

Aus der
Orthopädischen Universitätsklinik
Frankfurt am Main Stiftung Friedrichsheim

Ärztlicher Direktor
Professor Dr. med. Ludwig Zichner

**Untersuchung des Gerinnungssystems im Rahmen eines
simulierten Langstreckenfluges**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des
Fachbereiches Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Gereon Christoph Maria Fußhoeller
aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main 2004

Widmung

*Ich widme diese Arbeit meiner Frau Stephanie, meinem Sohn Jannik
und meiner Tochter Annika welche mir jeden Tag ein
glückliches Leben schenken.*

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	XIII
1 Einleitung.....	1
1.1 Physiologie der Blutgerinnung.....	1
1.1.1 Überblick hereditärer, thrombophiler Gerinnungsstörungen [36]	2
1.1.2 Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APCR).....	4
1.1.3 Das System der Hämostase	5
1.1.4 Faktoren der Blutgerinnung	5
1.1.4.1 Das plasmatische Gerinnungssystem	5
1.1.4.2 Fibrinolyse	7
1.2 Reisetrombose.....	7
1.2.1 Historie.....	7
1.2.2 Risikofaktoren zur Thromboseneigung.....	8
1.2.3 Diagnostik	10
2 Zielsetzung.....	11
3 Material und Methoden.....	12
3.1 Probanden.....	12
3.1.1 Kollektiv.....	12
3.1.2 Altersverteilung.....	13
3.1.3 Geschlechterverteilung.....	13
3.2 Versuchsdurchführung.....	13
3.2.1 Duplexsonographie	13

3.2.2	Flugsimulation	14
3.2.3	BMI-Werte	15
3.2.4	Blutbild.....	16
3.2.4.1	Blutwerte	16
3.2.4.2	Analysenmethoden/verwendete Reagenzien.....	18
3.2.4.2.1	PAI-Aktivität.....	18
3.2.4.2.2	D-Dimere	18
3.2.4.2.3	Prothrombinfragment F1-F2	19
3.2.4.2.4	vW-Antigen-Faktor	19
3.3	Statistik.....	19
4	Ergebnisse	20
4.4	Probanden.....	20
4.4.1	Besonderheiten.....	20
4.4.2	Gruppenaufteilung	20
4.4.2.1	Altersverteilung.....	21
4.4.2.2	Geschlechterverteilung.....	21
4.4.2.3	BMI-Verteilung.....	22
4.5	Messwerte	23
4.5.1	PAI- Aktivität.....	24
4.5.1.1	PAI - Aktivität nach Gruppen	24
4.5.1.2	PAI – Aktivität nach Alter	24
4.5.1.3	PAI – Aktivität nach Geschlecht.....	25
4.5.1.4	PAI-Abweichung bezogen auf Gruppe 3	26
4.5.1.5	PAI-Abweichung bezogen auf Gruppe 2	27
4.5.1.6	PAI-Abweichung bezogen auf Gruppe 1	29

4.5.2	D-Dimere	30
4.5.2.1	D-Dimere-Konzentration, Abweichung nach Gruppen	30
4.5.2.2	D-Dimere, Abweichung nach Alter	31
4.5.2.3	D-Dimere, Abweichung nach Geschlecht.....	32
4.5.2.4	D-Dimere, Änderung in Gruppe 3	33
4.5.2.5	D-Dimere-Änderung in Gruppe 2	34
4.5.2.6	D-Dimere-Änderung in Gruppe 1	36
4.5.2.7	D-Dimere, Änderung ohne Extrem-Werte.....	37
4.5.3	F1-F2.....	40
4.5.3.1	F1-F2, Veränderung nach Gruppen	40
4.5.3.2	F1-F2, Veränderung nach Alter	41
4.5.3.3	F1-F2, Veränderung nach Geschlecht.....	41
4.5.4	vW-Antigen-Faktor.....	42
4.5.4.1	vW-Antigen-Faktor, Veränderung nach Gruppen	42
4.5.4.2	vW-Antigen-Faktor, Veränderung nach Alter	43
4.5.4.3	vW-Antigen-Faktor, Veränderung nach Geschlecht.....	44
4.5.4.4	vW-Antigen-Faktor in Gruppe 3.....	45
4.5.4.5	vW-Faktor Antigen in Gruppe 2	47
4.5.4.6	vW-Faktor Antigen in Gruppe 1	48
4.5.5	Auswertung der Daten des Embolie-Patienten	50
5	Diskussion.....	53
5.1	PAI	53
5.2	D-Dimere	58
5.3	Prothrombinfragment F1-F2	62
5.4	vW-Antigen-Faktor.....	67

5.5	Fazit.....	71
6	Zusammenfassung.....	73
7	Summery.....	75
8	Ausblick.....	77
9	Literaturverzeichnis.....	78
10	Lebenslauf.....	82
11	Ehrenwörtliche Erklärung:.....	83

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeiten angeborener thrombophiler Diathesen	4
Abbildung 2: Duplexsonographische Untersuchung der unteren Extremität	14
Abbildung 3: Bild der Versuchsdurchführung in der Druckkammer	14
Abbildung 4: Luftdruckprofil während der Unterdruckfahrten	15
Abbildung 5: Altersverteilung in den untersuchten Gruppen	21
Abbildung 6: Geschlechterverteilung in den untersuchten Gruppen	22
Abbildung 7: BMI-Werte-Verteilung bezogen auf die Gruppenzugehörigkeit	22
Abbildung 8: Verteilung der Phänotypen in Bezug auf die Kontrollgruppen	23
Abbildung 9: Abweichung der PAI-Aktivität als Funktion der Gruppenzugehörigkeit	24
Abbildung 10: Abweichung der PAI-Aktivität bezogen auf Altersgruppen	25
Abbildung 11: Abweichung der PAI-Aktivität bezogen auf das Geschlecht	25
Abbildung 12: Abweichung der PAI-Aktivität in Gruppe 3 als Funktion des Alters	26
Abbildung 13: Abweichung der PAI-Aktivität in Gruppe 3 als Funktion des Geschlechts	27
Abbildung 14: Abweichung der PAI-Aktivität in Gruppe 2 als Funktion des Alters	28

VIII

Abbildung 15: Abweichung der PAI-Aktivität in Gruppe 2 als Funktion des Geschlechts	28
Abbildung 16: Abweichung der PAI-Aktivität in Gruppe 1 als Funktion des Alters	29
Abbildung 17: Abweichung der PAI-Aktivität in Gruppe 1 als Funktion des Geschlechts	30
Abbildung 18: Änderung der D-Dimere-Konzentration im Gruppenvergleich	31
Abbildung 19: Änderung der D-Dimere-Konzentration im Altersvergleich	32
Abbildung 20: Änderung der D-Dimere-Konzentration im Geschlechtervergleich	32
Abbildung 21: Änderung der D-Dimere-Konzentration in Gruppe 3 im Altersvergleich	33
Abbildung 22: Änderung der D-Dimere-Konzentration in Gruppe 3 im Geschlechtervergleich	34
Abbildung 23: Änderung der D-Dimere-Konzentration in Gruppe 2 im Altersvergleich	35
Abbildung 24: Änderung der D-Dimere-Konzentration in Gruppe 2 im Geschlechtervergleich	35
Abbildung 25: Änderung der D-Dimere-Konzentration in Gruppe 1 im Altersvergleich	36
Abbildung 26: Änderung der D-Dimere-Konzentration in Gruppe 1 im Geschlechtervergleich	37

Abbildung 27: Änderung der D-Dimere-Konzentration im Gruppenvergleich ohne Extremwerte	37
Abbildung 28: Änderung der D-Dimere-Konzentration im Altersvergleich ohne Extremwerte	38
Abbildung 29: Änderung der D-Dimere-Konzentration im Geschlechtervergleich ohne Extremwerte	38
Abbildung 30: Änderung der D-Dimere-Konzentration in Gruppe 3 im Altersvergleich ohne Extremwerte	39
Abbildung 31: Änderung der D-Dimere-Konzentration in Gruppe 3 im Geschlechtervergleich ohne Extremwerte	39
Abbildung 32: Änderung der F1-F2 Konzentration im Gruppenvergleich	40
Abbildung 33: Änderung der F1-F2 Konzentration im Altersvergleich	41
Abbildung 34: Änderung der F1-F2 Konzentration im Geschlechtervergleich	42
Abbildung 35: Änderung des vW-Antigen-Faktors im Gruppenvergleich	43
Abbildung 36: Änderung des vW-Antigen-Faktors im Altersvergleich	44
Abbildung 37: Änderung des vW-Antigen-Faktors im Geschlechtervergleich	45
Abbildung 38: Änderung des VW-Antigen-Faktors in Gruppe 3 im Altersvergleich	46
Abbildung 39: Änderung des vW-Antigen-Faktors in Gruppe 3 im Geschlechtervergleich	46
Abbildung 40: Änderung des vW-Antigen-Faktors in Gruppe 2 im Altersvergleich	47

Abbildung 41: Änderung des vW-Antigen-Faktors in Gruppe 2 im Geschlechtervergleich	48
Abbildung 42: Änderung des vW-Antigen-Faktors in Gruppe 1 im Altersvergleich	49
Abbildung 43: Änderung des vW-Antigen-Faktors in Gruppe 1 im Geschlechtervergleich	49
Abbildung 44: PAI-Werte des Embolie-Patienten	50
Abbildung 45: vW-Antigen-Werte des Embolie-Patienten	50
Abbildung 46: D-Dimere-Konzentration des Embolie-Patienten	51
Abbildung 47: Prothrombin-Fragment-Werte des Embolie-Patienten	60
Abbildung 48: Median-Verlauf der PAI-Gruppenwerte	54
Abbildung 49: Medianverläufe der PAI-Konzentration im Geschlechtervergleich (1)	54
Abbildung 50: Medianverläufe der PAI-Konzentration im Geschlechtervergleich (2)	55
Abbildung 51: Medianverläufe der PAI-Konzentration im Geschlechtervergleich (3)	55
Abbildung 52: Medianverläufe der PAI-Konzentration im Altersvergleich (1)	56
Abbildung 53: Medianverläufe der PAI-Konzentration im Altersvergleich (2)	56
Abbildung 54: Medianverläufe der PAI-Konzentration im Altersvergleich (3)	57

Abbildung 55: Medianverlauf der D-Dimere-Konzentration im Gruppenvergleich	58
Abbildung 56: Medianverlauf der D-Dimere im Geschlechtervergleich (1)	59
Abbildung 57: Medianverlauf der D-Dimere im Geschlechtervergleich (2)	59
Abbildung 58: Medianverlauf der D-Dimere im Geschlechtervergleich (3)	60
Abbildung 59: Medianverläufe der D-Dimere im Altersvergleich (1)	60
Abbildung 60: Medianverläufe der D-Dimere im Altersvergleich (2)	61
Abbildung 61: Medianverläufe der D-Dimere im Altersvergleich (3)	61
Abbildung 62: Medianverläufe der F1-F2-Konzentrationen nach Gruppen	63
Abbildung 63: Medianverläufe der F1-F2-Werte im Geschlechtervergleich (1)	64
Abbildung 64: Medianverläufe der F1-F2-Werte im Geschlechtervergleich (2)	64
Abbildung 65: Medianverläufe der F1-F2-Werte im Geschlechtervergleich (3)	65
Abbildung 66: Medianverläufe der F1-F2-Werte im Altersvergleich (1)	65
Abbildung 67: Medianverläufe der F1-F2-Werte im Altersvergleich (2)	66
Abbildung 68: Medianverläufe der F1-F2-Werte im Altersvergleich (3)	66
Abbildung 69: Medianverläufe der vW-Faktor-Aktivität im Gruppenvergleich	67
Abbildung 70: Medianverläufe der vW-Faktor-Aktivität im Geschlechtervergleich (1)	68
Abbildung 71: Medianverläufe der vW-Faktor-Aktivität im Geschlechtervergleich(2)	68

Abbildung 72: Medianverläufe der vW-Faktor-Aktivität im Geschlechter- vergleich (3)	69
Abbildung 73: Medianverläufe der vW-Faktor-Aktivität im Altersvergleich (1)	69
Abbildung 74: Medianverläufe der vW-Faktor-Aktivität im Altersvergleich (2)	70
Abbildung 75: Medianverläufe der vW-Faktor-Aktivität im Altersvergleich (3)	70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Angeborene thrombophile Diathesen	3
Tabelle 2: Risikoeinschätzung einer thrombembolischen Erkrankung bei Faktor V-Leiden Mutation	5
Tabelle 3: Risikofaktoren zur Thromboseneigung	9
Tabelle 4: Risikofaktoren zur Reisthrombose	9
Tabelle 5: Übersicht der Messparameter der Datenerhebung	17

1 Einleitung

In den letzten 2 Jahrzehnten haben sich Berichte der Medien über Thromboserisiken infolge mehrstündiger Flugreisen gehäuft [33]. Wenngleich die absolute Anzahl der Thrombosepatienten in Verbindung mit einem Langstreckenflug gering ist [19], so muss dem doch Bedeutung beigemessen werden. Seit 1954 sind diverse Studien durchgeführt worden, die mehr oder weniger aussagekräftige Ergebnisse geliefert haben [25]. Die Brisanz dieses Themas ist durch die steigende Zahl von Flugreisen in den letzten Jahren ständig gestiegen. Prophylaxe-Hinweise sind zahlreich [20;31]. Besondere Beachtung haben die Leitlinien der Thromboembolie-Prophylaxe der AWMF [22] gefunden. Die Ursachenforschung steht noch am Anfang.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Thrombose des tiefen Venensystems der unteren Extremitäten und den Bedingungen von Langstrecken-Flugreisen. Im Folgenden werden zunächst Ursachen und Hintergrund der Thromboseproblematik mit besonderer Berücksichtigung der Reisethrombose dargestellt.

1.1 Physiologie der Blutgerinnung

Die tiefe Beinvenenthrombose (TVT) hat eine große klinische wie auch sozialökonomische Relevanz erhalten. Nach dem Schlaganfall und dem Myokardinfarkt ist TVT die dritthäufigste akut auftretende kardiovaskuläre Erkrankung und die bedeutendste Erkrankung des tiefen Venensystems. Spätfolgen wie das postthrombotische Syndrom (PTS) und die chronisch-venöse Insuffizienz (CVI) sind dabei aus sozialmedizinischer Sicht besonders zu berücksichtigen. 98% aller venösen Thrombosen betreffen die unteren Extremitäten mit Schwerpunkt im Unterschenkelbereich, ausgehend von den Muskelvene der Wade [8]. Thrombophilie als Ursache ist dabei etwa 10mal häufiger als andere Auslöser der Thrombose. Als „Thrombophilie“ wird ein Zustand definiert bei dem das Auftreten einer thromboembolischen Erkrankung erhöht ist. Häufig liegt ein Zusammenspiel von angeborenen und/oder erworbenen Störungen des Hämostase- und/oder Fibrinolysesystems vor. Aus diesem Grunde

kann eine erworbene Thrombophilie von einer hereditären Thrombophilie unterschieden werden.

Auch andere Beeinflussungen des komplex regulierten Hämostasesystems können zu einer erhöhten Thrombosebildung führen. Vor allem die fehlenden Funktionen vorhandener Hämostaseinhibitoren wie es zum Beispiel bei der Resistenz gegen aktiviertes Protein C vorliegt (APCR), eine Erhöhung von Hämostasefaktoren (z.B. Faktor VIII) oder Inhibitordefekte (z.B. Antithrombin-Mangel) verstärken das Thromboserisiko.

Neben der gesteigerten Thromboseentstehung aufgrund oben genannter Ursachen führt auch eine Störung des fibrinolytischen Systems zu einer erhöhten Thromboseeigung. So kann eine Erhöhung fibrinolytischer Inhibitoren wie zum Beispiel eine erhöhte Plasminogen Aktivator Inhibitor Konzentration oder ein Mangel an fibrinolytischen Enzymen (zum Beispiel Plasminogen-Mangel) zu einer verstärkten Thromboseeigung führen.

Auch bei malignen Geschehen ist eine verstärkte Thromboemboliebereitschaft bekannt.

1.1.1 Überblick hereditärer, thrombophiler Gerinnungsstörungen [36]

Angeborene Gerinnungsstörungen die zu einem erhöhten Thromboserisiko führen, sind in homozygoter Form in der Regel mit dem Leben nicht zu vereinbaren. Bei heterozygoten Merkmalsträgern hingegen besteht oft eine große klinische Relevanz die in der Regel eine Thromboseentstehung noch vor dem 45. Lebensjahr zur Folge hat. Die bestehenden angeborenen Defekte führen entweder zur einer gesteigerten funktionellen Aktivität im Sinne einer „gain of function“ wie es bei der Faktor VIII Erhöhung vorliegt, oder zu einem Funktionsverlust im Sinne eines „loss of function“ wie es beim Antithrombin-Mangel besteht. Die häufigste angeborene thrombophile Störung betrifft mit ca. 45% die APC Resistenz mit Punktmutation im FV-Gen. Neben dem Vorliegen einer angeborenen Gerinnungsstörung können zusätzlich bestehende Risikofaktoren, wie sie nachfolgend genannt werden, zum Auslöser einer Thrombose werden. Neben der von mir im speziellen untersuchten APC-Resistenz gibt es noch andere angeborene Gerinnungsstörungen, welche in Tabelle 1 kurz zusammengefasst werden.

Resistenz gegen aktiviertes Protein C	Defekt des Protein C-Systems
---------------------------------------	------------------------------

Prothrombin-Mutation G20210A	Ca. 30 % erhöhte Prothrombin-Aktivität im Plasma
Faktor II-Aktivitätserhöhung	Isoliert oder in Kombination mit Prothrombin Mutation bestehende Störung
Protein C-Mangel oder –Defekt	Störung des Protein C Systems, welche in einen Typ I (quantitativer Defekt) und Typ II (qualitativer Defekt) unterschieden werden kann
Protein S-Mangel oder –Defekt	Störung des Protein S-Systems, welche in 3 Typen unterschieden werden kann. I. Verminderung des PS-Antigens II. Reduktion der Proteinaktivität
Antithrombin-Mangel oder –Defekt	Autosomal dominanter Erbgang mit Unterscheidung in 2 Typen. I. Quantitativer Defekt (Verminderung des Antigens und der Aktivität) II. Funktioneller Defekt
Hypo-/ Dysfibrinogenämien	Funktionsdefekt aufgrund strukturell aberranter Moleküle
Sonstige genetische Defekte welche evtl. ebenfalls zur Thrombophilie führen	Thrombomodulin, Fibrinogen, TAFI, Gewebefaktor, Endothelzell-Protein C Rezeptor, Plasminogen, Heparin Cofaktor II, PAI-1 und t-PA
Hypermomocysteinämie	Enzymdefekte der Cystathion- B-Synthetase, Methylentetrahydrofolat-Reduktase oder der Methionin-Synthetase. Kann auch erworben werden.

Tabelle 1: Angeborene thrombophile Diathesen

1.1.2 Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APCR)

Unter den thrombophilen Diathesen stellt die angeborene Protein C Resistenz mit 45 % die häufigste Störung da.

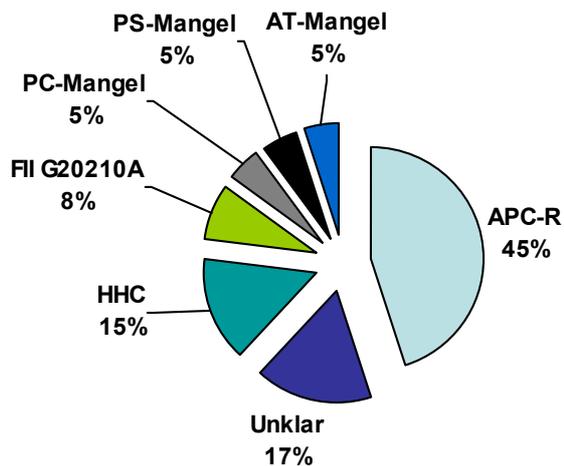


Abbildung 1: Häufigkeiten angeborener thrombophiler Diathesen [36]

Bei der APC Resistenz besteht ein Gendefekt der in 95 % auf Punktmutation des Nukleotids 1691 im Faktor V Gen zurückzuführen ist. Hier wird die Aminosäure Arginin an Position 506 durch Glutamin (Faktor V-Leiden Mutation oder V:Q506 oder G1691A) ersetzt. Hierdurch wird die Inaktivierung des FVa auf ein Zehntel der normalen Geschwindigkeit reduziert. Zusätzlich kommt es sehr wahrscheinlich auch zu einer Reduktion der FVIIIa – Inaktivierung. Neben der erblichen APCR sind auch erworbene Störungen bekannt. So können Antiphospholipid- Antikörper, zerobro-vaskuläre Erkrankungen, orale Kontrazeptiva, hohe Faktor VIII Aktivität oder eine bestehende Schwangerschaft eine APCR verursachen. Die heterozygote APCR kann bei 3-9% der deutschen Normalbevölkerung mit deutlichem Nord-Südgefälle nachgewiesen werden. In Afrika und Asien ist die APCR nur extrem selten zu diagnostizieren. Die homozygote Form kommt wesentlich seltener vor, geht aber mit einem deutlich stärkeren Thromboserisiko einher.

3 – 7 x	bei Heterozygotie
30 – 50 x	bei Heterozygotie + 1 RF
50 – 100 x	bei Homozygotie
100 – 200 x	bei Homozygotie + RF

Tabelle 2: Risikoeinschätzung einer thrombembolischen Erkrankung bei Faktor V-Leiden Mutation

1.1.3 Das System der Hämostase

Das hämostatische Gleichgewicht zwischen Blutgerinnung und Fibrinolyse ist ein synergistischer Prozess von Blutgefäßreaktion, Thrombozytenfunktion und plasmatischem Gerinnungssystem sind lebensnotwendig für den Organismus. Der komplexe Vorgang läuft in zwei Stufen ab: bei der primären Hämostase bildet sich innerhalb von 1 bis 4 Minuten ein Pfropf infolge von Gefäßverengung und Thrombozytenaggregation an den Bindegewebsfasern der Wundränder. Maßgebliche Reaktionen bewirken hier die Thrombozyten, die durch Umwandlung ihrer Scheibchenform in ineinander verhakende Kugeln die Aggregation ermöglichen. Durch Umwandlung des Fibrinogens in ein Netzwerk aus unlöslichem Fibrin folgt als sekundäre Hämostase das plasmatische Gerinnungssystem.

Durch Auflösung überschüssigen Fibrins in lösliche Spaltprodukte [11] stellt das fibrinolytische System ein Gleichgewicht her.

1.1.4 Faktoren der Blutgerinnung

1.1.4.1 Das plasmatische Gerinnungssystem

Die sekundäre Hämostase läuft über zwei biochemische Wege ab, die endogene, intravasale Aktivierung und die exogene, extravasale Aktivierung. Diese Wege verlaufen parallel und enden in einer gemeinsamen Zielstrecke zur Bildung des Endproduktes Fibrin.

Die *exogene Aktivierung* beginnt mit der Freisetzung des Enzyms Thrombokinase (Thromboplastin/Faktor III) aus dem verletzten Gewebe zur Umwandlung des Prothrombins (Faktor II) in Thrombin (Faktor IIa). Wichtige Co-Faktoren für diesen Prozess sind Ca^{2+} -Ionen, die Faktoren I bis XIII, insbesondere VII, VIII und Xa. Faktor VIII, antihämophiles Globulin A, wird primär in der Leber und in den Blutgefäßen gebildet und liegt als Komplex mit einem weiteren Peptid, dem *von-Willebrand-Faktor* (benannt nach dem Finnen Dr. Erik Adolph von Willebrand 1926) vor. Dieser stabilisiert Faktor VIII und vermittelt die Adhäsion der Thrombozyten an das subendotheliale Kollagen. [14]. Unterfunktion des von-Willebrand-Faktors führt zu erheblichen Blutgerinnungsstörungen. Gegenspieler des Faktors VIII ist das Protein C. APC-Resistenz bedeutet hohe vW-Faktoren und damit wiederum erhöhte Thromboseneigung.

Das *endogene System* stellt eine Enzym-Kaskade dar, an der insbesondere Faktor XII und High Molecular Weight Kininogen (HMWK) beteiligt sind. Die Bildung des Faktors Xa bewirkt die gemeinsame Zielstrecke von exogenem und endogenem System, die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin und in Folge die Spaltung des Fibrinogen in Fibrin (Faktor I). In Gegenwart von Ca^{2+} polymerisieren diese Fibrinmonomere spontan, und aggregieren im weiteren Verlauf durch den Faktor XIIIa (aktivierte Transglutaminase) zu unlöslichen Netzfäden.

Um diesen Gerinnungsprozess nicht unendlich werden zu lassen sondern im Gleichgewicht zu halten, setzen Inhibierungsprozesse ein. Wichtigste Faktoren sind Antithrombin III, welches Thrombin als Komplex bindet [13], sowie das Protein C/S-System. Protein C als Gerinnungshemmer kommt als Gegenspieler des von-Willebrand-Faktors eine besondere Bedeutung zu: Protein C-Mangel als angeborener homozygoter Defekt fördert die Thromboseneigung [21;2]. Resistenz gegen die aktivierte Form des Protein C (APC-Resistenz) entsteht in Folge einer Punktmutation des Faktor V-Gens (Faktor V-Leiden-Mutation), die eine normale Aktivität des Protein C verhindert und somit die Thromboseneigung erhöht [5]. Von dieser angeborenen Thrombophilie sind 20-40 % der Thrombose-Patienten betroffen [15]. APC-Resistenz wird als eine wichtige Prädisposition für die Inzidenz von TVT nach Langstreckenflügen gewertet [10].

1.1.4.2 Fibrinolyse

Die Fibrinolyse bildet als Gegenspieler zum Gerinnungssystem einen notwendigen Schutzmechanismus. Ziel ist die Auflösung von überschüssigem Fibrin. Die Fibrinolyse wird eingeleitet durch das Profibrinolytin Plasminogen. Über eine Kaskade von Enzymfaktoren wird dieser Prozess aktiviert. Wichtigster Faktor ist dabei der Plasminogen-Aktivator der Endothelzellen, t-PA. An der Oberfläche des Thrombus entsteht ein hochaktiver Plasminogen-Fibrin-Komplex, der zur Umwandlung in Plasmin führt. Gegenspieler dazu sind der Plasmin-Inhibitor, PI, und der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor, PAI, der auch die am System beteiligte Urokinase inaktiviert [7]. Es sind vier PAI-Varianten bekannt, der bedeutendste ist PAI-1. PAI wird von den Endothelzellen und den Thrombozyten produziert, seine Konzentration im Plasma ist genetisch determiniert. Sofern genügend Plasmin gebildet ist, beginnt die Spaltung von Fibrin und Fibrinogen.

