

Aus der Klinik für Anästhesiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. B. Pannen

**VOLLBLUTKOAGULATION UND THROMBOZYTENAKTIVIERUNG BEIM SPORTLER:  
EIN VERGLEICH VON MARATHON, TRIATHLON UND LANGSTRECKEN-RADRENNEN**

**DISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

**ANDREAS STAIB ESCAÑO**

2012

*Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf*

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf, *Dekan*

Referent: apl. Prof. Dr. med. P. Kienbaum

Korreferent: Prof. Dr. med. J. Schulte am Esch

„WENN DU LAUFEN WILLST, DANN LAUF EINE MEILE.

WILLST DU ABER EIN NEUES LEBEN, DANN LAUF MARATHON.“

*Emil Zátopek, tschechischer Leichtathlet*

*Meiner einzigartigen Frau und meinen Eltern*

## Erhebliche Teile der Dissertation wurden publiziert:

### 1. Originalarbeiten

Hanke A A, **Staub A**, Görlinger K, Perrey M, Dirkmann D, Kienbaum P (2010): Whole blood coagulation and platelet activation in the athlete: a comparison of marathon, triathlon and long distance running. Eur J Med Res 15: 59-65

### 2. Kongressbeiträge / Abstrakte

1. Hanke A A, **Staub A**, Görlinger K, Perrey M, Dirkmann D, Kienbaum P (2008): Whole blood coagulation and platelet activation in the athlete: a comparison of marathon, triathlon and long distance running. 28th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine Brüssel 2008, Critical Care 12 (Suppl 2):P209
2. Hanke A A, **Staub A**, Görlinger K, Perrey M, Lutz J, Kienbaum P (2008): Laufabhängige Gerinnungs- und Thrombozytenaktivierung im Ausdauersport als potentielle Ursache für thromboembolische Notfälle. DIVI Hamburg 2008

---

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1	Hintergrund und Rationale für die Untersuchung.....	1
1.2	Fragestellung der Arbeit.....	5
<b>2.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>6</b>
2.1	Studienteilnehmer.....	6
2.2	Studienorte.....	6
2.3	Blutproben.....	7
2.4	Messung der Thrombozytenfunktion (Multiplate®).....	7
2.5	Testansätze und Testdurchführung Multiplate®.....	9
2.6	Vollblutkoagulation, Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®).....	11
2.7	Testansätze und Testdurchführung ROTEM®.....	13
2.8	Statistische Analysen.....	15
<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>16</b>
3.1	Demographische Daten.....	16
3.2	Multiple Platelet Function Analyzer (Multiplate®).....	19
3.3	Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®).....	21
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>23</b>
4.1	Einschränkungen.....	28
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>29</b>
<b>6.</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>31</b>
6.1	Demographische Daten der Studienteilnehmer.....	31
6.2	Multiplate®-Reagenzien.....	31
6.3	Multiplate®-Ergebnisse vor und nach dem Wettkampf.....	31
6.4	Nomenklatur und Referenzwerte ROTEM®.....	32
6.5	ROTEM®-Testansätze.....	32
6.6	ROTEM®-Ergebnisse vor und nach dem Wettkampf.....	33

<b>7.</b>	<b>QUELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>34</b>
<b>8.</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>38</b>
<b>9.</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>39</b>

## 1. EINLEITUNG

### 1.1 Hintergrund und Rationale für die Untersuchung

In den vergangenen Jahren erfreut sich der Marathonlauf einer zunehmenden Beliebtheit. In Deutschland nehmen von derzeit ca. 17 Millionen Freizeitläufern etwa 100.000 Läuferinnen und Läufer regelmäßig an Marathon-Veranstaltungen teil. Im Jahre 2010 liefen zum Beispiel 40.945 Frauen und Männer den Berlin-Marathon. Der Kenianer Patrick Makau erreichte nach 2:05:08 Stunden das Ziel als Sieger und nach ihm überquerten noch weitere 34.224 Läufer als ‚Finisher‘ die Ziellinie [persönliche Mitteilung des Veranstalters, SCC Events GmbH, Berlin].

Die Grundlage des modernen Marathonlaufes bildet die Erzählung über den griechischen Boten Pheidippides – einen gut trainierten Ausdauerläufer aus Athen – der vor etwa 2500 Jahren die Botschaft über den errungenen Sieg über die Perser bei Marathon in das 40 km entfernte Athen brachte. Nach Überbringung der Nachricht – so die Legende – brach der Läufer zusammen und verstarb [11, 17].

Die Schlacht um Marathon und der Tod des Läufers Pheidippides werden im gleichnamigen Gedicht von Robert Browning aus dem Jahre 1879 dramatisch beschrieben („Pheidippides“ aus „Dramatic Idyls“, Robert Browning 1879).

Medizinische Notfälle und Todesfälle ereignen sich auch heute noch regelmäßig bei Ausdauerveranstaltungen. Im Jahre 2007 wurde in Deutschland von acht Todesfällen berichtet, die im Zusammenhang mit Marathonläufen beobachtet wurden. Im selben Jahr kam es auch beim bekannten New York Marathon zu einem tödlichen Zwischenfall. Hier verstarb ein 26 jähriger Profisportler nach bereits 5 Kilometern, die genaue Todesursache blieb jedoch ungeklärt. 2009 verstarben in den USA beim Detroit-Marathon drei Läufer im Alter von 26, 36 und 65 Jahren, bei einer Marathon-Veranstaltung in Baltimore kollabierte ein 23 jähriger Teilnehmer und verstarb ebenfalls. Neben diesen Todesfällen, deren Ursachen nicht sicher geklärt sind und welche auch durch multifaktorielle Geschehen beeinflusst sein könnten, sind in der Literatur zahlreiche Fallberichte mit thromboembolischen Ereignissen bei Ausdauer- und Marathonveranstaltungen zu finden (Tabelle 1). Die Autoren postulieren die auf den Umfang eines Marathons bezogene Belastung als wesentlichen Faktor für Hämostasestörungen und sehen darin eine zentrale Rolle in der Pathogenese thromboembolischer Ereignisse und deren Folgen [4, 9, 23, 33, 34, 48].

**Tab. 1:** Übersicht zu Fallberichten thromboembolischer Ereignisse im Marathon

Autor	Fallbericht
CHAN et al. (1984)	Akuter Vorderwandinfarkt eines 35-jährigen Marathonteilnehmers nach Beenden des Wettkampfes mit Nachweis eines Thrombus im Ramus interventricularis anterior und in der rechten proximalen Koronararterie.
MARKOV (1989)	Massive hämodynamische und mikrozirkulatorische Organstörungen bei 3 Teilnehmern eines Marathons mit Todesfolge. Nachweis einer akuten disseminierten intravasalen Gerinnung in der Autopsie.
SCOBIE (1998)	Durchblutungsstörungen mit akuten abdominellen Schmerzen bei 2 Läufern nach marathon-ähnlicher Belastung. Laparoskopischer Nachweis eines Infarktes des Omentum majus mit folgender Laparotomie und zusätzlicher akuter ödematöser Pankreatitis im ersten Fall. Nachweis einer disseminierten intravasalen Gerinnung im Rahmen einer Hyperthermie mit Rhabdomyolyse, Nieren- und progressivem Leberversagen beim zweiten Läufer.
GAUDARD et al. (2002)	Verschluss der V. centralis retinae nach Abschluss eines Marathons bei einem 50-jährigen Läufer mit dem Nachweis von Veränderungen der Blutviskosität und der Schwellenwerte für das Aggregations- und Disaggregationsverhalten der roten Blutzellen in einem später durchgeführten submaximalen Belastungstests des Läufers.
WHITSON et al. (2006)	Akuter Myokardinfarkt während eines Marathons bei einem 52-jährigen Läufer durch den Verschluss des Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie.
SELLMANN et al. (2010)	Akute Kopfschmerzen mit Vigilanzstörungen einer 26-jährigen Läuferin nach Beendigung eines Marathons. Nach Hospitalisierung Nachweis einer ausgeprägten Basilarvenenthrombose.

Neben diesen Fallberichten existieren verschiedene systematische Untersuchungen zu Änderungen der Hämostase durch extreme Ausdauerleistungen. Körperliche Belastung und Veränderungen der Hämostase in Bezug auf Thrombozyten, Gerinnung und Fibrinolyse sind demnach kein unbekanntes Phänomen. Bereits 1977 studierten DIMITRIADOU und Koautoren die Auswirkungen eines Marathonlaufes auf Veränderungen in der Thrombozytenaggregation. Die Untersuchung von 9 Amateurläufern im Alter von 34 bis 48 Jahren ergab eine Aktivitätszunahme der Thrombozytenaggregation, sowohl in der Intensität als auch in der Geschwindigkeit. In der Folge wurde eine gesteigerte Thrombozytenaggregation in Verbindung mit körperlichen Ausdauerbelastungen diskutiert [7]. Im selben Jahr wurden in einer Studie von MANDALAKI und Koautoren (1977) 13 Amateurläufer zwischen 31 und 48 Jahren bei einem Marathon hinsichtlich Veränderungen bei der Blutgerinnung und der Fibrinolyse untersucht. Hier zeigten sich zusammenfassend sowohl Änderungen im Gleichgewicht der Hämostase als auch in der Aktivität des fibrinolytischen Systems [21, 22]. PRISCO und Koautoren (1998) untersuchten bei einem Marathon Blutproben von 12 ausdauertrainierten Männern zwischen 25 und 47 Jahren und beobachteten einen Anstieg der Thrombozytenzahl sowie eine Zunahme der Thrombozytenaktivität nach Beendigung des Marathons. Zusätzlich kam es zu einer

Aktivierung der Gerinnungskaskade, verbunden mit einem leichten Anstieg der Fibrinolyseaktivität [28]. RÖCKER und Koautoren (1990) bestimmten die plasmatische fibrinolytische Aktivität bei 16 Ausdauersportlern zu festgelegten Zeitpunkten vor und nach einem Marathon. Auch hier konnten laufbelastungsabhängige Veränderungen der fibrinolytischen Aktivität festgestellt werden [31]. Änderungen der Aktivität von Gerinnungsfaktoren (Faktor VIII, von Willebrand Faktor) sowie des Aggregationsverhaltens der Thrombozyten während eines Marathonlaufes zeigen die Untersuchungen von ROCK und Koautoren (1997). Die Ergebnisse zeigen auch hier einen durch die Laufbelastung ausgelösten Aktivitätsanstieg bestimmter Gerinnungsfaktoren [30]. Untersuchungen von SMITH und Koautoren (2004) bestätigen die Ergebnisse vorangegangener Studien. So konnte bei Studienteilnehmern des London Marathons 2002 eine Aktivierung des Gerinnungs- und Fibrinolyseystems nach Laufbeendigung beobachtet werden. Zusätzlich kam es zu einer Verkürzung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit, einer Reduktion von Fibrinogen sowie einem Anstieg der D-Dimere [38]. SIEGEL und Koautoren (2001) untersuchten die Hämostase bei Teilnehmern am Boston Marathon. Die Blutproben wurden hinsichtlich C-reaktivem Protein, von Willebrand Faktor, D-Dimeren, Fibrinogen, fibrinolytischer Aktivität, Thrombozytenaktivierung und Leukozytenzahl am Morgen vor sowie 4 Stunden nach dem Marathonlauf analysiert, eine weitere Blutabnahme wurde am Folgetag durchgeführt. Hier zeigte sich ein Anstieg sowohl der Entzündungsmarker als auch der Thrombozytenaktivierung. Im Gegenzug kam es innerhalb der 4 Stunden nach Beendigung des Marathons ebenfalls zu einer Zunahme der Fibrinolyseaktivität. Am Folgetag konnte die Rückkehr der Fibrinolyseaktivität auf Normwerte beobachtet werden, wohingegen es weiterhin zu erhöhten Leukozytenzahlen, von Willebrand Faktor und D-Dimeren sowie erhöhter Thrombozytenaktivierung kam [35]. In Untersuchungen zu Auswirkungen körperlicher Aktivität bei gesunden Männern mit überwiegend sitzender Tätigkeit zeigten WANG und Koautoren (1994) eine Zunahme der Thrombozytenaggregation und -festigkeit sowie einen Anstieg der Leukozytenaktivität durch intensive Trainingsübungen. Dieser Effekt blieb jedoch bei moderater Trainingsbelastung aus [45]. Eine durch intensive körperliche Belastung induzierte Thrombozyten- und Leukozytenaktivierung konnte ebenfalls durch LI und Koautoren (2007) gezeigt werden. Neben der gesteigerten Thrombozyten- und Leukozytenaktivität kam es zusätzlich zu einem prothrombotischen Zustand mit verstärkter Thrombozytenaggregation und Thrombinbildung

[19]. IMHOF und Koautoren (2001) untersuchten die Auswirkungen von intensiver körperlicher Belastung auf unterschiedliche gerinnungsaktivierende Faktoren. Auch hier konnte eine Aktivitätszunahme von Fibrinogen, Thrombin und Thrombozyten beobachtet werden, was bei gesunden Menschen zu einer gleichzeitigen Aktivierung des fibrinolytischen Systems führt. Bei Menschen mit Vorerkrankungen kann jedoch aufgrund unzureichender Gegenregulation fibrinolytischer Faktoren ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse durch ungewohnte, intensive körperliche Belastung entstehen [15]. Eine Aktivitätssteigerung der Fibrinolyse unter bestimmten Ausdauerbelastungen konnten auch HILBERG und Koautoren (2003) in einer Untersuchung an 16 gesunden männlichen Sportlern zeigen. Hier zeigte sich ein Anstieg der Fibrinolyseaktivität jedoch ohne potentiellen Anstieg der Blutkoagulation [13]. WEISS und Koautoren (1998) untersuchten das Gerinnungsverhalten sowie das Thrombomodulin bei 11 männlichen Triathleten bezogen auf die Art (Schwimmen, Radfahren, Laufen) als auch auf die Dauer (Stufentest bis zur Erschöpfung, Durchschnitt 17min. und 60min. bei 105% der individuellen anaeroben Schwelle) der Belastung. Unabhängig von der Art der Belastung kam es erst nach der Belastung von 60 Minuten zu Veränderungen der Hämostase (Anstieg von Prothrombinfragment 1 und 2, TAT-III-Komplexe, Fibrinopeptid A). Der stärkste Anstieg von Fibrinopeptid A als bedeutender Marker der Fibrinbildung konnte jedoch nach der Laufbelastung gemessen werden. Ein signifikanter Anstieg von Thrombomodulin war ebenfalls ausschließlich nach dem Laufen zu beobachten. Als Ursache der Gerinnungsaktivierung wurden hier mechanische Faktoren der Laufbelastung diskutiert [47].

