

Diplomarbeit

**Der Einfluss körperlicher Aktivität auf die primäre
Hämostase**

eingereicht von
Thomas Stotz

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am
Institut für Physiologische Chemie

unter der Anleitung von

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

und

Ao. Univ.-Prof. Dr.med. univ. Martin Köstenberger

Graz, 6. Oktober 2017

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 6. Oktober 2017

Thomas Stotz eh

Danksagungen

Als erstes möchte ich mich bei meinem Diplomarbeitsbetreuer, Herrn Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Gerhard Cvirn, für die hervorragende Betreuung und großartige Zusammenarbeit bedanken.

Ein weiterer Dank gilt meiner Freundin Christine, meinen Eltern Herwig und Marina, sowie meinen Großeltern Elfriede, Robert, Wilhelm und Ingrid, die mir während meiner Studienzeit immer beiseite gestanden sind und mich unterstützt haben.

Diese Diplomarbeit möchte ich meiner Tochter Olivia Valentina widmen.

Zusammenfassung

Einleitung

Die Untersuchung des Einflusses körperlicher Belastung auf die Thrombozytenfunktion lieferte in bisherigen Studien widersprüchliche Ergebnisse. Auf der einen Seite wird Ausdauersport zur Prävention koronarer Herzkrankheiten eingesetzt, auf der anderen Seite soll er die Hämostase aktivieren und zu einem erhöhten Infarktrisiko führen.

Material und Methoden

Die körperliche Leistungsfähigkeit einer Person lässt sich am besten mittels Ergometrie auf dem Laufband oder Fahrrad bestimmen. Während des Belastungstests können mittels geeigneter Geräte Herzfrequenz, Blutdruck, Atemgase und EKG gemessen werden. Blut lässt sich zur Bestimmung von Belastungsparametern, wie z.B. Laktat, am besten kapillar aus dem Ohrläppchen abnehmen.

Die Trainingsintensität lässt sich am besten durch den Laktatspiegel im Blut, die Herzfrequenz oder die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2\max$) messen. Die Plättchenfunktion wird anhand der Thrombozytenzahl sowie der Plättchenaggregation und -adhäsion bestimmt.

Resultate

Die zurzeit vorliegenden Studien ergeben ein recht einheitliches Bild. Sowohl moderate wie auch intensive körperliche Belastung führen zu einer erhöhten Anzahl an roten und weißen Blutzellen sowie an Thrombozyten und zu erhöhten Hämoglobin- und Hämatokritwerten, aber auch zu einer Aktivierung des fibrinolytischen Systems. Moderates Training führt zu verminderter Thrombozytenaggregation, wohingegen intensives Training diese erhöht. Diese Effekte sind bei untrainierten Personen viel stärker ausgeprägt als bei trainierten Personen.

Diskussion

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass moderates Training, sowohl im Hinblick auf die primäre und auch auf die sekundäre Hämostase, einen antikoagulatorischen Effekt zeigt. Moderates Training führt zur Aktivierung der Fibrinolyse und zu verminderter

Thrombozytenaggregation, jedoch nicht zu einer Thrombingeneration. Intensives Training ist hingegen mit einer Thrombingeneration assoziiert.

Moderates Training kann somit auch bei bestehenden kardiovaskulären Vorerkrankungen zur Thromboseprophylaxe eingesetzt werden. Eine erst kürzlich durchgeführte Studie konnte zeigen, dass sogar mittelintensives (vigorous) Training mit antikoagulatorischen Effekten einhergeht.

Abstract

Introduction

Contradictory results have been reported so far concerning the effects of physical exercise on the haemostatic system. On one hand endurance sport is used for preventing heart disease, because of its anticoagulating effect, on the other hand it causes thrombosis and increases the risk of heart attacks.

Methods

A person's physical efficiency can perfectly be measured by ergometry on bicycle or treadmill. During physical performance heart rate, blood pressure, diving gas and ECG can be monitored by suitable devices. Blood samples for determining lactate can be taken capillary from earlobe.

A sportsman's training intensity can perfectly be measured by lactate concentration in blood, heart rate or maximum oxygen capacity ($VO_2\max$). Platelet function can be assessed by the number of platelets, and by the extent of platelet aggregation and platelet adhesion.

Results

Various studies have shown that moderate as well as intensive exercise increase red blood cell counts, white blood cell counts, number of platelets, haemoglobin and haematocrit. Moreover, both moderate and intensive exercise activate the fibrinolytic system. Interestingly, moderate training is associated with decreased but intensive training is associated with increased platelet aggregation. These effects are more pronounced in non-sporting individuals compared with sporting individuals.

Discussion

In conclusion, moderate exercise is associated with anticoagulatory effects. Moderate training activates the fibrinolytic system, attenuates platelet aggregation and is not associated with thrombin formation. Intensive exercise is associated with thrombin formation.

It can be concluded that moderate exercise, due to its anticoagulant and antiplatelet effects, is recommended for the prevention of cardiovascular disease in healthy individuals as well as in individuals with pre-existing thrombotic events.

A recent study reported that vigorous training is associated with anticoagulant effects.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Einleitung	iii
Material und Methoden	iii
Resultate	iii
Diskussion	iii
Abstract.....	v
Introduction	v
Methods	v
Results	v
Discussion.....	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	x
Abbildungsverzeichnis	xv
Tabellenverzeichnis	xviii
1 Einleitung	1
1.1 Körperliche Aktivität beeinflusst die Gerinnung.....	1
1.2 Gerinnungskaskade	2
1.2.1 Das Extrinsische System (exogene System).....	3
1.2.2 Das Intrinsische System (endogene System).....	4
1.3 Fibrinolyse	4
1.4 Thrombozytenfunktion	6
1.4.1 Eigenschaften und Differenzierung der Thrombozyten	6
1.4.2 Adhäsion der Thrombozyten	7
1.4.3 Aktivierung der Thrombozyten	8
1.4.4 Aggregation der Thrombozyten	8

1.5	Endothel (Scherkräfte, NO-Produktion)	9
1.5.1	Scherkräfte und ihre Wirkung auf das Endothel	9
1.5.2	NO-Produktion	10
1.6	Regulation der Hämostase	10
1.6.1	Prostazyklin-Thromboxan-System	11
1.6.2	Antithrombin-Heparansulfat-System.....	11
1.6.3	Protein-C-System	12
2	Material und Methoden	13
2.1	Welche Belastungstests gibt es?	13
2.1.1	Unterschiede zwischen Fahrrad- und Laufbandergometrie.....	14
2.1.2	Bestimmen der maximalen Leistungsfähigkeit mittels Ergometrie	14
2.1.3	Belastungstest zur Überprüfung der Thrombozytenfunktion	16
2.2	Wie misst man die Trainingsintensität?	16
2.2.1	Laktat	17
2.2.2	Maximale Sauerstoffkapazität (VO ₂ max)	19
2.2.3	Herzfrequenz	21
2.3	Plättchenfunktion	23
2.3.1	Thrombozytenzahl	23
2.3.2	Thrombozyten-Aggregometrie	25
2.3.3	Rumpel-Leede-Test	31
2.3.4	Blutungszeit	32
2.3.5	Plättchen-Adhäsion und Scherkräfte	33
3	Ergebnisse – Resultate	34
3.1	Einfluss von intensiver Belastung auf Plättchen.....	34
3.2	Einfluss von moderater Belastung auf die Plättchen, im Unterschied zur intensiven Belastung.....	43
3.3	Auswirkungen körperlicher Belastung auf die Plättchen bei KHK-Patienten.....	56

3.4	Auswirkungen körperlicher Belastung auf die Plättchen bei übergewichtigen Frauen	58
4	Diskussion	62
4.1	Intensive Belastung: erhöht das Infarktrisiko	62
4.2	Moderate Belastung: scheint durch seine antikoagulatorische Wirkung optimal zu sein	63
4.3	Eignet sich moderates Training auch für koronare Herzkrankheiten	69
4.4	Wie verändert sich die Auswirkung durch regelmäßiges Training	70
4.5	Starke Frauen Studie	72
	Literaturverzeichnis	74
	Anhang -Projektplan.....	79

Glossar und Abkürzungen

6-keto-PGF _{1α}	6-keto Prostaglandin F _{1α}
a ₂ -M	Alpha-2-Makroglobulin
A ₆	Amplitude nach 6min
ADP	Adenosindiphosphat
APC	aktives Protein-C
APTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AS	alternating shear stress, wechselnde Scherkraft
ASIPA	alternating shear stress indicated platelet aggregation, Plättchen-Aggregation durch wechselnde Scherkräfte
AT	Antithrombin
AU	Aggregation Unit
AUC	area under the curve, Fläche unter der Kurve
BH ₄	Tetrahydrobiopterin
BMI	body mass index
β-TG	β-Thromboglobulin
Ca ²⁺	ionisiertes Kalzium
CD11b	Integrin α-M
CD18	Integrin β-2
CD41	Integrin α-IIb
CD62P	P-Selektin, Thrombozytenselektin

CFT	clot formation time
cGMP	zyklisches Guanosin-Monophosphat
COX-I	Cyclooxygenase I
CT	coagulation time
DPH	Diphenylhexatrien
Enos	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
ETP	endogenes Thrombin-Potential
FACS	fluorescence-activated cell sorting, Flussortierer
FSC	forward scatter, Vorwärtsstreulicht
H ⁺ -Ion	Wasserstoffion
HDL	High Density Lipoprotein
HF	Herzfrequenz
HMV	Herzminutenvolumen
HRTP	Heart-Rate-Turning-Point
IAT	individuelle anaerobe Schwelle
IL-6	Interleukin 6
IPN-Test	vom Institut für Prävention und Nachsorge entwickelter Vier-Stufen-Test
KHK	koronare Herzkrankheit
l	Länge
LDH	Laktat-Dehydrogenase

LDL	Low Density Lipoprotein
LS	low shear stress, niedrige Scherkraft
LTP1	erster Laktat-Turning-Point
LTP2	zweiter Laktat-Turning-Point
LUC	large unstained cells, große ungefärbte Zellen
MCF	maximum clot firmness
MCH	mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
MEA	multiple electrode aggregometry, multiple Elektroden Aggregometrie
Mg ²⁺	ionisiertes Magnesium
MPC	mean platelet component concentration, mittlere Plättchen-Komponenten-Konzentration
MPM	mean platelet mass, mittlere Plättchenmasse
MPV	mean platelet volume, mittleres Plättchenvolumen
MS	maximale Steigung
NO	Stickstoffmonoxid
η	Viskosität
oxLDL	oxidiertes Low Density Lipoprotein
P _e	Außendruck

P_i	Innendruck
P_{tm}	transmuraler Druck
PAC-1	first procaspase activating compound
PAF	plättchenaktivierender Faktor
PAI	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
PCDW	platelet component distribution width, Plättchen-Komponenten-Verteilungsbreite
PDW	platelet volume distribution width, Plättchenvolumenverteilungsbreite
PF4	Plättchenfaktor 4
PGH ₂	Prostaglandin H ₂
PGI ₂	Prostazyklin
PRP	plättchenreiches Plasma
PSGL-1	Prostaglandin 1
R	Strömungswiderstand
r	Radius
RDW	red cell volume distribution width, Erythrozytenverteilungsbreite
SIPA	shear stress indicated platelet aggregation, Plättchen-Aggregation durch Scherkräfte
SOD	Superoxid-Dismutase
SSC	side scatter, Seitwärtsstreulicht

TBARS	Thiobarbituric acid reactive substances
TEAC	Tetraethylammonium-Chlorid
TF	tissue factor, Gewebefaktor
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TIA	transitorische ischämische Attacke
TMA-DPH	Trimethylammonium-Diphenylhexatrien
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
t-PA	tissue type plasminogen activator, Gewebe-Plasminogen-Aktivator
TRAP	thrombin receptor activating peptide
TXA ₂	Thromboxan
U	Unit (entspricht 10 AU*min)
VE _{max}	maximales Minutenvolumen
VCO _{2peak}	CO ₂ -Abgabe (Spitzenwert)
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
VO _{2max}	maximale Sauerstoffaufnahme
VO _{2peak}	Sauerstoffaufnahme (Spitzenwert)
VT	ventilatorische Schwelle
vWF	von-Willebrand-Faktor
W _{max}	maximale Leistung
W _{peak}	Leistung (Spitzenwert)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Quelle: Der Nephrologe 2(2011), S. 144

Abbildung 2: Quelle: Horn Florian, Biochemie des Menschen (2015), S. 587

Abbildung 3: Quelle: Horn Florian, Biochemie des Menschen (2015), S. 592

Abbildung 4: Quelle: kinderblutkrankheiten.de, Erkrankungen der Blutplättchen (Thrombozyten),

Available at: <http://www.kinderblutkrankheiten.de/content/erkrankungen/blutplaettchen/>

Abbildung 5: Quelle: Reise durch die Physiologie, Hämostase, Blutgerinnung, Fibrinolyse

Available at: <http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/VII.3a.htm>

Abbildung 6: Quelle: Universitätsklinikum Düsseldorf, Vorlesung Hämostaseologie WS 2008/09, Hämorrhagische Diathese

Available at: <http://slideplayer.org/slide/652446/>

Abbildung 7: Quelle: Wikipedia, Glykolyse

Available at: <https://de.wikipedia.org/wiki/Glykolyse>

Abbildung 8: Quelle: Cori-Zyklus, DocCheck Flexikon

Available at: <http://flexikon.doccheck.com/de/Cori-Zyklus>

Abbildung 9: Quelle: Prof. Dr. Peter Hofmann, Drei Phasen der Energiebereitstellung, medical sports experts, 3,07,Seite 59

Available at: <http://www.medicalsportsnetwork.com/dwldmag/A1IsRPD3/MSN-3-2007.pdf>

Abbildung 10: Quelle: Wikipedia, Conconi-Test

Available at: <https://de.wikipedia.org/wiki/Conconi-Test>

Abbildung 11: Quelle: Wikipedia, Durchflusszytometrie

Available at:

<https://de.wikipedia.org/wiki/Durchflusszytometrie#/media/File:Duchflusszytometer.png>

Abbildung 12: Quelle: Wikipedia, Zählkammer

Available at:

https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Neubauer_improved_counting_chamber.jpg

Abbildung 13: Quelle: Wikipedia, Thrombozytenaggregometrie

Available at: <https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Thrombocyteaggregation.jpg>

Abbildung 14: Quelle: Wikipedia, Thrombozytenaggregometrie

Available at:

https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:TAggregation_Schema.jpg&filetimestamp=20070329150700&

Abbildung 15: Quelle: Wikipedia, Thrombozytenaggregometrie

Available at:

https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:TAggregation_Verlauf_2.jpg&filetimestamp=20070330153239&

Abbildung 16: Quelle: Rotem, Impedanzaggregometrie

Available at: <https://www.rotem.de/methodik/impedanz-aggregometrie/>

Abbildung 17: Quelle: Rotem, Impedanzanalyse

Available at: <https://www.rotem.de/methodik/rotem-platelet-analyse/>

Abbildung 18: Quelle: Multiplate®-Analyser, Roche

Available at: <https://www.roche.de/diagnostics/systeme/gerinnungsdiagnostik/multiplate-analyzer.html#Merkmale>

Abbildung 19: Quelle: Universitätsklinikum Ulm, Klinische Chemie, Thrombozytenfunktion mittels Multiplate®-Analyser

Available at: <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/klm/multiplate.html>

Abbildung 20: Quelle: Wang Jong-Shyan, Li Yu-San, Chen Jin-Chung, Chen Yu-Wen, Effects of Exercise Training and Deconditioning on Platelet Aggregation Induced by Alternating Shear Stress in Men, Seite 457, Downloaded from <http://atvb.ahajournals.org/> at INSTITUTE BIOMED AGING RES on October 8, 2015

Abbildung 21: Quelle: Wang Jong-Shyan, Li Yu-San, Chen Jin-Chung, Chen Yu-Wen, Effects of Exercise Training and Deconditioning on Platelet Aggregation Induced by Alternating Shear Stress in Men, Downloaded from <http://atvb.ahajournals.org/> at INSTITUTE BIOMED AGING RES on October 8, 2015

Abbildung 22: Quelle: Wang Jong-Shyan, Li Yu-San, Chen Jin-Chung, Chen Yu-Wen, Effects of Exercise Training and Deconditioning on Platelet Aggregation Induced by Alternating Shear Stress in Men, Seite 457, Downloaded from <http://atvb.ahajournals.org/> at INSTITUTE BIOMED AGING RES on October 8, 2015

Abbildung 23: Quelle: Wang Jong-Shyan, Li Yu-San, Chen Jin-Chung, Chen Yu-Wen, Effects of Exercise Training and Deconditioning on Platelet Aggregation Induced by Alternating Shear Stress in Men, Downloaded from <http://atvb.ahajournals.org/> at INSTITUTE BIOMED AGING RES on October 8, 2015

Abbildung 24: Quelle: Wang Jong-Shyan, Li Yu-San, Chen Jin-Chung, Chen Yu-Wen, Effects of Exercise Training and Deconditioning on Platelet Aggregation Induced by Alternating Shear Stress in Men, Seite 457, Downloaded from <http://atvb.ahajournals.org/> at INSTITUTE BIOMED AGING RES on October 8, 2015

Abbildung 25: Quelle: Tozzi-Ciancarelli M.G., Penco M., Di Massimo C., Influence of acute exercise on human platelet responsiveness: possible involvement of exercise-induced oxidativ stress, Eur. J. Appl. Physiol (2002) 86, Seite 269, Published online: 21 November 2001

Abbildung 26: Quelle: Tozzi-Ciancarelli M.G., Penco M., Di Massimo C., Influence of acute exercise on human platelet responsiveness: possible involvement of exercise-induced oxidativ stress, Eur. J. Appl. Physiol (2002) 86, Seite 269, Published online: 21 November 2001

Abbildung 27: Quelle: Tozzi-Ciancarelli M.G., Penco M., Di Massimo C., Influence of acute exercise on human platelet responsiveness: possible involvement of exercise-induced oxidativ stress, Eur. J. Appl. Physiol (2002) 86, Seite 270, Published online: 21 November 2001

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Quelle: Wonisch M, Berent R, Klicpera M, Laimer H Marko C, Pokan R, Schmid P, Schwann H, Praxisleitlinien Ergometrie, Journal für Kardiologie, 2008, Krause und Pachernegg GmgH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, Seite 8
Available at: www.kup.at/kardiologie

Tabelle 2: Quelle: Dr-Gumpert.de, Herzfrequenz, Seite 3
Available at: <https://www.dr-gumpert.de/html/herzfrequenz.html>

Tabelle 3: Quelle: Alexander Kratz, MD, PhD, MPH, Malissa J. Wood, MD, Arthur J. Siegel, MD, Jennifer R. Hiers, MT, Elizabeth M. Van Cott, MD, Effects of Marathon Running on Platelet Activation Markers, Coagulation and Transfusion Medicine, American Journal of Clinical Pathology 2006, 125, Seite 298
Available at: <http://ajcp.oxfordjournals.org/>

Tabelle 4: Quelle: Alexander Kratz, MD, PhD, MPH, Malissa J. Wood, MD, Arthur J. Siegel, MD, Jennifer R. Hiers, MT, Elizabeth M. Van Cott, MD, Effects of Marathon Running on Platelet Activation Markers, Coagulation and Transfusion Medicine, American Journal of Clinical Pathology 2006, 125, Seite 298
Available at: <http://ajcp.oxfordjournals.org/>

Tabelle 5: Quelle: Alexander Kratz, MD, PhD, MPH, Malissa J. Wood, MD, Arthur J. Siegel, MD, Jennifer R. Hiers, MT, Elizabeth M. Van Cott, MD, Effects of Marathon Running on Platelet Activation Markers, Coagulation and Transfusion Medicine, American Journal of Clinical Pathology 2006, 125, Seite 298
Available at: <http://ajcp.oxfordjournals.org/>

Tabelle 6: Quelle: Wang Jong-Shyan, Li Yu-San, Chen Jin-Chung, Chen Yu-Wen, Effects of Exercise Training and Deconditioning on Platelet Aggregation Induced by Alternating Shear Stress in Men, Seite 456, Downloaded from <http://atvb.ahajournals.org/> at INSTITUTE BIOMED AGING RES on October 8, 2015

Tabelle 7: Quelle: Wang Jong-Shyan, Li Yu-San, Chen Jin-Chung, Chen Yu-Wen, Effects of Exercise Training and Deconditioning on Platelet Aggregation Induced by Alternating Shear Stress in Men, Seite 456, Downloaded from <http://atvb.ahajournals.org/> at INSTITUTE BIOMED AGING RES on October 8, 2015

Tabelle 8: Quelle: Wang Jong-Shyan MS, Chauying J. Jen PhD, Hsiue-ching Kung BS, Li-Jen Lin MD, Tzuen-Ren Hsiue MD, Hsiun-ing Chen PhD, Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men, Circulation, Volume 90, Number 6, December 1994, Seite 2878

Available at: <http://circ-1ahajournals-1org-1pubmed.han.medunigraz.at/content/90/6/2877.long>

Tabelle 9: Quelle: Wang Jong-Shyan MS, Chauying J. Jen PhD, Hsiue-ching Kung BS, Li-Jen Lin MD, Tzuen-Ren Hsiue MD, Hsiun-ing Chen PhD, Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men, Circulation, Volume 90, Number 6, December 1994, Seite 2879

Available at: <http://circ-1ahajournals-1org-1pubmed.han.medunigraz.at/content/90/6/2877.long>

Tabelle 10: Quelle: Wang Jong-Shyan MS, Chauying J. Jen PhD, Hsiue-ching Kung BS, Li-Jen Lin MD, Tzuen-Ren Hsiue MD, Hsiun-ing Chen PhD, Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men, Circulation, Volume 90, Number 6, December 1994, Seite 2880

Available at: <http://circ-1ahajournals-1org-1pubmed.han.medunigraz.at/content/90/6/2877.long>

Tabelle 11: Quelle: Wang Jong-Shyan MS, Chauying J. Jen PhD, Hsiue-ching Kung BS, Li-Jen Lin MD, Tzuen-Ren Hsiue MD, Hsiun-ing Chen PhD, Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men, Circulation, Volume 90, Number 6, December 1994, Seite 2881

Available at: <http://circ-1ahajournals-1org-1pubmed.han.medunigraz.at/content/90/6/2877.long>

Tabelle 12: Quelle: Wang Jong-Shyan MS, Chauying J. Jen PhD, Hsiue-ching Kung BS, Li-Jen Lin MD, Tzuen-Ren Hsiue MD, Hsiun-ing Chen PhD, Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men, Circulation, Volume 90, Number 6, December 1994, Seite 2882

Available at: <http://circ-1ahajournals-lorg-1pubmed.han.medunigraz.at/content/90/6/2877.long>

Tabelle 13: Quelle: Hilberg Thomas, Menzel Kathleen, Gläser Doreen, Zimmermann Sindy, Gabriel Holger Horst Werner, Exercise intensity: Platelet function and platelet-leukocyte conjugate formation in untrained subjects, ELSEVIER, 22. Oktober 2007, Nr. 122, Seite 78

Tabelle 14: Quelle: Hilberg Thomas, Menzel Kathleen, Gläser Doreen, Zimmermann Sindy, Gabriel Holger Horst Werner, Exercise intensity: Platelet function and platelet-leukocyte conjugate formation in untrained subjects, ELSEVIER, 22. Oktober 2007, Nr. 122, Seite 80

Tabelle 15: Quelle: Hilberg Thomas, Menzel Kathleen, Gläser Doreen, Zimmermann Sindy, Gabriel Holger Horst Werner, Exercise intensity: Platelet function and platelet-leukocyte conjugate formation in untrained subjects, ELSEVIER, 22. Oktober 2007, Nr. 122, Seite 80

Tabelle 16: Quelle: Tozzi-Ciancarelli M.G., Penco M., Di Massimo C., Influence of acute exercise on human platelet responsiveness: possible involvement of exercise-induced oxidativ stress, Eur. J. Appl. Physiol (2002) 86, Seite 268, Published online: 21 November 2001

Tabelle 17: Quelle: Tozzi-Ciancarelli M.G., Penco M., Di Massimo C., Influence of acute exercise on human platelet responsiveness: possible involvement of exercise-induced oxidativ stress, Eur. J. Appl. Physiol (2002) 86, Seite 269, Published online: 21 November 2001

Tabelle 18: Quelle: Tozzi-Ciancarelli M.G., Penco M., Di Massimo C., Influence of acute exercise on human platelet responsiveness: possible involvement of exercise-induced oxidativ stress, Eur. J. Appl. Physiol (2002) 86, Seite 270, Published online: 21 November 2001

Tabelle 19: Quelle: Tozzi-Ciancarelli M.G., Penco M., Di Massimo C., Influence of acute exercise on human platelet responsiveness: possible involvement of exercise-induced oxidativ stress, Eur. J. Appl. Physiol (2002) 86, Seite 270, Published online: 21 November 2001

Tabelle 20: Quelle: Wang Jong-Shyan MS, Chauying J. Jen PhD, Hsiue-ching Kung BS, Li-Jen Lin MD, Tzuen-Ren Hsiue MD, Hsiun-ing Chen PhD, Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men, *Circulation*, Volume 90, Number 6, December 1994, Seite 2879

Available at: <http://circ-1ahajournals-1org-1pubmed.han.medunigraz.at/content/90/6/2877.long>

Tabelle 21: Quelle: Wang Jong-Shyan MS, Chauying J. Jen PhD, Hsiue-ching Kung BS, Li-Jen Lin MD, Tzuen-Ren Hsiue MD, Hsiun-ing Chen PhD, Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men, *Circulation*, Volume 90, Number 6, December 1994, Seite 2880

Available at: <http://circ-1ahajournals-1org-1pubmed.han.medunigraz.at/content/90/6/2877.long>

Tabelle 22 Quelle: Wang Jong-Shyan MS, Chauying J. Jen PhD, Hsiue-ching Kung BS, Li-Jen Lin MD, Tzuen-Ren Hsiue MD, Hsiun-ing Chen PhD, Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men, *Circulation*, Volume 90, Number 6, December 1994, Seite 2881

Available at: <http://circ-1ahajournals-1org-1pubmed.han.medunigraz.at/content/90/6/2877.long>

Tabelle 23 Quelle: Lamprecht Manfred, Moussalli Herve, Ledinski Gerhard, Leschnik Bettina, Schlagenhaut Axel, Koestenberger Martin, Polt Guenther, Cvirn Gerhard, Effects of a single bout of walking exercise on blood coagulation parameters in obese women, *J Appl Physiol* 115, April 25, 2013, Seite 58

Tabelle 24 Quelle: Lamprecht Manfred, Moussalli Herve, Ledinski Gerhard, Leschnik Bettina, Schlagenhaut Axel, Koestenberger Martin, Polt Guenther, Cvirn Gerhard, Effects of a single bout of walking exercise on blood coagulation parameters in obese women, *J Appl Physiol* 115, April 25, 2013, Seite 59

Tabelle 25 Quelle: Lamprecht Manfred, Moussalli Herve, Ledinski Gerhard, Leschnik Bettina, Schlagenhaut Axel, Koestenberger Martin, Polt Guenther, Cvirn Gerhard, Effects

of a single bout of walking exercise on blood coagulation parameters in obese women, J Appl Physiol 115, April 25, 2013,Seite 59

Tabelle 26 Quelle: Lamprecht Manfred, Moussalli Herve, Ledinski Gerhard, Leschnik Bettina, Schlagenhaut Axel, Koestenberger Martin, Polt Guenther, Cvirn Gerhard, Effects of a single bout of walking exercise on blood coagulation parameters in obese women, J Appl Physiol 115, April 25, 2013,Seite 59

1 Einleitung

1.1 *Körperliche Aktivität beeinflusst die Gerinnung*

Den meisten Menschen ist sicherlich bekannt, dass der Extremfall der absoluten Immobilisation, wie z.B. das lange Sitzen bei Langstreckenflügen oder die Immobilisation nach einer Beinverletzung, die Blutgerinnung aktiviert und zu einer erhöhten Thromboseneigung führen kann.^{1,2}

Wie sieht es allerdings im anderen Extremfall des Ausdauersports, wie z.B. während eines Marathonlaufs, aus? Bereits Ende des 18. Jahrhunderts machte John Hunter die Beobachtung, dass das Blut zu Tode gehetzter Tiere nicht gerann.¹ Etwa hundert Jahre später begannen Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen diesem Phänomen näher auf den Grund zu gehen.¹

Die bisherigen Studien lieferten allerdings widersprüchliche Ergebnisse.¹⁻⁴ Auf der einen Seite soll Ausdauersport die Hämostase vermindern, weshalb er auch zur Prävention und Rehabilitation kardiovaskulärer Erkrankungen genutzt wird.¹⁻⁴ Auf der anderen Seite gibt es die Behauptung, dass Ausdauertraining ebenso die Blutgerinnung anregt und zu einem erhöhten Risiko dieser Erkrankungen führt.¹⁻⁴

Erst kürzlich warf der plötzliche Herztod des ehemaligen, französischen Profi-Triathleten Laurent Vidal diesbezüglich einige Fragen auf.⁶

Bei der Frage, ob Ausdauersport nun die Hämostase anregt oder hemmt, soll die Intensität der Belastung einen wesentlichen Einflussfaktor darstellen.¹⁻⁴ Während moderates Training nur die Fibrinolyse aktiviert, aktiviert intensives Training sowohl die Fibrinolyse, als auch die Gerinnungskaskade.^{1,3} Auch die Anzahl und Aktivität der Thrombozyten soll sehr stark von der Intensität der Belastung abhängen.^{2,4}

Die Antwort auf diese Frage und welche Mechanismen genau hinter diesem Phänomen stecken, soll im Rahmen dieser Diplomarbeit geklärt werden. Zunächst soll darauf eingegangen werden, wie die Hämostase im menschlichen Körper abläuft.