1.2 Reisetrombose

1.2.1 Historie

Das Phänomen der Reisetrombose wurde 1940 von dem englischen Gerichtsmediziner Simpson beschrieben anhand von 21 Todesfällen durch Lungenembolien infolge des langen unbeweglichen Sitzens während der deutschen Luftangriffe auf London [28]. Den Begriff „economy class syndrom“ prägten Symington und Stack 1977, weil speziell die beengten Sitzverhältnisse in dieser Flugklasse Thrombosen zu fördern schienen [30]. Seitdem sind diverse Veröffentlichungen zu Thrombosefällen aufgrund des ECS erschienen [6;23;29]. Da die gleiche Problematik aber auch in der business-class sowie nach längeren pausen-armen Autofahrten auftrat, wurde dieser Begriff der Reisetrombose untergeordnet [34]. In diesem Zusammenhang sind in den letzten Jahren einige wissenschaftliche Studien erschienen:

1991 führte Landgraf eine Parallel-Untersuchung an jeweils 12 gesunden Probanden in simulierten 4-Stunden-Flügen bzw. einem realen Flug Frankfurt-Vancouver durch. Als Untersuchungsparameter wurden bestimmt: Faktor VIII, Fibrinogen, Thrombozytenzahl und -aggregation, Plasminogen, Elektrolyte, Kreatinin [18] Es

konnte jedoch kein Zusammenhang mit einer erhöhten Thromboseneigung interpretiert werden. 2000 führte Bendz mit 20 männlichen Probanden einen simulierten Langstreckenflug durch, während dessen D-Dimere, Faktor VII, Thrombin/Antithrombin-Komplex sowie Prothrombin-Fragment F 1+2 ermittelt wurden. Gemäß dem Anstieg von Prothrombin und Faktor VIIa sowie des Thrombin/Antithrombin-Komplexes spricht das Ergebnis von einer Aktivierung des Gerinnungssystems [4]. Beachtenswerte Ergebnisse ergab die Lonflit-Studie von Belcaro 2001 [3], in der 355 Probanden ohne sowie 389 Probanden mit Risikofaktoren nach einem realen Langstreckenflug von etwa 12 Stunden Dauer duplexsonographisch untersucht wurden. Als Ergebnis erbrachte die Studie 2,8% der Risiko-Probanden mit TVT. Eine weitere Studie ist die von Scurr 2001, in der 89 männliche sowie 142 weibliche gesunde Probanden sowie jeweils eine Gruppe mit und eine ohne ATS einem realen Langstreckenflug ausgesetzt wurden. Duplexsonographie sowie Prüfung der D-Dimere-Konzentration ergab in der Gruppe ohne ATS ca. 10% TVT [27].

1.2.2 Risikofaktoren zur Thromboseneigung

Als Basis der Ätiologie gilt nach wie vor die Virchowsche Trias: Stase, Hyperkoagulabilität und Endothelläsion [32]. Darüber hinaus werden eine Reihe von Risikofaktoren genannt, wobei man prädisponierte und expositionelle Faktoren unterscheiden muss.

Tabelle 3: Risikofaktoren zur Thromboseneigung [17]

<i>Risiko</i>	<i>Anmerkung</i>
<i>Prädisposition</i> <ul style="list-style-type: none"> - Alter - Geschlecht - Malignom - Adipositas - angeborene Thrombophilie - APC-Resistenz 	erhöhtes Risiko ab dem 50. Lebensjahr bei jungen Frauen höheres Risiko als bei Männern verantwortlich für etwa 50% der hereditären Thrombosen
<i>Exposition</i> <ul style="list-style-type: none"> - Operationen - frühere TVT - Trauma - langes Sitzen (Reisethrombose) - erhöhter PAI 	4-6-fach erhöhtes Rethrombose-Risiko

Die Risikofaktoren bei der so genannten Reisethrombose beruhen auf den spezifischen Bedingungen, die mit Flugreisen verbunden sind.

Tabelle 4: Risikofaktoren zur Reisethrombose [26]

<i>Risiko</i>	<i>Anmerkung</i>
Immobilisation Verminderte Luftfeuchtigkeit Verminderter Luftdruck individuelle Prädispositionen wie weibliches Geschlecht, Alter > 50 Jahre, Rauchen, Kontrazeptiva, Diabetes mellitus	Bewegungsmangel/Zirkulationsstörungen fördern Hyperkoagulabilität Gefahr der Exsikose Addition zu den reisespezifischen Faktoren

Diese Aufstellung beruht auf Beobachtungen und Annahmen als Folge der genannten Studien, wobei es noch der Absicherung bedarf.

1.2.3 Diagnostik

Zur Diagnostik manifester Thrombosen gibt es eine Reihe von Untersuchungsmethoden. So ist die Duplex-Sonographie mit farbcodierten Duplex-Ultraschallgeräten eine zuverlässige Untersuchungsmethode für Gefäß-veränderungen.

Die Aktivität des exogenen plasmatischen Gerinnungssystems lässt sich mit Hilfe der Prothrombin-Zeit (Quick-Test) bestimmen. Ebenso ist die Bestimmung des Prothrombin-Fragments F 1-2 eine aussagekräftige Methode: Bei der Aktivierung des Prothrombins zum Thrombin wird unter anderem das Peptid F 1+2 freigesetzt. Es dient also als Nachweis einer systemischen Blutgerinnung.

Der von-Willebrand-Faktor wird als Antikörper-Reaktion ermittelt und dient als Hinweis auf Gerinnungs-Aktivierung.

Die Aktivität des endogenen Systems gibt die partielle Thromboplastinzeit (PTT) wieder.

Die Fibrinolyse lässt sich mit Hilfe von Fibrin-Dimeren verfolgen: bei der Vernetzung von Fibrinmonomeren dimerisieren jeweils zwei Monomere an den so genannten D-Domänen. Diese löslichen Dimere bleiben auch bei der Plasmin-induzierten Spaltung bestehen und werden in den Blutkreislauf abgegeben. Somit dient die D-Dimer-Konzentration als direkter Nachweis einer Fibrinbildung. Der Vorteil dieser diagnostischen Methode liegt u.a. in der hohen Sensitivität und der längeren Halbwertszeit der Dimere im Plasma.

Der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor PAI wird über die Restaktivität der im Plasma befindlichen Urokinase bestimmt und ist direkt korreliert mit erhöhter Thrombose-neigung.

2 Zielsetzung

Wie die Literatur zeigt, besteht mittlerweile ein großes wissenschaftliches und auch, durch die Medien gefördertes, öffentliches Interesse am Thema „Reisethrombose“. Die genannten Studien haben Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Flugreisen und einer TVT gegeben. Allerdings existieren immer noch zu wenige exakt wissenschaftlich fundierte Studien, die Hypothesen und Prophylaxe-Anregungen basieren deshalb noch zu sehr auf Spekulationen.

Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit war es deshalb, einen möglichen Zusammenhang von Blutgerinnungsfaktoren und TVT zu untersuchen und folgende Fragen zu beantworten:

- Welche Faktoren führen zu signifikanter Risikoerhöhung einer TVT bei Flugreisen?
- Gibt es einzelne geeignete Parameter, die auf ein erhöhtes TVT-Risiko speziell bei Flugreisen hinweisen?
- Kommt es im Rahmen eines Langstreckenfluges zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems?
- Gibt es Risikogruppen?
- Welcher Zusammenhang besteht zu APC-Resistenz? Kommt es bei Patienten mit dieser Prädisposition zu einer gesteigerten Aktivierung des Gerinnungssystems?
- Wie ist der Vergleich mit bodengebundenen Reisen?

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen Zusammenhang zwischen bestimmten Prädispositionen und einem erhöhten Risiko der Reisethrombose zu erkennen, sowie daraus eine mögliche Prophylaxe abzuleiten.

3 Material und Methoden

3.1 Probanden

3.1.1 Kollektiv

Die angiologische Abteilung der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt unter Leitung von Priv. Doz. Dr. med. R. Bauersachs wählte das Probandenkollektiv aus unter folgender Verteilung:

Insgesamt 70 Probanden davon 25 Probanden mit einer bekannten APC-Resistenz ohne Thromboseanamnese, 20 Probanden mit APC-Resistenz und einer Thrombose in der Anamnese sowie einer gesunden Kontrollgruppe mit 25 Probanden.

Vormedikation der Probanden mit antikoagulatorischen oder thrombozytenaggregationshemmenden Medikamenten war für einen Zeitraum von 72 Stunden vor und bis nach Abschluss des Versuches nicht gestattet. Duplexsonographische Untersuchungen schlossen im Vorfeld des Versuchs aus, dass eine Zirkulationsstörung oder eine Thrombose bereits vorlag.

Der Studienaufbau war von der Ethikkommission genehmigt, die Probanden hatten die Möglichkeit, die Studie zu jedem Zeitpunkt abbrechen zu können. Alle Probanden erhielten eine ausführliche Aufklärung über Ziel und Ablauf der Studie. Die Teilnahme erfolgte freiwillig mit schriftlichem Einverständnis.

Es wurden dabei 3 Risikogruppen unterteilt:

- Probanden ohne eine TVT oder VTE in der Anamnese
- Probanden ohne eine TVT oder VTE in der Anamnese aber mit einer gesicherten APC-Resistenz
- Probanden mit einer gesicherten APC-Resistenz und einer oder mehreren TVT in der Anamnese

Andere Risikofaktoren wie KHK, Einnahme von Kontrazeptiva, Schwangerschaft, arterieller Hypertonie waren Ausschlusskriterien.

3.1.2 Altersverteilung

Das Gesamtkollektiv teilte sich homogen in 4 Altersgruppen auf, jeweils zusammengefasst zu 18-25 Jahre, 25-40 Jahre, 40-60 Jahre, 60-70 Jahre.

3.1.3 Geschlechterverteilung

Insgesamt hatten sich mehr Frauen als Männer zur Verfügung gestellt.

3.2 Versuchsdurchführung

Der Versuch wurde von Mai bis Dezember 2002 durchgeführt und gliederte sich in 6 Abschnitte. Jeweils 12 Probanden unterschiedlicher Risikogruppenzugehörigkeit begannen den Versuch um 7 Uhr morgens im Zentrum für Sauerstoffüberdrucktherapie-, Tauch- und Höhenmedizin an der Orthopädischen Universitätsklinik Frankfurt am Main Friedrichsheim 95 m ü.N.N. Nach der Duplex-Sonographie und den optoelektronischen Messungen der Beinvolumenta mittels Perometer begannen die Unterdruckfahrten in der vorbereiteten Druckkammer um 8.00 Uhr.

3.2.1 Duplexsonographie

Die Duplexsonographie ist eine besonders aussagefähige Methode zum Auffinden venöser Thrombosen und kann wichtige hämodynamische Informationen liefern [9]. Für die hier durchgeführten Untersuchungen wurde ein Gerät der Firma Siemens Sonoline Elegra verwendet. Die Farbcodierung ermöglicht auch Analyse der Strömungsrichtung. Die Versuche wurden vor und im Anschluss an die Unterdruckphase in liegender Position durchgeführt.



Abbildung 2: Duplexsonographische Untersuchung der unteren Extremität

3.2.2 Flugsimulation

Der Versuch wurde in einer Druckkammer der Firma Haux Model Quattro durchgeführt. In der Kammer saßen die Probanden auf einer originalen Bestuhlung (economy class) einer Maschine der Lufthansa B747-400 mit folgender Charakteristik:

Sitzbreite 47,5cm

Sitzschulterbreite 51cm

Sitzabstand ca. 80cm

Neigungswinkel 23°.



Abbildung 3: Bild der Versuchsdurchführung in der Druckkammer

Der Luftdruck wurde nun innerhalb von 30 Minuten auf 0,87 bar gesenkt, was einem Kabinendruck (entsprechend eines Langstreckenfluges) von 1300 m entspricht. Nach 7,5 Stunden wurde der Luftdruck erneut gesenkt, diesmal auf 0,8 bar, eine simulierte Flughöhe von 2000 m. Nach weiteren 3,5 Stunden wurde der Druck in der Kammer

innerhalb von 30 Minuten wieder auf 1 bar erhöht. Um 20.00 waren die Unterdruckfahrten beendet.

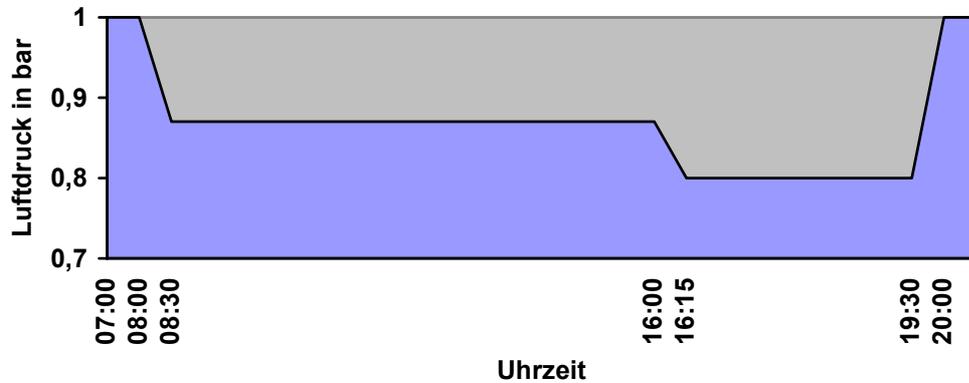


Abbildung 4: Luftdruckprofil während der Unterdruckfahrten

Aufgrund der außerhalb der Kammer herrschenden hohen Luftfeuchtigkeit von bis zu 100% und der hohen Perspiratio insensibilis der jeweils 12 Probanden in der kleinen Kammer konnte die ursprünglich vorgesehene Luftfeuchte von 20 % trotz Klimaanlage und dem zusätzlich nachgerüsteten Lufttrockner nicht eingehalten werden. Es wurde lediglich eine relative Luftfeuchtigkeit von durchschnittlich 52% erreicht.

Es herrschte eine Durchschnittstemperatur von 22,5°C.

Das Verhalten der Probanden sollte einen regulären Flug simulieren. So sollte der Sitzplatz nach Möglichkeit nicht, außer für den Gang zur Toilette, verlassen werden. Im Toilettenraum im Vorraum der Druckkammer herrschten die gleichen Druckverhältnisse wie in der Hauptkammer. Es wurde je ein Frühstück, Mittag- und Abendessen serviert, dazu standen nichtalkoholische Getränke zur Verfügung, die Trinkmenge war nicht limitiert. Die Einnahme von Sedativa oder Tranquillantien war nicht gestattet, ebenso das Rauchen untersagt.

3.2.3 BMI-Werte

Der Body-Mass-Index wurde als Kriterium aus Körpergröße und Gewicht ermittelt: $BMI = \text{kg/m}^2$. Aus den Werten der einzelnen Probanden wurden gruppenbezogene Durchschnittswerte ermittelt.

3.2.4 Blutbild

Die Messungen der Blutwerte erfolgten zu Beginn und nach 2,4,6,9,12 und 48 Stunden. Es wurden folgende Laborparameter bestimmt: Klinische Chemie, kleines Blutbild sowie Gerinnungsparameter. Nach 12 Stunden Flugzeit herrschten in der Kammer wieder normale Druckverhältnisse. Zu diesem Zeitpunkt wurde die duplexsonographische Kontrolluntersuchung durchgeführt.

Nach 48 Stunden wurden die Probanden zur klinisch-laborchemischen Nachkontrolle gebeten.

3.2.4.1 Blutwerte

Es wurden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Blutwerte bestimmt, die markierten Daten finden im Zusammenhang dieser Arbeit nähere Betrachtung.

Werte	Einheit	Referenzbereich
Leukozyten	/nL	4,4 - 11,3
Erythrozyten	/pL	4,40 - 5,90
Hämoglobin	g/dl	14,0 - 18,0
Hämatokrit	%	42 - 50
MCV	fL	80 - 96
MCH	pg	28 - 33
MCHC	g/dL	33 - 36
Thrombozyten	nL	150 - 400
MPV	fl	0 - 12
TPZ/Quick	%	70 - 140
TPZ/INR		0.7 - 1,1
PTT	sek	26 - 36
Fibrinogen	mg/dL	180 - 350
AT III	%	
D-Dimere	µg/L	64 - 246
vWF-Ag	%	
PAI Aktivität	U/ml	0,3-3,5
F1-F2	nmol/l	0,4-1,1
Natrium	mmol/L	130 - 150
Kalium	mmol/L	3,6 - 5,2
Chlorid	mmol/L	97 - 112
Calcium	mmol/L	2,1 - 2,5
Kreatinin	mg/dL	0,5 - 1,1
Harnstoff	mg/dL	0 - 50
GOT	U/L	0 - 50
GPT	U/L	0 - 50
GGT	U/L	7,0 - 47
Bilirubin ges.	mg/dL	0,20 - 1,10
CRP	mg/dL	0 - 0,50
Neutroph. abs.	/nL	1,8 - 7,7
Lymphoz. abs	/nL	1,0 - 4,8
Monozyten abs.	/nL	0,0 - 1-0
Eosinoph. abs.	/nL	0,0 - 0,5
Basoph. abs.	/nL	

Tabelle 5: Übersicht der Messparameter der Datenerhebung

3.2.4.2 Analysenmethoden/verwendete Reagenzien

3.2.4.2.1 PAI-Aktivität

Die PAI-Aktivität wurde nach dem Prinzip der Inaktivierung vorgelegter Urokinase bestimmt (Methode OWOA G15 C0532 (1094) H 2). Das entstandene Plasmin wird über die Spaltung eines chromogenen Substrats bei 405 nm bestimmt.

Zur Probenvorbereitung wird 1 Teil Natriumcitratlösung mit 9 Teilen Venenblut vermischt. Die Probe wird mit Urokinase-Reagenz, einer Mischung aus 1 Teil Plasminogen-Reagenz und Oxidanz gemischt und bei 405 nm gegen 2 PAI-Standards detektiert. Dabei wird die amydotische Aktivität des Plasmins, das durch überschüssige Urokinase gebildet wurde, bestimmt. Diese wiederum ist umgekehrt proportional der PAI-Konzentration der Probe. Die Aktivität wird angegeben in Urokinase-inhibierenden Einheiten U/ml, Referenzbereich 0,3 – 3,5 U/ml. Der Variationskoeffizient dieser Methode liegt für Werte um 5 U/ml unter 4%.

3.2.4.2.2 D-Dimere

Die Bestimmung der D-Dimere erfolgte nach dem Prinzip der Agglutinierung von Polystyrolteilchen über einen monoklonalen Antikörper (DD5) in Gegenwart von D-Dimeren, nach der Labormethode OQWW G11 C0533 (675) W 2. Die Detektierung erfolgte über den Dade Behring Gerinnungsautomaten (Dade Behring Marburg GmbH). Zur Plasmagewinnung wurde die Probe wie oben vorbereitet und gemäß der Analysenvorschrift behandelt. Es wird die Konzentration der D-Dimere in µg/l bestimmt. Der Referenzbereich wurde intern ermittelt und lag zwischen 64 und 246. Der Variationskoeffizient dieser Methode liegt innerhalb der Serie zwischen 1,3 und 3,0%.

3.2.4.2.3 Prothrombinfragment F1-F2

Die Konzentration des Prothrombin-Fragments F1-F2 wurde über Kaninchen-Antikörper gegenüber Human-F1-F2 nach ELISA Enzygnost 1-2 (Boehringer Mannheim) bestimmt. Dabei wird das Peptid F1-2 durch immobilisierte monoklonale Antikörper an eine feste Phase gebunden und mit einem zweiten enzymmarkierten Antikörper detektiert. Der Referenzbereich ist 0,4-1,1 nmol/l.

3.2.4.2.4 vW-Antigen-Faktor

Der von-Willebrand-Faktor ist ein Glykoprotein des Faktor-VIII-Komplexes. Er besitzt mehrere antigene Determinanten. Die Bestimmung erfolgte über den vWF:Ag ELISA-Test, In erster Reaktion wurde der vW-Faktor mit einem speziellen Kaninchen-Antikörper (Rabbit Anti-Human von Willebrand Factor P0226 von Dako A/S, Glostrup, Dänemark) gebunden. Nachfolgend bildet ein mit Peroxidase markierter Antikörper Sandwich-Komplexe mit dem vW-Faktor (Peroxidase-Conjugated Rabbit Anti-Human von Willebrand Factor A 0082), deren Menge direkt mit dem Gehalt des Faktors in der Probe korreliert ist. Die photometrische Messung der Peroxidase-Konjugat-Aktivität erfolgte bei 492 nm mit einem ELISA-Photometer von SLT-Labinstruments Ges.m.b.H., Gröding, Österreich (Easy Reader 400 Terminal Reader). Der Referenzbereich liegt zwischen 50 und 160%.

3.3 Statistik

Die Ergebnisse wurden statistisch bewertet und Mittelwerte MW, Mediane, Standardabweichungen SD ermittelt sowie Signifikanztests (p-Wert) durchgeführt. Es wurde dazu die ANOVA-Methode der einfaktoriellen Varianzanalyse sowie der Chi-Quadrat-Test und der Wilcoxon-Test herangezogen. Das zugrunde gelegte Signifikanz-Niveau betrug $p = 0,05$. Als Auswerteprogramme dienten Excel und SPSS.

4 Ergebnisse

Für die Auswertung der Angaben lagen kodifizierte Fragebögen vor, auf denen alle Daten einer Patientenummer zugeordnet wurden. Die Datensätze wurden anschließend über einen elektronischen Datenträger gespeichert und für die weitere Auswertung statistisch aufbereitet.

4.4 Probanden

4.4.1 Besonderheiten

Gleich zu Beginn der Studie mussten zwei unter Klaustrophobie leidende Probanden den Versuch abbrechen. Die Probanden wurden noch eine Zeit lang beobachtet ohne dass weitere Beschwerden festgestellt wurden.

Eine Probandin entwickelt nach einigen Stunden eine Thrombophlebitis an der Einstichstelle der Braunüle im Bereich des Handrückens. Die Thrombophlebitis entwickelte sich schon im Verlauf des Flugversuches, d.h. es traten direkt erste Beschwerden auf. Über zwei Tage nahmen die Beschwerden so zu, dass die Patientin sich am dritten Tag in der angiologischen Ambulanz vorstellte.

Ein bis dahin klinisch und laborchemisch unauffälliger Proband musste im Rahmen der Kontrolluntersuchung nach 36 Stunden mit dem klinischen Verdacht einer TVT in die angiologische Abteilung der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt stationär eingewiesen werden. Bedauerlicherweise manifestierte sich eine Lungenembolie.

4.4.2 Gruppeneinteilung

In der Kontrollgruppe befanden sich 25 Patienten, weitere 25 Patienten wiesen eine APC-Resistenz auf, 20 Patienten hatten eine APC-Resistenz mit stattgehabter Thrombose.

4.4.2.1 Altersverteilung

Bezüglich der Altersverteilung innerhalb der untersuchten 3 Gruppen stellt sich folgendes Bild dar:

In der gesunden Kontrollgruppe ist die Verteilung nahezu homogen. In den anderen beiden Gruppen überwiegen die 25-60-Jährigen mit 60% bzw. 65%, die Gruppe der 18-25-Jährigen ist mit 15% in der Gruppe 3 der Probanden mit APC-Resistenz und stattgehabter Thrombose am geringsten.

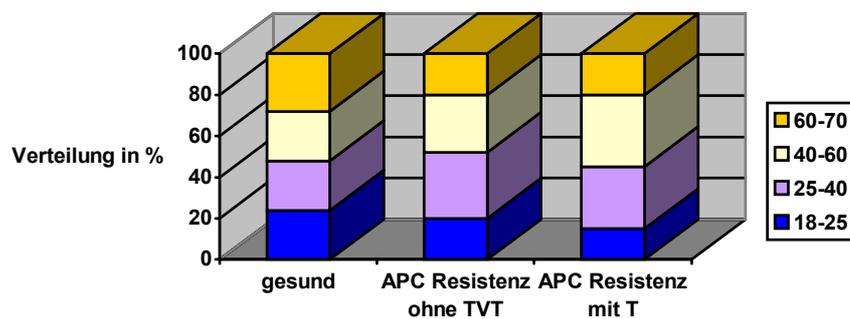


Abbildung 5: Altersverteilung in den untersuchten Gruppen

Im Chi-Quadrat-Test ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mit der Gruppenzugehörigkeit ($p = 0,947$).

4.4.2.2 Geschlechterverteilung

In der Kontrollgruppe war der Anteil der Männer höher (65% zu 44%). In den anderen beiden Gruppen überwogen mit 64% bzw. 60% die weiblichen Probanden.

Im Chi-Quadrat-Test erwies sich dieser Unterschied aber als nicht statistisch signifikant ($p = 0,327$).

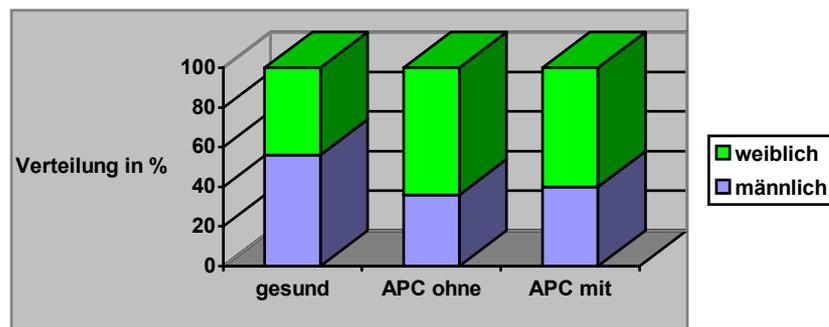


Abbildung 6: Geschlechterverteilung in den untersuchten Gruppen

4.4.2.3 BMI-Verteilung

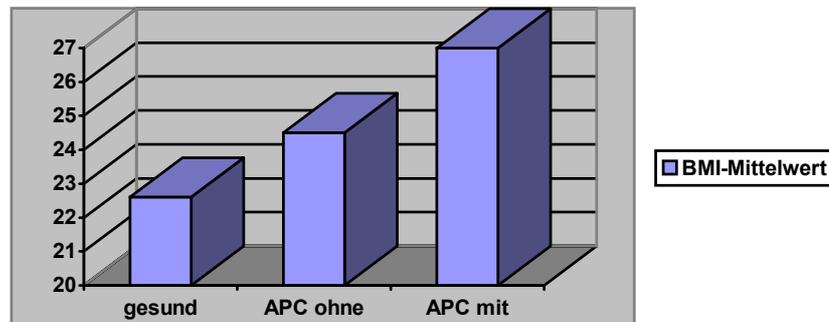


Abbildung 7: BMI-Werte-Verteilung bezogen auf die Gruppenzugehörigkeit

Die Ermittlung der BMI-Werte ergab folgendes Ergebnis: Die Probanden der Kontrollgruppe hatten durchgehend die niedrigsten Body-Mass-Indizes, während Probanden mit APC-Resistenz und stattgehabter Thrombose durchschnittlich den höchsten Wert aufwiesen, auch gegenüber Probanden mit APC-Resistenz ohne Thrombose. In der einfaktoriellen Varianzanalyse war dies statistisch signifikant ($p = 0,009$).

