-based Model of Hemostasis**

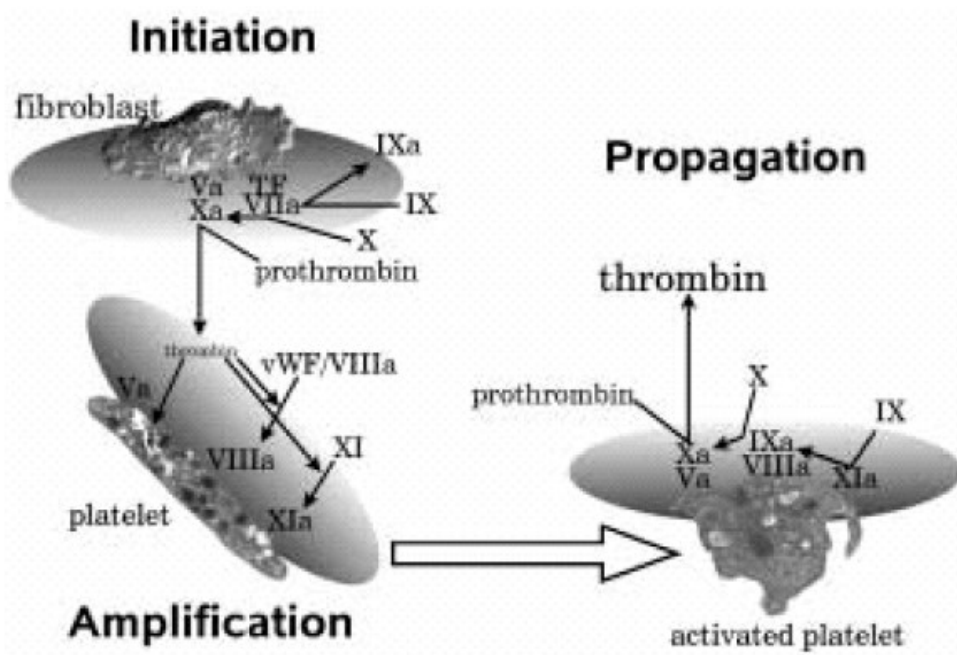
Neueste Untersuchungen ergaben, dass das intrinsische und das extrinsische System nicht unabhängig voneinander existieren, sondern stark miteinander interagieren. Deshalb wurde das „cell based model“ der Hämostase entwickelt. In diesem spielen nicht in erster Linie die Plasmaproteine, sondern Zellen eine zentrale Rolle im Prozess der Blutgerinnung. Dem „cell based modell“ zu Folge läuft die Hämostase in drei sich überschneidenden Phasen ab:

- die Initiation
- die Amplifikation und
- die Propagierung

TF wird von einer Vielzahl extravaskulärer Zellen gebildet und an deren Oberfläche exprimiert. So kommt es bei Gefäßverletzungen zum Kontakt zwischen den Plasmaproteinen der Gerinnungskaskade und Zellen, welche TF an ihrer Membran tragen. An der Oberfläche dieser Zellen, bei denen es sich beispielsweise um Fibroblasten handelt, findet die Initiation statt. Faktor  $X_a$ , Faktor  $IX_a$  und kleine Mengen an Thrombin werden gebildet, um die Gerinnung in Gang zu setzen. Anschließend folgt die Amplifikation auf der Oberfläche der Thrombozyten. Dies führt zur Thrombozytenadhäsion und deren Aktivierung. Des Weiteren werden aktivierte Kofaktoren auf der Thrombozytenoberfläche gebunden. Zu guter Letzt findet die Phase der Propagierung statt, in welcher sich die aktivierten Proteasen auf der Oberfläche aktivierter Thrombozyten mit ihren

Kofaktoren verbinden. In dieser Phase wird genügend Thrombin für die Blutgerinnung generiert (20).

Abbildung 5 Cell-based Model of Hemostasis



(Quelle: Hoffman M, Monrro DM. A Cell-based Model of Hemostasis. Thrombosis and Haemostasis 2001;85:958-965)

### **1.3 Grundlagen der Fibrinolyse**

Als Gegenspieler zur Hämostase ist auch die Fibrinolyse wichtig für Aufrechterhaltung eines ungestörten Blutflusses. Durch sie wird die Reversibilität der Hämostase gewährleistet, also die Auflösung des gebildeten Fibrins.

Beide Systeme müssen optimal aufeinander abgestimmt sein und halten einander unter physiologischen Bedingungen die Waage. Defekte im einen oder anderen System können zu Blutungen oder thrombembolischen Komplikationen führen.

Da ein Fibrinnetzwerk nicht für die Dauer angelegt ist, sondern lediglich dem vorübergehenden Wundverschluss dient, wird dieses während dem Prozess der Wundheilung durch das fibrinolytische System wieder abgebaut. Auch unter physiologischen Bedingungen werden immer wieder kleine Mengen an Fibrin gebildet, welche aber durch eine kontinuierlich aktive Fibrinolyse umgehend wieder abgebaut werden. Lediglich im Falle einer Gefäßverletzung kommt es, durch dessen zusätzliche Aktivierung, zu einem Überwiegen des hämostatischen Systems und somit zum Gerinnen des Blutes (6,13).

Bei den Bestandteilen des fibrinolytischen Systems handelt es sich vorwiegend um proteolytische Enzyme. An dieser Stelle sind die Plasminogenaktivatoren und das Plasmin zu nennen. Die Plasminogenaktivatoren wandeln die inaktive Vorstufe Plasminogen in die aktive Serinprotease Plasmin um. Zu den Plasminogenaktivatoren zählen zum einen der Gewebsplasminogenaktivator t-PA, zum anderen die Urokinase (urokinase-type plasminogen activator, u-PA).

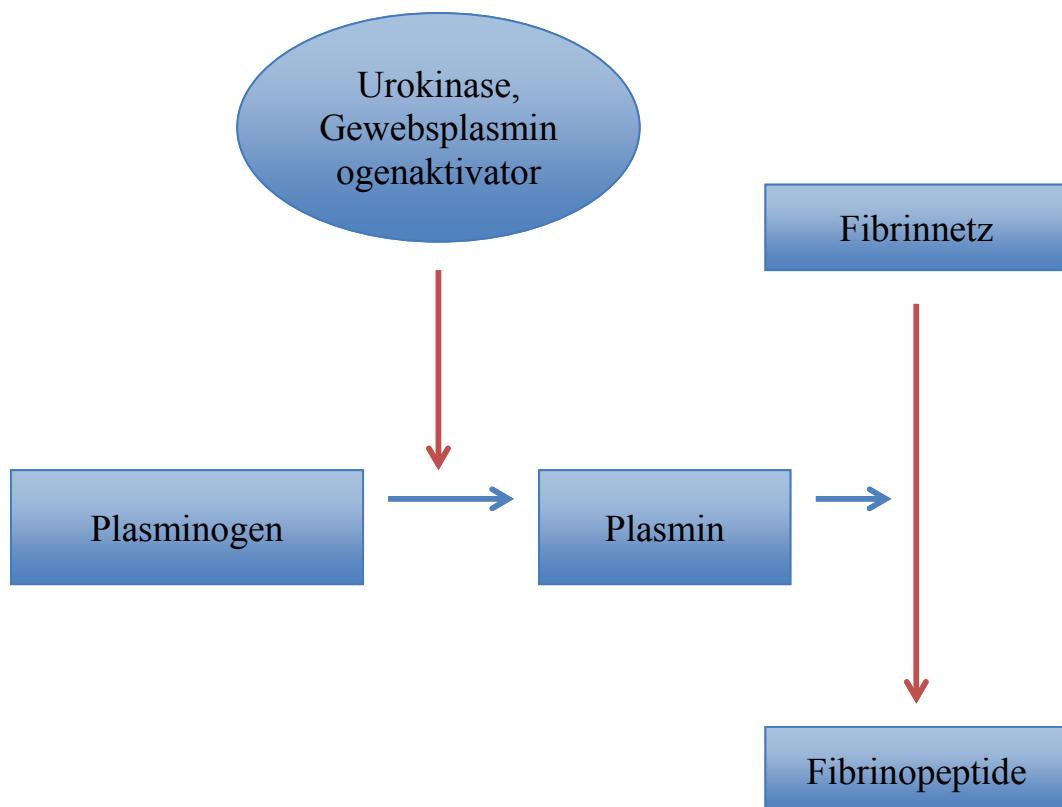
Der Gewebeplasminogenaktivator wird von Endothelzellen freigesetzt und ist vor allem für die intravasale Fibrinolyse von Bedeutung. Thrombin hat einen verstärkenden Effekt auf die Freisetzung von Gewebeplasminogenaktivator, was als negative Rückkoppelung der Hämostase verstanden werden kann. Auch körperliche Aktivität kann über die Freisetzung von Katecholaminen zu einer Erhöhung von Gewebeplasminogenaktivator führen.

Die Urokinase ist für die Fibrinolyse im extravasalen Raum zuständig. Nach ihrer Bildung in der Niere, sorgt sie für die Auflösung von Blutgerinnseln im Harntrakt (6,11,13,15).