In den Untersuchungen zu Hämostaseveränderungen im Ausdauersport erfolgte bislang, selbst bei der vorgenannten Untersuchung von Triathleten, die isolierte Betrachtung unterschiedlicher Ausdauerdisziplinen. Vergleiche der einzelnen Sportarten untereinander blieben jedoch aus. Wenngleich in allen Studien eine Gerinnungs- bzw. Thrombozytenaktivierung durch die Ausdauerbelastung gezeigt werden konnte, ist ungeklärt, ob diese Veränderungen durch die körperliche Belastung an sich oder durch die laufspezifischen mechanischen Beanspruchungen verursacht werden. Die möglichen auslösenden Faktoren sowie die Frage, ob das Laufen ein höheres Risikopotential mit sich bringt als andere Ausdauersportarten ist nach wie vor Gegenstand aktueller Diskussionen. Darüber hinaus wurden lediglich

einzelne Variablen des Gerinnungssystems analysiert, in dem spezielle Gerinnungsfaktoren oder Spaltprodukte gemessen wurden. Das eigentliche Endprodukt der Gerinnung, der Thrombus, sowie der Einfluss von Thrombozyteninteraktionen, Gerinnungsfaktoren und Markern der Fibrinolyse im Vollblut und deren Auswirkungen auf die Gerinnungsaktivität wurden in den bisherigen Studien nicht berücksichtigt.

## **1.2 Fragestellung der Arbeit**

In historischen Studien zu Änderungen der Hämostase durch extremen Ausdauersport konnten Veränderungen des Gerinnungsverhaltens und eine Thrombozytenaktivierung im Marathon gezeigt werden. Obwohl in anderen Ausdauersportarten ähnlich schwere körperliche Leistungen vollbracht werden, treten dort thromboembolische Ereignisse vergleichsweise selten auf. Die isolierte Betrachtung unterschiedlicher Ausdauersportarten sowie verschiedener Mess- und Testverfahren erschwerten bislang die Vergleichbarkeit der belastungsinduzierten Hämostaseveränderungen.

Die vorliegende Studie vergleicht Veränderungen im Gerinnungsverhalten und der Thrombozytenaktivierung im Vollblut bei den Ausdauersportarten Marathon, Triathlon und Langstrecken-Radrennen. Wir testeten die Hypothese, dass eine Gerinnungs- und Thrombozytenaktivierung von der Art des Ausdauersports und somit möglicherweise auch von dem jeweiligen Laufanteil beeinflusst wird.

## **2. MATERIAL UND METHODEN**

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Düsseldorf geprüft und genehmigt (Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf, Protokoll Nr. 2954 vom 22. August 2007) und ist mit der überarbeiteten Version der Deklaration von Helsinki und der europäischen Konvention für Menschenrechte und Biomedizin vereinbar.

### **2.1 Studienteilnehmer**

Vor dem Wettkampf wurde auf die geplante Untersuchung hingewiesen und um Unterstützung geworben. An der prospektiven Beobachtungsstudie nahmen insgesamt 68 männliche Athleten auf freiwilliger Basis teil (Marathon n=24; Triathlon n=22; Radrennen n=22). Vor der Teilnahme erfolgte eine mündliche und schriftliche Aufklärung über die Studieninhalte und –abläufe, die von den Probanden bei Einverständnis unterschrieben wurde. Alle Teilnehmer füllten vor dem Wettkampf einen Fragebogen aus, in dem Informationen zu Alter, Trainings- und Gesundheitszustand erhoben wurden. Athleten mit bekannten Gerinnungsstörungen, stattgehabten thromboembolischen Ereignissen oder einer Medikation, die Gerinnung oder Thrombozytenfunktion beeinflussen, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

### **2.2 Studienorte**

Die Untersuchungen wurden beim Toyota Yvel Düsseldorf Marathon 2007 (42km Laufen), dem Cologne Classic Triathlon 2007 (2,5km Schwimmen, 90km Radfahren, 21km Laufen) und der Interlandtrofee SR/EWR-H<sub>2</sub>O RTF „Rund um Remscheid“ 2007 (151km Radrennen) durchgeführt.

## 2.3 Blutproben

Die Blutentnahmen erfolgten unter sterilen Bedingungen ohne Blutstauung mit einer Einwegkanüle (0,9mm) aus einer Unterarmvene in einem Zeitfenster von 30-60 Minuten vor dem Wettkampf und unmittelbar bis maximal 10 Minuten nach dem Zieldurchlauf. Die Blutproben wurden in einem Citrat- und Hirudinröhrchen aufbewahrt (Vacutainer, Becton Dickinson; Heidelberg, Deutschland). Thrombozytenzahl, Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit und Leukozytenzahl wurden mit einem automatischen Blut-Analysegerät nach Abschluss der Probengewinnung am selben Tag bestimmt (Sysmex mo. KX-21N; Norderstedt, Deutschland). Die Blutanalysen und der Beginn der Testdurchführung mit Multiplate<sup>®</sup> und ROTEM<sup>®</sup> erfolgten innerhalb eines Zeitfensters von 60 Minuten nach Blutentnahme. Bis zur Analyse wurden die Blutproben bei Raumtemperatur aufbewahrt [32, 44].

## 2.4 Messungen der Thrombozytenfunktion (Multiplate<sup>®</sup>)

Die Thrombozytenfunktion wurde mit einem Multiple Platelet Function Analyzer (Multiplate<sup>®</sup>, Verum Diagnostica GmbH; München, Deutschland), basierend auf der Impedanz-Thrombozytenaggregation, gemessen (Abbildung 1). Fünf Messkanäle des Multiplate<sup>®</sup>-Gerätes ermöglichten die zeitgleiche Bestimmung der Thrombozytenfunktion mit unterschiedlichen Aktivatoren. Das integrierte Computersystem erlaubt eine Echt-Zeit-Analyse und Ergebnisdokumentation. Mit Hilfe der softwaregestützten elektronischen Pipette (Autopipette) wurden die Testzellen standardisiert mit 300µl Blut, 300µl NaCl/CaCl<sub>2</sub> und Reagenz befüllt. Wir verwendeten die für den Einmalgebrauch vorgesehenen Standard Multiplate<sup>®</sup>-Messzellen (2 Metallelektroden-Paare mit 3,2mm Länge/ 0,3mm Durchmesser, PTFE-beschichteter Rührstab; Abbildung 2). Die kontinuierliche Mischung der Blutprobe und des Reagenz erfolgte durch den in der Messzelle integrierten magnetischen Rührstab mit einer gleichmäßigen Umdrehung von 800/min.

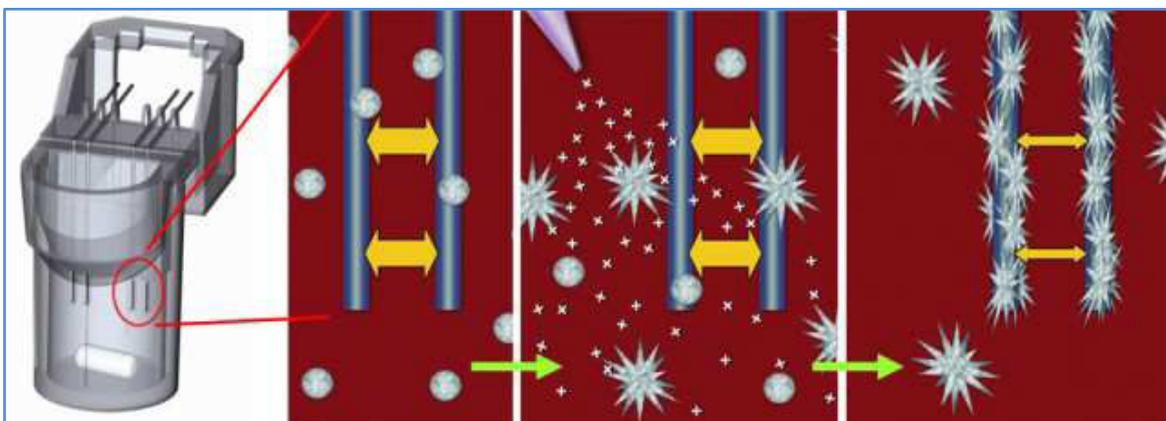


**Abb. 1:** Multiplate®-Messeinheit mit elektronischer Pipette  
(mit freundlicher Genehmigung der Roche Deutschland Holding GmbH)

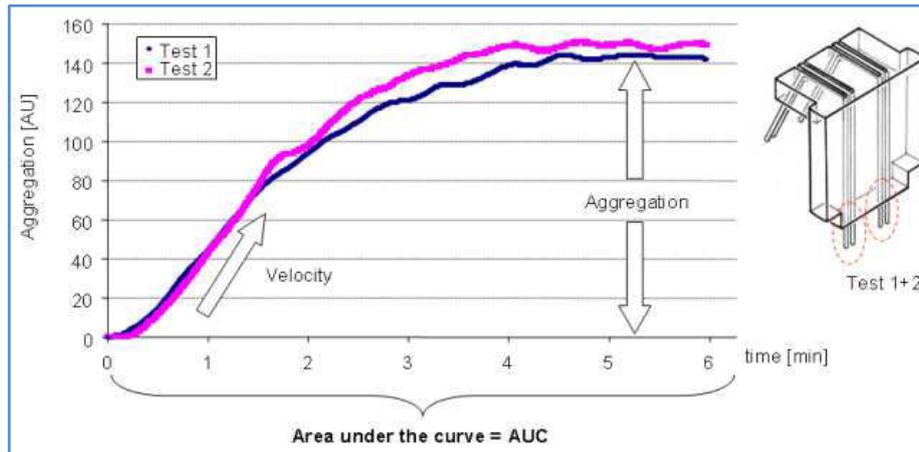


**Abb 2:** Testzelle mit 2 Elektrodenpaaren und Rührstab

Das Messprinzip von Multiplate® beruht auf einer Veränderung des elektrischen Widerstandes an den Metallsensoren der Testzellen. Thrombozyten besitzen im Ruhezustand nicht-thrombogene Eigenschaften, wohin gegen sie in aktiviertem Zustand Rezeptoren (Thrombinrezeptor, GPIIb/IIIa, P2Y12) an ihrer Oberfläche exprimieren. In diesem Zustand neigen Thrombozyten dazu, sich an die Sensoren zu heften und führen somit zu einem Anstieg des elektrischen Widerstandes innerhalb der Messzelle (Abbildung 3). Diese Impedanzveränderungen werden als Mittelwert der dualen Elektroden-Messung hinsichtlich Aggregationsmaximum und Aggregationsgeschwindigkeit als *area under the curve* (AUC) dargestellt und berechnet (Abbildung 4). Zur Ergebnisinterpretation der Thrombozytenaktivierung wurden sowohl Änderungen der Aggregationsmaxima als auch der Aggregationsgeschwindigkeit (Velocity), ausgedrückt als Flächenänderungen (AUC) vor und nach dem Wettkampf, verglichen.