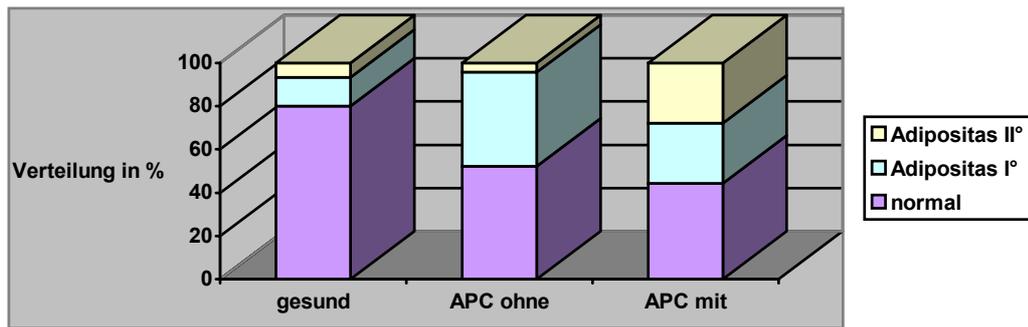


Abbildung 8: Verteilung der Phänotypen in Bezug auf die Kontrollgruppen

Die BMI-Werte wurden den 3 Phänotypen „normal“, „Adipositas I°“ und „Adipositas II°“ zugeordnet. 80% der Probanden der gesunden Kontrollgruppe hatten einen normalen Body-Mass-Index unter 25 kg/m^2 gegenüber nur 52,2% der Probanden aus der Gruppe mit APC-Resistenz ohne Thrombose und 44,4% der Probanden mit APC-Resistenz und stattgehabter Thrombose. Adipositas II° war in der 3. Gruppe am häufigsten vertreten. Im Chi-Quadrat-Test waren diese Unterschiede statistisch signifikant ($p = 0,045$). Dementsprechend muss der Body-Mass-Index in der weiteren Analyse Berücksichtigung finden.

4.5 Messwerte

Die Daten der PAI-Aktivität, des von-Willebrand-Faktors vW-Antigen, der F1-F2-Änderung und der Konzentration der D-Dimere wurden aufgrund ihrer eingangs dargelegten besonderen Bedeutung für die Blutgerinnung einer näheren Betrachtung unterzogen. Zur Vereinfachung wird im Folgenden von der Kontrollgruppe als „Gruppe 1“, der Gruppe der APC-Resistenz ohne TVT als „Gruppe 2“ und von den Probanden mit APC-Resistenz und TVT als „Gruppe 3“ gesprochen.

Die folgenden Diagramme zeigen den Verlauf der prozentualen Abweichung gegenüber dem Anfangsniveau, gemessen nach 2,6,9,12 und 48 Stunden.

4.5.1 PAI- Aktivität

4.5.1.1 PAI - Aktivität nach Gruppen

Der Verlauf der PAI-Aktivität über den Messzeitraum ist in allen Gruppen ähnlich, wie in Abb. 6 gezeigt: Absinken bis auf einen Tiefstwert nach 9 Stunden, der zwischen 44 und 66% liegt, danach wieder Anstieg bis auf – 21 bis - 29%. Während die Werte der Kontrollgruppe am Anfang sofort stark absinken, findet man über die Zeitachse den größten Abfall in Gruppe 2.

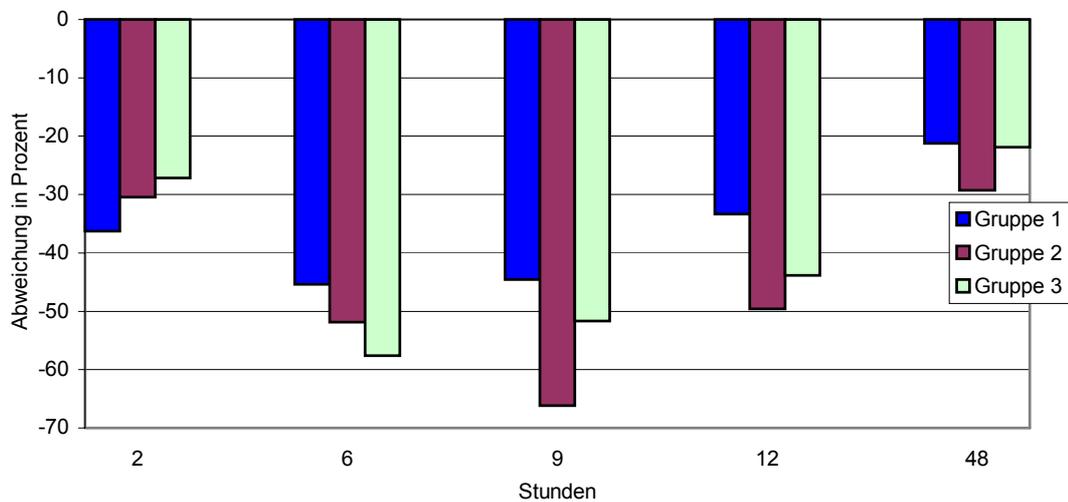


Abbildung 9: Abweichung der PAI-Aktivität als Funktion der Gruppenzugehörigkeit

4.5.1.2 PAI – Aktivität nach Alter

Auch in Bezug auf die Altersverteilung ist die Tendenz einheitlich mit Tiefststand nach 9 Stunden Flugzeit, wobei die Gruppe der 60-70-Jährigen zu Beginn des Versuchs den geringsten Abfall verzeichnet, dann aber um 56% Minderung hat nach 9 Stunden. Die Werte der 18-25-Jährigen sinken am stärksten ab, liegen nach 9 Stunden bei – 62% und erreichen auch nach 48 Stunden nur Werte um – 42% zum Ausgangsniveau. Die Werte der 25-40-Jährigen steigen gegen Ende der Beobachtungszeit am stärksten auf – 7% wieder an..

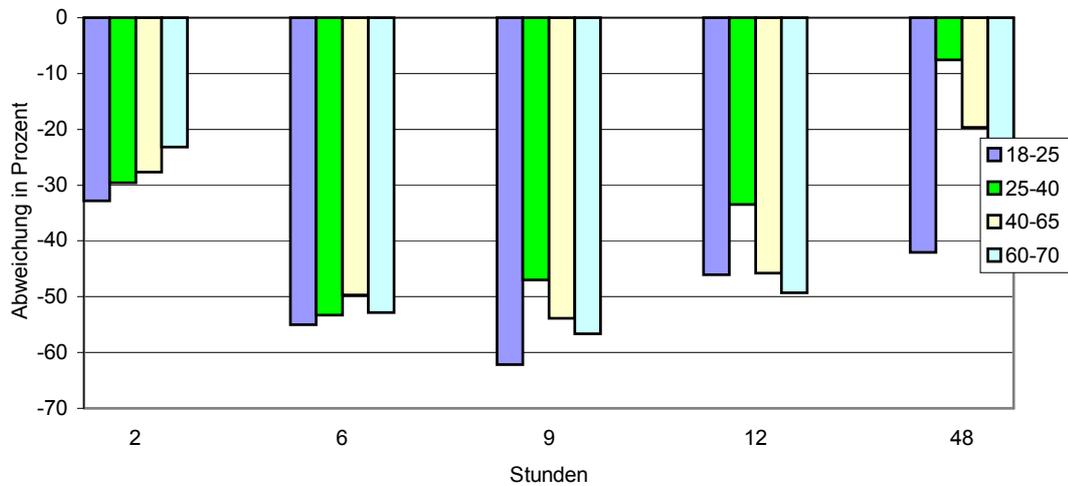


Abbildung 10: Abweichung der PAI-Aktivität bezogen auf Altersgruppen

4.5.1.3 PAI – Aktivität nach Geschlecht

Die PAI-Aktivität sinkt bei den Frauen etwas stärker als bei den Männern, mit einem Tiefstwert von -58% und einem Unterschied zu den männlichen Probanden von bis zu 12% nach 6 Stunden (Abb. 8). Die Männer erreichen nach 48 Stunden das Anfangsniveau bis auf -16% , die Frauen auf -30% .

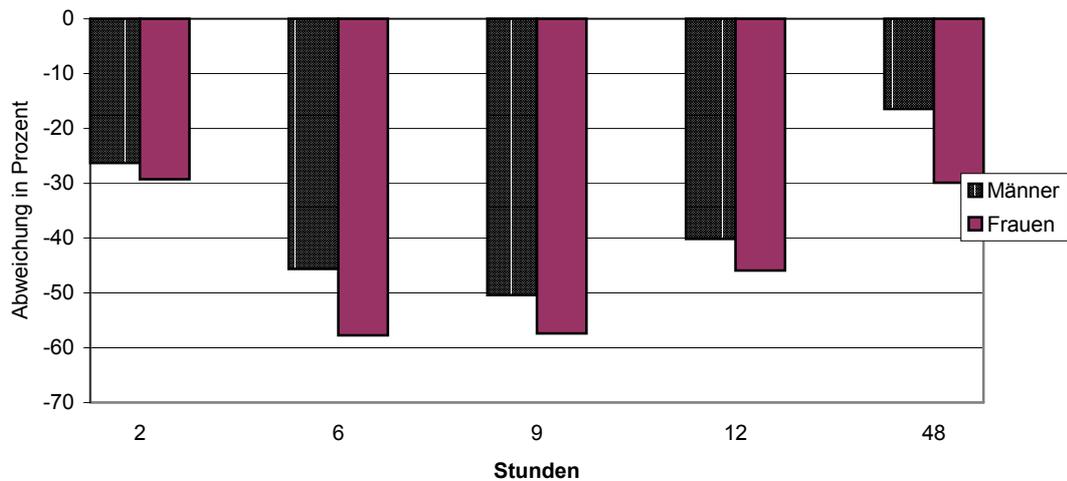


Abbildung 11: Abweichung der PAI-Aktivität bezogen auf das Geschlecht

4.5.1.4 PAI-Abweichung bezogen auf Gruppe 3

Betrachtet man die Gruppe der APC-Resistenten + Thrombosevorgeschichte einmal genauer, so gibt sich ein differenziertes Bild: Hier hat die Gruppe der 60-70-Jährigen gleich zu Beginn, nach 2 Stunden, die größte Abweichung um 61 % (Abb. 9). Dieser niedrige Wert steigt erst nach 12 Stunden wieder auf knapp -50 % an. Die anderen Altersgruppen verzeichnen erst nach 6 Stunden bedeutende Aktivitäts-Verluste, die ebenfalls zum Ende der Flugzeit wieder ausgeglichen werden, der Wert der 25-40-Jährigen steigt sogar leicht über das Ausgangsniveau an.

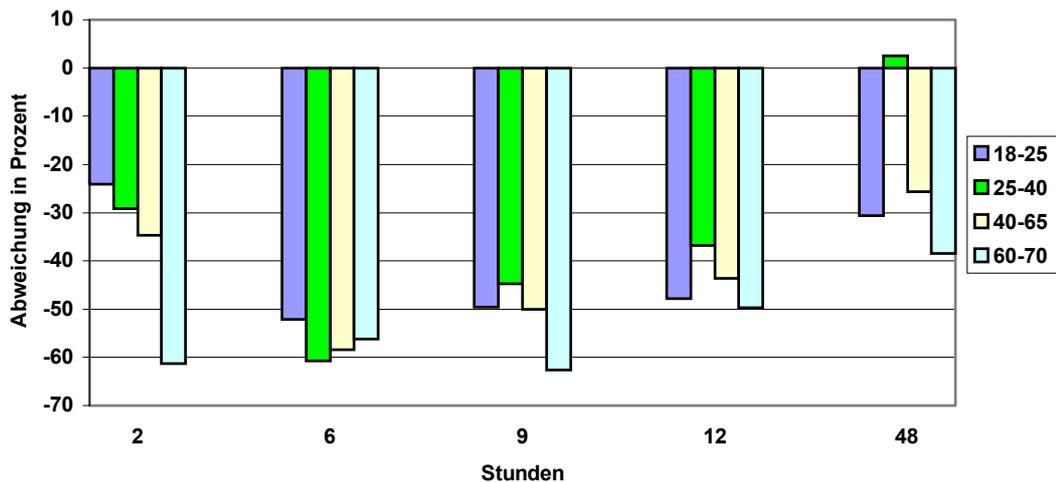


Abbildung 12: Abweichung der PAI-Aktivität in Gruppe 3 als Funktion des Alters

Der Unterschied zwischen den männlichen und den weiblichen Probanden ist hier nicht sehr groß. Tendenziell sinken die Werte der Frauen zwischen 5 und 10 % stärker als die der Männer, mit einem Tiefstwert nach 6 Stunden.

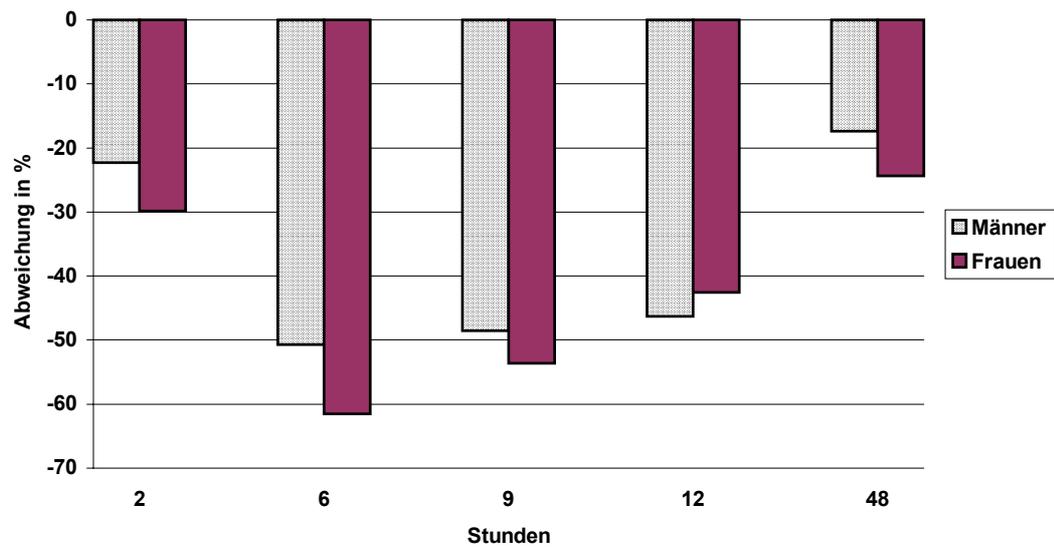


Abbildung 13: Abweichung der PAI-Aktivität in Gruppe 3 als Funktion des Geschlechts

4.5.1.5 PAI-Abweichung bezogen auf Gruppe 2

In Gruppe 2 sinken die PAI-Werte bei allen sehr deutlich, bei der ältesten Gruppe auf - 72 % nach 9 Stunden (Abb. 11). Alle Altersgruppen haben hier ihren tiefsten Wert, wobei die Gruppe der 25-40-Jährigen nach 48 Stunden fast wieder das Ausgangsniveau erreicht, die 60-70-Jährigen erreichen ein Niveau von - 29 %. Die Werte der 40-60-Jährigen sinken in den ersten 6 Stunden am wenigsten ab.

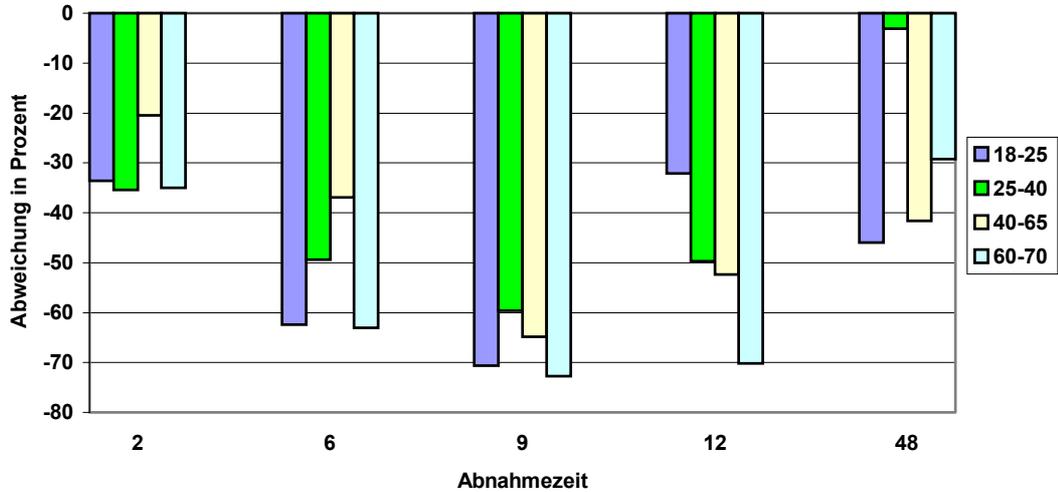


Abbildung 14: Abweichung der PAI-Aktivität in Gruppe 2 als Funktion des Alters

Wie zuvor, sinken die Werte der Frauen etwas stärker als die der Männer, sie erreichen nach 9 Stunden die Tiefstwerte. Das Endniveau liegt etwa 10% niedriger als das der Gruppe 3, und, wie Abb. 14 zeigt, ähnlich wie bei der Kontrollgruppe.

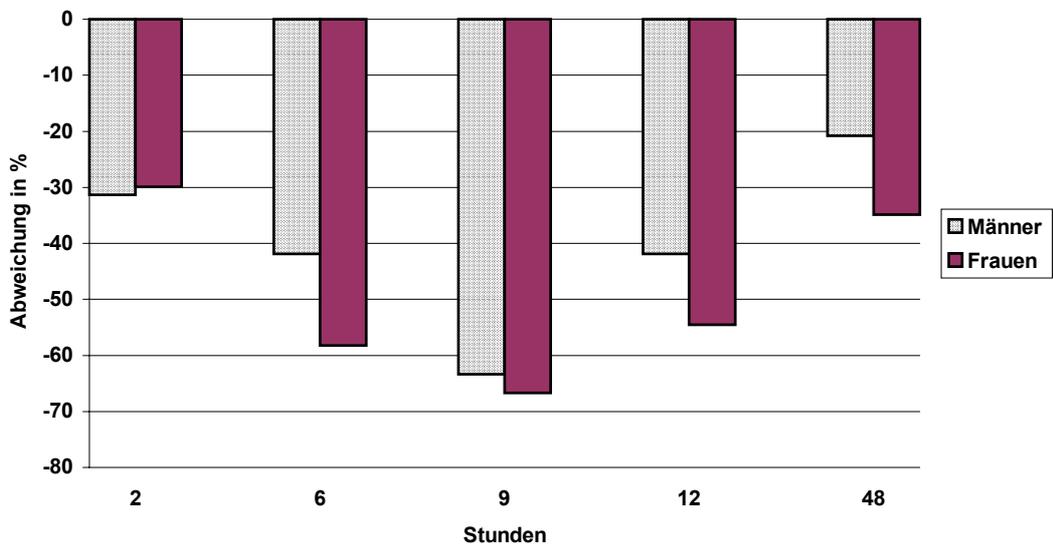


Abbildung 15: Abweichung der PAI-Aktivität in Gruppe 2 als Funktion des Geschlechts

4.5.1.6 PAI-Abweichung bezogen auf Gruppe 1

In Gruppe 1, der Kontrollgruppe, stellt sich nach Abb. 13 ein anderes Bild dar: die Gruppe der jüngsten Probanden zeigt hier die größten Negativ-Abweichungen vom Ausgangswert, mit einem Absinken auf -62% nach 9 Stunden. In der Gruppe der 25-40-Jährigen finden sich die geringsten Verluste im Vergleich, gefolgt von der Gruppe der 60-70-Jährigen. Der Anstieg der 40-65-Jährigen nach 48 Stunden ist auf einen Einzelwert zurückzuführen, der bei $+420\%$ lag, sollte also nicht überbewertet werden.

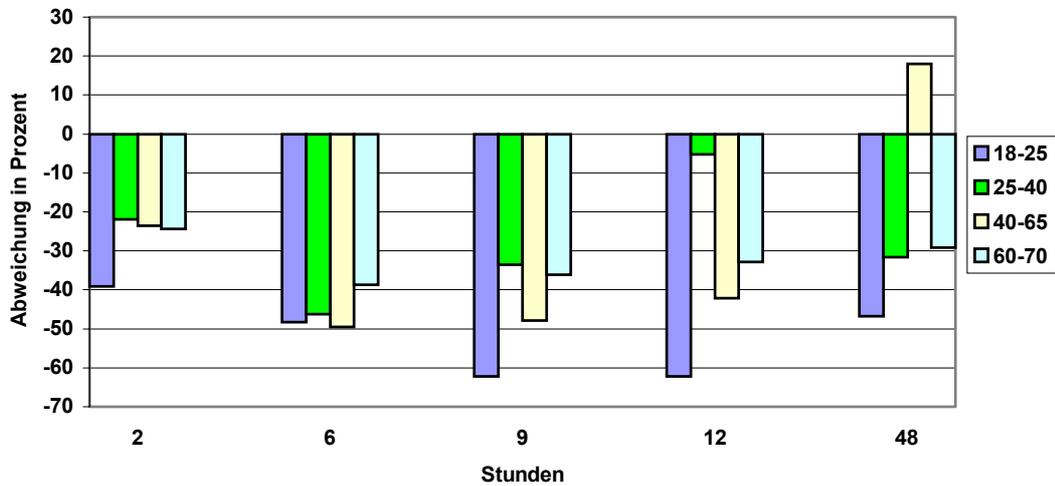


Abbildung 16: Abweichung der PAI-Aktivität in Gruppe 1 als Funktion des Alters

Verglichen mit den beiden anderen Gruppen, sinken die Werte in Gruppe 1 sowohl bei Männern als auch bei Frauen am wenigsten, das niedrigste Niveau wird bei -50% erreicht. Dabei steigen die Werte der Männer nach 48 Stunden deutlicher wieder an.

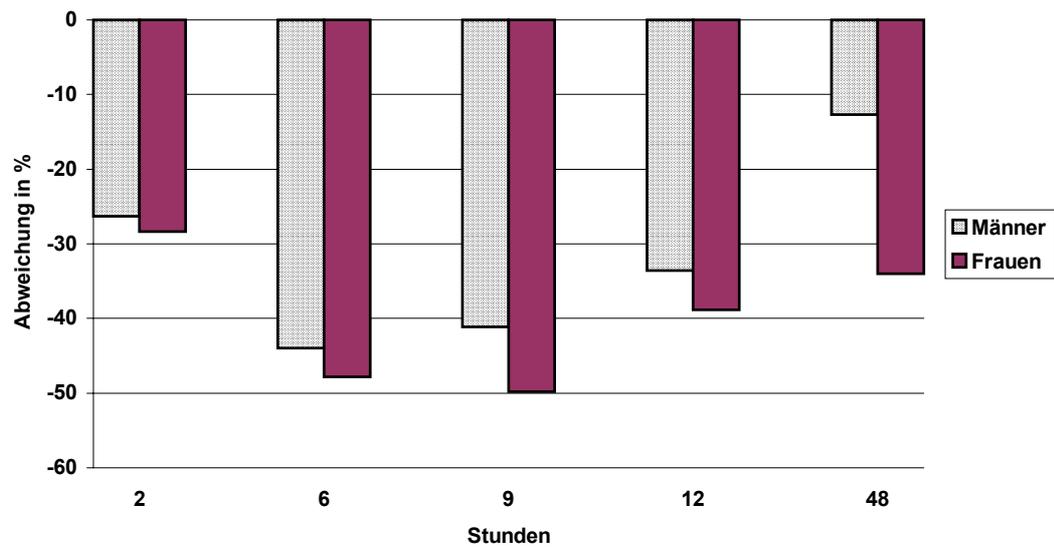


Abbildung 17: Abweichung der PAI-Aktivität in Gruppe 1 als Funktion des Geschlechts

4.5.2 D-Dimere

4.5.2.1 D-Dimere-Konzentration, Abweichung nach Gruppen

Die Tendenz des D-Dimere-Verlaufs ist, wie Abb. 15 zeigt, bei allen Gruppen gleich: nach 2 Stunden sinken die Werte, um danach allmählich anzusteigen. Während in Gruppe 1 und 2 die Konzentration bis 48 Stunden stetig steigt mit dem höchsten Wert in Gruppe 2 (36%), sinkt sie bei Gruppe 3 wieder ab.

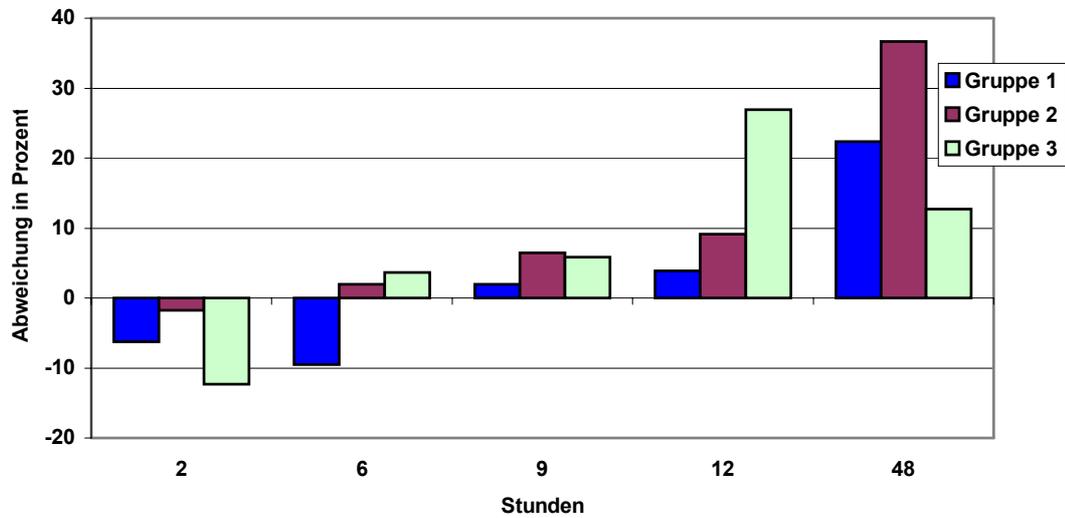


Abbildung 18: Änderung der D-Dimere-Konzentration im Gruppenvergleich

4.5.2.2 D-Dimere, Abweichung nach Alter

Auch bei der Betrachtung der Ergebnisse im Altersvergleich, Abb. 16, zeigt sich die gleiche Tendenz: zunächst leichter Abfall der Konzentration, dann Anstieg mit Maximum bei 12 Stunden. Die Gruppe der 60-70-Jährigen hat hier ihren höchsten Wert von + 48%, nach 48 Stunden liegt die Gruppe der 25-40-Jährigen auf dem Höchstwert von + 43%.

