
**Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
des Zentrums für Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg**



**Einfluß von körperlicher Belastung
auf Thrombozyten und plasmatische Gerinnung:
Untersuchungen bei Personen mit und ohne Vorhofflimmern**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
Dr. med.
(Doctor medicinae)

**an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg**

vorgelegt von Mathias Weber
aus Bremerhaven
Magdeburg, 2005

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Mathias Weber

Einfluß von körperlicher Belastung auf Thrombozyten und plasmatische Gerinnung: Untersuchungen bei Patienten mit und ohne Vorhofflimmern

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Dissertation 2005. - 79 Bl.: 27 Abb., 11 Tab., 4 Anl.

Kurzreferat

Vorhofflimmern (VHF) gehört zu den häufigsten kardialen Rhythmusstörungen. Bisher ist nicht bekannt, ob eine Ausdauerbelastung einen Einfluß auf die plasmatische Gerinnung und die Thrombozytenaggregation bei Vorhandensein von chronischem Vorhofflimmern hat.

Es wurden dreizehn herzgesunde Personen mit VHF, die oral antikoaguliert waren, und dreizehn Personen mit Sinusrhythmus herangezogen. Alle an der Untersuchung beteiligten Personen wurden 20 min mit einer Ausdauerbelastung von $\frac{1}{3}$ der altersspezifischen Maximalbelastung auf einem Spiroergometer untersucht. Anschließend fand eine Steigerung bis zur maximalen Belastung statt. Dabei wurden Herzfrequenz, Blutdruck, Atemgasparameter, die NoradrenalinKonzentration im Blut sowie verschiedene Gerinnungsparameter gemessen.

In der Ruhephase zeigten sich keine Unterschiede der gemessenen Parameter. Ungeachtet einer oralen Antikoagulation stieg bei VHF schon während moderater Ausdauerbelastung die plasmatische Gerinnungsaktivität. Schwere körperliche Belastung verstärkte - zusätzlich zu der in beiden Gruppen ansteigenden plasmatischen Gerinnungsaktivität - die Aktivität der Thrombozyten bei Personen mit VHF. Der Aktivierungsgrad der plasmatischen Gerinnung war bei VHF durch die orale Antikoagulation gegenüber der Vergleichsgruppe nicht erhöht. Die Atemgas- und Kreislaufparameter sowie die Belastungsintensität zwischen den beiden Versuchsgruppen unterschieden sich dabei nicht.

Schlüsselwörter

Vorhofflimmern, körperliche Belastung, Plasmatische Gerinnung, Thrombozytenaggregation, β -Thromboglobulin, Plättchenfaktor 4

Inhaltsverzeichnis		Seite
	Abkürzungsverzeichnis	3
1.	Einführung	4
2.	Material und Methoden	11
2.1	Untersuchte Personen	11
2.2	Durchführung der Untersuchungen	12
2.2.1	Vorbereitungen	12
2.2.2	Spiroergometrie	13
2.2.2.1	Ruhephase	13
2.2.2.2	Ausdauerphase	14
2.2.2.3	Maximalbelastungsphase	16
2.3	Labormethoden	16
2.4	Normalbereiche von PF 4 und β -TG	17
2.5	Statistische Auswertung	18
3.	Ergebnisse	19
3.1	Kreislauf- und Atemgasaustauschparameter	20
3.1.1	Meßwerte der drei Phasen	20
3.1.2	Vergleich der Meßwerte der drei Phasen	23
3.2	Noradrenalin- und Laktatspiegel	29
3.2.1	Meßwerte der drei Phasen	29
3.2.2	Vergleich der Meßwerte der drei Phasen	31
3.3	Gerinnungsparameter	33
3.3.1	Meßwerte der drei Phasen	33
3.3.2	Vergleich der Meßwerte der drei Phasen	36
3.3.3	Normierung der Gerinnungsparameter	46

4.	Diskussion	52
4.1	Stand der aktuellen Datenlage anhand vorliegender Studien	52
4.2	Gerinnungsneigung in Ruhe	53
4.3	Gerinnungsneigung bei Ausdauerbelastung	54
4.4	Gerinnungsneigung bei Maximalbelastung	56
4.5	Klinische Implikationen	60
5.	Zusammenfassung	61
6.	Literaturverzeichnis	63
7.	Anlagen	71
8.	Danksagung	76
9.	Darstellung des Bildungsweges	77
	Erklärung	79

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	analysis of variance, Varianzanalyse
β -TG	β -Thromboglobulin
CTAD	Natriumcitrat, Theophyllin, Adenosin und Dipyridamol
CoCIVar	Variationskoeffizient der Zykluslänge
EGTA	Ethylenglykol-bis-aminoethyletherN,N,N,N-tetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
F1+2	Prothrombinfragment 1+2
HF	Herzfrequenz
min	Minute
NA	Noradrenalin
PF 4	Plättchenfaktor 4
QRS-Komplex	Merkmal des Elektrokardiogramms, welches die Erregungsausbreitung in den Kammern beschreibt
RQ	Respiratorischer Quotient
RR	Blutdruck nach Riva Rocchi (in mm Hg)
s	Sekunde
SR	Sinusrhythmus
VHF	Vorhofflimmern
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
VWF	von Willebrandfaktor
W	Watt

1. Einführung

Vorhofflimmern (VHF) ist eine Herzrhythmusstörung der Vorhöfe und die häufigste klinisch relevante kardiale Arrhythmie [28;30;94]. Die Inzidenz nimmt mit steigendem Lebensalter stetig zu. Bei ca. 5% aller Menschen über 60 Jahre können Episoden von VHF nachgewiesen werden. Im Alter von über 85 Jahren sind dies ungefähr 15%. Die absolute Prävalenz zwischen den beiden Geschlechtern scheint etwa gleich ausgeprägt zu sein, primäres (idiopathisches) VHF ist bei Männern jedoch geringfügig häufiger [12;42;135]. Die klinische Symptomatik von VHF wird durch die resultierende Ventrikelfrequenz und den Verlust der Vorhoffunktion bestimmt. Typische subjektive Symptome, die durch VHF hervorgerufen werden können, sind unter anderem Palpitationen, eine allgemeine Leistungsminderung und Schwindel [15;34]. Bei vorbestehenden Herzerkrankungen kann es dabei auch zur kardiopulmonalen Dekompensation während einer Episode des VHF kommen, vor allem, wenn es begleitend zu einer tachykarden Überleitung der Vorhoferregung auf die Herzkammern kommt [34;41]. VHF ist ein bedeutender Risikofaktor für zerebrale Insulte [2;5;28;29;44;47;85;137]. Die Lebensqualität ist bei VHF insgesamt eingeschränkt [19].

Als Risikofaktoren für VHF sind neben dem erhöhten Lebensalter Diabetes mellitus, erworbene Herzfehler, arterielle Hypertonie, Klappenerkrankungen und stattgehabter Herzinfarkt beschrieben worden [12;146]. Echokardiographisch nachweisbare Risikofaktoren für VHF sind vergrößerter linker Vorhof, verdickte linke Herzkammerwand und reduzierte Ejektionsfraktion [68;81;145].

Trotz der Häufigkeit dieser Arrhythmie ist der Pathomechanismus nur z. T. geklärt [3;92;147]. In den pathophysiologischen Grundlagenarbeiten ist zum einen ein sogenanntes elektrophysiologisches Substrat zur Aufrechterhaltung, zum anderen ein Trigger zur Auslösung der Rhythmusstörung notwendig. Garrey fand Anfang des 20. Jahrhunderts, daß für die Aufrechterhaltung von VHF eine sogenannte „kritische Masse“ des Myokardgewebes notwendig sei [51;52].

Die allgemein anerkannte Theorie für das Auftreten von Vorhofflimmern wird als „multiple wavelet“-Theorie bezeichnet, die von Moe 1962 beschrieben wurde

[105-108]. Eine Anzahl von drei bis sechs Erregungskreisen ist notwendig, um VHF aufrecht zu erhalten [30]. Es wird davon ausgegangen, daß Vorhofflimmern durch die Ausbreitung verschiedener unabhängiger elektrischer Erregungsfronten im Vorhofgewebe aufrechterhalten wird, so daß bei chronischem VHF die Vorhöfe völlig desorganisiert depolarisieren [7;31;86;115].

Das EKG während VHF ist charakterisiert durch das Wegfallen der P-Wellen sowie das Auftreten von unregelmäßigen Undulationen der Grundlinie mit variabler Amplitude und Morphologie [3]. Soweit die Frequenz der Flimmerwellen überhaupt zu bestimmen ist, liegt sie zwischen 350 und 600/min. Aufgrund der Filterfunktion des Atrioventriculärknotens wird jedoch nur ein geringer Teil der Vorhoferregung auf die Kammern übergeleitet.

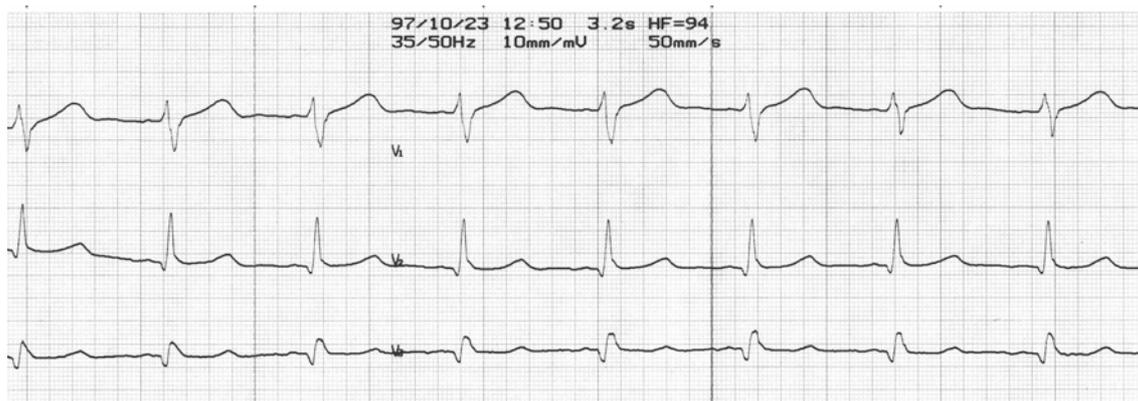


Abb. 1: EKG bei Sinusrhythmus

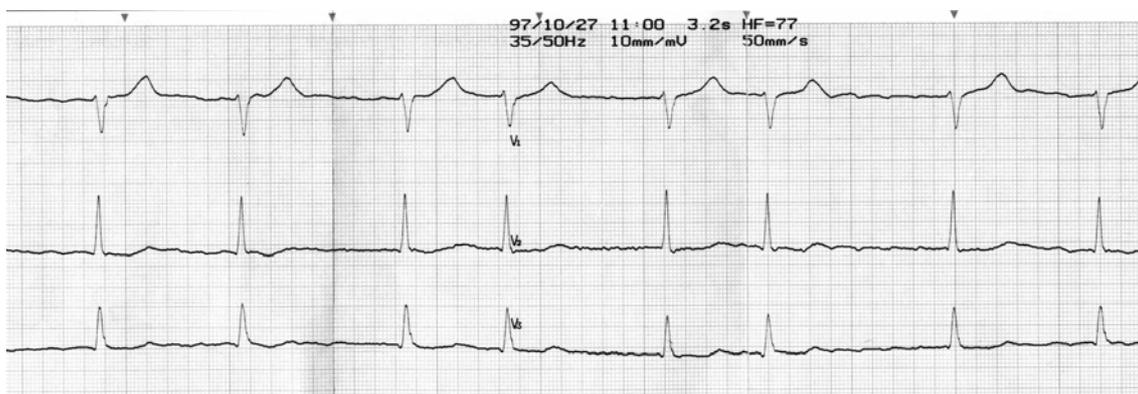


Abb. 2: EKG bei Vorhofflimmern mit absoluter Arrhythmie

Entscheidendes Kriterium ist eine unregelmäßige Kammererregung ohne erkennbare Periodik, die sogenannte absolute Arrhythmie der Kammerreaktion. Bei sogenanntem feinen VHF ohne eindeutig erkennbare Flimmerwellen kann die unregelmäßige Folge der QRS-Komplexe im EKG der einzige diagnostische Schlüssel zum VHF sein. Eine regelmäßige Überleitung von VHF ist nicht möglich.

Ein bedeutender Mechanismus zur Aufrechterhaltung von VHF stellt das atriale elektrische Remodeling [56;70;86;91;126] dar. Es finden sich Veränderungen des Vorhofmyokards, die durch VHF hervorgerufen werden und dadurch wiederum VHF bedingen können (atrial fibrillation begets atrial fibrillation) [18;67]. Dabei verkürzt sich die effektive Refraktärphase des Vorhofmyokards in Abhängigkeit der Dauer des VHF. Ein erneutes Auftreten von VHF (z.B. nach Kardioversion in den SR) wird deswegen um so wahrscheinlicher, je länger das VHF andauert hat [32;126;152]. Götte et al. zeigten im Tierversuch, daß sich das elektrische Remodeling schnell entwickelt, progressiv ist und möglicherweise persistiert. Es war nicht beeinflussbar durch Vorhofdehnung oder Änderungen des vegetativen Nervensystems [56]. Nach Kardioversion bildet sich elektrisches Remodeling innerhalb von Tagen zurück [70;142]. Der wesentliche Mechanismus des elektrischen remodeling ist hierbei die Überladung der Myozyten durch Kalzium. Dies wird durch den vermehrten Kalziumeinstrom durch L-Typ Kalziumkanäle bedingt [18;40;50;56;126;143]. Durch feedback-Mechanismen wird der weitere Kalziumeinstrom inhibiert, so daß hierdurch das Aktionspotential massiv verkürzt wird.

Neben diesen als Substrat bezeichneten Vorhofveränderungen ist auch ein Auslösemechanismus (trigger) für VHF beschrieben worden. Meist wird dieser durch atriale Extrasystolen ausgelöst [30;79].

Es ist bekannt, daß VHF ein bedeutender Risikofaktor für die Ausbildung von Blutgerinnseln in den Vorhöfen ist [1;5;8;16;28], so daß besonders ältere Patienten durch zerebrale Embolien bedroht sind.

Das Entstehen von kardialen Thromben bei VHF wird wahrscheinlich durch ein Zusammenwirken von mehreren Faktoren bestimmt. Die Entwicklung einer Thrombose basiert auf der von Rudolf Virchow bereits 1856 formulierten pathogenetischen Trias „Gefäßwandverletzung, Stase und Veränderung der Blutzusammensetzung“, deren Gültigkeit bis heute unbestritten ist und für die Entstehung von atrialen Thromben von Bedeutung sind:

- 1) eine Aktivierung des Gerinnungssystems,
 - 2) ein verlangsamter Blutfluß, der durch die fehlende atriale Kontraktion bei VHF zur venösen Stase des Blutes in den Vorhöfen führt. Durch diese prokoagulatorische Wirkung wird gerade in den Herzhöhlen die Bildung von Thromben begünstigt. Vor allem in deutlich dilatierten Vorhöfen ist die Blutgeschwindigkeit zum Teil erheblich herabgesetzt. Echokardiographisch finden sich parallel hierzu „spontane Echokontraste“ im linken Vorhof.
 - 3) endokardiale Faktoren, die die lokale atriale Thrombogenität beeinflussen.
- Zusätzliche Risikofaktoren für eine Thrombusbildung bei chronischem VHF sind rheumatisch bedingte Mitralstenose, vergrößerte linke Herzkammer, stattgehabter Myokardinfarkt, stattgehabtes embolisches Geschehen, arterielle Hypertonie, erhöhtes Lebensalter, Diabetes mellitus und männliches Geschlecht [2;3;5;9;38;63].

Die häufigste akute Durchblutungsstörung durch eine Thrombembolie bei VHF ist die Verlegung der Hirngefäße mit dem Entstehen eines Schlaganfalls [38;47]. VHF ist die häufigste kardiale Ursache von zerebralen Schlaganfällen weltweit [28]. Die Inzidenz eines embolischen Hirninfarktes beträgt bei Vorliegen von „rheumatischem VHF“, also Vorhofflimmern, welches im Zusammenhang mit einer durch eine rheumatische Entzündung verursachten Schädigung einer Herzklappe auftritt, um 17% pro Jahr [1]. Die Inzidenz von Hirnembolien bei VHF ist weiterhin entscheidend vom Alter des Patienten abhängig [99;153]. Das dem VHF zuschreibbare Risiko für das Auftreten eines Hirninfarktes liegt bei Patienten unter 60 Jahre um 1,5% [2;39], bei Patienten über 80 Jahre ist das Risiko auf 30% erhöht [99;135]. Das Wiederholungsrisiko eines Hirninfark-

tes nach überstandener Apoplex bzw. nach einer transitorischen ischämischen Attacke liegt bei mehr als 10% pro Jahr [63;64;84;136].

Neuere Untersuchungen haben zeigen können, daß es während VHF zu einer Aktivierung sowohl des Gerinnungssystems als auch der Thrombozyten kommt [77;88;95-97;129]. Als Ausdruck eines erhöhten Umsatzes an Fibrin finden sich signifikant erhöhte D-Dimer-Spiegel im Plasma. Auch sind die Spiegel von β -Thromboglobulin (β -TG) und Plättchenfaktor 4 (PF4) als Zeichen für eine gesteigerte Thrombozytenaktivität während VHF erhöht [102;128;129]. Außerdem ist die thrombozytäre P-Selektin-Expression, die für die „platelet-neutrophil interaction“ (dem Zusammenspiel von Thrombozyten und Leukozyten bei der Bildung von Thromben) verantwortlich ist, erhöht [14;23;29;57;102;103]. Warum bei chronischem VHF erhöhte Werte des von-Willebrandfaktors (VWF) gefunden werden können, ist durch die bisher vorliegenden Daten nicht eindeutig zu beantworten. Jedoch deuten diese Ergebnisse darauf hin, daß VHF auch mit einer Endotheldysfunktion und konsekutiver Freisetzung des VWF vergesellschaftet sein muß. Ein Zusammenspiel aller genannten prokoagulatorischen Effekte erscheint insgesamt für die erhöhte Thrombogenität bei VHF verantwortlich zu sein.

Thrombozyten spielen eine zentrale Rolle in der Physiologie der primären Blutstillung und bei pathophysiologischen Vorgängen der arteriellen Thrombose. Sie werden im Knochenmark aus Megakaryozyten gebildet, der Abbau erfolgt im retikuloendothelialen System von Leber und Milz. Etwa ein Drittel der Thrombozyten ist in der Milz gespeichert und steht im Austausch mit dem zirkulierenden Anteil. Im nichtaktivierten Zustand weisen Plättchen eine typische diskoide Form mit einer durchschnittlichen Oberfläche von $8 \mu\text{m}^2$ auf. Die Aktivierung der Thrombozyten durch lösliche Agonisten wie ADP oder Thrombin oder durch Adhäsion führt zu einer Formveränderung mit Bildung von Pseudopodien. Dabei vergrößert sich die Thrombozytenoberfläche auf bis zu $13 \mu\text{m}^2$, was wiederum zu einer Verstärkung der plättchenabhängigen hämostatischen Mechanismen führt [53]. Die Interaktion von Thrombozyten und Endothel ist für

viele pathologische Prozesse verantwortlich. Thrombozyten spielen bei der Bildung von Atheromen, der Modulation verschiedener Entzündungsreaktionen und der endothelialen Dysfunktion eine Rolle [133].

Über Katecholaminrezeptoren auf der Oberfläche von Thrombozyten kann deren Aktivitätszustand deutlich beeinflusst werden. Hieraus kann eine Verstärkung der Thrombozytenaggregation resultieren [13;55;90;156]. Solche durch Katecholamine getriggerte temporäre Steigerung der Thrombogenität ist bisher nur bei Gesunden und bei Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz untersucht worden [71;76]. Untersuchungen zur Thrombozytenfunktion bei VHF liegen bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vor. Gerade zum Einfluß der Thrombozyten bei thrombembolischen Geschehen während VHF, insbesondere bei körperlicher Belastung, ist deshalb bisher keine Aussage möglich. Der Einfluß von starker (70%-80% der maximalen Sauerstoffaufnahme) nicht aber moderater körperlicher Belastung hat bei Gesunden eine prokoagulatorische Wirkung [21;35;74;118;119;150]. Der genaue Effekt von körperlicher Belastung auf Thrombozytenaggregation und plasmatische Gerinnung ist derzeit nicht genau bekannt [36;37;75], da entsprechende Untersuchungen fehlen.

Nach anerkannten Leitlinien sollte zur Prophylaxe von systemischen Embolien eine orale Antikoagulation bei allen Patienten angestrebt werden, bei denen das VHF länger als 24 – 48 Stunden besteht. Als Standard zur suffizienten Embolieprophylaxe gilt die orale Medikation mit Phenprocumon (Falithrom®) [38;120;123;136], wobei die Thromboplastinzeit auf ca. 30% (INR 2,0 – 3,0) gesenkt werden sollte. Durch diese therapeutische Maßnahme läßt sich das Risiko einer zerebralen Embolie um etwa 65% reduzieren [26;62;84;120], bei Aspi-rineinnahme nur um etwa 20% [62;65;85;100]. Unter einer suffizienten Gerinnungshemmung sinken die oben genannten Werte, auch die Spiegel von D-Dimer und Fibrinogen, von initial deutlich erhöhten Ausgangswerten auf niedrigere Blutspiegel ab [95]. Durch die Bestimmung dieser Einzelparameter können so neben der Globalmethode der Thromboplastinzeit-Bestimmung auch einzelne Teile der Gerinnungskaskade bzw. der Thrombozytenfunktion gesondert beurteilt werden. Alle bisher durchgeführten Studien zur Beurteilung einer aus-

reichenden Gerinnungshemmung haben den möglichen Einfluß von körperlicher Aktivität nicht berücksichtigt.

Die hohe Prävalenz des Vorhofflimmerns und die damit verbundene Morbidität verschaffen nicht nur dem Patienten eine eingeschränkte Lebensqualität [19], sondern verursachen auch für die Gesellschaft 8 - 22mal höhere Behandlungskosten als in der Vergleichsgruppe [154]. VHF und dessen Behandlung ist damit von großem Interesse.

Das Ziel dieser Studie ist es, eine Antwort auf die Frage zu erhalten, ob leichte, mittelschwere oder maximale körperliche Belastung, trotz oraler Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten bei Personen mit VHF, die plasmatische Gerinnung oder die Thrombozytenaggregation stimuliert. Um das Verhalten bei VHF mit der normalen physiologischen Reaktion vergleichen zu können, sollten als Vergleichsgruppe nicht antikoagulierte Patienten bzw. Probanden mit Sinusrhythmus untersucht werden.

Im Ausschlußverfahren sollte weiterhin beurteilt werden, ob die eingenommenen Medikamente ausreichen, um den Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdruckes auch während einer körperlichen Belastung zu begrenzen. Außerdem sollte eine Aussage über die Lungenfunktion und die allgemeine körperliche Belastbarkeit sowie der Zusammenhang zwischen Noradrenalin Spiegel, plasmatischer Gerinnung und Thrombozytenaktivität bei VHF gemacht werden. Hierzu wurden die Personen am Fahrradspiroergometer unter kontrollierten Bedingungen belastet. Um die klinische Bedeutung möglichst gut beurteilen zu können, wurden nur Patienten untersucht, die bei chronischem VHF nach den zur Zeit üblichen Leitlinien zum Zeitpunkt der Untersuchung behandelt wurden.

2. Material und Methoden

2.1 Untersuchte Personen

26 Personen ohne strukturelle Herzerkrankung wurden spiroergometrisch untersucht. Es wurden zwei Gruppen (jeweils 12 männliche Personen und eine weibliche Person) unterschieden. Die erste Gruppe bestand aus 13 Probanden mit persistierendem VHF, die zweite Gruppe aus 13 herzgesunden Probanden, die sich permanent im SR befanden. Ausschlusskriterien für die VHF-Gruppe waren Alter über 75 Jahre, strukturelle Herzerkrankung, signifikante pulmonale Beeinträchtigungen, fehlende Möglichkeit zur körperlichen Belastung, Herzinsuffizienz NYHA III-IV (Stadieneinteilung der New York Heart Association), mangelnde Herzfrequenz- bzw. Blutdruckkontrolle, bestehende Herzschrittmachertherapie, signifikante Begleiterkrankungen (terminale Niereninsuffizienz, Angina pectoris, Leberparenchymschaden, thyreoidale Dysfunktion, Zustand nach zerebralem Insult) sowie bestehende Medikation mit Aspirin. Keiner der von uns untersuchten VHF-Patienten erhielt eine Medikation mit β -Blockern zur Herzfrequenzkontrolle, da beobachtet wurde, daß diese die Leistungsfähigkeit beeinträchtigen [10;127].