Plasmin stellt das zentrale Enzym der Fibrinolyse dar. Sowohl Plasmin selbst als auch sein inaktives Vorläuferprotein, das Plasminogen, weisen eine hohe Affinität zu polymerisiertem Fibrin auf. Seine Aufgabe besteht in der Spaltung von Fibrin in lösliche Peptide. Dadurch kommt es zur Zerstörung des Fibrinnetzes und durch die entstandenen Fibrinspaltprodukte zu einer Hemmung der Thrombinwirkung. Des Weiteren ist Plasmin für die Spaltung von Fibrinogen, den Gerinnungsfaktoren V, VIII, IX, XI und XII sowie von Prothrombin verantwortlich (11,13).

Analog zur Gerinnungskaskade wird auch das fibrinolytische System durch verschiedene Mechanismen inhibiert, um eine überschießende Reaktion zu vermeiden. Hier seien vor allem zwei Mechanismen zu nennen. Zum einen wirkt  $\alpha_2$ -Antiplasmin als direkter Plasmininhibitor, zum anderen wird die Plasminbildung durch Plasminogenaktivatorinhibitoren (PAI) inhibiert (11,15).

Abbildung 6 Fibrinolyse



## 2 Material und Methoden

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, den Einfluss von unterschiedlichen Trainingsintensitäten auf das hämostatische und das fibrinolytische System darzustellen und herauszufinden, welche Trainingsintensität mit einem möglichst günstigen Einfluss auf die Gesundheit des Menschen, insbesondere auf das Herz-Kreislauf-System und die Blutgerinnung, einhergeht.

Zu diesem Zweck wurde bereits vorhandene Literatur, in Form von Studien und wissenschaftlichen Artikeln, zu diesem Thema herangezogen. Es wurde eine ausführliche Literaturrecherche mittels PubMed, Medline, Google und Google-Scholar betrieben. Des Weiteren wurden Informationen aus Lehrbüchern der Fachrichtungen Hämostaseologie, Histologie, Physiologie, Pathophysiologie, Biochemie, Pathobiochemie, Anatomie und Sportmedizin bezogen.

Zu Beginn der Arbeit erfolgte das Erlangen von Basiswissen und Grundlagen zu diesem Thema aus den verschiedenen Lehrbüchern. Danach folgte die Suche nach geeigneten Studien und wissenschaftlichen Artikeln mit Hilfe der oben genannten Datenbanken. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf Studien und Publikationen seit dem Jahr 2000 gelegt. Die ausgewählten Studien zeigen Änderungen der unten aufgeführten wichtigsten Gerinnungs-, und Fibrinolyseparameter, bei definierten Belastungsintensitäten, im Rahmen eines Ergometertests auf. Des Weiteren wurden zwei Studien hinzugezogen, die sich mit den Änderungen der Gerinnungs-, und Fibrinolyseparameter nach einem Marathon, beziehungsweise einem Ultra-Marathon auseinandersetzen. Bei den Probandinnen und Probanden der herangezogenen Studien handelt es sich um gesunde, trainierte oder untrainierte Menschen aus verschiedenen Altersgruppen, ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren.

## **2.1 Welche Belastungstests gibt es?**

### **2.1.1 Ergometrie**

Mit Hilfe von ergometrischen Untersuchungen können die körperliche Leistungsfähigkeit und die Belastbarkeit ermittelt werden. Neben der Leistungsdiagnostik spielen sie auch eine Rolle für Gesundheitsuntersuchungen, insbesondere des Herz-Kreislauf-Systems. Die körperliche Belastung kann genau dosiert werden, während zur gleichen Zeit eine Messung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und eventuell eine EKG-Aufzeichnung stattfinden. Je nach Fragestellung, können im Zuge des ergometrischen Tests auch andere Parameter, wie zum Beispiel Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe, erhoben werden. Dabei werden über eine Maske die Konzentrationen von Sauerstoff beziehungsweise Kohlendioxid in der Einatem-, und Ausatemluft sowie das Atemzeitvolumen gemessen. Des Weiteren kann während der Belastung eine Laktatmessung erfolgen, wobei die Blutlaktatkonzentration aus dem Kapillarblut des Ohrläppchens oder der Fingerbeere bestimmt wird. Grundsätzlich können zwei Formen der Ergometrie unterschieden werden (21):

- die Fahrradergometrie und
- die Laufbandergometrie

#### **2.1.1.1 Fahrradergometrie**

Bei der Fahrradergometrie handelt es sich um die weit verbreitetste Belastungsform. Sie ist durch eine exakte Dosierbarkeit gekennzeichnet und kann durch die koordinativ einfache Tretbewegung von der Mehrzahl der Personen bewerkstelligt werden. Durch die geringe Bewegung des Oberkörpers, weisen EKG-Aufzeichnungen eine gute Qualität auf. Allerdings ist, im Gegensatz zur Laufbandergometrie, eine Ausbelastung des Herz-Kreislauf-Systems kaum möglich, da die eingesetzte Muskelmasse kleiner ist und diese schneller ihr Limit erreicht (21).

### **2.1.1.2 Laufbandergometrie**

Bei einer Untersuchung auf dem Laufbandergometer kann sowohl die Neigung als auch die Geschwindigkeit variiert werden. Hohe Geschwindigkeiten können insbesondere für ältere Menschen eine koordinative Herausforderung darstellen. Wie schon erwähnt, ist im Rahmen der Laufbandergometrie eine Ausbelastung des Herz-Kreislauf-Systems möglich. Der Grund dafür ist die größere eingesetzte Muskelmasse. Die Bewegung auf dem Laufband weist mehr Ähnlichkeit mit alltäglichen Bewegungen auf als die Bewegung auf dem Fahrradergometer. Bei Sportlern ist die Wahl des Belastungstests allerdings abhängig von der ausgeübten Sportart. Ein weiterer Faktor für die Wahl eines Ergometertests ist die Notwendigkeit einer EKG-Aufzeichnung. Benötigt man eine hohe EKG-Qualität, ist es von Vorteil, auf die Fahrradergometrie zurückzugreifen. Ist allerdings das Erreichen einer möglichst hohen Herzfrequenz von diagnostischer Bedeutung, sollte bevorzugt eine Laufbandergometrie durchgeführt werden, da auf dem Laufband um 10-15% höhere maximale Herzfrequenzen erreicht werden können (21).

## ***2.2 Wie misst man die Trainingsintensität?***

### **2.2.1 Maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_2 \text{ max}$ )**

Unter der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $V_{O_2 \text{ max}}$ ) versteht man die maximale Menge an Sauerstoff, die dem menschlichen Körper in einer bestimmten Zeiteinheit zugeführt werden kann. Sie kann unter starker körperlicher Belastung und Atmung atmosphärischer Luft ermittelt werden und stellt ein wichtiges Kriterium zur Bestimmung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit dar (22). Neben den  $O_2$ -Transportvorgängen über das kardiovaskuläre System durch den Organismus, schließt die  $V_{O_2 \text{ max}}$  auch die  $O_2$ -Austauschvorgänge auf zellulärer Ebene mit ein und stellt somit einen wichtigen Marker für chronische

Anpassungseffekte dar. Für die Berechnung der maximalen Sauerstoffaufnahme kann folgende Formel herangezogen werden (23):

$$V_{O_{2max}} = \text{maximales Schlagvolumen (SV)} \times \text{maximale Herzfrequenz (HF)} \times \text{maximale arteriovenöse O}_2\text{-Differenz (avD}_{O_2}\text{)}$$

Man kann unterscheiden zwischen der absoluten maximalen Sauerstoffaufnahme, welche in Litern pro Minute (l/min) angegeben wird und der relativen maximalen Sauerstoffaufnahme, welche auf das Körpergewicht der untersuchten Person bezogen ist und in Milliliter pro Kilogramm pro Minute (ml/kg/min) angegeben wird (22). Da die  $V_{O_{2max}}$  bei größeren Personen mit höherem Körpergewicht prinzipiell höhere Werte annimmt, stellt die relative maximale Sauerstoffaufnahme ein besseres Orientierungssystem dar (23).

Die maximale Sauerstoffaufnahme liegt im mitteleuropäischen Raum, bei Frauen um das 15.–16. Lebensjahr, während sie bei Männern um das 18.–19. Lebensjahr liegt (22). Der durchschnittliche Wert für untrainierte Personen liegt bei 35–45 ml/kg/min während bei gut trainierten Personen mit Werten von zirka 55–65 ml/kg/min gerechnet werden kann. Es können Spitzenwerte von 90 ml/kg/min erreicht werden (23).

### **2.2.2 Individual Anaerobic Treshold (IAT)**

Die Individual Anaerobic Treshold (IAT) ist definiert, als die höchste Belastungsintensität, unter welcher sich die Freisetzung von Laktat aus den Muskelzellen in die Blutbahn und dessen Abbau sich über längere Zeit, die Waage halten. Also der maximale Laktat-Steady-State erreicht ist (24-25).

Bei einer Überschreitung der IAT, welche in der Laktatkurve als Knickpunkt zu erkennen ist, kommt es zu einem überproportionalen Anstieg sowohl der Laktatkonzentration im Blut als auch der Plasmakatecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Des Weiteren ist an diesem Punkt auch ein steiler Anstieg der Ventilation, bedingt durch eine vermehrte Freisetzung von Kohlendioxid und einen abfallenden pH-Wert im Blut, zu verzeichnen.

Durchschnittlich liegt die IAT bei 4 mmol/l Laktat, kann aber bei Ausdauertrainierten niedrigere Werte annehmen. Dies entspricht etwa 60-85% VO<sub>2</sub>max. Die IAT kann zuverlässig zur Beurteilung von Leistungsfähigkeit und Trainingsintensität herangezogen werden (26).