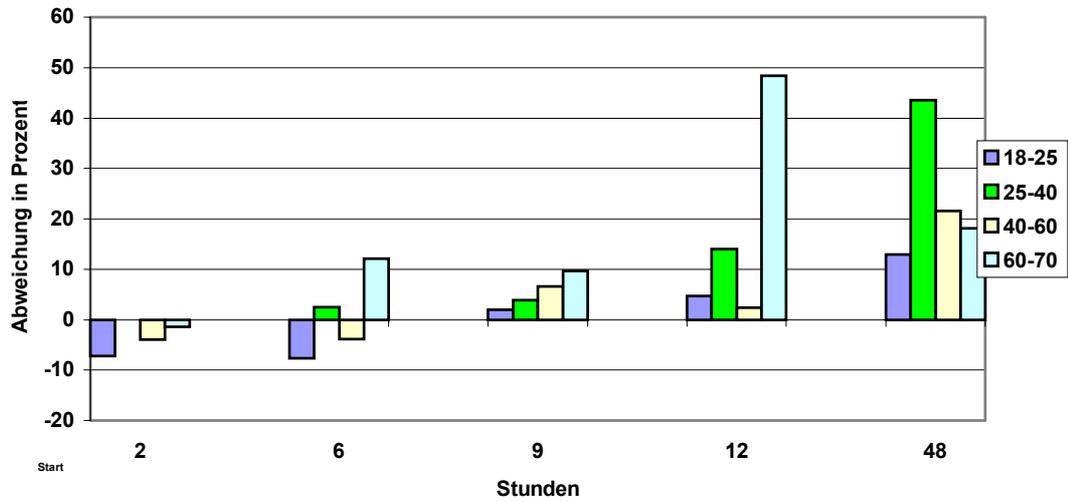


Abbildung 19: Änderung der D-Dimere-Konzentration im Altersvergleich

4.5.2.3 D-Dimere, Abweichung nach Geschlecht

Der Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden ist im Zeitverlauf groß: nach langsamem Abfall zu Beginn steigen die Werte nach 12 Stunden an, bei den Frauen um 18%, bei den Männern nur um fast 5%. Nach 48 Stunden ist der Unterschied auf 15% gestiegen, mit + 30% bei den Frauen (Abb. 17).

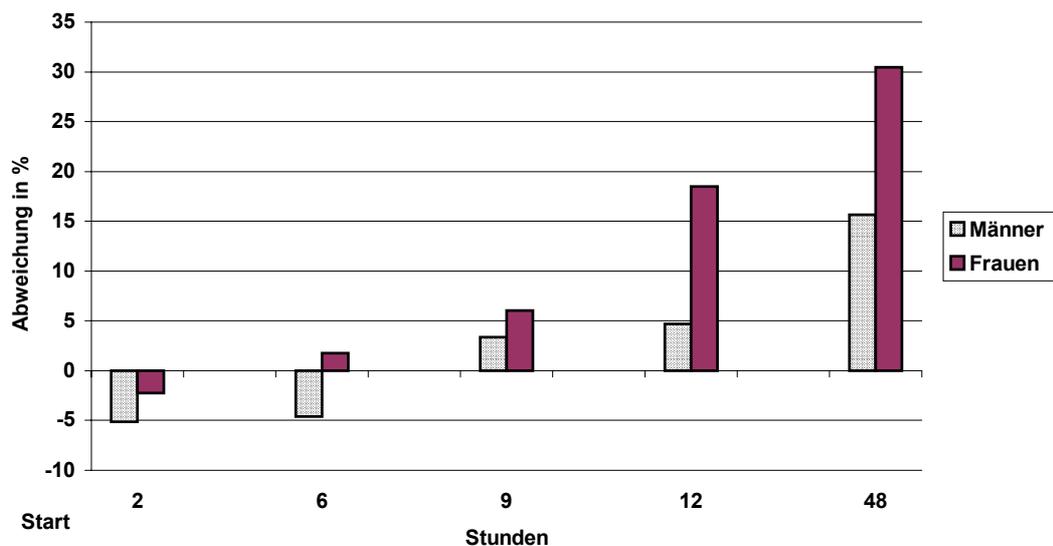


Abbildung 20: Änderung der D-Dimere-Konzentration im Geschlechtervergleich

4.5.2.4 D-Dimere, Änderung in Gruppe 3

Betrachtet man Gruppe 3 separat, so sieht man in Abb. 18 einen deutlichen Unterschied zwischen den Altersgruppen: während die Änderungen der Übrigen nur geringfügig vom Ausgangswert abweichen, steigen die Werte der 60-70-Jährigen stark an, mit einem Maximum von + 130% nach 12 Stunden. Diese hohe Veränderung ist auf einen einzelnen Probanden zurückzuführen. In wie weit dies zu berücksichtigen ist, wird später diskutiert.

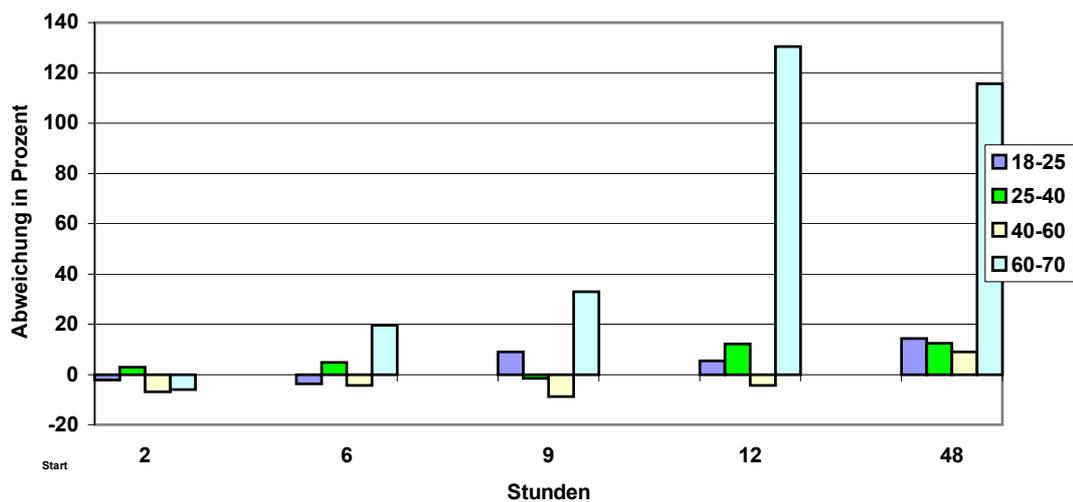


Abbildung 21: Änderung der D-Dimere-Konzentration in Gruppe 3 im Altersvergleich

Auch im Vergleich Männer-Frauen fällt hier der große Unterschied auf: während die Werte der Männer direkt leicht absinken und bei etwa – 6% bleiben, steigen die Werte der Frauen im Laufe von 48 Stunden auf + 45% an. Auch hier ist der Einzelwert einer Probandin verantwortlich. Aufgrund der geringen Probandenzahl wurde er mit berücksichtigt.

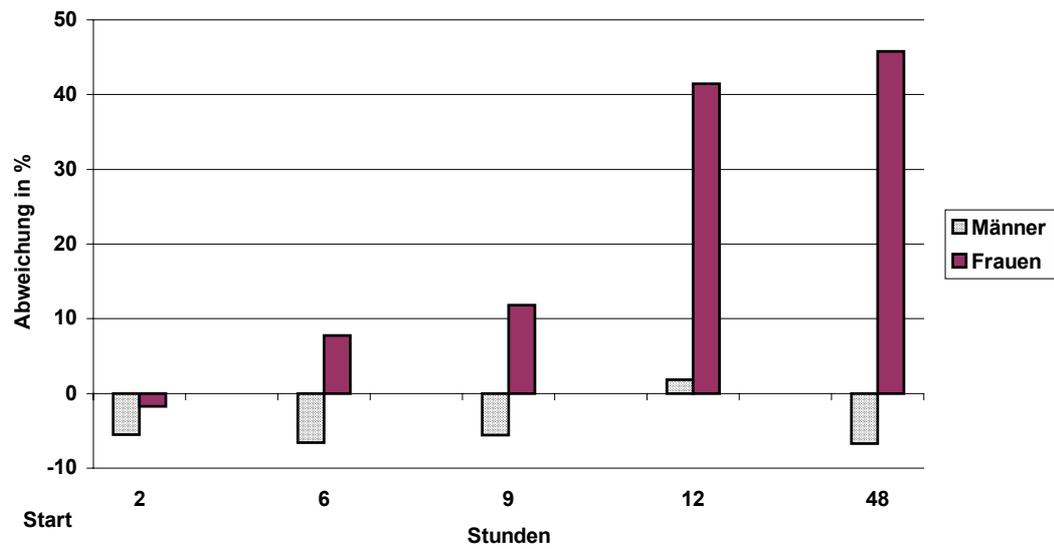


Abbildung 22: Änderung der D-Dimere-Konzentration in Gruppe 3 im Geschlechtervergleich

4.5.2.5 D-Dimere-Änderung in Gruppe 2

Der Altersvergleich in Gruppe 2 (Abb. 23) zeigt zunächst gleichmäßigen geringfügigen Anstieg der Konzentrationen für alle Altersgruppen, nach 48 Stunden steigen die Werte der 25-40-Jährigen jedoch sprunghaft auf + 92% an.

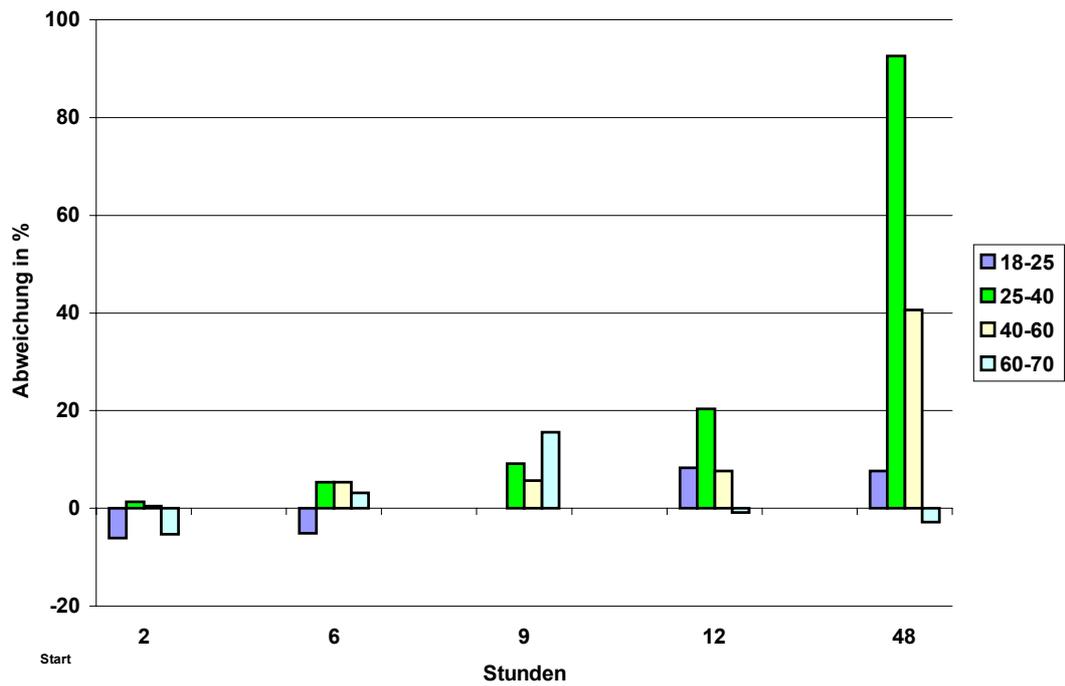


Abbildung 23: Änderung der D-Dimere-Konzentration in Gruppe 2 im Altersvergleich

Die Tendenz ist in dieser Gruppe bei Männern und Frauen gleich: ein Anstieg, der nach 6 Stunden beginnt und nach 48 Stunden für die Frauen bei 48% liegt, für die Männer bei 32%.

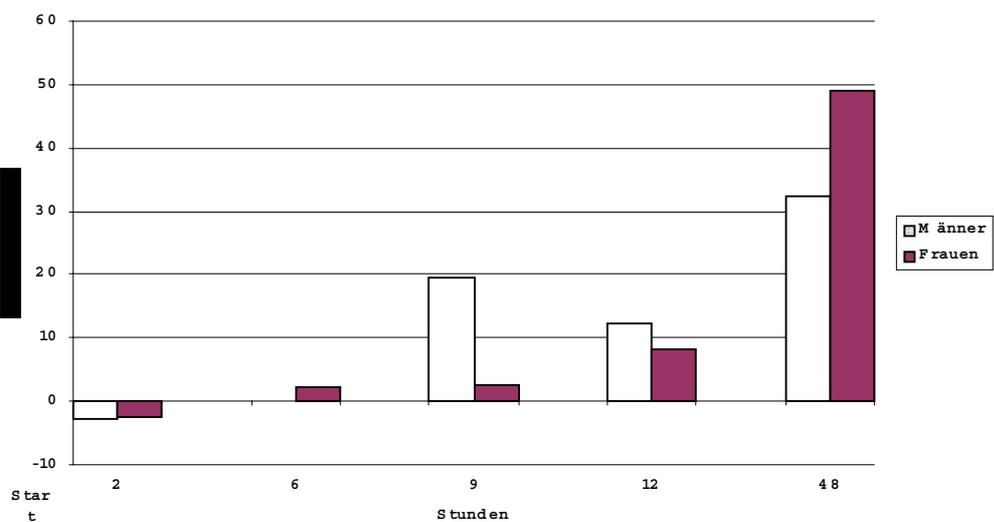


Abbildung 24: Änderung der D-Dimere-Konzentration in Gruppe 2 im Geschlechtervergleich

4.5.2.6 D-Dimere-Änderung in Gruppe 1

In der Kontrollgruppe sinken die Werte zunächst außer bei den 40-60-Jährigen leicht ab, um dann nach 9 Stunden anzusteigen (Abb. 25). Nur in der Gruppe der 18-25-Jährigen bleiben die Konzentrationen unter bzw. auf dem Anfangsniveau. In der Gruppe der 40-60-Jährigen steigen die Werte nach 48 Stunden auf + 52%, bei den 60-70-Jährigen auf + 39%.

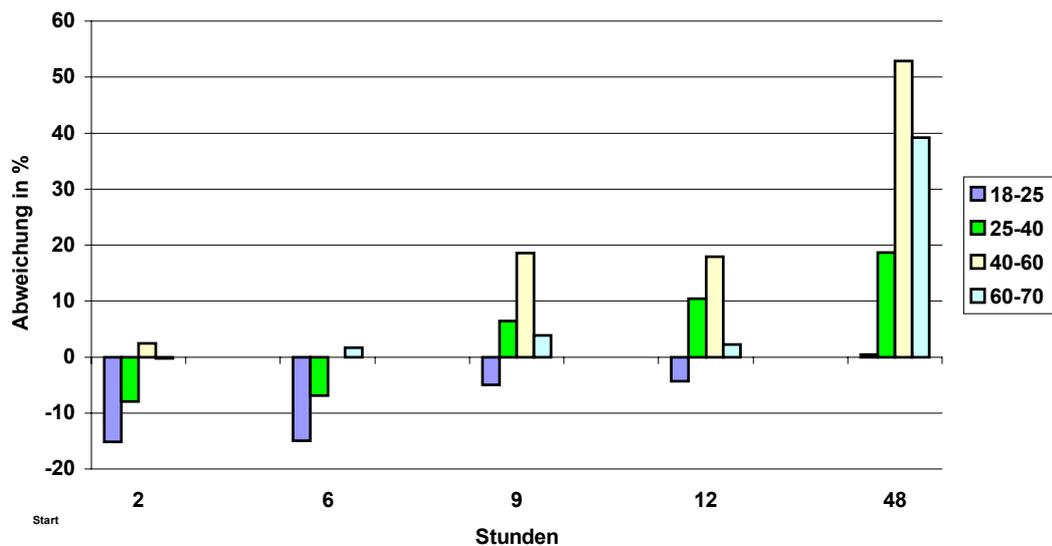


Abbildung 25: Änderung der D-Dimere-Konzentration in Gruppe 1 im Altersvergleich

Vergleicht man das Ergebnis der männlichen und der weiblichen Probanden, so sieht man hier wieder den großen Unterschied im Zeitverlauf: nach einem leichten Absinken beider Werte erfolgt Anstieg nach 9 Stunden bis auf + 50% bei den Frauen, dagegen Einpendeln auf dem Ausgangsniveau bei den Männern (Abb. 26).

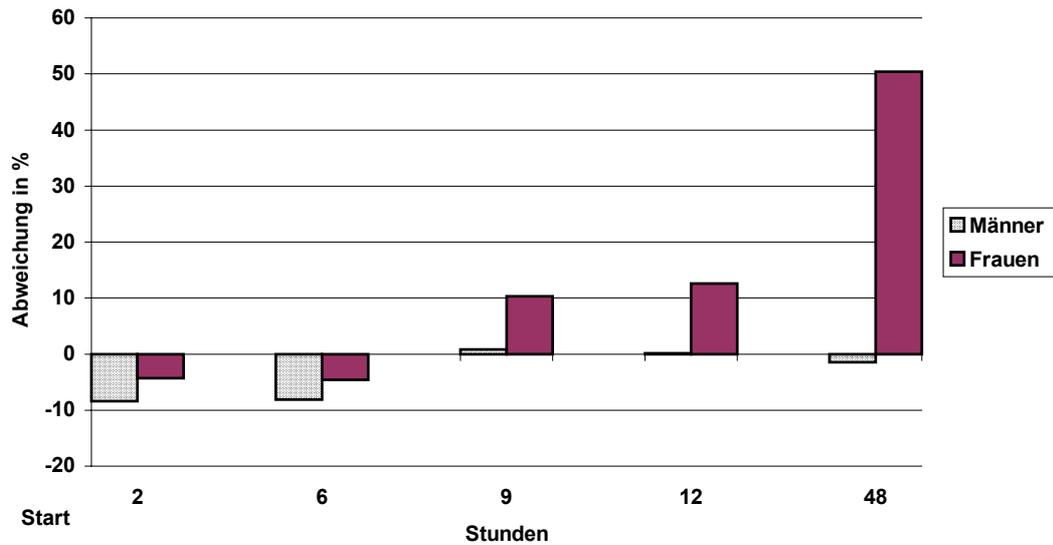


Abbildung 26: Änderung der D-Dimere-Konzentration in Gruppe 1 im Geschlechtervergleich

4.5.2.7 D-Dimere, Änderung ohne Extrem-Werte

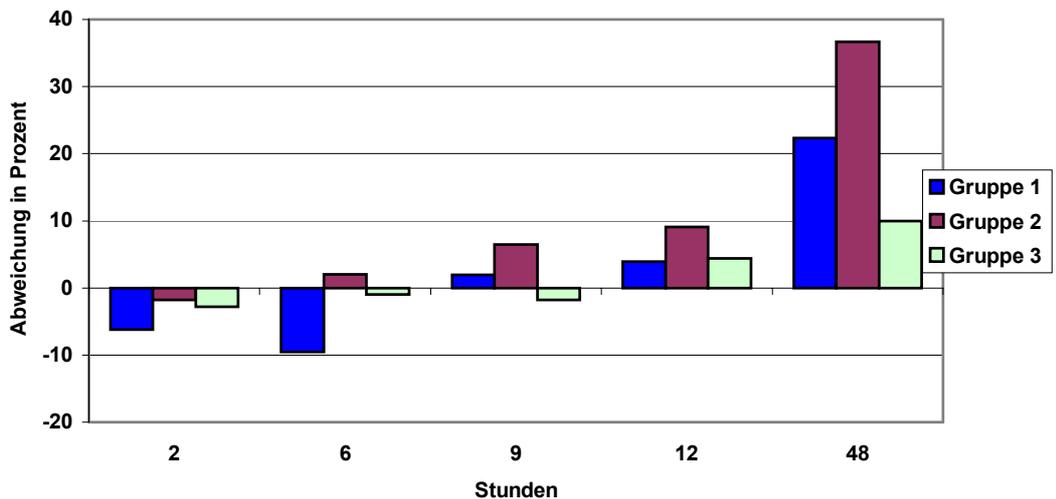


Abb. 27: Änderung der D-Dimere-Konzentration im Gruppenvergleich ohne Extrem-Werte

In der Gesamtbetrachtung der Gruppen ist der Verlauf der Werte der Gruppe 3 jetzt unauffällig (Abb. 27), und im Gegensatz zum Gesamtdatensatz mit leichtem Anstieg

erst nach 48 Stunden. Bei Gruppe 2 ist ein starker Anstieg ebenfalls nach 48 Stunden zu erkennen.

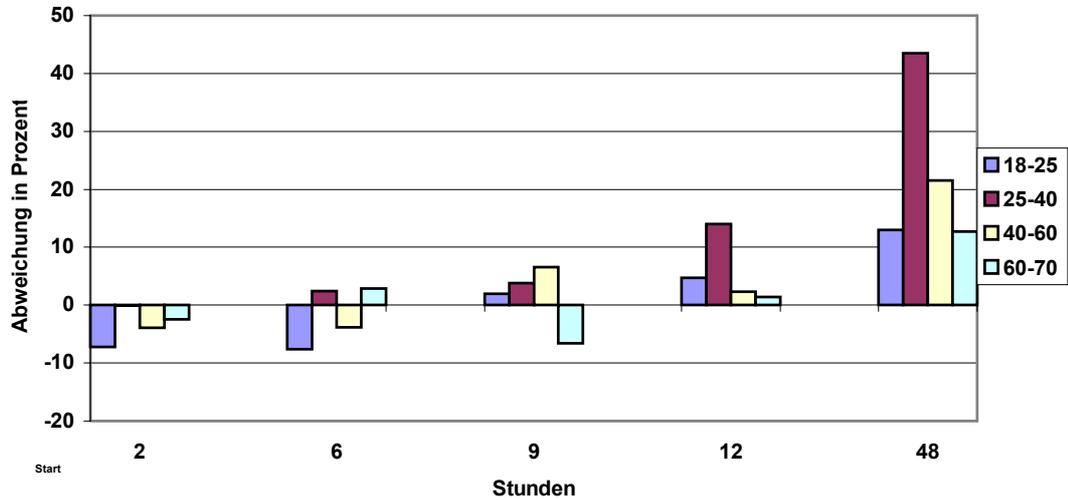


Abb. 28: Änderung der D-Dimere-Konzentration im Altersvergleich ohne Extrem-Werte

In der Gesamtbetrachtung bezogen auf die Altersverteilung bleiben die Werte der 60-70-Jährigen bis zu 12 Stunden nahezu unverändert, um dann leicht anzusteigen.

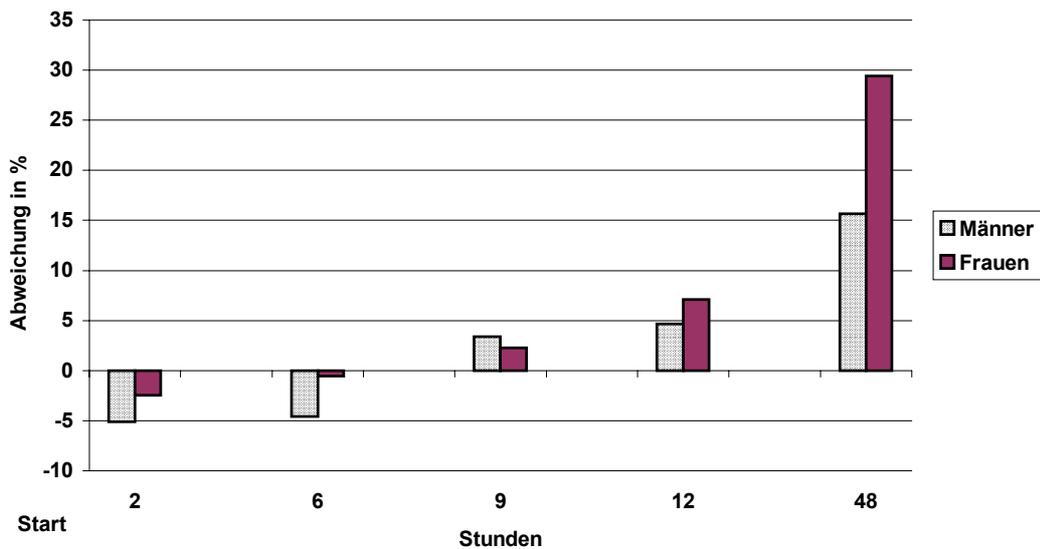


Abb. 29: Änderung der D-Dimere-Konzentration im Geschlechtervergleich ohne Extrem-Werte

In der Ansicht aller Werte im Geschlechtervergleich (Abb. 29) ergeben sich kaum Unterschiede zu der Auswertung mit den Extremdaten.

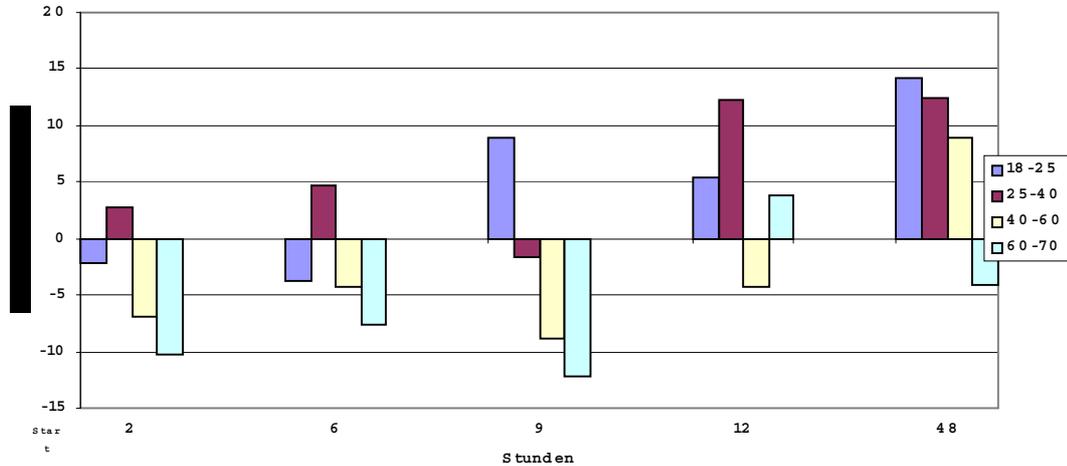


Abb. 30: Änderung der D-Dimere-Konzentration in Gruppe 3 im Altersvergleich ohne Extrem-Werte

Bei der Betrachtung der Gruppe 3 im Altersvergleich sinken nun im Gegensatz zu vorher die Werte der 60-70-Jährigen und bleiben bis zu 9 Stunden etwa 10% unter dem Anfangsniveau, um dann um den Ausgangswert zu pendeln. Die herausragende Gruppe mit ansteigenden Werten ist nun die Gruppe der 18-25-Jährigen.