Als Diagnostik vor der Belastung am Spiroergometer wurden alle untersuchten Personen einem Ruhe-EKG, einem Lungenfunktionstest sowie einer Echokardiographie unterzogen, um eventuelle Risiken, wie vorher nicht bekannte Herzrhythmusstörungen oder bereits bestehende Thromben in den Herzvorhöfen, auszuschließen. Das Alter der an der Untersuchung beteiligten Personen war in beiden Gruppen vergleichbar (VHF : 53 ± 9 Jahre, SR 52 ± 8 Jahre). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion stimmte in beiden Gruppen annähernd überein. Der linksatriale Durchmesser war bei Patienten mit VHF grenzwertig vergrößert (VHF: $4,3 \pm 0,4$ cm vs. SR: $3,7 \pm 0,1$ cm; $p= 0,06$).

Die Patienten mit VHF waren oral antikoaguliert (INR 2,0 - 3,0). Vier Patienten mit VHF nahmen Digoxin ein (Dosis: $0,2 \pm 0,1$ mg/Tag; Spanne: 0 - 0,25 mg/Tag), zwei Patienten Verapamil (Dosis: 240 ± 80 mg/Tag, Spanne: 120 - 320 mg/Tag). Ein Patient erhielt einen ACE-Hemmer.

Sämtliche für die Durchführung dieser Studie benötigten Verfahren der Labormedizin sowie das für die Untersuchung benutzte spezielle Verfahren der Spiroergometrie wurden bei unterschiedlichen Herz-Lungenerkrankungen seit vielen Jahren klinisch angewendet. Hierdurch ergaben sich nach den bisherigen Erkenntnissen keinerlei zusätzliche Risiken für den Patienten. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Magdeburg geprüft und genehmigt. Alle an der Untersuchung beteiligten Personen wurden über das Studienprotokoll und eventuelle Risiken aufgeklärt und bekundeten schriftlich ihr Einverständnis.

Tabelle 1: Patientendaten

	VHF (n = 13)	SR (n = 13)
Alter (Jahre)	53 ± 9	52 ± 11
Geschlecht (m / w)	12/ 1	12/ 1
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	60 ± 11	58 ± 14
Vorhofdurchmesser (cm)	4,3 ± 0,4	3,7 ± 0,1

2.2 Durchführung der Untersuchungen

2.2.1 Vorbereitungen

Zunächst wurde eine ausführliche Anamnese erhoben, auch um Ausschlußkriterien festzustellen. Die Probanden wurden einzeln in einem persönlichen Gespräch über die Studie informiert und gaben nach ausreichender Bedenkzeit ihr Einverständnis durch Unterschreiben des Studienprotokolls.

Vorhofgröße und linksventrikuläre Pumpfunktion wurden durch eine transthorakale Echokardiografie bestimmt. Um bereits bestehende andere Herzrhythmusstörungen oder andere Veränderungen festzustellen, wurde ein 12-Kanal-Ruhe-EKG geschrieben.

Den untersuchten Personen wurde ein großlumiger Zugang (18-gauche, Becton Dickinson, Spanien) in eine Kubitalvene gelegt. Die Nadel wurde sorgfältig fi-

xiert, der Zugang mit isotoner Kochsalzlösung gespült und auf Durchgängigkeit geprüft. Danach folgte eine dreißigminütige Phase, die die untersuchte Person in einem ruhigen Raum verbrachte. Damit sollte die Katecholaminkonzentration im Blut auf möglichst geringem Niveau verbleiben. Im Anschluß daran wurden fünf Milliliter Citratblut, das sofort eisgekühlt wurde, 5 ml CTAD-Blut und 5 ml EGTA-Blut in Kabevetten entnommen.

2.2.2 Spiroergometrie

2.2.2.1 Ruhephase

Das Fahrrad-Spiroergometer (Jäger, Würzburg) wurde gemäß der Betriebsanleitung geeicht und auf ordnungsgemäße Funktion geprüft. Vor der Untersuchung wurde der Patient instruiert, daß er alle besonderen Vorkommnisse wie Mißempfindungen oder Sensationen, insbesondere Schmerzen in der Atemmuskulatur, Atemnot, Herzdruck und Herzschmerzen, sofort durch Handzeichen meldet.

Das Pulsoxymeter wurde angeschlossen und der Proband über das luftdicht abschließende Mundstück mit der Meßeinrichtung des Spiroergometriegerätes zur Messung der Sauerstoffaufnahme und des Gasaustauschverhältnisses verbunden. Die Untersuchung erfolgte in sitzender Position. Bei allen Untersuchungen war jederzeit ein Arzt anwesend.

Während der fünfminütigen Ruhephase wurde alle zwei Minuten für etwa 20 Sekunden ein 12-Kanal-EKG geschrieben. Die RR-Intervalle wurden durch Messung von durchschnittlich zehn hintereinanderfolgenden Schlägen bestimmt. Dies war die Grundlage zur Berechnung des Variationskoeffizienten der RR-Intervall-Länge. Zur Messung des Laktatgehaltes im Blut wurde eine Kapillarblutentnahme vorgenommen. Die Messung der Atemgasaustauschparameter erfolgte in einem Abstand von 30 Sekunden automatisch durch das Spiroergometer.



Abb. 3: Untersuchung bei Ausdauerbelastung (33% der Maximalbelastung)

2.2.2.2 Ausdauerphase

Gemäß des Nomogramms zur Bestimmung der maximalen Arbeitskapazität nach Bühlmann (Abb.4) wurde die spiroergometrische Belastungsstufe von $\frac{1}{3}$ der maximalen Belastung - abhängig vom Alter und der Größe der Untersuchungsperson - bestimmt (VHF-Gruppe: 43 ± 8 W; SR-Gruppe 44 ± 6 W). Während dieser gleichbleibenden Belastung für 20 Minuten erfolgte alle zwei Minuten eine etwa 20 Sekunden dauernde EKG-Aufzeichnung. Ebenfalls alle zwei Minuten wurde Kapillarblut zur Bestimmung des Laktatspiegels entnommen.

Die Messung der Atemgasparameter erfolgte weiterhin in einem Abstand von 30 Sekunden automatisch durch das Spiroergometer. Nach 20 Minuten wurde zum zweiten Mal aus dem Zugang in der Kubitalvene Citratblut, CTAD-Blut und EGTA-Blut entnommen.

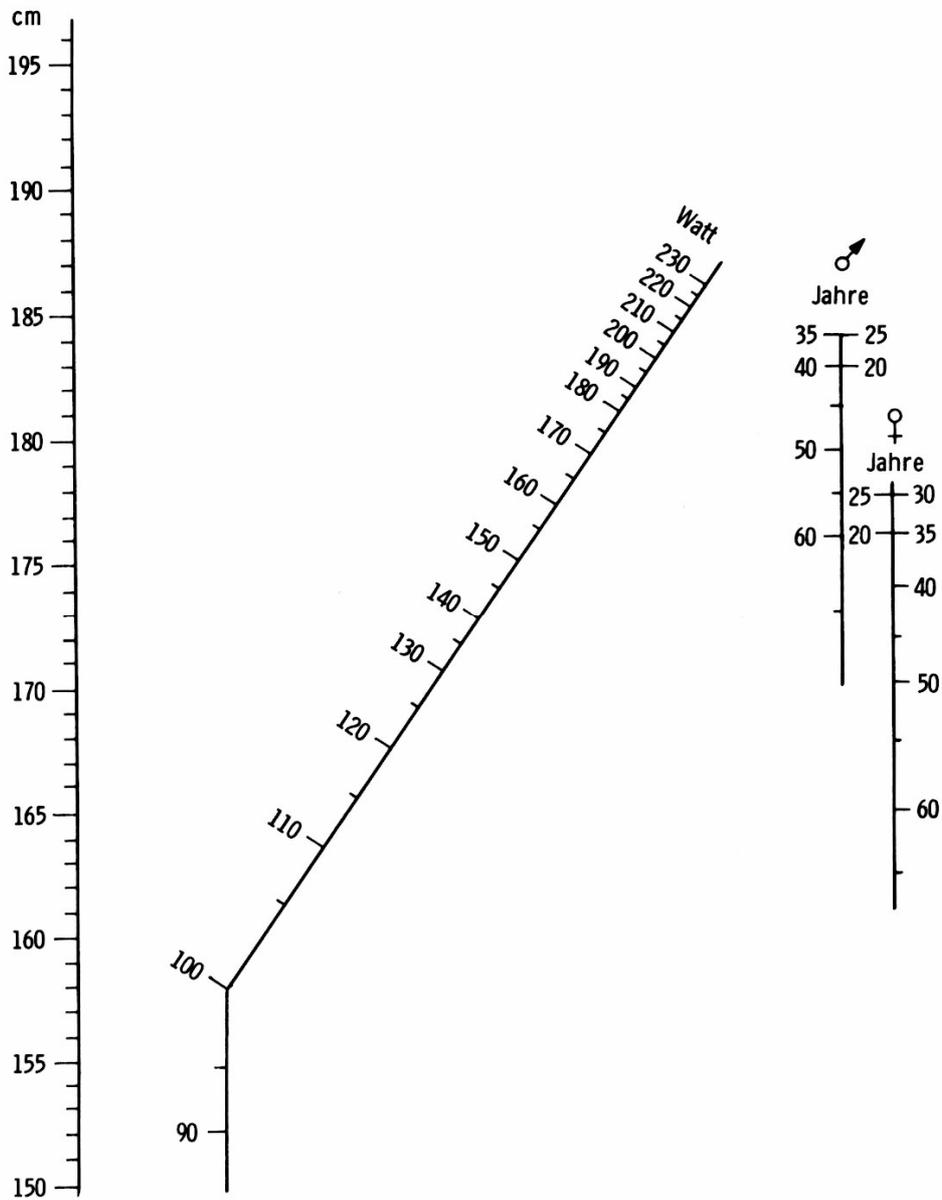


Abb. 4: Nomogramm zur Bestimmung der Sollwerte der Arbeitskapazität für Arbeit im Sitzen auf dem Fahrradergometer [20].

2.2.2.3 Maximalbelastungsphase

Während dieser Phase erfolgte eine stufenweise Steigerung der Belastung in zweiminütigen Intervallen um jeweils 50% des Wertes der vorherigen Belastungsstufe bis zur maximalen Belastung. In jeder Belastungsstufe wurden die Laktatwerte bestimmt und das EKG aufgezeichnet. Unmittelbar nach Ende der maximalen Belastung wurde zum dritten Mal Blut aus der Kubitalvene entnommen.

Kriterien für den Abbruch der Untersuchung waren eine Herzfrequenz über 220/min minus Lebensalter, ein systolischer Blutdruck über 220 mm Hg sowie körperliche Erschöpfung.

2.3 Labormethoden

Insgesamt wurden neun Blutentnahmeröhrchen je untersuchte Person asserviert, und zwar je drei Röhrchen zu drei verschiedenen Zeitpunkten:

1. Nullwerte vor der Belastung,
2. nach 20 Minuten mit 33% der maximalen Belastung,
3. nach maximaler Belastung.

Für die Bestimmung der Thrombozytenzahl, der Thromboplastinzeit (TPZ, Quick-Test), der partiellen Thromboplastinzeit (PTT), der Thrombinzeit, des Faktors VIII, des VWF, und des F 1+2 wurden 5ml-Röhrchen verwendet, die 0,105 mol Natriumcitrat pro Liter enthielten. Diese Röhrchen wurden nach dem Befüllen sofort vorsichtig geschwenkt und bei Raumtemperatur gelagert.

Für die Bestimmung der Thrombozytenzahl aus Citratblut wurde der CELL-DYN 1600 Counter (Abbott, Wiesbaden, Deutschland) verwendet und der Wert wegen der Verdünnung mit Natriumcitratlösung mit 1,1 multipliziert. Die Citratblutproben wurden danach für 10 min bei 1500 g zentrifugiert.

Anschließend erfolgte am Gerinnungsanalyzer STA (Stago, Asnières, Frankreich) die Bestimmung der Thromboplastinzeit mit Innovin (Dade Behring,

Schwalbach, Deutschland), der PTT und der Thrombinzeit mit Reagenzien von Roche Diagnostics, Mannheim, und des Fibrinogens mit Reagenzien von Technoclone, Wien, mit der Methode nach Clauss [25].

Das restliche Plasma wurde nochmals für 20 Minuten bei 2500 g zentrifugiert und portioniert bei -80° C aufbewahrt. Hieraus wurde die Faktor VIII-Aktivität mit Reagenzien von Technoclone, Wien, die Aktivität des von Willebrandfaktors mittels ELISA (Asserachrom®, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) und die Aktivität des Prothrombinfragments 1+2 ebenfalls mittels ELISA (Enzygnost® F 1+2, Dade Behring, Schwalbach, Deutschland) bestimmt.

Die Blutproben zur Bestimmung von PF 4 und β -TG wurden in speziellen Röhren, die CTAD (Becton Dickinson Vacutainer Systems; Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) enthielten, gesammelt und anschließend sofort in einem Eiswasserbad (+4°C) gekühlt. Dort verblieben sie bis zum Eintreffen im Labor. Danach erfolgte das Zentrifugieren der Proben für 30 Minuten bei 2500 g in einer Kühlzentrifuge (+2°C bis +8°C). Das Plasma wurde portioniert und bei -70°C gelagert. Die Bestimmung der PF 4 - und β -TG - Werte erfolgte mit ELISA (Asserachrom®, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) nach den Angaben des Herstellers.

Die Noradrenalinwerte wurden in separaten Blutproben bestimmt. Dazu wurden sogenannte „Kabevetten“ verwendet, die 900 mg EGTA und 700 mg GSA (Glutathion mit 0,1 M Natronlauge) enthielten (Kabe Labortechnik, Nümbrecht-Elsenroth, Deutschland). Die Kabevetten wurden sofort in Eiswasser (+4°C) gekühlt und verblieben dort bis zum Eintreffen im Labor. Das Blut wurde 10 min bei 600 g und 4° C zentrifugiert.

2.4 Normalbereiche von PF 4 und β -TG

Bei der Auswertung der Werte für PF 4 und β -TG konnten in beiden Gruppen die vom Hersteller angegebenen Normalwerte (PF: 0 - 5 IE/ml, β -TG: 10 – 40

IE/ml) nicht gefunden werden. Eine Normalbereichsfindung konnte aus Zeit- und Geldmitteln nicht durchgeführt werden. Als vorläufiger Normbereich wurden die Werte der SR-Gruppe angegeben.

2.5 Statistische Auswertung

Im Ergebnisteil sind die gemessenen Daten mit Standardabweichung angegeben. Multiple Gruppen wurden durch Varianzanalyse (ANOVA) verglichen, gefolgt von t-Tests für gepaarte und ungepaarte Stichproben. Der Pearson-Korrelationskoeffizient (r) wurde zur Bestimmung der Relation zwischen Sauerstoffaufnahme und durchschnittlicher Herzfrequenz verwendet. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

In den Balkendiagrammen werden die Mittelwerte der jeweiligen Versuchsgruppen und deren Standardabweichungen dargestellt.

3. Ergebnisse

Folgende Parameter wurden zwischen den Untersuchungspersonen mit VHF und SR verglichen:

1. Kreislauf- und Atemgasaustauschparameter
2. Noradrenalin- und Laktatspiegel
3. Gerinnungsparameter

Die Belastungsphasen bestanden aus drei Abschnitten. Die Ergebnisse werden in folgender Reihenfolge dargestellt:

1. Ruhephase
2. Ausdauerphase
3. Maximalbelastungsphase
4. Vergleich der drei Phasen

3.1 Kreislauf- und Atemgasaustauschparameter

3.1.1 Meßwerte der drei Phasen

Tabelle 2: Ruhephase (Kreislauf- und Atemgasaustauschparameter)

	VHF (n = 13)	SR (n = 13)
Blutdruck (mm Hg)	130 ± 15	130 ± 13
Durchschnittliche Zykluslänge (ms)	677 ± 90	879 ± 148
Variationskoeffizient der Zykluslänge	21,0 ± 4,1*	7,1 ± 4,1 *
Sauerstoffaufnahme VO ₂ (ml/kg/min)	3,7 ± 0,5	3,9 ± 0,7
Sauerstoffaufnahme VO ₂ / Schlag (ml/ Schlag)	4,2 ± 0,8	4,8 ± 1,9
Respiratorischer Quotient	0,82 ± 0,10	0,84 ± 0,10

* : p < 0,05 VHF vs. SR

Während der Ruhephase war der durchschnittliche systolische Blutdruck in beiden Gruppen gleich. Die durchschnittliche Zykluslänge (Abstand zweier aufeinanderfolgender R-Zacken im EKG) war bei der SR-Gruppe nicht signifikant größer.

Beim Variationskoeffizienten der ventrikulären Zykluslänge ließen sich dagegen bei Personen mit VHF signifikant höhere Werte nachweisen (VHF 21,0 ± 4,1, SR: 7,1 ± 4,1).

Die Atemgasaustauschparameter VO₂ und VO₂/ Herzschlag und der Respiratorische Quotient waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Tabelle 3: Ausdauerphase (Kreislauf- und Atemgasaustauschparameter)

Ausdauerphase	VHF (n = 13)	SR (n = 13)
Blutdruck (mm Hg)	150 ± 17 #	151 ± 15 #
Durchschnittliche Zykluslänge (ms)	525 ± 50 #	597 ± 125 #
Variationskoeffizient der Zykluslänge	21,0 ± 7,3 *	1,8 ± 0,5# *
Sauerstoffaufnahme VO ₂ (ml/kg/min)	10,0 ± 1,2 #	12,0 ± 1,7 #
Sauerstoffaufnahme VO ₂ / Schlag (ml/Schlag)	9,0 ± 1,8 #	10,0 ± 2,5 #
Respiratorischer Quotient	0,81 ± 0,10	0,86 ± 0,10

* : p < 0,05 VHF vs. SR

: p < 0,05 vs. Ruhephase

Moderate Ausdauerbelastung von einer Dauer von 20 Minuten bei einem Drittel der altersentsprechenden maximalen Arbeitskapazität (VHF: 43 ± 8 W, SR: 44 ± 6 W) bedingte im Vergleich zur Ruhephase eine signifikante Erhöhung des systolischen Blutdruckes. Die durchschnittliche Zykluslänge einer Herzaktion erniedrigte sich in beiden Gruppen.

Der Variationskoeffizient der Zykluslänge nahm bei Patienten mit SR im Vergleich zur Ruhephase signifikant ab, nachdem bei Beginn der Ausdauerbelastung ein „steady state“ erreicht worden war (Ruhephase: 7,1 ± 4,1, Ausdauerphase: 1,8 ± 0,5). Innerhalb der Ausdauerphase bestand weiterhin eine signifikante Differenz der Variationskoeffizienten zwischen VHF und SR (VHF: 21,0 ± 7,3, SR: 1,8 ± 0,5).

Die Sauerstoffaufnahme stieg während der Ausdauerphase im Vergleich zur Ruhephase an. Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen zeigten sich dabei nicht.

Tabelle 4: Maximalbelastungsphase (Kreislauf- und Atemgasaustauschparameter)

Maximalbelastungsphase	VHF (n = 13)	SR (n = 13)
Blutdruck (mm Hg)	182 ± 20 # §	199 ± 51 # §
Durchschnittliche Zykluslänge (ms)	434 ± 71 #	405 ± 34 # §
Variationskoeffizient der Zykluslänge	20,0 ± 5,5 *	1,8 ± 0,4 # *
Sauerstoffaufnahme VO ₂ (ml/kg/min)	19,0 ± 3,8 # §	23,0 ± 6,1 # §
Sauerstoffaufnahme VO ₂ / Schlag (ml/ Schlag)	14,0 ± 2,6 # §	13,0 ± 3,8 # §
Respiratorischer Quotient	0,93 ± 0,10 # §	1,01 ± 0,10 # §

* : p < 0,05 VHF vs. SR

: p < 0,05 vs. Ruhephase

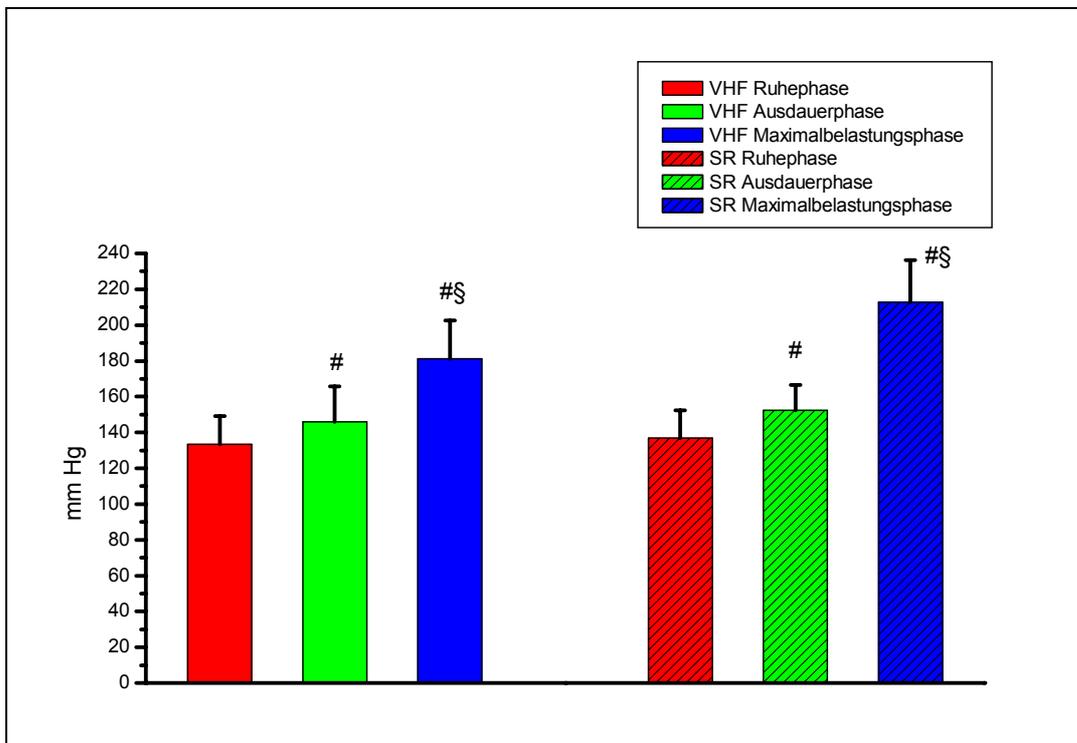
§ : p < 0,05 vs. Ausdauerphase

Die maximale Arbeitskapazität in den beiden untersuchten Patientengruppen war etwa gleich (VHF: 191 ± 25 W vs. SR: 225 ± 50 W; p = nicht signifikant).

Verglichen mit den Werten der Ausdauerbelastungsstufe stiegen systolischer Blutdruck und Sauerstoffaufnahme unabhängig vom Vorhofrhythmus signifikant an. Die Zykluslänge der Herzaktion als direkt umgekehrt proportionaler Wert zur Herzfrequenz fiel signifikant ab.

Die Sauerstoffaufnahme korrelierte signifikant mit der mittleren Herzfrequenz in beiden Gruppen (VHF: r = 0,81; p < 0,05; SR: r = 0,76; p < 0,05).