**Abb. 3:** Das Multiplate®-Messprinzip aktivierter Thrombozyten  
(mit freundlicher Genehmigung der Roche Deutschland Holding GmbH)



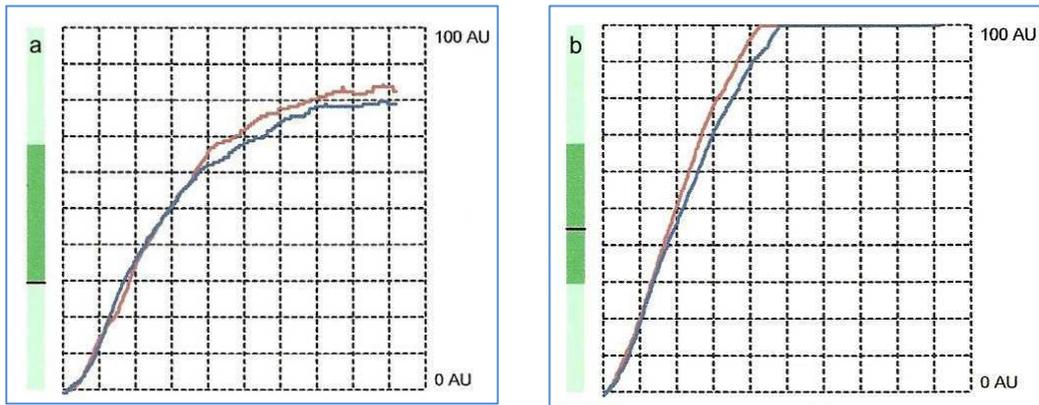
**Abb. 4:** Area under the curve = AUC ( $AU \cdot \text{min}$ , U),  $10 AU \cdot \text{min} = 1U$ , Aggregation (AU) und Velocity ( $AU/\text{min}$ ); (mit freundlicher Genehmigung der Roche Deutschland Holding GmbH)

## 2.5 Testansätze und Testdurchführung Multiplate®

Die Testzellen wurden mit 300µl Hirudinblut, 300µl auf 37° Celsius erwärmte NaCl/CaCl<sub>2</sub>-Lösung und 20µl des entsprechenden Reagens befüllt (Tabelle 2). Wir führten die Thrombozytenaktivierung mit Thrombin aktivierendem Peptid (TRAP-6; TRAPtest, Verum Diagnostica GmbH; München, Deutschland) und Adenosindiphosphat (ADP; ADPtest, Verum Diagnostica GmbH; München, Deutschland) durch. TRAP-6 stimuliert direkt den Thrombinrezeptor auf der Thrombozytenoberfläche, Thrombin ist der stärkste Thrombozytenaktivator. Im Gegensatz dazu aktiviert ADP über den ADP-Rezeptor (P2Y<sub>12</sub>) die Thrombozytenaggregation. Zu Beginn jeder Messung erfolgte das Verbinden der Messzellen mit den Sensorkabeln der Multiplate®-Messeinheit. Mit der Autopipette wurden schrittweise 300µl der auf 37° Celsius erwärmten NaCl/CaCl<sub>2</sub>-Lösung sowie 300µl Hirudinblut in die Messzellen eingebracht. Nach 3-minütiger Countdown-Inkubation durch das Gerät erfolgte die Zugabe von 20µl des entsprechenden Aktivators (TRAP-6, ADP), zeitgleich wurde die Messung des jeweiligen Testkanals automatisch gestartet. Nach 6 Minuten waren die Messungen beendet und die Ergebnisse wurden als AUC angezeigt und gespeichert (Abbildung 5 und 6).

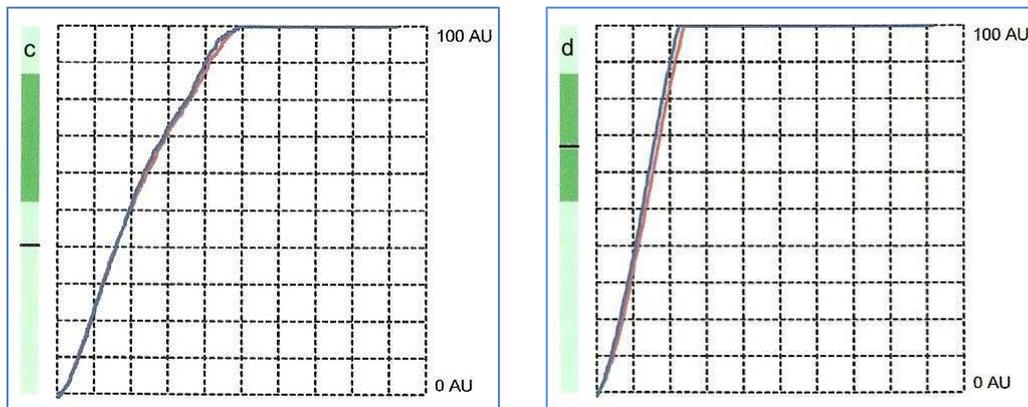
**Tab. 2:** Pipettierungsschritte der Multiplate®-Testansätze

300 µl NaCl/CaCl <sub>2</sub> (37°C) + 300µl Hirudinblut	→	3 min. Inkubation	→	20µl ADPtest	→	6 min. Messzeit
300 µl NaCl/CaCl <sub>2</sub> (37°C) + 300µl Hirudinblut	→	3 min. Inkubation	→	20µl TRAPtest	→	6 min. Messzeit



**Abb. 5:** Thrombozytenaktivierung durch ADP-Test vor (a) und nach (b) dem Wettkampf am Beispiel eines Marathonteilnehmers.

- a) AUC 529 AU\*min, Aggregation 82,5 AU, Velocity 15,4 AU/min.  
 b) AUC 798 AU\*min, Aggregation 126,4 AU, Velocity 18,4 AU/min.

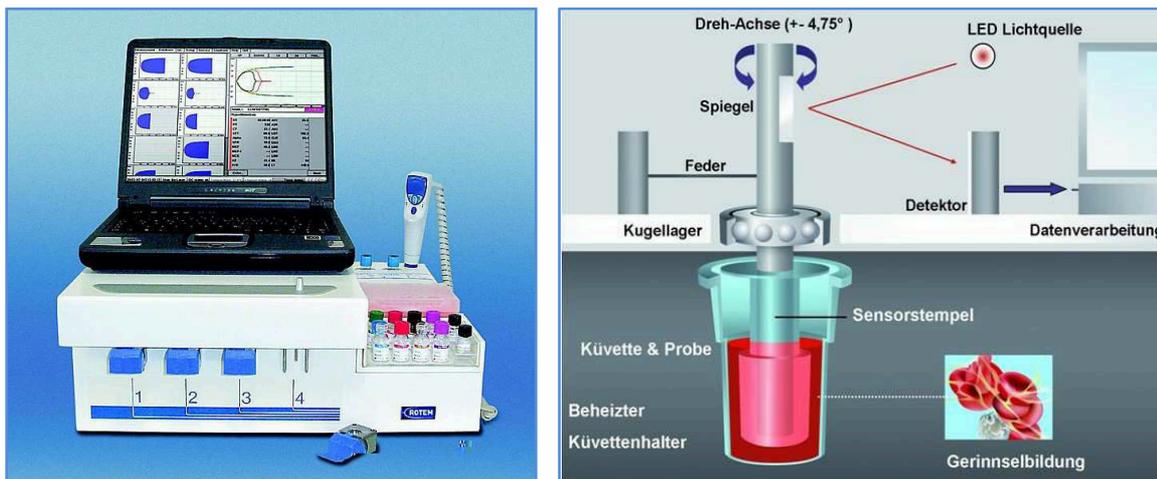


**Abb. 6:** Thrombozytenaktivierung durch TRAP-6-Test vor (c) und nach (d) dem Wettkampf am Beispiel eines Marathonteilnehmers.

- c) AUC 728 AU\*min, Aggregation 106,1 AU, Velocity 18,1 AU/min.  
 d) AUC 1206 AU\*min, Aggregation 177,8 AU, Velocity 31,6 AU/min.

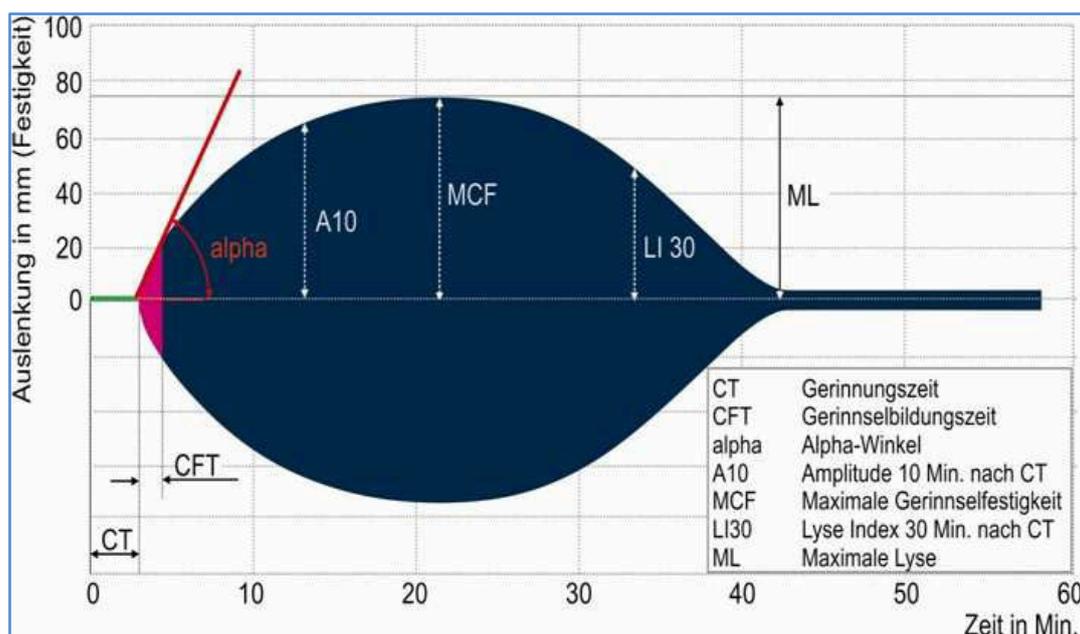
## 2.6 Vollblutkoagulation, Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®)

Zur Bestimmung der Koagulationszeit (*coagulation time*, CT) und der maximalen Koagelfestigkeit (*maximum clot firmness*, MCF) führten wir die Rotationsthrombelastometrie durch (ROTEM®, Tem International GmbH; München, Deutschland). Die Rotationsthrombelastometrie stellt eine Weiterentwicklung der herkömmlichen Rotationsthrombelastographie dar [12]. Die robuste Bauweise des ROTEM® mit kugelgelagerten Mess-Stempeln machte die Messungen weniger anfällig für äußere mechanische Vibrationen und Stöße, die integrierte elektronische Pipette ermöglichte auch hier eine exakte Reproduzierbarkeit und Durchführung der Testansätze und Messungen (Abbildung 7 und 8). Die einfache Transportfähigkeit und die schnelle Verfügbarkeit der Testergebnisse ermöglichten eine probandennahe und effektive Diagnostik (POCT, point-of-care-testing). Die ROTEM®-Analyse basiert auf einer kontinuierlichen Messung der Koagelfestigkeit über die Zeit und erlaubt somit Rückschlüsse auf den Beginn der Koagelbildung (CT), die Kinetik der Koagelbildung und die maximale Koagelfestigkeit (MCF) (Abbildung 9). Wir verwendeten insgesamt 4 ROTEM®-Messeinheiten, somit erlaubten 16 Messkanäle die zeitgleiche Analyse unterschiedlicher Testansätze.



**Abb. 7 und 8:** ROTEM®-Messeinheit und Messprinzip der Rotationsthrombelastometrie (mit freundlicher Genehmigung der Tem International GmbH München)

Die Bestimmung der Vollblutkoagulation erfolgte nach intrinsischer Aktivierung durch Kalziumchlorid, Phospholipide und Ellagsäure (in-tem<sup>®</sup>-Test, Tem International GmbH; München, Deutschland). Der in-tem<sup>®</sup>-Test ist ein gebrauchsfertiges flüssiges Systemreagenz und gilt als First-Line-Methode zur schnellen Erfassung des kompletten Gerinnungssystems und beruht auf einer leichten, aber kontrollierten Aktivierung des Kontaktsystems. Dies ermöglichte eine präzise Analyse und ist unter Routinebedingungen deutlich robuster als Methoden, die ausschließlich auf einer Oberflächenaktivierung durch Kontakt mit der Testzelle beruhen. Ein weiterer Vorteil lag in der kurzen Reaktionszeit bis zum Beginn der Gerinnselformung. Die Fibrinpolymerisation wurde nach Aktivierung mit Kalziumchlorid (Rekalzifizierung) und *tissue factor* unter Zugabe von Cytochalasin D gemessen (fib-tem<sup>®</sup>-Test, Tem International GmbH; München, Deutschland). Der fib-tem<sup>®</sup>-Test ist ebenfalls ein gebrauchsfertiges flüssiges Reagenz und ermöglicht durch Inhibierung der Thrombozyten eine thrombozytenunabhängige Beurteilung der Fibrinogenkonzentration und der Qualität der Fibrinpolymerisation im Citratblut. Rotations-thrombelastometrisch erfasst wurde die Koagulationszeit (CT), gemessen als die Zeit von Reaktionsbeginn bis zum Start der Koagelbildung. Die CT entspricht der Reaktionszeit der herkömmlichen Thrombelastographie. Weiterhin wurde die maximale Koagelfestigkeit (MCF) bestimmt, die äquivalent zur maximalen Amplitude der konventionellen Thrombelastographie ist.