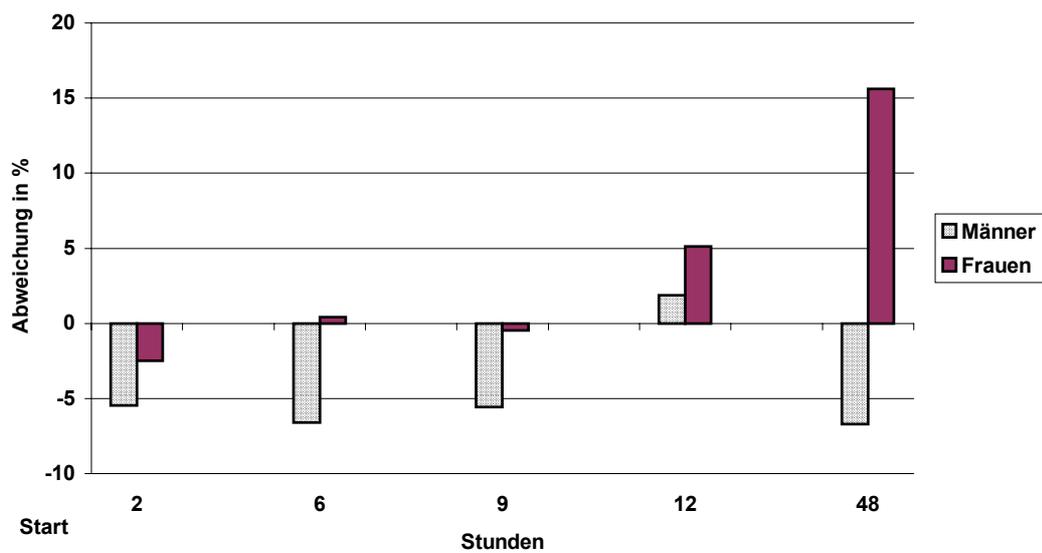


Abb. 31: Änderung der D-Dimere-Konzentration in Gruppe 3 im Geschlechtervergleich ohne Extrem-Werte

Bei der Betrachtung der D-Dimeren-Werte ohne die Extrem-Daten liegen die Werte der Männer und Frauen zunächst ähnlich, die Werte der Frauen steigen aber nun nur noch geringfügig an, beginnend bei 12 Stunden bis zu 48 Stunden bis auf + 15% gegenüber im Gesamtdatensatz auf 45%.

4.5.3 F1-F2

4.5.3.1 F1-F2, Veränderung nach Gruppen

Die Änderung des F1-F2-Wertes verläuft sehr unterschiedlich bezogen auf die 3 Gruppen:

Wie Abb. 32 zeigt, beginnt Gruppe 1 mit einem leichten Absinken der Werte, die aber nach 12 Stunden sprunghaft ansteigen und danach wieder absinken. Die Werte der Gruppe mit APC-Resistenz fallen ebenfalls ab und zwar bis auf - 10% nach 12 Stunden, um anschließend wieder über den Nullwert anzusteigen. Gruppe 3 verhält sich völlig anders: hier steigen die Werte nach 2 Stunden bereits auf + 13% und sinken von da an kontinuierlich ab mit einem Minimum nach 12 Stunden und leichtem Anstieg bis auf 48 Stunden.

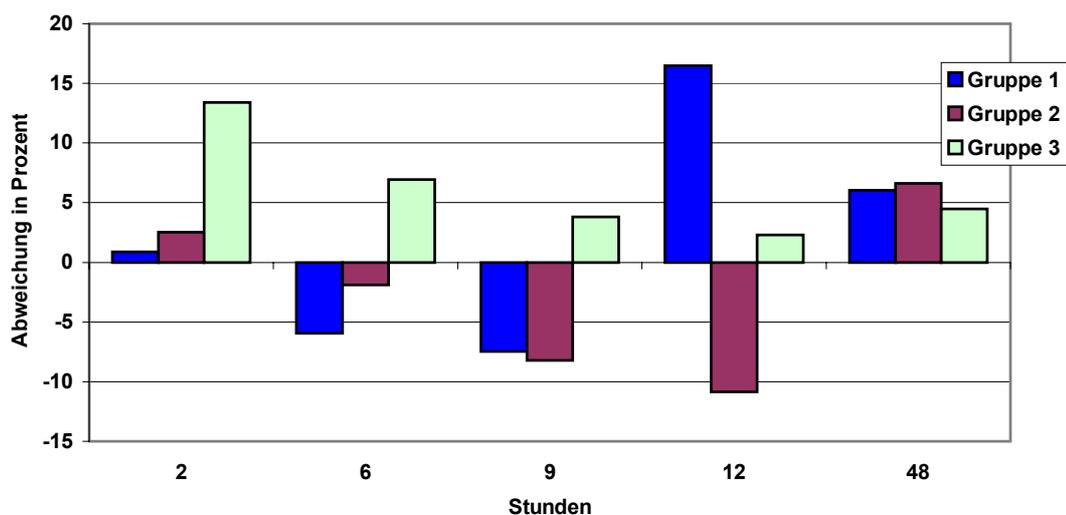


Abbildung 32: Änderung der F1-F2-Konzentration im Gruppenvergleich

4.5.3.2 F1-F2, Veränderung nach Alter

Im Altersvergleich pendeln die Werte im Zeitverlauf um den Ausgangswert mit maximal 7% Abweichung, mit Ausnahme eines starken Anstiegs der 25-40-Jährigen nach 12 Stunden auf 25%, während hier die Werte aller anderen Altersgruppen unter dem Ausgangsniveau liegen.

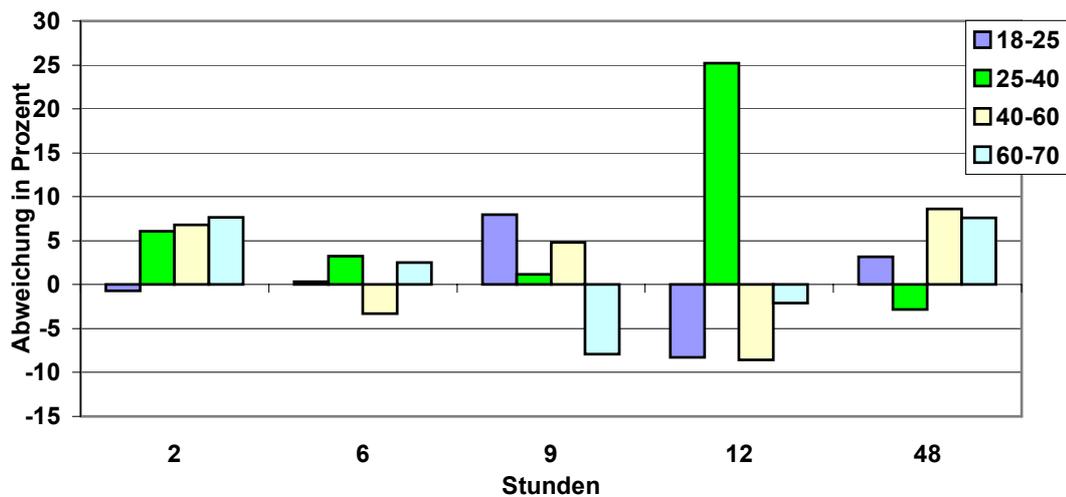


Abbildung 33: Änderung der F1-F2-Konzentration im Altersvergleich

4.5.3.3 F1-F2, Veränderung nach Geschlecht

Einen Unterschied im Ergebnis bringt der Vergleich Männer-Frauen in Abb. 34. Während die Werte der Männer nach 2 Stunden direkt bis auf 15% ansteigen und nach 48 Stunden nahezu auf die Ausgangssituation sinken, sinken die Werte bei den Frauen, bleiben dort im Versuchsverlauf und steigen erst nach 48 Stunden an auf ein Niveau von 10% über dem Ausgangswert.

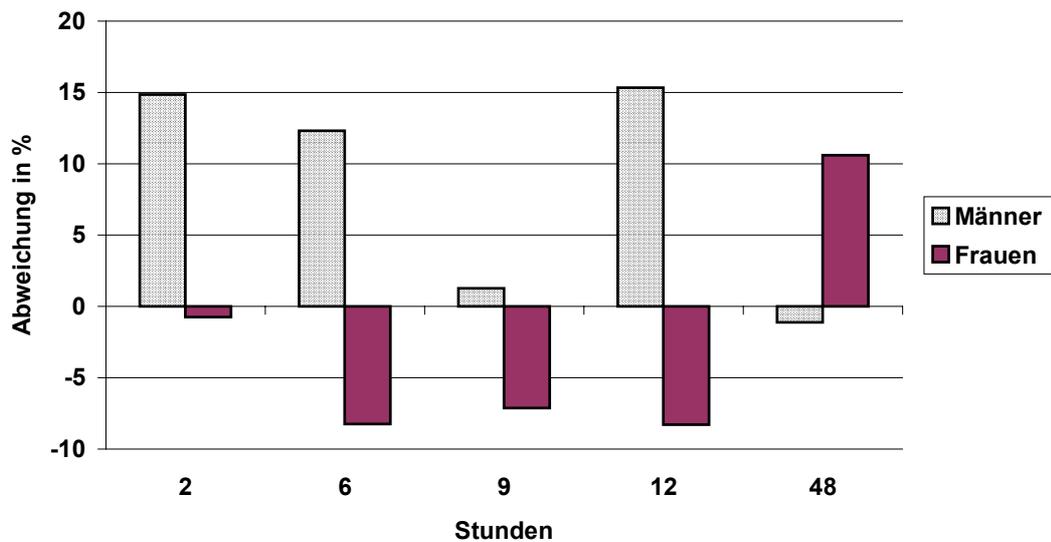


Abbildung 34: Änderung der F1-F2-Konzentration im Geschlechtervergleich

4.5.4 vW-Antigen-Faktor

4.5.4.1 vW-Antigen-Faktor, Veränderung nach Gruppen

Die Änderung der Aktivität des von-Willebrand-Faktors ist je nach Krankheitsvorgeschichte unterschiedlich (Abb. 35). In Gruppe 1 sinken die Werte zunächst, steigen dann leicht an bis auf + 15% nach 48 Stunden. Der Verlauf in Gruppe 2 ist wellenförmig mit einem Maximum nach 6 Stunden von 10% und einem Minimum nach 12 Stunden von – 11%. Bei Gruppe 3 schließlich sinken die Werte nach 2 Stunden, steigen danach an bis auf + 19% nach 48 Stunden.

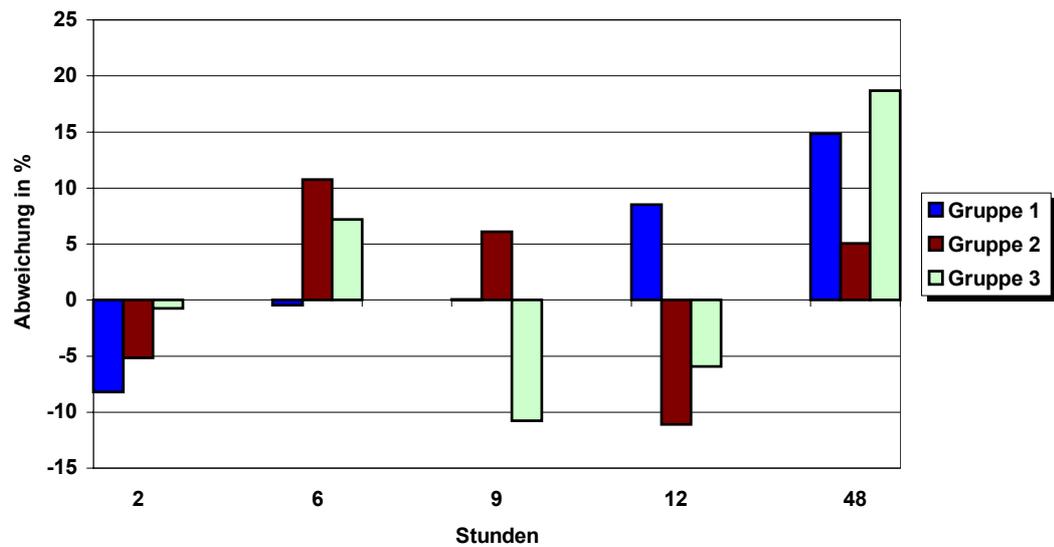


Abbildung 35: Änderung des vW-Antigen-Faktors im Gruppenvergleich

4.5.4.2 vW-Antigen-Faktor, Veränderung nach Alter

Der Altersvergleich zeigt in der Tendenz Einheitlichkeit: die Werte sinken nach 2 Stunden ab, durchlaufen einen Anstieg nach 6 Stunden und verringern sich danach wieder, um nach 48 Stunden erneut anzusteigen. Die Gruppe der 18-25-Jährigen erfährt dabei die stärkste Verminderung von – 15% nach 12 Stunden, die Gruppe der 25-60-Jährigen erreicht nach 48 Stunden die höchsten Zunahmen von 26%. Die 60-70-Jährigen erfahren die geringste Abweichung vom Ausgangsniveau (Abb. 36).

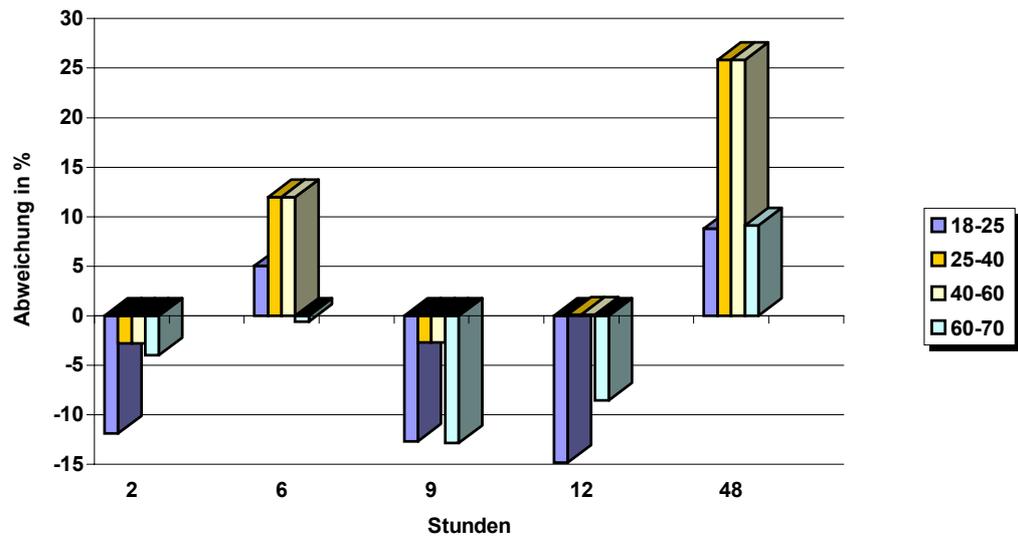


Abbildung 36: Änderung des vW-Antigen-Faktors im Altersvergleich

4.5.4.3 vW-Antigen-Faktor, Veränderung nach Geschlecht

Im Vergleich Männer-Frauen ist ein Unterschied im Verlauf der Faktor-Werte zu erkennen. Während die Werte der Männer sinken bis auf -12% nach 12 Stunden und danach auf 8% über den Ausgangswerten ansteigen, steigen die Werte der Frauen nach 6 Stunden an, sinken danach erneut und steigen nach 48 Stunden auf $+19\%$ an.

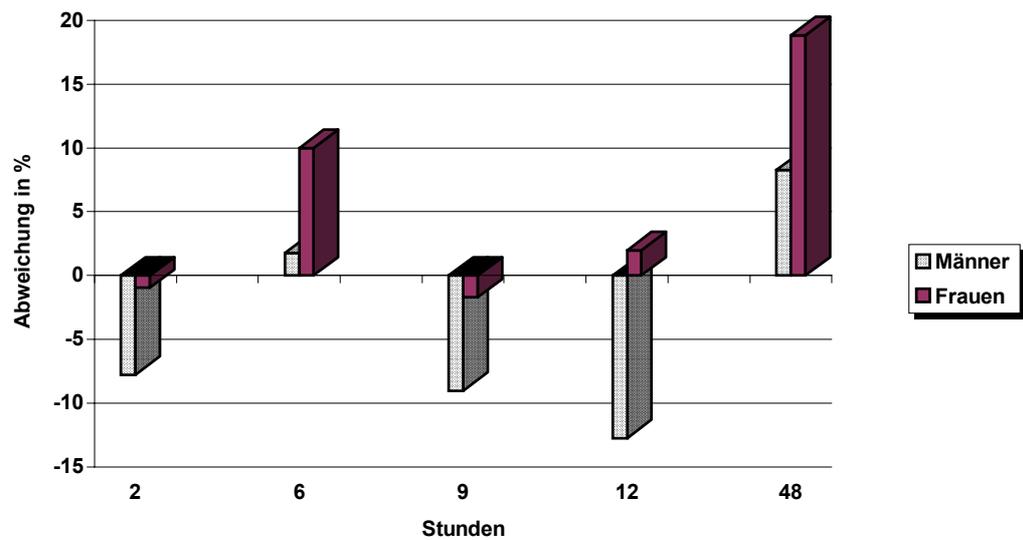


Abbildung 37: Änderung des vW-Antigen-Faktors im Geschlechtervergleich

4.5.4.4 vW-Antigen-Faktor in Gruppe 3

Bezogen auf Gruppe 3 ist die Tendenz der Abweichung in allen Altersgruppen gleich, wie Abb. 38 zeigt: leichter Anstieg nach 6 Stunden, stärkerer Abfall nach 9 Stunden und Maximalwert nach 48 Stunden. Nach 9 Stunden hat die Gruppe der Jüngsten die niedrigsten Werte mit – 22% Abweichung, nach 48 Stunden erreichen die 60-70-Jährigen das Maximum mit + 25%.

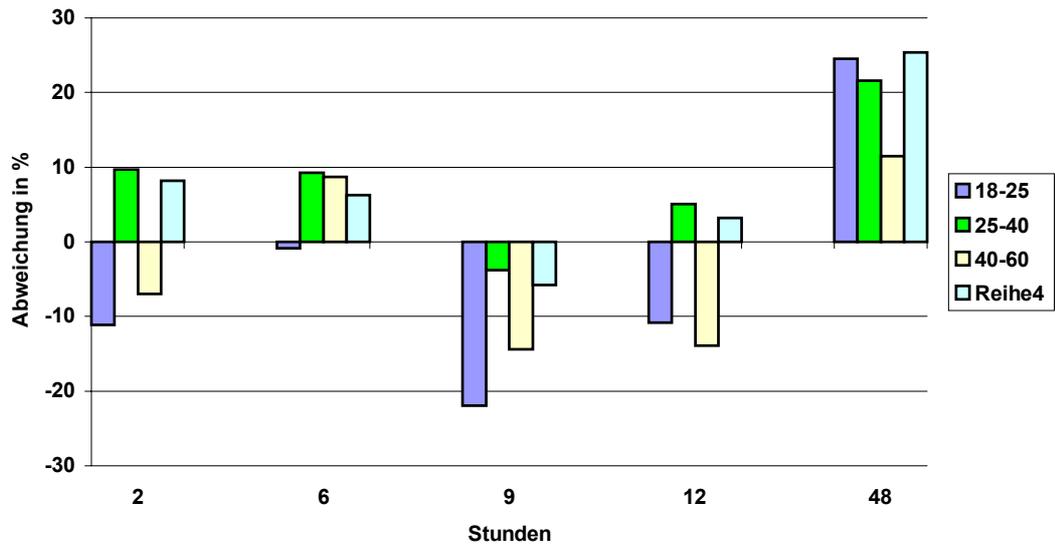


Abbildung 38: Änderung des vW-Antigen-Faktors in Gruppe 3 im Altersvergleich

In Gruppe 3 steigen die Werte der Männer zunächst an, sinken nach 9 Stunden ab um nach 48 Stunden auf 27% über dem Ausgangsniveau anzusteigen. Die Werte der Frauen sinken auf ein Minimum nach 9 Stunden von – 14% und steigen bis 48 Stunden auf + 11% an.

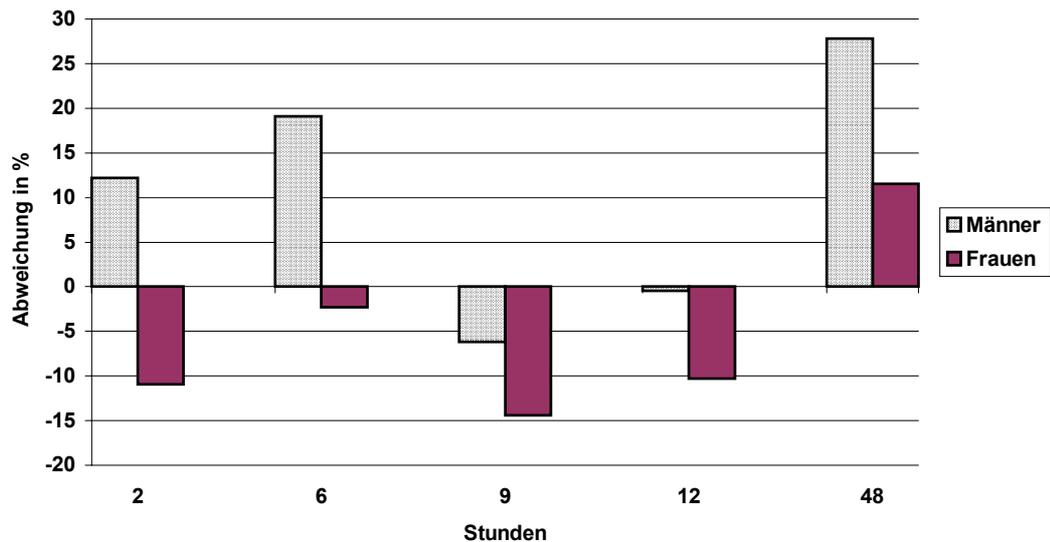


Abbildung 39: Änderung des vW-Antigen-Faktors in Gruppe 3 im Geschlechtervergleich

4.5.4.5 vW-Faktor Antigen in Gruppe 2

Bezogen auf das Alter, stellt sich der Verlauf der vW-Faktor-Abweichung in Gruppe 2 wie folgt dar: starker Anstieg nach 6 Stunden, insbesondere bei der Gruppe der 18-25-Jährigen auf 20%, danach Absinken auf ein Minimum nach 12 Stunden von – 20% bei den 18-25-Jährigen und den 60-70-Jährigen. In der Erholungsphase steigen die Werte wieder an, bei der Gruppe der 45-60-Jährigen wird ein starker Anstieg auf + 25% verzeichnet (Abb. 40).

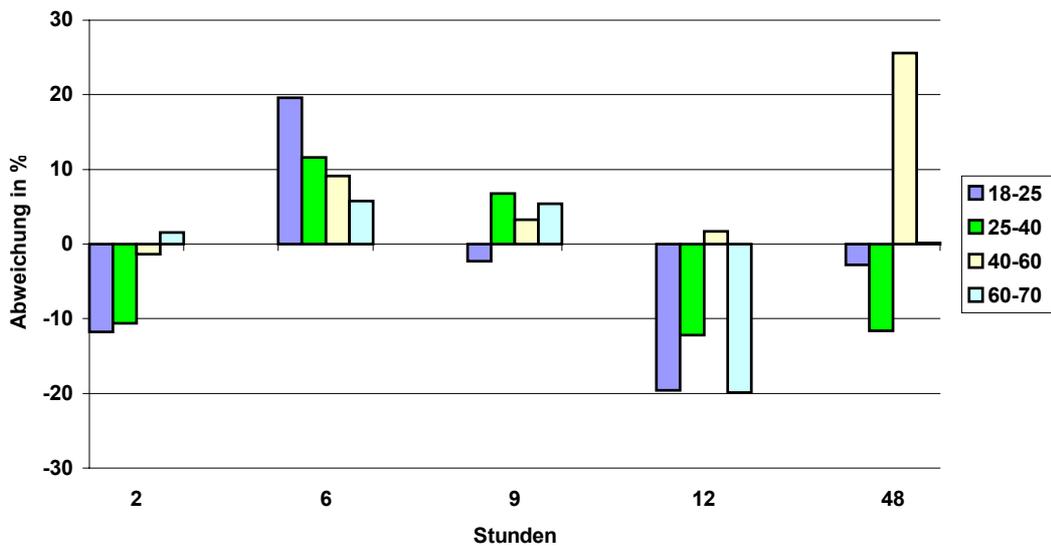


Abbildung 40: Änderung des vW-Antigen-Faktors in Gruppe 2 im Altersvergleich

Für Männer wie auch Frauen steigen die Werte in Gruppe 2 zunächst nach 6 Stunden an, sinken dann bis 12 Stunden ab mit einem Minimum bei den weiblichen Probanden von – 19% und steigen bis 48 Stunden auf gleichermaßen etwa + 10% an.

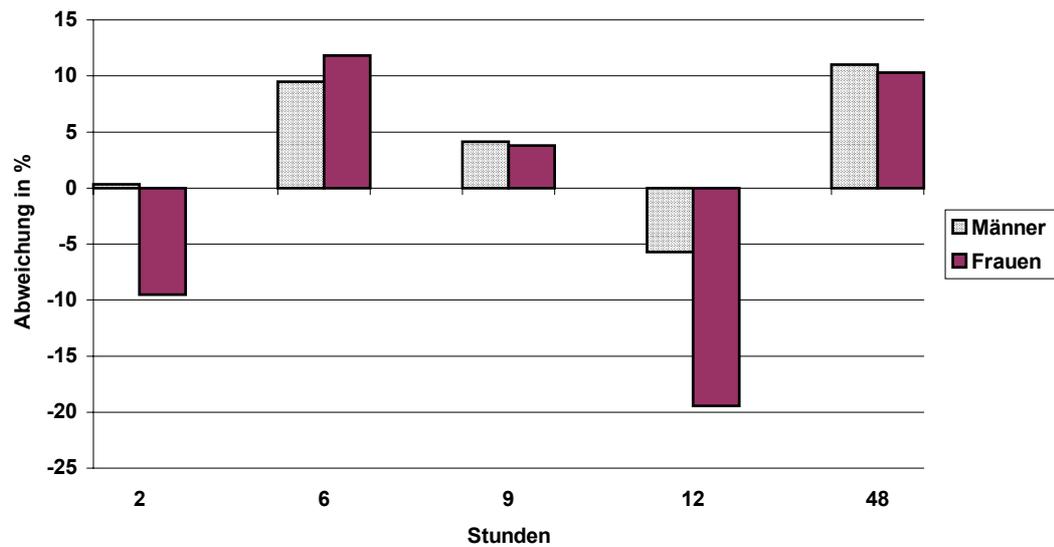


Abbildung 41: Änderung des vW-Antigen-Faktors in Gruppe 2 im Geschlechtervergleich

4.5.4.6 vW-Faktor Antigen in Gruppe 1

Unter den Gesunden zeigt die Gruppe der 40-60-Jährigen ein anderes Verhalten als die übrigen Altersgruppen, wie Abb. 42 zeigt: während bei den übrigen Probanden die Werte sinken, steigen die der 40-60-Jährigen an bis zum Maximalwert nach 48 Stunden von + 51%. Die Werte der 60-70-Jährigen erreichen ein Minimum nach 9 Stunden und steigen danach leicht wieder an, bleiben aber unter dem Ausgangsniveau.