### **2.2.3 Maximale Herzfrequenz**

Im Rahmen der Leistungsdiagnostik stellt die maximale Herzfrequenz ein Ausbelastungskriterium dar. Ihr Erreichen ist abhängig von der Masse der eingesetzten Muskulatur und somit von der ausgeübten Sportart. So kann beispielsweise im Laufe eines Fahrradergometer-Tests, im Gegensatz zu einem Test am Laufbandergometer, kaum eine Ausbelastung des Herz-Kreislauf-Systems stattfinden, da es davor bereits zur Ermüdung der eingesetzten Muskulatur kommt.

Die maximale Herzfrequenz kann interindividuell variieren und ist unter anderem abhängig von Alter, Geschlecht und dem Trainingszustand. Sowohl bei Frauen als auch bei sehr gut trainierten Ausdauersportlern kann die maximale Herzfrequenz etwas niedrigere Werte annehmen. Eine gängige Formel zur Bestimmung der maximalen Herzfrequenz lautet wie folgt (27):

$$HF_{\max} = 220 - \text{Lebensalter}$$

## ***2.3 Die wichtigsten Gerinnungsparameter***

Ziel der Gerinnungsdiagnostik ist die sorgfältige Untersuchung der Gerinnungsfunktion des Blutes. Grundsätzlich kann hier zwischen Globaltests und Einzelfaktorbestimmungen unterschieden werden. Während im Rahmen der Globaltests, zu welchen der Quick-Test, die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit sowie die Bestimmung der Thrombinzeit zählen, die Aktivität mehrerer Gerinnungsfaktoren gleichzeitig ermittelt werden kann, dient die

Einzelfaktorbestimmung zur Aktivitätsbestimmung eines einzelnen Gerinnungsfaktors (13,15).

Die gebräuchlichsten Verfahren in der Gerinnungsdiagnostik beruhen auf dem Vergleich der verstrichenen Zeit bis zur Ausbildung eines Blutgerinnsels, zwischen dem Plasma gesunder Kontrollpersonen und dem Plasma der Person, deren Gerinnungsfunktion untersucht werden soll (13).

### **2.3.1 Thromboplastinzeit (Quickwert)**

Dieses Testprinzip wurde im Jahre 1935 erstmals von Quick beschrieben (15). Für die Durchführung des Quick-Tests wird zuvor, durch die Zugabe von  $\text{Ca}^{2+}$ -Komplexbildnern, ungerinnbar gemachtes Blut mit einem Überschuss an Gewebsthromboplastin (Tissue Faktor, TF) und  $\text{Ca}^{2+}$  versetzt, die den Gerinnungsprozess in Gang setzen sollen. Nun wird die resultierende Gerinnungszeit mit der von Kontrollpersonen verglichen (13,15).

Zur Berechnung des Quick-Werts wird die Gerinnungszeit der Probandinnen und Probanden durch die Gerinnungszeit gesunder Kontrollpersonen dividiert. Daraus ergibt sich eine Prozentangabe, die Aufschluss über die Thromboplastinzeit gibt. Bei normaler Thromboplastinzeit, gleich der gesunder Kontrollen würde der Quickwert 100% betragen. Eine verlängerte Thromboplastinzeit bedeutet eine Erniedrigung des Quickwerts (13).

Um die Angabe der Gerinnungszeiten über verschiedene Länder und Laboratorien vergleichbar zu machen, wurde von der WHO die International Normalized Ratio (INR) eingeführt um den Quickwert zu ersetzen. Zur Berechnung der International Normalized Ratio wird der Quick-Wert mit einem Korrekturfaktor, dem „international sensitivity index“, potenziert. Daraus resultiert folgende Formel:

$$\text{INR} = \left( \frac{\text{Gerinnungszeit der zu untersuchenden Person}}{\text{Gerinnungszeit der Kontrollperson}} \right)^{\text{ISI}}$$

Bei dem „international sensitivity index“ (ISI) handelt es sich um eine Sensitivitätszahl, die jedem Quick-Reagenz zugeordnet wird. Sie berücksichtigt

Einflüsse unterschiedlicher Gewebsthoroplastine und Geräte auf die Bestimmung der Thromboplastinzeit und beruht auf der Empfindlichkeit des Reagenzes, verglichen mit einem Standard-Reagenz der WHO (13,15).

Ein INR-Wert von 1,0 ist einem Quickwert von 100% gleichzusetzen und entspricht der Norm. Ein erniedrigter INR-Wert kann auf einen Defekt im exogenen System Hinweis geben (13,28).

Alles in allem beschreibt die Thromboplastinzeit die Fibrinogenkonzentration sowie die Aktivität der Faktoren VII, X, V und II und dient als Untersuchungsmethode für plasmatische Gerinnungsstörungen sowie zur Überwachung einer Therapie mit Antikoagulanzen (15).

### **2.3.2 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (apTT)**

Durch die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (apTT) können Störungen sowohl im endogenen System als auch in der gemeinsamen Endstrecke ab Faktor X erfasst werden. Die Kontaktfaktoren Präkallikrein, hochmolekulares Kininogen (HMK), die Faktoren XII, XI, IX, VIII, X, V und II sowie die Fibrinogenkonzentration spielen eine Rolle für die apTT (13,15).

Die Testung der apTT beruht auf der Tatsache, dass das Gerinnungssystem durch oberflächenaktive Substanzen, welche die Kontaktfaktoren aktivieren, in Gang gesetzt werden kann. Ungerinnbar gemachtes Zitratblut wird mit einem Reagenz versetzt, welches einen Oberflächenaktivator, wie beispielsweise Kaolin oder Kephalin enthält versetzt und im Anschluss daran rekalkifiziert. Dadurch kommt es zur Aktivierung von Faktor XI durch Faktor XIIa und schließlich, über die Bildung von Thrombin, zur Fibrinbildung (15).

Die apTT wird in Sekunden angegeben, wobei der Referenzbereich, abhängig von dem verwendeten Reagenz, zwischen 20 und 40 Sekunden liegt (15).

### **2.3.3 Thrombinzeit (TZ)**

Heutzutage wird die Thrombinzeit nicht mehr im Rahmen eines laboranalytischen Screeningtests durchgeführt. Unter anderem aufgrund von fehlender Standardisierung, ist die Indikation zur Bestimmung der Thrombinzeit eingeschränkt (15,29).

Mit Hilfe der Thrombinzeit kann eine Heparintherapie überwacht werden sowie ein Fibrinogenmangel oder eine Störung in der Fibrinogensynthese aufgedeckt werden. Des Weiteren besteht die Möglichkeit zur Überwachung einer Fibrinolysetherapie, da das Auftreten von Fibrinspaltprodukten sowie eine Verminderung der Fibrinogenkonzentration eine Verlängerung der TZ bewirken. (13,29). In Bezug auf die Überwachung einer Therapie mit Heparin wurde die Bestimmung der TZ durch die Bestimmung der apTT ersetzt (15).

Für die Durchführung des Tests wird Zitratplasma verwendet, welches mit Thrombin versetzt wird, um den Gerinnungsvorgang zu starten. Anschließend wird die Zeit bis zur Ausbildung eines Gerinnsels gemessen und in Sekunden angegeben (13,29).

Die Thrombinzeit erfasst Störungen in der gemeinsamen Endstrecke des endogenen und des exogenen Systems (28).

### **2.3.4 Faktor VIII**

Faktor VIII, welcher auch als Antihämophiliefaktor A bezeichnet wird, dient als Kofaktor bei der Umwandlung von Faktor X in dessen aktivierte Form Faktor X<sub>a</sub>. Er selbst wird zu diesem Zweck von Faktor IX<sub>a</sub> in seine aktivierte Form überführt (11). Strukturell als auch in Bezug auf physiologische Funktionen weist der Faktor VIII beachtliche Ähnlichkeiten mit dem Faktor V auf. Beide dienen prokoagulatorischen Serinproteasen als Kofaktoren. Der proteolytischen Inaktivierung des Faktor VIII dient APC (15).

Faktor VIII kann unter anderem bei hohen Belastungsintensitäten ansteigen (30). Ein erhöhter Spiegel dieses Faktors stellt einen beträchtlichen Risikofaktor für venöse als auch arterielle Thrombosen dar. So gehen erhöhte Spiegel an Faktor VIII auch mit einer erhöhten Inzidenz an koronaren Herzkrankheiten einher (15).

### **2.3.5 F1-Fragment und F2-Fragment**

Bei Prothrombin, welches den Faktor II darstellt, handelt es sich um die Vorstufe der Serinprotease Thrombin. Es besteht aus 582 Aminosäuren und weist eine einkettige Struktur auf. Prothrombin setzt sich aus einer Gla-Domäne, welche sich in der N-terminalen Region befindet, und zwei, sich anschließenden Kringeldomänen, zusammen (31).

Die Gla-Domäne repräsentiert, gemeinsam mit der ersten Kringeldomäne, das F1-Fragment. Die zweite Kringeldomäne stellt das F2-Fragment dar. Dieses besitzt eine antiangiogene Wirkung und ist als lösliches Fragment in der Lage, die Aktivierung von Protein C zu hemmen. Des Weiteren schützt es vor einer Inaktivierung durch Antithrombin (15,31).