3.1.2 Vergleich der Meßwerte der drei Phasen

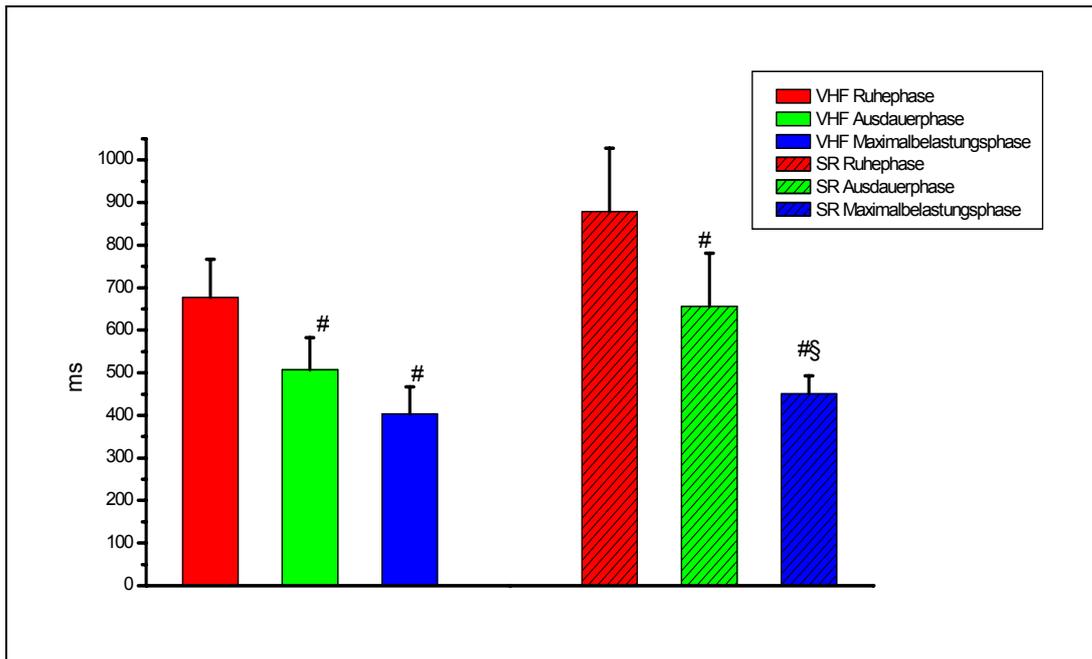


#: $p < 0,05$ vs. Ruhephase

§: $p < 0,05$ vs. Ausdauerphase

Abb. 5: Blutdruck

Bei den Blutdruckwerten konnte man jeweils eine signifikante Steigerung sowohl bei Ausdauer- als auch bei Maximalbelastung feststellen. Im Vergleich zwischen beiden Gruppen ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied.



#: $p < 0,05$ vs. Ruhephase

§: $p < 0,05$ vs. Ausdauerphase

Abb. 6: Zykluslänge

Die Zykluslänge war direkt umgekehrt proportional zur Herzfrequenz. Es bestand eine höhere Herzfrequenz (niedrigere Zykluslänge) beim VHF in jeder der Phasen im Vergleich zur SR-Gruppe.

Bei körperlicher Belastung sank die Zykluslänge in beiden Gruppen, zunächst moderat während der Ausdauerphase, dann stärker in der Maximalbelastungsphase.

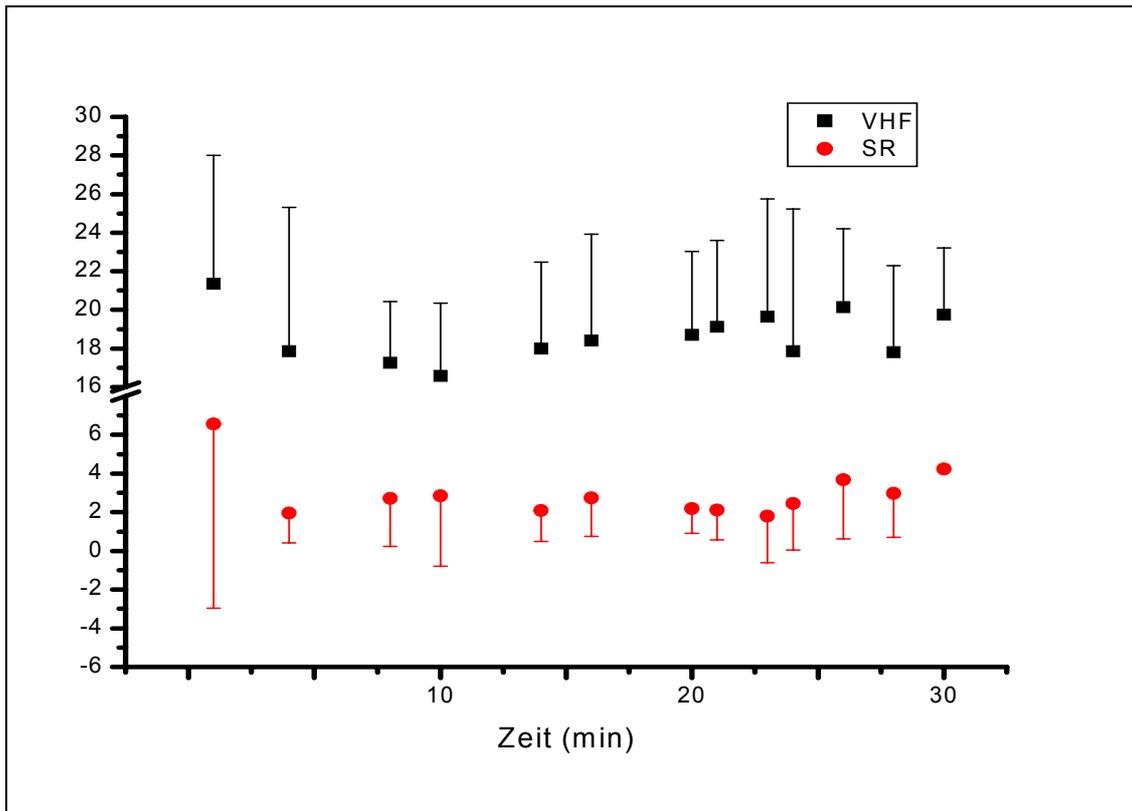


Abb. 7: Variationskoeffizient der Zykluslänge

Der Variationskoeffizient der Zykluslänge drückt die Differenzen der RR-Länge einer fortlaufenden Reihe von Herzschlägen aus. Er lag bei den Patienten mit VHF deutlich über denen der Patienten mit SR.

Der Variationskoeffizient der Zykluslänge fiel bei Patienten im SR gleich zu Beginn der Ausdauerbelastung deutlich ab. Danach blieb er weitgehend konstant. Bei Patienten mit VHF blieb der Variationskoeffizient während des gesamten Beobachtungszeitraumes konstant.

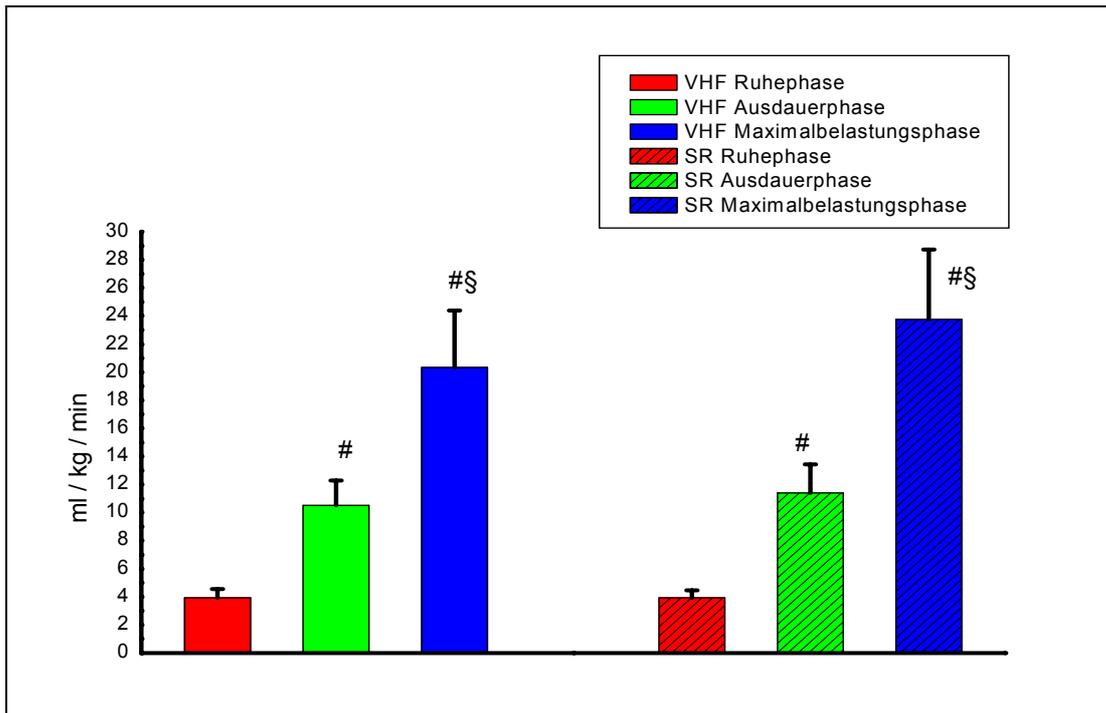
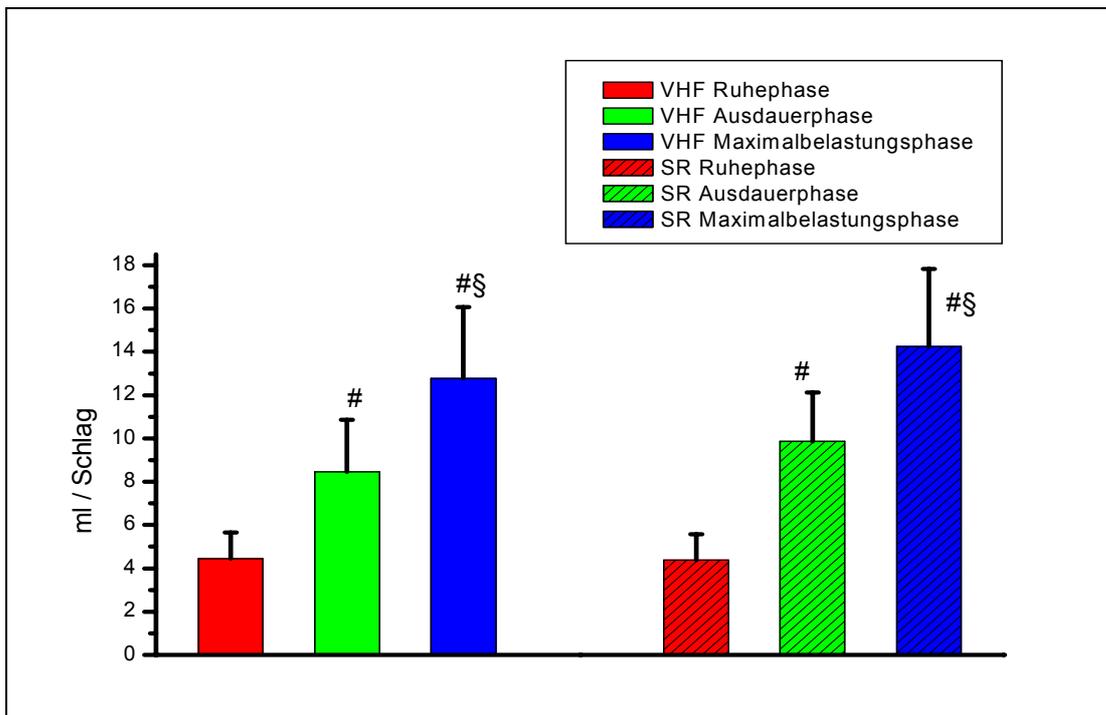


Abb. 8: Sauerstoffaufnahme (ml / kg / min)



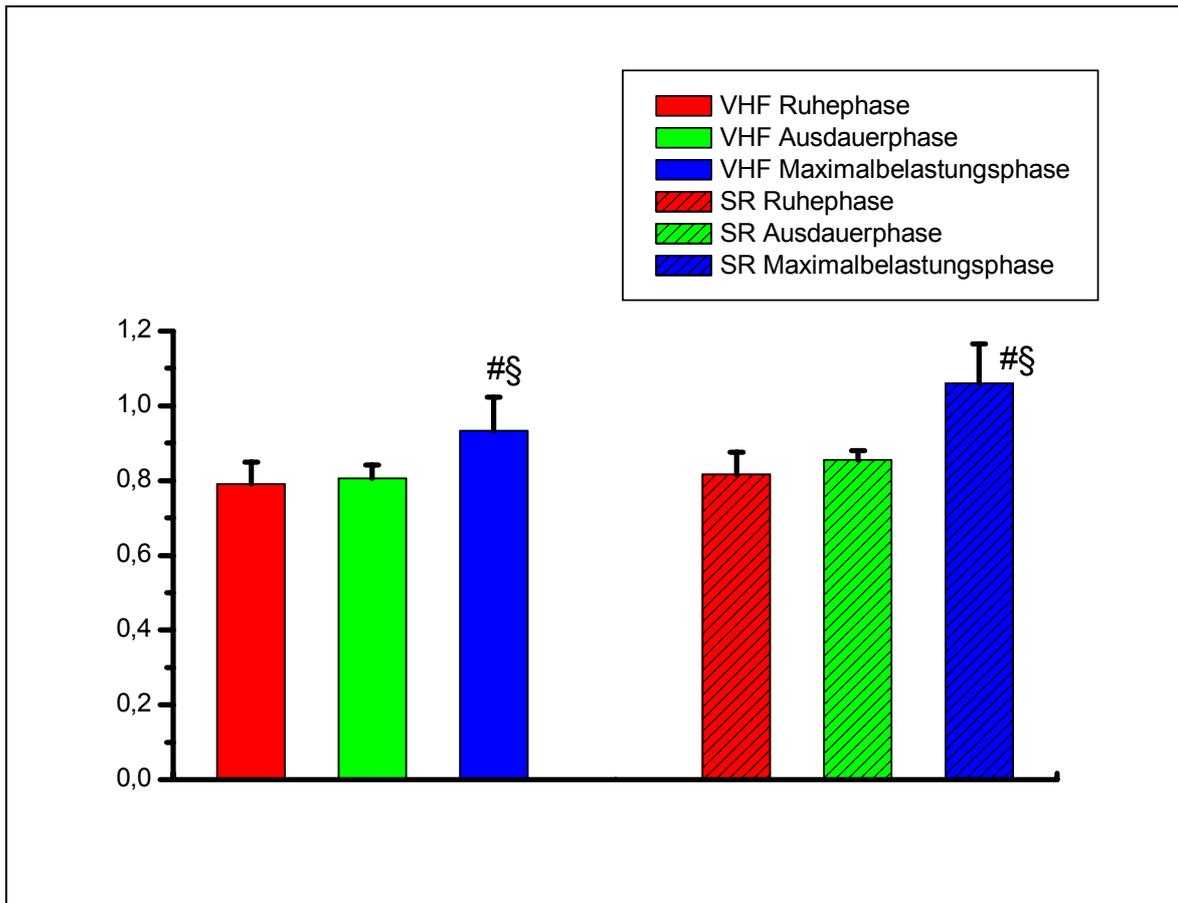
#: $p < 0,05$ vs. Ruhephase

§: $p < 0,05$ vs. Ausdauerphase

Abb. 9: Sauerstoffaufnahme (ml / Herzschlag)

Bei der Sauerstoffaufnahme (ml/kg/min) konnte man eine signifikante Steigerung sowohl bei Ausdauer- als auch bei Maximalbelastung im Vergleich zur jeweiligen vorherigen Belastungsphase feststellen. Im Vergleich zwischen beiden Gruppen ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied.

Ebenso verhielt es sich, wenn man die Sauerstoffaufnahme in ml / Herzschlag berechnete.



#: $p < 0,05$ vs. Ruhephase

§: $p < 0,05$ vs. Ausdauerphase

Abb. 10: Respiratorischer Quotient

Der Respiratorische Quotient (RQ) entwickelte sich bei beiden Gruppen in den unterschiedlichen Belastungsphasen gleich. Die Werte blieben in der Ausdauerphase auf etwa dem gleichen Niveau wie in der Ruhephase. Erst während maximaler Belastung stiegen sie signifikant an.

3.2 Noradrenalin- und Laktatspiegel

3.2.1 Meßwerte der drei Phasen

Tabelle 5: Ruhephase (Noradrenalin- und Laktatspiegel)

	VHF (n = 13)	SR (n = 13)
Noradrenalin (mmol/l)	295 ± 31	287 ± 49
Laktat (mmol/l)	1,01 ± 0,1	1,05 ± 0,2

In der Ruhephase befanden sich sowohl der Noradrenalin- als auch der Laktatspiegel in beiden Gruppen auf etwa dem gleichem Niveau.

Tabelle 6: Ausdauerphase (Noradrenalin- und Laktatspiegel)

	VHF (n = 13)	SR (n = 13)
Noradrenalin (mmol/l)	578 ± 110 # *	492 ± 145
Laktat (mmol/l)	1,42 ± 0,4 #	1,31 ± 0,4 #

*: $p < 0,05$ VHF vs. SR

#: $p < 0,05$ vs. Ruhephase

In der Ausdauerphase stiegen sowohl Noradrenalin als auch Laktat in beiden Gruppen im Vergleich zur Ruhephase an. Beim Noradrenalin zeigte sich ein signifikanter Anstieg jedoch nur in der VHF-Gruppe, wobei der Anstieg in dieser Gruppe so groß war, daß auch im Vergleich zur SR-Gruppe eine Signifikanz zu verzeichnen war.

Tabelle 7: Maximalbelastungsphase (Noradrenalin- und Laktatspiegel)

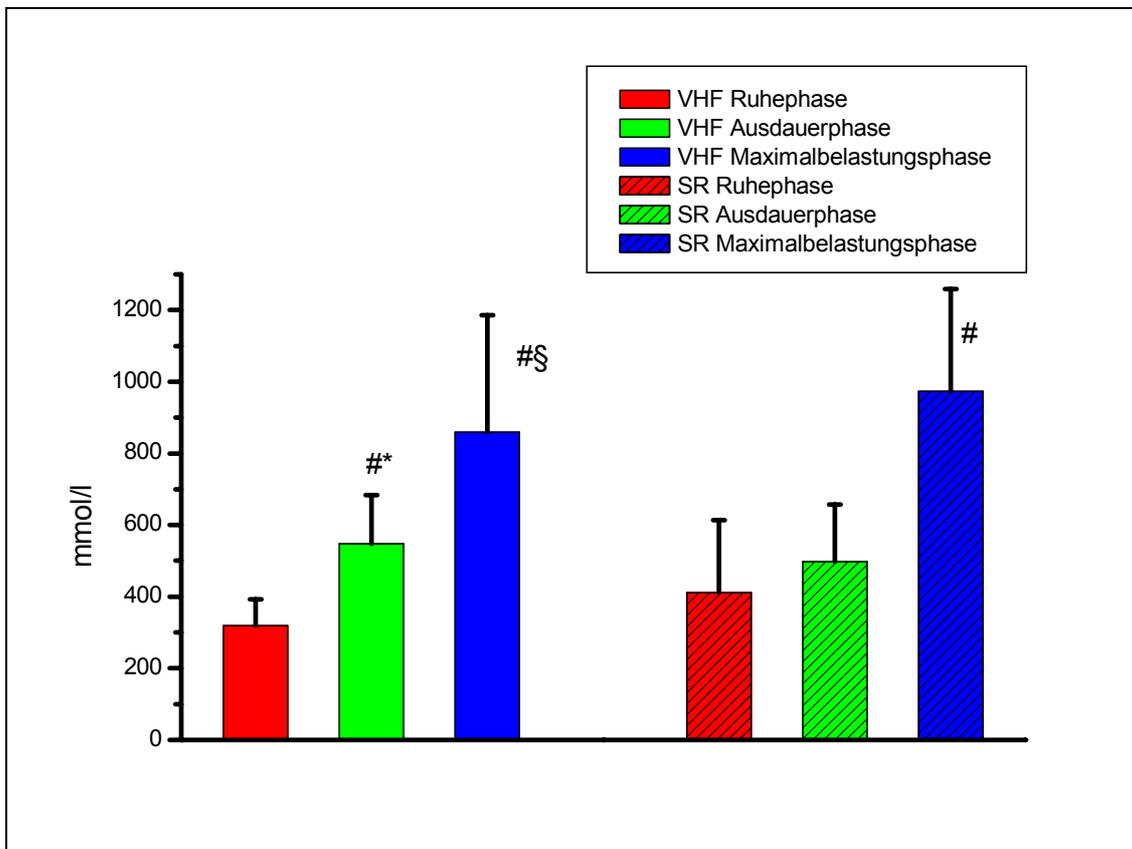
	VHF (n = 13)	SR (n = 13)
Noradrenalin (mmol/l)	745 ± 190 # §	931 ± 384 #
Laktat (mmol/l)	3,50 ± 0,80 # §	3,30 ± 0,86 # §

: p < 0,05 vs. Ruhephase

§ : p < 0,05 vs. Ausdauerphase

Die Noradrenalinwerte stiegen in der Maximalbelastungsphase in beiden Gruppen signifikant im Vergleich zur Ruhephase, jedoch nur in der VHF-Gruppe signifikant im Vergleich zur Ausdauerphase. Der Laktatspiegel stieg in beiden Gruppen sowohl im Vergleich zur Ruhephase als auch im Vergleich zur Ausdauerphase. Es bestanden jedoch keine signifikanten Unterschiede im Vergleich VHF-Gruppe zu SR-Gruppe.

3.2.2 Vergleich der Meßwerte der drei Phasen



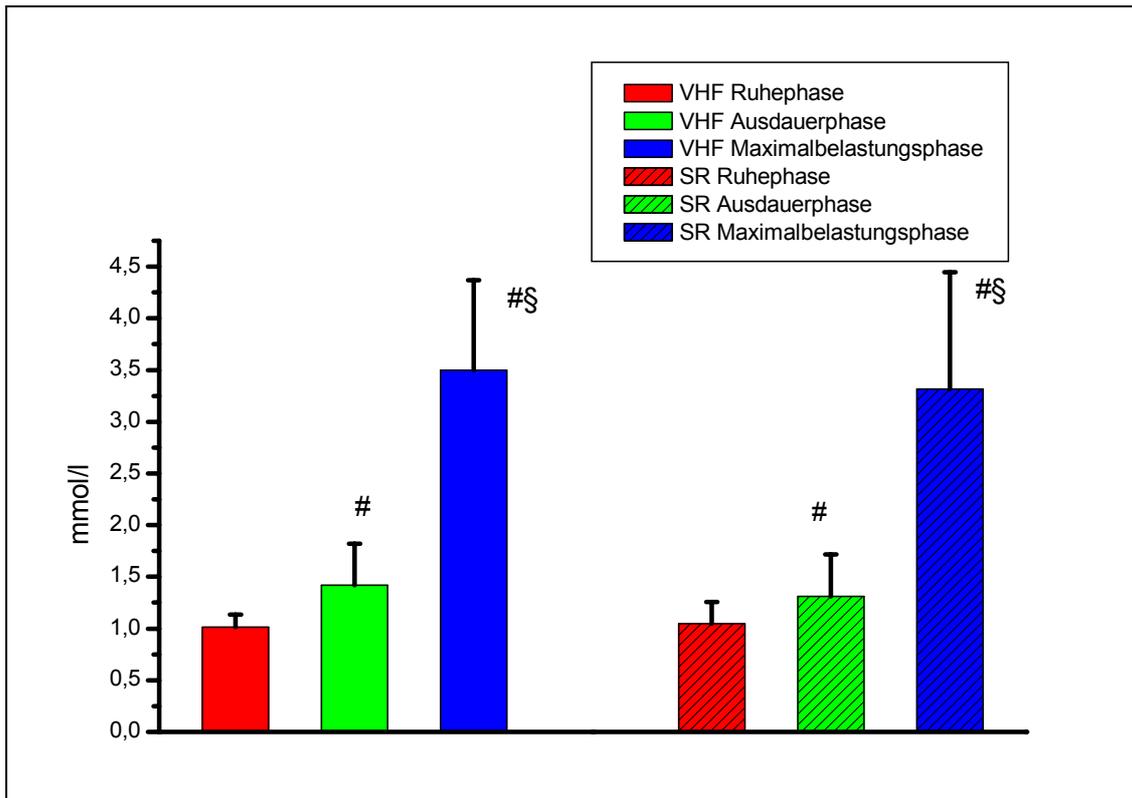
*: $p < 0,05$ VHF vs. SR

#: $p < 0,05$ vs. Ruhephase

§: $p < 0,05$ vs. Ausdauerphase

Abb. 11: Noradrenalin

Sowohl in der VHF-Gruppe als auch in der SR-Gruppe stiegen die Noradrenalinwerte signifikant in den jeweils aufeinanderfolgenden Belastungsphasen an. Bei vergleichbaren Ausgangswerten stiegen die Noradrenalinwerte jedoch bereits in der Ausdauerphase bei der VHF-Gruppe stärker an als bei den Probanden mit SR. Während maximaler Belastung sahen wir in beiden Gruppen eine deutliche Steigerung des Noradrenalinpiegels im Blut.