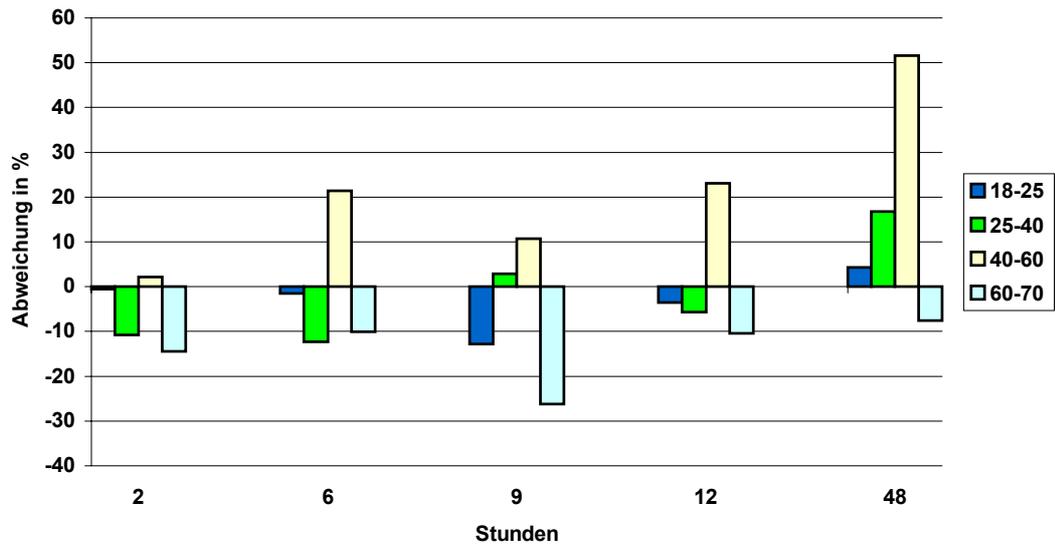


Abbildung 42: Änderung des vW-Antigen-Faktors in Gruppe 1 im Altersvergleich

Das Bild der weiblichen Probanden ist in der Kontrollgruppe verschieden von dem der männlichen: die Werte der Männer steigen nach anfänglichem Absinken allmählich an bis zu einem Maximalwert nach 48 Stunden von + 17%. Die Werte der Frauen dagegen sinken über 12 Stunden ab mit einem Tiefstwert nach 9 Stunden und steigen nach Abschluss der Versuchszeit wieder an.

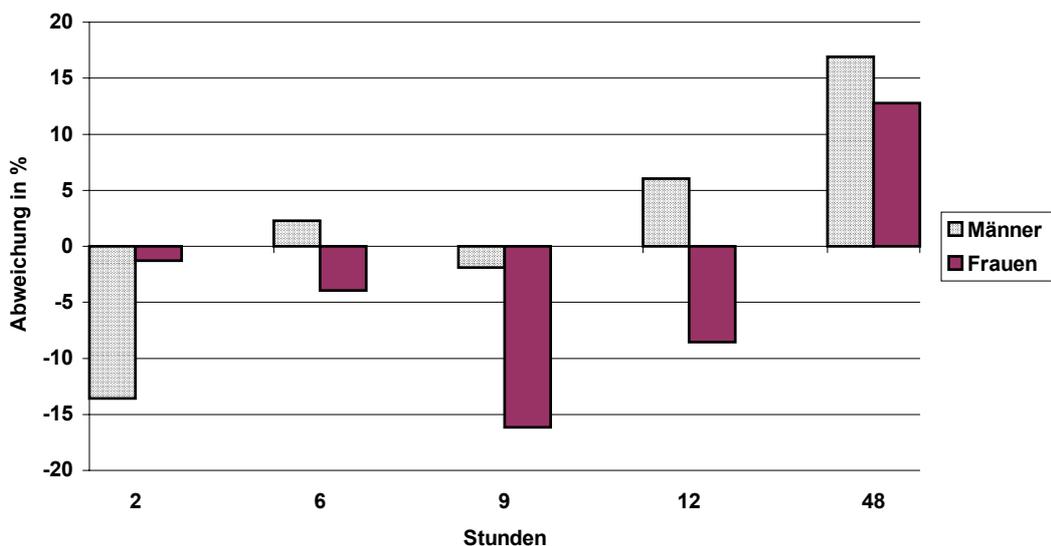


Abbildung 43: Änderung des vW-Antigen-Faktors in Gruppe 1 im Geschlechtervergleich

4.5.5 Auswertung der Daten des Embolie-Patienten

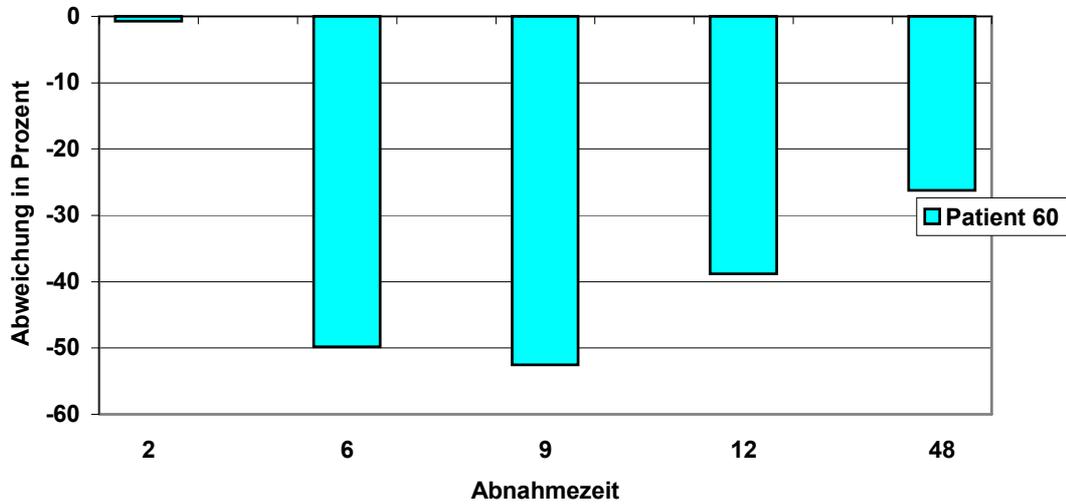


Abb. 44: PAI-Werte des Embolie-Patienten

Obwohl dieser Patient nachweislich eine Lungenembolie erlitt, korreliert der PAI-Spiegel nicht mit diesem Befund. Die Tendenz ist ähnlich wie die der übrigen männlichen Gruppe 3-Patienten, mit starkem Absinken zwischen 6 und 12 Stunden.

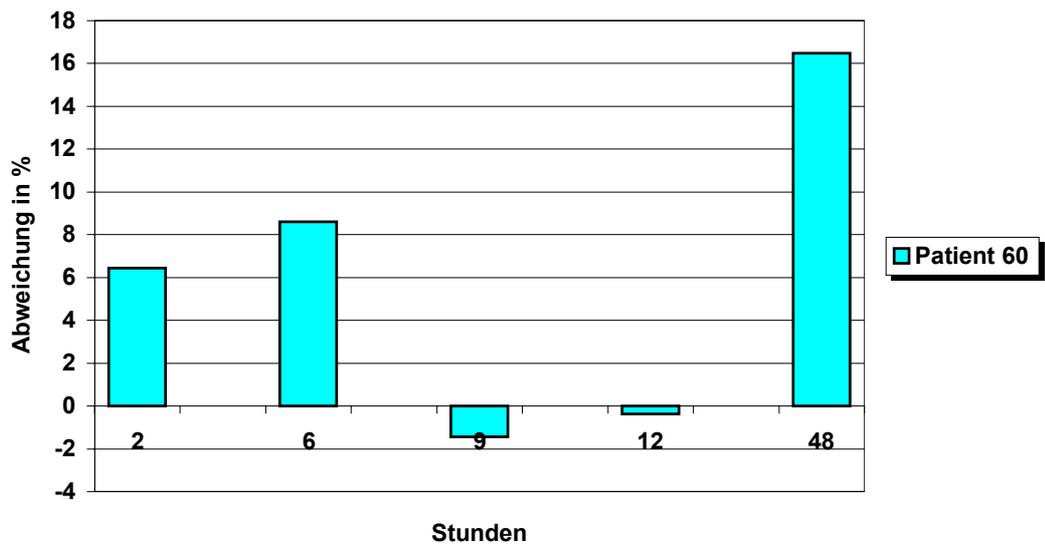


Abb. 45: vW-Antigen-Werte des Embolie-Patienten

Beim Verlauf der vW-Antigen-Werte ist die Tendenz ähnlich wie bei den übrigen Probanden der Gruppe: leichter Anstieg, Absinken und erneuter Anstieg, hier mit etwa 16% nach 48 Stunden allerdings weniger als bei den übrigen männlichen Probanden.

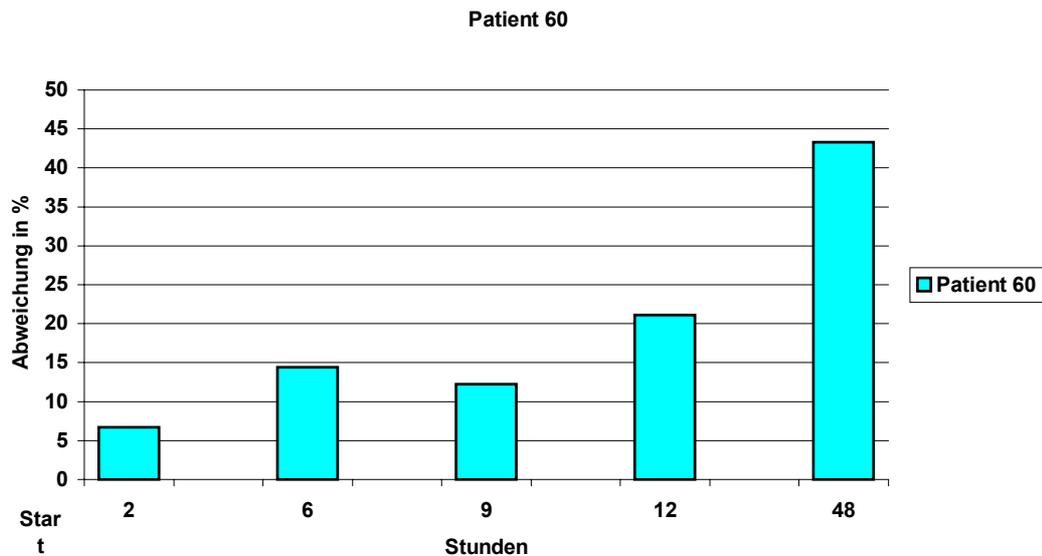


Abb. 46: D-Dimere-Konzentration des Embolie-Patienten

Im Gegensatz zu den Werten der übrigen männlichen Probanden der Gruppe 3, wobei die D-Dimeren-Konzentration über den gesamten Versuchsverlauf annähernd gleich bleiben, steigen die Werte bei diesem Patienten stetig und nach 48 Stunden stark (43%) an.

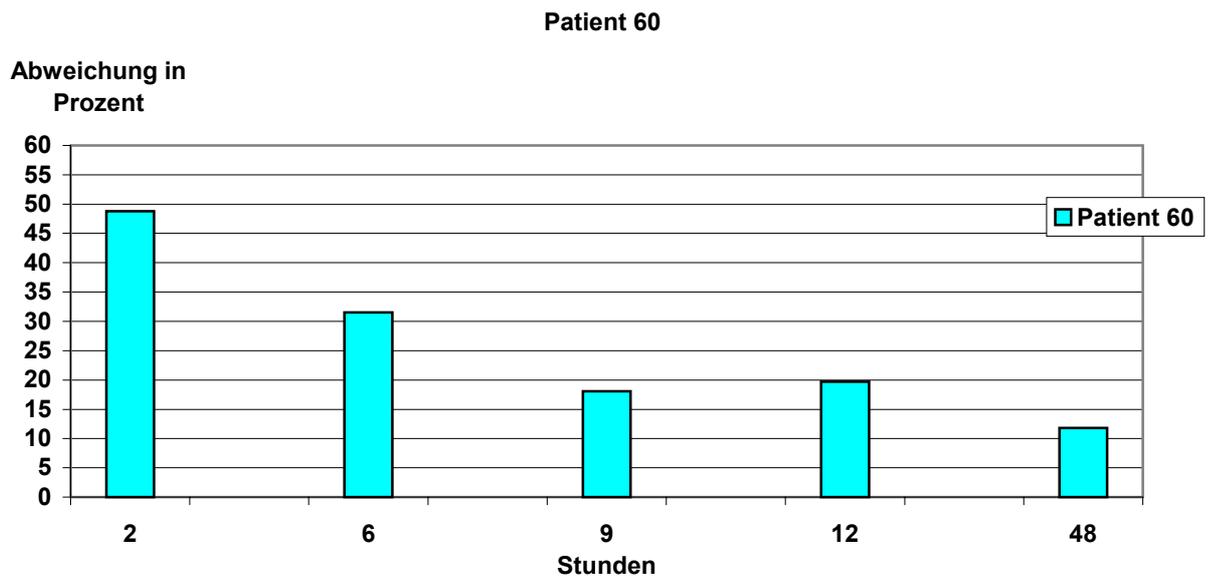


Abb. 47: Prothrombin-Fragment-Werte des Embolie-Patienten

Die F1-F2-Werte steigen bei dem Embolie-Patienten bereits nach 2 Stunden sprunghaft an auf nahezu 50%, um dann kontinuierlich abzusinken, aber nach 48 Stunden noch nicht das Ausgangsniveau erreicht zu haben. Bei den übrigen männlichen Probanden der Gruppe 3 steigen die Werte nicht höher als um 15% und sinken nach 48 Stunden wieder auf das Ausgangsniveau.

5 Diskussion

Um die Ergebnisse zu diskutieren und Korrelationen zu erkennen, wurden die Medianverläufe der Messwerte über die Versuchszeit ermittelt und eine statistische Bewertung vorgenommen. Dabei wurden zunächst die Gruppen verglichen. Da aber die Altersverteilung wie auch die Aufteilung Männer/Frauen in den Gruppen unterschiedlich war, wurde die Auswertung auch alters- bzw. geschlechtsbezogen durchgeführt. Die Mediane innerhalb der jeweiligen Standard-Abweichungen, berechnet nach der einfaktoriellen Varianzanalyse, geben einen Eindruck der tatsächlichen Signifikanz der Parameteränderungen.

5.1 PAI

Bezüglich der drei Gruppen (Abb. 48) zeigt der Medianverlauf die gleiche Tendenz. Interessant ist das Absinken bis zu 6 Stunden und danach Ansteigen, allerdings wird das Ausgangsniveau in keinem Fall erreicht. Alle Werte liegen innerhalb der Fehlergrenzen. Die Unterschiede zum Anfangswert zeigen nach 6 und 9 Stunden eine deutliche Tendenz sind aber nicht signifikant: $p=0,074$ bzw. $p=0,06$. Betrachtet man die Ergebnisse für Männer und Frauen getrennt, so findet man leichte Unterschiede: während bei der gesunden Gruppe die Werte der Männer höher liegen als die der Frauen (Abb. 49), ist das Niveau in den anderen beiden Gruppen vergleichbar. Einen größeren Unterschied zeigt die Gruppe 3 in Abb. 47: die PAI-Werte liegen insgesamt höher als in der Kontrollgruppe, sinken bei den Frauen mehr ab im Zeitverlauf und steigen bei den Männern leicht, aber unsignifikant an. Auch der Altersvergleich (Abb. 52-54) zeigt die gleiche Tendenz mit einem Absinken um 6 bis 9 Stunden und erneutem Ansteigen ab 12 Stunden, hier unterscheidet sich die Gruppe der 60-70-Jährigen jedoch deutlich in Gruppe 3: die Werte liegen insgesamt zu Beginn deutlich oberhalb des Referenzbereichs und höher als bei den anderen Altersgruppen. Die Änderungen gegenüber dem Ausgangswert sind allerdings auch hier mit $p=0,155$ nicht signifikant.

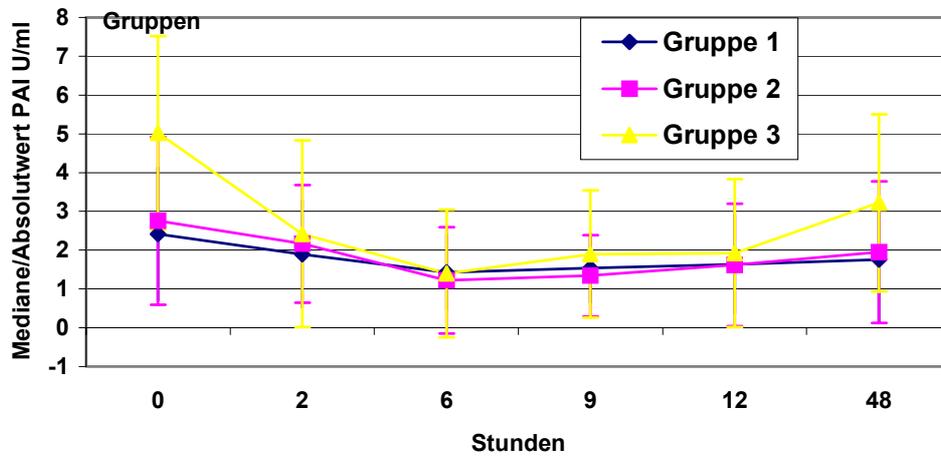


Abbildung 48: Median-Verlauf der PAI-Gruppenwerte

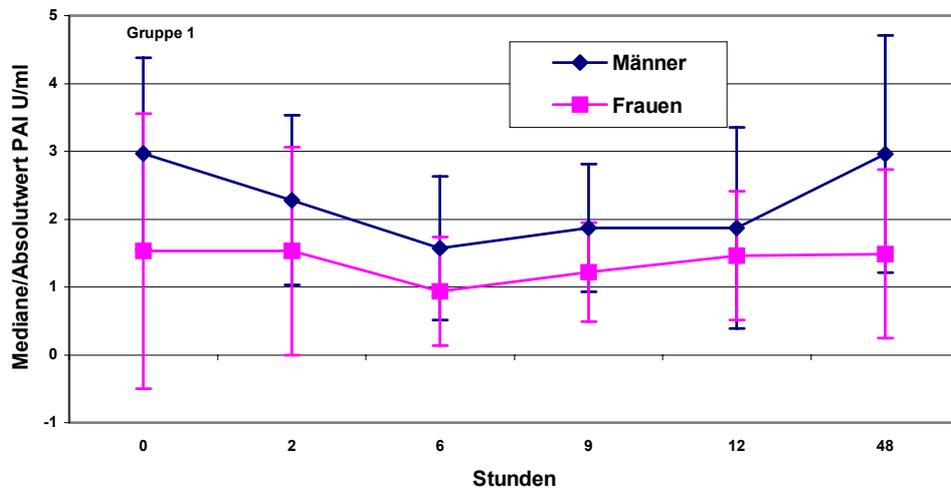


Abbildung 49: Medianverläufe der PAI-Konzentration im Geschlechtervergleich (1)

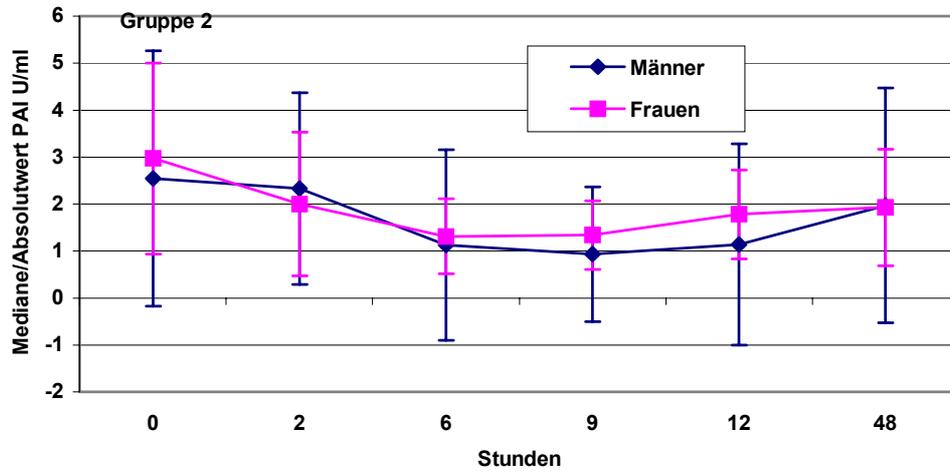


Abbildung 50: Medianverläufe der PAI-Konzentration im Geschlechtervergleich (2)

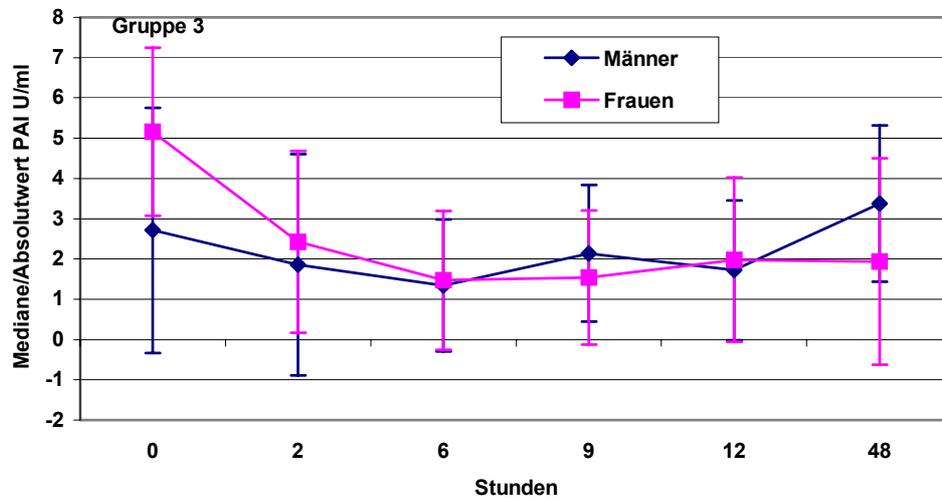


Abbildung 51: Medianverläufe der PAI-Konzentration im Geschlechtervergleich (3)

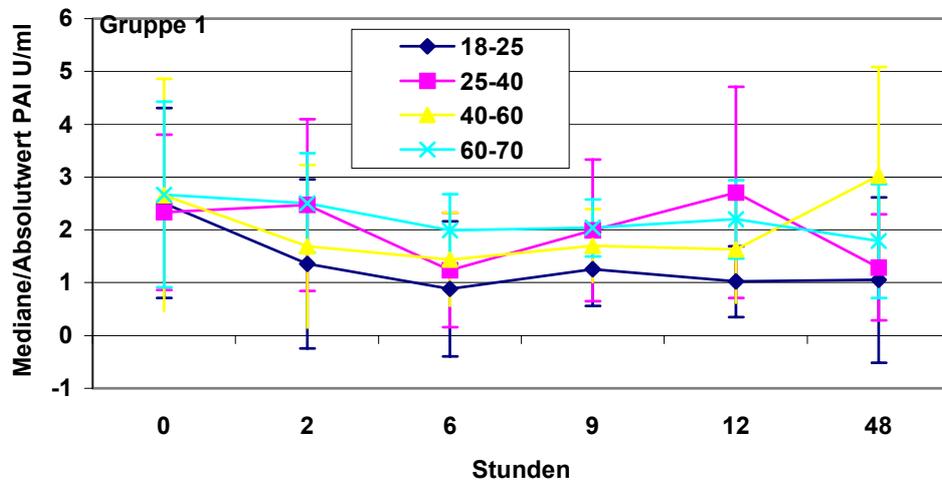


Abbildung 52: Medianverläufe der PAI-Konzentration im Altersvergleich (1)

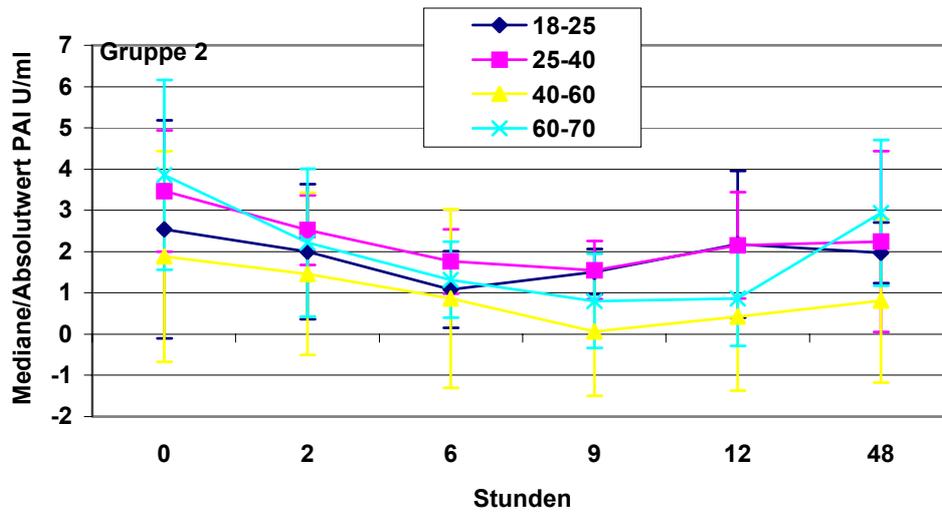


Abbildung 53: Medianverläufe der PAI-Konzentration im Altersvergleich (2)

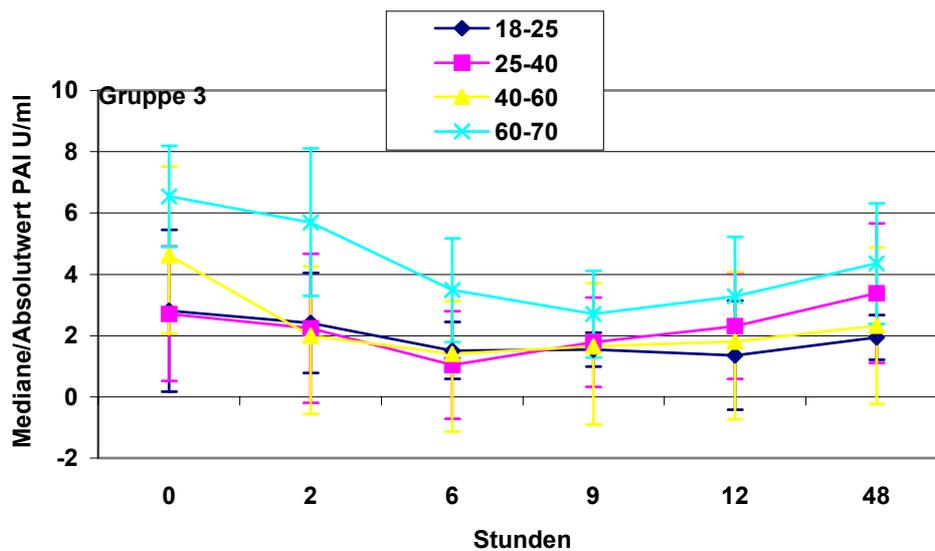


Abbildung 54: Medianverläufe der PAI-Konzentration im Altersvergleich (3)

Aufgrund der hohen Standardabweichungen sind in allen Betrachtungen Gruppenunterschiede nicht signifikant. Eine Herabsetzung der Fibrinolyse infolge eines erhöhten PAI-Spiegels im Verlauf des Langstreckenfluges kann nicht verzeichnet werden, sondern innerhalb der ersten 6 Stunden sogar das Gegenteil, ein Abfall der PAI-Aktivität unabhängig von der Risikogruppe der Probanden. Möglicherweise liegt hier aber ein Zusammenhang mit dem Luftdruck vor: Insbesondere die Gruppe der Thrombosevorbelasteten reagiert auf die Zeit zwischen 6 und 12 Stunden, und dabei insbesondere die 60-70-Jährigen. In dieser Zeit wurde der Luftdruck erneut abgesenkt. Das könnte eine besondere Sensibilität dieser Gruppe für die Flug-Spezifität bedeuten, die sich allerdings nicht in erhöhter Thromboseneigung, sondern verstärkter Fibrinolyse niederschlägt. Ob hier tatsächlich eine Korrelation existiert, könnte u.a. durch die Auswertung der Thrombozytenzahl und des Plasminogens geklärt werden.