### **2.3.6 Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT)**

Wie auch die Bestimmung von F1-, und F2-Fragment, dient die quantitative Bestimmung des Thrombin-Antithrombin-Komplexes (TAT) als Marker für eine ablaufende Thrombinbildung. Ein erhöhter Spiegel an TAT resultiert aus einer vermehrten Thrombinbildung und somit einer Aktivierung des Gerinnungssystems, da Thrombin, nach dessen Bildung, an Antithrombin bindet. Die Messung der TAT-Konzentration erfolgt mittels ELISA. Der Referenzbereich liegt zwischen 1,0 und 4,1 µg/l (29).

## **2.4 Die wichtigsten Fibrinolyseparameter**

### **2.4.1 Gewebeplasminogenaktivator (t-PA)**

Gewebeplasminogenaktivator (t-PA) stellt eine chymotrypsinartige Serinprotease dar und wird vom Gefäßendothel als einkettiges Protein in die Blutbahn sezerniert (15,29). Seine Freisetzung wird durch Thrombin aktiviert. Die Aufgabe von t-PA besteht in der Aktivierung der Plasminogenspaltung (11). Durch die Bindung von t-PA an Fibrin kommt es zu einer Steigerung der Affinität für Plasminogen, welches ebenfalls an Fibrin gebunden ist, was wiederum eine Erhöhung der Plasminogenaktivität in Anwesenheit von Fibrin zur Folge hat. Die Konzentration von t-PA im Plasma beträgt normalerweise 5-10 ng/ml und dessen Halbwertszeit liegt in vivo etwa bei 5 Minuten (15,29).

### **2.4.2 Plasminogenaktivatorinhibitoren (PAI-1, PAI-2)**

Bei Plasminogenaktivatorinhibitoren handelt es sich um Proteaseinhibitoren, der Serpinfamilie. Man kann zwischen Plasminogenaktivatorinhibitor-1 (PAI-1) und Plasminogenaktivatorinhibitor-2 (PAI-2) unterscheiden (15,29).

PAI-1 gehört der Subfamilie E der Serpine an und wird von Endothelzellen, Hepatozyten, Adipozyten sowie von Thrombozyten synthetisiert (15). Da es sich hier um ein Akute-Phase-Protein handelt, kommt es zu einer erhöhten Konzentration an PAI-1 im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion, welche auch durch körperliches Training hervorgerufen werden kann (6,15). Die Synthese von PAI-1 kann unter anderem durch den Einfluss von IL-1 und TNF $\alpha$  gesteigert werden. Zu den Aufgaben von PAI-1 zählen die Inaktivierung sowohl der Plasminogenaktivatoren t-PA und u-PA als auch von Thrombin und aktiviertem Protein C. Der Plasmaspiegel von PAI-1 kann von wenigen ng/ml bis über 200 ng/ml reichen und ist zirkadianen Schwankungen unterworfen. Dabei finden sich die höchsten Konzentrationen in den Morgenstunden (15).

PAI-2 gehört der Ovalbuminsubfamilie der Serpine an und ist hauptsächlich intrazellulär zu finden. Exprimiert wird PAI-2 auf Keratinozyten, Monozyten und in der Plazenta. Es dient der Inaktivierung von u-PA. Unter Normalbedingungen

weist PAI-2 eine sehr geringe Konzentration im Plasma auf. Erhöhte PAI-2 Plasmaspiegel findet man beispielsweise in der Schwangerschaft oder bei monozytären Leukämien. Des Weiteren kann die Expression von PAI-2 durch verschiedene Zytokine, Wachstumsfaktoren und Hormone stimuliert werden (15).

## **2.5 ELISA**

Für die Durchführung eines ELISAs (Enzym-gekoppelter Immunadsorptionstest) werden Antikörpermoleküle mit Hilfe von Enzymen markiert, um Antigene nachzuweisen. Bei der Bindung zwischen den Antikörpern und den Enzymen handelt es sich um kovalente Bindungen. Bei den verwendeten Enzymen kann es sich beispielsweise um Peroxidasen und alkalische Phosphatase handeln. Eine gemeinsame Fähigkeit dieser Enzyme ist die Umsetzung von Substraten, welche gefärbte Reaktionsprodukte schaffen. Diese können mittels Spektralphotometrie quantitativ erfasst werden (32). Die Menge des gebildeten farbigen Produkts ist direkt proportional zur Menge des Antigens (33).

Ein gemeinsames Merkmal aller Adsorbenstests ist die Bindung der Antigene oder Antikörper an eine feste Phase, wie zum Beispiel Kunststoffflächen, und deren Immobilisierung (34). Es lassen sich mehrere Varianten des ELISA-Testprinzips unterscheiden. Die einfachste Variante stellt der direkte Test dar, bei dem das Antigen an die Festphase gebunden ist (33-34).

Dessen Durchführung lässt sich in drei aufeinanderfolgende Schritte gliedern:

- Patientinnen- und Patientenserum wird hinzugefügt. Es kommt zur Bindung zwischen dem Antikörper und dem, an die Festphase gebundenen, Antigen.
- Es wird mittels eines zweiten, enzymgekoppelten Antikörpers inkubiert.
- Zugabe von einem Substrat für das Enzym, sodass eine Farbreaktion zustande kommt, die anschließend mittels Photometrie erfasst wird (33).

## **3 Ergebnisse**

### ***3.1 Einfluss intensiver körperlicher Belastung***

#### **3.1.1 Blutgerinnung**

In zwei unterschiedlichen Studien, welche den Einfluss von moderater körperlicher Belastung (80% der IAT) und starker körperlicher Belastung (100% der IAT) auf die Blutgerinnung verglichen, konnte gezeigt werden, dass es unter starker körperlicher Belastung zu einer signifikanten Verminderung der aPTT kommt. Des Weiteren konnte ein signifikanter Anstieg von F1+2 beobachtet werden (2,35). Auch die Faktoren VIII, IX und XI waren erhöht (2).

Ähnliche Ergebnisse konnten auch im Rahmen anderer Studien erzielt werden. So führte eine einstündige, maximale Belastung (105% der IAT) bei ausdauertrainierten jungen Männern zu einer deutlich erniedrigten aPTT sowie zu erhöhten Konzentrationen an F1+2 (36). Im Einklang mit diesen Ergebnissen kam auch eine Studie aus dem Jahr 2002 zu dem Resultat, dass körperliche Belastung, bis hin zur Erschöpfung, auf dem Laufband beziehungsweise dem Fahrradergometer, mit einer erniedrigten aPTT einhergeht. F1+2 zeigten einen signifikant erhöhte Konzentration (37). Ein Anstieg an F1+2 im Plasma kann bereits nach 15 Sekunden maximaler Belastung unmittelbar nach Beendigung verzeichnet werden (38).

Einige Studien ergaben auch eine erhöhte Konzentration an TAT (2,35-36,39), sowie Faktor VIII (2,30,40) im Blutplasma nach intensiver Belastung. Höchste Belastungsintensitäten führen sowohl bei kurzer als auch langer Belastungsdauer zu einem Anstieg des Faktor VIII-Komplexes (30).

Im Jahre 2013 wurde der Einfluss eines Ultra-Marathons (161 km) auf Blutgerinnung und Fibrinolyse untersucht. In Blutproben, welche unmittelbar nach dem Rennen genommen wurden, zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Parameter F1+2 sowie TAT (41). Ebenso signifikant erhöhte Konzentrationen an F1+2 sowie TAT konnten nach einem Marathon (42,195 km) nachgewiesen werden. Hier konnte, unmittelbar nach dem Rennen, zusätzlich eine signifikante Abnahme von Fibrinogen gefunden werden (42).

Neben dem Einfluss auf bestimmte Parameter der plasmatischen Blutgerinnung, zeigten sich auch Veränderungen anderer hämatologischer Parameter als Antwort auf intensive körperliche Belastung. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine 30-minütige Belastung bei 70% der  $VO_{2max}$  eine signifikante Erhöhung der Leukozytenzahl, des Hämatokrits, der Thrombozytenzahl sowie der Konzentration von vWF, zur Folge hat (43). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die, unmittelbar nach Beendigung der körperlichen Belastung gemessene erhöhte Zahl an Leukozyten, Thrombozyten sowie Erythrozyten, nach einer 30-minütigen Regenerierungsphase wieder, auf vor der Belastung gemessene Werte, zurückgeht. Ein ähnliches Verhalten konnte auch in Bezug auf Hämatokrit sowie die beiden Katecholamine, Noradrenalin und Adrenalin, beobachtet werden (44).

Tabelle 2 zeigt das Verhalten der wichtigsten Gerinnungsparameter, unter intensiver körperlicher Belastung.

**Tabelle 2 Übersicht über das Verhalten der Gerinnungsparameter bei intensiver körperlicher Belastung**

<b>aPTT</b>	<b>erniedrigt</b>
<b>F1+2</b>	<b>erhöht</b>
<b>TAT</b>	<b>erhöht</b>
<b>Faktor VII</b>	<b>erhöht</b>

### 3.1.2 Fibrinolyse

Im Rahmen eines 60-minütigen Belastungstest bei 100% der IAT konnte eine signifikant erhöhte Konzentration an t-PA und Urokinase-Plasminogenaktivator (u-PA) nachgewiesen werden. Auch die t-PA Aktivität zeigte sich gesteigert. Konzentration sowie Aktivität von PAI-1 waren erniedrigt (2). In einigen weiteren Studien konnte ebenfalls eine Erhöhung der Konzentration an t-PA im Plasma, als Antwort auf intensive körperliche Belastung, nachgewiesen werden. In einer dieser Studien wurde ebenfalls ein 60-minütiger Belastungstest bei 100% der IAT durchgeführt, während im Laufe einer weiteren Studie eine maximale Belastung für 15, 45 sowie 90 Sekunden ausgeführt wurde. Hier konnte bereits nach 15 Sekunden ein signifikanter Anstieg verzeichnet werden, wobei dieser bei 90 Sekunden maximaler Belastung deutlich höher war (35,38). Die Konzentration an PAI-1 zeigte sich im Rahmen dieser Studie sowohl nach 15 als auch nach 90 Sekunden nicht signifikant erniedrigt (38).