#: $p < 0,05$ vs. Ruhephase

§: $p < 0,05$ vs. Ausdauerphase

Abb. 12: Laktat

Ausgehend von der Ruhephase über die Ausdauer- bis zur Maximalbelastungsphase zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der Werte. Dabei unterschieden sich die beiden Gruppen nicht.

3.3 Gerinnungsparameter

3.3.1 Meßwerte der drei Phasen

Tabelle 8: Ruhephase (Gerinnungsparameter)

	VHF (n = 13)	SR (n = 13)	Normbereich
Thrombozytenzahl (Gpt/l)	229 ± 68	204 ± 59	150 - 375
Thromboplastinzeit (%)	26 ± 9,5*	97 ± 7,2*	70 - >120
PTT (sec)	37,9 ± 10,1*	29,2 ± 1,7*	24,7 – 34,9
Thrombinzeit (s)	16,9 ± 0,8	16,3 ± 1,1	14,0 – 20,0
Fibrinogen (g/l)	2,95 ± 0,60	2,70 ± 0,40	1,50 – 4,00
Faktor VIII (%)	114 ± 27	110 ± 32	70 - 130
VWF (%)	111 ± 28	105 ± 40	70 - 130
F 1+2 (nmol/l)	0,60 ± 0,40*	1,80 ± 0,80*	<1,40
PF 4 (IE/ml)	26 ± 19	53 ± 46	Vergleichsgruppe SR
β-TG (IE/ml)	83 ± 36	120 ± 68	Vergleichsgruppe SR

*: p < 0,05 VHF vs. SR

Die Thrombozytenzahl befand sich in beiden Gruppen auf etwa gleichem Niveau. Aufgrund der Falithromeinnahme war bei den Patienten mit VHF die Thromboplastinzeit erniedrigt, die PTT leichtgradig verlängert und F1+2 verringert. Die Thrombinzeit sowie Fibrinogen, Faktor VIII, VWF, PF 4 und β-TG unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 9: Ausdauerphase (Gerinnungsparameter)

	VHF (n = 13)	SR (n = 13)
Thrombozytenzahl (Gpt/l)	252 ± 68 #	213 ± 92
Thromboplastinzeit (%)	27,0 ± 9,7 *	97,0 ± 8,8 *
PTT (s)	36,8 ± 8,0 *	29,0 ± 1,6 *
Thrombinzeit (s)	17,0 ± 0,9	16,2 ± 1,2
		p = 0,05
Fibrinogen (g/l)	3,17 ± 0,70 #	2,77 ± 0,50
Faktor VIII (%)	121 ± 27 #	117 ± 35
VWF (%)	120 ± 28 #	110 ± 37
F 1+2 (nmol/l)	0,97 ± 0,60 *#	2,7 ± 2,0 *
PF 4 (IE/ml)	24 ± 19	40 ± 46
β-TG (IE/ml)	79 ± 40	102 ± 85

*: p < 0,05 VHF vs. SR

#: p < 0,05 vs. Ruhephase

Eine Ausdauerbelastung von ca. 1/3 der Maximalbelastung ließ die Thrombozytenzahl bei den Personen mit VHF im Vergleich zur Ruhephase ansteigen. Die Thromboplastinzeit war wiederum aufgrund der Falthromeinnahme bei den Patienten mit VHF erniedrigt, die PTT leichtgradig verlängert und das F1+2 niedriger als in der SR-Gruppe. Bei den VHF-Personen zeigte sich während der Ausdauerphase ein Anstieg von Fibrinogen-, Faktor VIII-, VWF- und F1+2-Spiegel im Vergleich zur Ruhephase. Dies war bei der SR-Gruppe nicht nachweisbar. Die Thrombinzeit, die PF 4- und β-TG-Spiegel blieben unbeeinflusst.

Tabelle 10: Maximalbelastungsphase (Gerinnungsparameter)

	VHF (n = 13)	SR (n = 13)
Thrombozytenzahl (Gpt/l)	258 ± 75 #	247 ± 67 #
Thromboplastinzeit (%)	26,0 ± 10,0 *	98,0 ± 8,2 *
PTT (s)	36,2 ± 7,7 *	28,0 ± 1,9 * # §
Thrombinzeit (s)	17,7 ± 2,6 *	16,1 ± 1,1 *
Fibrinogen g/l)	3,11 ± 0,60 #	2,90 ± 0,50 #
Faktor VIII (%)	125 ± 28 # §	130 ± 40 # §
VWF (%)	124 ± 30 #	118 ± 42 # §
F 1+2 (nmol/l)	1,2 ± 1,4 *	5,2 ± 4,4 * # §
PF 4 (IE/ml)	56 ± 53 # §	51 ± 40
β-TG (IE/ml)	135 ± 89 # §	131 ± 82

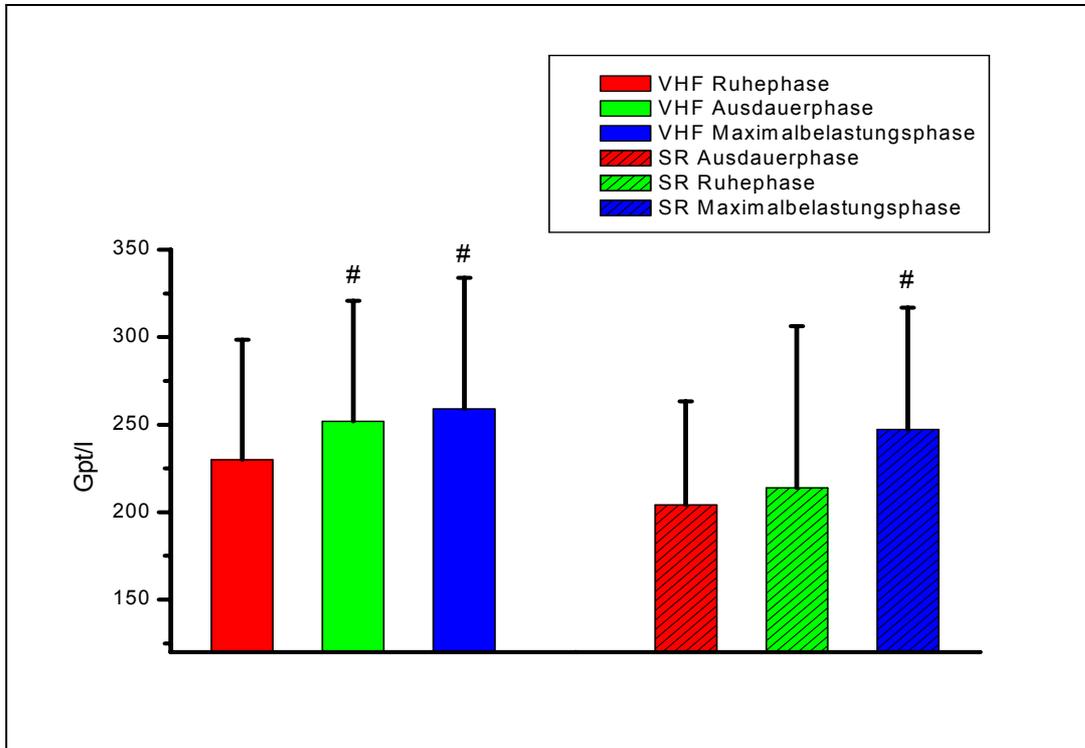
*: p < 0,05 VHF vs. SR

#: p < 0,05 vs. Ruhephase

§: p < 0,05 vs. Ausdauerphase

In der Maximalbelastungsphase stieg die Thrombozytenzahl in beiden Gruppen im Vergleich zur Ruhephase an. Die Erniedrigung der Thromboplastinzeit und gleichzeitige Verlängerung der PTT blieb aufgrund der Einnahme von oralen Antikoagulantien bei den Personen mit VHF bestehen. Die Thrombinzeit wies zwar in der VHF-Gruppe eine signifikante Verlängerung gegenüber der SR-Gruppe auf, jedoch lagen beide Werte noch innerhalb des Referenzbereiches. Der Fibrinogen-, Faktor VIII- und VWF-Spiegel stieg in beiden Gruppen im Vergleich zu den vorherigen Belastungsstufen an. Die F1+2-Werte waren bei der oral antikoagulierten Gruppe mit VHF niedriger als in der SR-Gruppe. Auffällig ist hier der deutliche Anstieg in der nicht antikoagulierten Vergleichsgruppe im Vergleich zu den Vorphasen. PF 4 und β-TG waren nur in der VHF-Gruppe im Vergleich zu den vorangegangenen Belastungsphasen deutlich angestiegen.

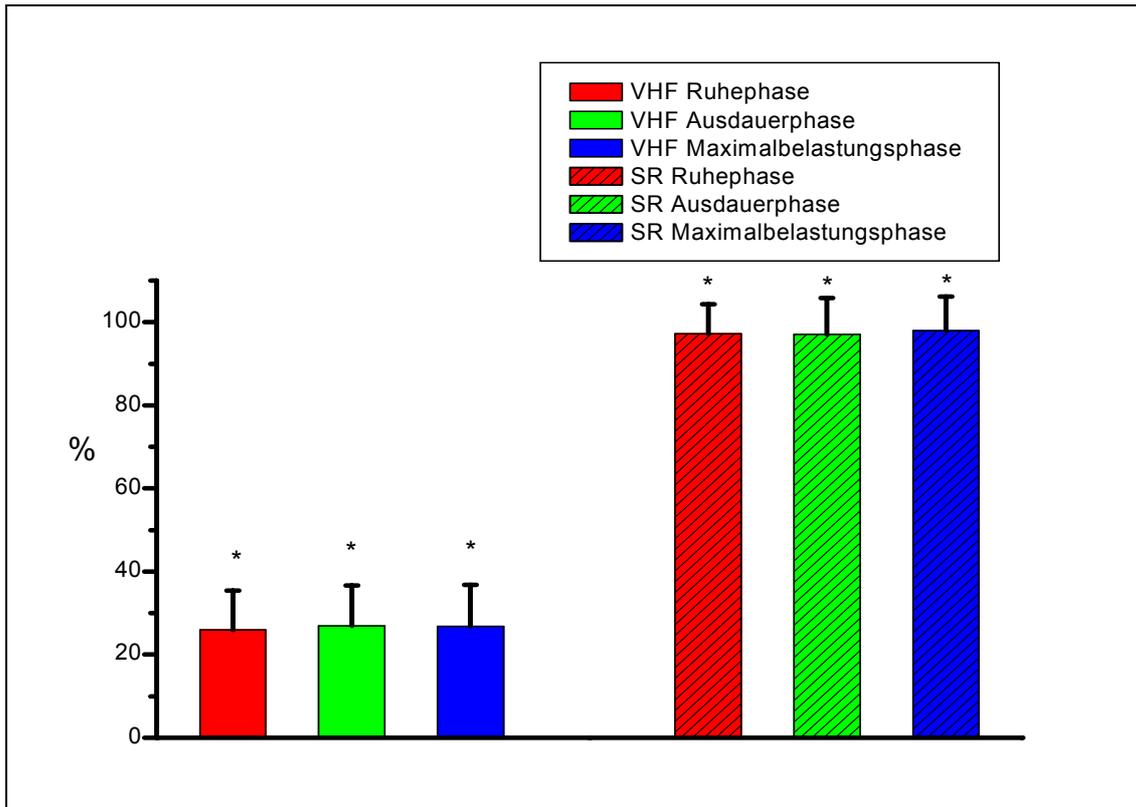
3.3.2 Vergleich der Meßwerte der drei Phasen



#: $p < 0,05$ vs. Ruhephase

Abb. 13: Thrombozytenzahl

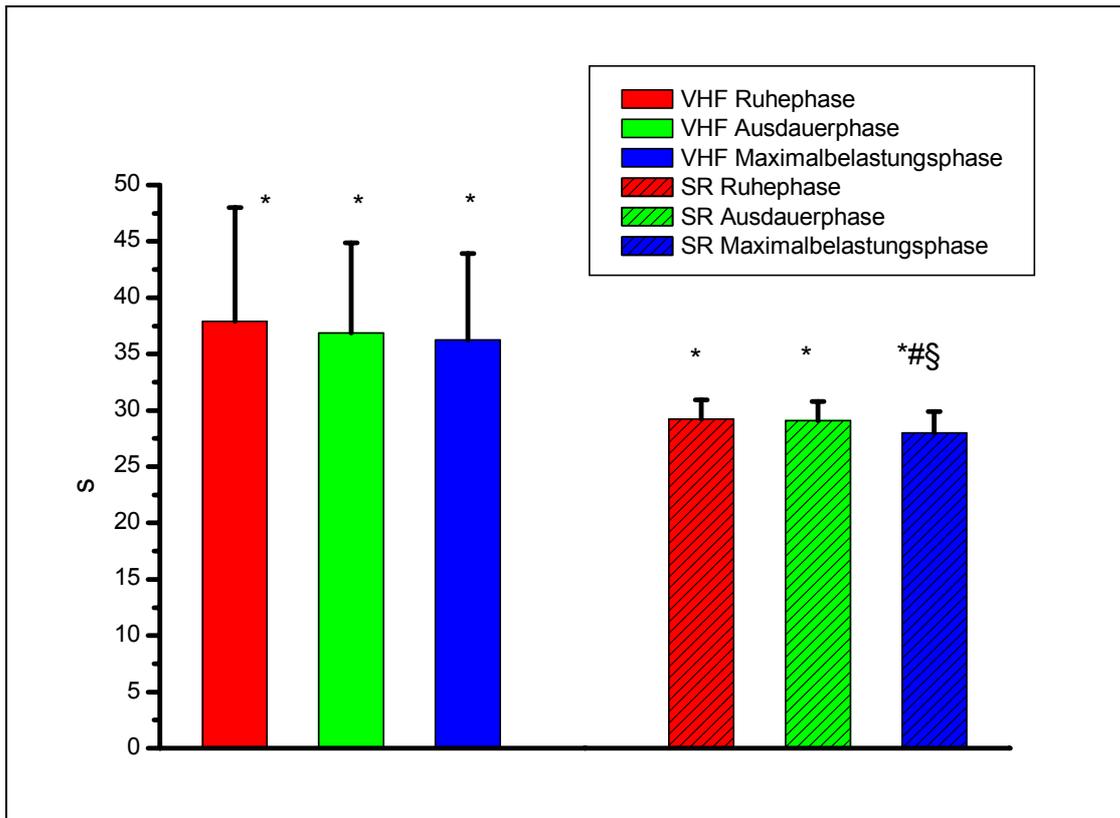
In beiden Gruppen stieg die Anzahl der Thrombozyten während körperlicher Belastung an. Bei der VHF-Gruppe konnten wir jedoch schon bei moderater körperlicher Belastung einen Anstieg im Vergleich zur Ruhephase nachweisen. Insgesamt befand sich die Thrombozytenzahl bei VHF auf höherem Niveau, jedoch ohne daß ein signifikanter Unterschied zur Vergleichsgruppe nachweisbar war.



*: $p < 0,05$ VHF vs. SR

Abb. 14: Thromboplastinzeit (Quickwert)

Die Thromboplastinzeit differierte in den beiden Gruppen infolge der Falthrom-einstellung und lag deshalb bei den untersuchten Personen mit VHF deutlich niedriger. Im Verlauf der Untersuchungszeit blieb die Thromboplastinzeit innerhalb der beiden Gruppen konstant.



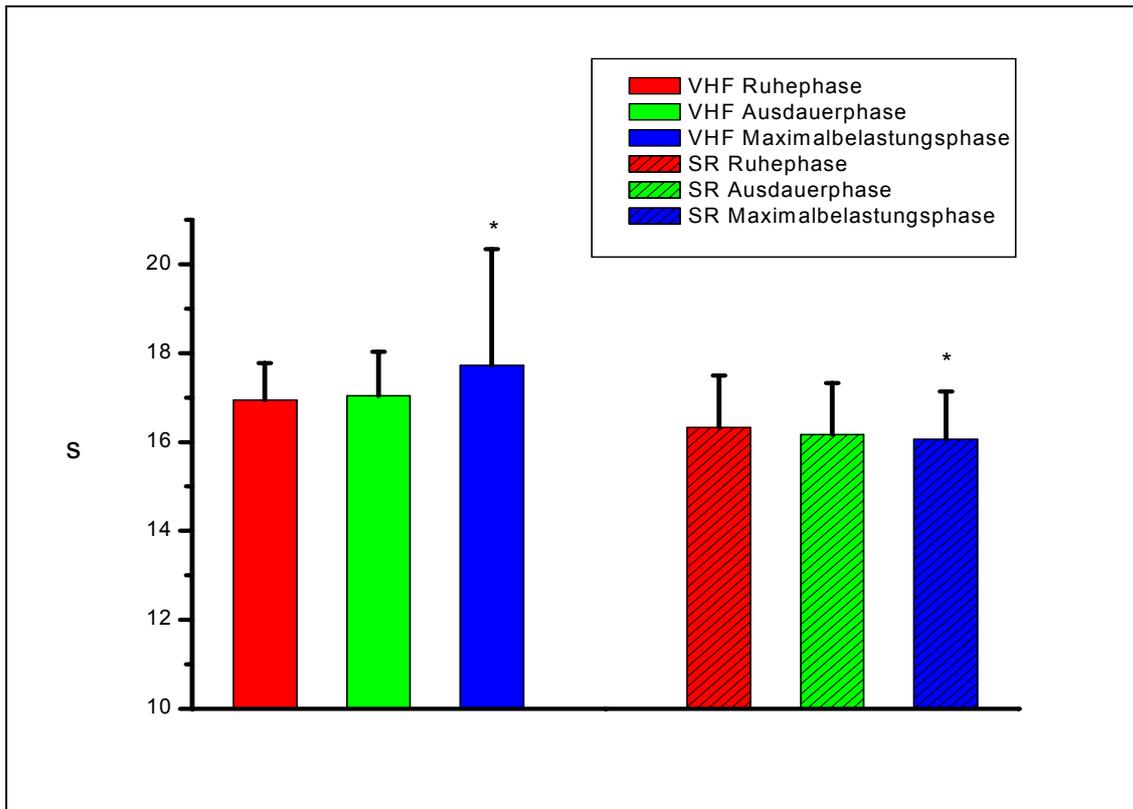
*: $p < 0,05$ VHF vs. SR

#: $p < 0,05$ vs. Ruhephase

§: $p < 0,05$ vs. Ausdauerphase

Abb. 15: Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

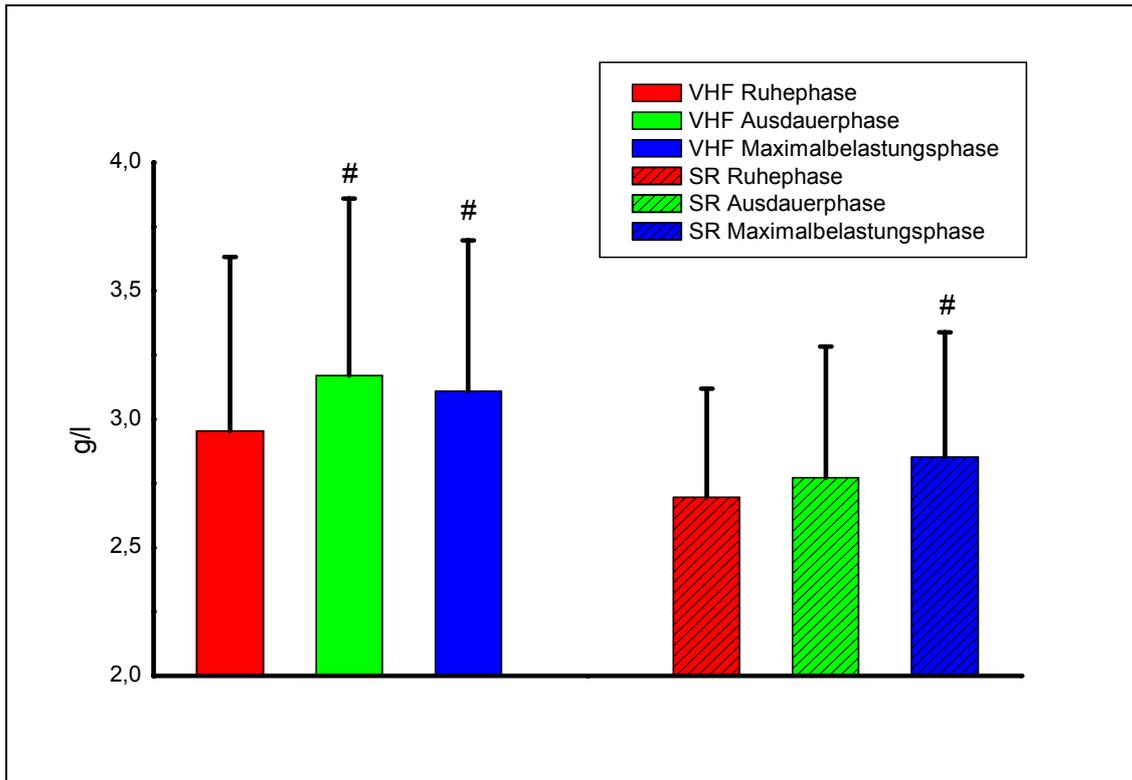
Die PTT war in der VHF-Gruppe infolge der Falithromeinstellung signifikant verlängert. Während des Untersuchungszeitraumes blieb die PTT innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppen konstant.



*: $p < 0,05$ VHF vs. SR

Abb. 16: Thrombinzeit

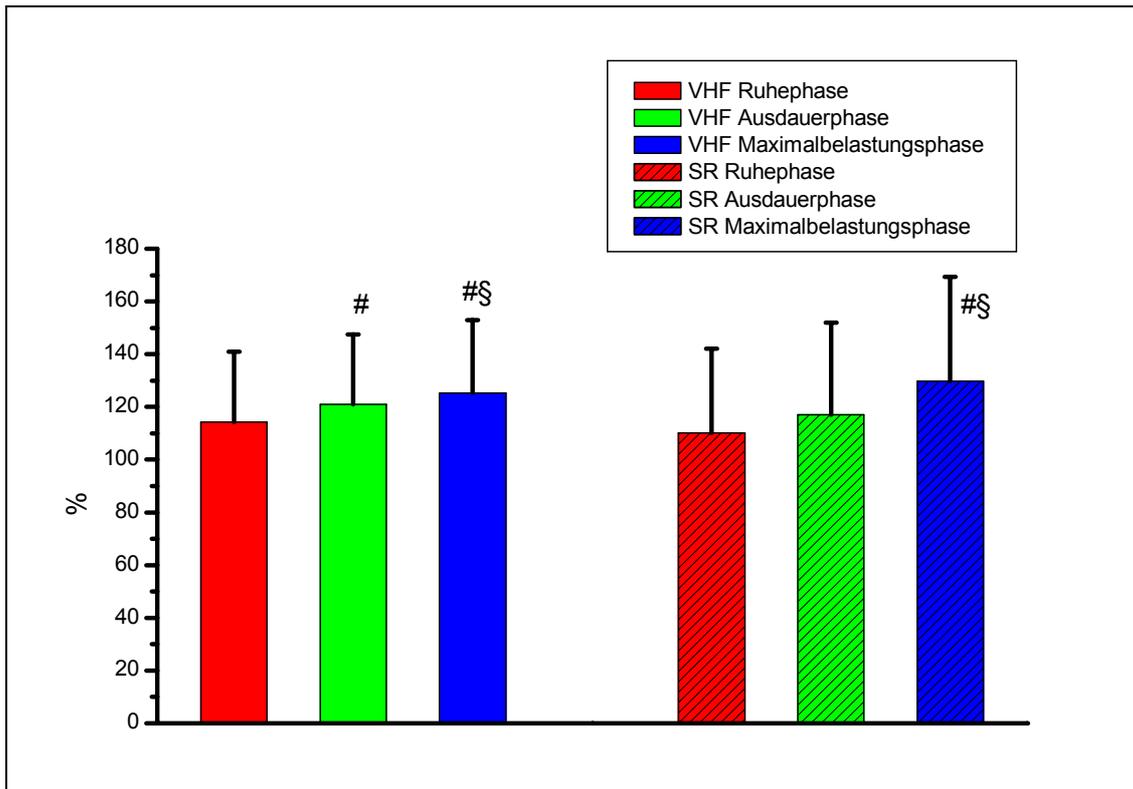
Bei Maximalbelastung war eine signifikante Erhöhung der Thrombinzeit in der VHF-Gruppe vorhanden, die sich jedoch lediglich innerhalb des Referenzbereiches abspielte. Zu den übrigen Meßzeitpunkten war kein signifikanter Unterschied festzustellen.