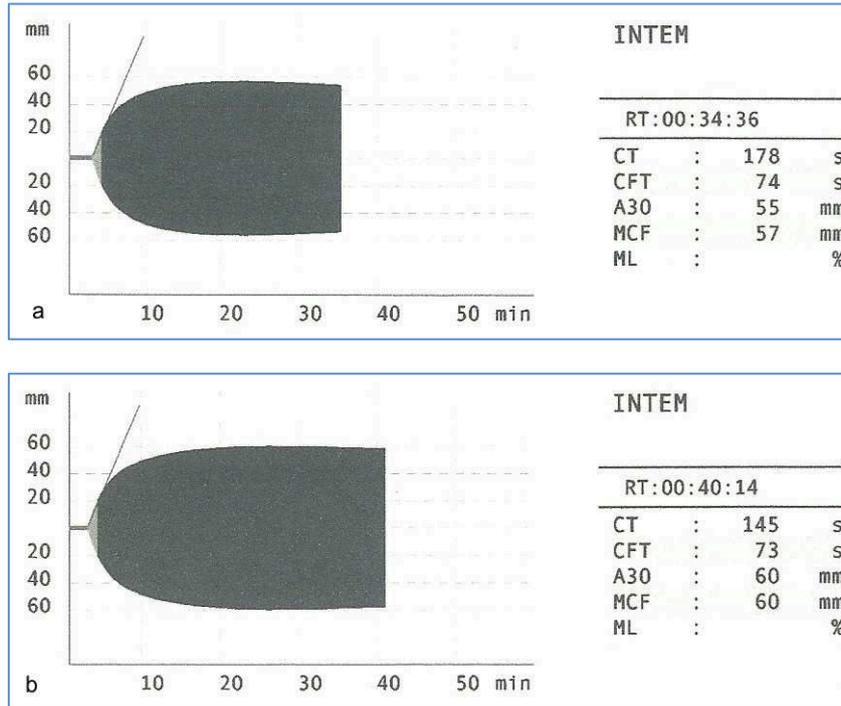
**Abb. 9:** ROTEM<sup>®</sup>-Parameter: Koagulationszeit (CT) und maximale Koagelfestigkeit (MCF) (mit freundlicher Genehmigung der Tem International GmbH München)

## 2.7 Testansätze und Testdurchführung ROTEM®

Vor Beginn der Messungen wurden die erforderlichen Reagenzien entsprechend der Herstellerangaben (Tem International GmbH, München, Deutschland) auf Raumtemperatur in Suspension gebracht. Die einzelnen Pipettierungsschritte erfolgten mit einer Autopipette in einer vom Computerprogramm der ROTEM®-Messeinheit vorgegebenen festgelegten Reihenfolge. Die verwendeten Einweg-Messzellen bestanden aus einer glatten und unbeschichteten Küvette (Cup) und einem Stempel (Pin). Der Stempel wurde vor jeder Messung vorsichtig auf die Messachse des entsprechenden Kanals aufgesetzt, die Küvette wurde in den über den Wärmeblock des Gerätes auf 37° Celsius vortemperierten Küvettenhalter eingedrückt. Beim in-tem®-Testansatz erfolgte zur Rekalzifizierung der Blutprobe im ersten Schritt die Pipettierung von 20µl star-tem®-Reagenz in die Küvette. Es folgten in weiteren Schritten die Zugabe von 20µl in-tem®-Reagenz und 300µl auf 37° Celsius temperierten Citratblutes. Zur Messung der Fibrinpolymerisation wurden beim fib-tem®-Testansatz entsprechend der Herstellerangaben zunächst 20µl *tissue factor* (ex-tem®-Reagenz) in die Küvette pipettiert, um bei inaktiviertem Thrombozytenanteil ausschließlich den Fibrinanteil des Gerinnsels zu messen. Nach Zugabe von 20µl fib-tem®-Reagenz folgte auch hier die Zugabe von 300 µl vorgewärmten Citratblutes. Im Anschluss wurden die Messungen auf dem gewünschten Messkanal gestartet. Die Blutproben und die Reagenzien wurden durch das einmalige Aufziehen von 300µl in die Pipette gemischt und langsam wieder in die Küvette abgelassen. Danach erfolgte das Aufsetzen des Küvettenhalters mit dem entsprechenden Probenansatz auf den Stempel des jeweiligen zuvor gestarteten Messkanals der ROTEM®-Messeinheit. Sowohl beim in-tem®-Test als auch beim fib-tem®-Test wurde streng darauf geachtet, dass zwischen Mischen der Probe und dem Aufsetzen auf den Messkanal die vom Hersteller empfohlenen 30 Sekunden nicht überschritten wurden. Nach 30 Minuten wurden die Messungen beendet und die Proben vom Messkanal entfernt (Tabelle 3). Die vom ROTEM®-Analyzer aufgezeichnete Gerinnungszeit (CT) sowie die maximale Koagelfestigkeit (MCF) wurde kontinuierlich gespeichert und berechnet. Die Ergebnisse wurden in Sekunden, beziehungsweise Millimeter angezeigt (Abbildung 12).

**Tab. 3:** Pipettierungsschritte der ROTEM®-Testansätze

20µl star-tem® + 20µl in-tem® + 300µl Citratblut	→ Starten der Messung, Mischen von Probe und Reagenz und Aufsetzen auf den Messkanal	→ 30 min. Messzeit
20µl ex-tem® + 20µl fib-tem® + 300µl Citratblut	→ Starten der Messung, Mischen von Probe und Reagenz und Aufsetzen auf den Messkanal	→ 30 min. Messzeit



**Abb. 12:** CT in-tem® und MCF in-tem® vor (a) und nach (b) dem Wettkampf am Beispiel eines Marathonteilnehmers.  
 a) Clotting time (CT) 178s; Maximum clot firmness (MCF) 57mm  
 b) Clotting time (CT) 145s; Maximum clot firmness (MCF) 60mm

## 2.8 Statistische Analysen

Die erhobenen Daten wurden als Mittelwerte angegeben ( $\pm$  Standardabweichung, SD). Hierfür wurden das Statistical Package for Social Science (SPSS für Windows, 13.0, SPSS Inc., Chicago, IL., USA) und GraphPad Prism (Version 4.02, GraphPad Software Inc., San Diego, CA., USA) verwendet. Die Daten wurden auf Normalverteilung hin überprüft und mit dem paarigen Student-t-test bezüglich der Werte vor und nach Belastung verglichen. Vergleiche zwischen den Sportarten bedingten Gruppen wurden mittels Varianzanalyse (2-Wege ANOVA für Messwiederholungen) mit Bonferroni-Korrektur auf die Auswirkungen der entsprechenden ausgeübten sportlichen Belastung (Schwimmen, Laufen, Radfahren) analysiert. P-Werte unterhalb 0.05 wurden als signifikant betrachtet.

### 3. ERGEBNISSE

Die eingeschlossenen Probanden (n=68) wurden gemäß der Sportart in die folgenden Gruppen eingeteilt: Marathon (MAR, n=24), Triathlon (TRI, n=22) und Langstrecken-Radrennen (RAD, n=22). Vollständige Datensätze konnten von 59 Athleten erhoben werden (MAR n=21; TRI n=19; RAD n=19). Der Ausschluss von 9 Studienteilnehmern erfolgte aufgrund frühzeitigen Beendens des Wettkampfes (MAR n=1; TRI n=3; RAD n=2) oder einer verzögerten Blutabnahme nach Zieleinlauf (>10 Minuten) mit zwischenzeitlicher Zufuhr von mehr als einem Liter Flüssigkeit (MAR n=2; TRI n=0; RAD n=1).

#### 3.1 Demographische Daten

Die demographischen Daten berücksichtigten das Alter, den wöchentlichen Trainingsumfang sowie die Blutbilderergebnisse von Hämoglobin, Thrombozyten und Leukozyten vor und unmittelbar nach Beenden des Wettkampfes (Tabelle 4, Abbildung 15 - 17).

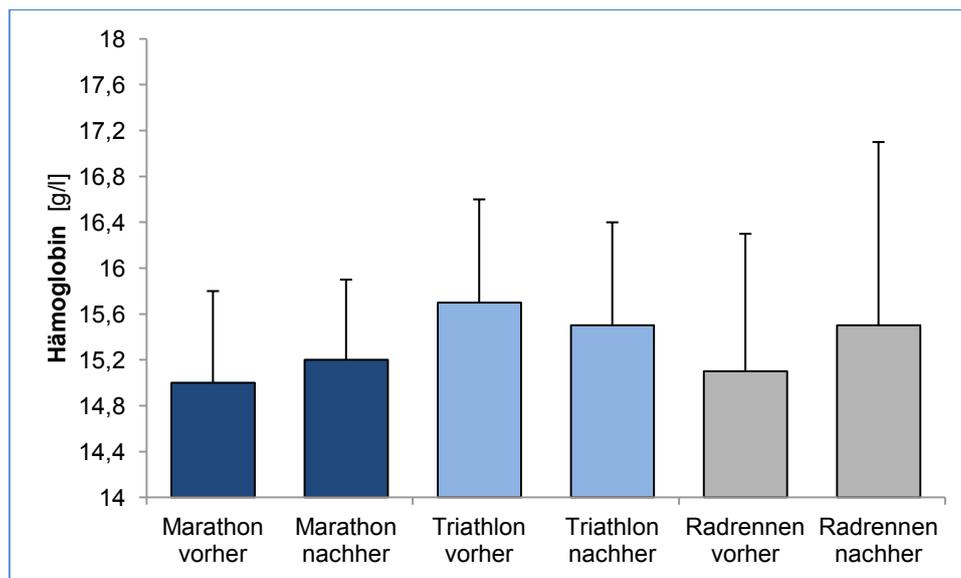
**Tab. 4 :** *Demographische Daten der Studienteilnehmer*

	Marathon (n=21)	Triathlon (n=19)	Radfahren (n=19)	p (ANOVA)
Alter [Jahren]	43 ± 8,4	36,5 ± 6,3	41,7 ± 12,2	0,0429 *
Trainingsumfang [h/w]	7,9 ± 9,3	11,1 ± 5	12,2 ± 9,8	0,2081

*Die Daten sind als Mittelwert ± die Standardabweichung angegeben, p < 0.05*

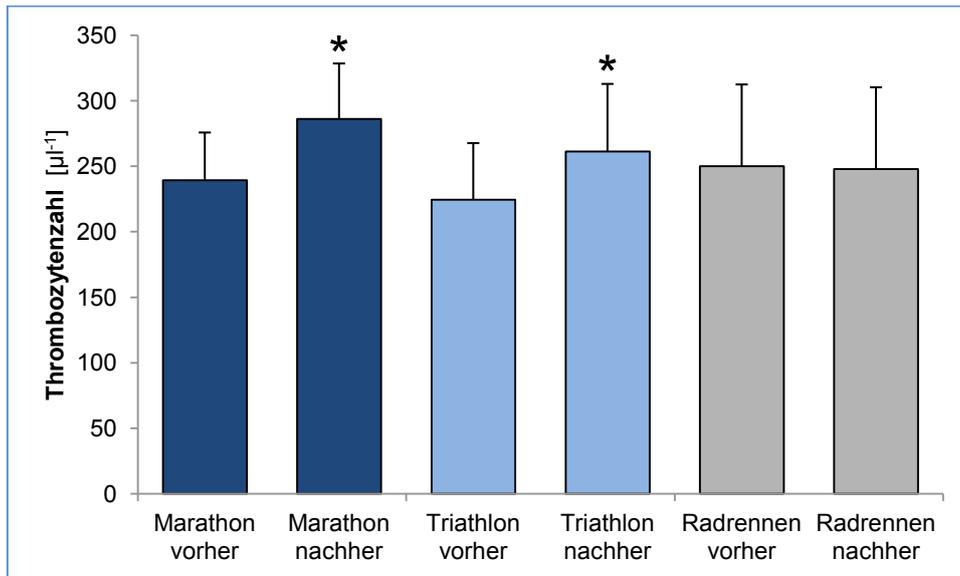
*\* kennzeichnen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.*

Für das Alter konnten signifikante Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Sportarten festgestellt werden, es zeigte sich zwischen den Gruppen jedoch keine statistische Signifikanz für den wöchentlichen Trainingsumfang. Für die Hämoglobinkonzentration vor und nach dem jeweiligen Wettkampf konnten sowohl innerhalb der Sportarten - bezogen auf die Ausgangswerte - als auch im Vergleich der einzelnen Wettkampfgruppen untereinander keine signifikanten Unterschiede gefunden werden (Abbildung 15).