Man unterscheidet eine primäre und eine sekundäre Hämostase.^{7, 8} Während die primäre von den Thrombozyten und den Endothelzellen ausgelöst wird, versteht man unter sekundäre Hämostase das plasmatische Geschehen.^{7, 8}

Die Fibrinolyse löst das gebildete Blutgerinnsel wieder auf und stellt somit den Gegenspieler der Gerinnung dar.^{7, 8}

1.2 Gerinnungskaskade

Die Gerinnungskaskade besteht aus einer Reihe von Plasmafaktoren, welche im Falle einer Gefäßverletzung anhand einer Kettenreaktion ein Fibrinnetz bilden, welches das Gefäßleck abdichten soll.^{7, 8} Dieser Prozess wird sekundäre Hämostase genannt.^{7, 8}

Mit Ausnahme des ionisierten Calciums (Ca^{2+} , Faktor IV) sind die Gerinnungsfaktoren allesamt in der Leber gebildete Proteine, welche in inaktiver Form im Blutplasma zirkulieren.⁸ Die Bildung der Faktoren II, VII, IX und X ist zudem Vitamin K abhängig.^{7, 8} Dieses Vitamin unterstützt die posttranslationale γ -Carboxylierung des Glutamatrests des Gerinnungsfaktors, welcher dadurch in der Lage ist, mithilfe von ionisiertem Calcium an die negativ geladenen Phospholipide zu binden.⁷

Bei der Aktivierung der Gerinnungskaskade wird ein Extrinsisches (exogenes System) von einem Intrinsischen System (endogenes System) unterschieden.^{7, 8} Beide Systeme weisen eine gemeinsame Endstrecke auf.⁸ In Abbildung 1 sind beide Reaktionswege grafisch dargestellt.

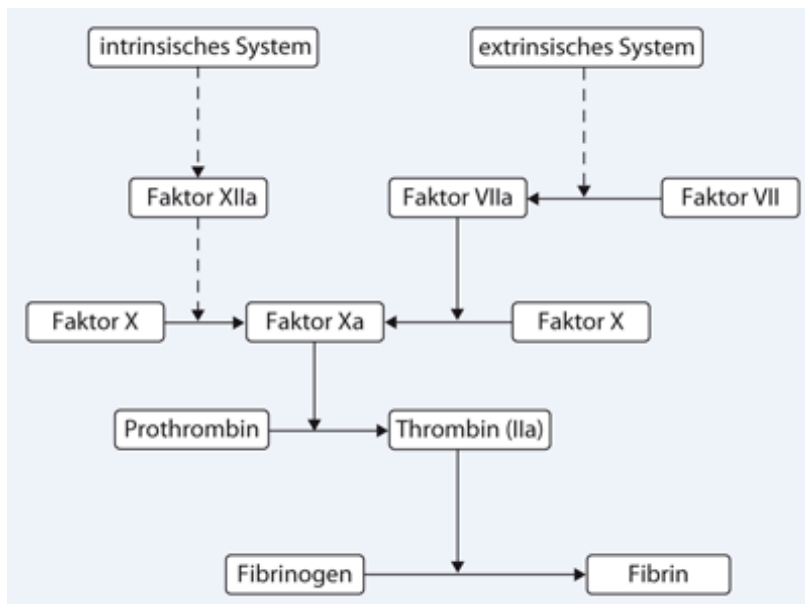


Abbildung 1: Schematischer Ablauf der Gerinnungskaskade

1.2.1 Das Extrinsische System (exogene System)

Die Extrinsische Aktivierung erfolgt durch den Kontakt des in der Gefäßwand vorhandenen Gewebefaktor (tissue factor, TF) mit dem im Blut zirkulierenden Faktors VII, welcher dadurch zu Faktor VIIa aktiviert wird.^{7, 8} Faktor VIIa ist der einzige, der z.T. bereits in aktivierter Form im Blutplasma auftritt und ist somit der Auslöser der Kettenreaktion.⁷ Der Gewebefaktor wird normalerweise von den Endothelzellen verdeckt und hat somit keinen Kontakt zum Blut.⁷

Tritt jedoch ein Gefäßdefekt auf, kann Faktor VIIa an den Gewebefaktor binden. Gemeinsam mit dem ionisierten Calcium und den negativ geladenen Phospholipiden der Zellmembran bilden sie den sogenannten Aktivierungskomplex, welcher den Faktor X aktiviert.^{7, 8}

Der aktivierte Faktor Xa bildet wiederum mit ionisiertem Calcium, dem Phospholipid und dem Faktor V als Co-Faktor die Prothrombinase.⁷

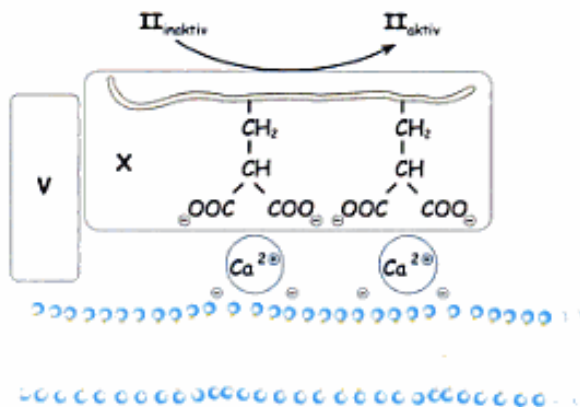


Abbildung 2: Aufbau der Prothrombinase

Die Prothrombinase katalysiert die Reaktion von Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin (Faktor IIa).⁷ Das Thrombin spaltet vom wasserlöslichen Fibrinogen Monomere ab und aktiviert auch gleichzeitig den Faktor XIII.⁷ Der aktivierte Faktor XIIIa baut aus den freien Fibrinmonomeren ein vernetztes Fibrinpolymer auf, in das auch Erythrozyten eingelagert werden.⁷ Dieser Komplex wird auch roter Thrombus genannt.⁸

1.2.2 Das Intrinsische System (endogene System)

Das Intrinsische System wird durch den Kontakt von Faktor XII an Fremdoberflächen aktiviert.⁸ Der aktivierte Faktor XIIa aktiviert den Faktor XI, der wiederum den Faktor IX aktiviert.⁷ Die aktivierte Form des Faktors IX bildet wiederum mit dem Faktor VIII als Co-Faktor den sogenannten Tenasekomplex, welcher den Faktor X aktiviert.⁷ Der weitere Reaktionsweg des Intrinsischen Systems entspricht dem des Extrinsischen Systems.⁷

Der Aktivierungskomplex des Extrinsischen Systems aktiviert ebenfalls den Tenasekomplex, weshalb das Intrinsische System auch als Verstärkerschleife des Extrinsischen Systems gilt.⁷ Da Patienten und Patientinnen mit einem Faktor-XII-Mangel keine vermehrte Blutungsneigung aufweisen, gilt die Kontaktaktivierung durch den Faktor XII als Relikt aus der Vergangenheit, das mittlerweile keine entscheidende Rolle mehr spielt.^{7,8}

1.3 Fibrinolyse

Die Fibrinolyse ist der Gegenspieler der Gerinnung und löst ein gebildetes Blutgerinnsel binnen weniger Tage wieder auf.^{7,8}

Die entscheidende Rolle in der Fibrinolyse übernimmt das Plasmin, eine Serinprotease, dessen inaktive Vorstufe, das Plasminogen, in der Leber gebildet wird.⁷ In seiner aktiven Form zerschneidet das Plasmin ein vernetztes Fibrinpolymer in D-Dimere und E-Fragmente – wie in Abbildung 3 schematisch dargestellt.⁷ D-Dimere können im Labor als Messgröße für eine stattgefundene Fibrinolyse genutzt werden.⁷

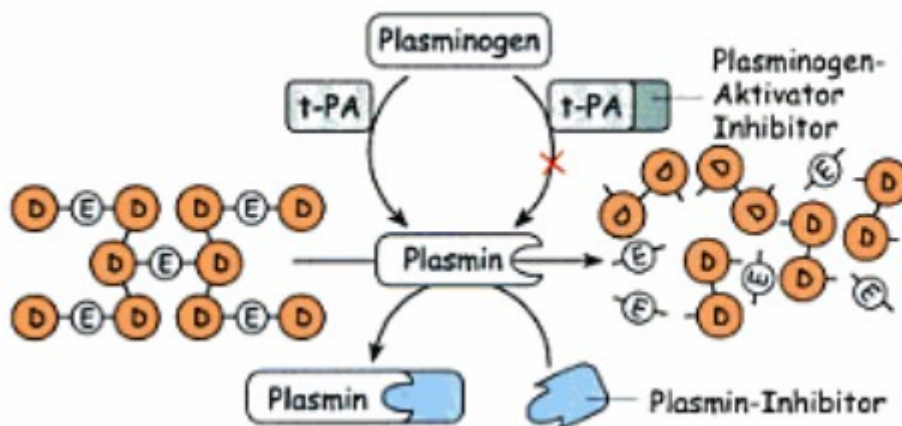


Abbildung 3: Schema der Funktion des Plasmins

Da die Fibrinolyse nur zu bestimmten Zeitpunkten stattfinden soll, wird die Aktivität des Plasmins durch verschiedene Faktoren angeregt und gehemmt.^{7,8}

Der wichtigste Aktivator ist der Gewebe-Plasminogen-Aktivator (tissue type plasminogen activator, t-PA), welcher primär von den Endothelzellen ausgeschüttet wird.⁷ Dieses Glykoprotein bindet an das Fibrin, wartet dort auf ein Plasminogen und wandelt es, wie in Abbildung 3 dargestellt, in Plasmin um.⁷

Ein weiterer Aktivator ist die Urokinase, die primär nicht im Blut, sondern in verschiedensten Geweben vorhanden ist.⁷ In erster Linie wird sie im Bindegewebe gebildet.⁷ Hohe Konzentrationen der Urokinase können vor allem im Harn nachgewiesen werden, weshalb das Enzym auch seinen Namen erhielt.⁷

Auf der anderen Seite gibt es Inhibitoren, welche die Fibrinolyse hemmen.⁷ Hierbei unterscheidet man zwischen Plasmin-Inhibitoren, welche die Aktivität des Plasmin neutralisieren und Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren, welche die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin verhindern.⁷ In Abbildung 3 ist die Funktion beider Arten von Inhibitoren grafisch dargestellt.

Der Plasmin-Inhibitor ist ein in der Leber gebildetes Protein, das sich an freies Plasmin bindet und es außer Funktion setzt.⁷ Daher kann nur an Fibrin gebundenes Plasmin im Blut längerfristig überleben.⁷

Die Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren (PAI) verhindern die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin, indem sie die Wirkung von t-PA und Urokinase außer Kraft setzen.⁷ Der wichtigste Inhibitor ist PAI-1, welcher von den Endothelzellen gebildet wird und sowohl den t-PA und als auch die Urokinase hemmt.⁷ PAI-2 hemmt vor allem die Urokinase und ist hauptsächlich während der Schwangerschaft nachzuweisen.⁷

1.4 **Thrombozytenfunktion**

Die Thrombozyten, auch Blutplättchen genannt, sind die kleinsten im Blut zirkulierenden Zellen.⁷ Ihre Aufgabe ist es, das Gefäß intakt zu halten und Schäden an den Gefäßwänden zu reparieren.⁹ Sobald ein Gefäßschaden auftritt, decken die Blutplättchen das Leck ab und leiten die sekundäre Hämostase ein, um große Blutverluste zu verhindern.⁹

1.4.1 **Eigenschaften und Differenzierung der Thrombozyten**

Die Thrombozyten entstehen im Knochenmark aus den Fortsätzen der polyploiden Megakaryozyten, haben einen Durchmesser von 1–4 μm bei einer Dicke von 0,5–1 μm und eine durchschnittliche Lebensdauer von 5–11 Tagen.⁹ Die Blutplättchen werden wie die Erythrozyten nicht als vollwertige Zellen angesehen, da sie keinen Zellkern besitzen.⁹

Die Reifung der Thrombozyten wird Thrombopoese genannt und erfolgt, wie die Entstehung der meisten Blutzellen, im Knochenmark.⁹ Der wichtigste Mediator der Thrombopoese ist neben Interleukin-3 das Thrombopoetin, welches in der Leber entsteht.⁹ Während einer Entzündung regt das Interleukin-6 die Thrombopoetinproduktion an und führt somit zu einer erhöhten Thrombozytenzahl (Thrombozytose).⁹ Eine Synthesestörung der Leber, z.B. durch eine Leberzirrhose, verringert die Thrombopoetinproduktion und somit die Thrombozytenzahl (Thrombozytopenie).⁹

Die normale Thrombozytenzahl im Blut beträgt 150 000–350 000/ μl .⁹



Abbildung 4: Aktivierter Thrombozyt im Rasterelektronenmikroskop

1.4.2 Adhäsion der Thrombozyten

In einem intakten Gefäßsystem schwimmen die Thrombozyten endothelnah am Außenrand des Blutstromes.^{7,9} Zusätzlich wird ihre Aktivität noch durch die Substanzen Prostazyklin (PGI₂) und Stickstoffmonoxid (NO), welche von den Endothelzellen ausgeschüttet werden, gehemmt.^{7,8}

Sobald es zu einem Defekt in der Gefäßwand kommt, können die Blutplättchen mit ihren GPIa/IIa-Rezeptoren an den Kollagenfibrillen der freigelegten subendothelialen Matrix binden, um das Loch in der Gefäßwand zu verschließen^{7,8}

Nachdem der Thrombus, vor allem an Stellen mit großen Scherkräften, leicht losgerissen werden kann, schütten die Endothelzellen zusätzlich den von-Willebrand-Faktor (vWF), der für eine bessere Bindung der Blutplättchen sorgt, aus.^{7,9} Dieses in den Weibel-Palade-Körpern der Endothelzellen gespeicherte Protein wird im Falle eines Gefäßdefekts in die Blutbahn abgegeben.^{7,9} Nachdem der von-Willebrand-Faktor sich an die subendotheliale Matrix gebunden hat, entfaltet er sich und legt weitere Bindungsstellen frei, an denen die Thrombozyten mit ihrem GPIb/IX-Komplex binden können.^{7,9}

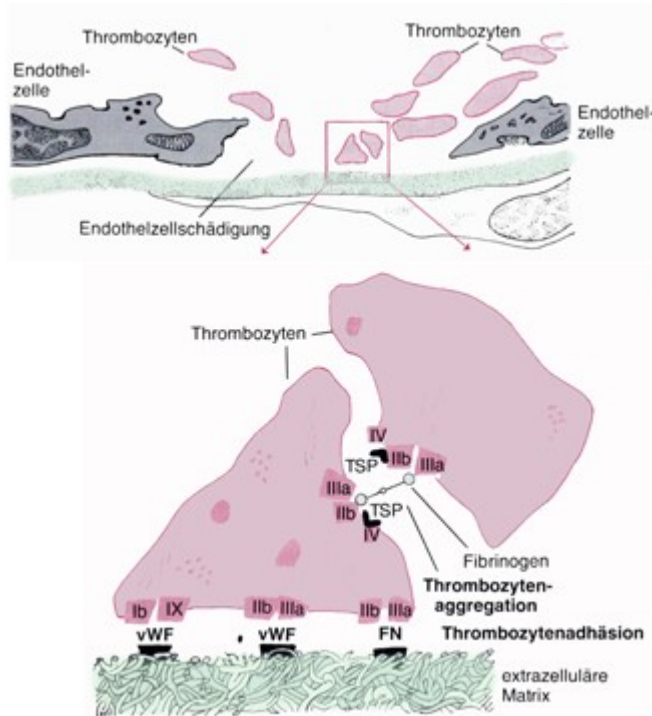


Abbildung 5: Bindung eines Thrombozyten an der subendothelialen Matrix

1.4.3 Aktivierung der Thrombozyten

Nach der Adhäsion der Thrombozyten an die subendotheliale Matrix werden sie aktiviert.^{7, 8} Dabei verformen sich die Plättchen zu Pseudopodien, einer kugelförmigen Gestalt mit Fortsätzen und klappen gleichzeitig die gerinnungsaktiven Phospholipide ihrer Membrinnenseite nach außen.^{7, 9}

Außerdem schütten die Blutplättchen ihre Granula aus, welche wichtige Botenstoffe zur Einleitung weiterer Prozesse der Thrombozytenaggregation, der Blutgerinnung und der Wundheilung beinhalten.^{7, 9} Zu den wichtigsten Substanzen der Granula zählen Serotonin und Thromboxan A₂, welche eine Vasokonstriktion bewirken, sowie Adenosindiphosphat (ADP) und der plättchenaktivierende Faktor (PAF), die zur Aktivierung weiterer Plättchen beitragen.⁹ Die ebenfalls ausgeschütteten Proteine Fibronectin, vWF und Fibrinogen verstärken die Thrombozytenadhäsion und spielen eine wesentliche Rolle bei der anschließenden Thrombozytenaggregation.⁹

1.4.4 Aggregation der Thrombozyten

Als letzter Schritt der primären Hämostase erfolgt die Thrombozytenaggregation, bei dem die Plättchen untereinander in Wechselwirkung treten und einen Plättchenthrombus, auch weißer Thrombus oder Pfropf genannt, bilden.^{7, 9}

Hierbei binden die aktivierten Thrombozyten mit ihren GPIIb/IIIa-Rezeptoren an multimerische Proteine, wie Fibrinogen und vWF, und bilden ein Thrombozytenaggregat.^{7, 9}

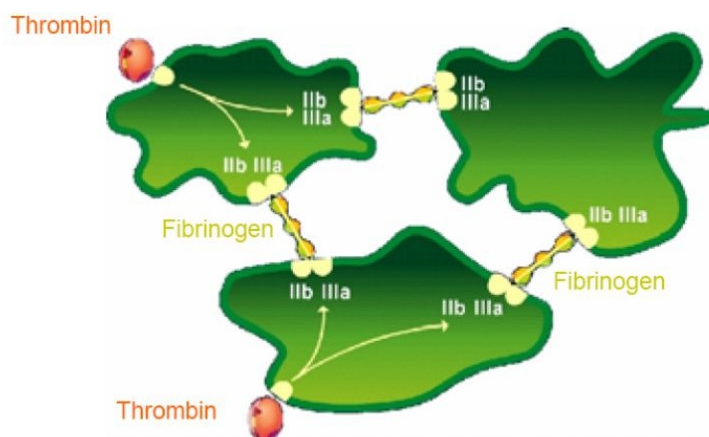


Abbildung 6: Thrombozytenaggregation

1.5 Endothel (Scherkräfte, NO-Produktion)

Das Endothel bildet gemeinsam mit der subendothelialen Matrix die innerste Schicht der Gefäßwand (Intima) und hat die Aufgabe, eine Barriere zwischen Blut und Gewebe zu bilden.^{7, 8} Seine Barrierefunktion beruht auf dem Prinzip der selektiven Permeabilität, die großmolekulare und wasserlösliche Substanzen nur begrenzt passieren lässt.¹⁵

Die Endothelzellen spielen auch eine wichtige Rolle in der Regelung des Gefäßtonus.^{7, 15} Während die Ausschüttung von Endothelin eine Vasokonstriktion hervorruft, führt die Freisetzung von PGI₂ und NO zu einer Vasodilatation und hemmt gleichzeitig auch die Adhäsion und Aktivierung der Thrombozyten, um eine spontane Thrombenbildung zu verhindern.^{7, 8} Außerdem kann das Endothel die Aktivität von Thrombin und somit auch das plasmatische Gerinnungssystem inhibieren, indem es seine Oberfläche mit dem Polysaccharid Heparansulfat bedeckt, das die Aktivität von Antithrombin stark erhöhen kann.⁷

Im Fall eines Gefäßwanddefekts entfallen beide Hemmmechanismen.^{7, 8} Gleichzeitig wird durch Ausschüttung von Endothelin eine Vasokonstriktion hervorgerufen, die den Blutfluss im verletzten Gefäß vermindern soll.⁷

1.5.1 Scherkräfte und ihre Wirkung auf das Endothel

Das Endothel ist, vor allem bei erhöhtem Blutfluss, immer wieder strömungsbedingten Scherkräften ausgesetzt.¹⁴ Diese Scherkräfte entstehen zum einen durch den transmuralen Druck (P_{tm}), welche der Differenz zwischen dem Innendruck (P_i) und dem Außendruck (P_e) vom Gefäß entspricht und mit dem Blutvolumen ansteigt.¹³

$$P_{tm} = P_i - P_e$$

Zum anderen entstehen die Scherkräfte durch die Reibung an den Gefäßwänden, welche unmittelbar mit dem Strömungswiderstand (R) zusammenhängt.¹³ Dieser ist von der Viskosität (η) des Blutes sowie von der Länge (l) und vom Radius (r) des Gefäßes abhängig.¹³

$$R = \frac{8}{\pi} * \eta * \frac{l}{r^4}$$

Strömungsbedingte Scherkräfte können aus diesem Grund durch eine Gefäßerweiterung reduziert werden, da diese sowohl den transmuralen Druck als auch den Strömungswiderstand senkt.^{13, 14} Deshalb regen Scherkräfte das Endothel zur NO-Produktion an, wodurch

eine Vasodilatation herbeigeführt wird.¹⁴ Allerdings funktioniert dieser Mechanismus nur bei intaktem Endothel.¹⁴

Um den Scherkräften besser standhalten zu können, besitzen die Endothelzellen zusätzlich an ihrer Innenseite sogenannte Stressfasern.¹² Diese sind parallel zum Blutstrom angeordnete Aktinfilament-Bündel, die untereinander durch kontraktile Myosin-II-Aggregate querverbunden sind.¹²

1.5.2 NO-Produktion

NO wird in den Endothelzellen vom Enzym endotheliale-Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) produziert.¹¹ Als Vasodilatator hat es die Aufgabe, den Blutfluss in bestimmten Organen zu erhöhen und es hemmt außerdem die Aktivität der Blutplättchen.¹⁰ Die Freisetzung von NO kann durch äußere Einflüsse, z.B. durch das vegetative Nervensystem oder das Hormonsystem, auf das Endothel stimuliert werden.¹⁰ Auch Scherkräfte, die auf das Endothel wirken, steigern die NO-Produktion.¹²

In den Gefäßmuskelzellen selbst erhöht das Stickstoffmonoxid den cGMP (zyklisches Guanosin-Monophosphat) -Spiegel, welche über die Proteinkinase G die Myosin-leichte-Kette-Phosphatase aktiviert.¹⁰ Dieses Enzym dephosphoryliert das Myosin, was letztendlich die Vasodilatation herbeiführt.¹⁰ Dem NO wird außerdem eine gefäßschützende Wirkung nachgesagt.¹¹

Allerdings benötigt die eNOS, um NO zu produzieren, Tetrahydrobiopterin (BH₄) als Koenzym.¹¹ Kommt es im Endothel zu einem BH₄-Mangel, wird die eNOS entkoppelt und stellt statt Stickstoffmonoxid das gefäßschädigende Superoxid her.¹¹ Der vom Superoxid verursachte oxidative Stress begünstigt arteriosklerotische Veränderungen in der Gefäßwand.¹¹ Außerdem reagiert Superoxid mit Stickstoffmonoxid zu Peroxynitrit, das wiederum BH₄ abbaut.¹¹

1.6 Regulation der Hämostase

Da übermäßige Aktivität der Hämostase schwerwiegende klinische Folgen, wie Thrombosen und Infarkte, mit sich bringen würde, unterliegt ihre Aktivität mehreren Regulationsmechanismen, wie dem Prostazyklin-Thromboxan-System, dem Antithrombin-Heparansulfat-System oder dem Protein-C-System.⁷ Die meisten gerinnungshemmenden Medikamente greifen auch in eines dieser Regulationssysteme ein.⁷

1.6.1 Prostazyklin-Thromboxan-System

Das Prostazyklin-Thromboxan-System ist ein Regulationsmechanismus, der in die primäre Hämostase eingreift und die Aktivität der Thrombozyten regelt.⁷ Die zentrale Rolle in diesem System spielt das Enzym Cyclooxygenase-I (COX-I), welches Arachidonsäure in Prostaglandin H₂ (PGH₂) umwandelt.⁷ PGH₂ wird wiederum im Endothel und in den Thrombozyten in PGI₂ bzw. Thromboxan (TXA₂) umgewandelt.⁷

Prostazyklin wirkt vasodilatorisch und hemmt gleichzeitig die Aktivierung und Adhäsion der Blutplättchen.^{7,9} Im Falle eines Gefäßdefekts weichen die Endothelzellen zur Seite und die hemmende Wirkung entfällt.^{7,9} Thromboxan hingegen wird von den aktivierten Thrombozyten ausgeschüttet und wirkt als Gegenspieler von Prostazyklin.⁷ Es leitet eine Vasokonstriktion ein und fördert die Thrombozytenaggregation.⁷

Medikamentös kann in das Prostazyklin-Thromboxan-System mithilfe der Acetylsalicylsäure (Aspirin[®], Thrombo-ASS[®]), welche die Cyclooxygenase irreversibel hemmt, eingegriffen werden.⁷ Dieser Mechanismus hat am Anfang zwar keinerlei Auswirkungen auf die Hämostase, allerdings können die Blutplättchen, da sie keinen Zellkern und kein Genom besitzen, im Gegensatz zu den Endothelzellen die Cyclooxygenase nicht sofort nachbilden.⁷ Daher kann bis zur Produktion neuer Thrombozyten nur das hemmende Prostazyklin und nicht das stimulierende Thromboxan ausgeschüttet werden.⁷

1.6.2 Antithrombin-Heparansulfat-System

Das Plasmaprotein Antithrombin wird in der Leber hergestellt und gilt als der wichtigste Gerinnungshemmstoff im menschlichen Körper.⁷ Es gehört in die Familie der Serinproteasemoleküle (Serpine) und inaktiviert Faktor Xa und Thrombin.⁷

Da die Reaktion von Antithrombin allerdings sehr langsam abläuft, wird das vom Endothel produzierte Polysaccharid Heparansulfat als Co-Faktor benötigt.⁷ Die Bindung von Antithrombin an das Heparansulfat bewirkt eine Konformationsänderung des Antithrombins, welche die Inaktivierung von Faktor Xa erst ermöglicht.⁷ Um auch Thrombin zu inaktivieren, muss neben dem Antithrombin zusätzlich auch das Thrombin an das Heparansulfat gebunden werden.⁷

In der Heparintherapie wird zwischen einem unfraktionierten und einem fraktionierten oder niedermolekularen Heparin unterschieden.⁷ Während unfraktioniertes Heparin Faktor Xa und Thrombin hemmen kann, hemmt fraktioniertes Heparin hauptsächlich Faktor Xa.⁷

1.6.3 Protein-C-System

Protein-C ist die Vorstufe des aktiven Protein-C (APC), wird in der Leber gebildet und hat die Aufgabe, die Bildung von Thrombin zu kontrollieren.⁷ Als Co-Faktor benötigt das Protein-C das ebenfalls in der Leber gebildete Protein-S.⁷ Da Protein-C und Protein-S Vitamin-K-abhängig sind, kann eine gerinnungshemmende Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten anfangs zu einer erhöhten Thromboseneigung führen.⁷