Sowohl unmittelbar nach einem Ultra-Marathon als auch nach einem Marathon konnten erhöhte Konzentrationen der Parameter t-PA und PAI-1 nachgewiesen werden (41,42).

Tabelle 3 zeigt das Verhalten der wichtigsten Fibrinolyseparameter, unter intensiver körperlicher Belastung.

**Tabelle 3 Übersicht über das Verhalten der Fibrinolyseparameter bei intensiver körperlicher Belastung**

<b>t-PA</b>	<b>erhöht</b>
<b>u-PA</b>	<b>erhöht</b>
<b>PAI-1</b>	<b>erniedrigt (erhöht unter extremer Belastung)</b>

## **3.2 Einfluss moderater körperlicher Belastung**

### **3.2.1 Blutgerinnung**

Im Vergleich zwischen moderater (80% der IAT) und intensiver (100% der IAT) körperlicher Belastung über jeweils 60 Minuten, konnte bei moderater Belastung eine Verkürzung der aPTT sowie einer erhöhte Konzentration an F1+2 im Blutplasma, detektiert werden. Allerdings waren die Veränderungen bei moderater Belastung im Gegensatz zu intensiver Belastung von geringerem Ausmaß (2,35,45). Ebenso konnte eine signifikant erhöhte Konzentration der Faktoren VIII, IX und XI sowie TAT gefunden werden (2). Ähnliche Ergebnisse konnten in einer Studie erzielt werden, welche den Einfluss moderater Belastung auf die Blutgerinnung zwischen zwei Altersgruppen verglich. In beiden Gruppen kam es zu einer vergleichbar relativen Verminderung der aPTT sowie zu einer Erhöhung der Konzentrationen an TAT, Faktor VIII, F1+2 (46).

Während sich unter 30-minütiger Belastung bei hoher Intensität eine starke Erhöhung des Faktor VIII Komplexes zeigte, führte moderate Belastung zu einer geringeren Erhöhung (30).

Moderate körperliche Belastung beeinflusst neben den Parametern der plasmatischen Gerinnung auch andere hämatologische Parameter. In einer Studie konnte beobachtet werden, dass aus einer 30-minütigen, moderaten Belastung bei 50% der  $VO_{2max}$ , eine signifikante Erhöhung des Hämatokrits, der Leukozytenzahl, der Thrombozytenzahl sowie der Konzentration an vWF resultiert (43). Ein Rückgang auf, vor dem Training gemessene Werte, konnte nach 30-minütiger Regenerierungsphase, in Bezug auf Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl sowie Hämatokrit, verzeichnet werden (44). Eine Erhöhung der Thrombozytenzahl konnte in zahlreichen weiteren Studien nachgewiesen werden. Es wird vermutet, dass diese durch eine vermehrte Freisetzung von Thrombozyten aus Knochenmark und Milz, getriggert durch eine erhöhte Katecholaminkonzentration, zustande kommt (47).

Tabelle 4 zeigt das Verhalten der wichtigsten Gerinnungsparameter, unter moderater körperlicher Belastung.

**Tabelle 4 Übersicht über das Verhalten der Gerinnungsparameter bei moderater körperlicher Belastung**

<b>aPTT</b>	<b>erniedrigt</b>
<b>F1+2</b>	<b>erhöht</b>
<b>TAT</b>	<b>erhöht</b>
<b>Faktor VII</b>	<b>erhöht</b>

### 3.2.2 Fibrinolyse

In Studien, welche den Effekt moderater (80% IAT) und intensiver (100% IAT) körperlicher Belastung, über eine Dauer von 60 Minuten, auf die wichtigsten Fibrinolyseparameter untersuchten, konnte gezeigt werden, dass bereits moderate Belastung in einer signifikant erhöhten Konzentration an t-PA sowie u-PA resultiert. Ebenso konnte eine signifikant erhöhte t-PA Aktivität nachgewiesen werden. PAI-Konzentration sowie dessen Aktivität zeigten sich erniedrigt (2,35). Korrelierend mit den Ergebnissen in Bezug auf Gerinnungsparameter bei moderater Belastung, zeigten sich bei Vergleich zweier Altersgruppen relativ, gleichartig veränderte Fibrinolyseparameter. Sowohl in der älteren als auch in der jüngeren Gruppe, kam es zu einer signifikanten Erhöhung der t-PA Konzentration und dessen Aktivität, einer erhöhten Konzentration an Plasminogen und einer erniedrigten Konzentration an PAI-1. Auch die PAI-1 Aktivität war signifikant erniedrigt (46).

Tabelle 5 zeigt das Verhalten der wichtigsten Fibrinolyseparameter, unter moderater körperlicher Belastung.

**Tabelle 5 Übersicht über das Verhalten der Fibrinolyseparameter bei moderater körperlicher Belastung**

<b>t-PA</b>	<b>erhöht</b>
<b>u-PA</b>	<b>erhöht</b>
<b>PAI-1</b>	<b>erniedrigt</b>

### **3.3 Vergleich**

Unter 60-minütiger körperlicher Belastung konnten, abhängig von der Trainingsintensität, Unterschiede bezüglich der Gerinnungsfaktoren detektiert werden. Sowohl bei 100% der IAT als auch bei 80% der IAT, wurde eine Verminderung der aPTT sowie eine erhöhte Konzentration an F1+2 und TAT beobachtet. Während diese Veränderungen bei moderater Belastung nur gering und nicht signifikant waren, rief intensive körperliche Belastung eine deutlichere Antwort des Gerinnungssystems, mit signifikanter Erhöhung von F1+2 sowie TAT, hervor. In beiden Fällen kam es zu keiner Überschreitung der Referenzwerte (2,35). Die Gerinnungsfaktoren V, VII, IX, X und XI zeigten sich nach moderater und intensiver Belastung gleichermaßen erhöht. Eine Abhängigkeit von der Belastungsintensität konnte nicht bestätigt werden. Die Konzentration von Faktor VIII zeigte sich hingegen nach intensiver Belastung stärker erhöht und ist somit signifikant abhängig von der Belastungsintensität (2,46). Es konnte auch gezeigt werden, dass es unter moderater Belastung zu einem geringen Anstieg des Faktor VIII Komplexes kommt, wohingegen intensive Belastung einen bemerkenswerten Anstieg des Faktor VIII Komplexes zur Folge hat (30). Sowohl unter moderater Belastung (50% der  $VO_{2max}$ ) als auch unter intensiver Belastung (70% der  $VO_{2max}$ ), über eine Dauer von 30 Minuten, konnte eine signifikante Erhöhung von vWF verzeichnet werden, wobei die Änderung der Konzentration unter intensiver Belastung stärker war (43).

Ein signifikanter Anstieg der Leukozyten-, Erythrozyten- und Thrombozytenzahl sowie des Hämatokrits konnte sowohl unter hoher als auch unter geringer Belastungsintensität nachgewiesen werden. Allerdings konnte durch hohe Belastungsintensitäten eine stärkere Veränderung hervorgerufen werden (43-44). Die Konzentrationen der beiden Katecholamine, Adrenalin und Noradrenalin zeigten sich nach beiden Belastungsintensitäten signifikant erhöht, wobei höhere Intensitäten einen stärkeren Anstieg nach sich ziehen. Auch konnte beobachtet werden, dass Noradrenalin stärkere belastungsinduzierte Änderungen zeigt als Adrenalin (44).

Veränderungen im fibrinolytischen System können, im Vergleich zum hämostatischen System, bereits bei geringeren Belastungsintensitäten nachgewiesen werden (35).

Die Konzentration sowie die Aktivität von t-PA zeigten einen signifikanten Anstieg nach moderater, wie auch intensiver körperlicher Belastung. Dieser Anstieg war bei intensiver Belastung signifikant höher. Eine signifikante Erhöhung der u-PA Konzentration konnte erst bei hoher Belastungsintensität (100% der IAT) nachgewiesen werden (2,35). In der Literatur finden sich teils widersprüchliche Resultate bezüglich der Antwort des Fibrinolyseparameters PAI-1 auf körperliche Belastung. In einer der ausgewählten Studien war die Konzentration an PAI-1 als auch dessen Aktivität nach 60-minütiger Belastung sowohl bei geringer als auch bei hoher Intensität signifikant erniedrigt. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied des Erniedrigungsgrades zwischen moderater und intensiver Belastung (2). In Übereinstimmung mit diesem Resultat ging aus einigen weiteren Studien eine verminderte PAI-1 Konzentration als Folge moderater als auch intensiver Belastung hervor (2,35,40,45-47). Entgegen dazu, ließ sich in Blutproben von Athleten, nach Beendigung eines Marathons, beziehungsweise eines Ultra-Marathons, eine erhöhte Konzentration an PAI-1 feststellen (41-42).