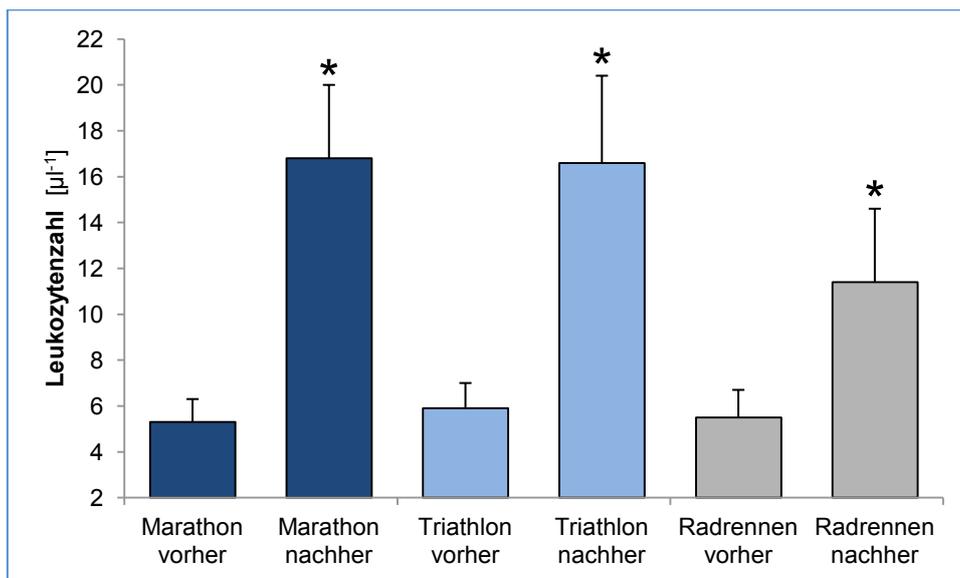


**Abb. 15:** Hämoglobinwerte [g/l] vor und nach dem Wettkampf. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede vor und nach dem Wettkampf sowohl innerhalb der einzelnen Sportarten, als auch zwischen den Wettkampfgruppen.

Bezogen auf die Ausgangswerte vor dem Wettkampf stieg die Thrombozytenkonzentration nach dem Wettkampf sowohl im Marathon als auch im Triathlon signifikant an. Es zeigte sich jedoch keine statistische Signifikanz zwischen den beiden Sportarten (Abbildung 16). Eine signifikante Zunahme der Leukozytenzahlen nach Beendigung des Wettkampfes (Abbildung 17) konnte in allen drei Sportarten gezeigt werden. Im Vergleich zum Radrennen konnte jedoch beim Marathon und Triathlon ein deutlich höherer, signifikanter Anstieg der Leukozyten beobachtet werden. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Marathon und Triathlon zeigten sich jedoch nicht.



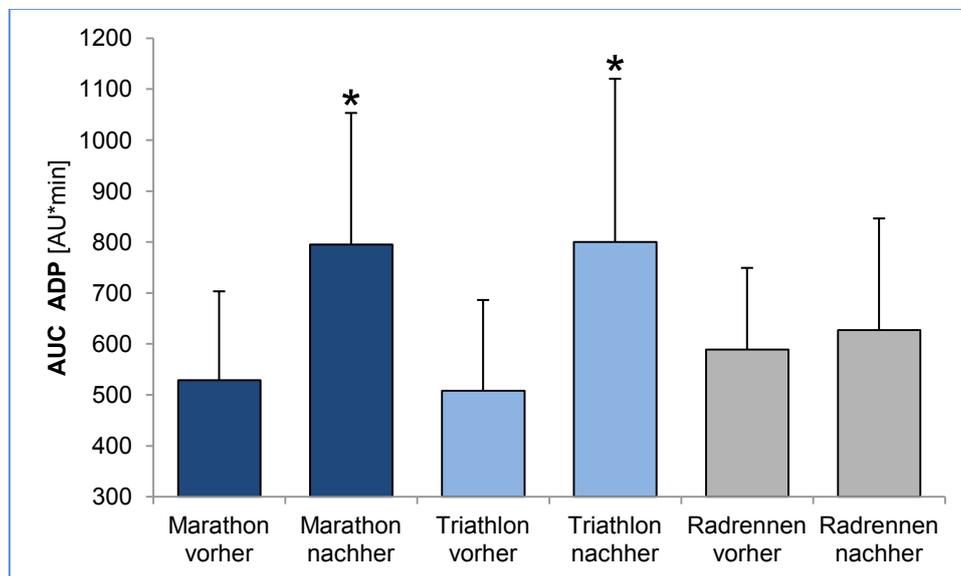
**Abb. 16:** Thrombozytenzahl [ $\mu\text{l}^{-1}$ ] vor und nach dem Wettkampf. Ein signifikanter Anstieg der Thrombozytenzahlen nach dem Wettkampf konnte im Marathon und im Triathlon gezeigt werden. \*  $p < 0,05$



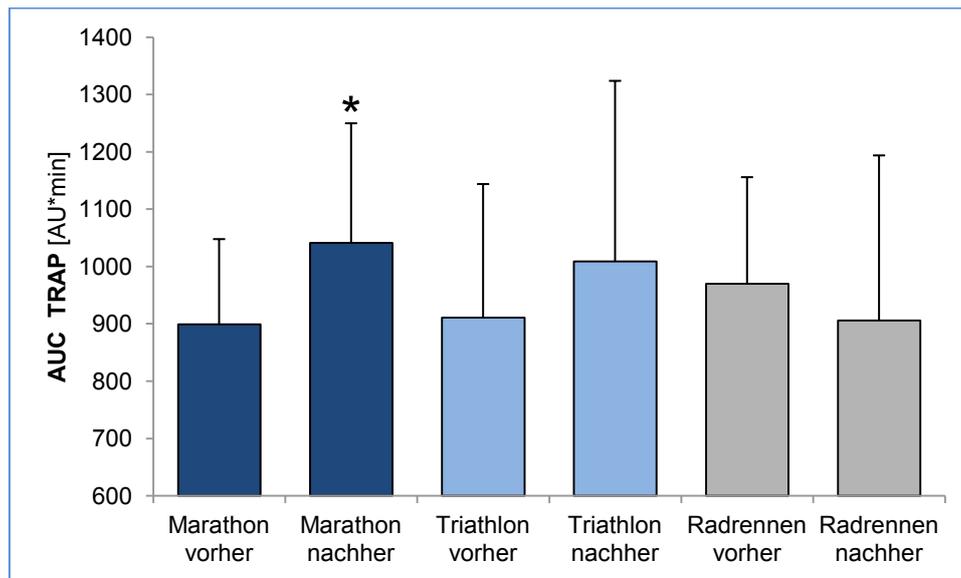
**Abb. 17:** Leukozytenzahl [ $\mu\text{l}^{-1}$ ] vor und nach dem Wettkampf. In allen Wettkampfgruppen kam es im Vergleich zu den Ausgangswerten zu einer signifikanten Leukozytenzunahme nach Beendigung des Wettkampfes, im Vergleich der Gruppen kam es beim Marathon und Triathlon zu einem signifikant höheren Anstieg als im Radrennen. \*  $p < 0,05$

### 3.2 Multiple Platelet Function Analyzer (Multiplate®)

Nach Abschluss des Wettkampfes zeigte sich im Vergleich zu den Ausgangswerten eine signifikante Zunahme der Thrombozytenaggregation im Marathon sowohl bei der TRAP- (+15,8%) als auch bei der ADP-Aktivierung (+50,3%). Im Triathlon kam es lediglich nach der ADP-Aktivierung zu einer Aggregationszunahme (+57,5%), ohne eine statistische Signifikanz im Vergleich zum Marathon zu erreichen. Beim Radfahren kam es weder durch die TRAP- noch durch die ADP-Aktivierung zu einer veränderten Gerinnungsaktivierung (TRAP -6,6%; ADP + 6,5%). Eine grafische Übersicht über die Multiplate®-Ergebnisse geben die Abbildungen 18 und 19.



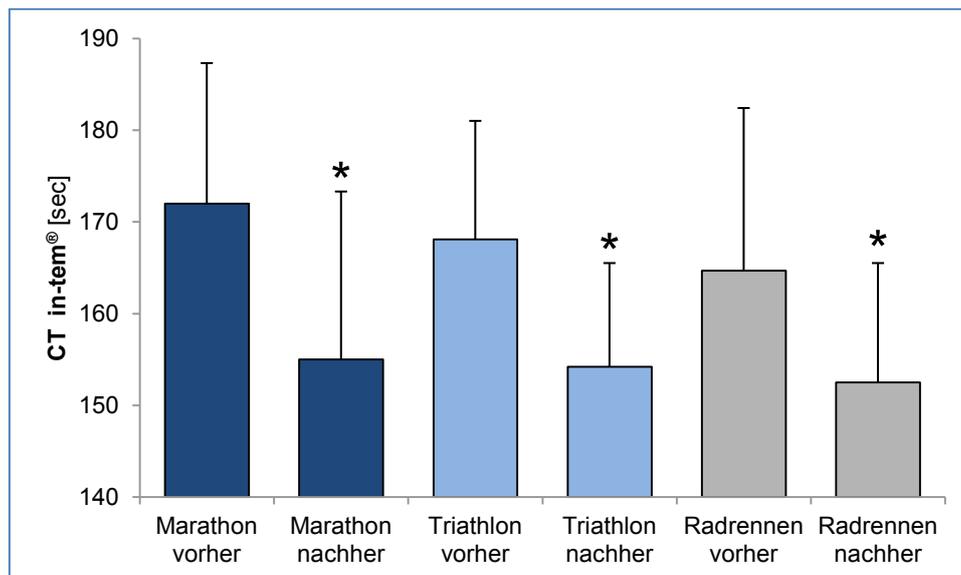
**Abb. 18:** Thrombozytenaggregation nach Stimulation mit Adenosindiphosphat (ADP) vor und nach dem Wettkampf, gemessen mit dem Multiplate®. Ein signifikanter Anstieg der Thrombozytenaktivierung konnte nach Beendigung des Marathons und Triathlons beobachtet werden. \*  $p < 0,05$



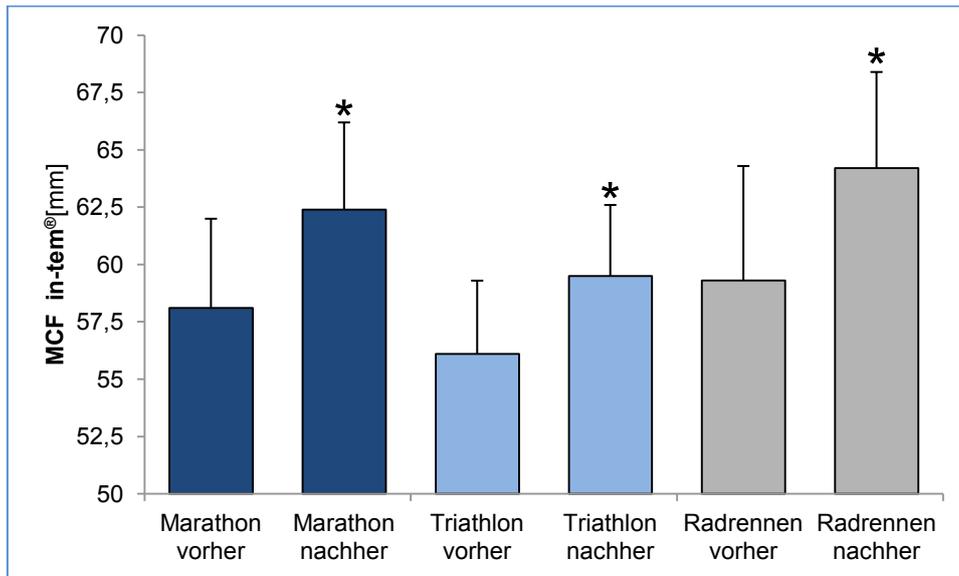
**Abb. 19:** Thrombozytenaggregation nach Stimulation mit Thrombin-aktivierendem-Peptid 6 (TRAP-6) vor und nach dem Wettkampf, gemessen mit dem Multiplate®. Ein signifikanter Anstieg der Thrombozytenaktivierung konnte hier lediglich nach dem Marathon gezeigt werden. \*  $p < 0,05$

### 3.3 Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®)

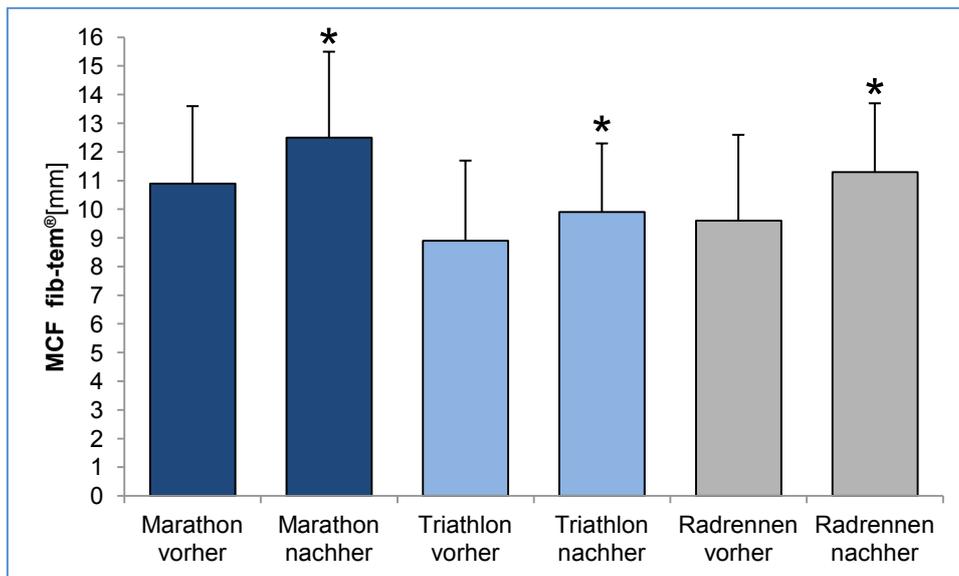
In der Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®) konnte nach intrinsischer Aktivierung (in-tem®) innerhalb aller Gruppen gleichermaßen eine signifikante Abnahme der Gerinnungszeiten CT (Abbildung 20) nach Abschluss des Wettkampfes gezeigt werden (MAR -9,9%; TRI -8,3%; RAD -7,4%). Parallel dazu kam es in allen Wettkampfgruppen nach intrinsischer Aktivierung (in-tem®) zu einer signifikanten Zunahme der Thrombusfestigkeit MCF. Im Vergleich der Sportarten untereinander kam es zu einer signifikant stärkeren Zunahme der Thrombusfestigkeit bei den Teilnehmern des Marathons (+7,4%) und des Radrennens (+8,3%) als bei den Teilnehmern des Triathlons (+6,1%) (Abbildung 21). Die Fibrinpolymerisation (fibrin-tem®) stieg in allen Gruppen signifikant an. Im Vergleich zum Triathlon (+11,2%) kam es jedoch zu einem signifikant höheren Anstieg im Marathon (+14,7%) und Radrennen (+17,7%) (Abbildung 22).