#: $p < 0,05$ vs. Ruhephase

Abb. 17: Fibrinogen

Der Fibrinogenspiegel stieg bei Ausdauer- und Maximalbelastung in der Gruppe der SR-Personen leicht an. Erst bei Maximalbelastung war ein signifikanter Anstieg im Vergleich zur Ruhephase nachzuweisen. In der VHF-Gruppe war ein deutlicher Anstieg von Ruhephase zu Ausdauerphase zu verzeichnen. Während der Maximalbelastung sank der Spiegel leicht ab, lag aber dennoch deutlich über dem Ausgangswert.

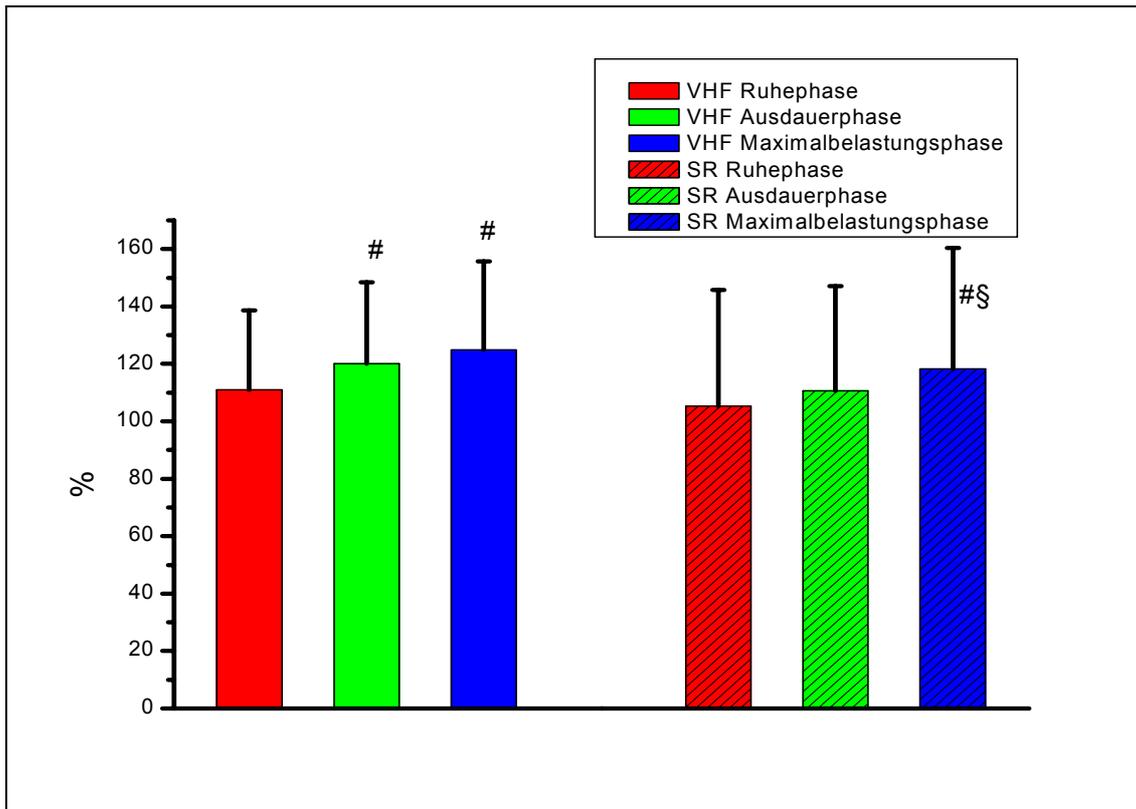


#: $p < 0,05$ vs. Ruhephase

§: $p < 0,05$ vs. Ausdauerphase

Abb. 18: Faktor VIII

Der Faktor VIII stieg bei der VHF-Gruppe bereits bei Ausdauer- und Maximalbelastung an. Auch bei der SR-Gruppe steigerten sich die Werte, die allerdings zum Zeitpunkt der Ausdauerbelastung noch nicht signifikant waren. Eine Signifikanz zeigte sich erst in der Maximalbelastungsphase.

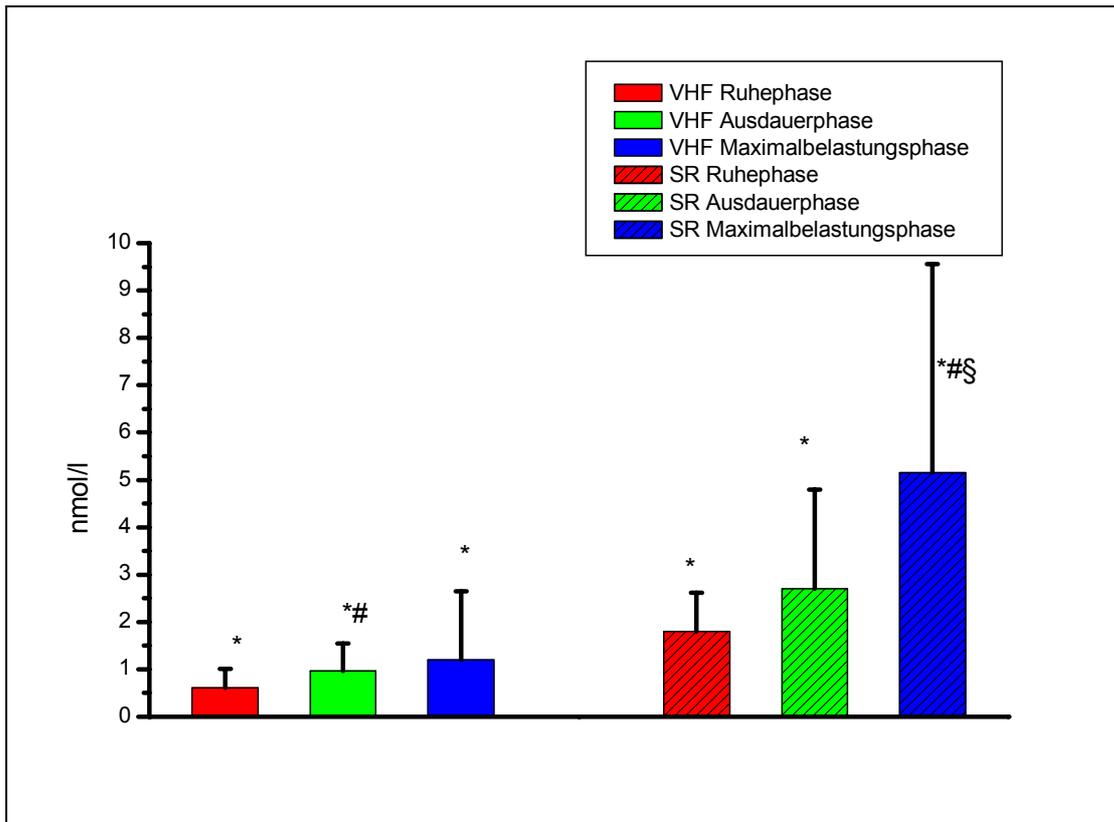


#: $p < 0,05$ vs. Ruhephase

§: $p < 0,05$ vs. Ausdauerphase

Abb. 19: Von Willebrandfaktor

Der VWF stieg bei der VHF-Gruppe bereits bei moderater Ausdauerbelastung an und steigerte sich noch leicht während Maximalbelastung. Auch bei der SR-Gruppe steigerten sich die Werte, die allerdings zum Zeitpunkt der Ausdauerbelastung noch nicht signifikant waren. Eine Signifikanz zeigte sich erst in der Maximalbelastungsphase.



*: $p < 0,05$ VHF vs. SR

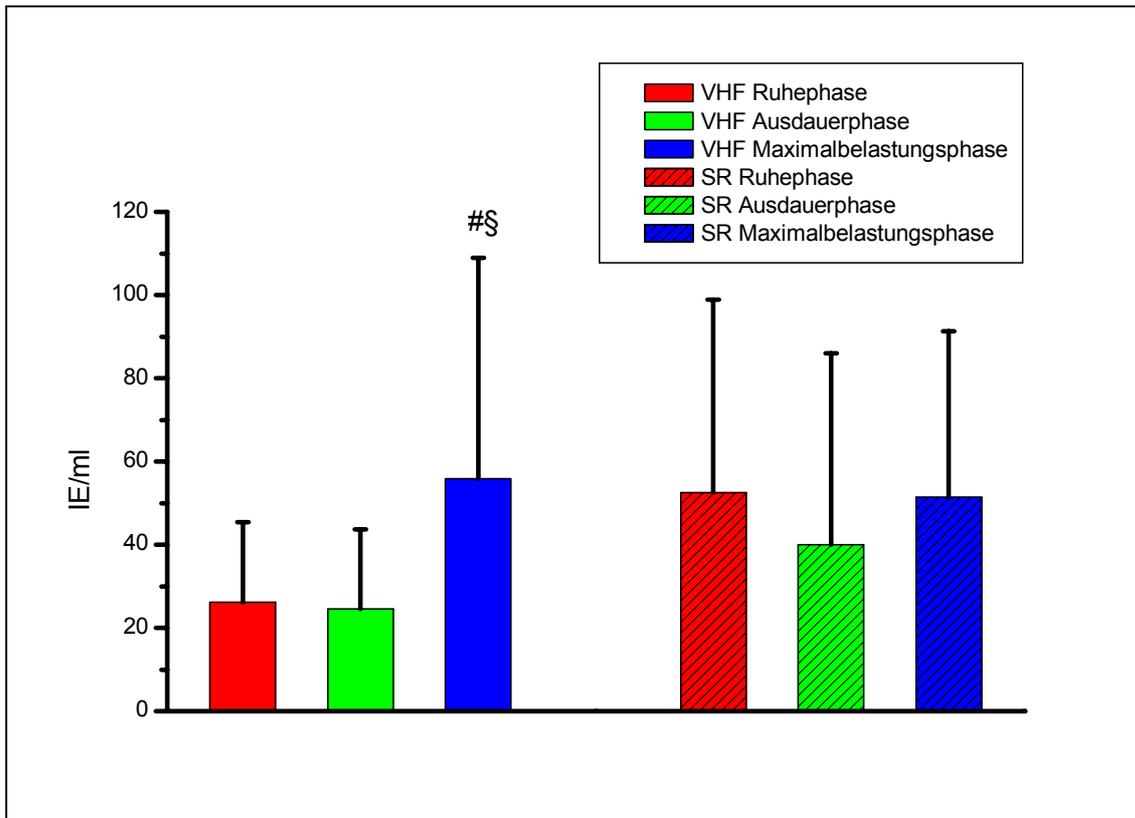
#: $p < 0,05$ vs. Ruhephase

§: $p < 0,05$ vs. Ausdauerphase

Abb. 20: Prothrombinfragment 1+2

Die F1+2-Spiegel befanden sich bei VHF-Personen in allen gemessenen Phasen auf deutlich niedrigerem Niveau im Vergleich zur nicht antikoagulierten SR-Gruppe. Die Plasmaspiegel stiegen von Ruhe- zu Ausdauerphase bei der VHF-Gruppe signifikant an. Die Werte steigerten sich in der Maximalbelastungsphase noch leicht.

Bei den nicht antikoagulierten SR-Personen stiegen die F1+2-Spiegel ebenfalls kontinuierlich an. Eine Signifikanz zeigte sich bei Maximalbelastung.



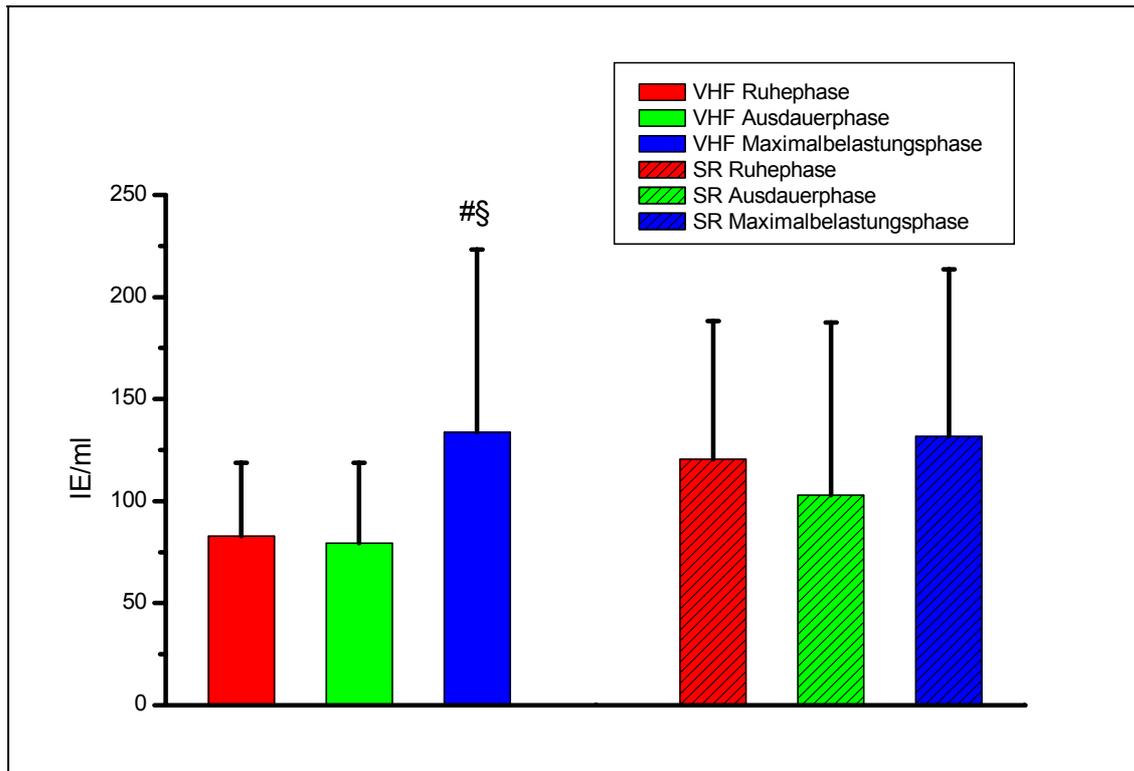
#: $p < 0,05$ vs. Ruhephase

§: $p < 0,05$ vs. Ausdauerphase

Abb. 21: Plättchenfaktor 4

In der VHF-Gruppe blieben die PF4-Werte bei Ausdauerbelastung weitestgehend gleich, stiegen bei Maximalbelastung dann deutlich an.

Bei der SR-Gruppe pendelten die PF4- Spiegel während des Beobachtungszeitraumes um den Wert der Ruhephase. Eine Signifikanz ließ sich nicht nachweisen.



#: $p < 0,05$ vs. Ruhephase

§: $p < 0,05$ vs. Ausdauerphase

Abb. 22: β -Thromboglobulin

In der VHF-Gruppe blieben die β -TG-Spiegel bei Ausdauerbelastung weitestgehend gleich, stiegen bei Maximalbelastung dann signifikant an.

Bei der SR-Gruppe fielen die β -TG-Spiegel bei Ausdauerbelastung erst etwas ab, um dann nach Maximalbelastung wieder ungefähr auf das Ausgangsniveau anzusteigen. Eine Signifikanz ließ sich nicht nachweisen.

3.3.3 Normierung der Gerinnungsparameter

In die Normierung wurden folgende Parameter einbezogen: Faktor VIII, VWF, Prothrombinfragment 1+2, Plättchenfaktor 4 und β -Thromboglobulin. Hierbei wurden die Meßwerte der Ruhephase für jeden einzelnen Patienten als 100% festgesetzt. Die Werte der Ausdauer- und der Maximalbelastungsphase wurden hierzu ins Verhältnis gesetzt und in Prozent angegeben. Durch dieses Verfahren können nicht selten Veränderungen deutlicher erkannt werden.

Tabelle 11: Normierte Werte von fünf Gerinnungsparametern (Ruhephase = 100%)

	VHF			SR		
	R	A	M	R	A	M
F VIII	100	106 \pm 5 #	110 \pm 6 #§	100	107 \pm 9 #	118 \pm 16 #§
VWF	100	109 \pm 6 #	113 \pm 8 #	100	107 \pm 10 #	114 \pm 13 #§
F 1+2	100	277 \pm 377	346 \pm 545	100	145 \pm 68 #	291 \pm 177 #§
PF4	100	94 \pm 51	200 \pm 157 #§	100	113 \pm 143	183 \pm 222
β -TG	100	90 \pm 31	148 \pm 69 #§	100	98 \pm 69	139 \pm 93

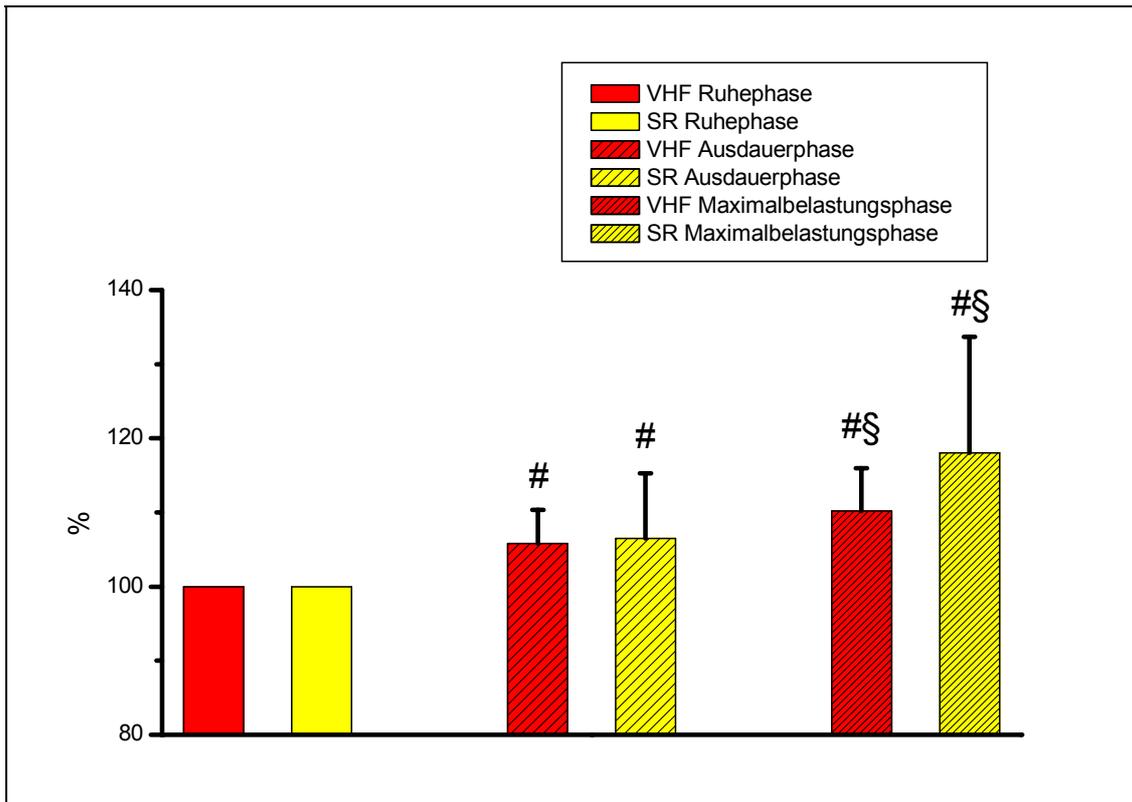
#: $p < 0,05$ vs. Ruhephase

§: $p < 0,05$ vs. Ausdauerphase

R: Ruhephase

A: Ausdauerphase

M: Maximalbelastungsphase

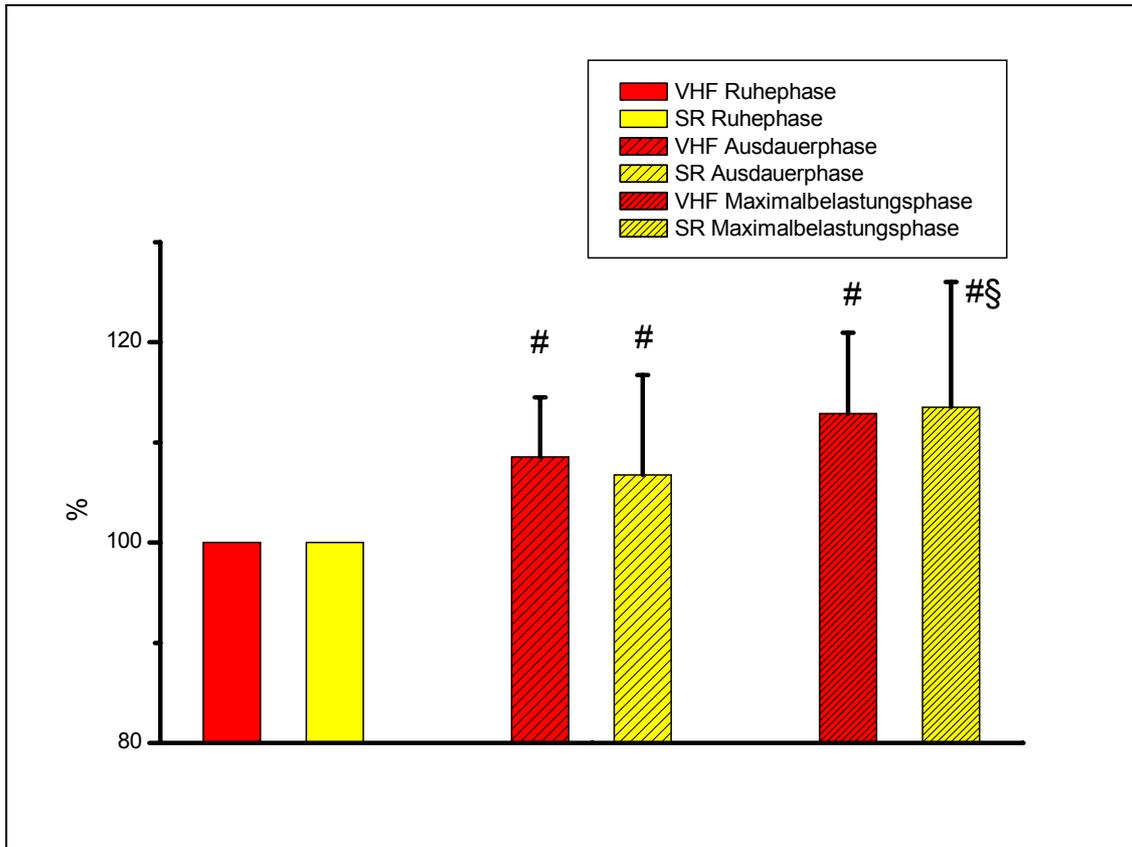


#: $p < 0,05$ vs. Ruhephase

§: $p < 0,05$ vs. Ausdauerphase

Abb. 23: Faktor VIII (Normierte Werte)

Es zeigte sich eine deutliche signifikante Steigerung der Werte sowohl bei der VHF- als auch bei der SR-Gruppe im Verlauf der Meßreihe.