Die Aktivierung von Protein-C erfolgt durch gerinnungsaktive Phospholipide, welche an der Oberfläche von Endothel und Thrombozyten zu finden sind und durch das Protein Thrombomodulin, das in der Membran der Endothelzellen vorhanden ist.⁷ Bindet sich das Thrombin an das Thrombomodulin, ändert sich seine Substratspezifität und es ist nicht mehr in der Lage, Fibrinogen, Blutplättchen oder die Faktoren V, VIII und XI zu aktivieren.⁷ Gleichzeitig erfolgt aber die Aktivierung von Protein-C zu APC.⁷

Das aktivierte Protein-C kann nun mithilfe von Protein-S und Kalzium als Co-Faktoren an die gerinnungsaktiven Phospholipide der Thrombozyten und des Endothels binden und die aktiven Formen der Faktoren V und VIII wieder inaktivieren.⁷

2 Material und Methoden

2.1 Welche Belastungstests gibt es?

Die körperliche Leistungsfähigkeit einer Person lässt sich am besten mittels Ergometrie ermitteln.¹⁵⁻¹⁸ Diese Methode ermöglicht es, eine vorgegebene Belastung immer unter gleichen Bedingungen durchzuführen und deren Resultate objektiv einzuschätzen.¹⁸

Als Trainingsgeräte sind hierbei der Fahrradergometer oder das Laufband bestens geeignet, wobei beiden Belastungsmethoden bestimmte Vor- und Nachteile mit sich bringen.¹⁸ Die wichtigsten Unterschiede zwischen Fahrrad- und Laufbandergometrie werden später noch genauer erwähnt. Alternativ eignet sich noch, insbesondere für Personen mit eingeschränkter Gehfähigkeit, ein Drehkurbelergometer, bei welchem mit den Armen gekurbelt werden kann.¹⁵

Während der Ergometrie können mittels geeigneter Geräte wahlweise Blutdruck, Herzfrequenz, Atemgase und EKG protokolliert werden.¹⁶ Blut lässt sich am besten kapillär aus dem Ohrläppchen abnehmen.¹⁶

Ein weiterer Belastungstest ist der sogenannte Feldtest, bei welchem vorgegebene Leistungen nicht im Labor, sondern auf einem Sportplatz durchgeführt werden.¹⁹ Im Gegensatz zur Ergometrie können die Leistungsparameter bei dieser Methode nicht kontinuierlich aufgezeichnet werden, sondern müssen in den Unterbrechungen zwischen den Belastungen gemessen werden.¹⁹

Einige standardisierte Belastungsprotokolle des Feldtests sind der Walking-Test, der 6-Minuten-Geh-Test, der Steptest und der IPN-Test (Vier-Stufen-Test).¹⁵

Während der Proband oder die Probandin beim Walking-Test eine 2km lange, flache Gehstrecke in möglichst kurzer Zeit zurücklegen soll, gilt es beim 6-Minuten-Gehtest in der vorgegebenen Zeit eine möglichst große Distanz zurückzulegen.^{20, 21} Beim Steptest wird nach dreiminütiger, aerober Belastung die Zeit gemessen, bis sich die Herzfrequenz wieder normalisiert hat und beim IPN-Test werden, ähnlich wie bei der Ergometrie, mehrere Belastungen in aufsteigenden Leistungsstufen durchgeführt.^{23, 24}

Ein weiterer Belastungstest ist der Isokinetische Test, bei dem, im Unterschied zu den meisten anderen Testverfahren, von Beginn an mit maximaler Leistung gefahren wird.^{15, 24}

Nach etwa einer Minute pendelt sich die Leistung auf einem über die Testdauer konstantem Niveau ein, welches als Critical Power bezeichnet wird und den wesentlichen Parameter der Leistungsbeurteilung darstellt.²⁴

2.1.1 Unterschiede zwischen Fahrrad- und Laufbandergometrie

Bei Sportlern und Sportlerinnen ist es normalerweise sinnvoll, einen Belastungstest mit möglichst ähnlicher Anforderung wie die von ihm oder ihr ausgeübte Sportart auszuwählen.¹⁷ Läufer und Läuferinnen werden beispielweise vorzüglich auf Laufband-, Radfahrer und Radfahrerinnen auf Fahrradergometern getestet.¹⁷

A. Schuh et al. haben 1993 in einer Studie an 27 gesunden Testpersonen die Unterschiede zwischen Fahrrad- und Laufbandergometrie untersucht.¹⁷

Die Probanden und Probandinnen wurden unter submaximaler Belastung jeweils drei Minuten am Fahrrad- und am Laufergometer getestet, wobei die Leistung standardisiert in 0,33W/kg-Schritten gesteigert wurde.¹⁷ Das Hauptaugenmerk wurde auf die Herzfrequenz und den Laktat Spiegel gelegt.¹⁷

Während der Laufbandergometrie waren bei der gleichen Belastungsstufe Herzfrequenz und Sauerstoffbedarf des Myokards signifikant höher, der Laktat Spiegel bei der gleichen Herzfrequenz allerdings signifikant niedriger als bei der Fahrradergometrie.¹⁷

Diese Ergebnisse zeigen bei der Laufbandergometrie eine wesentlich spätere muskuläre Erschöpfung und somit auch ein späteres Erreichen der anaeroben Schwelle.¹⁷ Jedoch zeigt die Laufbandergometrie eine frühere und stärkere kardiale Erschöpfung als die Fahrradergometrie.¹⁷

2.1.2 Bestimmen der maximalen Leistungsfähigkeit mittels Ergometrie

Die maximale Leistungsfähigkeit wird normalerweise mittels eines Stufentests am Fahrrad- oder Laufbandergometer bestimmt.^{15, 16} Um ein brauchbares Ergebnis zu erhalten, sollte das Belastungsprotokoll auf die Leistungsfähigkeit der Testperson abgestimmt werden.¹⁶ Im Idealfall sollte in 8–12 Minuten eine maximale Auslastung erfolgen.¹⁶ Untersuchungen mit einer Belastungsdauer unter acht Minuten führen zu keiner vollständigen kardiopulmonalen Auslastung, Belastungen von längerer Dauer bringen keinen zusätzlichen Informationsgewinn und können außerdem zum vorzeitigen Abbruch aufgrund muskulärer Erschöpfung führen.¹⁶

Die Leistungssteigerungen sollten im Idealfall in eher kurzen Zeitintervallen um eher geringere Leistungsstufen erfolgen, da abrupte Belastungszunahmen vom Probanden oder der Probandin meistens subjektiv schlechter toleriert werden.¹⁶ Außerdem ermöglicht diese Variante eine bessere leistungsdiagnostische Auswertung.¹⁶ Tabelle 1 stellt je nach erwartetem Leistungsniveau die optimale Startbelastung und die optimale Leistungssteigerung dar.¹⁶

Erwartete Maximalbelastung	Belastungsprotokoll	Start- und Erholungsbelastung
min. 240W	20W/min	40W
min. 180W	15W/min	30W
min. 150W	12W/min	24W
min. 120W	10W/min	20W
min. 90W	7W/min	14W
unter 70W	5W/min	10W

Tabelle 1: Optimale Startbelastung sowie optimale Leistungssteigerung in Abhängigkeit vom Leistungsniveau

Thomas Hilberg et al. haben 2007 die Leistungsfähigkeit ihrer Testpersonen am Fahrradergometer überprüft.² Ausgehend von 50W wurde die Leistung alle drei Minuten um 25W erhöht, bis die individuelle anaerobe Schwelle (IAT) erreicht war.² Während der Belastung wurden die Sauerstoffaufnahme (VO_2) und die Laktatkonzentration im Blut gemessen.²

Die IAT entspricht dem Leistungsniveau, bei dem die oxidative Kapazität der Muskulatur ausbelastet ist. Darüber hinaus kann zusätzlich Energie nur noch anaerob bereitgestellt werden.²⁵

Bei der Fahrradergometrie sollte während des Belastungstests die Drehzahl möglichst konstant gehalten werden und die Leistung mithilfe des Widerstands erhöht werden.¹⁶ Am Laufband kann entweder die Geschwindigkeit gesteigert oder bei konstantem Tempo der Steigungswinkel variiert werden.^{16, 17} Da der Läufer oder die Läuferin zusätzlich Hubarbeit gegen das eigene Körpergewicht verrichten muss, sollte die Leistung bei der Laufbandergometrie in Watt pro Kilogramm angegeben werden, um vergleichbare Werte zu erhalten.¹⁷

2.1.3 Belastungstest zur Überprüfung der Thrombozytenfunktion

In den meisten Studien, welche die Auswirkungen körperlicher Aktivität auf die Blutgerinnung untersuchten, wurde die Ergometrie als Belastungstest bevorzugt.¹⁻⁴ Dabei wurde je ein Leistungstest unter submaximaler (80% IAT) und unter maximaler Belastung (100% IAT), entweder auf dem Fahrradergometer oder dem Laufband, durchgeführt.¹⁻⁴

Thomas Hilberg et al. ließen beispielsweise die Testpersonen zuerst 60min bei submaximaler Belastung (80% IAT) und eine Woche später 45–60min bei maximaler Belastung (100% IAT) auf dem Fahrradergometer fahren.²

C. Weiss und P. Bärtsch ließen die Probanden und Probandinnen je eine Stunde unter submaximaler (80% IAT, 82% der maximalen Herzfrequenz, 68% VO₂max) und unter maximaler Belastung (100% IAT, 94% der maximalen Herzfrequenz, 83% VO₂max) auf dem Laufband laufen.¹

2.2 Wie misst man die Trainingsintensität?

Die individuelle Trainingsintensität eines Sportlers oder einer Sportlerin lässt sich durch viele verschiedene Größen messen.²⁵⁻³⁰ Die relevantesten sind der Laktatspiegel im Blut, die Herzfrequenz, sowie die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max).²⁵⁻³⁰

Anhand des Laktatspiegels im venösen Blut lassen sich drei Phasen der Energiebereitstellung in der beanspruchten Muskulatur unterscheiden: eine aerobe, eine aerob-anaerobe und eine anaerobe Phase.²⁸ Die Grenzwerte zwischen den Phasen werden als aerobe (LTP1) und anaerobe Schwelle (LTP2, IAT) bezeichnet.²⁸

Die VO₂max gilt als der wahrscheinlich wichtigste Parameter der Ausdauerfähigkeit eines Menschen, da er ab einer bestimmten Belastung, dem sogenannten „Level off“, nicht mehr gesteigert werden kann und somit die Grenze der aeroben Energiebereitstellung darstellt.²⁹ ³⁰ VO₂max wird daher auch als Bruttokriterium der metabolischen Leistungsfähigkeit bezeichnet.^{29, 30}

Die Herzfrequenz ist der wichtigste Parameter der Ausbelastung des Herz-Kreislauf-Systems und zeigt einen linearen Zusammenhang mit der Trainingsintensität.²⁷ Da die Schwellenwerte je nach Alter und Trainingszustand sehr stark schwanken, ist die Herzfrequenz eher nur zur Trainingssteuerung, jedoch weniger zur Leistungsdiagnostik geeignet.²⁷

2.2.1 Laktat

Laktat ist das Salz der Milchsäure, die als Endprodukt der anaeroben Glykolyse in bereits dissoziierter Form (Laktat⁻ + H⁺-Ion) entsteht.³¹

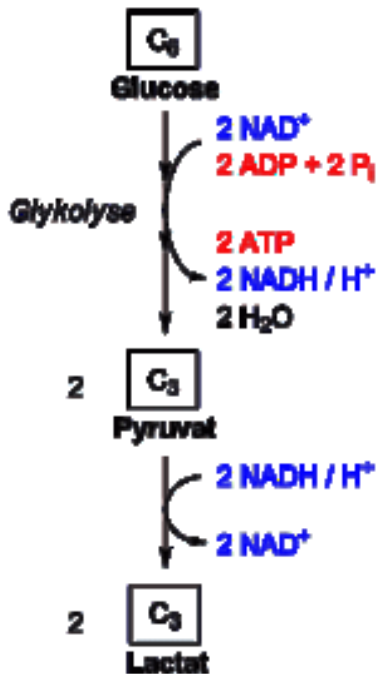


Abbildung 7: Anaerobe Glykolyse

Anders als meist angenommen führt nicht das Laktat, sondern die Wasserstoffionen (H⁺-Ionen) zu einer metabolischen Azidose, welche sowohl schmerzhaft als auch leistungsmindernd ist, da für die Muskelkontraktion nötige Enzyme im sauren Milieu gehemmt werden.³¹ Nachdem Laktat ein Anion ist, wirkt es als Puffer sogar der Übersäuerung entgegen.³¹ Es eignet sich jedoch auch gut als indirekter Marker für eine metabolische Azidose.³¹

Das Laktat wird anschließend, falls es die Muskelfaser nicht mehr selbst verstoffwechseln kann, über den Cori-Zyklus, wie in Abbildung 8 dargestellt, abgebaut.⁴⁴

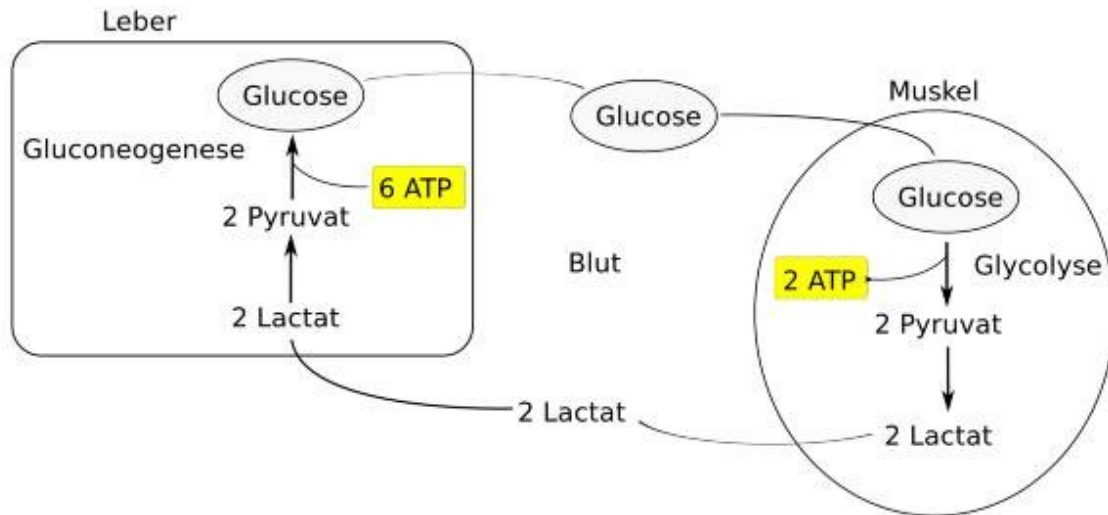


Abbildung 8: Cori-Zyklus schematisch

Im Cori-Zyklus gelangt das Laktat über den Blutweg zur Leber, wo es mithilfe der Laktat-Dehydrogenase (LDH) zu Pyruvat verstoffwechselt wird.⁴⁴ Das Pyruvat kann wiederum zur Energiegewinnung in die Gluconeogenese eingeschleust und zu Glucose metabolisiert werden.⁴⁴

Anhand der Laktat-Konzentration im Blut lassen sich, wie in Abbildung 9 dargestellt, drei Phasen der Energiebereitstellung im Muskel unterscheiden.^{28,31}

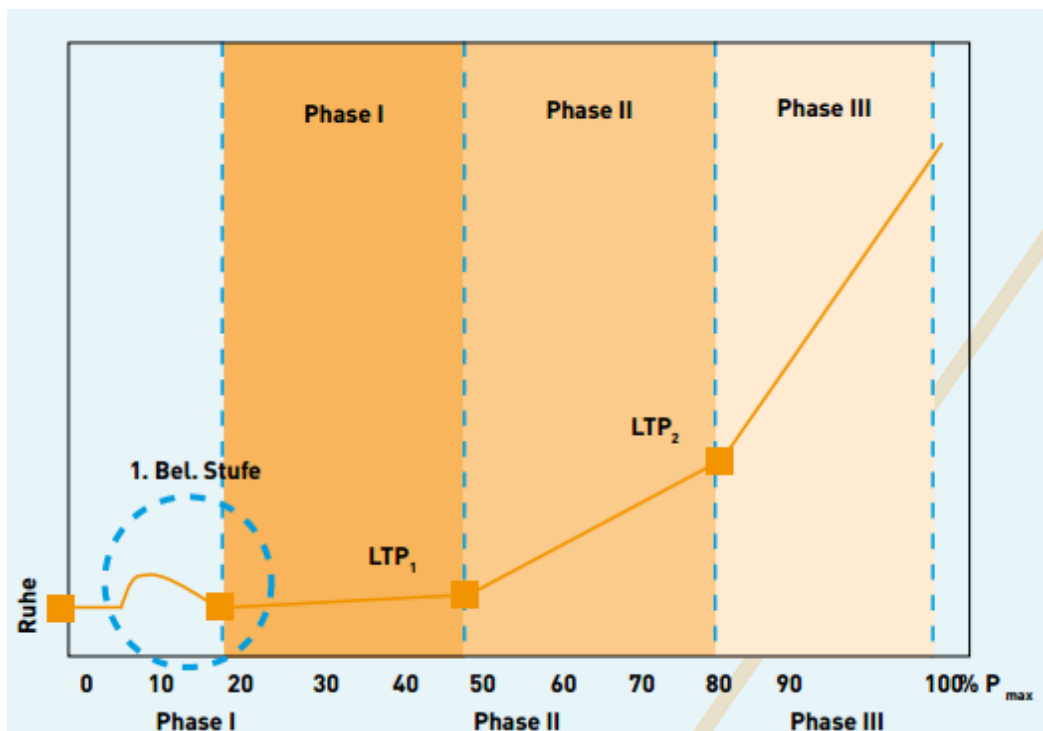


Abbildung 9: Verlauf der Laktatkurve mit den drei Phasen der Energiebereitstellung

In Phase I: wird die Energie vorzugsweise aus dem aeroben Stoffwechsel gewonnen, weshalb diese Phase auch als aerobe Phase bezeichnet wird.¹⁶ Der anaerobe Stoffwechsel ist zwar auch aktiv, das entstandene Laktat kann jedoch in den Mitochondrien derselben Muskelfaser abgebaut werden und ist somit nicht oder nur gering im Blut nachweisbar.²⁸

In Phase II: reicht die oxidative Kapazität der beanspruchten Muskulatur zur Verstoffwechslung des Laktats nicht mehr aus, weshalb es über den Blutweg zu anderen Organen transportiert werden muss, um dort abgebaut zu werden.²⁸ Die Phase II wird auch als aerob-anaerobe Übergangsphase bezeichnet.¹⁶

Der Übergang zwischen Phase I und II wird als erster Laktat-Turning-Point (LTP1) oder aerobe Schwelle bezeichnet und ist durch eine zunehmende Steigung in der Laktatkurve ersichtlich.^{16, 28, 31} Der Laktatspiegel am LTP1 beträgt in der Regel, wie in vielen Belastungsprotokollen angenommen, 2mmol/l.³²

In Phase III: reicht die oxidative Kapazität des gesamten Körpers nicht mehr für den Abbau des entstandenen Laktats aus, weshalb es zu einem exponentiellen Anstieg im Blut kommt.^{28, 31} Da die Muskulatur nun ihre Versorgung primär aus dem anaeroben Stoffwechsel bezieht, wird die Phase III auch als anaerobe Phase bezeichnet.¹⁶

Der Übergang zwischen Phase II und III wird als zweiter Laktat-Turning-Point (LTP2) oder anaerobe Schwelle bezeichnet und entspricht in etwa der gleichen Belastung wie der Heart-Rate-Turning-Point (HRTP) und die VO_2max .^{28, 31, 32} Der Laktatspiegel am LTP2 beträgt durchschnittlich 4mmol/l, kann allerdings je nach Trainingszustand und maximaler Sauerstoffkapazität höher oder niedriger sein.³²

Die große Schwankungsbreite des Laktatspiegels an LTP1 und 2 stellt den großen Nachteil der Leistungsbestimmung anhand des Laktatspiegels dar. Die in den meisten Belastungsprotokollen angenommenen 2 bzw. 4mmol/l sind genau genommen nur Durchschnittswerte.³²

2.2.2 Maximale Sauerstoffkapazität (VO_2max)

Die maximale Sauerstoffkapazität ist die Menge an Sauerstoff, welche die Arbeitsmuskulatur maximal aufnehmen kann und somit für den aeroben Stoffwechsel zur Verfügung steht.^{29, 30} Darüber hinaus kann der Körper Energie nur noch anaerob bereitstellen, weshalb VO_2max auch als Bruttokriterium für die Ausdauerleistungsfähigkeit bezeichnet wird.^{29, 30}

Gemessen wird die Sauerstoffaufnahme mittels Spirometrie, wobei der Rampentest, bei dem die Belastung kontinuierlich gesteigert wird, bessere Ergebnisse liefert, als der in Kapitel 2.1 erwähnte Stufentest.^{29, 30}

Die Sauerstoffaufnahme steigt zuerst linear mit der Intensität an.^{29, 30} Sobald die maximale Sauerstoffkapazität erreicht ist, flacht die Kurve ab, da die Aufnahme nun nicht mehr gesteigert werden kann.^{29, 30} Dieser Punkt wird auch Levelling-off oder True-Plateau genannt.²⁹

Die maximale Sauerstoffkapazität ist von

- der Sauerstoffzufuhr (Atmung)
- dem Sauerstofftransport (Herz-Kreislauf-System)
- der Sauerstoffverwertung (Muskelzelle)

abhängig.³⁰

Sauerstoffzufuhr:

Die Sauerstoffzufuhr gibt an, wie viele Liter Sauerstoff von der Lunge über die Atmung maximal aufgenommen werden können.³⁰ Da sie durch die Gesamtoberfläche der Alveolen anatomisch vorgegeben ist, kann die Sauerstoffzufuhr nicht durch Training gesteigert, sondern nur durch diverse Lungenschädigungen (Tabakkonsum, Lungenerkrankungen, usw.) reduziert werden.³⁰

Nachdem nur ein Bruchteil des Sauerstoffs in den Alveolen tatsächlich ins Blut aufgenommen werden kann, hat die Sauerstoffzufuhr der Atmung nur wenig Einfluss auf die VO_2max .³⁰ Sie stellt jedoch die absolute Obergrenze der maximalen Sauerstoffkapazität dar.³⁰

Sauerstofftransport:

Der Sauerstofftransport stellt den Transport des Sauerstoffs im Blut zur Arbeitsmuskulatur dar.³¹ Er ist zum einen von der Anzahl der roten Blutkörperchen, welche den Sauerstoff im Blut transportieren, und zum anderen vom Herzminutenvolumen (HMV), dem Produkt aus Herzfrequenz und Schlagvolumen, abhängig.³⁰

Während sich das Herzminutenvolumen durch Training steigern lässt, kann eine Steigerung der Erythrozytenzahl primär nur durch Blutdoping oder in geringem Maß durch Höherentraining erreicht werden.³⁰

Sauerstoffverwertung:

Der von den Erythrozyten freigegebene Sauerstoff aus den Kapillaren wird von den Muskelfasern, die den Sauerstoff anschließend zur aeroben Energiegewinnung in den Mitochondrien benötigen, aufgenommen.³⁰ Ausdauertraining kann durch belastungsbedingte Blutdruckerhöhung die Bildung neuer Kapillaren anregen und dadurch die Durchblutung und die Sauerstoffaufnahme im Muskel steigern.³⁰

Auch die Mitochondriendichte hat einen wesentlichen Einfluss auf die Sauerstoffaufnahme der Arbeitsmuskulatur und kann ebenfalls durch Ausdauertraining gesteigert werden.³⁰

Die maximale Sauerstoffkapazität ist somit größtenteils genetisch vorgegeben und kann durch Ausdauertraining nur um 20 bis maximal 50% gesteigert werden.³⁰ Aus diesem Grund erfüllt auch nicht jeder Mensch die körperlichen Voraussetzungen für den Ausdauersport.³⁰ Während die VO_{2max} Untrainierter in der Regel maximal 40ml/min/kg beträgt, erreichen Spitzensportler und Spitzensportlerinnen bis zu 90ml/min/kg.³⁰ Hobbysportler und Hobbysportlerinnen bewegen sich meistens zwischen 50 und 60ml/min/kg.³⁰

2.2.3 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz ist der wahrscheinlich wichtigste Parameter der Belastung des Herz-Kreislauf-Systems und zeigt einen linearen Zusammenhang mit der Trainingsintensität.²⁷ Weitere wichtige Parameter des Herz-Kreislauf-Systems sind das Schlagvolumen und das Herzminutenvolumen (Herzfrequenz * Schlagvolumen), welche beide durch Training gesteigert werden können.²⁷ Da das Herz bei gutem Trainingszustand mit einem Schlag mehr Blut befördern kann, sinkt auch die Herzfrequenz mit gutem Trainingszustand.²⁷

Die Herzfrequenz-Gerade wird in der Regel durch zwei Ausgangspunkte definiert: dem Ruhepuls und dem Maximalpuls.²⁷

Der Ruhepuls entspricht der Herzfrequenz beim morgendlichen Aufwachen und liegt normalerweise zwischen 60 und 80 Schlägen in der Minute.²⁷ Im Alter und durch Training sinkt der Ruhepuls.²⁷

Der Maximalpuls entspricht der Herzfrequenz bei maximaler Belastung der Arbeitsmuskulatur und wird mit der Formel $220 - \text{Lebensalter}$ angenommen.²⁷ Da dies nur ein durchschnittlicher Schätzwert ist, sollte der Maximalpuls mithilfe eines Belastungstests bestimmt werden.²⁷

In Abhängigkeit vom Maximalpuls (max. HF) lassen sich, wie in Tabelle 2 dargestellt, fünf Herzfrequenzzonen einteilen, nach welchen trainiert werden sollte.