**Abb. 20:** Clotting time (CT) nach intrinsischer Aktivierung (in-tem®) vor und nach dem Wettkampf, gemessen mit der Rotationsthrombelastometrie ROTEM®. Die CT nahm in allen Wettkampfgruppen signifikant ab. \*  $p < 0,05$



**Abb. 21:** Maximum clot firmness (MCF) nach intrinsischer Aktivierung (in-tem®) vor und nach dem Wettkampf, gemessen mit der Rotationsthrombelastometrie ROTEM®. Die MCF stieg in allen Wettkampfgruppen signifikant an, im Vergleich der Gruppen kam es beim Marathon und Radrennen zu einem signifikant höheren Anstieg als im Triathlon. \*  $p < 0,05$



**Abb. 22:** Maximum clot firmness (MCF) der Fibrinpolymerisation (fib-tem®) vor und nach dem Wettkampf, gemessen mit der Rotationsthrombelastometrie ROTEM®. Die MCF stieg in allen Wettkampfgruppen signifikant an, im Vergleich der Gruppen kam es beim Marathon und Radrennen zu einem signifikant höheren Anstieg als im Triathlon. \*  $p < 0,05$

## 4. DISKUSSION

Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigten nach Beenden des jeweiligen Wettkampfes einen signifikanten Anstieg der Thrombozytenkonzentration im Marathon und Triathlon. Unabhängig vom Laufanteil kam es bei Teilnehmern aller drei Wettkampfgruppen (Marathon, Triathlon, Radfahren) zu einem signifikanten Anstieg der Leukozytenzahlen. In den Messungen mit Multiplate® konnten wir während des Marathons, und zu einem geringeren Teil auch während des Triathlons, eine Zunahme der thrombozytären Aggregationsfähigkeit zeigen. In der Rotations-thrombelastometrie kam es in allen Gruppen zu einer signifikanten Abnahme der Gerinnungszeit CT und einer Zunahme der Thrombusfestigkeit MCF, wobei die Zunahme der Thrombusfestigkeit ihre stärkste Ausprägung bei den Teilnehmern des Marathons und des Radrennens hatte. Die Fibrinpolymerisation zeigte einen signifikanten Anstieg ebenfalls in allen Wettkampfgruppen, es kam im Vergleich zum Triathlon jedoch zu einem signifikant höheren Anstieg im Marathon und im Radrennen.

Bereits vor mehr als 30 Jahren wurden Veränderungen im Gerinnungssystem durch Marathonbelastungen beschrieben [21, 22]. Hier konnten die Autoren eine signifikante Verkürzung der partiellen Thromboplastinzeit zeigen, während die Plasmaspiegel von Thrombin sowie die Prothrombinzeit keine Veränderungen aufwiesen. In einer Untersuchung an 12 trainierten männlichen Teilnehmern eines Marathons zeigten PRISCO und Kollegen (1998) eine Verkürzung der Euglobulin-Lyse-Zeit (ELT) und erhöhte Spiegel von Fibrin-Abbauprodukten, so dass man zu der Schlussfolgerung kam, dass es während eines Marathonlaufes zu einer globalen Aktivierung der Gerinnung als auch der Fibrinolyse kommt. Ein weiterer Beleg für die Gerinnungsaktivierung war der Anstieg der Plasmakonzentrationen von Prothrombin-Fragment 1 und 2 als auch der Thrombin-Antithrombin-Komplexe (TAT). Die Zunahme der Plasmakonzentrationen von *tissue plasminogen activator antigen*, *plasminogen activator inhibitor type 1 antigen*, D-Dimer und Plasmafibrinogen-Abbauprodukten sprechen für eine zeitgleiche Aktivierung der Fibrinolyse. Dementsprechend postulierten die Autoren, dass es beim Marathonlauf zu einer parallelen Aktivierung der Gerinnung als auch der Fibrinolyse kommt [28].

Im Gegensatz dazu konnten HILBERG und Koautoren an 16 gesunden männlichen Probanden zeigen, dass es nach einer 60 bis 120 minütigen Laufbandbelastung bei einer individuellen anaeroben Schwelle von 90% lediglich zu einem geringfügigen Anstieg der Thrombinbildung kommt, wohl aber zu einer weitaus ausgeprägteren Zunahme der Fibrinolyse [13]. In einer Untersuchung an 12 gesunden Männern konnte während einer 60 minütigen Laufbandbelastung unterschiedlicher Intensitäten (82%  $HR_{max}$ , 68%  $VO_{2max}$ ; 94%  $HR_{max}$ , 83%  $VO_{2max}$ ) gezeigt werden, dass eine moderate Laufbandbelastung lediglich zu einem Anstieg der Plasminbildung führte, eine intensive Belastung jedoch eine Zunahme von Thrombin und Fibrin induzierte. Diese wurde durch eine zeitgleiche Bildung von Plasmin ausgeglichen [46]. Die Untersuchung von 10 männlichen Teilnehmern eines Triathlons mit einer Gesamtbelastung von 120 Minuten führte zu gleichen Ergebnissen. Hier konnte ein mäßiger Anstieg der Thrombin- und Fibrinbildung (Thrombin-Antithrombin-Komplex, Fibrinopeptid A, t-PA Antigen) unmittelbar nach Beendigung des Wettkampfes beobachtet werden, was zeitgleich zu einer Zunahme von Fibrinabbauprodukten und Plasmin-Antiplasmin-Komplexen im Blutplasma führte [1]. Somit scheinen sportliche Belastungen, bei denen keine starke Laufbelastung auftritt, zu einer verstärkten Fibrinolyse, jedoch zu keiner relevanten Gerinnungsaktivierung zu führen.

Auch wenn die häufigsten Todesursachen im Zusammenhang einer nicht erkannten koronaren Herzkrankheit zu sehen sind, wird über thromboembolische Zwischenfälle und Ereignisse berichtet [4, 8, 9, 23, 33, 34, 48].

Die gehäufte Anzahl von Berichten über schwere thromboembolische Ereignisse während einer Marathonveranstaltung bei gesunden Athleten im Vergleich zu Triathlon oder Radfahren lässt Rückschlüsse auf eine belastungsspezifische Gerinnungs- und Thrombozytenaktivierung zu.

Bereits 1977 untersuchten DIMITRIADOU und Koautoren bei 9 Amateurläufern das Verhalten der Thrombozytenzahl und der Thrombozytenaggregation im Rahmen eines Marathonlaufes und beobachteten einen signifikanten Anstieg der Thrombozytenzahl sowie eine deutliche Zunahme der Sensibilität auf ADP und Kollagen induzierte Thrombozytenaggregation [7]. Weiterhin kam es zu einem hochsignifikanten Anstieg sowohl für die Intensität als auch für die Aggregationsgeschwindigkeit der Thrombozyten. ROCK und Koautoren studierten an 14 Teilnehmern eines Marathonlaufes (12 Männer, 2 Frauen) Veränderungen der Gerinnungsfaktoren. Als Marker für eine mögliche Hyperkoagulabilität und präthrom-

botische Zustände wurde das Thrombozytenverhalten auf aggregierende Reagenzien (ADP, Epinephrin, Kollagen, Ristocetin) sowie Faktor VIII und von Willebrand Faktor (vWF) gemessen. Hier zeigten sich als Zeichen einer Gerinnungsaktivierung ein signifikanter Anstieg der Thrombozytenzahl, der Thrombozytenaggregation sowie des Faktor VIII und des vWF [30]. Einen Anstieg der Thrombozytenzahl, der Gerinnungsaktivierung sowie Veränderungen im fibrinolytischen System konnten auch MÖCKEL und Koautoren bei der Untersuchung von 30 Teilnehmern eines Triathlons beobachten [26].

Wir überprüften separat die Thrombozytenfunktion mit einem Multiple Platelet Function Analyzer (Multiplate<sup>®</sup>, Verum Diagnostica GmbH; München, Deutschland). Die Funktion des Multiplate<sup>®</sup> als valide und sensitive Messeinheit im Rahmen der Thrombozytenaggregation beziehungsweise des Monitorings antikoagulierender Medikation konnte bereits in zahlreichen Studien belegt werden [2, 10, 27, 37, 43]. In vorangegangenen Untersuchungen konnte nach einem Marathon eine Thrombozytenaktivierung durch ADP gezeigt werden [7, 20, 30, 41]. Zur Vergleichbarkeit und Bestätigung der Untersuchungsergebnisse führten wir die Thrombozytenaktivierung ebenfalls mit ADP durch. Zusätzlich erfolgte die Thrombozytenaktivierung durch den starken Aktivator TRAP-6. In unseren Untersuchungsergebnissen erhöhte sich die Thrombozytenaggregation entsprechend dem Laufanteil der jeweiligen Sportart. Im Marathon konnte eine signifikante Zunahme sowohl bei der TRAP-6-, als auch bei der ADP-Aktivierung gezeigt werden. Obwohl TRAP-6 als der stärkere Aktivator gesehen wird, kam es im Triathlon lediglich durch die ADP-Aktivierung zu einem signifikanten Anstieg der Thrombozytenaggregation. Hierfür konnte abschließend keine Erklärung gefunden werden. Beim Radfahren kam es weder durch die Aktivierung mit ADP noch durch TRAP-6 zu einer Zunahme der Thrombozytenaggregation.

In bisherigen Studien war es möglich, eine Thrombozytenaktivierung durch körperliche Belastung im Ausdauersport (Marathon, Triathlon, Radfahren) zu zeigen. Ein Vergleich dieser Ausdauersportarten untereinander, auch hinsichtlich identischer Untersuchungs- und Testmethoden, wurde in diesen Studien jedoch nicht berücksichtigt. Die Studiendesigns der Untersuchungen stützten sich auf die Hypothese, dass intensive körperliche Ausdauerbelastung zu einer Thrombozytenaktivierung führt, und konnten - bezogen auf bestimmte Sportarten - diese auch belegen. Vergleiche der Ausdauersportarten untereinander sowie die Betrachtung

der Thrombozytenaktivierung im Zusammenhang der einzelnen Belastungskomponenten blieben jedoch aus. Weiterhin wurden in den jeweiligen Studien zu Veränderungen im Gerinnungssystem durch körperliche Belastung lediglich isolierte Variablen analysiert, in dem einzelne Gerinnungsfaktoren oder Spaltprodukte gemessen wurden. Mit der Rotationsthrombelastometrie konnten wir jedoch sowohl die Gerinnungszeit als auch die Thrombusstabilität im Zeitverlauf messen. Da die Messungen der Rotationsthrombelastometrie im Vollblut durchgeführt werden, stehen die Ergebnisse unter direkter Beeinflussung der Thrombozyteninteraktionen, der Gerinnungsfaktoren, der Fibrinpolymerisation sowie der Fibrinolyse und geben hierdurch detaillierte Informationen über das Endprodukt der Gerinnung, den Thrombus. Dies lässt somit Rückschlüsse auf die gesamte Gerinnungsaktivität zu. Die Rotationsthrombelastometrie (ROTEM<sup>®</sup>) wurde durch SPIEL und Koautoren als valide Testmethode beschrieben, um systemische Veränderungen der *in vivo* Gerinnungsaktivierung und der Fibrinolyse zu ermitteln [40]. Weiterhin besteht eine sehr gute Korrelation zwischen den *ex vivo* Parametern Gerinnungszeit und maximaler Lyse und den etablierten *in vivo* Markern der Gerinnungsaktivierung (Prothrombin Fragment 1 + 2) beziehungsweise der Fibrinolyse (t-PA).