Aus der Literatur geht hervor, dass bereits geringe Belastungsintensitäten zu einer deutlichen Aktivierung des fibrinolytischen Systems führen, während für die Aktivierung der Hämostase, mit signifikant erhöhten Gerinnungsparametern, höhere Trainingsintensitäten nötig sind (1-2,8,35,43). Somit kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass moderate Belastung mit keiner erhöhten Tendenz zur Ausbildung eines Thrombus assoziiert ist, da die signifikant gesteigerte Fibrinolyseaktivität einer nur leichten Aktivierung des hämostatischen Systems gegenüber steht. Somit ergibt sich ein Gleichgewicht, welches in Richtung Fibrinolyse verschoben ist (1,30).

Intensive körperliche Belastung hingegen, zieht eine signifikante Erhöhung verschiedenster Gerinnungsparameter nach sich. Diese tritt jedoch gemeinsam mit einer, unter intensiver Belastung, ebenfalls deutlich erhöhten Fibrinolyseaktivität auf. Daraus resultiert bei gesunden Probandinnen und Probanden eine Kompensation, der durch starke Belastung hervorgerufenen

Hyperkoagulabilität des Blutes (1-2,35). Kommt es allerdings zu extremen Belastungsintensitäten, die über die üblicherweise angewendeten Testungsmethoden hinausgehen, wie zum Beispiel im Rahmen eines Marathons oder eines Ultramarathons, resultiert eine überproportionale Aktivierung der Blutgerinnung. Dafür spricht auch die beobachtete erhöhte Konzentration an PAI-1, welche sich im Laufe der übrigen Studien auch nach intensiver Belastung erniedrigt zeigte (2,41-42).

## **4 Diskussion**

### **4.1 *Moderate Belastung scheint aufgrund des antikoagulatorischen Effekts optimal zu sein***

Das Hauptaugenmerk wurde im Rahmen dieser Diplomarbeit auf die Belastungsintensität gelegt. Es konnte bestätigt werden, dass moderate Belastung mit dem größten antikoagulatorischen Effekt einhergeht, da es zu einer deutlichen Aktivierung der Fibrinolyse kommt, die einer vergleichbar geringen Erhöhung der Gerinnungsparameter gegenübersteht.

Jedoch sollte beachtet werden, dass neben der Intensität des Trainings zahlreiche weitere Faktoren mit beachtlichem Einfluss auf das hämostatische und das fibrinolytische System existieren. Durch unterschiedliche Studienprotokolle, ein variierendes Probandinnen- und Probandenkollektiv, hinsichtlich Alter, Trainingszustand und Vorerkrankungen, unterschiedliche Belastungsformen sowie Dauer der Belastung wurde die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien limitiert. Somit konnte zwar eine Aussage bezüglich des Einflusses der Belastungsintensität auf Blutgerinnung und Fibrinolyse getätigt werden, um jedoch abschätzen zu können, welche Art von Belastung besonders zur Gesundheitsförderung beziehungsweise zur Sekundärprävention beiträgt, müssen neben der Intensität noch andere Faktoren, insbesondere Alter, Trainingszustand und bestehende Vorerkrankungen, miteinbezogen werden.

### **4.2 *Einfluss des Alters auf Blutgerinnung und Fibrinolyse***

Aus der Literatur geht hervor, dass das hämostatische System mit zunehmendem Alter gewissen Änderungen unterliegt. Erhöhtes Alter spielt eine wesentliche Rolle in der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen. Es konnte eine starke Zunahme sowohl arterieller als auch venöser Thrombosen ab dem sechzigsten Lebensjahr beobachtet werden. Dies scheint die Folge einer mit dem Alter zunehmenden, prothrombotischen Tendenz zu sein. Eine Rolle in der Erhöhung dieser Tendenz spielen eine im Alter nachgewiesene Erhöhung einiger

Entzündungsparameter, wie zum Beispiel CRP, und endotheliale Veränderungen. Des Weiteren finden sich im Alter Veränderungen bezüglich der Konzentration verschiedener Hormone und Zytokine, insbesondere TNF  $\alpha$  (48-50). Es wurde beschrieben, dass die mit dem Alter zunehmende prothrombotische Tendenz durch regelmäßige körperliche Aktivität verhindert beziehungsweise verringert werden kann (51).

Mit Zunahme des Alters konnte eine Verkürzung der aPTT und erhöhte Konzentrationen an den Faktoren I, VII und VIII sowie von F1+2 beobachtet werden. Antithrombinkonzentrationen sind im höheren Alter geringer (46-47).

Im Rahmen zweier Studien konnte nachgewiesen werden, dass das Ausmaß der belastungsinduzierten Änderungen zwischen Probandinnen und Probanden unterschiedlicher Altersgruppen vergleichbar ist. Die Ausgangswerte jedoch variieren (46,48). Bei Probandinnen und Probanden um das achtundvierzigste Lebensjahr wurden im Vergleich zu Probandinnen und Probanden um das fünfundzwanzigste Lebensjahr erhöhte Ausgangswerte an F1+2 sowie sämtlicher Gerinnungsfaktoren beobachtet (46).

Auch die Fibrinolyseparameter unterliegen altersabhängigen Schwankungen. Mit zunehmendem Alter kommt es zu einer Up-Regulation der fibrinolytischen Aktivität. Eine Steigerung der Konzentration t-PA sowie eine vermehrte Aktivität von t-PA wurden in der Literatur beobachtet. Es konnte auch eine Erhöhung der, durch Desmopressin stimulierten Freisetzung von t-PA aus dem Endothel im Alter beobachtet werden. Hingegen dazu wurde auch eine Erhöhung der PAI-1 Konzentration beobachtet (46,52). Belastungsinduzierte Änderungen der Fibrinolyseparameter im erhöhten Alter verhalten sich vergleichbar denen der Gerinnungsparameter. Abgesehen von gesteigerten Ausgangswerten, konnten keine signifikanten Unterschiede zu einer deutlich jüngeren Vergleichsgruppe gefunden werden (46).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es mit zunehmendem Alter zu einer Steigerung sowohl der Konzentration der Gerinnungsparameter als auch der Fibrinolyseparameter kommt, der Einfluss körperlicher Belastung jedoch vergleichbar mit jüngeren Probandinnen und Probanden ist.

### **4.3 Einfluss des Trainingszustandes auf Blutgerinnung und Fibrinolyse**

Es ist bekannt, dass regelmäßige körperliche Aktivität mit einer Verminderung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert ist (45). Auch in der kardiovaskulären Sekundärprävention werden 4-5 Trainingseinheiten pro Woche mit einer Dauer von 30-45 Minuten, bei moderater Belastungsintensität empfohlen (9-10).

Eine Studie aus dem Jahr 2013 befasste sich mit dem Einfluss von Ausdauertraining auf Blutgerinnung und Fibrinolyse. Über eine Trainingsperiode von 12 Wochen absolvierten die Probandinnen und Probanden wöchentlich 3-4 Trainingseinheiten über 60 Minuten bei 80-100% der IAT. Es konnte zwischen Radfahren, Lauftraining und Walking gewählt werden. Nach Beendigung dieses Zeitraumes präsentierten sich die Probandinnen und Probanden mit einer erhöhten  $VO_{2max}$  und IAT. Die belastungsinduzierte Steigerung der Plasmakonzentration von Adrenalin zeigte sich, im Vergleich zu Messungen vor dem 12-wöchigen Ausdauertraining, geringer. Veränderungen bezüglich der Hämostase konnten in Form einer Verlängerung der aPTT in Ruhe sowie einer verminderten, durch Belastung hervorgerufenen Verkürzung dieser, beobachtet werden. Auch verringerte Konzentrationen an F1+2 ließen sich nachweisen (15). Im Rahmen dieser Studie konnten nach der Trainingsperiode von 12 Wochen keine statistisch relevanten Änderungen der Fibrinolyseparameter detektiert werden. Diesbezüglich existieren jedoch teils widersprüchliche Resultate in der Literatur. So kam eine Studie aus dem Jahr 1997 zu dem Ergebnis, dass ein 12-wöchiges Ausdauertraining eine Verminderung der Konzentrationen von t-PA und PAI-1 nach sich zieht (15).

Studien, welche den Einfluss moderater und intensiver Belastung auf Blutgerinnung und Fibrinolyse untersuchten, wurden sowohl mit trainierten als auch mit untrainierten Probandinnen und Probanden durchgeführt. Die Resultate der beiden Studien korrelieren weitgehend miteinander (2,35). Somit ist die Antwort auf körperliche Belastung, bei derselben individuellen Trainingsintensität, zwischen trainierten und untrainierten Individuen vergleichbar (2).

#### **4.4 Einfluss der Belastungsform auf Blutgerinnung und Fibrinolyse**

In der Literatur hat sich gezeigt, dass neben der Intensität, des Alters und des Trainingszustandes der Probandinnen und Probanden auch der Belastungstyp einen Einflussfaktor für belastungsinduzierte Änderungen des hämostatischen beziehungsweise fibrinolytischen Systems darstellt (6,13).