60–65% der max. HF	Regeneration
65–75% der max. HF	Fettverbrennungszone
75–85% der max. HF	aerobes Training / Fitnesszone
85–90% der max. HF	anaerobes Training
>90% der max. HF	maximales Training

Tabelle 2: die fünf Herzfrequenzzonen (abhängig vom Maximalpuls)

Eine neuere, genauere Methode der Leistungsdiagnostik mittels der Herzfrequenz ist der Coconi-Test.²⁶ Dieser Belastungstest ist nach dem italienischen Radfahrer Francesco Coconi benannt, der erkannte, dass die Herzfrequenzkurve, wie in Abbildung 10 dargestellt, auf Höhe der IAT abknickt und die Herzfrequenz von nun an geringer ansteigt.²⁶ Dieser Deflexionspunkt wird auch Coconi-Schwelle oder HRTP genannt.²⁶

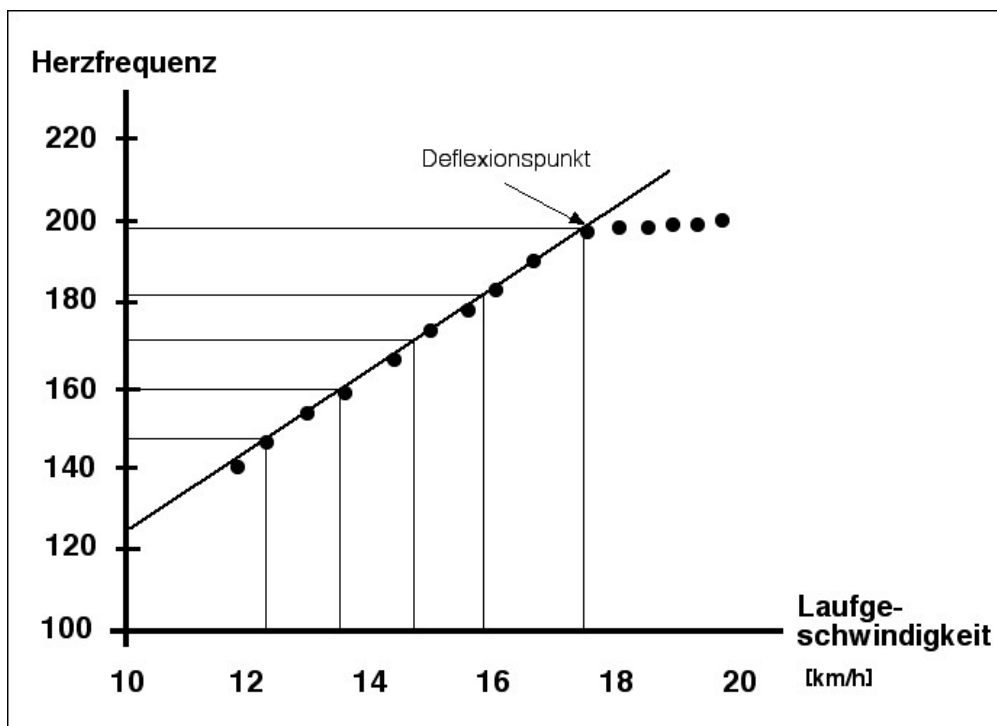


Abbildung 10: Herzfrequenz gegenüber der Laufgeschwindigkeit

Die Trainingsbereiche werden hier in Abhängigkeit des HRTP bestimmt.²⁶

Da die Herzfrequenz von vielen verschiedenen Faktoren, vor allem vom Alter und vom Trainingszustand, abhängt, ist es sehr schwer, normierte Grenzwerte festzulegen.²⁷ Diese müssten für jeden Probanden und jede Probandin individuell festgelegt werden und sind zwischen den Personen nicht wirklich vergleichbar.²⁷ Aus diesem Grund eignet sich die Herzfrequenz zwar gut als Parameter für die Trainingssteuerung, allerdings kaum für die Leistungsdiagnostik.²⁷

2.3 **Plättchenfunktion**

Als erster Parameter wird meistens die Thrombozytenzahl bestimmt.³⁴ Sie kann im EDTA-Blut mittels Durchflusszytometrie oder einer Zählkammer unter dem Mikroskop bestimmt werden und gehört zu den Standardgrößen des Blutbilds.³⁴

Mit der Durchflusszytometrie lassen sich außerdem noch andere Eigenschaften wie z.B. Form, Struktur oder Färbung der Blutplättchen bestimmen.³⁵

Die Thrombozytenaggregation lässt sich mithilfe der Thrombozytenaggregometrie untersuchen.^{33, 36} Hierbei unterscheidet man zwei Verfahren: die Lichttransmissionsaggregometrie nach Born im plättchenreichen Plasma und die Impedanzaggregometrie nach Cardinal im Vollblut.³⁶

Die Plättchenfunktion kann außerdem noch mit dem Rumpel-Leede-Test oder der Blutungszeit überprüft werden.^{38, 39}

2.3.1 **Thrombozytenzahl**

Die Thrombozytenzahl kann entweder automatisch mittels Durchflusszytometrie oder unter dem Mikroskop mithilfe einer Zählkammer bestimmt werden.³⁴

Normalerweise hat der Mensch zwischen 150 000 und 300 000 Thrombozyten/ml Blut.³⁴ Während eine zu niedrige Thrombozytenzahl, auch Thrombozytopenie genannt, eine vermehrte Blutungsneigung mit sich bringt, steigert eine erhöhte Thrombozytenzahl, welche auch als Thrombozytose bezeichnet wird, das Thromboserisiko.³⁹

2.3.1.1 **Durchflusszytometrie**

Bei der Durchflusszytometrie fließen die Zellen einzeln an einem Lichtstrahl oder einer elektrischen Spannung vorbei und erzeugen je nach Struktur, Form und Größe unterschiedliche Effekte, welche zur Unterscheidung der Zellen genutzt werden.^{34, 35}

In den Blutlaboren wird die Durchflusszytometrie hauptsächlich zur Bestimmung des Blutbilds genutzt.³⁴ Hierbei reichen bereits 2ml EDTA zur Bestimmung der Thrombozytenzahl aus.³⁴

Der schematische Aufbau, wie in Abbildung 11 dargestellt, basiert auf einem Mikrokanal, durch den die Probe aus einer Messküvette eingesaugt wird.³⁵ Die Zellen werden nun einzeln durch den Messbereich eines Laserstrahls geführt und die entstehenden Streulichter und Fluoreszenzsignale von einem Detektor ausgewertet.³⁵

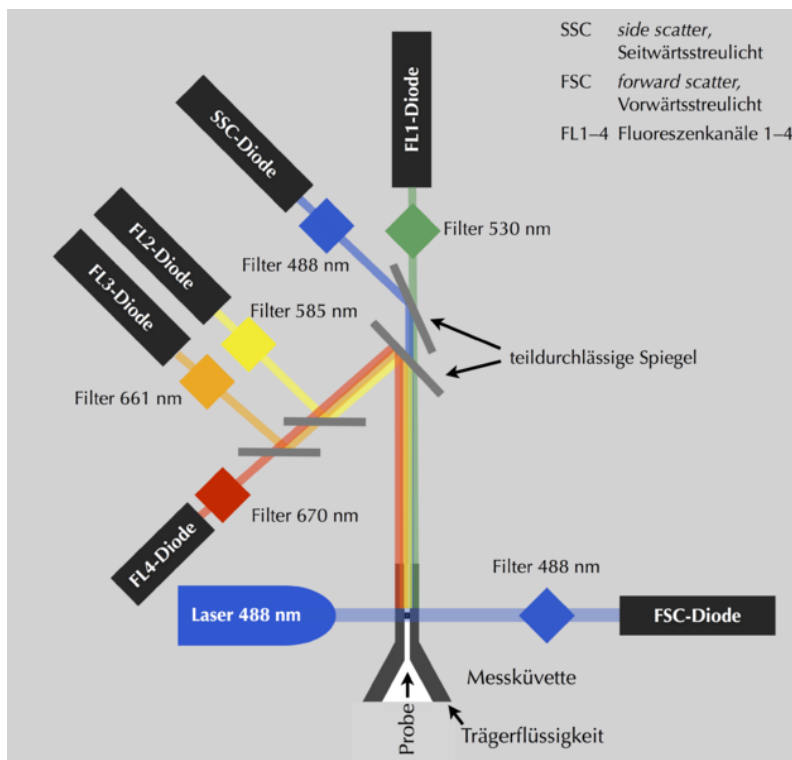


Abbildung 11: Schematischer Aufbau eines Durchflusszytometers

Die Menge des gestreuten Lichts ist direkt proportional zur Größe und Komplexität der Zelle.³⁵ Das Vorwärtsstreulicht (FSC = Forward Scatter) ist ein Maß für die Beugung im flachen Winkel des Lichts und hängt vom Volumen der Zelle ab.³⁵ Das Seitwärtsstreulicht (SSC = Side Scatter) ist ein Maß für die Brechung im rechten Winkel und hängt von Granularität, Größe und Struktur des Zellkerns und der Menge an Vesikel ab.³⁵

Des Weiteren kann das Durchflusszytometer auch von der Zelle emittierte Fluoreszenzfarben messen.³⁵ Beispielsweise kann man mithilfe fluoreszierender Antikörper gegen bestimmte Proteine die Zellen nach ihren Membranproteinen unterscheiden.³⁵

Der Flusssortierer, auch FACS (fluorescence-activated cell sorting) genannt, kann die Zellen anschließend anhand der gemessenen Fluoreszenzmuster in verschiedene Reagenzgefäße sortieren.³⁵

2.3.1.2 Zählkammer

Die Zählkammer ist eine ca. 5mm dicke Glasplatte mit besonderer Oberfläche, wie in Abbildung 12 dargestellt und dient der lichtmikroskopischen Quantifizierung von Zellen.^{42, 43}



Abbildung 12: Neubauer-Zählkammer

Durch das Auflegen der Deckplatte wird ein Zwischenraum mit definierter Höhe geschaffen.^{42, 43} Die Probe wird seitlich der Deckplatte aufgetragen und durch die Kapillarkraft in den Zwischenraum gesaugt.^{42, 43} Mithilfe des Zählgitters können die Zellen nun unter einem Lichtmikroskop quantifiziert und ihre Anzahl je nach Volumeinheit berechnet werden.^{42, 43}

In der Regel wird die Neubauer-Zählkammer verwendet.^{42, 43} Ihr Zählgitter ist in 3*3 Quadrate zu je 1mm Kantenlänge unterteilt.^{42, 43}

2.3.2 Thrombozyten-Aggregometrie

Die Thrombozytenaggregometrie ist eine Labormethode zur Messung der Thrombozytenfunktion.^{33, 36}

Grundsätzlich gibt es zwei verschiedene Testmethoden:^{33, 36}

- Die Lichttransmissionsaggregometrie nach Born^{33, 36}
- Die Impedanzaggregometrie nach Cardinal^{33, 36}

In der Regel wird die Thrombozytenaggregometrie eingesetzt, um Thrombozyten-Funktionsstörungen zu diagnostizieren und die Wirkung von Plättchenhemmern zu überprüfen.^{33, 36}

2.3.2.1 Lichttransmissionsaggregometrie nach Born

Die Lichttransmissionsaggregometrie ist eine Methode zur Überprüfung der Thrombozytenfunktion, welche 1963 von Born entwickelt wurde.^{36, 37} Hierbei wird die Thrombozytenaggregation anhand der Trübung vom plättchenreichen Plasma gemessen.^{36, 37}

Um den Born-Test durchzuführen, muss zunächst plättchenreiches Plasma durch Zentrifugieren von Vollblut mit niedriger G-Zahl hergestellt werden.³⁶ Zusätzlich wird der Probe noch 3,8% Natriumzitrat zur Verhinderung der Blutgerinnung beigemischt.³⁶ Abbildung 13 zeigt plättchenreiches Plasma vor und nach der Aggregation.³⁶

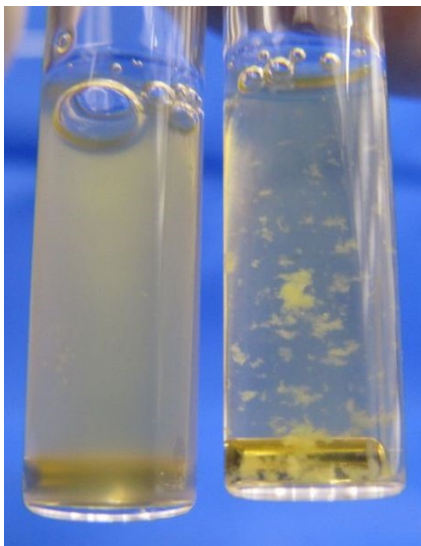


Abbildung 13: Plättchenreiches Plasma vor (links) und nach (rechts) der Thrombozytenaggregation

Anschließend wird das plättchenreiche Plasma in eine lichtdurchlässige Küvette überführt und die Transmission, wie in Abbildung 14 dargestellt, mithilfe eines Lichtstrahls gemessen.³⁶

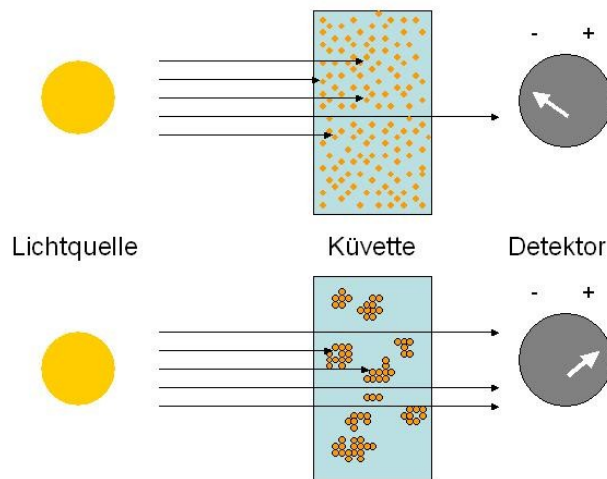


Abbildung 14: Lichttransmissionsaggregometrie schematisch

Durch die Zugabe plättchenaktivierender Agonisten, wie z.B. Adenosindiphosphat (ADP), Adrenalin (Epinephrin) oder Kollagen, wird die Thrombozytenaggregation eingeleitet.^{36, 37} Mit zunehmender Aggregatbildung lässt das plättchenreiche Plasma nach und nach mehr Licht durch und die gemessene Transmission steigt.^{36, 37} In Abbildung 15 ist der Verlauf der Transmissionskurve dargestellt, wobei 1 die Zugabe des Agonisten, 2 die allmählich zunehmende Aggregatbildung und 3 das Erreichen der Plateau-Phase, nach maximaler Aggregation, kennzeichnet.³⁶

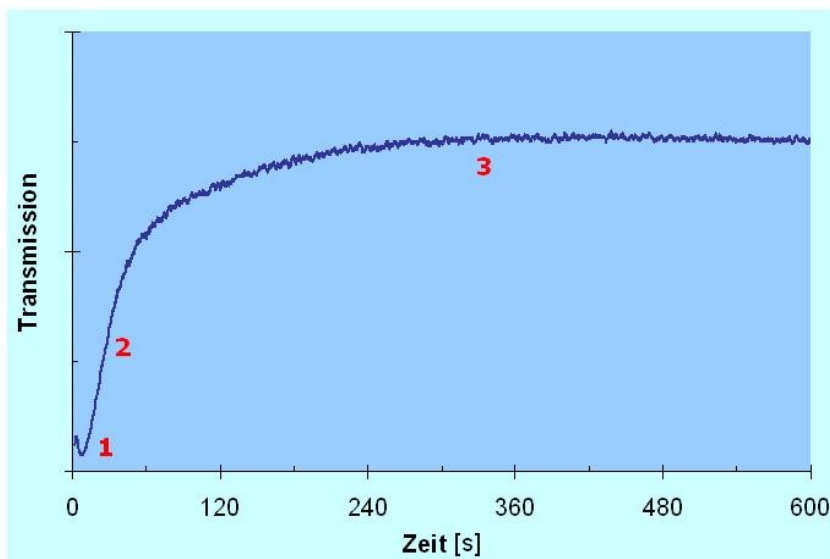


Abbildung 15: Verlauf der Transmissionskurve

2.3.2.2 Impedanzaggregometrie nach Cardinal

Impedanzaggregometrie wurde 1980 von Cardinal und Flow vorgestellt und hat gegenüber der Transmissionsaggregometrie den Vorteil, dass die Thrombozytenfunktion direkt aus dem Vollblut bestimmt werden kann und daher kein plättchenreiches Plasma gewonnen werden muss.^{33,36} Für die Untersuchung genügen in der Regel 300–500µl Blut.^{33,36}

Als Impedanz bezeichnet man den elektrischen Widerstand im Wechselstromkreis, welcher direkt proportional zur Aggregation ist und in diesem Verfahren gemessen wird.³³

Die Messung erfolgt prinzipiell über zwei Elektroden, welche, wie in Abbildung 16 dargestellt, in die Blutprobe eingetaucht werden.³³ Sobald der Strom über die Elektroden läuft, lagern sich die Blutplättchen aufgrund ihrer negativen Ladung auf den Elektroden an, verringern den Stromfluss und erhöhen somit die Impedanz, bis diese sich auf einem konstanten Niveau einpendelt.³⁶

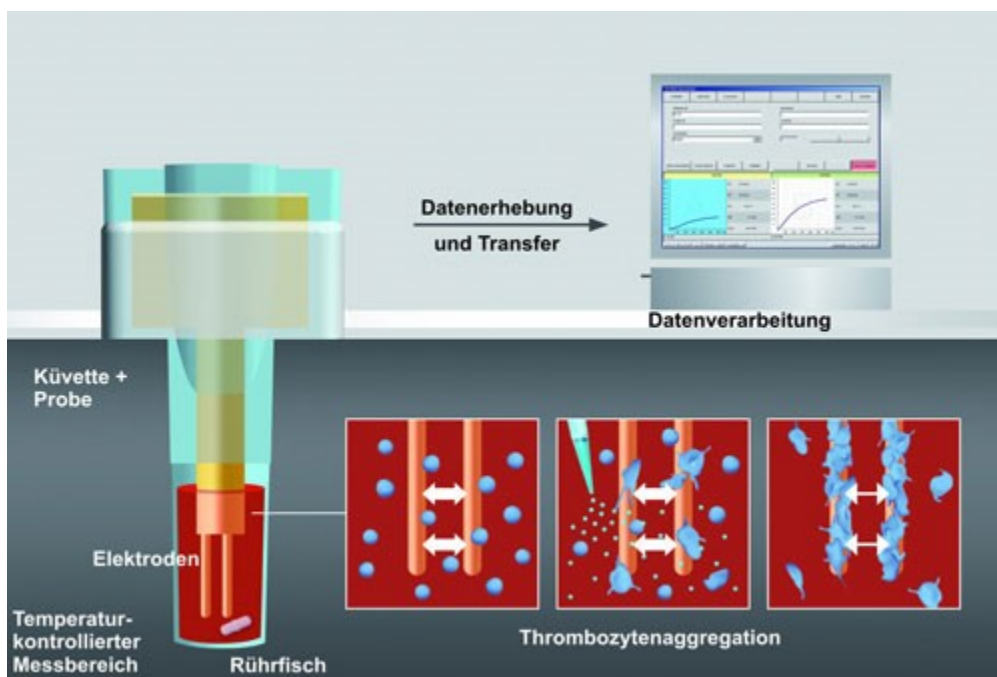


Abbildung 16: Impedanzaggregometrie schematisch

Nun werden der Probe plättchenaktivierende Agonisten, wie Thrombin Receptor Activating Peptide (TRAP-6) oder Adenosindiphosphat (ADP), beigemischt, um die Plättchenaggregation auszulösen.³³ Aufgrund der Aggregatbildung lagern sich weitere Thrombozyten an den Elektroden an und die Impedanz steigt.³³

Das Ergebnis wird, wie in Abbildung 17 dargestellt, anhand der drei Parameter Amplitude nach 6min (A6), Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) und maximale Steigung (MS) angegeben.⁴⁰

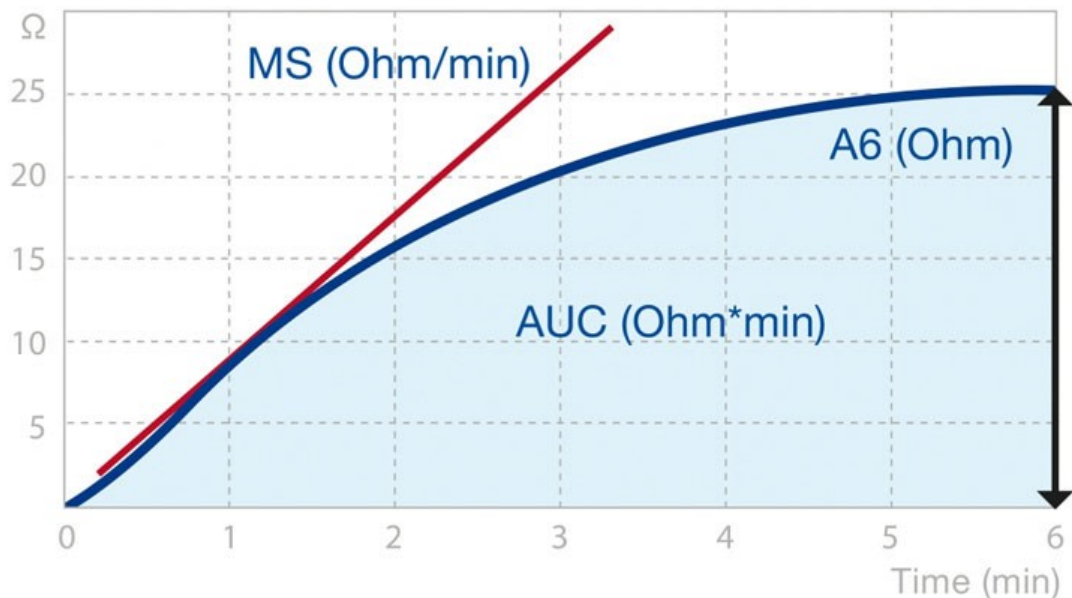


Abbildung 17: Kurve der Impedanzanalyse

Die A6 gibt die gemessene Impedanz nach 6min an und gilt als Ausmaß für die Thrombozytenaggregation.⁴⁰ Die Einheit der A6 ist Ohm.⁴⁰

Die MS wird in Ohm/min angegeben und ist ein Maß für die Aggregationsrate.⁴⁰

Die AUC hat die Einheit Ohm*min und gibt Auskunft über die gesamte Thrombozytenaggregation.⁴⁰

2.3.2.3 Multiple Elektroden Aggregometrie

Die Multiple Elektroden Aggregometrie (MEA, Multiple Electrode Aggregometry), auch Multiplate[®]-Aggregometrie genannt, ist eine Erweiterung der Impedanzaggregometrie, dessen Messung auf dem gleichen physikalischen Prinzip basiert.^{33, 41}

Im Unterschied zum klassischen Impedanzaggregometer besitzt das Multiplate[®]-Aggregometer vier Elektroden, die in voneinander unabhängigen Messeinheiten untergebracht sind.^{33, 41} Dies bietet die Möglichkeit die Messung für mehrere plättchenaktivierende Agonisten parallel durchzuführen, um beispielsweise einen geeigneten Thrombozytenhemmer für den Patienten oder die Patientin zu finden.^{33, 41}

In der Regel werden, wie in Abbildung 18 dargestellt, drei Gruppen von Plättchenhemmern getestet:

- Cyclooxygenasehemmer, wie Acetylsalicylsäure (Aspirin[®], Thrombo-ASS[®]), mithilfe des ASPI-Tests durch Zugabe von Arachidonsäure
- ADP- ADP-P2Y12-Rezeptorhemmer, wie Prasugrel, Colipdogrel und Ticlopidin, mithilfe des ADP-Tests
- GPIIb/IIIa-Rezeptorhemmer, wie Abciximab und Tirofiban, mithilfe des TRAP-Tests⁴¹

Außerdem wird der TRAP-6-Aktivator als Negativ-Kontrolle eingesetzt.⁴¹

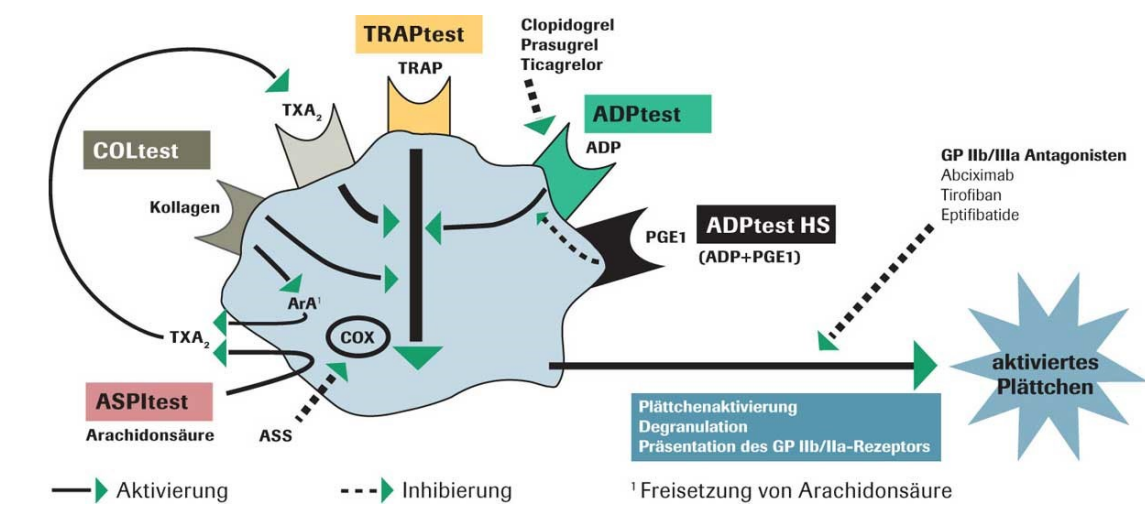


Abbildung 18: Unterschiedliche Wirkmechanismen der Plättchenhemmer

In Abbildung 19 sind die erwarteten Testergebnisse nach bestimmter Medikation dargestellt.⁴¹

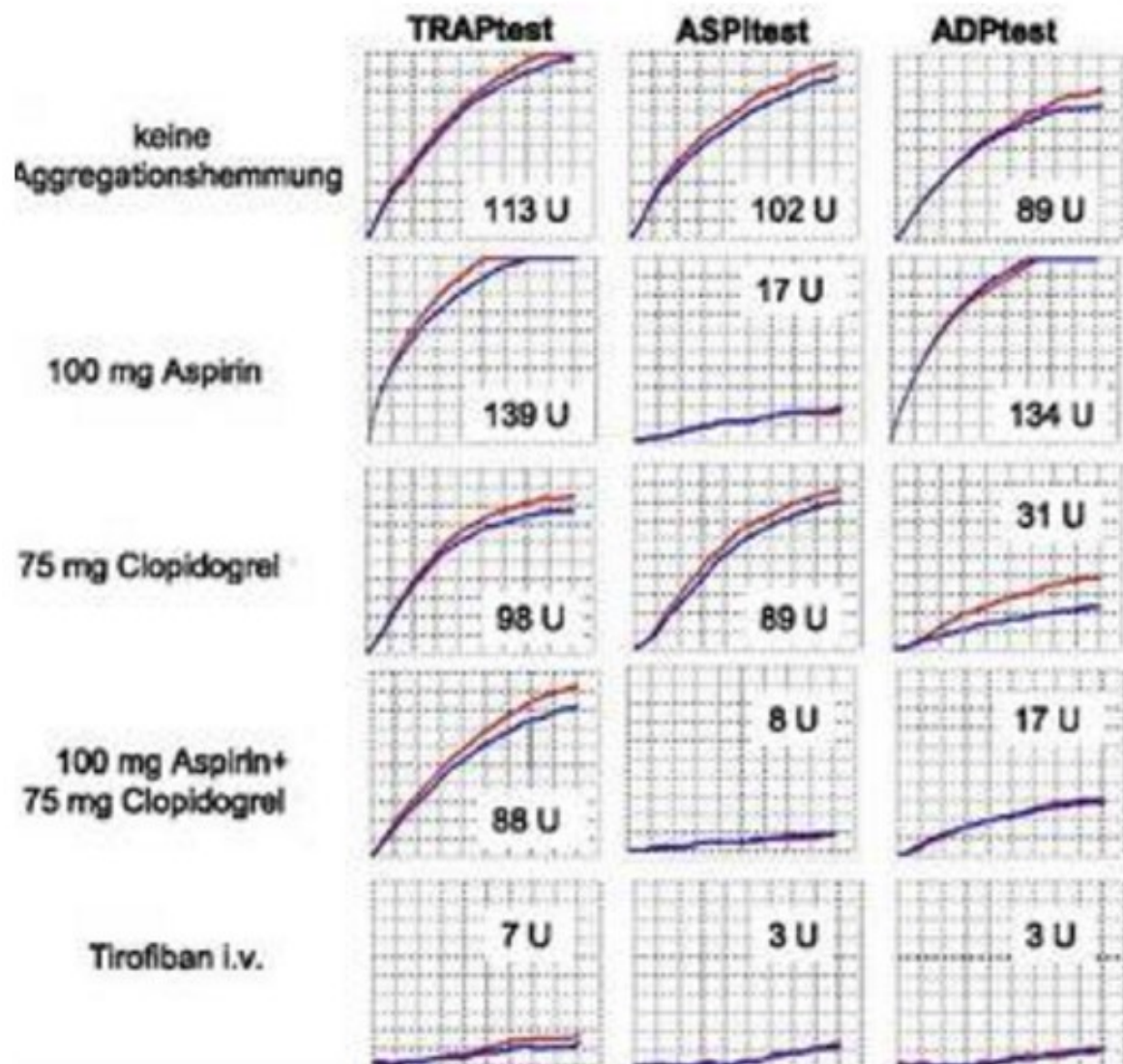


Abbildung 19: Testergebnisse der Multiplate® -Aggregometrie nach bestimmter Medikation

Die von der Aggregation ausgelöste Impedanz wird vom Gerät in Aggregation Units (AU) angegeben.³³ Multipliziert mit der Zeit erhält man die AUC in der Einheit AU*min.³³ Da die Fläche unter der Kurve oft sehr großen Werten entspricht, gibt das Multiplate®-Aggregometer die AUC in Units (U) an.³³ Eine Unit ist als 10 AU*min definiert.³¹

2.3.3 Rumpel-Leede-Test

Der Rumpel-Leede-Test ist eine der ältesten Methoden zur Überprüfung der Thrombozytenfunktion.³⁸ Dieses Verfahren ist nach ihren Entdeckern Theodor Rumpel und Carl Stockbridge Leede, welche es 1909 bzw. 1911 unabhängig voneinander publizierten, benannt.³⁸

Um den Rumpel-Leede-Test durchzuführen, wird eine Blutdruckmanschette am Oberarm des Patienten oder der Patientin angelegt und auf einen Druck zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck (normalerweise 90mmHg) aufgeblasen.³⁸ Nach zehn Minuten wird die Manschette wieder entfernt.³⁸

Der Test gilt als positiv, wenn distal der Staustelle mehr als zehn Petechien nachweisbar sind.³⁸ Ein positives Testergebnis kann auf eine Thrombozytopenie oder eine Thrombozytenfunktionsstörung hinweisen.³⁸