Mit der Rotationsthrombelastometrie (ROTEM<sup>®</sup>) konnten SUMANN und Koautoren bei 13 Teilnehmern des Tiroler Speed Downhill Marathons eine verkürzte Gerinnungszeit und eine Zunahme der Thrombusfestigkeit zeigen, nachdem zuvor im Vollblut eine intrinsische Aktivierung (in-tem<sup>®</sup>) erfolgt war [41]. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen bestätigen diese Änderungen im Gerinnungsverhalten nach intrinsischer Aktivierung (in-tem<sup>®</sup>). Die Fibrinpolymerisation wurde bislang jedoch noch nicht untersucht und die Vollblutkoagulation in anderen Ausdauersportarten wurde nicht weiter analysiert. Wir verwendeten den in-tem<sup>®</sup>-Testansatz, um die Untersuchungsergebnisse der Studie von SUMANN und Koautoren zum Gerinnungsverhalten während eines Marathons zu bestätigen, sowie diese Ergebnisse mit den Ausdauersportarten Triathlon und Radrennen zu vergleichen. Mit dem fib-tem<sup>®</sup>-Testansatz war es uns möglich, die Funktion der Thrombozyten bei der Vollblutkoagulation auszuschalten und die Qualität der Fibrinpolymerisation als isolierten Parameter anzuzeigen. Da Fibrinogen als Akut-Phase-Protein gilt und das Verhalten von Entzündungsparametern während intensiver körperlicher Belastung Gegenstand aktueller Diskussionen ist, wurde der fib-tem<sup>®</sup>-Test in unsere Studie eingeschlossen. Die Gerinnungszeiten der Rotationsthrombelastometrie (CT)

spiegeln die Aktivität der Gerinnungsfaktoren wieder und waren in den untersuchten Teilnehmergruppen durchweg verkürzt, was auf eine Aktivitätszunahme der Gerinnungsfaktoren während intensiver körperlicher Belastung hinweist. Im Gegenzug wird die maximale Thrombusstabilität größtenteils von der Fibrinpolymerisation und der Thrombozytenfunktion beeinflusst. McCrath und Koautoren konnten in einer Studie an 240 chirurgischen Patienten anhand der Rotationsthrombelastometrie und der gemessenen maximalen Thrombusfestigkeit zeigen, dass eine postoperative Hyperkoagulabilität mit einem erhöhten Risiko einer postoperativen Thrombose und eines Myokardinfarktes assoziiert ist [24]. Weiterhin wird das Thromboserisiko durch eine Zunahme der Thrombozytenaktivität erhöht [5, 25]. Wir konnten in unseren Untersuchungen den Anstieg von Gerinnungsmarkern im Vollblut in allen Wettkampfgruppen nachweisen, wobei eine signifikante Zunahme der Thrombozytenaggregation lediglich im Marathon und zu einem geringeren Teil auch im Triathlon gezeigt werden konnte. Bei den Teilnehmern des Radrennens war dieser Effekt jedoch nicht zu beobachten. Dies legt den Schluss nahe, dass die Thrombozytenaggregation durch die Laufbelastung getriggert sein könnte, eine Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems wohl aber Sportarten unspezifisch durch die körperliche Aktivität an sich ausgelöst wird. Kürzlich veröffentlichte Studien sehen die durch körperliche Aktivität ausgelöste Gerinnungsaktivierung auf dem Boden entzündlicher Effekte begründet [3, 36, 41]. Ein signifikanter Anstieg der Leukozytenzahlen bei allen Probanden bestätigt diese Ergebnisse. Eine deutliche Zunahme der Leukozytenzahlen im Marathon und Triathlon lassen bei diesen Ausdauersportarten auf eine ausgeprägte Auslösung inflammatorischer Effekte schließen. Weitere Einflüsse, wie venöse Insuffizienzen, können bei Läufern das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses zusätzlich erhöhen [14]. Ferner spekulieren wir, vergleichbar mit der mechanischen Hämolyse der roten Blutzellen, die durch längere Laufbelastung entsteht, dass direkter mechanischer Stress die zirkulierenden Thrombozyten aktiviert und so zu den beobachteten Ergebnissen führen könnte [6, 29, 39].

## 4.1 Einschränkungen

Die Teilnehmer des Radrennens waren im Vergleich zu den Probanden des Marathon und Triathlon im Durchschnitt etwas älter. Es gibt jedoch keinerlei Hinweise, dass für Probanden mit 41 und 35 Jahren unterschiedliche Ausgangswerte für die Gerinnung und die Fibrinolyse vorliegen. Der aktuelle Trainingszustand hätte eine Schwachstelle für die Interpretation der Ausgangswerte der Gerinnung und Fibrinolyse sein können, der Trainingsumfang pro Woche zeigte zwischen den einzelnen Gruppen jedoch keine Unterschiede, so dass dieser Einfluss ausgeschlossen werden konnte. Ob eine verstärkte Gerinnungs- und Thrombozytenaktivierung im Vollblut bei *ex vivo*-Tests mit einer Zunahme der Fibrinolyse ausgeglichen wird, kann durch unsere Untersuchung nicht beantwortet werden, da wir in unserer Studie die Fibrinolyse nicht weiter evaluierten. Die Klärung dieser Fragestellung hätte zur Folge gehabt, dass die ROTEM<sup>®</sup>-Untersuchungen hätten länger laufen müssen, so dass mit den vorhandenen 4 Geräten lediglich eine geringere Anzahl von Teilnehmer hätte eingeschlossen oder die abgenommenen Blutproben nicht einer unmittelbaren Untersuchung hätten zugeführt werden können.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Ausdauersport erfreut sich in Deutschland zunehmender Beliebtheit, was beispielsweise durch steigende Teilnehmerzahlen bei Marathon-Veranstaltungen beobachtet werden kann. Leider wird im Zusammenhang dieser Wettkämpfe regelmäßig von thromboembolischen Zwischenfällen berichtet, die auch bei bisher gesunden Sportlern auftreten. Die vorliegende Studie befasste sich mit der Vollblutkoagulation und Thrombozytenaktivierung bei den Ausdauersportarten Marathon, Triathlon und Langstrecken-Radrennen mit der Frage, inwieweit die Art der Ausdauerbelastung als auch die unterschiedlichen Laufanteile der jeweiligen Sportart zu einem veränderten Gerinnungsverhalten und einer Thrombozytenaktivierung im Vollblut führen. An der Studie nahmen 68 männliche Probanden teil (Marathon: 42km Laufen, n=24; Triathlon: 2,5km Schwimmen, 90km Radfahren, 21km Laufen, n=22; Langstrecken-Radrennen: 151km, n=22). Die Blutentnahme erfolgte aus einer Unterarmvene unmittelbar vor und nach dem Wettkampf. Die Bestimmung der Thrombozytenaggregation erfolgte mit einem Multiple Platelet Function Analyzer (Multiplate<sup>®</sup>) nach Aktivierung durch ADP und Thrombinaktivierendes-Peptid 6 (TRAP-6). Zusätzlich wurde mit der Rotationsthrombelastometrie (ROTEM<sup>®</sup>) die Koagulationszeit (CT) und die maximale Gerinnsefestigkeit (MCF) nach intrinsischer Aktivierung (in-tem<sup>®</sup>) und Fibrinpolymerisation (fib-tem<sup>®</sup>) gemessen. Komplette Datensätze konnten bei 59 Probanden erhoben werden (Marathon n=21; Triathlon n=19; Langstrecken-Radrennen n=19). Eine Zunahme der Thrombozytenaggregation konnte sowohl nach TRAP-6- als auch nach ADP-Aktivierung beim Marathon (+15,8%; +50,3%) und beim Triathlon lediglich nach ADP-Aktivierung (+57,5%) beobachtet werden. Beim Langstrecken-Radrennen kam es zu keiner belastungsabhängigen Aktivierung der Thrombozyten (TRAP-6 -6,6%; ADP +6,5%). Unabhängig von der Art der Ausdauerbelastung konnte in allen drei Sportarten eine deutliche, signifikante Abnahme der CT (Marathon -9,9%; Triathlon -8,3%; Langstrecken-Radrennen -7,4%) beobachtet werden. Parallel hierzu kam es bei allen Sportarten zu einem signifikanten Anstieg der MCF (Marathon +7,4%; Triathlon +6,1%; Langstrecken-Radrennen +8,3%) und der Fibrinpolymerisation (Marathon +14,7%; Triathlon +17,7%; Langstrecken-Radrennen +11,2%). Unabhängig von der Art der Ausdauerbelastung konnte in allen drei Sportarten eine deutliche Gerinnungsaktivierung beobachtet werden. Im Gegenzug konnte lediglich

beim Marathon, und zu einem etwas geringeren Anteil auch beim Triathlon, ein signifikanter Anstieg der Thrombozytenaggregation gezeigt werden. Im Gegensatz dazu war beim Langstrecken-Radrennen dieser Effekt nicht nachweisbar. Wir gehen davon aus, dass die Thrombozytenaktivierung durch die mechanische Beanspruchung des Laufens, beziehungsweise durch die entsprechenden Entzündungsreaktionen getriggert wird. Im Gesamten betrachtet tragen unsere Daten und Ergebnisse zur Erklärung des gesteigerten Risikos thromboembolischer Ereignisse vor allem im Marathon bei gesunden Sportlern bei.

Letztendlich legt das Wissen um eine laufinduzierte Gerinnungs- und Thrombozytenaktivierung eine zukünftige sorgfältige Beurteilung der Teilnehmer an Marathon-Veranstaltungen nahe. Demzufolge sind aber noch weitere Studien erforderlich, die bestimmte Kenngrößen und Screeningtests festlegen, um Sportler mit einem erhöhten Risiko für einen thromboembolischen Zwischenfall während intensiven Ausdauertrainings oder eines Wettkampfes zu identifizieren und zu schützen.

## 6. ANHANG

### 6.1 Demographische Daten der Studienteilnehmer

	Marathon (n=21)	Triathlon (n=19)	Radfahren (n=19)	p (ANOVA)
Alter [Jahren]	43 ± 8,4	36,5 ± 6,3	41,7 ± 12,2	0,043 *
Trainingsumfang [h/w]	7,9 ± 9,3	11,1 ± 5	12,2 ± 9,8	0,208
Hämoglobin [g/l] vorher	15,0 ± 0,8	15,7 ± 0,9	15,1 ± 1,2	0,128
Hämoglobin [g/l] nachher	15,2 ± 0,7	15,5 ± 0,9	15,5 ± 1,6	0,923
Thrombozyten [ $\mu\text{l}^{-1}$ ] vorher	239,3 ± 36,5	224,5 ± 43,2	250,1 ± 62,4	0,610
Thrombozyten [ $\mu\text{l}^{-1}$ ] nachher	286,0 ± 42,5 #	261,3 ± 51,6 #	247,9 ± 62,4	0,065
Leukozyten [ $\mu\text{l}^{-1}$ ] vorher	5,3 ± 1,0	5,9 ± 1,1	5,5 ± 1,2	0,233
Leukozyten [ $\mu\text{l}^{-1}$ ] nachher	16,8 ± 3,2 #	16,6 ± 3,8 #	11,4 ± 3,2 #	<0,0001 *

Die Daten sind als Mittelwert ± die Standardabweichung angegeben,  $p < 0.05$

\* kennzeichnen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

# kennzeichnen signifikante Unterschiede zu den Ausgangswerten.

### 6.2 Multiplate<sup>®</sup>-Reagenzien

Reagenz	Messinformation
ADPtest	ADP stimuliert die ADP-Rezeptoren. Der wichtigste ADP-Rezeptor (P2Y <sub>12</sub> ) wird durch Clopidogrel, Prasugrel und Tiklopidin blockiert.
TRAPtest	TRAP-6 bindet direkt an den Thrombin-Rezeptor der Thrombozyten und führt zu einer sehr starken Thrombozytenaktivierung. Der Test erlaubt die Messung der Wirkung von GP IIb/IIIa – Antagonisten auch bei Patienten unter Aspirin <sup>®</sup> - und Clopidogrel-Behandlung.

[Offizielle Herstellerangaben, Verum Diagnostica GmbH; München, Deutschland]

### 6.3 Multiplate<sup>®</sup>-Ergebnisse vor und nach dem Wettkampf

	Marathon	Triathlon	Radrennen	p (ANOVA)
AUC TRAP-Test vorher [g/l]	899 ± 149	911 ± 233	970 ± 186	0,467
AUC TRAP-Test nachher [g/l]	1041 ± 209 #	1009 ± 315	906 ± 288	0,349
AUC ADP-Test vorher [g/l]	529 ± 174	508 ± 178	589 ± 160	0,128
AUC ADP-Test nachher [g/l]	795 ± 258 #	800 ± 320 #	627 ± 219	0,087

Die Daten sind als Mittelwert ± die Standardabweichung angegeben,  $p < 0.05$ .