Derartige Tendenzen der PAI-Aktivität wurden von anderen Studien bisher nicht gefunden. Landgraf [18], der allerdings nur gesunde Probanden untersuchte, konnte dort entgegen der Hypothese keine signifikante Erhöhung der PAI-Aktivität finden. In den Untersuchungen von Schobersberger et al. zur ECS-2001-Studie wurde leicht erhöhte Koagulabilität aufgrund gesteigener PAI-Werte bei 20 Probanden unabhängig von der zugehörigen Risikogruppe gefunden [24].

5.2 D-Dimere

Die Auswertung der D-Dimere-Konzentration im Gruppenvergleich ergibt einen leichten Anstieg der Mediane bis 48 Stunden, der jedoch nicht signifikant ist ($p=0,64$). Alle Werte liegen innerhalb des Referenzbereichs. Ein tendenzieller Hinweis auf eine erhöhte Blutgerinnungsaktivität im Verlauf eines Langstreckenflugs findet sich bei den weiblichen Probanden, wie die Abbildungen 56 bis 58 zeigen. Auch hier sind die Standardabweichungen sehr hoch. Ein tendenzieller jedoch nicht signifikanter Unterschied ist nach 12 Stunden in der Kontrollgruppe zu erkennen ($p=0,057$), wobei die Werte der Frauen nach 48 Stunden deutlich ansteigen. In der Gruppe 3 (Abb. 58) steigen die Werte nach 48 Stunden signifikant bei den Frauen, mit einem signifikanten Unterschied zu den Männern von $p=0,03$. Im Vergleich der Altersgruppen ist keine signifikante Änderung zu erkennen.

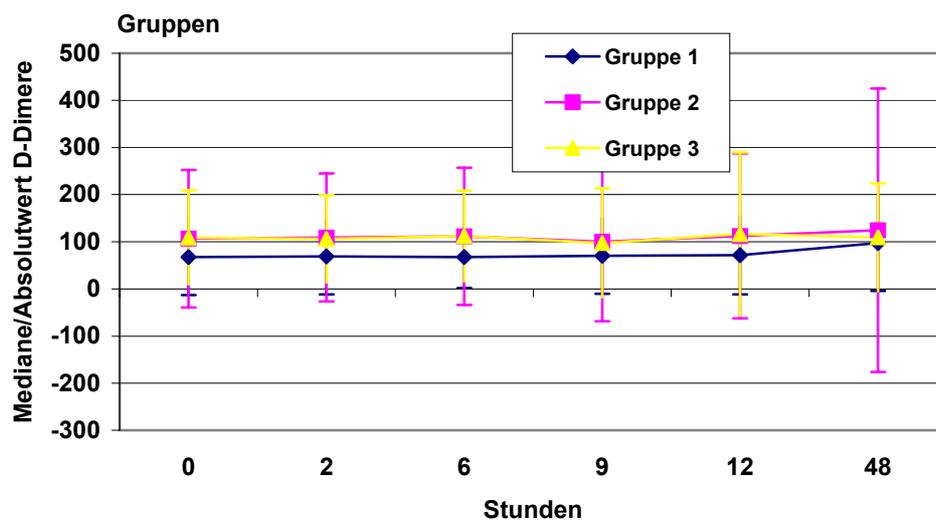


Abbildung 55: Medianverlauf der D-Dimere-Konzentration im Gruppenvergleich

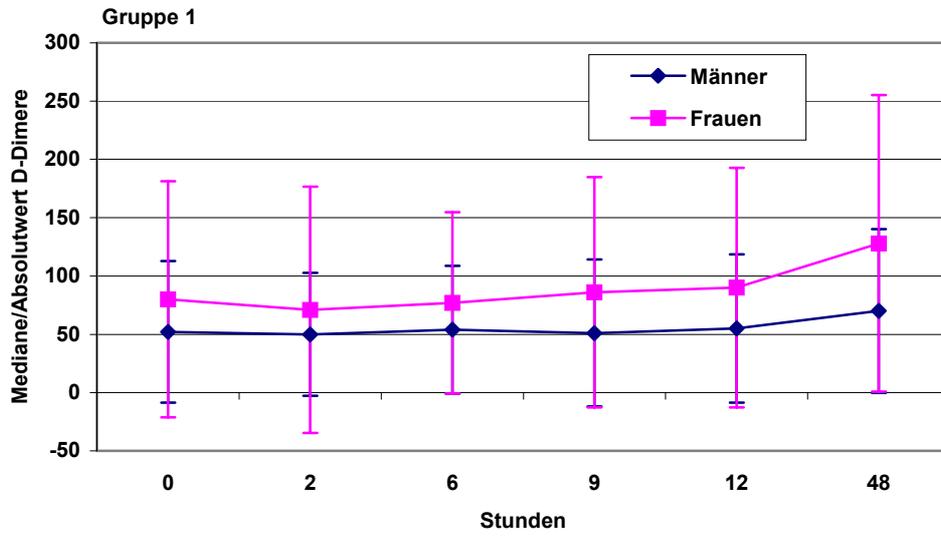


Abbildung 56: Medianverlauf der D-Dimere im Geschlechtervergleich (1)

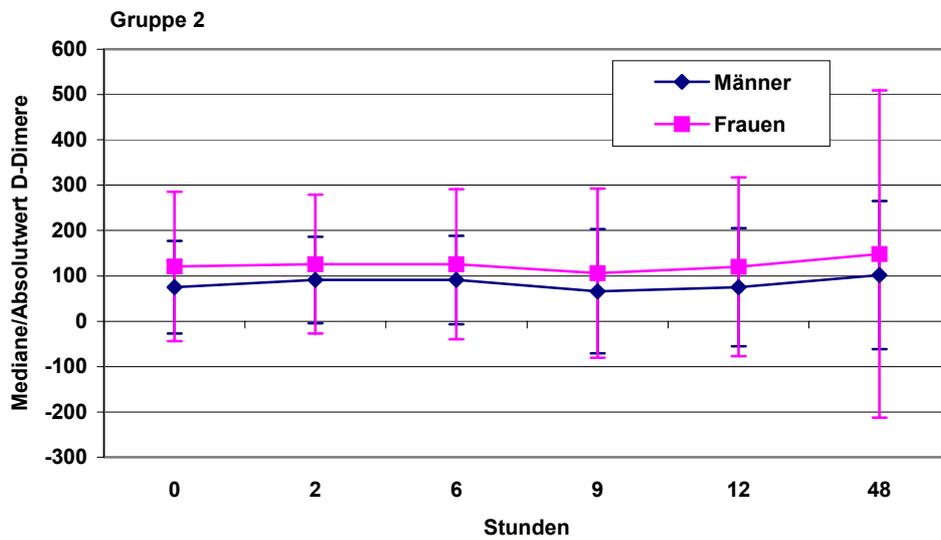


Abbildung 57: Medianverlauf der D-Dimere im Geschlechtervergleich (2)

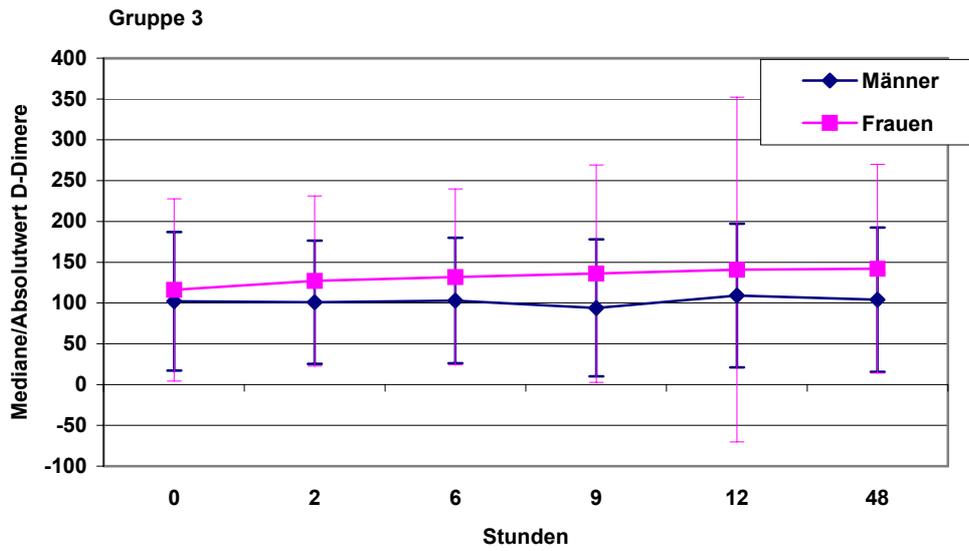


Abbildung 58: Medianverlauf der D-Dimere im Geschlechtervergleich (3)

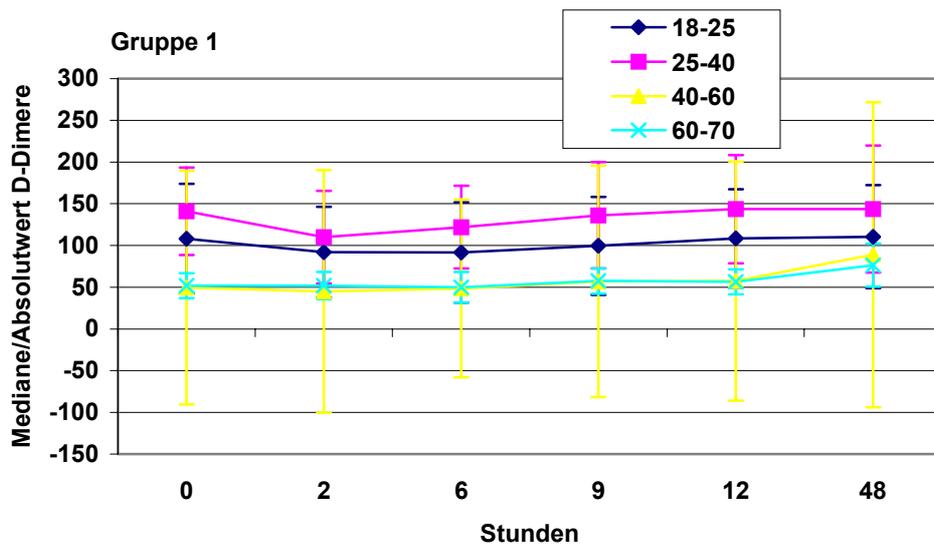


Abbildung 59: Medianverläufe der D-Dimere im Altersvergleich (1)

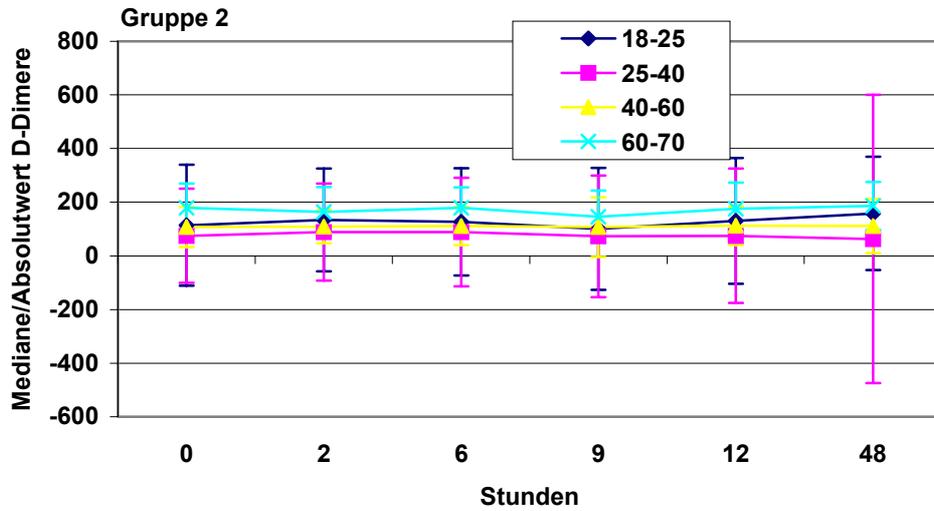


Abbildung 60: Medianverläufe der D-Dimere im Altersvergleich (2)

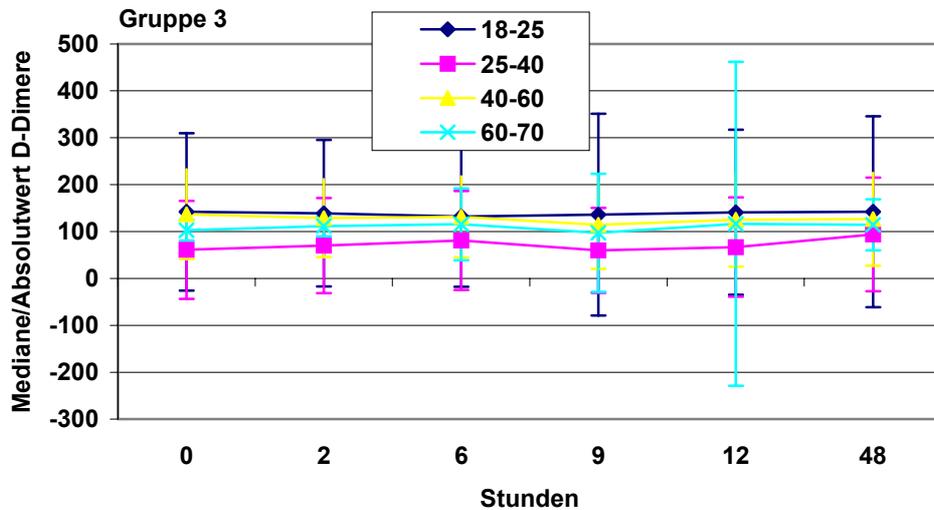


Abbildung 61: Medianverläufe der D-Dimere im Altersvergleich (3)

Die Konzentration der dimeren Fibrin-Abbauprodukte kann sowohl ein Hinweis auf erhöhte Gerinnungsaktivierung als auch auf erhöhte Fibrinolyse sein. Das Fehlen erhöhter Konzentrationen gilt deshalb als ein besonders markanter Detektor zum Ausschluss einer Thromboseneigung, der auch in der Prophylaxe verwendet wird [35]. Da der Nachweis von erhöhter D-Dimeren-Konzentration immer ein Hinweis auf eine intravasale Fibrinbildung ist, gilt die Diagnose unauffälliger D-Dimeren-

Werte als Beweis, dass eine Thrombose auszuschließen ist. Eine Erhöhung der Konzentration kann demgegenüber in Abhängigkeit von Lokalisation, Ausdehnung und Alter des etwa vorhandenen Thrombus sehr unterschiedlich sein. Deshalb sind zur Absicherung eines thrombotischen Ereignisses noch weitere Daten hinzuzuziehen.

Die bisherigen Studien ergeben ähnliche Ergebnisse, was die Änderung der D-Dimer-Konzentration bei Langstreckenflügen betrifft. So fanden Bendz et al. ebenfalls unveränderte D-Dimeren-Werte bei 20 männlichen gesunden Probanden [4]. Die Ergebnisse von Scurr et al. an 200 Probanden auf realen Langstreckenflügen konnten ebenfalls keine signifikante Aussage zur Korrelation der D-Dimere und einer TVT ergeben [27].

In der vorliegenden Untersuchung machen sich auch einzelne Extremwerte, so z.B. in der Gruppe der 60-70-Jährigen, bemerkbar. Die Betrachtung der Messergebnisse ohne die Werte des Extrem-Patienten erhärtet das hier gefundene Ergebnis. Somit ist in dieser Studie auch keine Korrelation erhöhte Thromboseneigung – höheres Alter infolge eines Langstreckenfluges festzumachen (siehe Abb. 27 - 31).

Einen großen Unterschied bildet der Embolie-Patient: die stetig und stark ansteigenden D-Dimeren-Werte weisen auf eine Korrelation hin.

5.3 Prothrombinfragment F1-F2

Im Gruppenverlauf während der gesamten Flugzeit ergibt sich die gleiche Tendenz mit leichtem, aber unsignifikantem Anstieg nach 48 Stunden, wie Abb. 62 zeigt ($p=0,98$). Die Werte der Kontrollgruppe liegen dabei unter denen der anderen beiden Gruppen. Die Werte der Männer sind gegenüber denen der Frauen leicht erhöht, insbesondere bei Gruppe 3 zeigt sich hier ein Unterschied im gesamten Verlauf, der sich erst zum Ende hin ausgleicht (Abb. 63-65). Die Werte der Männer liegen über dem Referenzbereich. Der Vergleich der Änderungen zwischen den weiblichen und den männlichen Probanden ist nur nach 6 Stunden signifikant ($p=0,019$), nicht signifikant nach 48 Stunden ($p=0,078$), wobei die Werte der Frauen steigen, die der Männer sinken. Im Altersvergleich liegt das Anfangsniveau der 60-70-Jährigen höher als das der Übrigen (Abb. 66-68). Die Werte dieser Altersgruppe liegen in Gruppe 2 und 3 oberhalb des Referenzbereichs und steigen bei 6 Stunden deutlich an, die Unter-

schiede sind aber nicht signifikant. Interessant ist auch hier wieder die Änderung im Verlauf der Flugzeit mit Schwerpunkt bei 6 Stunden.

Die stark ansteigenden Prothrombin-Werte des Embolie-Patienten bilden eine Ausnahme: sie weisen hier auf eine bereits nach 2 Stunden eintretende erhöhte Blutgerinnung hin.

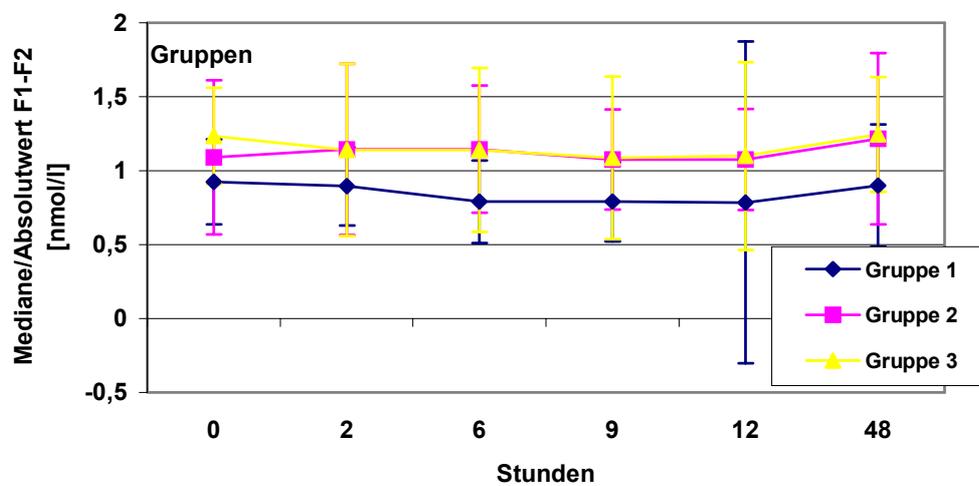


Abbildung 62: Medianverläufe der F1-F2-Konzentrationen nach Gruppen

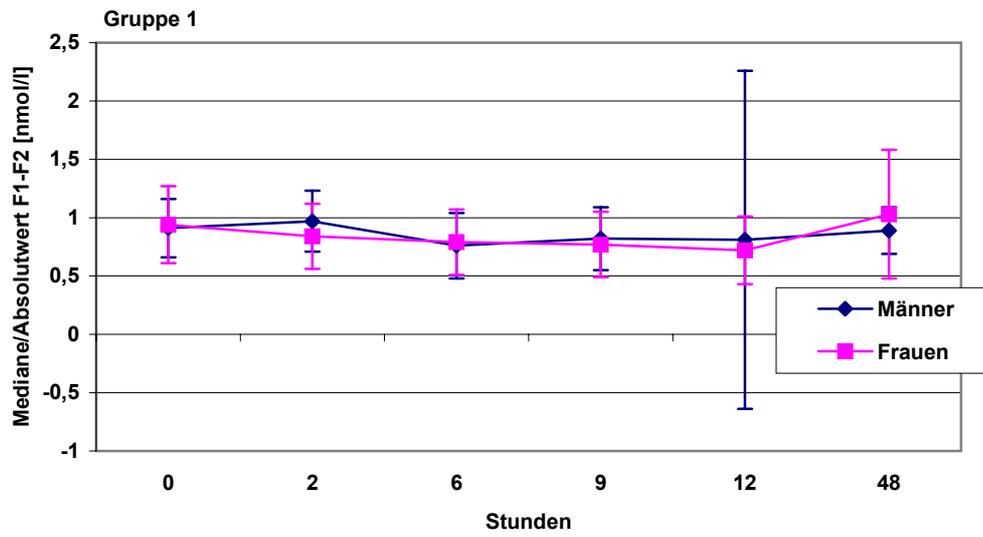


Abbildung 63: Medianverläufe der F1-F2-Werte im Geschlechtervergleich (1)

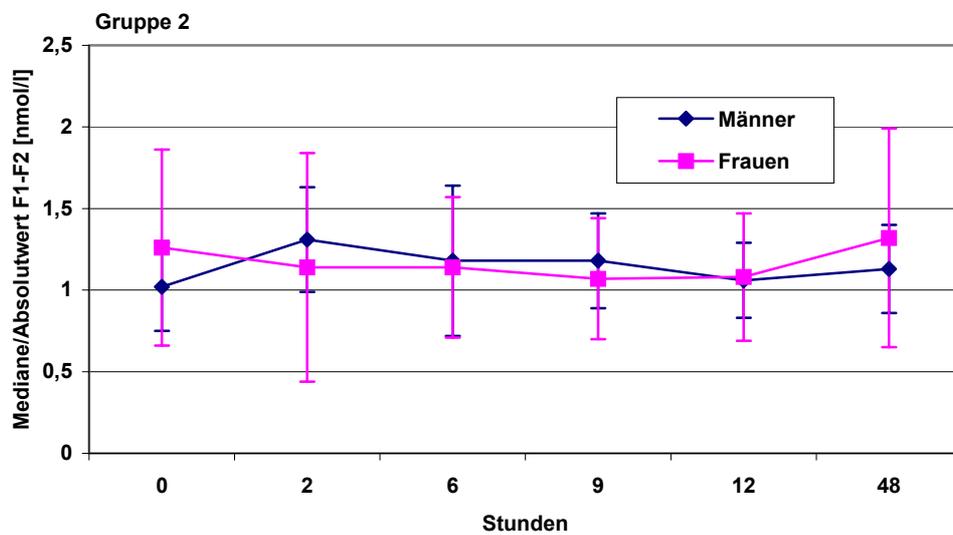


Abbildung 64: Medianverläufe der F1-F2-Werte im Geschlechtervergleich (2)

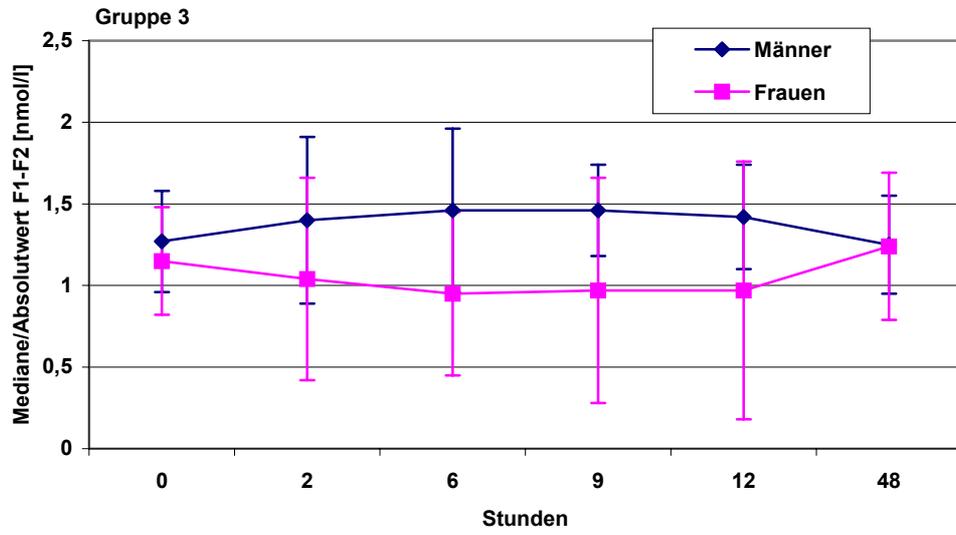


Abbildung 65: Medianverläufe der F1-F2-Werte im Geschlechtervergleich (3)