2.3.4 Blutungszeit

Bei der Blutungszeit wird die Zeit gemessen, bis eine beigefügte Blutung zum Stillstand kommt.³⁹ Da bei kleineren Verletzung die Blutstillung in erster Linie durch die primäre Hämostase erfolgt, kann eine verlängerte Blutungszeit auf eine Thrombozytopenie oder eine Thrombozytenfunktionsstörung hinweisen.³⁹

Um die Blutungszeit zu bestimmen gibt es mehrere Methoden.³⁹ Standardmäßig wird die Methode nach Ivy durchgeführt; es gibt aber auch die Methode nach Duke und die Methode nach Marx.³⁹

2.3.4.1 Methode nach Ivy

Die Methode nach Ivy ist die am häufigsten eingesetzte Methode zur Bestimmung der Blutungszeit.³⁹ Hierbei wird eine Blutdruckmanschette am Oberarm befestigt und auf 40mmHg aufgepumpt, um gleichwertige Druckverhältnisse im Gewebe zu schaffen.³⁹

Anschließend wird am Arm ein Schnitt bestimmter Tiefe gesetzt und alle 30s mit einem sterilen Tupfer das Blut, ohne Druck auf die Wunde auszuüben, abgetupft.³⁹ Sobald kein Blut mehr am Tupfer ersichtlich ist, gilt die Blutung als gestillt.³⁹

Die Referenzzeit beträgt 4–6min.³⁹

2.3.4.2 Methode nach Duke

Die Blutungszeit nach Duke wird durch einen Lanzettenstich am Rand des Ohrläppchens durchgeführt.³⁹ Anschließend wird das Blut alle 15s mit einem sterilen Tupfer abgetupft.³⁹ Sobald am Tupfer kein Blut mehr ersichtlich ist, gilt die Blutung als gestillt.³⁹

Die Referenzzeit beträgt 3–5min.³⁹

2.3.4.3 Methode nach Marx

Bei dieser Methode wird ein Lanzettenstich an der Fingerbeere gesetzt.³⁹ Anschließend wird der Finger in ein wassergefülltes Kolbenglas, mit einer Temperatur von 37°C, getaucht und die Zeit bis zur visuellen Blutstillung gemessen.³⁹

Die Referenzzeit beträgt 2min.³⁹

2.3.5 Plättchen-Adhäsion und Scherkräfte

Die Plättchen-Adhäsion durch Scherkräfte wird mit Hilfe einer keilförmigen Kammer aus parallelen Platten bestimmt.⁴⁵ Mit dieser Kammer kann der gesamte Bereich an Scherkräften in dem Ausmaß, wie sie auch im menschlichen Kreislaufsystem vorkommen, simuliert werden.⁴⁵

Bei der Messung werden die Blutplättchen auf eine mit Fibrinogen benetzte Glasplatte aufgetragen und während des Durchflusses, je nach ihrer Lokalisation, unterschiedlichen Scherkräften ausgesetzt.⁴⁵ Die Änderung der Thrombozytenzahl unter den verschiedenen Scherkräften wurde als Plättchen-Adhäsions-Index definiert.⁴⁵

Die Flusskammer besteht aus vier Komponenten: einer Abdeckplatte aus rostfreiem Stahl, einer Glasplatte, einer Teflon-Verdichtung und einem Plastik-Verteiler.⁴⁵ Die Glasplatte und die Dichtung sind vom Verteiler und der Abdeckplatte umgeben, wodurch ein 5,8cm langer und am Eingang 0,23cm breiter Hohlraum geformt wird.⁴⁵

Nachdem die Glasplatte mit 200nmol/l Fibrinogen benetzt wurde, wird die Kammer unter ein invertiertes Mikroskop gegeben und durch eine CCD-Video-Kamera beobachtet, während der Zufluss der Kammer an ein Durchflusssystem angeschlossen wird.⁴⁵

Zuerst wird die Kammer mit plättchenreichem Plasma gefüllt und danach zwölf Minuten stehen gelassen.⁴⁵ Anschließend spült man die Kammer für fünf Minuten mit Tyrodes-HEPES-Puffer (0.128mol/L HCl, 2.7mmol/L KCl, 0.5mmol/L MgCl₂, 2mmol/L CaCl₂, 0.36mmol/L NaH₂PO₄, 12mmol/L NaHCO₃, 10mmol/L HEPES; pH 7.4) mit einer Flussrate von 0,027ml/s, wodurch Scherkräfte im Bereich von 55 bis 0dyne/cm² erzeugt werden.⁴⁵ Währenddessen wird der Druckabfall mit einem Differentialdruck-Transducer zur Berechnung der Scherkräfte gemessen.⁴⁵ Entlang der Mittellinie bis zum Ausfluss, an dem nahezu keine Scherkräfte mehr vorhanden waren, wird die Kammer in zehn Felder mit einer Fläche von je 0,16mm² eingeteilt und in diesen die übriggebliebenen Thrombozyten gezählt.⁴⁵

In diesem Experiment sollte die größte Anzahl an Thrombozyten am Ausfluss zu finden sein, wo die Scherkräfte am niedrigsten sind, woraus sich schließen lässt, dass die Plättchen-Adhäsion mit den Scherkräften linear zusammenhängt.⁴⁵ Daher kann die Änderung der Thrombozytenzahl durch die verschiedenen Scherkräfte als Index für die Plättchen-Adhäsion herangezogen werden.⁴⁵

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Einfluss von intensiver Belastung auf Plättchen

Bereits 1977 untersuchten *Dimitriadou C et al.* an neun Teilnehmern und Teilnehmerinnen im Alter zwischen 34 und 48 Jahren die Auswirkungen eines Marathonlaufs auf die Thrombozytenzahl und die Plättchen-Aggregation.⁴⁶ Das Ergebnis zeigte, dass die Anzahl der Blutplättchen nach dem Marathon signifikant anstieg und die Aggregation deutlich empfindlicher auf die Stimulation mit ADP und Kollagen reagierte.⁴⁶ Außerdem konnte der Anstieg der Aggregation mit der zunehmenden Intensität in Zusammenhang gebracht werden.⁴⁶

2005 testeten *Alexander Kratz et al.* an 32 Teilnehmern und Teilnehmerinnen (27 Männer, 5 Frauen; Alter: 49 ± 7 Jahre) beim Boston Marathon die Auswirkungen der körperlichen Belastung auf die Aktivität der Blutplättchen.⁴⁷ 36 Stunden vor und unmittelbar nach dem Lauf wurde den Probanden Blut abgenommen und die hämatologischen Variablen miteinander verglichen.⁴⁷

Wie in Tabelle 3 dargestellt, kam es nach dem Marathon zu einem signifikanten Anstieg der Erythrozyten, der Leukozyten, des Hämoglobins und des Hämatokrits.⁴⁷ Der Anstieg von MCV, MCHC, RDW und den Retikulozyten hat wahrscheinlich keine klinische Relevanz.⁴⁷ Beim MCH und der Thrombozytenzahl kam es zu keinen signifikanten Veränderungen.⁴⁷

	vorher	nachher
Leukozyten [1/ μ l]	5903 \pm 1039	15108 \pm 3236
Hämatokrit [%]	44,1 \pm 3,1	48,5 \pm 6,0

Hämoglobin [g/dl]	15,1±2,2	16,8±1,7
Erythrozyten [$10^6/\mu\text{l}$]	4,8±0,4	5,4±0,7
Thrombozyten [$10^3/\mu\text{l}$]	227±42	246±64
MCV [fl]	91±4	90±4
MCH [pg]	31,3±1,7	31,5±1,6
MCHC [g/dl]	34,2±1,0	34,7±0,9
RDW [%]	13,4±0,9	13,6±0,8
Retikulozyten [$10^3/\mu\text{l}$]	1,4±0,4	1,6±0,4

Tabelle 3: Blutbild vor und nach dem Marathon

Bei den Leukozyten kam es, wie in Tabelle 4 gezeigt, vor allem zu einem Anstieg der neutrophilen Granulozyten.⁴⁷ Alle anderen Subtypen der weißen Blutkörperchen blieben nach dem Rennen unverändert.⁴⁷

	vorher	nachher
neutrophile Granulozyten [$10^3/\mu\text{l}$]	3497±959	12364±3043
Lymphozyten [$10^3/\mu\text{l}$]	1761±563	1450±662
Monozyten [$10^3/\mu\text{l}$]	286±71	656±195
eosinophile Granulozyten [$10^3/\mu\text{l}$]	159±94	69±70
basophile Granulozyten [$10^3/\mu\text{l}$]	107±52	49±27
LUC [$10^3/\mu\text{l}$]	158±70	136±54

Tabelle 4: Anzahl der weißen Blutkörperchen vor und nach dem Marathon

Das mittlere Plättchenvolumen (MPV), die Plättchenvolumenverteilungsbreite (PDW) und die Anzahl der großen Thrombozyten zeigten, wie in Tabelle 5 dargestellt, keine signifikanten Veränderungen nach dem Marathon.⁴⁷ Die mittlere Plättchenkomponentenkonzentration (MPC), die Plättchenkomponentenverteilungsbreite (PCDW) sowie die mittlere Plättchenmasse (MPM) waren nach dem Rennen niedriger als davor.⁴⁷ Die Erythrozytenfragmente und die Thrombozytenaggregate stiegen nach dem Lauf an.⁴⁷

	vorher	nachher
MPV [fl]	7,7±0,8	7,6±0,7
PDW [%]	55,1±5,8	55,5±5,2
MPC [g/dl]	27,3±1,1	26,0±1,5
PCDW [g/dl]	5,3±0,4	5,1±0,3
MPM [pg]	2,0±0,2	1,9±0,1
Thrombozytenaggregate [10 ³ /μl]	51±30	74±37
große Thrombozyten [10 ³ /μl]	4,4±2,2	4,7±2,0
Erythrozytenfragmente [10 ³ /μl]	14±5	18±6

Tabelle 5: Thrombozytenwerte vor und nach dem Marathon

2004 untersuchten *Wang Jong-Shyan et al.* an 30 männlichen Studenten der *Chang Gung Universität* in Taiwan die Auswirkungen intensiver, körperlicher Belastung auf Thrombozytenfunktion und wie sich dieser Effekt durch regelmäßiges, moderates Training ändert.⁴

Die Studenten wurden zufällig in zwei Gruppen zu je 15 Personen eingeteilt, eine trainierte und eine untrainierte Gruppe.⁴ Die trainierte Gruppe musste nach dem ersten Belastungstest über acht Wochen fünfmal in der Woche 30min unter moderater Belastung (60%

VO₂max) trainieren, anschließend folgte der zweite Belastungstest und nach weiteren acht Wochen Trainingspause der dritte.⁴ Die untrainierte Gruppe wurde nur zweimal getestet mit acht Wochen Trainingspause zwischen beiden Tests.⁴

Beim Belastungstest wurde, nach einer zweiminütigen Aufwärmphase, die Leistung alle drei Minuten bis zur maximalen Auslastung (100% VO₂max) erhöht.⁴ Vor und nach jedem Test wurde den Probanden Blut abgenommen, um die Thrombozytenfunktion zu bestimmen.⁴ Aus dem entnommenen Blut wurde anschließend plättchenreiches und plättchenarmes Plasma hergestellt.⁴

Das plättchenreiche Plasma wurde einmal nur niedrigen Scherkräften (10dync/cm² für 5min) und einmal einer Kombination aus niedrigen und hohen Scherkräften (10dync/cm² für 10sec, dann 100dync/cm² für 20sec, dann Reduktion um 10dync/cm² innerhalb von 10sec und zum Schluss halten des Niveaus für 5min) ausgesetzt.⁴ Anschließend wurden die Aktivierung und Expression des GPIIb/IIIa-Rezeptors, die Expression von P-Selektin und die Bindung des vWF an die Blutplättchen gemessen.⁴ Aus dem plättchenarmen Plasma wurden das vWF-Antigen, die vWF-Aktivität, das gelöste P-Selektin und das Noradrenalin (Norepinephrin) bestimmt.⁴

Die trainierte Gruppe konnte innerhalb der acht Wochen regelmäßigen Trainings, wie in Tabelle 6 dargestellt, ihre maximale Leistung (W_{max}), ihr maximales Minutenvolumen (VE_{max}) und VO₂max steigern, sowie ihren systolischen und diastolischen Blutdruck senken, diese Veränderungen legten sich allerdings wieder nach acht Wochen Trainingspause.⁴ Die untrainierte Gruppe zeigte keine Veränderungen dieser Werte.⁴

Zeit [Wochen]	Trainierte Gruppe			Untrainierte Gruppe	
	0	8	16	0	8
Gewicht [kg]	66,4±2,3	66,7±1,6	67,3±0,9	66,6±4,3	69,1±3,1
BMI [kg/m ²]	23,1±0,6	22,6±0,6	23,2±1,0	22,7±1,7	23,4±0,9
Herzfrequenz in Ruhe [1/min]	75±2	74±2	75±2	74±5	76±1

Herzfrequenz maximal [1/min]	194±4	198±2	195±1	193±6	194±2
Systolischer Blutdruck [mmHg]	115±3	104±3	113±3	116±4	115±3
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	72±2	65±3	73±3	74±3	76±3
W _{max} [Watt]	195±7	239±7	198±5	194±11	196±7
Belastungszeit [min]	23,9±0,7	30,3±0,9	25,1±1,2	23,6±2,6	24,3±1,0
VE _{max} [l/min]	96,5±3,1	112,9±4,1	99,8±3,8	98,3±3,3	99,5±4,5
VO ₂ max [ml/min/kg]	29,8±1,1	39,9±0,8	34,8±1,2	30,2±2,7	32,8±1,0

Tabelle 6: Vergleich der allgemeinen Daten zwischen trainierter und untrainierter Gruppe

Nach der intensiven Belastung stiegen in beiden Gruppen das vWF-Antigen, die vWF-Aktivität, sowie das Noradrenalin im Plasma an.⁴ Allerdings konnte die trainierte Gruppe nach dem regelmäßigen Training diese Werte reduzieren und zeigte sowohl vor als auch nach der Belastung niedrigere Werte, als die untrainierte Gruppe, wie in Tabelle 7 dargestellt.⁴ Dieser Effekt legte sich wieder nach der Trainingspause.⁴ Das gelöste P-Selektin hingegen zeigte auch nach dem regelmäßigen Training keine signifikanten Veränderungen.⁴

Zeit [Wochen]	Trainierte Gruppe			Untrainierte Gruppe	
	0	8	16	0	8
Noradrenalin [pg/ml]					
In Ruhe	240,6±30,1	228,9±25,9	239,4±21,8	243,8±35,4	252,5±18,0
Nach Belastung	488,6±34,6	363,4±31,7	516,1±40,6	526,4±45,2	578,5±32,0
vWF-Antigen [IU/dl]					
In Ruhe	96,2±8,6	80,8±5,8	99,3±7,6	94,1±8,7	98,4±8,6
Nach Belastung	154,9±9,7	112,5±10,0	158,5±10,9	148,2±10,4	155,3±9,1
vWF-Aktivität [IU/dl]					
In Ruhe	86,4±6,2	71,6±5,3	87,7±5,7	81,5±6,7	83,5±9,2
Nach Belastung	145,1±10,3	105,1±9,4	150,0±8,4	138,3±9,2	142,5±9,5
Gelöstes P-Selektin [ng/ml]					
In Ruhe	35,2±4,5	34,8±3,3	36,6±3,4	37,3±5,3	35,8±4,3
Nach Belastung	38,5±3,7	39,3±5,9	41,2±5,6	39,2±5,5	40,9±4,1

Tabelle 7: Noradrenalin, vWF-Antigen und -Aktivität sowie gelöstes P-Selektin vor und nach der Belastung

Bereits in früheren Experimenten konnten *Wang et al.* nachweisen, dass Scherkräfte von 80–120 dync/cm² über zehn Sekunden die Plättchen-Aggregation signifikant steigerten, wie in Abbildung 20 dargestellt.⁴ Scherkräfte ab 100 dync/cm² über zehn Sekunden führten, zusätzlich zu einer vermehrten Bindung der Thrombozyten an den vWF und einer gesteigerten Expression des P-Selektins (CD62P), wie Abbildung 21 zeigt.⁴ Eine vermehrte Bildung (CD41) und Aktivität (PAC-1) des GPIIb/IIIa-Rezeptors zeigte sich erst, wenn diese Scherkräfte länger als zwei Minuten gewirkt haben.⁴

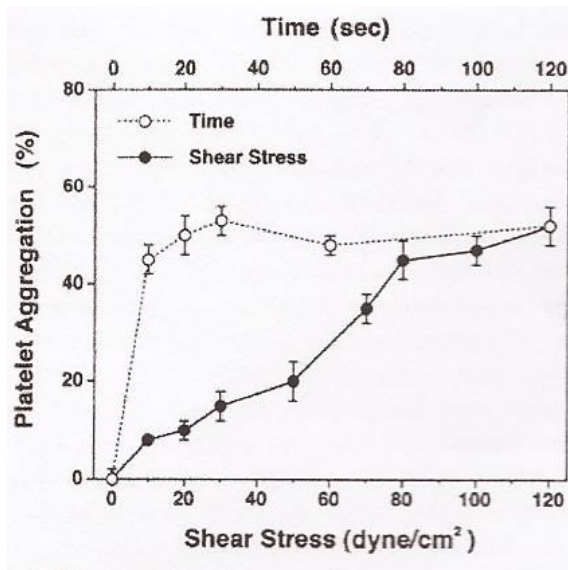


Abbildung 20: Einfluss von Scherkraft-Intensität (schwarz) und -Dauer (weiß) auf die Plättchen-Aggregation

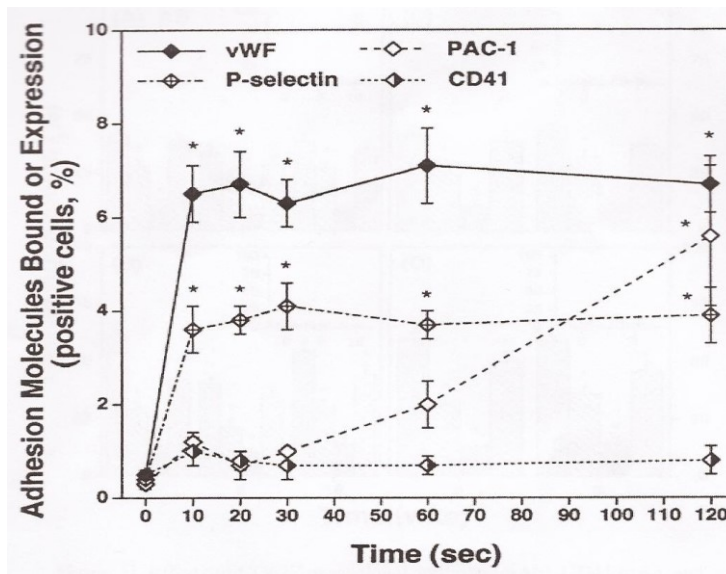


Abbildung 21: Auswirkungen hoher Scherkräfte (100 dync/cm²) auf vWF, P-Selektin, CD41 und PAC-1

Die Scherkraftmessungen dieser Studie haben ebenfalls gezeigt, wie in Abbildung 22 dargestellt, dass die Kombination aus niedrigen und hohen Scherkräften (ASIPA = Alternating shear stress indicated platelet aggregation) zu einer stärkeren Plättchen-Aggregation führte, als die rein niedrigen Scherkräfte.⁴ Auch nach den intensiven Belastungstests nahm in beiden Gruppen die ASIPA zu.⁴ Das regelmäßige Training der trainierten Gruppe führte zu einer Abnahme der ASIPA, allerdings verschwand dieser Trainingseffekt wieder nach der achtwöchigen Trainingspause.⁴

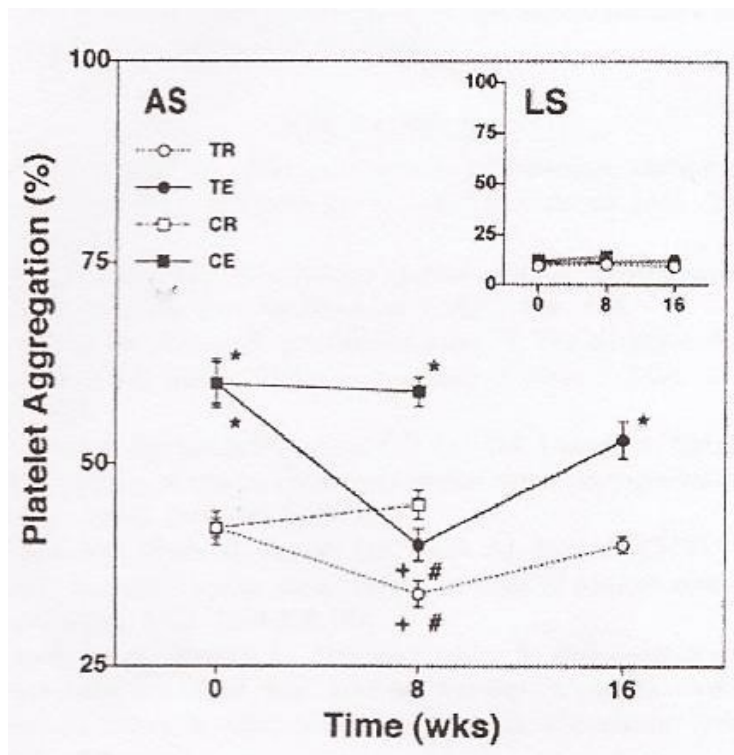


Abbildung 22: Einfluss von niedrigen (LS) und wechselnden Scherkräften (AS) auf die Plättchen-Aggregation. TR = Trainierte in Ruhe, TE = Trainierte nach Belastung, CR = Untrainierte in Ruhe, CE = Untrainierte nach Belastung

Durch Zugabe von monoklonalen CD62P-Antikörpern konnte die Ausbreitung von ASIPA gehemmt werden.⁴ Auch die Zugabe von Yohimbine führte zu einer moderaten Suppression der ASIPA.⁴ Hingegen zeigte die Zugabe monoklonaler CD41-Antikörper in Ruhe keine Veränderungen der Ausbreitung von ASIPA, nach kurzer intensiver Belastung konnte nur die Plättchen-Stimulation etwas reduziert werden.⁴ Die Auswirkung von ASIPA auf CD41 konnte durch das regelmäßige Training reduziert werden.⁴ Dieser Effekt legte sich nach der achtwöchigen Trainingspause wieder.⁴ In Abbildung 23 sind die Auswirkungen von niedrigen und wechselnden Scherkräften auf die Plättchen-Aggregation, mit Zugabe

der oben genannten Antikörper, in der trainierten und untrainierten Gruppe sowohl in Ruhe als auch nach Belastung, grafisch dargestellt.⁴

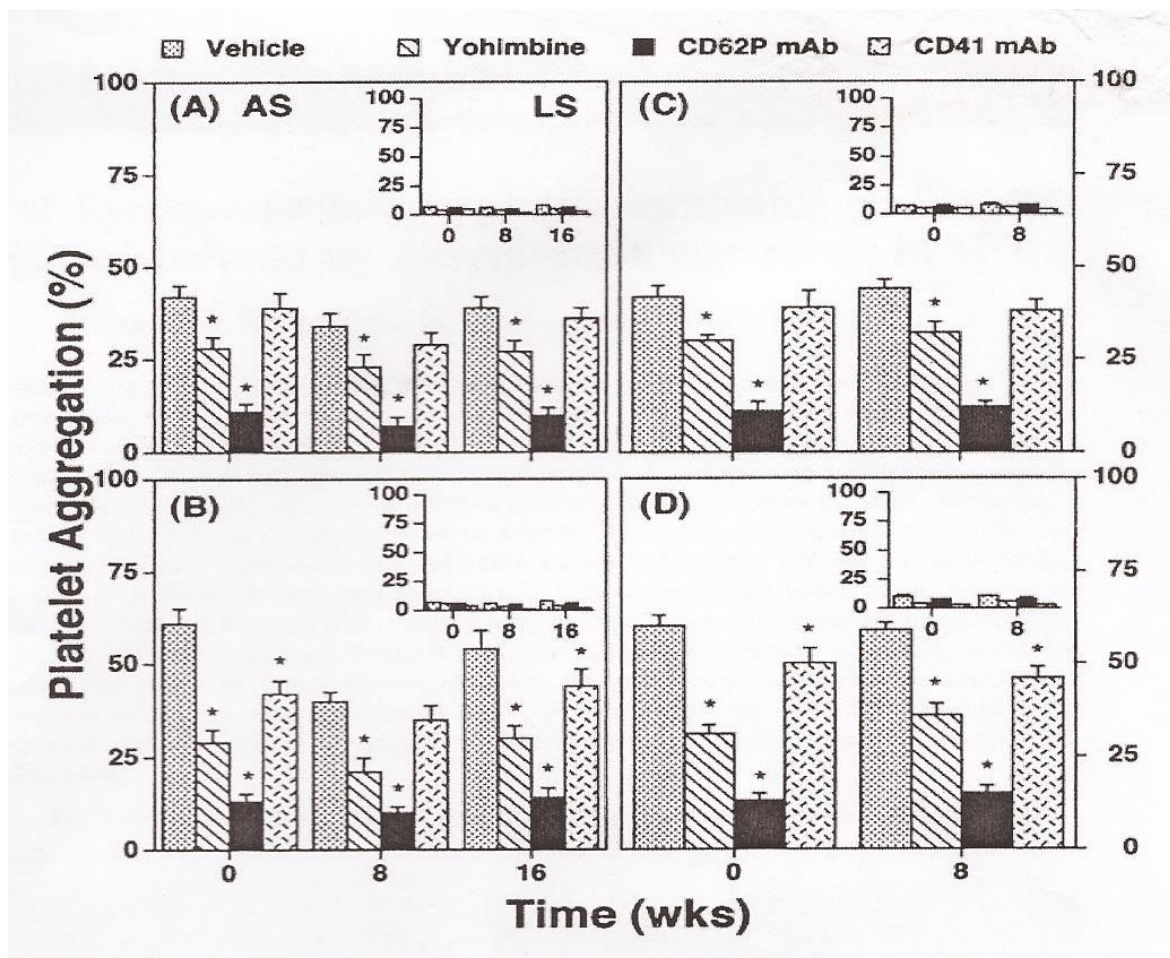


Abbildung 23: Auswirkungen von LS und AS auf die Plättchenaggregation, mit und ohne Zugabe monoklonaler Antikörper, in der trainierten Gruppe in Ruhe (A) und nach Belastung (B) sowie in der untrainierten Gruppe in Ruhe (C) und nach der Belastung (D)

Die Messungen haben auch gezeigt, dass die wechselnden Scherkräfte zu einer stärkeren Bindung der Thrombozyten an den vWF, wie in Abbildung 24A dargestellt und zu einer vermehrten Expression von P-Selektin (CD62P) führten, wie in Abbildung 24B dargestellt, als die niedrigen Scherkräfte.⁴ In der Expression (CD41), dargestellt in Abbildung 24C und Aktivierung (PAC-1) der GPIIb/IIIa-Rezeptoren, dargestellt in Abbildung 24D, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen niedrigen und wechselnden Scherkräften.⁴ Sowohl die Bindung der Thrombozyten an den vWF, als auch Expression von P-Selektin konnte durch das regelmäßig Training sowohl in Ruhe, als auch nach der Belastung gegenüber der untrainierten Gruppe reduziert werden.⁴ Dieser Effekt legte sich wieder nach der achtwö-

chigen Trainingspause.⁴ Die Expression und Aktivierung der GPIIb/IIIa-Rezeptoren blieb jedoch nach dem regelmäßigen Training unverändert.⁴