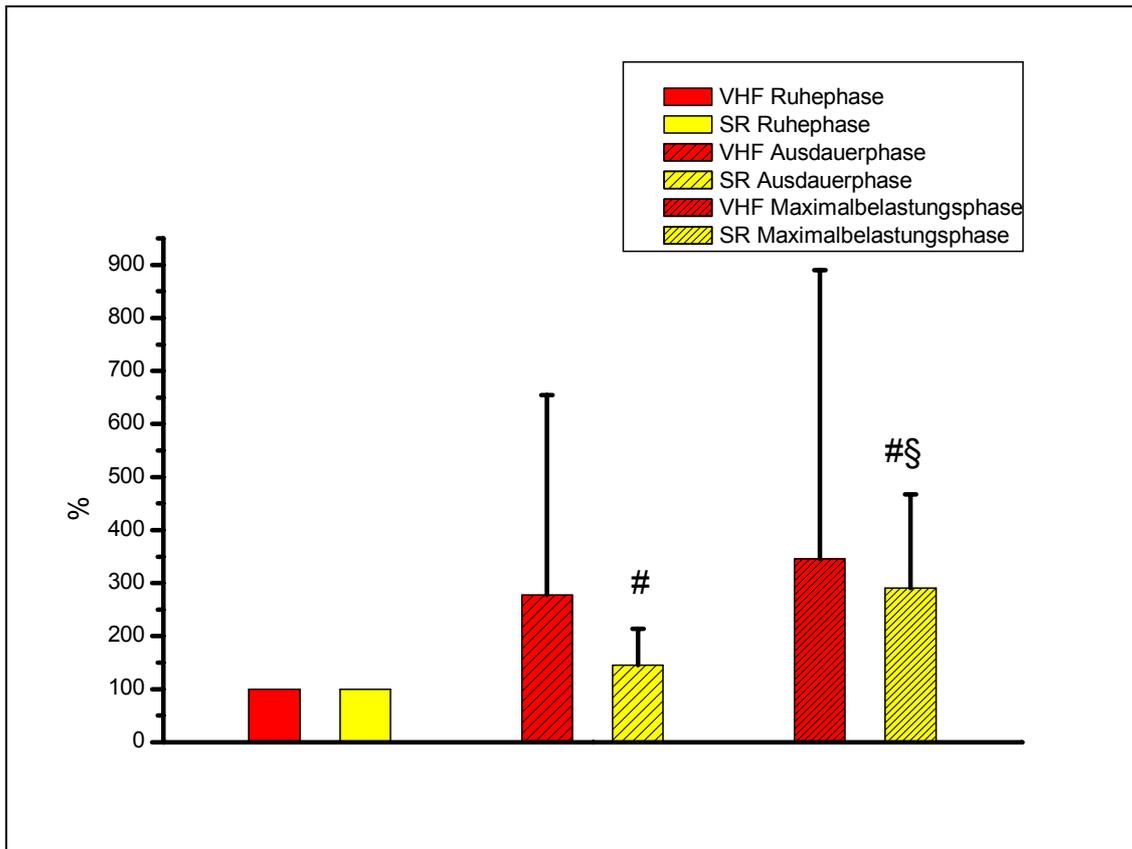


#: $p < 0,05$ vs. Ruhephase

§: $p < 0,05$ vs. Ausdauerphase

Abb. 24: Von Willebrandfaktor (Normierte Werte)

Die normierten Werte des VWF zeigten in beiden Gruppen eine signifikante Steigerung der Werte der Ruhephase im Vergleich zur Ausdauer- bzw. Maximalbelastungsphase. Eine Signifikanz ließ sich zwischen Ausdauer- und Maximalbelastungsphase nur bei der SR-Gruppe nachweisen.

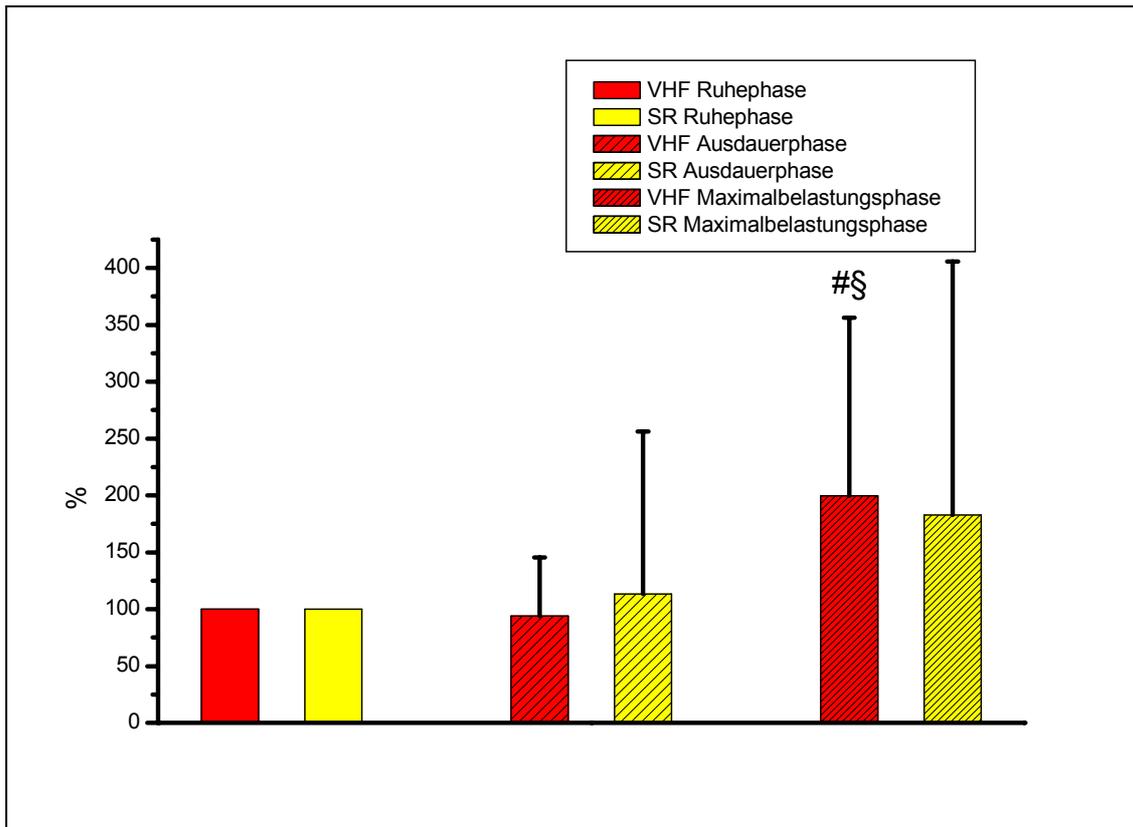


#: $p < 0,05$ vs. Ruhephase

§: $p < 0,05$ vs. Ausdauerphase

Abb. 25: Prothrombinfragment 1+2 (Normierte Werte)

In der VHF-Gruppe zeigte sich im Verlauf der Meßreihe eine Steigerung der Werte, die aufgrund der hohen Standardabweichung nicht signifikant waren, jedoch deutlich über den Werten der SR-Gruppe lagen. Bei der SR-Gruppe zeigte sich eine signifikante Steigerung der Werte im Verlauf der Meßreihe.

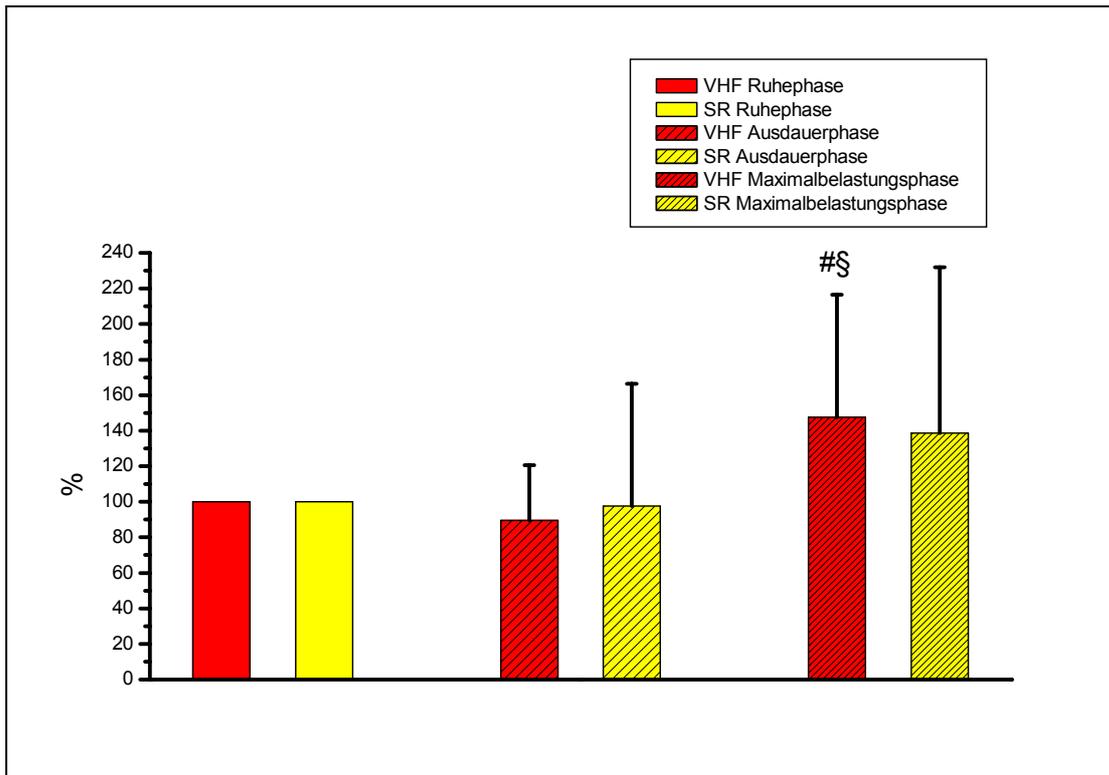


#: $p < 0,05$ vs. Ruhephase

§: $p < 0,05$ vs. Ausdauerphase

Abb. 26: Plättchenfaktor 4 (Normierte Werte)

Die normierten PF4-Werte der Ausdauerphase befanden sich in beiden Gruppen ungefähr im Niveau der Ruhephase. Nach Maximalbelastung zeigten sich signifikant höhere PF 4-Werte in der VHF-Gruppe im Vergleich zur Ruhe- und zur Ausdauerphase. Dies war in der SR-Gruppe nicht nachweisbar.



#: $p < 0,05$ vs. Ruhephase

§: $p < 0,05$ vs. Ausdauerphase

Abb. 27: β -Thromboglobulin (Normierte Werte)

Die normierten β -TG-Werte der Ausdauerphase befanden sich in beiden Gruppen ungefähr im Niveau der Ruhephase. Nach Maximalbelastung zeigten sich signifikant höhere β -TG-Werte in der VHF-Gruppe im Vergleich zur Ruhe- und zur Ausdauerphase. Dies war in der SR-Gruppe nicht nachweisbar.

4. Diskussion

Die Hauptaussage der hier vorliegenden Studie ist der laborchemische Nachweis einer im Vergleich zu Ausgangswerten in Ruhe verstärkten Aktivität der Thrombozytenaggregation während maximaler körperlicher Belastung bei Personen mit Vorhofflimmern trotz bestehender oraler Antikoagulation. Dabei waren die PF-4- und β -TG- Spiegel bei VHF im Vergleich zu Personen im Sinusrhythmus erhöht.

Eine erhöhte Aktivität der plasmatischen Gerinnung sowie der endothelialen Funktion wurde - im Vergleich zur Ruhephase - sogar schon bei einer Ausdauerbelastung von $\frac{1}{3}$ der maximalen Arbeitskapazität bei VHF nachgewiesen. Die plasmatischen Gerinnungsparameter und der VWF waren bei maximaler Belastung unabhängig vom Vorhofrhythmus erhöht.

4.1 Stand der aktuellen Datenlage anhand vorliegender Studien

Verschiedene Studien zeigten, daß sowohl Thrombozyten als auch das plasmatische Gerinnungssystem bei Patienten mit VHF aktiviert werden [77;80;88;95-97;102;109;128;129]. Um den Grad der Thrombozytenaggregation zu quantifizieren, wurden in diesen Studien die Plasmaspiegel von PF-4, β -TG und P-Selektin bestimmt. Zusätzlich zu Thrombozytenaggregation und -adhäsion ist die thrombozytär-neutrophile Interaktion ein prothrombogener Faktor [23;69;102;110]. Ein weiterer Faktor für den Status der Koagulabilität bei Patienten mit VHF ist das Bestehen einer strukturellen Herzerkrankung wie z.B. linksventrikuläre Dilatation bei Herzinsuffizienz [87;124]. VHF-Patienten mit Klappenerkrankungen, reduzierten Fließgeschwindigkeiten im Vorhof oder Dilatation der Vorhöfe haben sowohl eine erhöhte Koagulation-Fibrinolyse-Aktivität als auch eine erhöhte Aktivität der Thrombozyten gegenüber Patienten mit VHF ohne diese Erkrankung [6;128]. Die Aggregationsneigung der Thrombozyten und die plasmatische Koagulation sind jedoch auch ohne strukturelle Herzerkrankung bei Patienten mit VHF gegenüber solchen im SR gesteigert [73;117].

Auch scheint ein anamnestisch bekannter zerebraler Insult bei VHF-Patienten eine verstärkte Koagulationsneigung gegenüber denen ohne Insult zu haben [131].

Zudem haben bisherige Studien gezeigt, daß körperliche Belastung eine Gerinnungsneigung induzieren kann [54;82;134;138;148;149]. Neuere Untersuchungen schlossen Personen mit VHF mit ein [49;93], allerdings ohne entsprechende Antikoagulation der untersuchten Personen mit bestehendem VHF.

Im Gegensatz zu vorherigen Untersuchungen, die zudem Gruppen mit unterschiedlichen Herzerkrankungen einschlossen, befand sich in dieser hier vorliegenden Untersuchung die Gesamtbelastungsleistung bei Patienten mit VHF auf gleichem Niveau zu der der Patienten im SR [72;98;114].

Schließlich wirken auch Katecholamine, die beispielsweise durch Streß oder körperliche Belastung freigesetzt werden, als ein Faktor für thrombembolische Geschehen [55;90;101].

4.2 Gerinnungsneigung in Ruhe

Unsere Untersuchungsergebnisse zeigten in der Ruhephase etwa gleiche Ausgangswerte in den beiden untersuchten Gruppen. Dies betraf die Kreislauf-, die Atemgas- und die Gerinnungsparameter.

In unseren Untersuchungen waren die Parameter für Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffaufnahme und respiratorischen Quotienten in der Ruhephase in beiden Gruppen vergleichbar. Dies traf auch für die Noradrenalinwerte und für die Gerinnungswerte (Thrombozytenzahl, Thrombinzeit, Fibrinogen, Faktor VIII, VWF, PF 4 und β -TG) zu. Die Thromboplastinzeit und die PTT waren aufgrund der Antikoagulation bei den Personen mit VHF signifikant verlängert. Prothrombinfragment 1+2 war in der VHF-Gruppe vermindert. Dies ist durch die bestehende effektive orale Antikoagulation mit Verhinderung der Thrombinbildung erklärbar.

Vorangegangene Studien konnten zeigen, daß bei chronischem VHF eine Hyperkoagulabilität besteht [46;60;66;129;155]. Die dort aufgeführten erhöhten

PF4- sowie β -TG-Werte ließen sich in der Ruhephase bei unseren Personen-
gruppen nicht nachweisen. In diesen Studien sind jedoch VHF-Patienten unter-
sucht worden, die bisher noch nicht mit einer oralen Antikoagulation behandelt
wurden. Es wurde weiterhin in anderen Studien beschrieben, daß die Hyperko-
agulabilität von den zugrundeliegenden Nebenerkrankungen, wie Hypertonie,
Schilddrüsenerkrankungen, koronarer Herzkrankheit, vergrößerten Herzohren
und Alkoholabusus abhängig war [45;46;48;111]. Diese Vorerkrankungen lagen
bei den von uns untersuchten Personen nicht vor. Conway et al. [27] beschrie-
ben kürzlich, daß es nach erfolgreicher Kardioversion nach permanentem VHF
weder initial noch nach zwei Monaten zu einer Veränderung der Thrombozyte-
naktivität (Marker: P-Selektin), der endothelialen Funktion (Marker: VWF) und
der plasmatischen Gerinnung (Marker: Fibrinogen) gekommen sei. Dagegen
standen die Ergebnisse von Nikitovic et al. [112], die beschrieben, daß der VWF
nach erfolgreicher Kardioversion sich denen der gesunden Vergleichsgruppe
änglich. Es ließ sich hier bei nach 30 Tagen im Sinusrhythmus befindlichen,
ehemaligen VHF-Personen eine verminderte Aktivität der endothelialen Funkti-
on nachweisen. Unsere Ergebnisse zeigten keine meßbaren Unterschiede in
der endothelialen Funktion zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Mehre-
re Studien wiesen nach, daß bei Personen mit VHF durch die Einnahme von
oralen Antikoagulantien die vorher erhöhten Plasmawerte von F1+2 absinken
[6;43;113]. Dies konnten wir unter unseren Versuchsbedingungen nachvollzie-
hen, denn die Personen mit VHF hatten deutlich niedrigere F1+2 Werte als die
nicht antikoagulierte Vergleichsgruppe. Unter Ruhebedingungen und bestehen-
der Antikoagulation lag also bei den von uns untersuchten VHF-Personen keine
erhöhte Gerinnungsneigung vor.

4.3 Gerinnungsneigung bei Ausdauerbelastung

Schon bei einer moderaten Ausdauerbelastung von $\frac{1}{3}$ der altersspezifischen
Maximalbelastung sahen wir Anzeichen einer Erhöhung der plasmatischen Ge-
rinnung, der endothelialen Funktion und der Thrombingeneration bei persistie-

rendem VHF im Vergleich zur Ruhephase. Insgesamt jedoch bestand durch die orale Antikoagulation keine erhöhte Aktivität der plasmatischen Gerinnung gegenüber der nicht antikoagulierten Vergleichsgruppe. Dies lag zum einen an der Tatsache, daß die gemessenen Werte in absoluten Zahlen auf gleichem Niveau wie in der Vergleichsgruppe lagen, zum anderen, daß die Thrombingeneration (Marker F 1+2) suffizient unterdrückt wurde.

Unter moderater Ausdauerbelastung von 43 ± 8 Watt (VHF) bzw. 44 ± 6 Watt (SR) über 20 min veränderten sich die Kreislaufparameter erwartungsgemäß in beiden Gruppen mit Anstieg des Blutdruckes, der Herzfrequenz und der Sauerstoffaufnahme. Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich dabei nicht. Der Noradrenalin Spiegel stieg bei VHF-Personen signifikant deutlicher an als in der SR-Gruppe. Aus verschiedenen Arbeiten war bereits bekannt, daß erhöhte Noradrenalinwerte eine Plättchenaktivierung verursachen [13;71;90;156]. In der Ausdauerphase konnten wir einen signifikanten Anstieg der Thrombozytenzahl nur in der VHF-Gruppe nachweisen. Unsere Ergebnisse zeigten allerdings keine erhöhte Aktivität der Thrombozytenaggregation unter moderater körperlicher Belastung, denn sowohl PF 4 als auch β -TG waren im Vergleich zur SR-Gruppe nicht erhöht.

Die plasmatischen Parameter Fibrinogen und Faktor VIII sowie F1+2, als auch der Marker für endotheliale Dysfunktion VWF waren bei den Personen mit VHF im Vergleich zur Ruhephase erhöht. Dies konnte statistisch nicht in der Kontrollgruppe gefunden werden. Allerdings waren die Plasmaspiegel des Fibrinogens und des Faktor VIII sowie des VWFs in absoluten Zahlen bei VHF-Personen ähnlich denen der Vergleichsgruppe. Das F1+2 befand sich bei VHF gegenüber der Vergleichsgruppe weiterhin auf signifikant niedrigerem Niveau. Dies war auf die bestehende Antikoagulation zurückzuführen.

Einige Studien zeigten eine Aktivierung des Gerinnungssystems durch körperliche Belastung bei Gesunden [21;59;125;138]. Die Aktivierung war dabei von Intensität und Dauer der Belastung abhängig [36;37]. Gleichzeitig wurde bei körperlicher Belastung auch das Fibrinolyse System aktiviert [33;36;151], so daß eine eventuelle Neigung zur Thrombenbildung ausgeglichen wurde.

Eine andere Studie zeigte - ähnlich zu unserer Studie - einen Anstieg der Gerinnungsaktivität schon bei leichter bis moderater Belastung bei Patienten mit obstruktiver koronarer Herzkrankheit, jedoch nicht in der gesunden Vergleichsgruppe [4]. Dieser Effekt trat trotz Aspirineinnahme der herzkranken Gruppe auf. Spekuliert wurde auf eine mögliche endotheliale Dysfunktion bei genannter Grunderkrankung.

Schlußfolgernd aus unseren Ergebnissen war bereits bei einer moderaten Ausdauerbelastung von $\frac{1}{3}$ der altersspezifischen Maximalbelastung eine Erhöhung der Thrombozytenzahl, der plasmatischen Gerinnung (Marker: Fibrinogen und Faktor VIII) sowie eine Erhöhung der endothelialen Funktion (Marker: VWF) und der Thrombingeneration (Marker: F1+2) bei chronischem VHF im Vergleich zur Ruhephase nachzuweisen. In der Kontrollgruppe zeigten sich tendenziell zwar ähnliche Veränderungen der oben genannten Parameter, die jedoch nicht das Signifikanzniveau erreichten.

4.4 Gerinnungsneigung bei Maximalbelastung

Wir stellten in unserem Versuch erstmals fest, daß bei Patienten mit VHF eine maximale körperlicher Belastung zu einer signifikanten Plättchenaktivierung führt. Die Indikatoren für die plasmatische Gerinnung zeigten im Vergleich zu den vorherigen Belastungsphasen eine Steigerung, jedoch war diese vergleichbar mit denen gesunder Personen. Im Falle des F1+2 bestand sogar ein deutlich niedrigerer Plasmaspiegel bei antikoagulierten VHF-Personen. Wir konnten daher auch bei maximaler Belastung, die in etablierten Studien eine starke Koagulationswirkung zeigte [59;151], nachweisen, daß die bestehende Falithrom-einnahme zumindest die plasmatische Gerinnung suffizient hemmt.

Nach der schrittweisen Steigerung bis zur Maximalbelastung von etwa 200 Watt waren die Parameter für Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffaufnahme und respiratorischem Quotient in der Ruhephase in beiden Gruppen vergleichbar. Dies stand konträr zu Untersuchungen, in denen eine verminderte maximale VO_2 -Aufnahme bei Patienten mit chronischem VHF gefunden wurde [116;141].

Allerdings waren in diesen Studien auch Probanden mit zugrundeliegenden kardialen Nebenerkrankungen eingeschlossen worden. In unserer Untersuchung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Leistungsfähigkeit zwischen herzgesunden VHF-Personen und der gesunden Vergleichsgruppe.

Auch die Noradrenalinwerte waren nach Maximalbelastung in beiden Gruppen angestiegen, jedoch lag kein signifikanter Unterschied zwischen VHF- und SR-Gruppe vor. Eine japanische Arbeitsgruppe wies nach, daß aerobe körperliche Belastung von 60% der maximalen Sauerstoffaufnahme die Katecholaminspiegel, die durch Scherkräfte induzierte Plättchenaktivierung und die Koagulationsneigung bei gesunden männlichen Personen steigerte [76]. In unserer Untersuchung konnten wir nur die Steigerung der Katecholamine und die Aktivierung der plasmatischen Gerinnung bei Gesunden sowie bei VHF bestätigen. Die Plättchenaktivierung fand nur bei VHF statt.

Die Gerinnungsparameter zeigten auch während maximaler Belastung die kumarinderivatinduzierte Verlängerung von Thromboplastinzeit und PTT. Auch F1+2 war wiederum durch die orale Antikoagulation in der VHF-Gruppe suffizient unterdrückt. Zusätzlich sahen wir bei Gesunden eine Erhöhung des VWF und des F1+2 im Vergleich zu den vorangegangenen Belastungsphasen. Die F1+2-Erhöhung ließ sich nur bei Gesunden und nicht bei VHF nachweisen. Roldan et al. und Topcuoglu et al. [121;137] hatten eine F1+2-Erhöhung bei VHF allerdings ohne Medikation von Vitamin-K-Antagonisten festgestellt. Dabei zeigte sich eine negative Korrelation zwischen INR (international normalized ratio) und F1+2 [43;83;113;121;139]. Diese Befunde lassen somit den Schluß zu, daß die bei chronischem VHF unter körperlicher Belastung zu erwartende F1+2-Erhöhung durch die Medikation mit Vitamin-K-Antagonisten suffizient gehemmt werden kann.

Die Thrombinzeit war in den untersuchten Gruppen vergleichbar. Fibrinogen, Faktor VIII und VWF stiegen in beiden Gruppen im Vergleich zu den vorherigen Belastungsstufen an. Eine Studie von Li-Saw-Hee et al. [93] fand, daß Patienten mit chronischem VHF (ohne Thromboseprophylaxe!) nach kurzer maximaler Belastung erhöhte VWF- und Fibrinogenwerte im Vergleich zu gesunden Personen aufwiesen.

Eine andere Studie von Taniguchi und Furui [134] zeigte bei der Maximalbelastung auf dem Fahrradergometer bei gesunden Männern ähnliche Ergebnisse wie in unserer Studie. Dort waren die Plasmawerte von Noradrenalin als auch Faktor VIII und Fibrinogen der Probanden im Vergleich zur Ruhephase deutlich angestiegen. Unsere Untersuchung konnte diese Ergebnisse untermauern.

Unsere Ergebnisse zeigten bei persistierendem VHF einen signifikanten Anstieg des PF 4 und des β -TG im Vergleich zur Ausdauer- und Ruhephase. Dies war bei der SR-Gruppe nicht nachzuweisen. Furui et al. [49] zeigten ebenfalls eine PF 4- und β -TG-Erhöhung bei VHF-Patienten, die mit 85% der maximalen altersspezifischen Herzfrequenz belastet wurden und bestätigte damit unsere Ergebnisse. Allerdings wurden keine Angaben über eine vorherige Antikoagulation gemacht.

