

Dr. med. Marcus Wolfgang Kurt Egermann
Bunsenstr. 3a
69214 Eppelheim

Blutgerinnung und Fibrinolyse unter Belastung bei Resistenz auf aktiviertes Protein C

Geboren am 31.08.1972 in Berlin

Reifeprüfung am 26.05.1992 in Berlin

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1993 bis SS 2000

Physikum am 15.03.1995 an der Freien Universität Berlin

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg und Detroit (USA)

Staatsexamen am 12.04.2000 an der Ruprechts-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Peter Bärtsch

Resistenz auf aktiviertes Protein C (APC-Resistenz) ist der zur Zeit häufigste hereditäre Defekt des Gerinnungssystems, der mit einem erhöhten Risiko für Thrombosen einhergeht. Dieser Defekt wurde bei ca. 20% thromboembolischer Ereignisse bei jungen Erwachsenen und bei ca. 50% der familiär vorkommenden Thrombophilien nachgewiesen. In der gesunden Bevölkerung tritt er mit einer Prävalenz von ca. 5% auf. Ursache dieser APC-Resistenz ist in über 90% der Fälle eine Punktmutation im Faktor V-Gen (Leiden-Mutation). Körperliche Belastung führt zu einer intensitätsabhängig gesteigerten Gerinnungs- und Fibrinolyseaktivität. Wir untersuchten deshalb an einem Modell mit nachgewiesener belastungsinduzierter Thrombin- und Fibrinbildung bei Gesunden, ob APC-Resistenz zu einer verstärkten Aktivierung der Gerinnung und der Fibrinolyse führt.

Am Bundesleistungszentrum Heidelberg wurden 484 Sportler auf das Vorliegen einer APC-Resistenz getestet und für dieses Kollektiv wurde eine Prävalenz dieses Defektes von 6,2% ermittelt. Von diesen Sportlern wurden 10 männliche Probanden mit APC-Resistenz

und ohne Thromboseanamnese sowie 10 Kontrollpersonen (matched-pair design) ausgewählt. Jeder Studienteilnehmer absolvierte auf dem Laufband einen Stufentest zur Ermittlung der individuellen anaeroben Schwelle (IAS) nach Stegmann/Kindermann und einen einstündigen Belastungslauf mit einer Geschwindigkeit, die jener an der IAS entspricht. Vor, während und nach den Belastungen (Stufentest und Stundenlauf) wurden durch venöse Blutabnahmen molekulare Marker der Thrombin- und Fibrinbildung sowie der Plasminbildung und Fibrinolyse bestimmt.

Die Ausgangswerte in Ruhe zeigen für die Marker der Thrombinbildung (PTF1+2, TAT) und Fibrinspaltprodukte (D-Dimer) tendenziell höhere Konzentrationen in der Gruppe der Probanden mit APC-Resistenz auf. Diese Ruhewerte korrelieren mit der APC-Ratio, welche ein Maß ist für die funktionelle Auswirkung der APC-Resistenz. Eine niedrige APC-Ratio, d.h. eine funktionell ausgeprägte Resistenz geht mit einem höheren Ruhewert einher.

Wie die Messwerte der Kontrollgruppe zeigen, führt die einstündige Laufbelastung in Übereinstimmung zu Angaben in der Literatur zu einem signifikanten Anstieg der Marker der Thrombinbildung (PTF1+2 und TAT), des FPA als Marker der Fibrinbildung im Plasma sowie der Marker der Plasminbildung und fibrinolytischen Aktivität (PAP und D-Dimer).

Die Gruppe der Probanden mit APC-Resistenz weist bezüglich der belastungsinduzierten Veränderungen der Plasmakonzentrationen der genannten Hämostasemarker während des Stundenlaufes keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe auf.

Die Belastung des Stufentestes führt ebenfalls zu einem Konzentrationsanstieg der Marker der Thrombinbildung (PTF1+2- und TAT-Komplexe), der Fibrinbildung (FPA) sowie der Fibrinolyse (PAP-Komplexe und D-Dimer) ohne signifikante Unterschiede zwischen der APC-Resistenzgruppe und der Kontrollgruppe. Deutlich kleinere belastungsinduzierte Konzentrationsänderungen werden bei allen Parametern nach dem Stufentest im Vergleich zum Stundenlauf gemessen, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Bei einer Kontrollperson wurden extrem erhöhte belastungsinduzierte Konzentrationsanstiege bei allen Parametern festgestellt, die bis zu drei Standardabweichungen vom Mittelwert der Kontrollgruppe betragen. Die weitere Diagnostik wies bei diesem Studienteilnehmer zuvor nicht bekannte Antikardiolipin-Antikörper nach, die mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert werden. Diese Falldarstellung zeigt, dass das in dieser Studie angewandte Belastungsmodell (1h -100% der IAS) in der Lage ist, bei dieser

mit Thrombophilie assoziierten Anomalie eine gesteigerte Thrombin- und Fibrinbildung nachzuweisen.

Wir folgern aus den Ergebnissen dieser Studie, dass APC-Resistenz mit einer gesteigerten Thrombin- und Fibrinbildung sowie Fibrinolyse in Ruhe einhergeht. Die belastungsinduzierte Thrombin- und Fibrinbildung sowie die Aktivierung der Fibrinolyse sind vergleichbar zwischen Personen mit und ohne APC-Resistenz. Aus dem Vergleich der belastungsinduzierten Veränderungen von Gerinnungs- und Fibrinolysemarker schließen wir, dass die Balance der beiden Systeme unter Belastung in beiden untersuchten Gruppen gewahrt bleibt und folglich die APC-Resistenz bei jungen gesunden Sportlern zu keinem erhöhten Thromboserisiko während einer einstündigen intensiven Belastung führt.