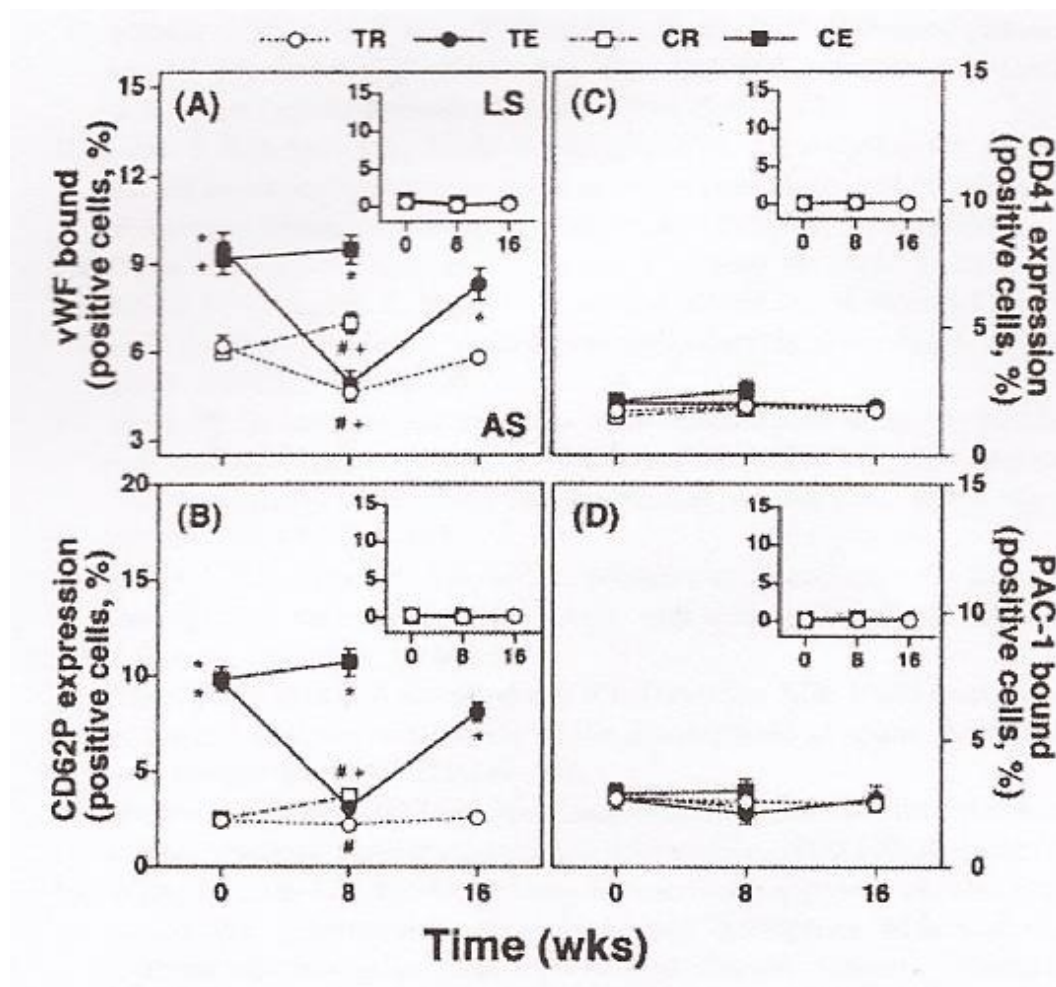


Abbildung 24: Auswirkungen von körperlichem Training auf die vWF-Thrombozyten-Bindung (A), CD62P (B) und CD41 (C) und PAC-1 (D). TR = Trainierte in Ruhe, TE = Trainierte nach Belastung, CR = Untrainierte in Ruhe, CE = Untrainierte nach Belastung

3.2 Einfluss von moderater Belastung auf die Plättchen, im Unterschied zur intensiven Belastung

Während die plättchenaktivierende Wirkung von intensiven Belastungen bereits bekannt ist, ist der Einfluss von moderater Belastung auf die Thrombozyten noch immer umstritten.²

1994 untersuchten *Wang Jong-Shyan et al.* an zwanzig jungen, gesunden Männern die Auswirkungen von moderater und intensiver körperlicher Aktivität auf die Blutplättchen.⁴⁵ Die Probanden wurden in eine untrainierte und eine trainierte Gruppe zu je zehn Personen

geteilt.⁴⁵ Während die Untrainierten seit mindestens einem Jahr nicht mehr regelmäßig Sport gemacht haben, waren die Trainierten mindestens dreimal in der Woche sportlich aktiv.⁴⁵

Die Testpersonen wurden zuerst einem intensiven Belastungstest unterzogen.⁴⁵ Hierbei mussten sie zuerst 2min auf dem Fahrradergometer locker einfahren, anschließend wurde die Leistung alle 3min, je nach Leistungszustand, um 10–40W erhöht bis die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) erreicht war.⁴⁵ Drei Tage mussten die Probanden noch einmal 30min unter moderater Belastung (50–55% VO_{2max}) am Fahrradergometer fahren.⁴⁵ Vor dem ersten Belastungstest und nach beiden Belastungstest wurde den Probanden Blut abgenommen, um die hämatologischen Variablen und die Plättchenfunktion zu bestimmen.⁴⁵

Die trainierte Gruppe hatte einen wesentlich niedrigeren Ruhepuls (59 ± 2 /min), als die untrainierte (77 ± 2 /min).⁴⁵ Beim intensiven Belastungstest erreichten die trainierten eine signifikant höhere Leistung (W_{peak}), eine höhere Sauerstoffaufnahme (VO_{2peak}) und eine höhere CO_2 -Abgabe (VCO_{2peak}), als die untrainierten und benötigten eine längere Zeit bis zur Auslastung, wie in Tabelle 8 gezeigt wird.⁴⁵

	Untrainierten	Trainierten
Leistung [W]	182±6	235±10
Belastungszeit [min]	16,6±0,6	24,7±1,5
Herzfrequenz [1/min]	194±2	188±2
Ventilationspeak (V_{Ipeak}) [l/min]	79,34±5,39	109,7±6,66
Sauerstoffpeak (VO_{2peak}) [ml/min/kg]	33,5±1,1	41,5±1,1
CO_2 -Peak (VCO_{2peak}) [ml/min/kg]	42,3±1,9	59,3±2,8

Tabelle 8: Vergleich der trainierten und untrainierten Gruppe beim intensiven Belastungstest

Während des moderaten Belastungstest erreichten auch die trainierten signifikant höhere Werte, wie in Tabelle 9 nachgelesen werden kann.⁴⁵ Diese Werte wiesen auf eine bessere Leistungsfähigkeit der trainierten Gruppe hin.⁴⁵

	Untrainierten	Trainierten
Sauerstoffpeak (VO_{2peak}) [%]	54,3±2,9	55,3±2,1
Leistung [W]	84±4	114±4
Herzfrequenz [1/min]	136±1	127±2
Ventilationspeak (V_{Ipeak}) [l/min]	31,14±2,05	37,35±1,4
Sauerstoffpeak (VO_{2peak}) [ml/min/kg]	18,1±0,8	22,8±0,6
CO ₂ -Peak (VCO_{2peak}) [ml/min/kg]	18,1±1,2	22,7±1,7

Tabelle 9: Vergleich der trainierten und untrainierten Gruppe beim moderaten Belastungstest

Die Erythrozyten, die Leukozyten, die Thrombozyten, der Hämatokrit und das Hämoglobin stiegen, wie in Tabelle 10 dargestellt, sowohl bei den trainierten als bei den untrainierten Personen intensitätsabhängig an.⁴⁵ Beim moderaten Belastungstest kam es in der untrainierten Gruppe zu einem geringeren Anstieg der Leukozyten und Thrombozyten als in der trainierten, die restlichen Parameter stiegen in etwa gleich an.⁴⁵ Nach dem intensiven Belastungstest kam es in der untrainierten Gruppe zu einem höheren Anstieg der Erythrozyten und des Hämatokrit, jedoch zu einem geringeren Anstieg der Thrombozyten.⁴⁵ Das Hämoglobin und die Leukozyten stiegen in beiden Gruppen etwa gleichermaßen an.⁴⁵

	Untrainierten		Trainierten	
	moderat	intensiv	moderat	intensiv
Erythrozyten	6,1±1,0	5,8±0,7	5,8±0,7	6,8±1,0
Hämatokrit	7,8±1,6	6,6±1,1	6,6±1,1	10,5±2,2
Hämoglobin	5,9±1,6	6,9±1,7	6,9±1,7	10,5±1,2
Leukozyten	19,4±6,3	41,2±8,8	41,2±8,8	72,1±8,3
Thrombozyten	13,0±4,5	18,2±4,5	18,2±4,5	24,7±4,2

Tabelle 10: Anstieg der hämatologischen Parameter nach den Belastungstests in Prozent

Die Plättchenaggregation wurde durch die Zugabe von ADP im plättchenreichen Plasma induziert und anschließend durch prozentuelle Abnahme der Thrombozytenzahl gemessen.⁴⁵ Die Adhäsion wurde an einer mit Fibrinogen benetzten Glasplatte gemessen, auf die anschließend plättchenreiches Plasma aufgetragen wurde.⁴⁵ Je nach Lokalisation waren die Thrombozyten unterschiedlichen Scherkräften ausgesetzt.⁴⁵ Die Ergebnisse der untrainierten und der trainierten Gruppen sind in den Tabellen 11 bzw. 12 dargestellt.⁴⁵

	Moderater Belastungstest		Intensiver Belastungstest	
	vorher	nachher	vorher	nachher
Adhäsion [% cm ² /dyne]	-1,69±0,09	-1,88±0,11	-1,64±0,06	-1,46±0,08
Aggregation [%] induziert durch:				
2µmol/l ADP	78,7±5,6	62,3±9,2	81,5±4,4	84,9±4,5
1µmol/l ADP	47,5±7,8	29,8±5,3	50,8±8,2	51,3±6,9
0,5µmol/l ADP	27,2±2,3	14,8±2,7	27,5±3,1	37,1±6,3

0,25µmol/l ADP	17,9±2,2	10,1±1,7	19,0±2,8	28,3±4,2
-------------------	----------	----------	----------	----------

Tabelle 11: Prozentuelle Zunahme der Adhäsion und Aggregation nach den Belastungstests in der untrainierten Gruppe

	Moderater Belastungstest		Intensiver Belastungstest	
	vorher	nachher	vorher	nachher
Adhäsion [% cm ² /dyne]	-1,80±0,08	-1,83±0,09	-1,77±0,07	-1,59±0,08
Aggregation [%] induziert durch:				
2µmol/l ADP	76,5±8,5	81,9±7,2	80,3±7,9	83,4±6,5
1µmol/l ADP	55,6±9,2	42,4±9,8	56,7±9,5	59,2±9,1
0,5µmol/l ADP	23,6±2,0	17,3±2,6	20,3±2,6	37,2±9,2
0,25µmol/l ADP	17,7±2,1	11,1±2,3	14,3±3,5	21,5±3,2

Tabelle 12: Prozentuelle Zunahme der Adhäsion und Aggregation nach den Belastungstests in der trainierten Gruppe

Die Plättchen-Adhäsion nahm in beiden Gruppen nach dem intensiven Belastungstest zu, allerdings nahm sie nur in der untrainierten nach dem moderaten Belastungstest ab.⁴⁵ In der trainierten Gruppe war sie nach moderater Belastung gleichbleibend.⁴⁵ Die Plättchen-Aggregation nahm in beiden Gruppen, bei der Zugabe von ADP, nach der moderaten Belastung ab und nach der intensiven Belastung zu.⁴⁵

Anhand der Plasmaspiegel von Thromboglobulin (β-TG) und Plättchenfaktor 4 (PF4) wurde die Plättchensekretion gemessen.⁴⁵ Sowohl β-TG als auch PF4 stiegen nach der intensiven Belastung an, jedoch gab es keine signifikanten Veränderungen der Sekretion.⁴⁵

Thomas Hilberg et al. untersuchten 2007 die Unterschiede zwischen moderater und intensiver Belastung sowie deren Einfluss auf die Plättchfunktion.² Dabei wurden 25 junge, untrainierte Männer einmal moderat (80% IAT) und einmal intensiv (100% IAT) belastet und die gemessenen Werte gegenübergestellt.²

Das Ergebnis zeigte, wie in Tabelle 13 dargestellt, einen intensitätsabhängigen Anstieg von Noradrenalin und einen intensitätsunabhängigen Anstieg von Adrenalin sowohl nach moderater Belastung bei 80% IAT (57% VO₂max) als auch nach intensiver Belastung bei 100% IAT (69% VO₂max).²

	80% IAT		100% IAT	
	in Ruhe	nach Belastung	in Ruhe	nach Belastung
Adrenalin [pg/ml]	223±42	383±167	220±56	399±132
Noradrenalin [pg/ml]	584±168	1574±403	546±171	2132±944

Tabelle 13: Adrenalin- und Noradrenalin-Werte bei moderater und intensiver Belastung in Ruhe und nach der Belastung

Auch die Anzahl der Thrombozyten und Leukozyten sowie der Hämatokrit stiegen, wie in Tabelle 14 dargestellt, nach der Belastung intensitätsunabhängig an.²

	80% IAT		100% IAT	
	in Ruhe	nach Belastung	in Ruhe	nach Belastung
Thrombozyten [10 ³ /μl]	193±36	255±42	197±31	273±45
Granulozyten [10 ³ /μl]	2,66±0,69	3,67±1,04	2,59±0,78	3,7±1,1
Monozyten	0,35±0,11	0,48±0,13	0,38±0,1	0,51±0,12

[10 ³ /μl]				
Lymphozyten [10 ³ /μl]	1,69±0,36	2,63±0,71	1,63±0,32	2,98±1,08
Hämatokrit [%]	40±4	43±4	39±3	43±4

Tabelle 14: Anzahl der Thrombozyten und Leukozyten sowie der Hämatokrit bei moderater und intensiver Belastung in Ruhe und nach der Belastung.

Die Aktivität und Reaktivität der Blutplättchen wurde anhand der Messung von CD62P bestimmt.² Sie zeigte einen leichten, statistisch nicht relevanten Anstieg nach moderater und intensiver Belastung.² Nach der Stimulation mit TRAP stieg CD62P nach moderater (80% IAT) und intensiver (100% IAT) um 30% bzw. 27% intensitätsunabhängig an.²

Die Thrombozyten-Leukozyten-Konjugation zeigte sowohl nach moderater (80% IAT), als auch nach intensiver Belastung (100% IAT) sowohl mit als auch ohne Stimulation mit TRAP einen Anstieg der Thrombozyten-Granulozyten-, Thrombozyten-Monozyten- und Thrombozyten-Lymphozyten-Konjugation.²

Die Durchflusszytometrie zeigte, wie in Tabelle 15 dargestellt, ein intensitätsunabhängiges Absinken der FSC und eine unveränderte SSC nach beiden Belastungen.² Die Mikropartikel und die Aggregate blieben ohne Stimulation nach beiden Belastungen unverändert und stiegen mit TRAP-Stimulation intensitätsunabhängig an.²

Plättchen-Charakteristik		80% IAT		100% IAT	
		in Ruhe	nach Belastung	in Ruhe	nach Belastung
FSC	ohne Stimulation	11,18±1,26	10,86±1,21	11,00±1,13	10,7±1,03
	TRAP	11,17±1,26	10,95±1,31	11,00±1,26	10,74±1,37
SSC	ohne Stimulation	7,76±0,58	7,64±0,53	7,72±0,7	7,67±0,76

	TRAP	8,46±0,61	8,51±0,6	8,51±0,66	8,55±0,74
Mikropartikel	ohne Stimu- lation	0,49±0,04	0,51±0,04	0,55±0,11	0,55±0,09
	TRAP	1,09±0,39	1,37±0,56	1,34±0,47	1,46±0,43
Aggregate	ohne Stimu- lation	0,65±0,07	0,67±0,07	0,64±0,1	0,67±0,08
	TRAP	2,22±0,82	3,15±1,43	2,81±1,38	3,64±1,52

Tabelle 15: FSC und SSC der Blutplättchen sowie Mikropartikel und Aggregate

Tozzi-Ciancarelli M.G. et al. untersuchten 2001 den Einfluss moderater und intensiver körperlicher Belastung auf die Blutplättchen, im Zusammenhang mit dem oxidativen Stress, an 15 jungen, gesunden Männern, im Alter zwischen 20 und 28.⁴⁸

Die Probanden waren allesamt Nichtraucher, hatten seit mindestens zwei Jahren nicht mehr regelmäßig Sport betrieben und durften zwei Wochen vor dem Test keine plättchenhemmenden Medikamente sowie drei Tage vor dem Test keine nitrat- oder nitrithaltigen Lebensmittel zu sich nehmen.⁴⁸

Am ersten Testtag ließ man die Probanden, nach einer einstündigen Pause, unter intensiver Belastung auf dem Fahrradergometer fahren.⁴⁸ Hierbei wurde nach einer Aufwärmphase die Leistung stufenweise bis zur maximalen Auslastung erhöht.⁴⁸ Eine Woche später mussten die Testperson noch einmal 30min unter moderater Belastung (60% VO₂max) fahren.⁴⁸

Während der Tests und jeweils 24 Stunden danach wurden Herzfrequenz, Blutdruck und EKG gemessen, unmittelbar vor und nach dem Test und ebenfalls 24 Stunden danach wurde den Personen Blut abgenommen und daraus plättchenreiches und plättchenarmes Plasma hergestellt.⁴⁸ Im plättchenreichen Plasma wurden die Plättchen-Aggregation und der NO_x-, Kalzium- und Magnesiumgehalt sowie die Membranfluidität der Thrombozyten gemessen.⁴⁸ Aus dem plättchenarmen Plasma wurden die Lipid-Peroxidation, die Aktivität der Superoxid-Dismutase (SOD), die totale antioxidative Kapazität, der NO_x-Spiegel und die Kupfer-vermittelte Oxidation des LDLs bestimmt.⁴⁸

In Tabelle 16 sind die Herzfrequenz- und Blutdruckwerte vor, während und nach der Belastung dargestellt⁴⁸ Während der moderaten Belastung stieg die Herzfrequenz auf bis zu 73% der maximalen Herzfrequenz an, während der intensiven Belastung erreichte die Sauerstoffaufnahme (VO₂) ein Maximum von 39,5ml/kg/min.⁴⁸

moderate Belastung			
	vorher	unmittelbar danach	24h danach
Herzfrequenz [1/min]	70	131	70
Blutdruck [mmHg]	121/80	140/87	123/79
intensive Belastung			
	vorher	unmittelbar danach	24h danach
Herzfrequenz [1/min]	69	189	68
Blutdruck [mmHg]	123/83	200/100	126/84

Tabelle 16: Herzfrequenz und Blutdruck vor, während und nach der Belastung

Sowohl nach der moderaten, als auch nach der intensiven Belastung, kam es zu einem signifikanten NO_x-Anstieg, wie in Abbildung 25 gezeigt.⁴⁸ Die intensive Belastung führte zu einem Anstieg der TBARS (Thiobarbituric acid reactive substances) von 1,6 auf 3,9 µmol/l, welcher nach der Regeneration wieder auf den Ausgangswert zurückging.⁴⁸ Die moderate Belastung zeigte keine Veränderung der TBARS.⁴⁸ Abbildung 26 zeigt die Auswirkungen der moderaten und intensiven Belastung auf die Zeitverschiebung der Kupfervermittelten LDL-Oxidation.⁴⁸

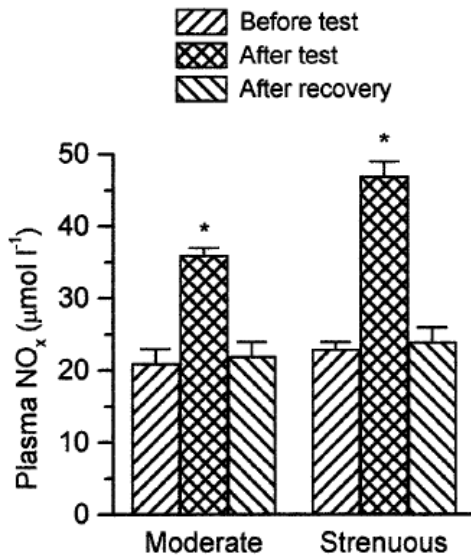


Abbildung 25: Plasma NO_x-Spiegel vor, unmittelbar nach und 24h nach der Belastung

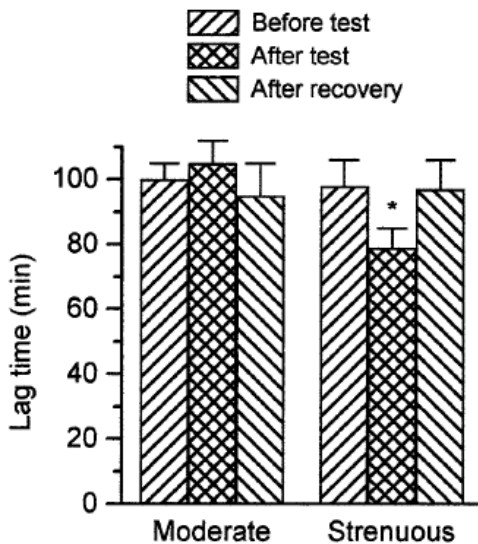


Abbildung 26: Zeitverschiebung der Kupfer-vermittelten LDL-Oxidation vor, unmittelbar nach und 24h nach der Belastung

Die totale antioxidative Kapazität im Plasma, gemessen durch die TEAC- (Tetraethylammonium Chlorid) -Konzentration, sank nach der intensiven Belastung von 1,45 auf 1,05mmol/l ab, nach der Regeneration stieg sie wieder auf 1,46mmol/l an.⁴⁸ Die moderate Belastung zeigte mit 1,35mmol/l vor, 1,47mmol/l unmittelbar nach der Belastung und 1,5mmol/l nach der Regeneration keine signifikante Veränderung.⁴⁸

Die SOD-Aktivität im Plasma sank nach der intensiven Belastung von 9,8 auf 4,5U/ml ab und stieg nach der Regeneration wieder auf 10,1U/ml an.⁴⁸ Die moderate Belastung zeigte

mit 9,7U/ml vor, 8,4U/ml unmittelbar nach der Belastung und 10,1U/ml nach der Regeneration keine signifikante Veränderung.⁴⁸

Die Thrombozytenzahl stieg sowohl nach der moderaten, als auch nach der intensiven Belastung um 11,5% bzw. 18,3% an.⁴⁸ Wie in Tabelle 17 dargestellt, nahm die Plättchenaggregation, induziert durch die Agonisten ADP und Kollagen, nach der intensiven Belastung zu.⁴⁸ Nach der moderaten Belastung nahm die Aggregation, induziert durch niedrig konzentrierte Agonisten, ab.⁴⁸ In Abbildung 27 sind die Auswirkungen der moderaten und intensiven Belastung auf den NO_x-Gehalt im Blutplättchen dargestellt.⁴⁸

moderate Belastung			
	vorher	unmittelbar danach	24h danach
ADP [$\mu\text{mol/l}$]			
0,25	15,2 \pm 1,5	8,1 \pm 0,7	14,8 \pm 1,7
0,5	28,3 \pm 1,2	18,4 \pm 1,0	29,0 \pm 1,3
1,0	37,6 \pm 1,8	35,0 \pm 1,5	38,8 \pm 1,2
2,0	79,1 \pm 1,9	80,5 \pm 1,4	77,4 \pm 1,3
Kollagen [$\mu\text{mol/l}$]			
0,25	19,7 \pm 1,1	10,0 \pm 0,9	20,1 \pm 0,8
0,5	41,2 \pm 1,4	27,5 \pm 1,2	40,7 \pm 1,8
1,0	58,5 \pm 1,9	56,4 \pm 2,0	59,9 \pm 1,6
2,0	76,3 \pm 1,5	78,9 \pm 2,2	79,2 \pm 1,9
intensive Belastung			
	vorher	unmittelbar danach	24h danach
ADP [$\mu\text{mol/l}$]			

0,25	14,1±0,9	20,0±1,0	15,7±0,8
0,5	30,5±0,8	38,9±1,2	29,5±1,0
1,0	38,0±1,1	65,4±1,5	40,1±1,4
2,0	77,8±1,0	86,2±1,3	75,3±1,1
Kollagen [$\mu\text{mol/l}$]			
0,25	20,5±0,7	33,1±1,0	21,8±0,9
0,5	39,6±2,0	47,4±1,3	42,5±1,4
1,0	60,1±1,8	72,5±1,6	61,9±1,2
2,0	73,5±1,5	88,9±1,9	75,4±2,2

Tabelle 17: ADP- und Kollageninduzierte Plättchen-Aggregation vor, während und nach der Belastung

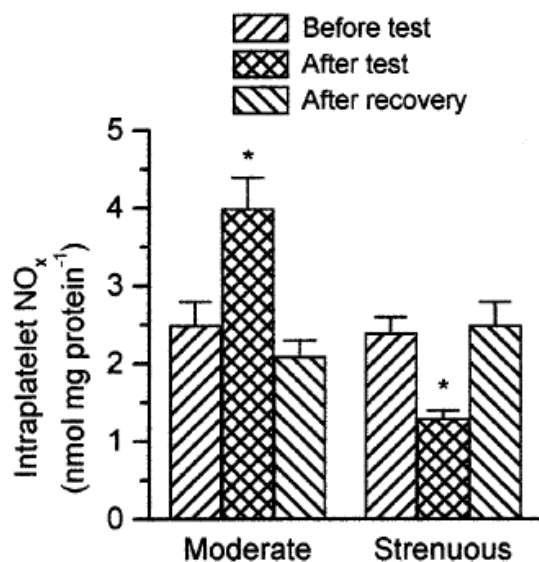


Abbildung 27: NO_x-Gehalt im Blutplättchen vor, unmittelbar nach und 24h nach der Belastung

Bei der intensiven Belastung kam es, wie in Tabelle 18 dargestellt, zu einem Kalziumanstieg und einem Magnesiumabfall im Thrombozyten.⁴⁸ Nach der Regeneration bildeten

sich beide Veränderungen wieder zurück.⁴⁸ Bei der moderaten Belastung kam es zu keinen signifikanten Veränderungen des Kalzium- und Magnesiumspiegels.⁴⁸

moderate Belastung			
	vorher	unmittelbar danach	24h danach
Ca ²⁺ [nmol/l]	115,2±3,2	121,1±3,9	125,4±3,0
Thrombin-Ca ²⁺ [nmol/l]	820,3±4,7	805,0±3,6	815,0±4,5
Mg ²⁺ [nmol/l]	500±12	510±15	523±14
intensive Belastung			
	vorher	unmittelbar danach	24h danach
Ca ²⁺ [nmol/l]	120,3±4,1	164,5±4,6	123,0±3,1
Thrombin-Ca ²⁺ [nmol/l]	809,1±4,4	875,7±5,1	810,4±3,1
Mg ²⁺ [µmol/l]	512±17	447±13	515±12

Tabelle 18: freies Kalzium, an Thrombin gebundenes Kalzium und freies Magnesium im Thrombozyten vor, während und nach der Belastung

DPH (Diphenylhexatrien) stieg nach der intensiven Belastung von 0,200 auf 0,211, TMA-DPH von 0,283 auf 0,301 an.⁴⁸ Das bedeutet, dass die Membran-Fluidität, welche mit der Sensitivität der membranbindenden Seite zusammenhängt, abnimmt.⁴⁸ Dieser Effekt bildete sich nach der Regeneration wieder zurück (DPH: 0,201; TMA-DPH: 0,280).⁴⁸ Die moderate Belastung zeigte keine signifikanten Veränderungen von DPH (0,201 vor und 0,203 nach der Belastung, sowie 0,202 nach der Regeneration) und TMA-DPH (0,284 vor und 0,280 nach der Belastung, sowie 0,285 nach der Regeneration).⁴⁸

Aus Tabelle 19 kann entnommen werden, dass exogen zugeführtes oxLDL im PRP die ADP-induzierte Plättchenaggregation fördert und gleichzeitig ein Absinken des NO_x-Spiegels im Thrombozyten bewirkt.⁴⁸ Der gleiche Effekt konnte auch beobachtet werden,

wenn aus dem PRP entnommene Thrombozyten in homologes Plasma, hergestellt aus nach intensiver Belastung entnommenen Blut, zugefügt werden.⁴⁸

	Plättchen-Aggregation (induziert durch 0,5µmol/l ADP) [%]	NO _x im Thrombozyten [nmol/mg Protein]
PRP nach moderater Belastung	19,8±1,4	4,0±0,3
PRP nach moderater Belastung + oxLDL (100µg/ml)	52,1±2,9	0,9±0,2
Blutplättchen nach moderater + homologes Plasma nach intensiver Belastung	35,4±1,9	1,4±0,2

Tabelle 19: Plättchen-Aggregation und NO_x-Spiegel im Thrombozyten nach moderater und intensiver Belastung

3.3 **Auswirkungen körperlicher Belastung auf die Plättchen bei KHK-Patienten**

Wang Jong-Shyan et al. untersuchten 1994 nicht nur an den zwanzig jungen, gesunden Männern, wie in Kapitel 3.3 bereits beschrieben, sondern auch an fünf männlichen Patienten mit stabiler Angina pectoris die Auswirkungen körperlicher Aktivität auf die Blutplättchen.⁴⁵ Damit bei der Studie vergleichbare Ergebnisse erzielt werden konnten, durften die Patienten davor zwei Wochen keine plättchenhemmenden Medikamente zu sich nehmen.⁴⁵ In Tabelle 20 sind die allgemeinen Daten der Testpersonen dargestellt.⁴⁵