Zusammengefaßt war bei VHF-Personen eine Steigerung der Aggregationsneigung der Blutplättchen, jedoch nicht der plasmatischen Gerinnung und der endothelialen Funktion nach maximaler Belastung zu sehen und dies trotz bestehender Antikoagulation. Dieser Effekt war unabhängig vom Noradrenalin Spiegel, der in beiden Gruppen vergleichbar stark anstieg. Unsere Untersuchung demonstrierte weiterhin, daß erhöhte Thrombozytenaktivität während einer Belastung unabhängig vom Atemgasaustausch, Blutdruckverhalten oder Herzfrequenz ist. Diese Ergebnisse wurden unterstützt von einer vorangegangenen Studie, die zeigte, daß erhöhte Aktivität von Thrombozyten bei VHF nicht durch schnelle ventrikuläre Stimulation oder Erhöhung des Vorhof-Füllungsdruckes bei Patienten mit SR simuliert werden konnte [61]. Der pathogenetische Mechanismus, der für die belastungsinduzierte Änderung der Koagulationfaktoren bei VHF verantwortlich ist, ist bisher nicht beschrieben worden.

Der Koeffizient der Zykluslänge war der einzige Parameter in dieser Untersuchung, der in den beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied gezeigt hat. Minamino et al. vermuten, daß der durch die bei VHF variierenden RR-Intervalle entstehende turbulente Blutstrom die beobachteten hämostatischen Abnormalitäten bei VHF verursachen könnte [103]. Die Blutflußabnormalitäten kommen eventuell durch schwere körperliche Arbeit stärker zum Vorschein. Der Verlust

eines laminaren, gleichmäßigen Blutflusses ist mit dem Auftreten von Scherkräften, der Aktivierung von Thrombozyten und dem „remodeling“, dem Umbau von Gefäßen assoziiert [11;103;140]. Biophysikalische Untersuchungen haben gezeigt, daß ein sogenannter „impulse flow“, der mit schnell wechselnden intravasalen Abscherkräften assoziiert ist, die größten Veränderungen in der endothelialen Funktion und Hämostase hervorruft [11;140]. Zusätzlich zu den intravasalen Scherkräften beeinflusst der erhöhte Gefäßwandstreß das lokale Angiotensinsystem und den Stickstoffoxid Metabolismus [11;24;130;140]. Eine erhöhte Menge von Angiotensin II oder eine Erniedrigung des NO-Spiegels sind bekannte Faktoren, die die Bildung von Thromben begünstigen [17;89;104;122]. Erst kürzlich wurden bei Patienten mit VHF erhöhte Werte von Angiotensin Converting Enzyme sowie reduzierte NO-Spiegel und cGMP in Thrombozyten gefunden [22;58;104].

Außerdem glichen sich die erniedrigten Werte von NO bzw. erhöhten Werte von VWF bei VHF nach erfolgreicher Kardioversion den Werten von Gesunden an [112].

Dies unterstützt die Hypothese, daß Änderungen im Blutfluß mit den darauf folgenden Änderungen der Scher- und Wandkräfte den prokoagulatorischen Status bei Patienten mit VHF beeinflussen. Weniger große Schwankungen treten wahrscheinlich bei extremen Belastungen auch bei gesunden Probanden auf [36;37;78], was die in dieser Untersuchung beobachtete Steigerung der VWF-Spiegel erklärt.

Tan und Lip [132] stellten die Frage, ob man bei VHF eher die plasmatische Gerinnung oder die Thrombozytenaggregation hemmen sollte. Basierend auf dem etablierten Wissen, daß Antikoagulation mit Kumarinderivaten der Thrombozytenaggregation z.B. mit Acetylsalicylsäure in der Prevention von thrombolischen Geschehen überlegen ist, kann man den Schluß ziehen, daß eher die plasmatische Gerinnung in der Gerinnungsneigung wichtiger ist als die Thrombozytenaggregation. Unsere Studie konnte zeigen, daß die plasmatische Gerinnung durch Falithrom ausreichend gehemmt wird, jedoch die Neigung zur Thrombozytenaggregation bei VHF im Vergleich zu SR bei maximaler Belas-

tung nachweisbar ist. Ob dies klinische Bedeutung hat, muß in großen randomisierten Studien nachgewiesen werden.

4.5 Klinische Implikationen

Schon bei einer moderaten Ausdauerleistung von ca. 45 W war eine verstärkte Aktivität der plasmatischen Gerinnung bei VHF-Personen zu sehen. Diese wurde durch die bestehende orale Antikoagulation jedoch suffizient unterdrückt, so daß in absoluten Zahlen kein Unterschied zur herzgesunden Vergleichsgruppe nachzuweisen war. Für die tägliche Praxis bedeutet dies, daß die Wahrscheinlichkeit für thrombembolische Ereignisse durch moderate körperliche Aktivität klinisch nicht relevant beeinflusst wird. VHF-Patienten sollten deswegen nicht an einer moderaten körperlichen Betätigung gehindert werden, denn körperliches Training kann einen positiven Effekt auf die kardiale Leistungsfähigkeit haben [144], vor allem bei Patienten mit kardialen Nebenerkrankungen.

Im Gegensatz dazu führt starke körperliche Belastung zu einer signifikanten Aktivierung der Thrombozytenaktivität. Die Kombination von verstärkter Thrombozytenaktivität, höheren VWF- und Thrombinspiegeln bei anaerober körperlicher Belastung ist deshalb wahrscheinlich bei nicht antikoagulierten Patienten mit VHF, die zusätzlich eine erhöhte Thrombinbildung zeigen, von besonderer Bedeutung.

Die klinische Bedeutung der vorliegenden laborchemischen Befunde ist zum jetzigen Zeitpunkt noch spekulativ. Der Einfluß körperlicher Aktivität auf die Inzidenz von VHF und thrombembolischen Komplikationen muß in epidemiologischen und klinischen Studien untersucht werden. Vor allem sind hierbei aufgrund der genannten pathophysiologischen Zusammenhänge ältere Patienten und Patienten mit zugrundeliegender Herzerkrankung, z.B. Mitralklappenvitien von Bedeutung.

5. Zusammenfassung

Vorhofflimmern (VHF) gehört zu den häufigsten kardialen Rhythmusstörungen. Hierbei ist vor allem die Gefahr von thrombembolischen Komplikationen von großer klinischer Bedeutung. Deshalb besteht bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern die klinische Indikation zur oralen Antikoagulation. Bisher ist nicht bekannt, ob eine Ausdauerbelastung einen Einfluß auf die plasmatische Gerinnung und die Thrombozytenaggregation bei Vorhandensein von chronischem Vorhofflimmern hat.

In der vorliegenden Untersuchung wurden dreizehn herzgesunde Personen mit VHF, welches länger als ein Jahr bestand, und dreizehn Personen im Sinusrhythmus untersucht. Die Personen mit VHF waren mit Vitamin-K-Antagonisten oral antikoaguliert. Alle an der Untersuchung beteiligten Personen wurden zunächst 20 min während einer Ausdauerbelastung von $\frac{1}{3}$ der altersspezifischen Maximalbelastung auf einem Spiroergometer untersucht. Anschließend fand eine Steigerung der Belastung bis zur maximalen Belastung statt. Dabei wurden Herzfrequenz, Blutdruck, Atemgasparameter, die NoradrenalinKonzentration im Blut sowie verschiedene Gerinnungsfaktoren gemessen. Bei kontinuierlicher EKG-Aufzeichnung konnte eine Aussage über die RR-Intervalle bei verschiedenen Belastungsstufen getroffen werden.

In der Ruhephase waren linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die Herzfrequenz, der Blutdruck, die Sauerstoffaufnahme sowie die NoradrenalinKonzentration im Blut in beiden Gruppen vergleichbar.

Moderate Ausdauerbelastung von ca. $\frac{1}{3}$ der altersentsprechenden maximalen Arbeitsbelastung über einen Zeitraum von 20 min zeigte in beiden Gruppen zunächst einen deutlichen Anstieg der Herzfrequenz, des systolischen Blutdruckes und der Sauerstoffaufnahme. Danach stagnierten Herzfrequenz und Sauerstoffaufnahme bei gleichbleibender Belastung über 20 min bei allen Patienten. Die Sauerstoffaufnahme korrelierte mit der Herzfrequenz in beiden Gruppen. Der Noradrenalin Spiegel sowie die Thrombozytenzahl, der Fibrinogen-, Faktor VIII- und VWF - Spiegel stiegen bei VHF-Personen signifikant im

Vergleich zur Ruhephase an. F 1+2 war durch eine Falthromtherapie bei den VHF-Personen suffizient gegenüber denen im SR reduziert. Bei PF-4 und β -TG fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Im Gegensatz zu den Veränderungen während moderater Belastung zeigte sich bei maximaler Belastung ein Anstieg von PF-4 und β -TG bei Patienten mit VHF auf $200 \pm 157\%$ und $148 \pm 69\%$ (jeweils signifikanter Anstieg im Vergleich zu Ruhe- bzw. Ausdauerbelastung). Bei Patienten mit Sinusrhythmus war eine signifikante Steigerung nicht nachweisbar.

Während maximaler Belastung steigerte sich F1+2 bei der SR- Gruppe auf $277 \pm 66\%$, $p < 0,05$. Die Kumantherapie der VHF-Gruppe verhinderte dagegen einen signifikanten Anstieg dieser Parameter im Vergleich zu der SR-Gruppe.

Die vorliegende Studie zeigt, daß ungeachtet einer oralen Antikoagulation schon bei moderater Ausdauerbelastung die plasmatische Gerinnungsaktivität bei VHF-Personen im Vergleich zur Ruhephase steigt. Während schwerer körperlicher Belastung ist der Aktivierungsgrad der plasmatischen Gerinnung gegenüber den vorherigen Belastungsphasen erhöht. Bei maximaler Belastung besteht außerdem eine verstärkte Aktivität der Thrombozyten bei Patienten mit VHF gegenüber der Vergleichsgruppe. Dies stellt damit möglicherweise einen zusätzlichen Risikofaktor für eine Thrombusbildung dar.

Die Kombination von erhöhter Thrombozytenaktivität und erhöhten Markern für die plasmatische Gerinnung während schwerer körperlicher Belastung könnte damit möglicherweise besonders für nicht antikoagulierte Patienten mit VHF ein zusätzlicher Risikofaktor sein. Der Einfluß von körperlicher Belastung auf thrombembolische Ereignisse sollte in zukünftigen epidemiologischen und klinischen Studien untersucht werden.

6. Literaturverzeichnis

1. (1993): Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 342:1255-1262.
2. (1994): Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 154:1449-1457.
3. Abusaada K, Sharma SB, Jaladi R, Ezekowitz MD (2004): Epidemiology and management of new-onset atrial fibrillation. *Am J Manag Care* 10:50-57.
4. Andreotti F, Lanza GA, Sciahbasi A, Fischetti D, Sestito A, De Cristofaro R, Maseri A (2001): Low-grade exercise enhances platelet aggregability in patients with obstructive coronary disease independently of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 87:16-20.
5. Aronow WS (1991): Etiology and pathogenesis of thromboembolism. *Herz* 16:395-404.
6. Asakura H, Hifumi S, Jokaji H, Saito M, Kumabashiri I, Uotani C, Morishita E, Yamazaki M, Shibata K, Mizuhashi K. (1992): Prothrombin fragment F1 + 2 and thrombin-antithrombin III complex are useful markers of the hypercoagulable state in atrial fibrillation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 3:469-473.
7. Aslan O, Guneri S (2002): Electrophysiological mechanisms of atrial fibrillation. *Anadolu Kardiyol Derg* 2:244-252.
8. Atalar E, Haznedaroglu IC, Acil T, Ozer N, Kilic H, Ovunc K, Aksoyek S, Nazli N, Kes S, Kabakci G, Kirazli S, Ozmen F (2003): Patients with paroxysmal atrial fibrillation but not paroxysmal supraventricular tachycardia display evidence of platelet activation during arrhythmia. *Platelets* 14:407-411.
9. Atalar E, Ozmen F, Haznedaroglu I, Ozer N, Aksoyek S, Ovunc K, Nazli N, Kirazli S, Kes S (2002): Impaired fibrinolytic capacity in rheumatic mitral stenosis with or without atrial fibrillation and nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Hematol* 76:192-195.
10. Atwood JE, Myers J, Quaglietti S, Grumet J, Gianrossi R, Umman T (1999): Effect of betaxolol on the hemodynamic, gas exchange, and cardiac output response to exercise in chronic atrial fibrillation. *Chest* 115:1175-1180.
11. Bao X, Lu C, Frangos JA (1999): Temporal gradient in shear but not steady shear stress induces PDGF-A and MCP-1 expression in endothelial cells: role of NO, NF kappa B, and egr-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:996-1003.
12. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA (1994): Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 271:840-844.
13. Birk AV, Leno E, Robertson HD, Bolotina VM, Szeto HH (2003): Interaction between ATP and catecholamines in stimulation of platelet aggregation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284:H619-H625.
14. Blann AD, Lip GY, Beevers DG, McCollum CN (1997): Soluble P-selectin in atherosclerosis: a comparison with endothelial cell and platelet markers. *Thromb Haemost* 77:1077-1080.
15. Boriani G, Capucci A, Bruni V, Spedicato L, Biffi M, Sabbatani P, Frabetti L, Branzi A, Magnani B (1995): Idiopathic atrial fibrillation: clinical-instrumental characterization and thromboembolic risk. *Cardiologia* 40:23-30.
16. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA (1985): Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 254:3449-3453.
17. Brown NJ, Vaughan DE (2000): Prothrombotic effects of angiotensin. *Adv Intern Med* 45:419-429.
18. Brundel BJ, Henning RH, Kampinga HH, van Gelder IC, Crijns HJ (2002): Molecular mechanisms of remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 54:315-324.

19. Buben RS, Knotts-Dolson SM, Plumb VJ, Kay GN (1996): Effect of radiofrequency catheter ablation on health-related quality of life and activities of daily living in patients with recurrent arrhythmias. *Circulation* 94:1585-1591.
20. Bühlmann AA (1965): Nomogramm zur Bestimmung der Sollwerte der Arbeitskapazität für Arbeit im Sitzen auf dem Fahrradergometer. *Schweiz Med Wschr* 95:1327.
21. Cadroy Y, Pillard F, Sakariassen KS, Thalamas C, Boneu B, Riviere D (2002): Strenuous but not moderate exercise increases the thrombotic tendency in healthy sedentary male volunteers. *J Appl Physiol* 93:829-833.
22. Cai H, Li Z, Götte A, Mera F, Honeycutt C, Feterik K, Wilcox JN, Dudley SC, Jr., Harrison DG, Langberg JJ (2002): Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke. *Circulation* 106:2854-2858.
23. Cerletti C, Evangelista V, Molino M, de Gaetano G (1995): Platelet activation by polymorphonuclear leukocytes: role of cathepsin G and P-selectin. *Thromb Haemost* 74:218-223.
24. Chrysant SG (1998): Vascular remodeling: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J* 135:21-30.
25. Clauss A (1957): Schnelle physiologische Koagulationsmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematol* 17:237-246.
26. Connolly SJ (2003): Prevention of vascular events in patients with atrial fibrillation: evidence, guidelines, and practice. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14:52-55.
27. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY (2004): Predictive value of indexes of inflammation and hypercoagulability on success of cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 94:508-510.
28. Conway DS, Heeringa J, Van Der Kuip DA, Chin BS, Hofman A, Wittman JC, Lip GY (2003): Atrial fibrillation and the prothrombotic state in the elderly: the Rotterdam Study. *Stroke* 34:413-417.
29. Conway DS, Pearce LA, Chin BS, Hart RG, Lip GY (2002): Plasma von Willebrand factor and soluble p-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors. *Circulation* 106:1962-1967.
30. Costantini M, Crema A (2000): The electrocardiology of atrial fibrillation. *Ital Heart J* 1:632-640.
31. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, Smith PK, Corr PB, Boineau JP (1991): The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101:406-426.
32. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F (1996): Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 94:1600-1606.
33. Drygas WK (1988): Changes in blood platelet function, coagulation, and fibrinolytic activity in response to moderate, exhaustive, and prolonged exercise. *Int J Sports Med* 9:67-72.
34. Duckeck W, Kuck KH (1993): Synkopen bei supraventriculärer Tachycardie: Inzidenz, Pathomechanismus und Konsequenzen. *Herz* 18:175-181.
35. El Sayed MS (1996): Effects of exercise on blood coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation. *Sports Med* 22:282-298.
36. El Sayed MS, El Sayed AZ, Ahmadizad S (2004): Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease: an update. *Sports Med* 34:181-200.
37. El Sayed MS, Sale C, Jones PG, Chester M (2000): Blood hemostasis in exercise and training. *Med Sci Sports Exerc* 32:918-925.
38. Ezekowitz MD, Falk RH (2004): The increasing need for anticoagulant therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 79:904-913.
39. Ezekowitz MD, Levine JA (1999): Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 281:1830-1835.

40. Fareh S, Benardeau A, Thibault B, Nattel S (1999): The T-type Ca(2+) channel blocker mibefradil prevents the development of a substrate for atrial fibrillation by tachycardia-induced atrial remodeling in dogs. *Circulation* 100:2191-2197.
41. Fazekas T, Liskai G, Bielik H, Lüderitz B (2003): Zur Geschichte des Vorhofflimmerns. *Z Kardiol* 92:122-127.
42. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG (1995): Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 155:469-473.
43. Feinberg WM, Cornell ES, Nightingale SD, Pearce LA, Tracy RP, Hart RG, Bovill EG (1997): Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke* 28:1101-1106.
44. Feinberg WM, Kronmal RA, Newman AB, Kraut MA, Bovill EG, Cooper L, Hart RG (1999): Stroke risk in an elderly population with atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 14:56-59.
45. Feinberg WM, Pearce LA, Hart RG, Cushman M, Cornell ES, Lip GY, Bovill EG (1999): Markers of thrombin and platelet activity in patients with atrial fibrillation: correlation with stroke among 1531 participants in the stroke prevention in atrial fibrillation III study. *Stroke* 30:2547-2553.
46. Feng D, D'Agostino RB, Silbershatz H, Lipinska I, Massaro J, Levy D, Benjamin EJ, Wolf PA, Tofler GH (2001): Hemostatic state and atrial fibrillation (the Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol* 87:168-171.
47. Ferro JM (2004): Atrial fibrillation and cardioembolic stroke. *Minerva Cardioangiol* 52:111-124.
48. Fukuchi M, Watanabe J, Kumagai K, Katori Y, Baba S, Fukuda K, Yagi T, Iguchi A, Yokoyama H, Miura M, Kagaya Y, Sato S, Tabayashi K, Shirato K (2001): Increased von Willebrand factor in the endocardium as a local predisposing factor for thrombogenesis in overloaded human atrial appendage. *J Am Coll Cardiol* 37:1436-1442.
49. Furui H, Taniguchi N, Yamauchi K, Sotobata I, Saito H, Inagaki H (1987): Effects of treadmill exercise on platelet function, blood coagulability and fibrinolytic activity in patients with atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 28:177-184.
50. Garratt CJ, Fynn SP (2000): Atrial electrical remodelling and atrial fibrillation. *QJM* 93:563-565.
51. Garrey WE (1914): The nature of fibrillatory contraction of the heart: its relation to tissue mass and form. *Am J Physiol* 33:97-414.
52. Garrey WE (1924): Auricular fibrillation. *Physiol Rev* 4:215-250.
53. Gawatz M (1999): Physiologie, Pathophysiologie, Membranrezeptoren, antithrombozytäre Wirkstoffe und antithrombozytäre Therapie bei koronarer Herzerkrankung. In: *Das Blutplättchen*. Thieme Verlag, 4-41pp.
54. Gibbs CR, Blann AD, Edmunds E, Watson RD, Lip GY (2001): Effects of acute exercise on hemorheological, endothelial, and platelet markers in patients with chronic heart failure in sinus rhythm. *Clin Cardiol* 24:724-729.
55. Goto S (2004): Understanding the Mechanism of Platelet Thrombus Formation under Blood Flow Conditions and the Effect of New Antiplatelet Agents. *Curr Vasc Pharmacol* 2:23-32.
56. Götte A, Honeycutt C, Langberg JJ (1996): Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 94:2968-2974.
57. Götte A, Ittenson A, Hoffmanns P, Reek S, Hartung W, Klein H, Ansorge S, Geller JC (2000): Increased expression of P-selectin in patients with chronic atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 23:1872-1875.
58. Götte A, Staack T, Röcken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Lendeckel U (2000): Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 35:1669-1677.
59. Götte A, Weber M, Lendeckel U, Welte T, Lutze G, Klein HU (2004): Effect of Physical Exercise on Platelet Activity and the von-Willebrand-Factor in Patients with Persistent Lone Atrial Fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 10:139-146.

60. Gustafsson C, Blomback M, Britton M, Hamsten A, Svensson J (1990): Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 21:47-51.
61. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G (2000): Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 342:454-460.
62. Hankey GJ (2001): Non-valvular atrial fibrillation and stroke prevention. National Blood Pressure Advisory Committee of the National Heart Foundation. *Med J Aust* 174:234-239.
63. Hart RG, Pearce LA, Koudstaal PJ (2004): Transient ischemic attacks in patients with atrial fibrillation: implications for secondary prevention: the European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III trial. *Stroke* 35:948-951.
64. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL (2000): Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol* 35:183-187.
65. Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA (1998): Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 51:674-681.
66. Hatzinikolaou-Kotsakou E, Kartasis Z, Tziakas D, Hotidis A, Stakos D, Tsatalas K, Bourikas G, Kotsakou ME, Hatseras DI (2003): Atrial Fibrillation and Hypercoagulability: Dependent on Clinical Factors or/and on Genetic Alterations? *J Thromb Thrombolysis* 16:155-161.
67. Haverkamp W, Ammer R, Kirchhof P, Eckardt L, Fabritz L, Breithardt G (2002): Vorhofflimmern: Molekularbiologische Grundlagen. *Herz* 27:301-305.
68. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, Clark CE, Redwood DR, Itscoitz SB, Epstein SE (1976): Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 53:273-279.
69. Herbert JM, Tissinier A, Defreyn G, Maffrand JP (1993): Inhibitory effect of clopidogrel on platelet adhesion and intimal proliferation after arterial injury in rabbits. *Arterioscler Thromb* 13:1171-1179.
70. Hobbs WJ, Fynn S, Todd DM, Wolfson P, Galloway M, Garratt CJ (2000): Reversal of atrial electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation* 101:1145-1151.
71. Hurlen M, Seljeflot I, Arnesen H (2000): Increased platelet aggregability during exercise in patients with previous myocardial infarction. Lack of inhibition by aspirin. *Thromb Res* 99:487-494.
72. Ide K, Gullov AL, Pott F, Van Lieshout JJ, Koefoed BG, Petersen P, Secher NH (1999): Middle cerebral artery blood velocity during exercise in patients with atrial fibrillation. *Clin Physiol* 19:284-289.
73. Iga K, Izumi C, Inoko M, Kitaguchi S, Himura Y, Gen H, Konishi T (1998): Increased thrombin-anti-thrombin III complex during an episode of paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 66:153-156.
74. Ikarugi H, Shibata M, Shibata S, Ishii H, Taka T, Yamamoto J (2003): High intensity exercise enhances platelet reactivity to shear stress and coagulation during and after exercise. *Pathophysiol Haemost Thromb* 33:127-133.
75. Ikarugi H, Taka T, Nakajima S, Kato N, Ueda T, Matsumura K, Haga S, Yamamoto J (1997): Detection of a prothrombotic state after acute aerobic exercise. *Thromb Res* 85:351-356.
76. Ikarugi H, Taka T, Nakajima S, Noguchi T, Watanabe S, Sasaki Y, Haga S, Ueda T, Seki J, Yamamoto J (1999): Norepinephrine, but not epinephrine, enhances platelet reactivity and coagulation after exercise in humans. *J Appl Physiol* 86:133-138.
77. Ikeda U, Yamamoto K, Shimada K (1997): Biochemical markers of coagulation activation in mitral stenosis, atrial fibrillation, and cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 20:7-10.
78. Imhof A, König W (2001): Exercise and thrombosis. *Cardiol Clin* 19:389-400.
79. Jalife J (2003): Experimental and clinical AF mechanisms: bridging the divide. *J Interv Card Electrophysiol* 9:85-92.
80. Kamath S, Blann AD, Caine GJ, Gurney D, Chin BS, Lip GY (2002): Platelet P-selectin levels in relation to plasma soluble P-selectin and beta-thromboglobulin levels in atrial fibrillation. *Stroke* 33:1237-1242.

81. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM (1982): Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 306:1018-1022.
82. Kestin AS, Ellis PA, Barnard MR, Errichetti A, Rosner BA, Michelson AD (1993): Effect of strenuous exercise on platelet activation state and reactivity. *Circulation* 88:1502-1511.
83. Koefoed BG, Feddersen C, Gullov AL, Petersen P (1997): Effect of fixed minidose warfarin, conventional dose warfarin and aspirin on INR and prothrombin fragment 1 + 2 in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 77:845-848.
84. Koefoed BG, Gullov AL, Petersen P (1996): Atrial fibrillation and apoplexy--risks and prevention. *Nord Med* 111:171-175.
85. Koefoed BG, Petersen P (1999): Oral anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation. *J Intern Med* 245:375-381.
86. Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, Goudevenos J (2003): Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. *Med Sci Monit* 9:225-229.
87. Kumagai K, Fukuchi M, Ohta J, Baba S, Oda K, Akimoto H, Kagaya Y, Watanabe J, Tabayashi K, Shirato K (2004): Expression of the von Willebrand factor in atrial endocardium is increased in atrial fibrillation depending on the extent of structural remodeling. *Circ J* 68:321-327.
88. Kumagai K, Fukunami M, Ohmori M, Kitabatake A, Kamada T, Hoki N (1990): Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 16:377-380.
89. Larsson PT, Schwieler JH, Wallen NH (2000): Platelet activation during angiotensin II infusion in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis* 11:61-69.
90. Larsson PT, Wallen NH, Hjemdahl P (1994): Norepinephrine-induced human platelet activation in vivo is only partly counteracted by aspirin. *Circulation* 89:1951-1957.
91. Lee SH, Yu WC, Cheng JJ, Hung CR, Ding YA, Chang MS, Chen SA (2000): Effect of verapamil on long-term tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 101:200-206.
92. Levy S (2002): Atrial fibrillation, the arrhythmia of the elderly, causes and associated conditions. *Anadolu Kardiyol Derg* 2:55-60.
93. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Edmunds E, Gibbs CR, Lip GY (2001): Effect of acute exercise on the raised plasma fibrinogen, soluble P-selectin and von Willebrand factor levels in chronic atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 24:409-414.
94. Lip GY, Beevers DG (1995): ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. *BMJ* 311:1361-1363.
95. Lip GY, Lip PL, Zarifis J, Watson RD, Bareford D, Lowe GD, Beevers DG (1996): Fibrin D-dimer and beta-thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. Effects of introducing ultra-low-dose warfarin and aspirin. *Circulation* 94:425-431.
96. Lip GY, Lowe GD, Rumley A, Dunn FG (1995): Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment. *Br Heart J* 73:527-533.
97. Lip GY, Lowe GD, Rumley A, Dunn FG (1996): Fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation: evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis. *Am Heart J* 131:724-730.
98. Lok NS, Lau CP (1997): Oxygen uptake kinetics and cardiopulmonary performance in lone atrial fibrillation and the effects of sotalol. *Chest* 111:934-940.
99. Mahe I, Grenard AS, Caulin C, Bergmann JF (2003): Which antithrombotic treatment should be used in the treatment of an elderly patient with chronic atrial fibrillation? *Presse Med* 32:1170-1174.
100. Mattle HP, Schwertzmann M, Seiler C (2003): Vorhofflimmern und Hirninfarkt. *Ther Umsch* 60:527-534.
101. Meyers KM, Wardrop KJ, Dodds WJ, Brassard J (1990): Effect of exercise, DDAVP, and epinephrine on the factor VIII:C/von Willebrand factor complex in normal dogs and von Willebrand factor deficient Doberman pinscher dogs. *Thromb Res* 57:97-108.

102. Minamino T, Kitakaze M, Asanuma H, Ueda Y, Koretsune Y, Kuzuya T, Hori M (1999): Plasma adenosine levels and platelet activation in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 83:194-198.
103. Minamino T, Kitakaze M, Sanada S, Asanuma H, Kurotobi T, Koretsune Y, Fukunami M, Kuzuya T, Hoki N, Hori M (1998): Increased expression of P-selectin on platelets is a risk factor for silent cerebral infarction in patients with atrial fibrillation: role of nitric oxide. *Circulation* 98:1721-1727.
104. Minamino T, Kitakaze M, Sato H, Asanuma H, Funaya H, Koretsune Y, Hori M (1997): Plasma levels of nitrite/nitrate and platelet cGMP levels are decreased in patients with atrial fibrillation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:3191-3195.
105. Moe GK (1968): A conceptual model of atrial fibrillation. *J Electrocardiol* 1:145-146.
106. Moe GK (1975): Evidence for reentry as a mechanism of cardiac arrhythmias. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 72:55-81.
107. Moe GK, Abildskov JA (1959): Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 58:59-70.
108. Moe GK, Rheinboldt W, Abildskov JA (1964): A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 67:200-220.
109. Mondillo S, Sabatini L, Agricola E, Ammataro T, Guerrini F, Barbati R, Pastore M, Fineschi D, Nami R (2000): Correlation between left atrial size, prothrombotic state and markers of endothelial dysfunction in patients with lone chronic nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 75:227-232.
110. Murohara T, Parkinson SJ, Waldman SA, Lefer AM (1995): Inhibition of nitric oxide biosynthesis promotes P-selectin expression in platelets. Role of protein kinase C. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:2068-2075.
111. Narumiya T, Sakamaki T, Sato Y, Kanmatsuse K (2003): Relationship between left atrial appendage function and left atrial thrombus in patients with nonvalvular chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *Circ J* 67:68-72.
112. Nikitovic D, Zacharis EA, Manios EG, Malliaraki NE, Kanoupakis EM, Sfiridaki KI, Skolidis EI, Margioris AN, Vardas PE (2002): Plasma levels of nitrites/nitrates in patients with chronic atrial fibrillation are increased after electrical restoration of sinus rhythm. *J Interv Card Electrophysiol* 7:171-176.
113. Nozawa T, Inoue H, Iwasa A, Okumura K, Jong-dae L, Shimizu A, Hayano M, Yano K (2004): Effects of anticoagulation intensity on hemostatic markers in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Circ J* 68:29-34.
114. Ostermaier RH, Lampert S, Dalla VL, Ravid S (1997): The effect of atrial fibrillation and the ventricular rate control on exercise capacity. *Clin Cardiol* 20:23-27.
115. Pandozi C, Bianconi L, Villani M, Castro A, Altamura G, Toscano S, Jesi AP, Gentilucci G, Ammirati F, Lo BF, Santini M (1997): Local capture by atrial pacing in spontaneous chronic atrial fibrillation. *Circulation* 95:2416-2422.
116. Pardaens K, Van Cleemput J, Vanhaecke J, Fagard RH (1997): Atrial fibrillation is associated with a lower exercise capacity in male chronic heart failure patients. *Heart* 78:564-568.
117. Pongratz G, Brandt-Pohlmann M, Henneke KH, Pohle C, Zink D, Gehling G, Bachmann K (1997): Platelet activation in embolic and preembolic status of patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Chest* 111:929-933.
118. Rock G, Tittley P, Pipe A (1997): Coagulation factor changes following endurance exercise. *Clin J Sport Med* 7:94-99.
119. Rocker L, Drygas WK, Heyduck B (1986): Blood platelet activation and increase in thrombin activity following a marathon race. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 55:374-380.
120. Rockson SG, Albers GW (2004): Comparing the guidelines: anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 43:929-935.
121. Roldan V, Marin F, Blann AD, Garcia A, Marco P, Sogorb F, Lip GY (2003): Interleukin-6, endothelial activation and thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 24:1373-1380.
122. Rubart M, Zipes DP (2002): NO hope for patients with atrial fibrillation. *Circulation* 106:2764-2766.
123. Ryder KM, Benjamin EJ (1999): Epidemiology and significance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 84:131-138.

124. Sakurai K, Hirai T, Nakagawa K, Kameyama T, Nozawa T, Asanoi H, Inoue H (2003): Left atrial appendage function and abnormal hypercoagulability in patients with atrial flutter. *Chest* 124:1670-1674.
125. Schernthaner G, Muhlhauser I, Bohm H, Seebacher C, Laimer H (1983): Exercise induces in vivo platelet activation in patients with coronary artery disease and in healthy individuals. *Haemostasis* 13:351-357.
126. Schotten U, Duytschaever M, Ausma J, Eijlbouts S, Neuberger HR, Allessie M (2003): Electrical and contractile remodeling during the first days of atrial fibrillation go hand in hand. *Circulation* 107:1433-1439.
127. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass EB (2000): The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 49:47-59.
128. Shinohara H, Fukuda N, Soeki T, Takeichi N, Yui Y, Tamura Y, Oki T (1998): Relationship between flow dynamics in the left atrium and hemostatic abnormalities in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 39:721-730.
129. Sohara H, Amitani S, Kurose M, Miyahara K (1997): Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 29:106-112.
130. Somers MJ, Mavromatis K, Galis ZS, Harrison DG (2000): Vascular superoxide production and vasomotor function in hypertension induced by deoxycorticosterone acetate-salt. *Circulation* 101:1722-1728.
131. Soncini M, Casazza F, Mattioli R, Bonfardeci C, Motta A, Cimminiello C (1997): Hypercoagulability and chronic atrial fibrillation: the role of markers of thrombin generation. *Minerva Med* 88:501-505.
132. Tan KT, Lip GY (2003): Atrial fibrillation: should we target platelets or the coagulation pathway? *Card Electrophysiol Rev* 7:370-371.
133. Tan KT, Watson SP, Lip GY (2004): The endothelium and platelets in cardiovascular disease: potential targets for therapeutic intervention. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2:169-178.
134. Taniguchi N, Furui H, Yamauchi K, Sotobata I (1984): Effects of treadmill exercise on platelet functions and blood coagulating activities in healthy men. *Jpn Heart J* 25:167-180.
135. Tilly-Gentric A (2002): Anticoagulation in permanent atrial fibrillation after 75 years of age. *Rev Med Interne* 23:834-839.
136. Tomita F, Kohya T, Kitabatake A (2000): Antithrombotic therapy for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Nippon Rinsho* 58:1326-1334.
137. Topcuoglu MA, Haydari D, Ozturk S, Ozcebe OI, Saribas O (2000): Plasma levels of coagulation and fibrinolysis markers in acute ischemic stroke patients with lone atrial fibrillation. *Neurol Sci* 21:235-240.
138. Torres-Guerra E, Diez-Ewald M, Vizcaino G, Arteaga-Vizcaino M, Sulbaran T (2000): Effect of stress electrocardiogram on platelet function, concentration of von Willebrand factor and fibrinogen in hypertensive patients and healthy subjects. *Invest Clin* 41:105-116.
139. Tripodi A, Cattaneo M, Molteni A, Cesana BM, Mannucci PM (1998): Changes of prothrombin fragment 1+2 (F 1+2) as a function of increasing intensity of oral anticoagulation--considerations on the suitability of F 1+2 to monitor oral anticoagulant treatment. *Thromb Haemost* 79:571-573.
140. Turitto VT, Hall CL (1998): Mechanical factors affecting hemostasis and thrombosis. *Thromb Res* 92:25-31.
141. Ueshima K, Myers J, Ribisl PM, Atwood JE, Morris CK, Kawaguchi T, Liu J, Froelicher VF (1993): Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic atrial fibrillation. *Am Heart J* 125:1301-1305.
142. van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, Hamer HP, Lie KI (1991): Decrease of right and left atrial sizes after direct-current electrical cardioversion in chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 67:93-95.
143. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM (1999): Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circ Res* 85:428-436.
144. Vanhees L, Schepers D, Defoor J, Brusselle S, Tchursh N, Fagard R (2000): Exercise performance and training in cardiac patients with atrial fibrillation. *J Cardiopulm Rehabil* 20:346-352.

145. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D (1994): Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 89:724-730.
146. Vaziri SM, Larson MG, Lauer MS, Benjamin EJ, Levy D (1995): Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. *Hypertension* 25:1155-1160.
147. Waldo AL (2003): Mechanisms of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14:267-274.
148. Wallen NH, Goodall AH, Li N, Hjemdahl P (1999): Activation of haemostasis by exercise, mental stress and adrenaline: effects on platelet sensitivity to thrombin and thrombin generation. *Clin Sci (Lond)* 97:27-35.
149. Wang JS, Chow SE, Chen JK (2003): Strenuous, acute exercise affects reciprocal modulation of platelet and polymorphonuclear leukocyte activities under shear flow in men. *J Thromb Haemost* 1:2031-2037.
150. Wang JS, Jen CJ, Kung HC, Lin LJ, Hsiue TR, Chen HI (1994): Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men. *Circulation* 90:2877-2885.
151. Weiss C, Seitel G, Bartsch P (1998): Coagulation and fibrinolysis after moderate and very heavy exercise in healthy male subjects. *Med Sci Sports Exerc* 30:246-251.
152. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA (1995): Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92:1954-1968.
153. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991): Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22:983-988.
154. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB (1998): Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 158:229-234.
155. Yamauchi K, Furui H, Taniguchi N, Sotobata I (1986): Plasma beta-thromboglobulin and platelet factor 4 concentrations in patients with atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 27:481-487.
156. Yun-Choi HS, Park KM, Pyo MK (2000): Epinephrine induced platelet aggregation in rat platelet-rich plasma. *Thromb Res* 100:511-518.

7. Anlagen

Anlagen 1-4: Originalmeßwerte und normierte Werte von fünf Gerinnungsparametern von dreizehn Personen mit VHF oder SR

Anlage 1: Originalmeßwerte von fünf Gerinnungsparametern von dreizehn Personen mit VHF

Personen mit VHF	Belastungsphase	F VIII (%)	VWF (%)	F1+2 (nmol/l)	PF4 (IE/ml)	β-TG (IE/ml)
1	R	138	126	1,28	*	*
	A	152	154	1,86	20	86
	M	162	151	5,81	25	94
2	R	100	98	0,76	25	80
	A	114	105	1,14	6	39
	M	118	122	0,74	56	130
3	R	129	100	0,66	73	176
	A	137	113	0,71	49	129
	M	131	113	1,01	71	189
4	R	86	83	1,29	48	107
	A	92	84	2,04	63	153
	M	100	96	1,04	180	338
5	R	112	106	0,98	9,9	64
	A	112	115	0,99	8,3	52
	M	121	118	0,93	4,5	44
6	R	150	160	0,13	6	54
	A	158	171	0,29	11	52
	M	162	163	0,25	15	86
7	R	138	139	0,56	31	92
	A	132	142	0,99	32	102
	M	139	144	1,03	63	131
8	R	103	93	0,34	12	60
	A	111	103	0,42	12	60
	M	115	102	0,45	11	60
9	R	77	79	0,36	16,0	61
	A	83	90	0,58	1,5	17
	M	90	94	1,09	21,0	82
10	R	84	83	0,34	32	66
	A	91	92	1,51	45	82
	M	92	82	1,67	102	135
11	R	84	92	0,66	31	105
	A	90	100	0,78	27	91
	M	91	108	1,09	25	86
12	R	136	132	0,01	21	90
	A	140	140	0,15	35	121
	M	141	142	0,21	130	292
13	R	148	152	0,58	9,2	40
	A	154	152	1,13	8,7	47
	M	166	188	0,26	22,0	72

R: Ruhephase

A: Ausdauerphase

M: Maximalbelastungsphase

* : nicht verwertbar

Anlage 2: Originalmeßwerte von fünf Gerinnungsparametern von dreizehn Personen mit Sinusrhythmus

Personen mit SR	Belastungsphase	F VIII (%)	VWF (%)	F1+2 (nmol/l)	PF4 (IE/ml)	β -TG (IE/ml)
1	R	95	102	1,57	163	259
	A	102	105	2,99	69	140
	M	112	105	1,99	34	82
2	R	108	84	2,62	33	117
	A	113	94	1,96	163	334
	M	116	105	1,96	111	298
3	R	89	102	1,50	33	73
	A	105	105	3,44	15	53
	M	120	112	4,36	70	143
4	R	111	100	3,42	67	120
	A	125	116	3,57	15	74
	M	138	122	5,47	38	134
5	R	95	70	0,55	*	*
	A	90	79	0,62	7,4	33
	M	90	85	0,96	11,0	40
6	R	52	39	2,20	9,6	45
	A	56	43	3,74	7,0	33
	M	54	43	8,59	8,9	36
7	R	135	120	1,97	27	101
	A	135	106	1,79	12	71
	M	146	115	2,41	56	164
8	R	124	122	1,06	52	124
	A	116	127	0,94	19	68
	M	136	121	4,32	24	91
9	R	166	202	1,25	21	77
	A	170	190	1,30	9	54
	M	198	205	2,94	10	57
10	R	*	*	*	*	*
	A	*	*	*	*	*
	M	*	*	*	*	*
11	R	154	143	2,78	10	47
	A	186	156	8,49	26	76
	M	194	186	17,00	79	161
12	R	116	98	1,38	105	225
	A	116	101	1,79	68	175
	M	134	110	7,91	131	260
13	R	78	83	1,23	56	137
	A	90	105	1,77	69	124
	M	120	111	3,95	44	115

R: Ruhephase

A: Ausdauerphase

M: Maximalbelastungsphase

* : nicht verwertbar

Anlage 3: Normierte Werte von fünf Gerinnungsparametern von dreizehn Personen mit VHF

Patienten mit VHF	Belastungsphase	F VIII (%)	VWF (%)	F1+2 (nmol/l)	PF4 (IE/ml)	β-TG (IE/ml)
1	R	100	100	100	*	*
	A	110	122	145	*	*
	M	117	120	454	*	*
2	R	100	100	100	100	100
	A	114	107	150	24	49
	M	118	124	97	224	163
3	R	100	100	100	100	100
	A	106	113	108	69	73
	M	102	113	153	97	106
4	R	100	100	100	100	100
	A	107	101	158	131	143
	M	116	116	81	375	316
5	R	100	100	100	100	100
	A	100	108	101	84	81
	M	108	111	95	45	69
6	R	100	100	100	100	100
	A	105	107	223	183	96
	M	108	102	192	250	159
7	R	100	100	100	100	100
	A	96	102	177	103	111
	M	101	104	184	203	142
8	R	100	100	100	100	100
	A	108	111	124	100	100
	M	112	110	132	92	100
9	R	100	100	100	100	100
	A	108	114	161	9	28
	M	117	119	303	131	134
10	R	100	100	100	100	100
	A	108	111	444	140	124
	M	110	99	491	319	205
11	R	100	100	100	100	100
	A	107	109	118	87	87
	M	108	117	165	81	82
12	R	100	100	100	100	100
	A	103	106	1500	167	134
	M	104	108	2100	619	324
13	R	100	100	100	100	100
	A	104	100	195	95	118
	M	112	124	45	239	180

R: Ruhephase

A: Ausdauerphase

M: Maximalbelastungsphase

* : Berechnung nicht möglich

Anlage 4: Normierte Werte von fünf Gerinnungsparametern von dreizehn Personen mit SR

Personen im SR	Belastungsphase	F VIII (%)	VWF (%)	F1+2 (nmol/l)	PF4 (IE/ml)	β -TG (IE/ml)
1	R	100	100	100	100	100
	A	107	103	190	42	54
	M	118	103	126	21	32
2	R	100	100	100	100	100
	A	105	112	75	494	285
	M	107	125	75	336	255
3	R	100	100	100	100	100
	A	118	103	229	45	73
	M	135	110	291	212	196
4	R	100	100	100	100	100
	A	113	116	104	22	62
	M	124	122	160	57	112
5	R	100	100	100	100	100
	A	95	113	113	*	*
	M	95	121	175	*	*
6	R	100	100	100	100	100
	A	108	110	170	73	73
	M	104	110	390	93	80
7	R	100	100	100	100	100
	A	100	88	91	44	70
	M	108	96	122	207	162
8	R	100	100	100	100	100
	A	94	104	89	37	55
	M	110	99	408	46	73
9	R	100	100	100	100	100
	A	102	94	104	43	70
	M	119	101	235	48	74
10	R	*	*	*	*	*
	A	*	*	*	*	*
	M	*	*	*	*	*
11	R	100	100	100	100	100
	A	121	109	305	260	162
	M	126	130	612	790	343
12	R	100	100	100	100	100
	A	100	103	130	65	78
	M	116	112	573	125	115
13	R	100	100	100	100	100
	A	115	126	144	123	91
	M	154	133	321	79	84

R: Ruhephase

A: Ausdauerphase

M: Maximalbelastungsphase

* : Berechnung nicht möglich

8. Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Professor Dr. med. H. Klein bedanken, der mir das Thema dieser Arbeit überlassen und die benötigten Räume und Gerätschaften zur Verfügung gestellt hat.

Herr PD Dr. med. A. Götte stand mir bei der Durchführung der Untersuchungen jederzeit mit Rat und Tat als Betreuer zur Seite. Zudem hat er mir zum Gelingen der Arbeit entscheidende Hilfestellungen gegeben.

Für die Bestimmung und Auswertung der Gerinnungsparameter waren Herr Professor Dr. med. G. Lutze und seine Mitarbeiter mit ihrem Fachwissen unverzichtbar. Mein besonderer Dank gilt ihm für seine entscheidenden Hinweise zur inhaltlichen Form der Arbeit.

Ich bedanke mich auch herzlich bei den Mitarbeiterinnen der Spiroergometrie, namentlich Frau Ogurek und Frau Holzmann, die mich bei den Untersuchungen maßgeblich unterstützt haben.

Beim Programmieren des Computerprogramms für das Spiroergometriegerät hat mir Herr Günther große Dienste erwiesen. Er war außerdem eine unverzichtbare Hilfe bei allen Fragen und Problemen bezüglich der medizinischen Geräte.

Ein weiterer Dank gilt den Mitarbeiterinnen der Kardiologischen Ambulanz, die mir in der Organisation und der Patienteneinbestellung eine große Hilfe waren.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, meinen Geschwistern sowie Freunden und Kollegen, die mit ihrer moralischen Unterstützung einen entscheidenden Teil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

9. Darstellung des Bildungsweges

Persönliche Daten:

Name:	Mathias Weber
Anschrift:	Helmstedter Str. 58, 39112 Magdeburg
Geburtsdatum:	07.08.1970
Geburtsort:	Bremerhaven
Nationalität:	deutsch
Familienstand:	ledig

Schulbildung:

1977-81	Grundschule Loxstedt (1.-4. Klasse)
1981-83	Orientierungsstufe Loxstedt (5. und 6. Klasse)
1983-87	Gymnasium Loxstedt (Niedersachsen)
1987-90	Gymnasium Wesermünde, Bremerhaven (Niedersachsen)
	Abschluß: Abitur

Wehrdienst:

1990-91	Sanitäter der Bundeswehr
01-03/1992	Pflegedienstpraktikum im Krankenhaus Am Bürgerpark in Bremerhaven

Studium:

SS 1992	Studium der Mineralogie an der Universität Köln
1992 - 2000	Medizinstudium an der Universität Magdeburg
1996	Physikum
1997	1. Staatsexamen
1999	2. Staatsexamen
2000	3. Staatsexamen

Auslandsstudium:

08-09/1998: Medizinstudent der University Of The Witwatersrand, Johannesburg, Südafrika

02-05/2000 Teil des Praktischen Jahres als Medizinstudent der University Of The Witwatersrand, Johannesburg

Beruflicher Werdegang:

01/2001 bis 06/2002 Arzt im Praktikum an der Klinik für Allgemeine Chirurgie des Zentrums für Chirurgie an der Universitätsklinik Magdeburg

Seit 07/2002 Assistenzarzt an der Klinik für Allgemeine Chirurgie des Zentrums für Chirurgie an der Universitätsklinik Magdeburg

Erklärung

Ich erkläre, daß ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zu Magdeburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

**Einfluß von körperlicher Belastung
auf Thrombozyten und plasmatische Gerinnung:
Untersuchung bei Personen mit und ohne Vorhofflimmern**

in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Zentrums für Innere Medizin der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch Herrn Professor Dr. med. H. Klein und Herrn PD Dr. med. A. Götte sowie Herrn Professor Dr. med. G. Lutze ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, 06.06.2005

Mathias Weber