Aus dem Jahre 2002 existiert eine Studie, welche den Einfluss körperlicher Belastung bis zur Erschöpfung sowohl im Rahmen eines Laufbandergometertests als auch eines Fahrradergometertests auf die Blutgerinnung untersuchte. F1+2 präsentierten sich nach beiden Testformen signifikant erhöht, während TAT unverändert blieb. Es wurde jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Laufband-, und Fahrradergometertest gefunden (7). In einer anderen Studie hingegen, welche die Rolle von Dauer und Belastungstyp genauer beleuchtete, konnte gezeigt werden, dass Unterschiede bezüglich der belastungsinduzierten Aktivierung des Gerinnungssystems mit dem Typ der Belastung in Zusammenhang stehen. Die Belastungsformen Schwimmen, Laufen und Fahrradfahren wurden einander im Rahmen dieser Studie gegenübergestellt. Durch Laufen konnten die höchsten Herzfrequenzen und deutlichsten Anstiege der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin im Plasma erreicht werden. Die höchsten Plasmalaktatkonzentrationen hingegen konnten beim Schwimmen, gefolgt von Fahrradfahren gemessen werden. Nach einer einstündigen maximalen Belastung bei 105% der IAT kam es zu einer signifikanten Verkürzung der aPTT in allen Disziplinen, wobei der Unterschied zwischen diesen nicht signifikant war. Im Gegensatz dazu resultierte aus einstündiger Laufbelastung ein signifikant höherer Anstieg der Konzentration an F1+2 als aus einstündiger Belastung in den anderen beiden Disziplinen. Ein signifikanter Anstieg der Plättchenkonzentration konnte sowohl durch Schwimmen als auch durch Laufen, nicht hingegen durch Fahrradfahren, erreicht werden. Thrombin-, und Fibrinbildung wurden durch Laufen am stärksten aktiviert. Ein signifikanter Anstieg von Thrombomodulin konnte ausschließlich nach Laufbelastung beobachtet werden (36).

#### **4.5 Einfluss der Belastungsdauer auf Blutgerinnung und Fibrinolyse**

Im Vergleich mehrerer Studien konnte gezeigt werden, dass Belastungsdauer und Aktivierung des hämostatischen Systems positiv miteinander korrelieren. Eine Studie, welche den Effekt einstündiger Maximalbelastung mit dem Effekt deutlich kürzerer Maximalbelastung auf die Blutgerinnung verglich, kam zu dem Ergebnis, dass sowohl Fibrinbildung als auch Plättchenaktivierung eine Abhängigkeit von der Belastungsdauer aufweisen. Es konnte eine stärkere Antwort bestimmter Gerinnungsparameter nach einstündiger Maximalbelastung im Vergleich zu kürzerer Belastung gezeigt werden. So kam es folglich einstündiger Belastung in Form von Schwimmen und Laufen zu einem signifikanten Anstieg an F1+2 und TAT, wohingegen die Antwort dieser Parameter auf kürzere Maximalbelastung deutlich geringer ausfiel (36). In einer weiteren Studie wurde der Effekt intensiver aber kurzer Belastung auf die Blutgerinnung getestet. Hierbei wurden drei Belastungstests mit einer Dauer von 15, 45 und 90 Sekunden absolviert. In allen drei Fällen konnte eine Verkürzung der aPTT beobachtet werden, wobei die Veränderungen nach 45 und 90 Sekunden eine stärkere Ausprägung zeigten als nach 15 Sekunden. F1+2 präsentierten sich sowohl nach 15 als auch nach 90 Sekunden signifikant erhöht, wobei die Erhöhung nach 90 Sekunden stärker ausgeprägt war. Keine Veränderungen der F1+2 Konzentration konnte im Rahmen dieser Studie nach dem Belastungstest von 45 Sekunden beobachtet werden. Sowohl nach 15 Sekunden als auch nach 45 und 90 Sekunden konnten keine Veränderungen bezüglich TAT nachgewiesen werden (38).

In derselben Studie konnte gezeigt werden, dass belastungsinduzierte Veränderungen der Fibrinolyseparameter eine deutlichere Abhängigkeit von der Belastungsdauer aufweisen als Parameter des hämostatischen Systems. Während die t-PA Konzentration nach 15 Sekunden um 83% anstieg, konnte nach 90 Sekunden bereits ein Anstieg um 293% verzeichnet werden. In Bezug auf PAI-1 konnten keine signifikanten Veränderungen nachgewiesen werden (38).

#### **4.6 Einfluss des Body Mass Index (BMI) auf Blutgerinnung und Fibrinolyse**

In einigen Ländern der Welt konnte eine steigende Prävalenz der Adipositas verzeichnet werden. Eine Zunahme des Fettgewebes führt zu einer Erhöhung des Body Mass Index (BMI), welcher wie folgt berechnet werden kann:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße (m}^2\text{)}$$

Es konnte bewiesen werden, dass Übergewichtigkeit mit einer erhöhten Mortalität, durch verschiedene Formen von Krebs und kardiovaskulären Erkrankungen einhergeht (53). Doch wie wirkt sich körperliche Belastung auf übergewichtige Personen aus? Kann dadurch die kardiovaskuläre Mortalität unter Menschen, die an Adipositas leiden, verringert werden? In den meisten Studien, welche den Effekt körperlicher Belastung auf die Blutgerinnung untersuchten, wurde ein gesundes, normalgewichtiges Probandinnen- und Probandenkollektiv herangezogen. Doch im Jahr 2013 erschien eine Studie, deren Ziel es war, herauszufinden, ob übergewichtige Frauen von körperlicher Belastung im aeroben Bereich profitieren.

42 Frauen mit einem BMI zwischen 28 und 40 absolvierten im Rahmen dieser Studie einen 30-minütigen Belastungstest bei 70% der  $\text{VO}_{2\text{max}}$ . Sowohl vor als auch nach der Belastung wurden Blutproben genommen. Nach 30-minütiger Belastung konnte ein signifikanter Anstieg der weißen Blutzellen verzeichnet werden, wohingegen die Zahl der roten Blutzellen keine Veränderung aufwies. Ebenso keine signifikanten Änderungen wurden bezüglich Thrombozytenaggregation und –adhäsion beobachtet. Auch die aPTT sowie F1+2 und TAT zeigten keine statistisch relevanten Veränderungen folglich des Belastungstests, wobei bereits vor Beginn der Belastung eine erhöhte Konzentration an F1+2 detektiert werden konnte. Faktor II und VII präsentierten sich ebenfalls bereits vor Belastungsbeginn oberhalb der Normgrenze und auch hier konnte keine belastungsinduzierte Erhöhung beobachtet werden.

Hinsichtlich des fibrinolytischen Systems hingegen konnte eine signifikante Aktivitätssteigerung beobachtet werden. Die t-PA Konzentration präsentierte sich nach 30-minütiger Belastung bei 70% der  $\text{VO}_{2\text{max}}$  statistisch relevant erhöht. Kein Effekt ergab sich hingegen auf PAI-1 (54).

#### **4.7 Sind moderate körperliche Belastungen für Patientinnen und Patienten mit KHK zu empfehlen?**

Die steigende Lebenserwartung spielt eine bedeutende Rolle im Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen, da diese hauptsächlich Krankheitsbilder des höheren Alters darstellen (51).

In der Literatur herrscht die Meinung vor, dass körperliches Training die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erniedrigt und somit einen Bestandteil der kardiovaskulären Sekundärprävention darstellen sollte (8-9). Doch wie kann dieser positive Effekt erklärt werden und welche Belastungsintensität wirkt sich am günstigsten auf die Gesundheit aus?

Stickstoffmonoxid zieht im gesunden Organismus bei intakter Endothelfunktion eine Gefäßdilatation, hervorgerufen durch eine Relaxation der glatten Muskulatur, nach sich. Bestehen allerdings mehrere Risikofaktoren für atherosklerotische Veränderungen ist dieser Mechanismus gestört. Es konnte nachgewiesen werden, dass es unter täglicher körperlicher Belastung bei 80% der maximalen Herzfrequenz, über einen Zeitrahmen von 10 Minuten, zu einer Verbesserung der Endothelfunktion kommt. Des Weiteren geht aus der Literatur hervor, dass körperliches Training die Re-Perfusion des Myokards nach Myokardinfarkt und die Koronarmorphologie positiv beeinflusst (9).

Mit zunehmendem Alter konnte eine Hyperkoagulabilität des Blutes im Vergleich zu jüngeren Probandinnen und Probanden beobachtet werden. Dies wiederum könnte einen Grund für vermehrtes Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen im höheren Alter, insbesondere thrombotischer Ereignisse, darstellen (8-9,46,48). Die belastungsinduzierten Änderungen des fibrinolytischen und hämostatischen Systems sind jedoch vergleichbar mit denen des jüngeren Probandinnen- und Probandenkollektivs. Daher wirkt sich moderate körperliche Belastung durch die, in Relation zur Aktivierung der Hämostase, stärkere Aktivierung der Fibrinolyse, auch mit zunehmendem Alter, positiv auf die Vermeidung thrombotischer Ereignisse aus (1-2,35,46,48).

Wie bei Probandinnen und Probanden im höheren Lebensalter konnte auch bei übergewichtigen Probandinnen und Probanden eine erhöhte Konzentration bestimmter Gerinnungsparameter im Ruhezustand beobachtet werden. Doch auch hier zeigte sich unter aerobem Training eine signifikante Erhöhung der

Fibrinolyseaktivität und somit ein positiver Effekt auf die Gerinnbarkeit des Blutes (54).