Testperson	Alter [Jahren]	Gewicht [kg]	Größe [cm]	Diagnose
A	61	62	162	KHK
B	72	70	171	TIA
C	42	54	152	KHK

D	59	57	165	KHK
E	62	77	172	Angina pectoris, Hypertonus

Tabelle 20: Allgemeine Daten der KHK-Patienten

In Tabelle 21 können die Sauerstoffaufnahme (VO_{2peak}) und die CO_2 -Abgabe (VCO_{2peak}) der Probanden nachgesehen werden.⁴⁵ Beide Werte sind deutlich niedriger als bei den gesunden Personen.⁴⁵

Testperson	Moderat			Intensiv	
	VO_2 [ml/min/kg]	VO_2 [% VO_{2peak}]	VCO_2 [ml/min/kg]	VO_{2peak} [ml/min/kg]	VCO_{2peak} [ml/min/kg]
A	10,0	52,4	7,7	19,1	17,1
B	11,6	47,5	8,4	24,4	20,8
C	20,3	51,0	16,6	39,8	31,8
D	12,3	50,0	8,9	24,6	21,8
E	9,4	46,1	9,0	20,4	9,1
Mittelwert	12,7	49,4	10,1	25,7	22,1
Standardabweichung	±2,0	±1,2	±1,6	±3,7	±2,5

Tabelle 21: Sauerstoffaufnahme und CO_2 -Abgabe der KHK-Patienten während der Belastungstests

Bei den Testpersonen mit stabiler Angina pectoris kam es, wie in Tabelle 22 dargestellt, ebenfalls zu einem signifikanten Anstieg der hämatologischen Variablen, wobei alle Werte nach dem intensiven Belastungstest stärker anstiegen, als nach dem moderaten.⁴⁵

	Moderat	Intensiv
Erythrozyten	6,6±0,5	12,9±1,9
Hämatokrit	5,3±1,2	13,1±2,0
Hämoglobin	6,1±1,5	16,7±2,1
Leukozyten	15,7±4,7	36,0±6,6
Thrombozyten	6,1±1,1	12,9±2,4

Tabelle 22: Anstieg der hämatologischen Parameter nach den Belastungstests in Prozent

Die Plättchen-Adhäsion nahm nach dem intensiven Belastungstest von $-1,49 \pm 0,04$ auf $-1,2 \pm 0,07$ zu, nach dem moderaten von $-1,47 \pm 0,05$ auf $-1,72 \pm 0,14$ ab.⁴⁵ Die Plättchen-Aggregation nahm, nach Zugabe von niedrigdosiertem ADP, nach dem moderaten Belastungstest ab und nach dem intensiven Belastungstest zu.⁴⁵ Die Plättchen-Sekretion zeigte keine signifikanten Veränderungen.⁴⁵

3.4 **Auswirkungen körperlicher Belastung auf die Plättchen bei übergewichtigen Frauen**

2013 untersuchten *Manfred Lamprecht et al.* an 42 übergewichtigen, prämenopausalen Frauen die Auswirkungen körperlicher Belastung auf die Blutgerinnung.⁵

Die Probandinnen mussten 30min bei einer Intensität von 70% VO₂max auf einem Laufband gehen.⁵ Vor und nach der Belastung wurde ihnen Blut abgenommen und die hämatologischen Werte verglichen.⁵ In Tabelle 23 sind die allgemein klinischen Daten der Frauen dargestellt.⁵

Variable	Wert	Referenzbereich
Alter [Jahre]	41,1±3,8	
BMI [kg/m ²]	34,4±4,2	
Gewicht [kg]	92,0±12,1	

VO _{2Peak} [ml]	2198±147	
VO _{2Peak} [ml/kg/min]	25,8±3,6	
VT [ml]	1952±145	
VT [% VO ₂ -Peak]	88,8±7,5	
70% VO _{2Peak} [ml]	1539±128	
70% VO _{2Peak} [% VT]	78,9±8,3	
Glucose [mmol/l]	5,1±1,5	3,9–6,1
Hämoglobin [g/l]	128±14	115–155
Eisen [µmol/l]	16,8±5,7	11–29
Ferritin [µg/l]	79,9±57,5	18–300
Cholesterin [mmol/l]	5,57±1,33	<6,35
HDL [mmol/l]	1,17±0,28	0,80–2,35
Triglyceride [mmol/l]	1,37±0,58	<1,80

Tabelle 23: Allgemein klinische Daten der Probandinnen

Wie Tabelle 24 dargestellt, stiegen die Leukozyten nach dem Belastungstest an, während Interleukin 6 (IL-6) und TNF- α unverändert blieben.⁵ Die roten Blutkörperchen blieben auch unverändert, Hämoglobin und Hämatokrit stiegen jedoch an.⁵ Die Thrombozytenzahl blieb unverändert.⁵

	Vor der Belastung	Nach der Belastung	Referenzbereich
Leukozyten [10 ³ /µl]	6,7±1,8	7,5±1,9	4,3–10,0
Erythrozyten [10 ⁶ /ml]	4,1±0,3	4,2±0,4	3,5–5,5

Hämoglobin [g/dl]	12,6±0,8	12,9±0,8	12–15
Hämatokrit [%]	38,3±1,8	39,0±1,8	36–48
Thrombozyten [10 ³ /ml]	239±56	257±64	125–318

Tabelle 24: Blutbild vor und nach dem Belastungstest

Die Blutgerinnung, wie in Tabelle 25 dargestellt, zeigte nach der Belastung eine verlängerte CFT (clot formation time) und eine Reduktion des Alpha-Winkels.⁵ CT (Coagulation time) und MCF (maximum clot firmness) blieben unverändert.⁵ Im Vergleich zu gesunden Frauen, waren CT und CFT leicht verlängert.⁵

	Vor der Belastung	Nach der Belastung	Referenzbereich
CT [s]	382±86	398±83	322±55
CFT [s]	142±31	165±47	119±28
MCF [mm]	60,9±3,6	61,6±4,2	61,3±5
Alpha [°]	63,2±6,2	59,8±7,7	

Tabelle 25: Blutgerinnung vor und nach dem Belastungstest

Bei der Plättchen-Aggregation, wie in Tabelle 26 dargestellt, kam es zu keinen signifikanten Veränderungen.⁵ Im Vergleich zu einem gesunden Menschen waren die Amplitude und die Steigung geringer ausgeprägt, die Gerinnungsdauer war im Vergleich verlängert.⁵ Die Plättchen-Adhäsion zeigte nach der Belastung ebenfalls keine signifikanten Veränderungen.⁵ Auch im Vergleich mit gesunden Frauen war nur die Anzahl der Adhäsions-Objekte höher, die Oberflächenbedeckung und die Durchschnittsgröße waren gleich.⁵

	Vor der Belastung	Nach der Belastung	Referenzbereich (95%)
Plättchen- Aggregation:			
Gerinnungsdauer [s]	133,1±95,1	131,6±84,4	58,6±9,7
Steigung [1/min]	9,6±4,8	10,2±4,4	8,4±2,0
Amplitude [Ω s]	12,1±3,1	12,9±3,2	13,6±1,4
Plättchen-Adhäsion:			
Oberflächenbedeckung [%]	12,5±3,9	12,8±4,1	14,9±2,5
Durchschnittsgröße [m ²]	41,7±16,9	38,1±14,0	39,4±5,2
Anzahl der Objekte	1853±415	2002±512	1380

Tabelle 26: Plättchen-Aggregation und Adhäsion vor und nach dem Belastungstest

4 Diskussion

4.1 *Intensive Belastung: erhöht das Infarktrisiko*

Wie die Studie von *Kratz et al.* gezeigt hat, kam es nach dem Marathon zu einem Anstieg der roten und weißen Blutkörperchen sowie der Blutplättchen.⁴⁷ Der Anstieg der Erythrozyten, des Hämoglobins und des Hämatokriten ist vermutlich auf die Dehydration während des Rennens zurückzuführen.⁴⁷ Bei manchen Teilnehmern und Teilnehmerinnen sanken diese Werte auch ab, was wahrscheinlich an Flüssigkeitszufuhr während des Wettkampfes lag.⁴⁷

Die Ursache für den Anstieg der Leukozyten lag neben dem vermehrten Blutfluss vor allem an den Entzündungsreaktionen, welche durch Mikrotraumen in beanspruchten Geweben verursacht wurden.⁴⁷

Der Anstieg der Thrombozyten war zum einen auf die Dehydration und zum anderen auf die Mikrotraumata zurückzuführen.⁴⁷ Auch das C-reaktive Protein stieg während des Wettbewerbs an.⁴⁷ Wie bereits bekannt, ist auch das Herzinfarktrisiko nach einem Marathon signifikant erhöht.⁴⁷ 6–17% aller plötzlichen Herztode sind auf körperliche Belastung zurückzuführen.⁴⁷ Eine mögliche Ursache dafür ist die Aktivierung der Thrombozyten.⁴⁷

Auch die Temperatur während des Marathons spielt eine wesentliche Rolle für das Ausmaß der Plättchen-Aggregation.⁴⁷ Im Rahmen des Athen-Marathons zeigte sich anhand eines *in vitro* Tests mit ADP- und Kollageninduzierter Plättchen-Aktivierung, dass das Blut bei heißen Temperaturen stärker gerann, als bei kühleren.⁴⁷ Rock et al. haben herausgefunden, dass die Thrombozyten 24h nach einem Wettbewerb vermindert auf Adrenalin, ADP und Kollagen reagieren; vermutlich auf Grund einer stattgefundenen Aktivierung während des Wettkampfes.⁴⁷ Knudsen et al. fanden ebenfalls heraus, dass die ADP-induzierte Plättchen-Aggregation, wegen der erschöpften Thrombozytenfunktion, vermindert war.⁴⁷

Die Aktivierung der Blutplättchen nach körperlicher Aktivität wurde in einigen Studien anhand der Messgrößen β -Thromboglobulin, Plättchenfaktor 4 (PF4) und Glykoprotein Ib untersucht.⁴⁷ *Schernthaner et al.* stellten fest, dass β -Thromboglobulin und PF4 nach der Belastung zwei bis dreimal so hoch waren.⁴⁷ *Placanica et al.* berichteten, dass bei Patienten und Patientinnen mit ischämischen Herzkrankheiten, die schon in Ruhe in erhöhtes PF4

hatten, dieses nach der Belastung noch weiter anstieg und *Knudsen et al.* fanden erhöhtes PF4 nach Langstreckenläufen.⁴⁷

Mit dem *ADVIA 2120 Hematology System* kann anhand des gestreuten Lichtes das Zellvolumen, aber auch die MPC der Blutplättchen, die ein Maß für deren Granularität ist, bestimmt werden.⁴⁷ Während der antikoagulatorisch-induzierten und Thrombin-stimulierten Thrombozyten-Aktivierung sank die MPC.⁴⁷ Gleichzeitig konnte unter dem Mikroskop eine vermehrte CD62-Expression beobachtet werden.⁴⁷ Während *Kennon et al.* bei Herzinfarktpatienten und -patientinnen eine niedrigere MPC fanden als bei Patienten und Patientinnen mit instabiler Angina pectoris (24,7 bzw. 25,9g/dl), fanden *Bae et al.* eine niedrigere MPC bei Personen mit diabetischer Retinopathie als in der Kontrollgruppe (22,5 bzw. 26,9 g/dl).⁴⁷ Alle diese Krankheiten stehen in ihrer Pathogenese mit einer vermehrten Plättchen-Aktivierung in Zusammenhang.⁴⁷

Kratz et al. fanden bei den Marathonläufern und -läuferinnen eine ähnlich niedrige MPC (27,3 vor und 26,0g/dl nach dem Marathon).⁴⁷ Anzahl an Thrombozyten-Aggregaten war nach dem Wettlauf erhöht.⁴⁷ Diese Ergebnisse lieferten den Beweis für eine stattgefundene Thrombozyten-Aktivierung während des Wettkampfes.⁴⁷

4.2 Moderate Belastung: scheint durch seine antikoagulatorische Wirkung optimal zu sein

Die Studie von *Wang et al.* hat gezeigt, dass die Plättchen-Adhäsion nach der intensiven Belastung sowohl in der trainierten als auch in der untrainierten Gruppe anstieg.⁴⁵ Nach der moderaten Belastung nahm die Adhäsion nur in der untrainierten Gruppe ab, welche nun das selbe Niveau wie die trainierte in Ruhe erreichte.⁴⁵ In der trainierten Gruppe blieb die Adhäsion nach der moderaten Belastung unverändert.⁴⁵

Die ADP-induzierte Thrombozyten-Aggregation nahm in beiden Gruppen nach der intensiven Belastung zu und nach der moderaten ab.⁴⁵ Auch die Anzahl der Blutzellen nahm in beiden Gruppen nach der intensiven Belastung zu.⁴⁵ Die Hämatokrit zeigte in der untrainierten Gruppe einen deutlichen Zusammenhang mit der Intensität der Belastung, in der trainierten Gruppe eher weniger.⁴⁵ Außerdem kam es in beiden Gruppen nach der intensiven Belastung zu einem Anstieg von β -Thromboglobulin (β -TG) und Plättchen-Faktor 4 (PF 4); allerdings kam es weder nach moderater noch nach intensiver Belastung zu einer Verschiebung der Relation zwischen β -TG und PF 4.⁴⁵

Diese Studie zeigte zudem, dass der Einfluss der Belastung auf die Thrombozytenfunktion wesentlich von der Intensität abhängig ist.⁴⁵ Während moderates Training die Plättchen-Aktivierung hemmt, steigert intensives diese noch zusätzlich.⁴⁵ Dieser Effekt konnte in der untrainierten Gruppe noch deutlicher beobachtet werden, als in der trainierten.⁴⁵

1993 konnten *Kestin et al* anhand der Präsenz von Aktivierungs-assoziierten Antigenen an der Plättchen-Oberfläche nachweisen, dass intensives Training die Thrombozyten aktiviert.⁴⁵ Diese Erkenntnis konnte in der Studie von *Wang et al.* bestätigt werden.⁴⁵ *Eidt et al.* stellten 1989 an Hunden fest, dass moderate Belastung (1,6km/h für 30min) in verengten Arterien die Plättchen-Aggregation steigerte.⁴⁵ Dieses Ergebnis war widersprüchlich zu der von *Wang et al.* durchgeführten Studie.⁴⁵ Die möglichen Gründe für den Widerspruch sind zum einen, dass *Eidt et al.* ihr Experiment an Tieren anstatt Menschen durchführten, zum anderen, dass verengte Arterien wesentlich höhere Scherkräfte erzeugen.⁴⁵

Die gehemmte Thrombozytenfunktion unter moderatem Training kann auf der einen Seite wiederum zu Mikroblutungen führen, welche durch Thrombenbildung das Infarktisiko erhöhen, auf der anderen Seite senkt sie natürlich die Thrombenbildung durch die verminderte Adhäsion und Aggregation.⁴⁵ In Ruhe war die Adhäsion in der trainierten Gruppe zwar niedriger als in der untrainierten, allerdings zeigte dies keine signifikanten Auswirkungen.⁴⁵

In der Studie von *Wang et al.* konnte die Thrombozyten-Adhäsion, im Gegensatz zu früheren Experimenten, mittels Fibrinogen-benetzter Glasplatte für den gesamten Scherkraftbereich, welcher im menschlichen Körper zwischen 1,5 und 56 dyne/cm² liegt und unbeeinflusst von der Aggregation gemessen werden.⁴⁵ Dieses Experiment zeigte, dass intensive Belastung die Adhäsion in beiden Gruppen steigerte, während moderate Belastung eher dazu tendierte sie zu senken.⁴⁵ In früheren Studien konnte nachgewiesen werden, dass sich Thrombozyten nach der Adhäsion, wie im Kapitel 1.4.3 beschrieben, morphologisch verändern und Pseudopodien bilden.⁴⁵ Aus der Studie von *Wang et al.* kann geschlossen werden, dass intensives Training zu ähnlichen morphologischen Veränderungen bei den Thrombozyten führt und somit die Adhäsion unter Scherkräften noch weiter steigert.⁴⁵

Die Messung der Thrombozyten-Aggregation führte in früheren Studien zu widersprüchlichen Ergebnissen.⁴⁵ Während Experimente, welche die Born-Aggregometrie benutzten, eine Steigerung der Aggregation nach intensiver Belastung feststellten, zeigten Experimen-

te mit standardisierter Thrombozytenzahl keine Veränderungen.⁴⁵ Die mögliche Ursache hierfür könnte an der Trübung des plättchenreichen Plasmas gelegen haben, da große Aggregate, welche sich hauptsächlich bei hoher Plättchendichte bildeten, die Trübung stärker verändert haben.⁴⁵ In heutigen Studien wird die Aggregation durch die Verminderung einzeln vorkommender Blutplättchen unter ADP-Zugabe gemessen.⁴⁵ Nachdem die Blutplättchen nach ihrer Aktivierung Aggregate bilden und daher weniger vereinzelt vorkommen, kann die Anzahl der einzeln vorkommenden Thrombozyten als Maß für die Aggregation verwendet werden.⁴⁵

Die Studie von *Wang et al.* hat mit oben genannter Methode festgestellt, dass die Thrombozyten-Aggregation unter intensiver Belastung zunahm und unter moderater abnahm.⁴⁵

Weitere Studien haben ergeben, dass moderates Training eher den Plasmaspiegel des Thrombozytenhemmers 6-keto Prostaglandin $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$) hebt und intensives Training eher den des Plättchenaktivators Thromboxan.⁴⁵ Es wurde ebenfalls festgestellt, dass 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ im Verhältnis zu Thromboxan B_2 nach moderater Belastung anstieg und nach intensiver absank.⁴⁵ Dieses Verhältnis spielt, laut einer Studie von *Moncada und Vane* eine wesentliche Rolle in der Thrombozyten-Aggregation, wie es auch Kapitel 1.6.1 beschrieben wurde; je mehr das Verhältnis in Richtung Thromboxan verschoben ist, umso stärker werden die Blutplättchen aktiviert.⁴⁵

Die Untersuchung von *Wang et al.* ließ des Weiteren vermuten, dass ADP-stimulierte Blutplättchen den Fibrinogen-Rezeptor GP IIb/IIIa vermehrt exprimieren; durch die Bindung von Fibrinogen kommt es dann zu einer vermehrten Aggregation.⁴⁵ Die Tatsache, dass nach intensiver Belastung an der Fibrinogen-benetzten Glasplatte neben der Adhäsion auch die Aggregation erhöht war, ließ vermuten, dass intensives Training auch zu einer vermehrten Expression des GP IIb/IIIa Rezeptors führt.⁴⁵

Plättchenfaktor 4 (PF 4) und β -Thromboglobulin (β -TG) sind Bestandteile der α -Granula des Thrombozyten und werden bei seiner Aktivierung in gleicher Menge ausgeschüttet.⁴⁵ Im Plasma überwiegt allerdings das β -TG normalerweise, da der PF 4 schneller abgebaut wird.⁴⁵ Einige Untersuchungen haben gezeigt, dass β -TG oder PF 4 nach Belastung erhöht sein können, andere widerlegten das allerdings wieder.⁴⁵ Nachdem β -TG und PF 4 jedoch auch durch die Blutabnahme gleichermaßen erhöht sein können, ist es aussagekräftiger das Verhältnis beider Faktoren zu bestimmen.⁴⁵ *Wang et al.* stellten fest, dass β -TG und PF 4

nach intensiver Belastung zwar erhöht waren; das Verhältnis der beiden Parameter zueinander jedoch unverändert blieb.⁴⁵ Daraus lässt sich schließen, dass körperliche Belastung keinen Einfluss auf die Sekretion der Thrombozyten hat.⁴⁵

Hilberg et al. berichteten in ihrer Publikation ebenfalls, dass körperliche Aktivität auf der einen Seite zu kardiovaskulären Erkrankungen führen und auf der anderen Seite auch vor ihnen schützen kann.² Sie erwähnten auch, dass es viele Studien gibt, die Auswirkungen körperlicher Belastung auf die Blutgerinnung untersuchten, jedoch nur wenige, die auch die Intensität des Trainings miteinbezogen.² Zusammenfassend wurde behauptet, dass leichte Belastung (<50% VO₂max) die Thrombozytenfunktion nicht beeinflusse, moderate Belastung (50–75% VO₂max) sie vermindere und intensive Belastung (ca. 80% VO₂max) sie erhöhe.²

Jedoch konnten *Hilberg et al.* diese Behauptung mit ihrem Experiment, in dem sie den Einfluss von moderatem Training auf die TRAP-induzierte Thrombozyten-Aggregation untersuchten, nicht bestätigen.² Mögliche Ursache hierfür können die Labormethoden, das Belastungsprotokoll und die Messung der Trainingsintensität sein.² Die meisten Publikationen definierten den moderaten Bereich mit 50–60% VO₂max.² Dieser Wert schwankte jedoch laut *Hilberg et al.* zwischen 66 und 91% der individuellen anaeroben Schwelle (I-AT), weshalb sie die submaximale Belastung mit 80% IAT festlegten und in einem eigenen Leistungstest die zugehörige Sauerstoffaufnahme bestimmten.²

Hilberg et al. stellten ebenfalls fest, dass unter Belastung die Leukozyten intensitätsunabhängig und die Thrombozyten intensitätsabhängig anstiegen.² Das Forward Scatter in der Flusszytometrie zeigte in beiden Belastungsbereichen die gleichen morphologischen Veränderungen.² Auch die Veränderung der Plättchen-Aktivität sowohl mit als auch ohne TRAP-Stimulation zeigte keine Unterschiede zwischen moderater und intensiver Belastung und widerspricht somit dem Ergebnis von *Wang et al.*² Möglicherweise war die Methode von *Hilberg et al.* für die Unterscheidung zwischen moderater und intensiver Belastung nicht sensitiv genug.²

In der Studie von *Hilberg et al.* zeigte sich auch nach der Belastung eine stärkere Bindung zwischen Leukozyten und Thrombozyten sowohl in Thrombozyten-Granulozyten-, in der Thrombozyten-Monozyten- als auch in der Thrombozyten-Lymphozyten-Konjugation, wobei die Bindungen beim intensiven Training (100% IAT) deutlich stärker ausgeprägt

waren.² Moderate Belastung hat die Bindungen nicht verringert sondern, wie es auch in früheren Experimenten festgestellt wurde, eher noch verstärkt.² Als Ursache für die verstärkte Konjugation unter körperlicher Belastung werden Scherkräfte und Katecholamine vermutet.²

Hue et al. berichteten, dass P-Selektin entscheidend für die Entstehung der Thrombozyten-Leukozyten-Konjugation ist, während Integrin die Bindung unter Scherkräften stabil hält.² Im Experiment von *Hilberg et al.* hat die P-Selektin-Blockade die Konjugation beseitigt, während die GPIIb/IIIa-Blockade diese sogar noch verstärkt hat.² Die CD11b (Integrin α -M)- und die CD18 (Integrin β -2)-Blockade beeinflussten die Konjugation nicht.² Bereits frühere Experimente haben gezeigt, dass sich P-Selektin unter Belastung verstärkt an der Plättchenoberfläche präsentiert hat.²

Der genaue Grund für die vermehrte Thrombozyten-Leukozyten-Konjugation konnte in den bisherigen Experimenten nicht festgestellt werden, eine vermehrte Kollision zwischen weißen Blutkörperchen und Blutplättchen ist als Ursache nicht ausgeschlossen.² Obwohl die Thrombozytenzahl nach intensiver Belastung um 7% höher war als nach der moderaten, wird diese als Grund für die 30% höhere Konjugation ausgeschlossen.²

Generell werden die Auswirkungen moderater Belastung auf die Thrombozyten-Funktion in der Literatur ziemlich kontrovers diskutiert.² *Ikarugi et al.*, welche die Scherkraft-induzierte Plättchen-Aggregation unter moderater Belastung (50–60% VO_2max) untersuchten, stellten eine Steigerung der Aggregation fest.² *Cadroy et al.*, welche die Agonisten-induzierte Plättchen-Aggregation unter moderater Belastung (50–60% VO_2max) untersuchten, stellten hingegen keine Veränderung der Aggregation fest.² Gründe für die gegenteiligen Auswirkungen konnten noch nicht geklärt werden.² Möglicherweise sind Unterschiede in den Labormethoden, wie z.B. die eingesetzten Agonisten – *Wang et al.* benutzen ADP, *Hilberg et al.* hingegen TRAP – dafür verantwortlich.² Ein weiterer Unterschied war, dass *Hilberg et al.* alle Werte aus dem Vollblut bestimmt haben, während in vielen älteren Studien plättchenreiches Plasma benutzt wurde, was auch zu anderen Ergebnissen führen kann.² Zum Schluss müssen noch Fitnesslevel, sowie genetische Unterschiede der Testpersonen berücksichtigt werden.² Sowohl *Wang et al.*, als auch *Kestin et al.* stellten fest, dass die Auswirkungen körperlicher Belastung auf die Thrombozytenfunktion durch ein besseres Fitnesslevel gedämpft werden.²

2001 untersuchten *Tozzi-Ciancarelli et al.*, welche Rolle oxidativer Stress bei der Auswirkung körperlicher Aktivität auf die Thrombozytenfunktion spielt.⁴⁸ Diese Studie hat gezeigt, dass intensives Training die ADP- und Kollagen-induzierte Thrombozyten-Aggregation steigerte, während moderates Training die Sensitivität der Blutplättchen gegenüber beiden Agonisten verminderte.⁴⁸ Dieses Ergebnis stimmte mit jenem von *Wang et al.* (1994) überein.⁴⁸

Tozzi-Ciancarelli et al. gingen der Behauptung nach, dass möglicherweise von Endothelzellen produziertes NO die Plättchen-Aggregation hemmt.⁴⁸ Im Experiment konnten sie feststellen, dass NO nach der Belastung im Plasma tatsächlich höher war.⁴⁸ Des Weiteren vermuteten sie einen Zusammenhang der vermehrten Aktivität der Plättchen mit dem oxidierten LDL, welches ebenfalls die Thrombozytenfunktion regelt.⁴⁸ Oxidiertes LDL wurde zwar nicht explizit gemessen, allerdings ließ die Tatsache, dass isoliertes LDL in vitro durch Kupferinduktion oxidiert wurde daraus schließen, dass durch die freien Radikale bei intensiver Belastung oxidiertes LDL entstanden ist.⁴⁸

Chen et al. behaupteten 1996, dass oxidiertes LDL die Thrombozyten durch die Verminderung der NO-Synthase-Expression durch L-Arginin-Aufnahme beeinflusse, während *Ardlie et al.* 1989 eine Beeinträchtigung der Membran-Fluidität vermuteten.⁴⁸ Die Messung von *Tozzi-Ciancarelli et al.* zeigte sowohl verringerte Stickoxide im Blutplättchen, als auch eine verminderte Membran-Fluidität.⁴⁸ Dies könnte womöglich am L-Arginin/NO-Stoffwechselweg liegen, der vom oxidierten LDL gestört wurde.⁴⁸ *Shinitzky* vermutete außerdem, dass oxidiertes LDL an der Thrombozytenmembran die Lipid-Matrix und die Transmembranproteine, welche für die Signaltransduktion verantwortlich sind, verändert.⁴⁸ Diese Veränderung kann möglicherweise zu einer Entgleisung der Homeostase im Blutplättchen führen, wodurch die Aktivierung durch Kalzium steigt, während die Hemmung durch Magnesium ausbleiben kann.⁴⁸

Moderate Belastung ist hingegen wahrscheinlich gar nicht in der Lage oxidativen Stress zu verursachen, da der Abbau oxidativer Substanzen deren Produktion noch immer überwiegt.⁴⁸ Man fand keine signifikante Ansammlung von TBARS oder Veränderung der totalen antioxidativen Kapazität im Plasma.⁴⁸ Außerdem behaupten *Tozzi-Ciancarelli et al.*, dass natives LDL den L-Arginin/NO-Pfad nicht beeinflusse.⁴⁸

Brune und Hanstein stellten fest, dass vom Endothel freigesetztes NO, die Thrombozyten hemmt und die Aggregation bei geringen Konzentrationen von ADP oder Kollagen ausbleibt.⁴⁸ Sobald diese Agonisten die hemmenden Stickoxide überwiegen, wie es bei intensiven Training der Fall ist, kommt es zur Thrombozyten-Aggregation.⁴⁸

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ADP-induzierte Thrombozyten-Aggregation, laut *Wang et al.* intensitätsabhängig durch körperliche Belastung beeinflusst wird.⁴⁵ Intensives Training erhöht und moderates Training senkt die Aggregation.⁴⁵ Diese Auswirkungen zeichnen sich bei untrainierten Personen deutlicher ab, als bei trainierten.⁴⁵