# kennzeichnen signifikante Unterschiede zu den Ausgangswerten.

## 6.4 Nomenklatur und Referenzwerte von ROTEM®

ROTEM®		Definition und Messinformation
Clotting time (CT)		Zeitspanne zwischen Zugabe des Aktivators und Beginn der Gerinnungsbildung, gemessen in Sekunden; Rückschlüsse über Gerinnungsbeginn, Thrombinbildung und Thrombuspolymerisation.
Maximum clot firmness (MCF)		Größte Amplitude, gemessen in Millimeter

	CT [sec]	CFT [sec]	MCF [mm]	$\alpha$ -Winkel	LI [%]
INTEM	100-240	30-110	50-72	70-83	> 85
FIBTEM		k.A.*	8-24		k.A.*

\* keine Angabe; eine MCF < 9mm gilt als Zeichen eines reduzierten Fibrinogens oder einer gestörten Gerinnungspolymerisation, MCF > 25mm gilt als Zeichen eines erhöhten Fibrinogenspiegels (modifiziert nach LANG 2006) [18]

## 6.5 ROTEM®-Testansätze

Reagenz	Aktivator/ Inhibitor	Messinformation
INTEM	Intrinsischer Aktivator (Kalziumchlorid, Phospholipide, Ellagsäure)	Schnelle Beurteilung von Gerinnungsbildung, Fibrinpolymerisation sowie Fibrinolyse über das intrinsische System; heparinsensibel
FIBTEM	Aktivierung durch <i>tissue factor</i> und Kalziumchlorid; Thrombozyteninhibierung durch Cytochalasin D	Qualitative Beurteilung des Fibrinogen-Status ohne Thrombozyteneinfluss

[Offizielle Herstellerangaben, Tem International GmbH; München, Deutschland]

## 6.6 ROTEM®-Ergebnisse vor und nach dem Wettkampf

	Marathon	Triathlon	Radrennen	p (ANOVA)
CT INTEM [sec] vorher	172 ± 15,3	168,1 ± 12,9	164,7 ± 17,7	0,396
CT INTEM [sec] nachher	155,0 ± 18,3 #	154,2 ± 11,3 #	152,5 ± 13,0 #	0,926
MCF INTEM [mm] vorher	58,1 ± 3,9	56,1 ± 3,2	59,3 ± 5,0	0,082
MCF INTEM [mm] nachher	62,4 ± 3,8 #	59,5 ± 3,1 #	64,2 ± 4,2 #	0,001 *
MCF FIBTEM [mm] vorher	10,9 ± 2,7	8,9 ± 2,8	9,6 ± 3,0	0,093
MCF FIBTEM [mm] nachher	12,5 ± 3,0 #	9,9 ± 2,4 #	11,3 ± 2,4 #	0,014 *

Die Daten sind als Mittelwert ± die Standardabweichung angegeben,  $p < 0.05$ .

\* kennzeichnen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

# kennzeichnen signifikante Unterschiede zu den Ausgangswerten.

## 7. QUELLENVERZEICHNIS

1. Bärtsch P, Welsch B, Albert M, et al.: Balanced activation of coagulation and fibrinolysis after a 2h triathlon.  
Med Sci Sports Exerc 1995; 27: 1465-1470
2. Calatzis A, Wittwer M, Krüger B: A new approach to platelet function analysis in whole blood - the Multiplate® Analyzer.  
Platelets 2004; 15: 479-517
3. Cerneca E, Simeone R, Bruno G, et al.: Coagulation parameters in senior athletes practicing endurance sporting activity.  
J Sports Med Phys Fitness 2005; 45: 576-579
4. Chan K L, Davies R A, Chambers R J: Coronary thrombosis and subsequent lysis after a marathon.  
J Am Coll Cardiol 1984; 4: 1322-1325
5. Davi G, Patrono C: Platelet activation and artherothrombosis.  
N Engl J Med 2007; 357: 2482-2494
6. Davidson R J: March or exertional haemoglobinuria.  
Semin Hematol 1969; 6: 150-161
7. Dimitriadou C, Dessypris A, Louizou C, et al.: Marathon run II: effects on platelet aggregation.  
Thromb Haemost 1977; 37: 451-455
8. Disdier P, Harlé, Swiader L, et al.: Retinal vein occlusions in a marathon runner.  
Press Med 1992; 21: 582
9. Gaudard A, Varlet-Marie E, Monnier J F, et al.: Exercise-induced central retinal vein thrombosis: possible involvement of hemorheological disturbances. A case report.  
Clin Hemorheol Microcirc 2002; 27: 115-122
10. Görlinger K, Jambor C, Dirkmann D, et al.: Platelet function analysis with point-of-care methods.  
Herz 2008; 33: 297-305
11. Grogan R: Run, Pheidippides, Run! The story of the battle of marathon.  
Br J Sports Med 1981; 15: 285-286
12. Hartert H: Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren.  
Klin Wochenschr 1948; 26: 577-583

13. Hilberg T, Glaser D, Reckhart C, et al.: Blood coagulation and fibrinolysis after long duration treadmill exercise controlled by individual anaerobic threshold. *Eur J Appl Physiol* 2003; 90: 639-642
14. Holzheimer R G, Stautner-Bruckmann C: Calf pain in runners may be caused by venous insufficiency. *Eur J Med Res* 2008; 13: 218-220
15. Imhof A, König W: Exercise and thrombosis. *Cardiol Clin* 2001; 19: 389-400
16. Jambor C, Weber C F, Gerhardt K et al.: Whole blood multiple electrode aggregometry is a reliable point-of-care test of aspirin-induced platelet dysfunction. *Anesth Analg* 2009; 109: 25-31
17. Kinsey T E: Pheidippides and the Marathon run. *Br. J Sports Med* 1981; 15: 285-286
18. Lang T, Depka von M: Diagnostische Möglichkeiten und Grenzen der Thrombelastographie/-metrie. *Hamostaseologie* 2006; 26: 20-29
19. Li N, He S, Blomback M, et al.: Platelet activity, coagulation and fibrinolysis during exercise in healthy males: effects of thrombin inhibition by argatroban and enoxaparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 407-413
20. Li N, Wallén N H, Hjemdahl P: Evidence for prothrombotic effects of exercise and limited protection by aspirin. *Circulation* 1999; 100: 1374-1379
21. Mandalaki T, Dessypris A, Louizou C, et al.: Marathon run I: effects on blood coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1977; 37: 444-450
22. Mandalaki T, Dessypris A, Louizou C, et al.: Marathon run III: effects on coagulation, fibrinolysis, platelet aggregation and serum cortisol levels. A 3-year study. *Thromb Haemost* 1980; 43: 49-52
23. Markov L N: The syndrome of disseminated intravascular coagulation in marathon athletes. *Ter Arkh* 1989; 61: 90-92
24. McCrath D J, Cerboni E, Frumento R J, et al.: Thromboelastography maximum amplitude predicts postoperative thrombotic complications including myocardial infarction. *Anesth Analg* 2005; 100: 1576-1583

25. McNicol A, Israels S J: Beyond hemostasis: the role of platelets in inflammation, malignancy and infection.  
Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets 2008; 8: 99-117
26. Möckel M, Ulrich N V, Heller G Jr, et al.: Platelet activation through triathlon competition in ultra-endurance-trained athletes: impact of thrombin and plasmin generation and catecholamine release.  
Int J Sports Med 2001; 22: 337-343
27. Pape K W, Dzijan-Horn M, Bohner J, et al.: Control of aspirin effect in chronic cardiovascular patients using whole blood platelet function assays: PFA-100 and Multiple Electrode Aggregometry.  
Hamostaseologie 2007; 27: 155-160
28. Prisco D, Paniccia R, Bandinelli B, et al.: Evaluation of clotting and fibrinolytic activation after protracted physical exercise.  
Thromb Res 1998; 89: 73-77
29. Robinson Y, Cristancho E, Boning D: Intravascular hemolysis and mean red blood cell age in athletes.  
Med Sci Sports Exerc 2006; 38: 480-483
30. Rock G, Tittley P, Pipe A: Coagulation factor change following endurance exercise.  
Clin J Sport Med 1997; 7: 94-99
31. Röcker L, Tänzer M, Drygas W K, et al.: Effect of prolonged physical exercise on the fibrinolytic system.  
Eur J Appl Physiol Occup Physiol 1990; 60: 478-481
32. Scharbert G, Kalb M, Kress H G, et al.: The effects of test temperature and storage temperature on platelet aggregation: a whole blood in vitro study.  
Anesth Analg 2006; 102: 1280-1284
33. Scobie B A: Gastrointestinal emergencies with marathon-type running: omental infarction with pancreatitis and liver failure with portal vein thrombosis.  
N Z Med J 1998; 111: 211-212
34. Sellmann T, Noetges P: Kasuistik interaktiv: Akute Vigilanzminderung nach einem Marathon/ Atypische Manifestation einer Basilaristhrombose.  
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerztherap 2010; 45: 708-711
35. Siegel A J, Stec JJ, Lipinska I, et al.: Effect of marathon running on inflammatory and hemostatic markers.  
Am J Cardiol 2001; 88: 918-920
36. Siegel-Axel D, Langer H, Lindemann S, et al.: Die Rolle von Thrombozyten bei Entzündungs- und Atheroskleroseprozessen.  
Med Klin 2006; 101: 467-475

37. Siller-Matula J M, Christ G, Lang I M: Multiple electrode aggregometry predicts stent thrombosis better than the vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation assay.  
J Thromb Haemost 2010; 8: 351-359
38. Smith J E, Garbutt G, Lopes P, et al.: Effects of prolonged strenuous exercise (marathon running) on biochemical and haematological markers used in the investigation of patients in the emergency department.  
Br J Sports Med 2004; 38: 292-294
39. Spicer A J: Studies on march haemoglobinuria.  
Br Med J 1970; 1: 155-156
40. Spiel A O, Mayr F B, Firbas C, et al.: Validation of rotation thrombelastography in a model of systemic activation of fibrinolysis and coagulation in humans.  
J Thromb Haemost 2006; 4: 411-416
41. Suman G, Fries D, Griesmacher A, et al.: Blood coagulation activation and fibrinolysis during a downhill marathon run.  
Blood Coagul Fibrinolysis 2007; 18: 435-440
42. Thompson G R: Grand rounds – Hammersmith Hospital: Hazards of running a marathon.  
BMJ 1997; 314: 1023-1025
43. Tóth O, Calatzis A, Penz S, et al.: Multiple electrode aggregometry: A new device to measure platelet aggregation in whole blood.  
Thromb Haemost 2006; 96: 1-8
44. Uyuklu M, Cengiz M, Ulker P, et al.: Effects of storage duration and temperature of human blood on red cell deformability and aggregation.  
Clin Hemorheol Microcirc 2009; 41: 269-278
45. Wang J S, Jen C J, Kung H C, et al.: Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men.  
Circulation 1994; 90: 2877-2885
46. Weiss C, Seitel G, Bärtsch P: Coagulation and fibrinolysis after moderate and very heavy exercise in healthy male subjects.  
Med Sci Sports Exerc 1998; 30: 246-251
47. Weiss C, Welsch B, Albert M, et al.: Coagulation and thrombomodulin in response to exercise of different type and duration.  
Med Sci Sports Exerc 1998; 30: 1205-1210
48. Whitson B A, Nath D S, Knudtsen J R, et al.: Cardiopulmonary bypass in revascularization and fluid management of exercise-induced acute myocardial infarction.  
J Card Surg 2006; 21: 480-483

## 8. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei den teilnehmenden Athleten bedanken, die es auf eine Gesamtlänge von 5907,5 km schweißtreibenden Ausdauersport brachten (1281 km Laufen; 4579 km Radfahren; 47,5 km Schwimmen). Eine Strecke, die sogar die Distanz zwischen New York City und Paris (5851 km) übersteigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Peter Kienbaum und Herrn Dr. med. Alexander Hanke, die als dauerhafte Ansprechpartner und durch wertvolle Ratschläge sowie hilfreiche Unterstützung maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen möchte ich für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit in der Klinik für Anästhesiologie durchzuführen und für die Bereitstellung sämtlicher Arbeitsmaterialien danken.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meiner Frau und meinen Eltern, die nicht müde werden, mich zu motivieren, an meinen Visionen und Zielen festzuhalten.

## 9. LEBENS LAUF

### Persönliche Daten:

Name: Staib-Escaño, geb. Staib  
Vorname: Andreas  
Geburtsdatum: 03. September 1976  
Geburtsort: Ulm  
Familienstand: verheiratet, 1 Tochter

### Ausbildung:

Seit 07/2011 Beginn der Weiterbildung zum Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie in der Klinik für Unfallchirurgie im St. Bernhard-Hospital Kamp-Lintfort

07/2009 – 06/2011 Common Trunk in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Unfallchirurgie des St. Vinzenz Krankenhauses Düsseldorf

06/2009 Erhalt der ärztlichen Approbation

02/2008 – 02/2009 Praktisches Jahr im Petrus Krankenhaus und St. Josef Krankenhaus in Wuppertal

10/2002 – 06/2009 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

10/1997 – 03/2002 Studium der Sportwissenschaften an der Deutschen Sporthochschule Köln mit dem Schwerpunkt Training und Leistung, Abschluss als Diplom Sportwissenschaftler

### Sonstiges:

Seit 06/ 2007 Referent an der Deutschen Trainerakademie Köln

09/2002 – 06/2009 Regionale Sportliche Leitung der Just Fit GmbH und Co KG Köln

03/2001 – 03/2005 Lehrbeauftragter der Deutschen Sporthochschule Köln, Institut für Natursport und Ökologie, Abteilung für Wintersport