Es konnte gezeigt werden, dass der Einfluss körperlicher Belastung auf die Blutgerinnung nicht von der Leistung, sondern von der individuellen Trainingsintensität abhängig ist (2,35). Bei intensiver körperlicher Belastung halten sich die Aktivierung des hämostatischen und des fibrinolytischen Systems unter gesunden Probandinnen und Probanden noch die Waage, kommt es allerdings zu einer extremen Belastung, resultiert eine überproportionale Aktivierung des Gerinnungssystems (1-2,35,41-42). Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass das Risiko, einen belastungsinduzierten Myokardinfarkt zu erleiden, besonders bei Belastungen, die normalerweise in dieser Intensität nicht ausgeführt wird, erhöht ist (9).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass moderate Belastungen trotz bestimmter kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie zum Beispiel einem erhöhten Alter und Übergewicht, empfohlen werden können. Sie gehen durch eine signifikante Erhöhung der fibrinolytischen Parameter mit einer Verminderung des Risikos für thrombotische Ereignisse einher (46,54) und sollten entsprechend der, in der Literatur vorherrschenden Meinung, auch in die Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen einbezogen werden, da sie sich, neben dem positiven Effekt auf die Fibrinolyse, auch auf die Genesung nach einem Myokardinfarkt positiv auswirken (8-9). Dabei sollte darauf geachtet werden, die optimale Belastungsintensität im moderaten Bereich nicht zu überschreiten, da dies zu unerwünschten Wirkungen im Sinne einer Hyperkoagulabilität des Blutes führen kann (2,41-42).

## 5 Literaturverzeichnis

1. Weiss C, Pärtsch B. Aktivierung der Blutgerinnung und Fibrinolyse durch körperliche Belastung. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin. 2003;5:130-135
2. Menzel K, Hilberg T. Blood coagulation and fibrinolysis in healthy, untrained subjects: effects of different exercise intensities controlled by individual anaerobic threshold. Eur J Appl Physiol. 2011;111:253-260
3. Preckel D, Känel R von. Regulation of Hemostasis by the Sympathetic Nervous System: Any Contribution to Coronary Artery Disease?. Heartdrug. 2004;4:123-130
4. Strobl G. Sympathoadrenerges System und Katecholamine im Sport. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin. 2002;3:84-85
5. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the Immune System: Regulation, Integration, and Adaptation. Physiol Rev. 2000;80:1055–1081
6. Heinrich PC, Müller M, Graeve L, Biochemie und Pathobiochemie, Berlin: Springer Verlag; 2014
7. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. British Journal of Haematology. 2005;131:417-430
8. Smith JE. Effects of strenuous exercise on haemostasis. Br J Sports Med. 2003;37:433–435
9. Halle M. Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung: Einfluss von körperlichem Training auf Morphologie und Funktion der Koronargefäße. Deutsch Zeitschrift für Sportmedizin. 2004;3:66-69
10. Steinacker JM, Liu Y, Stilgenbauer F, Nething K. Körperliches Training bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin. 2004;5:124-130
11. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E, Physiologie, Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012
12. Silbernagel S, Despopoulos A, Taschenatlas Physiologie, Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012
13. Klink R, Pape H, Kurtz A, Silbernagel S, Physiologie, Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010
14. Horn F, Biochemie des Menschen, Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012
15. Pötzsch B, Madlener K, Hämostaseologie, Berlin: Springer Verlag; 2010

16. Lüllmann-Rauch R, Taschenlehrbuch Histologie, Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012
17. Juniqueira LCU, Carneiro J, Gratzl M, Histologie, Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005
18. Anderhuber F, Pera F, Streicher J, Waldeyer Anatomie des Menschen, Berlin: De Gruyter; 2012
19. Aird WC. Endothelium and haemostasis. *Haemostaseologie*. 2015;35:11-16
20. Hoffman M, Monror DM. A Cell-based Model of Hemostasis. *Thrombosis and Haemostasis* 2001;85:958-965
21. Güllich A, Krüger M (Hrsg.), Sport, Berlin: Springer Spektrum; 2013
22. Hollmann W, Strüder HK, Sportmedizin Grundlagen für körperliche Aktivität, Training und Präventivmedizin, Stuttgart: Schattauer; 2009
23. Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R, Physiologie, München: Urban & Fischer Verlag; 2013
24. Svedahl K, MacIntosh BR. Anaerobic Threshold: The Concept and Methods of Measurement. *Canadian Journal of Applied Physiology*. 2003;28(2):299-323
25. Baldari C, Guidetti L. A simple method for individual anaerobic threshold as predictor of max lactate steady state. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2000;32(10):1798-802
26. Kindermann W. Anaerobe Schwelle. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. 2004;6:161-162
27. Such U, Meyer T. Die maximale Herzfrequenz. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. 2010;12:310-311
28. Silbernagel S, Lang F, Taschenatlas Pathophysiologie, Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013
29. Bruhn HD, Hach-Wunderle V, Schambeck CM, Scharf E, Hämostaseologie für die Praxis, Stuttgart: Schattauer; 2011
30. Andrew M, Carter C, O'Brodivich H, Heigenhauser G. Increase in factor VIII complex and fibrinolytic activity are dependent on exercise intensity. *J. Appl. Physiol*. 1986;60:1917-1922
31. Gressner AM, Arndt T (Hrsg.), Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik, Berlin: Springer-Verlag; 2013

32. Madigan MT, Martinko JM, Brock Mikrobiologie, München: Pearson Studium; 2009
33. Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF (alle Hrsg), Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie, Berlin: Springer Verlag; 2012
34. Kayser FH, Böttger EC, Zinkernagel RM, Haller O, Eckert J, Deplazes P, Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie, Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010
35. Weiss C, Seitel G, Bärtzsch P. Coagulation and fibrinolysis after moderate and very heavy exercise in healthy male subjects. *Medicine and science in sports and exercise*. 1998; 30:246-251
36. Hilberg T, Prasa D, Stürzebecher J, Gläser D, Schneider K, Gabriel HHW. Blood coagulation and fibrinolysis after extrem short-term exercise. *Thrombosis research*. 2003;109:271-277
37. Hilberg T, Gabriel HHW. Thrombin Potential and Thrombin Generation After Exhaustive Exercise. *International Journal of Sports Medicine*. 2002;23:500–504
38. Weiss C, Welsch B, Albert M, Friedmann B, Strobel G, Jost J, Nawroth P, Bärtzsch P. Coagulation and thrombomodulin in response to exercise of different type and duration. *Medicine and science in sports and exercise*. 1998;30:1205-1210
39. El-Sayed MS, Sale C, Jones PG, Chester M. Blood hemostasis in exercise and training. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:918-925
40. Ribeiro J, Almeida-Dias A, Ascensão A, Magalhães J, Oliveira AR, Carlson J, Mota J, Appell HJ, Duarte J. Hemostatic response to acute physical exercise in healthy adolescents. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2007;10:164-169
41. Kupchak BR, Volk BM, Kunces LJ, Kraemer WJ, Hoffman MD, Phinney SD, Volek JS. Alterations in coagulatory and fibrinolytic systems following an ultra-marathon. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113:2705–2712
42. Prisco D, Panizza R, Bandinelli B, Fedi S, Cellai AP, Liotta AA, Gatteschi L, Giusti B, Colella A, Abbate R, Gensini GF. Evaluation of Clotting and Fibrinolytic Activation after Protracted Physical Exercise. 1998;89:73-78
43. Cadroy Y, Pillard F, Sakariassen KS, Thalamas C, Boneu B, Riviere D. Strenuous but not moderate exercise increases the thrombotic tendency in healthy sedentary male volunteers. *J Appl Physiol*. 2002;93:829–833
44. Ikugari H, Shibata M, Shibata S, Ishii H, Taka T, Yamamoto J. High Intensity Exercise Enhances Platelet Reactivity to Shear Stress and Coagulation during and after Exercise. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33:127–133

45. Hilberg T, Menzel K, Wehmeier UF. Endurance training modifies exercise-induced activation of blood coagulation: RCT. *Eur J Appl Physiol.* 2013;113:1423–1430
46. Menzel K, Hilberg T. Coagulation and fibrinolysis are in balance after moderate exercise in middle-aged participants. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis.* 2009;15:348-355
47. Hager K, Setzer J, Vogl T, Vot J, Platt D. Blood coagulation factors in the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 1989;9:277-282
48. van den Burg PJ, Hospers JE, van Vliet M, Mosterd WL, Bouma BN, Huisveld IA. Changes in haemostatic factors and activation products after exercise in healthy subjects with different ages. *Thrombosis and Haemostasis.* 1995;74:1457-1464
49. Tofler GH, Massaro J, Levy D, Mittleman M, Sutherland P, Lipinska I, Muller JE, D'Agostino RB. Relation of the Prothrombotic State to Increasing Age (from the Framingham Offspring Study). *The American Journal of Cardiology.* 2005;96:1280-1283
50. Rumley A, Emberson JR, Wannamethee SG, Lennon L, Whincup PH, Lowe GD. Effects of older age on fibrin D-dimer, C-reactive protein, and other hemostatic and inflammatory variables in men aged 60-79 years. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2006;4:982-987
51. De Souza CA, Parker Jones P, Seals DR. Physical Activity Status and Adverse Age-Related Differences in Coagulation and Fibrinolytic Factors in Women. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* 1998;18:362-368
52. Gudnason T, Hrafnkelsdóttir T, Wall U, Swedberg K, Jern S. Fibrinolytic capacity increases with age in healthy humans, while endothelium-dependent vasodilation is unaffected. *Thrombosis and Haemostasis.* 2003;89:374-381
53. Jones PH. Management Of Obesity In The Prevention Of Cardiovascular Disease. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal.* 2010;6:33-36
54. Lamprecht M, Moussalli H, Ledinski G, Leschnik B, Schlagenhaut A, Koestenberger M, Polt G, Cvirn G. Effects of a single bout of walking exercise on blood coagulation parameters in obese women. *J Appl Physiol.* 2013;115:57-63