Dieses Ergebnis konnte in einer neueren Studie von *Hilberg et al.* nicht bestätigt werden. In ihrem Experiment hat auch moderates Training die Plättchen-Aktivität gesteigert, allerdings in einem signifikant niedrigeren Ausmaß, als intensives Training.² Die Thrombozyten-Aggregation wurde nach beiden Belastungen durch TRAP-Stimulation gesteigert.²

Tozzi-Ciancarella et al. konnten hingegen die Behauptung von *Wang et al.* bestätigen.⁴⁸ Laut ihrer Studie führt körperliche Belastung zu einer vermehrten NO-Freisetzung aus den Endothelzellen, welche die Thrombozytenfunktion hemmt.⁴⁸ Sobald Agonisten wie ADP oder Kollagen überwiegen, wie es bei intensiver Belastung der Fall ist, kommt es zur Aggregation der Blutplättchen.⁴⁸ Außerdem stört bei intensiver Belastung das von freien Radikalen erzeugte oxidierte LDL den L-Arginin/NO-Stoffwechselweg, weshalb der Thrombozyt nicht mehr auf das NO anspricht und eine hemmende Wirkung ausbleibt.⁴⁸

4.3 *Eignet sich moderates Training auch für koronare Herzkrankheiten*

Die Studie von *Wang et al.* hat gezeigt, dass intensive Belastung bei Patienten und Patientinnen mit stabiler Angina pectoris die Aggregation und Adhäsion der Thrombozyten gesteigert hat, während moderates Training die Adhäsion signifikant senken konnte.⁴⁵ Die Anzahl der Blutzellen stieg unter Belastung an, wobei das Ausmaß der Steigerung mit der Intensität in Zusammenhang gebracht werden konnte.⁴⁵

1989 stellte *Eidt et al.* in einem Experiment an Hunden mit verengten Koronararterien fest, dass moderate Belastung zu einer vermehrten Aggregation der Blutplättchen führte.⁴⁵ Als Ursache wurden erhöhte Scherkräfte in verengten Gefäßen vermutet, welche die Thrombozyten aktivierten.⁴⁵ Dieses Ergebnis konnte von *Wang et al.* nicht bestätigt werden, in

ihrer Studie zeigte moderates Training bei koronaren Herzpatienten ähnliche Auswirkungen, wie bei gesunden Menschen, nämlich eine Hemmung der Thrombozytenfunktion.⁴⁵ Die mögliche Ursache für die widersprüchlichen Resultate lag wahrscheinlich daran, dass *Eidt et al.* ihr Experiment an Hunden und nicht an Menschen durchgeführt hatten.⁴⁵ Trotzdem konnte die Hemmung der Thrombozyten-Aggregation bei Patienten mit stabiler Angina pectoris nicht eindeutig bestätigt werden, da es doch große Unterschiede innerhalb der Gruppe gab.⁴⁵

Die Thrombozyten-Adhäsion war dafür bei koronaren Herzpatienten, im Gegensatz zu den gesunden Menschen, nach moderater signifikant reduziert.⁴⁵

Wie in Kapitel 4.2 bereits erwähnt, führt moderates Training zu einer Erhöhung des Thrombozytenhemmers Prostazyklin, während intensives Training die Ausschüttung des gerinnungsaktivierenden Thromboxans steigert.⁴⁵ Laut *Hirsh et al.* ist eine lokale Thromboxan-Erhöhung auch für akute Angina-pectoris-Anfälle bei koronaren Herzpatienten und -patientinnen verantwortlich, daher kann vermutet werden, dass intensive Belastung bei solchen Personen tatsächlich auch infarktähnliche Symptome auslösen kann.⁴⁵

Wie bei gesunden Menschen, führt intensive Belastung auch bei koronaren Herzpatienten zu einer vermehrten Ausschüttung von β -Thromboglobulin (β -TG) und Plättchenfaktor 4 (PF4).⁴⁵ Da allerdings auch hier das Verhältnis beider Faktoren unverändert blieb, ist davon auszugehen, dass körperliche Belastung auch bei Personen mit stabiler Angina pectoris keine Auswirkung auf die Thrombozyten-Sekretion hat.⁴⁵

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass intensives Training bei koronaren Herzpatienten und -patientinnen ebenfalls die Thrombozyten-Adhäsion und -Aggregation steigert und unter Umständen sogar Angina-pectoris-Symptome auslösen kann.⁴⁵ Moderates Training hingegen führt zu einer Hemmung der Adhäsion, weshalb es sich durchaus auch für Patienten und Patientinnen mit stabiler Angina pectoris eignet.⁴⁵ Die Auswirkung auf die Aggregation konnte noch nicht eindeutig geklärt werden.⁴⁵

4.4 Wie verändert sich die Auswirkung durch regelmäßiges Training

2004 beschäftigten sich *Wang et al.* mit Scherkraft-induzierter Plättchen-Aggregation (ASIPA) und wie diese durch regelmäßiges, moderates Training beeinflusst werden kann.⁴

Thrombozyten-Aggregationen in den Herzkranzgefäßen, welche häufig durch vermehrte Scherkräfte ausgelöst werden, zählen zu den wesentlichsten pathophysiologischen Mechanismen in der Entstehung von koronaren Herzkrankheiten.⁴ Während Scherkräfte in den Arterien von gesunden Menschen normalerweise zwischen 20 und 30dyne/cm² liegen, können sie in verengten Gefäßen 60 bis 3300dyne/cm² erreichen.⁴ ASIPA kann außerdem die Bindung zwischen Blutplättchen und von-Willebrand-Faktor (vWF) steigern.⁴

In der Studie von *Wang et al.* führte intensive Belastung zu einem erhöhten vWF im Plasma und einer gesteigert Bindung zwischen vWF und Thrombozyten unter kombinierten Scherkräften.⁴ Bei moderater Belastung führte wahrscheinlich die vermehrte Katecholamin-Ausschüttung zu einer gesteigerten ASIPA, da Kathecholamine die vWF-Freisetzung im Endothel steigern und über α_2 -Rezeptoren die Aktivität der Thrombozyten steigern können.⁴ Beweisend hierfür konnte ASIPA durch Behandlung mit dem α_2 -Rezeptoren-Antagonisten Yohimbin teilweise gehemmt werden.⁴ Außerdem können sie durch ihre vasoconstriktorische Wirkung die Entstehung von Scherkräften noch zusätzlich begünstigen.⁴

Klinische Untersuchungen fanden vermehrt P-Selektine an Thrombozyten bei koronaren Herzpatienten und -patientinnen, selbst bei vorheriger Behandlung mit GPIIb/IIIa-Antagonisten.⁴ Daraus ließ sich schließen, dass P-Selektin nicht nur in der Thrombozyten-Adhäsion, sondern auch in der Scherkraft-induzierten Aggregation eine wesentliche Rolle spielt.⁴ *Wang et al.* bewiesen dies durch die signifikante Blockade von ASIPA durch P-Selektin-Antikörper.⁴ Auch die vWF-Thrombozyten-Bindung über den GPIb-Komplex ist verantwortlich für ASIPA.⁴ In Folge kommt es aufgrund der Kalziuserhöhung im Blutplättchen zur P-Selektin-Ausschüttung aus der Granula.⁴ Während Prostaglandin-1 (PSGL-1) bereits als P-Selektin-Ligand an den Leukozyten identifiziert wurde, ist der Ligand an den Thrombozyten noch immer unklar.⁴ *Colling et al.* vermuteten, dass es sich um Sialyl Lewis X-haltige Ganglioside handelt.⁴

Obwohl das im Plasma gelöste P-Selektin nach intensiver Belastung unverändert blieb, konnte erhöhtes, an die Thrombozyten-Membran gebundenes P-Selektin nachgewiesen werden.⁴ Daher ist erhöhtes P-Selektin möglicherweise verantwortlich für die Plättchen-Aggregation in verengten Koronargefäßen.⁴

Moderate Belastung hingegen verminderte sowohl die P-Selektin-Freisetzung der Thrombozyten als auch deren Bindung an vWF, reduzierte so die ASIPA und in weiterer Folge

auch das Thromboserisiko.⁴ Dieses Phänomen erklärt auch, warum regelmäßiges, moderates Training vor koronaren Herzkrankheiten schützt.⁴ Dafür gibt es mehrere Gründe: Erstens reduziert regelmäßiges Training die Katecholamine im Plasma und downreguliert gleichzeitig die α_2 -adrenergen Rezeptoren am Thrombozyten, was wiederum zu einer verminderten P-Selektin-Freisetzung und verminderten Bindung an den vWF führt. Zweitens führt Ausdauertraining zur NO-Freisetzung, das auf der einen Seite die Thrombozytenfunktion hemmt und auf der anderen mittels Vasodilatation auch die Scherkräfte reduziert.⁴ Des Weiteren führt regelmäßiges Ausdauertraining auch zur Reduzierung von LDL, die im oxidierten Zustand, wie in Kapitel 4.2 beschrieben, das Ansprechen der Blutplättchen auf Stickoxide beeinträchtigen können.⁴

Allerdings bleiben diese Phänomene nur solange erhalten, solange auch regelmäßig trainiert wird.⁴ Nach einer längeren Pause stellt sich wieder die Ausgangssituation ein.⁴

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass regelmäßiges Ausdauertraining das Ausmaß von ASIPA reduzieren kann und somit vorbeugend gegenüber koronaren Herzkrankheiten wirkt.⁴ Dies gründet auf verminderter P-Selektin-Freisetzung der Thrombozyten sowie auf verminderter Bindung von vWF an die Blutplättchen bei intensiver Belastung.⁴ Diese Effekte legen sich allerdings wieder nach längerer Trainingspause.⁴

4.5 **Starke Frauen Studie**

Nachdem übergewichtige Menschen schon in Ruhe ein erhöhtes Thromboserisiko aufweisen, untersuchten *Lamprecht et al*, ob Ausdauertraining auch bei ihnen eine antikoagulatorische Wirkung zeigt.⁵ Bereits vor der Belastung wiesen die starken Frauen eine Erhöhung der Faktoren I, II, VII und VIII auf, was auf eine vermehrte Thrombin-Bildung hindeutete.⁵ Ein erniedrigter Spiegel von TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) trug ebenfalls zur verstärkten Gerinnungsneigung der übergewichtigen Frauen bei.⁵

Die weiteren Daten zeigten, dass moderates Ausdauertraining auch bei starken Frauen eine Gerinnungshemmung bewirkte, weil erstens die Fibrinolyse aktiviert wurde und zweitens sowohl die Pfropf-, als auch die Thrombin-Bildung signifikant reduziert werden konnte.⁵

Die Aktivierung der Fibrinolyse zeigte sich durch eine vermehrte Ausschüttung der Tissue-Plasminogen-Aktivators (t-PA) nach moderatem Training.⁵ Des Weiteren führt die Erhö-

hung des t-PA-Spiegel, wie von *Nielsen et al.* bereits publiziert wurde, auch zu einer Verringerung der Pfropf-Bildung.⁵

Ebenfalls beweisend für die verringerte Pfropf-Bildung war die verlängerte Bildungszeit (Clot-Formation-Time, CTF), sowie der verkleinerte Winkel Alpha.⁵ Dieser Winkel ergibt sich aus der Achse der Messelektrode und der Tangente am gebildeten Thrombus und gilt als Maß für die Fibrin-induzierte Pfropf-Bildung und die Querverbindungen.⁵

Die Thrombin-Bildung konnte durch moderates Training ebenso reduziert werden.⁵ Nach der Belastung zeigten sich eine Verringerung des freien Thrombins – gemessen als erniedrigtes ETP (endogenem Thrombin-Potential) – sowie ein schnellerer Abbau des Thrombins – gemessen als kürzere Start-Tails.⁵ Die Verminderung der Thrombin-Bildung konnte in dieser Studie nicht begründet werden.⁵ Nachdem Prothrombin und Tissue-Faktor nach der Belastung unverändert blieben, konnte dies als Ursache ausgeschlossen werden.⁵ Eine weitere Erklärung dafür könnte eine Erhöhung von Antithrombin (AT) oder Alpha-2-Makroglobulin (a2-M) sein, wofür das verringerte ETP hinweisend war.⁵ Allerdings wurden in dieser Studie AT und a2-M nicht bestimmt, da Ausdauertraining die beiden Werte wahrscheinlich nicht verändert hätte.⁵ *Cernecka et al.* konnten zwar erhöhtes Antithrombin nach intensiver Belastung nachweisen, jedoch nicht bei untrainierten Personen.⁵ AT und a2-M sollten deshalb in weiteren Studien genauer beobachtet werden.⁵

In einer ähnlichen Studie von *Beltan et al.* an gesunden Probanden und Probandinnen, zeigten diese zusätzlich eine erhöhte APTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit), welche sie mit der belastungsinduzierten Erhöhung von Faktor VIII begründeten.⁵ Da starke Frauen allerdings bereits in Ruhe erhöhte FVIII-Werte aufweisen, blieb in der Studie von *Lamprecht et al.* die APTT unverändert.⁵

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass moderates Training auch bei starken Frauen die Fibrinolyse aktiviert und somit das Thromboserisiko reduziert.⁵ Außerdem zeigten sich nach der Belastung eine verringerte Pfropf- und Thrombinbildung.⁵ Wie lange der antikoagulatorische Effekt vom regelmäßigen Training anhält, muss noch in weiteren Studien geklärt werden.⁵

Literaturverzeichnis

1. Weiss C., Bärtsch P., Aktivierung der Blutgerinnung und Fibrinolyse durch körperliche Belastung, Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, Jahrgang 54 (2003), Nr.5, Seite 130–135
2. Hilberg Thomas, Menzel Kathleen, Gläser Doreen, Zimmermann Sindy, Gabriel Holger Horst Werner, Exercise intensity: Platelet function and platelet-leukocyte conjugate formation in untrained subjects, ELSEVIER, 22. Oktober 2007, Nr. 122, Seite 77–84
3. El-Sayed Mahmoud S., Sale Craig, Jones Peter G.W., Chester Michael, Blood hemostasis in exercise and training, Medicine & Science in Sports & Exercise®, Vol. 32, No. 5, pp. 918–925, 2000
4. Wang Jong-Shyan, Li Yu-San, Chen Jin-Chung, Chen Yu-Wen, Effects of Exercise Training and Deconditioning on Platelet Aggregation Induced by Alternating Shear Stress in Men, Downloaded from <http://atvb.ahajournals.org/> at INSTITUTE BIOMED AGING RES on October 8, 2015
5. Lamprecht Manfred, Moussalli Herve, Ledinski Gerhard, Leschnik Bettina, Schlagenhaut Axel, Koestenberger Martin, Polt Guenter, Cvirn Gerhard, Effects of a single bout of walking exercise on blood coagulation parameters in obese women, J. Appl. Physiol 115: 57–63, 2013, First published April 25, 2013; doi: 10.1152/jappphysiol.00187.2013
6. Focus Online, Tragödie um Spitzensportler, 31-jähriger Top-Triathlet erleidet Herzstillstand in der Nacht und stirbt, Available at: http://www.focus.de/sport/mehrsport/tragoedie-um-spitzensportler-31-jaehriger-top-triathlet-erleidet-herzstillstand-in-der-nacht-und-stirbt_id_5074855.html
Accessed November 10, 2015
7. Horn Florian, Biochemie des Menschen, 6. Auflage, Thieme, 2015, Seite 580–596
8. Pape Hans-Christian, Kurtz Armin, Silbernagl Stefan, Physiologie, 7. Auflage, Thieme, 2014, Seite 292–301
9. Heinrich, Müller, Graeve, Biochemie und Pathobiochemie, 9. Auflage, Springer, 2014, Seite 877–887
10. Stickstoffmonoxid, DocCheck Flexikon
Available at: <http://flexikon.doccheck.com/de/Stickstoffmonoxid>

11. Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase, Wikipedia
Available at: https://de.wikipedia.org/wiki/Endotheliale_Stickstoffmonoxid-Synthase
12. Lüllmann-Rauch Renate, Histologie, 5. Auflage, Thieme, 2015, Seite 272–286
13. Pape Hans-Christian, Kurtz Armin, Silbernagl Stefan, Physiologie, 7. Auflage, Thieme, 2014, Seite 217–232
14. Flussvermittelte Vasodilatation, DocCheck Flexikon
Available at: http://flexikon.doccheck.com/de/Flussvermittelte_Vasodilatation
15. Methoden der Leistungsdiagnostik, Spomedial Sportmedizin interaktiv lernen
Available at:
http://vmrz0100.vm.ruhr-uni-bochum.de/spomedial/content/e866/e2442/e11185/e11611/e11719/e11733/index_ger.html
16. Wonisch M, Berent R, Klicpera M, Laimer H Marko C, Pokan R, Schmid P, Schwann H, Praxisleitlinien Ergometrie, Journal für Kardiologie, 2008, Krause und Pachernegg GmgH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, Seite 3–17
Available at: www.kup.at/kardiologie
17. A. Schuh, G. Baranek, V Entleutner, E. Senn, Unterschiede im Leistungsverhalten von Gesunden zwischen Fahrrad- und Lautbandergometrie, Phys Rehab Kur Med 3, 1993, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, Seite 33–37
18. Ergometrie, Wikipedia
Available at: <https://de.wikipedia.org/wiki/Ergometrie>
19. Sportmedizinische Leistungsdiagnostik und Trainingssteuerung, Feldtest und Schwellentest, Sportordination
Available at:
<http://www.sportordination.com/leistungsdiagnostik/laktattest/feldtest-und-schwellentest/>
20. So ermitteln Sie Ihren Walking-Index, Techniker-Krankenkasse
Available at: <https://www.tk.de/tk/ausdauertraining/fitnessniveau-ueberpruefen/so-ermitteln-sie-ihren-walking-index/137050>
21. 6-Minuten-Gehtest, DocCheck Flexikon
Available at: <http://flexikon.doccheck.com/de/6-Minuten-Gehtest>
22. The-3-Minute Step Test, Spark People live healthy and happy
Available at: http://www.sparkpeople.com/resource/fitness_articles.asp?id=1115

23. IPN-Test, Cardio Test
Available at: <http://www.cardiotest.net/ipn-test-download.html>
24. Anaerober Test/Isokinetischer Test, European Sports.de
Available at:
<http://www.europeansports.at/leistungen/leistungsdiagnosik/anaerober-testisokinetischer-krafttest/>
25. Wasserman K., The anaerobic threshold: definition, physiological significance and identification, Adv Cardiol. 1986;35, Seite 1–23
26. Wikipedia, Conconi-Test
Available at: <https://de.wikipedia.org/wiki/Conconi-Test>
27. Dr-Gumpert.de, Herzfrequenz
Available at: <https://www.dr-gumpert.de/html/herzfrequenz.html>
28. Prof. Dr. Peter Hofmann, Drei Phasen der Energiebereitstellung, medical sports experts,
Available at: <http://www.medicalsportsnetwork.com/archive/440708/Drei-Phasen-der-Energiebereitstellung.html>
29. Dr. Kurt A. Moosburger, DIE MAXIMALE SAUERSTOFFAUFNAHME (VO₂max) als Bruttokriterium für die Ausdauerleistungsfähigkeit, SPORTMAGAZIN Nov. 1994, überarbeitet im Oktober 2012,
Available at: <http://www.dr-moosburger.at/pub/pub027.pdf>
30. Dennis Sandig, Was ist VO₂max VO₂ - die maximale Sauerstoffaufnahme?, Trainingsworld, 31.12.2011
Available at: <http://www.trainingsworld.com/training/ausdauertraining-sti60503/vo2max-maximale-sauerstoffaufnahme-1540826.html>
31. Dr. Kurt A. Moosburger, DIE MUSKULÄRE ENERGIEBEREITSTELLUNG IM SPORT, SPORTMAGAZIN Jan. 1995, überarbeitet im Dezember 2009,
Available at: <http://www.dr-moosburger.at/pub/pub027.pdf>
32. Leistungstest (Spiroergometrie), Österreichisches Institut für Sportmedizin
Available at:
http://www.sportmedizin.or.at/index.php?option=com_content&view=article&id=73&Itemid=101
33. Impedanz-Aggregometrie zur Thrombozytenfunktion, Überprüfung der Thrombozyten-Funktion mittels Impedanzaggregometrie, Thrombozyten, Fachinformation

- zu Thrombozyten
Available at: <http://www.thrombozyten-info.de/impedanzaggregometrie.html>
34. Untersuchung der Thrombozyten, Es gibt verschiedene Arten der medizinischen Thrombozyten-Untersuchung, Thrombozyten, Fachinformation zu Thrombozyten
Available at: <http://www.thrombozyten-info.de/untersuchung-der-thrombozyten.html>
35. Durchflusszytometrie, Wikipedia,
Available at: <https://de.wikipedia.org/wiki/Durchflusszytometrie>
36. Thrombozytenaggregometrie, Wikipedia,
Available at: <https://de.wikipedia.org/wiki/Thrombozytenaggregometrie>
37. Lichttransmissionsaggregometrie, Wikipedia,
Available at: <https://de.wikipedia.org/wiki/Lichttransmissionsaggregometrie>
38. Rumpel-Leede-Test, Wikipedia,
Available at: <https://de.wikipedia.org/wiki/Rumpel-Leede-Test>
39. Blutungszeit, Wikipedia,
Available at: <https://de.wikipedia.org/wiki/Blutungszeit>
40. Impedanzanalyse, Rotem,
Available at: <https://www.rotem.de/methodik/rotem-platelet-analyse/>
41. Thrombozytenfunktion mittels Multiplate®-Analyser, Universitätsklinikum Ulm, Klinische Chemie
Available at: <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/klm/multiplate.html>
42. Neubauer-Zählkammer, Chemie.de
Available at: <http://www.chemie.de/lexikon/Neubauer-Z%C3%A4hlkammer.html>
43. Zählkammer, Wikipedia
Available at: <https://de.wikipedia.org/wiki/Z%C3%A4hlkammer>
44. Cori-Zyklus, DocCheck Flexikon
Available at: <http://flexikon.doccheck.com/de/Cori-Zyklus>
45. Wang Jong-Shyan MS, Chauiyng J. Jen PhD, Hsiue-ching Kung BS, Li-Jen Lin MD, Tzuen-Ren Hsiue MD, Hsiun-ing Chen PhD, Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men, Circulation, Volume 90, Number 6, December 1994

Available at: <http://circ-1ahajournals-1org-1pubmed.han.medunigraz.at/content/90/6/2877.long>

46. Dimitriadou C, Dessypris A, Louizou C, Mandalaki T, Marathon run II: Effects on platelet aggregation, *Thromb Haemost.* 1977 Jun 30;37(3):451-5,

Available at: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1pubmed.han.medunigraz.at/pubmed/?term=%22strenuous+exercise%22+and+%22platelets%22>

47. Alexander Kratz, MD, PhD, MPH, Malissa J. Wood, MD, Arthur J. Siegel, MD, Jennifer R. Hiers, MT, Elizabeth M. Van Cott, MD, Effects of Marathon Running on Platelet Activation Markers, Coagulation and Transfusion Medicine, *American Journal of Clinical Pathology* 2006, 125, Seite 296-300

Available at: <http://ajcp.oxfordjournals.org/>

48. Tozzi-Ciancarelli M.G., Penco M., Di Massimo C., Influence of acute exercise on human platelet responsiveness: possible involvement of exercise-induced oxidativ stress, *Eur. J. Appl. Physiol* (2002) 86, Seite 266–272, Published online: 21 November 2001

Anhang -Projektplan

(Arbeits-)Titel	Der Einfluss körperlicher Aktivität auf die primäre Hämostase
Untertitel (optional)	-
Konzept erstellt von: Matrikelnummer: Studienkennzahl: Datum:	Thomas Stotz 10 30 631 O202 9.10.2015
Betreuer/in: Institut/Klinik: Zweite/r Betreuer/in: MitarbeiterInnen:	Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr. Gerhard Cvirn Institut für Physiologische Chemie A.o.-Prof. Dr. Martin Köstenberger -
Kernfrage und Zielsetzung <i>Wie lautet die Fragestellung?</i> <i>Warum ist diese Frage von Bedeutung?</i> <i>Welche Ergebnisse sind im Wesentlichen zu erwarten?</i> <i>Worin besteht der theoretische Kern der Arbeit?</i> Sind die Forschungsfrage und die mit dem Projekt angestrebte Zielsetzung für Männer und Frauen gleichermaßen bedeutsam? Detaillierte Angaben!	Nach erlittenem koronarem Herzinfarkt wird Training unter submaximaler Belastung empfohlen (Koronarsport). Bezüglich der Trainingsintensität gibt es noch Unklarheiten. Sowohl antikoagulatorische (erwünschte) als auch prokoagulatorische (unerwünschte) Effekte von körperlichem Training wurden publiziert. Deshalb soll im Rahmen dieser Diplomarbeit untersucht werden, welchen Einfluss die Trainingsintensität auf die Plättchenfunktion hat. Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit sollen dabei helfen abzuschätzen, bei welchen Intensitäten körperliches Training mit möglichst großer antiatherogener Wirkung assoziiert ist.
Kurzbeschreibung (max. 20 Zeilen) <i>Worin besteht der Neuigkeitswert?</i>	Die derzeit zur Verfügung stehende Literatur ist hinsichtlich des Einflusses von körperlichem Training auf das Gerinnungssys-

Siehe auch unter Dokumente und Links:
„Erläuternde Bemerkungen“

tem widersprüchlich. Immobilisation (als ein Extremfall körperlicher Inaktivität) kann zu thromboembolischen Komplikationen führen. Aber auch intensive körperliche Belastung kann zu plötzlichem Herztod aufgrund von Myokardischämien führen. Andererseits wurde gezeigt, dass körperliches Training antikoagulatorische Effekte nach sich ziehen kann. Es existieren einige Hinweise darauf, dass vor allem die Intensität des körperlichen Trainings das entscheidende Kriterium dafür sein dürfte, ob Training mit pro- oder antikoagulatorischen Effekten assoziiert ist. Deshalb soll im Rahmen dieser Diplomarbeit der Einfluss der Trainingsintensität auf das hämostatische System untersucht werden. Im Rahmen dieser Diplomarbeit soll der Einfluss von körperlichem Training auf die primäre Hämostase im Mittelpunkt stehen. Konkret soll der Einfluss der Trainingsintensität auf die wichtigsten Parameter der Thrombozytenfunktion (Plättchenadhäsion, Plättchenaggregation und Bildung von Plättchen-Leukozyten-Konjugaten) herausgearbeitet werden. Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit sollten es erlauben abzuschätzen, unter welcher Trainingsintensität vor allem antithrombotische und thrombozytenhemmende Wirkungen zu erwarten sind. Somit sollte es möglich sein zu beurteilen, bei welcher Trainingsintensität der Atherogenese, einer Volkskrankheit in der

	westlichen Welt, entgegengewirkt werden kann.
<p>Methodenwahl</p> <p><i>Welche Methoden stehen zur Beantwortung der Frage zur Verfügung? Wieso wählen Sie genau diese Methode?</i></p>	Literaturrecherche
<p>Datenerhebung</p> <p><i>Werden aufgrund der oben genannten Methodenwahl medizinische Daten benötigt?</i></p> <p><i>Wenn ja, welche?</i></p> <p>Bitte beachten Sie, dass eine Weitergabe der Daten an projektfremde Personen gemäß Datenschutzgesetz nicht zulässig ist.</p>	nein
<p>Zeitplan (grob strukturiert)</p> <p><i>Wann wird mit der Arbeit begonnen?</i></p> <p><i>Wann ist voraussichtlich mit der Beendigung der Arbeit zu rechnen?</i></p> <p><i>Welche formalen Schritte sind für die Umsetzung der Diplomarbeit/Dissertation notwendig?</i></p>	<p>Beginn: 1.11.2015</p> <p>9.11.2015 – 30.4.2016: Literaturrecherche</p> <p>1.5.2016 – 31.7.2016: Datenauswertung</p> <p>1.8.2016 – 31.3.2017: Verfassen der Diplomarbeit</p> <p>3.5.2017: Präsentation der Resultate am Institut für Physiologische Chemie</p> <p>Ende: 6.10.2017</p>
<p>Benötigte Ressourcen</p> <p><i>Werden Geld- oder Sachmittel von Einrichtungen der MUG benötigt?</i></p> <p><i>Die Vergabe ist nur zulässig, wenn die Leiterin/der Leiter dieser Einrichtung über die beabsichtigte Vergabe informiert wurde und diese nicht binnen eines Monats untersagt hat.</i></p>	keine