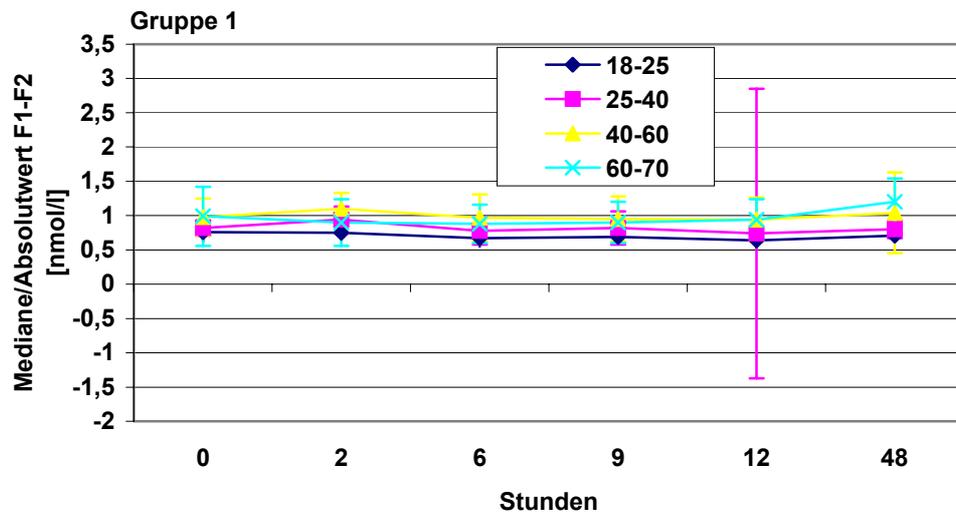


Abbildung 66: Medianverläufe der F1-F2-Konzentration im Altersvergleich (1)

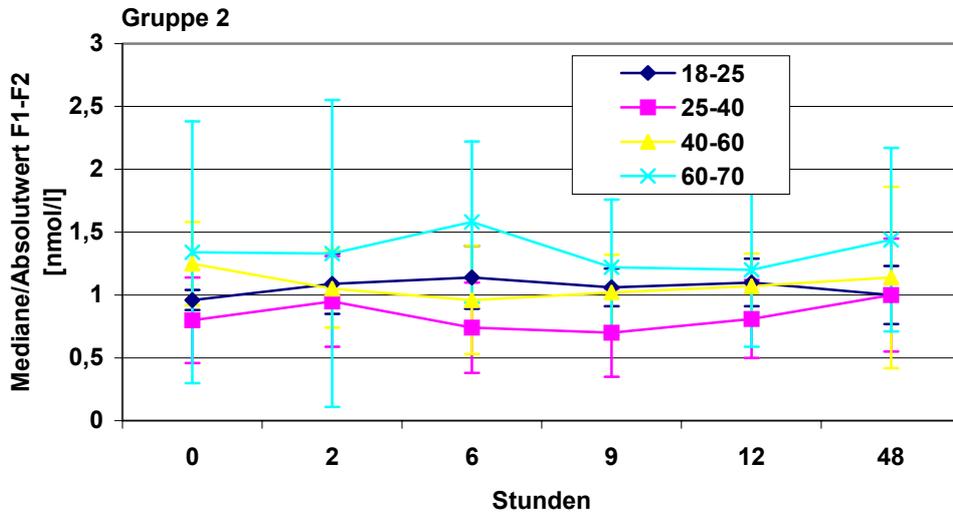


Abbildung 67: Medianverläufe der F1-F2-Konzentration im Altersvergleich (2)

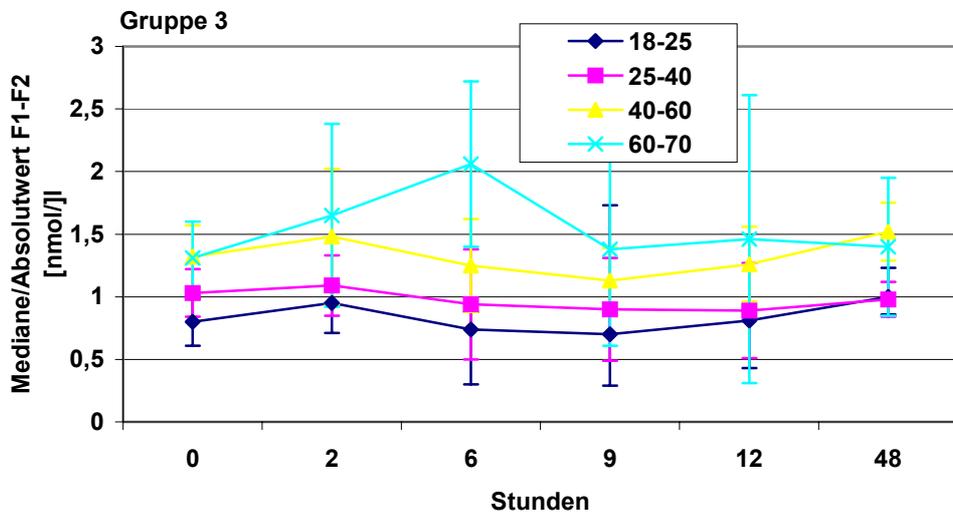


Abbildung 68: Medianverläufe der F1-F2-Konzentration im Altersvergleich (3)

In der Literatur sind Untersuchungen zum Prothrombin-Fragment bekannt. Dieser Nachweis gilt als zuverlässig zur Vorhersage und Diagnose von Gerinnungsstörungen wie thrombophilen und präthrombotischen Zuständen, sowie manifesten Thromboembolien. Unsere Ergebnisse geben in etwa das Resultat der Untersuchungen von Bendz et al. wieder [4]. Bei 20 gesunden männlichen Probanden wurde unter 76 kPa

(2400 Höhenmeter) und einer Versuchsdauer von 16 Stunden ein signifikanter Anstieg der F1-F2-Konzentration nach 2 Stunden um das 2,5-Fache ermittelt, danach wieder ein Absinken der Werte.

5.4 vW-Antigen-Faktor

Der Gehalt des vW-Antigen-Faktors im Gruppenvergleich zeigt gleiche Tendenz bei allen 3 Gruppen, mit leichtem Anstieg nach 6 Stunden ($p=0,085$), Absinken und erneutem Anstieg bis 48 Stunden (Abb. 69). Dabei sind die Werte der Gruppe 3 insgesamt erhöht. Unterschiede finden sich zwischen Männern und Frauen, Abb. 70-72: während in der Kontrollgruppe die Werte nach 9 Stunden bis zum Flugende kontinuierlich steigen, liegt bei Gruppe 2 und 3 das Maximum bei 9 bzw. 6 Stunden. Die Änderungen gegenüber dem Ausgangsniveau sind erst bei Gruppe 3 nach 2 bzw. 6 Stunden signifikant ($p=0,047$ bzw. $0,036$). Auch im Altersvergleich sieht man ein Maximum bei 6 Stunden (Gruppe 1, Abb. 73), 9 Stunden (Gruppe 2, Abb. 74) und 6 Stunden (Gruppe 3, Abb. 75). In Gruppe 3 steigen die Werte insgesamt am meisten gegen 48 Stunden an, die Änderungen sind allerdings nicht signifikant ($p>0,47$). Die Werte der 40-60 und 60-70-Jährigen liegen insgesamt deutlich höher als die der übrigen Probanden.

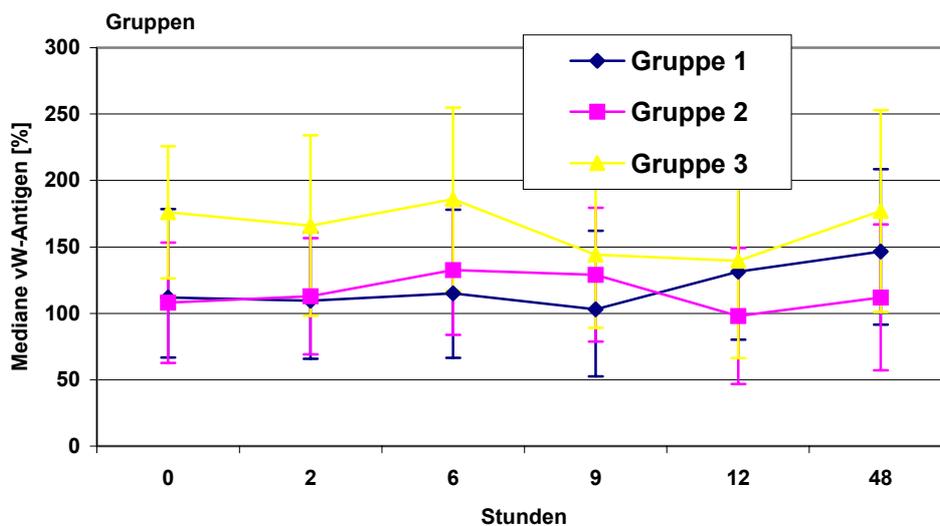


Abbildung 69: Medianverläufe der vW-Faktor-Aktivität im Gruppenvergleich

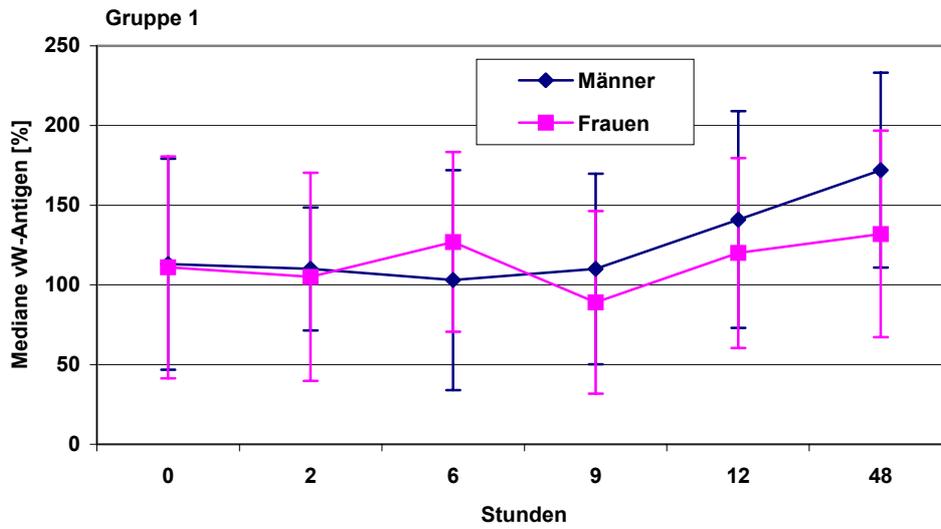


Abbildung 70: Medianverläufe der vW-Faktor-Aktivität im Geschlechtervergleich (1)

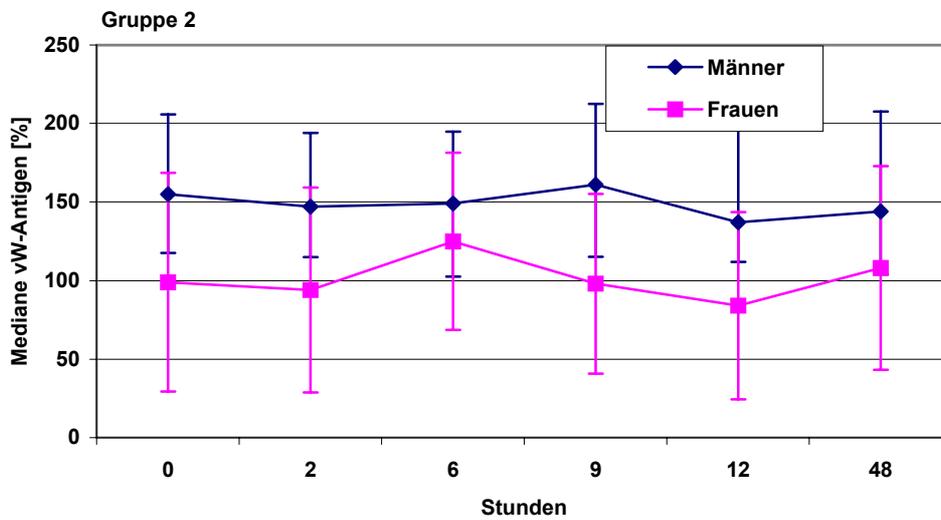


Abbildung 71: Medianverläufe der vW-Faktor-Aktivität im Geschlechtervergleich (2)

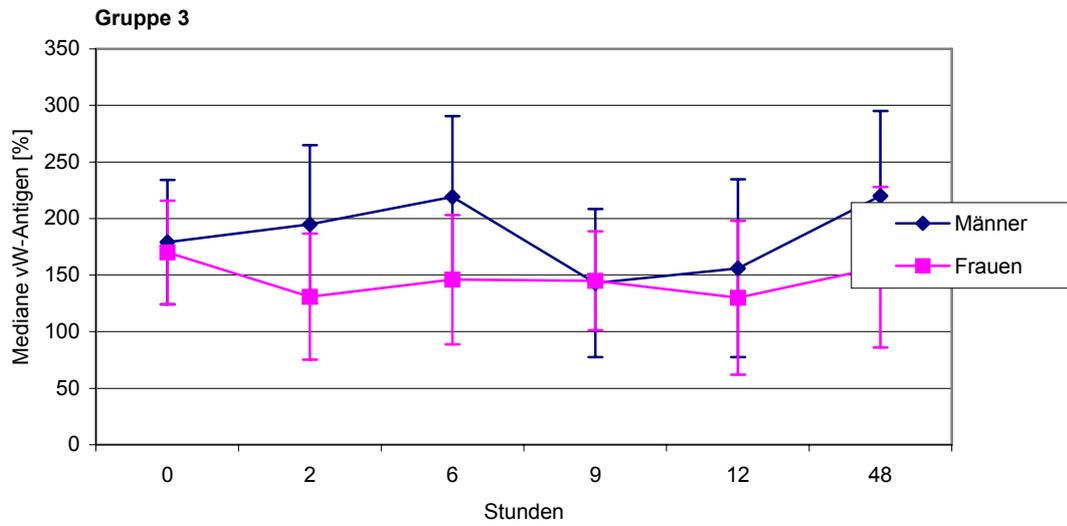


Abbildung 72: Medianverläufe der vW-Faktor-Aktivität im Geschlechtervergleich (3)

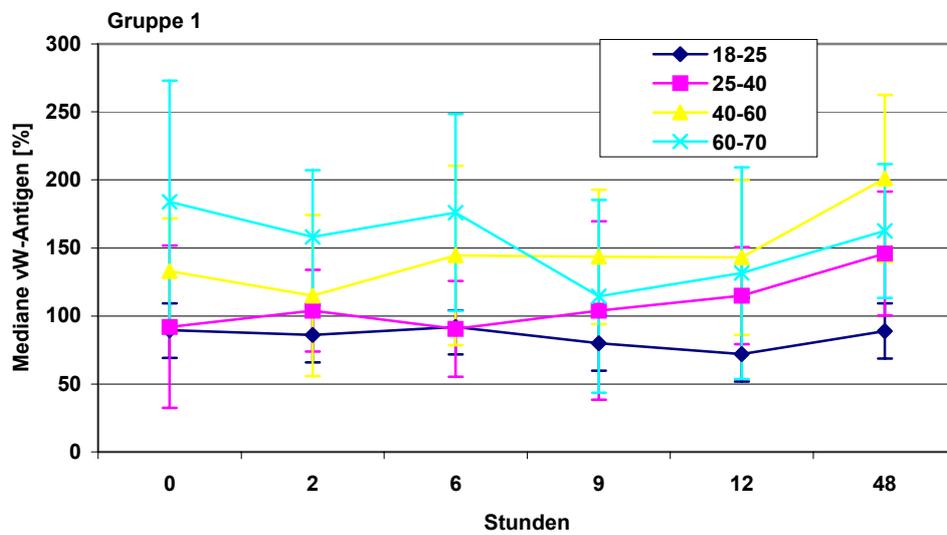


Abbildung 73: Medianverläufe der vW-Faktor-Aktivität im Altersvergleich (1)

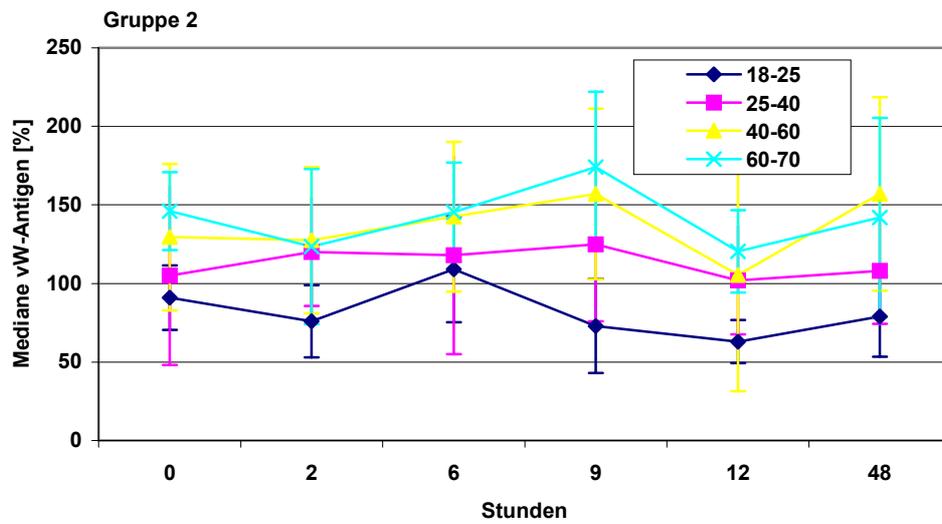


Abbildung 74: Medianverläufe der vW-Faktor-Aktivität im Altersvergleich (2)

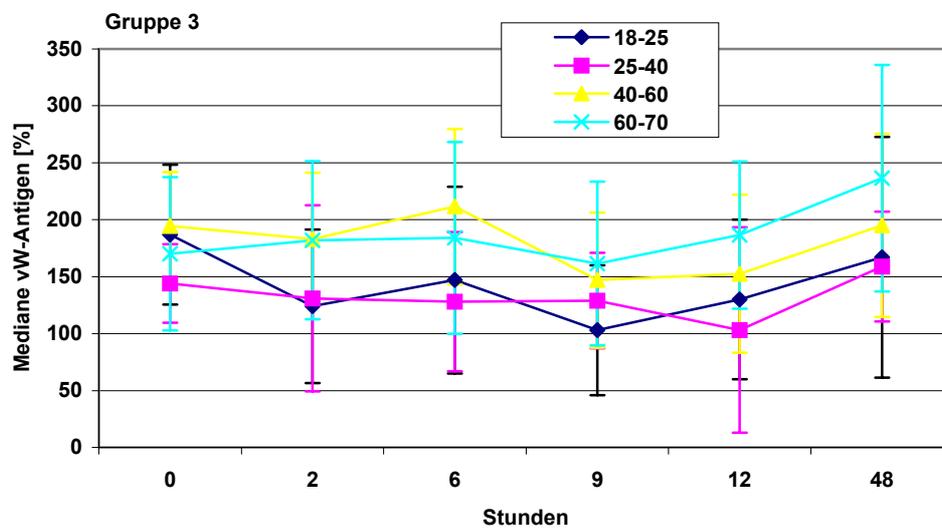


Abbildung 75: Medianverläufe der vW-Faktor-Aktivität im Altersvergleich (3)

Die Aktivität des von-Willebrand-Faktors ist in Korrelation zu sehen mit Familienanamnese, Blutgruppe und Krankengeschichte. So können bei Blutgruppe 0 Aktivitäten von 35% noch im Normbereich liegen. Aus diesem Grund sind diese Ergebnisse in Zusammenhang mit anderen Messwerten zu bewerten.

5.5 Fazit

Die Hypothese der Aktivierung des Gerinnungssystems während eines Langstreckenflugs konnte durch die vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigt werden. Dies korreliert mit den Untersuchungen von Bärtsch et al [1] sowie von Sinzinger et al. [29], deren Studie an Patienten mit einer Thromboembolie keinen Defekt im Gerinnungssystem belegen konnte, sowie Landgraf [18], bei denen u.a. die Gerinnungsfaktoren Faktor VIII und PAI an gesunden Probanden bestimmt wurden. Tendenziell werden geringfügig, aber nicht signifikant höhere D-Dimere-Werte im Verlauf der Flugzeit bei den Frauen gefunden, demgegenüber aber unabhängig von Anamnese, Alter und Geschlecht sinkende Werte des PAI-Spiegels. Die Konzentration des F1-F2-Fragments steigt nur tendenziell. Der vW-Antigen-Gehalt schwankt, steigt aber insgesamt unsignifikant an.

Das erhöhte Risiko-Potential von Menschen mit APC-Resistenz führte hier nicht zu signifikanten Unterschieden in den gemessenen Gerinnungsparametern. Grundsätzlich liegen die Werte der APC-Resistenten mit und ohne TVT-Vorgeschichte höher als die der Kontrollgruppe, ändern sich aber im Zeitverlauf nicht signifikant.

Da der BMI ebenfalls in der Gruppe der APC-Resistenz mit Thrombose-Vorgeschichte am höchsten ist, liegt hier die gleiche Korrelation vor. Wie eingangs gesehen, liegt in Gruppe 3 auch der größte Anteil an Adipositas-Probanden vor. In wie weit Adipositas mit Änderungen der Gerinnungsparameter in Zusammenhang zu bringen ist, konnte im Rahmen dieser Auswertung nicht betrachtet werden und wäre Gegenstand einer weiteren Untersuchung. Als Risikogruppe kann, ebenfalls tendenziell, höheres Alter ausgemacht werden. Die Hypothese, dass Frauen einem stärkeren Thrombose-Risiko bei Flugreisen ausgesetzt sind, konnte nicht bestätigt werden.

Auffällig sind Schwankungen der vW-Faktor-Aktivität, sowie der F1-F2-Konzentration zum Zeitpunkt 6-9 Stunden, die möglicherweise mit den Druckänderungen und den Bedingungen der Luftfeuchtigkeit zusammenhängen. Es wäre in diesem Zusammenhang von Bedeutung, in wie weit sich leichte Druckschwankungen über einen längeren Zeitraum bemerkbar machen. Insgesamt deutet sich in dieser Versuchsreihe jedoch ein Ausgleich aller Werte nach Beendigung der Flugzeit von 12 Stunden, während der Erholungsphase, an, mit geringfügiger Ausnahme bei den

F1-F2-Werten. Zu berücksichtigen ist dabei allerdings das kleine Panel, insbesondere bei Betrachtung der Altersgruppen, sowie die hohen Standardabweichungen der Messwerte. Außerdem fehlt der Vergleich mit einer Kontrollgruppe bei Normaldruck.

6 Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Studie war die Frage, in wie weit Bedingungen eines Langstreckenfluges eine Aktivierung des Gerinnungssystems beeinflussen. Dazu wurden 70 Probanden, davon je 25 Probanden mit einer bekannten APC-Resistenz ohne Thromboseanamnese, 20 Probanden mit APC-Resistenz und einer Thrombose in der Anamnese sowie eine gesunde Kontrollgruppe zu 25 Probanden, in einer nicht signifikant unterschiedlichen Altersverteilung von 18-25 Jahren, 25-40 Jahren, 40-60 Jahren und 60-70 Jahren, im Verlauf eines simulierten Langstreckenfluges von insgesamt 12 Stunden bei einer Unterdruckbedingung von bis zu 0,8 bar untersucht. Die Geschlechteraufteilung innerhalb der Gruppen war nahezu homogen und nicht signifikant unterschiedlich.

Zur *Flugsimulation* wurde der Luftdruck innerhalb von 30 Minuten auf 0,87 bar gesenkt, entsprechend eines Kabinendruckes von etwa 1300 m, nach 7,5 Stunden auf 0,8 bar bzw. eines Kabinendruckes von 2000 m reduziert um nach Ablauf von 3,5 Stunden innerhalb von 30 Minuten wieder auf 1 bar erhöht zu werden. Diese Druckänderungen entsprechen einem Langstreckenflug bei dem nach ca. 7-8 Stunden die Flughöhe von 10 000 Meter auf ca. 12 000 Meter ansteigt. Ursache hierfür ist der Gewichtsverlust nach Verbrauch des Treibstoffes. Nach 48 Stunden fanden sich die Probanden zur Nachuntersuchung ein.

Die Studie fand am Zentrum für Sauerstoffüberdrucktherapie-, Tauch- und Höhenmedizin an der Orthopädischen Universitätsklinik Frankfurt am Main Friedrichsheim statt. Neben BMI-Werten und allgemeinem Blutbild wurden folgende primäre *Bewertungsparameter* bestimmt:

1. PAI-Aktivität nach dem Prinzip der Inaktivierung vorgelegter Urokinase (Methode OWOA G15 C0532 (1094) H 2),
2. D-Dimeren-Konzentration nach dem Prinzip der Agglutinierung von Polystyrolteilchen über einen monoklonalen Antikörper (DD5) in Gegenwart von D-Dimeren gemäß der Labormethode OQWW G11 C0533 (675) W 2,
3. Prothrombinfragment F1-F2 über Kaninchen-Antikörper gegenüber Human-F1-F2 nach ELISA Enzygnost 1-2 (Boehringer Mannheim)

4. von-Willebrand-Faktor mittels vWF:Ag ELISA-Test (Rabbit Anti-Human von Willebrand Factor P0226 von Dako A/S, Glostrup, Dänemark sowie Peroxidase-Conjugated Rabbit Anti-Human von Willebrand Factor A 0082).

Gemessen wurde nach 2, 6, 9, 12 und 48 Stunden.

Die statistische Bewertung erfolgte mittel ANOVA, Chi-Quadrat-Test sowie Wilcoxon-Test.

Ein Patient wurde nach 36 Stunden aufgrund des Verdachts einer TVT und anschließender Lungenembolie stationär behandelt. Dieser Patient gehörte zur Gruppe der APC Resistenz mit heterozygoter Ausprägung des Gendefekts, mit über einige Jahre rezidivierenden Thrombophlebitiden.

Das *Ergebnis* zeigte insgesamt keine signifikante Aktivierung des Blutgerinnungssystems infolge des Langstreckenfluges, unabhängig von der betrachteten Risikogruppe. Die PAI-Aktivität sinkt bei allen Probanden, allerdings unsignifikant, im Verlauf der ersten 6 Stunden und steigt anschließend nur geringfügig wieder an. Die D-Dimeren-Konzentration bleibt im Mittel nahezu unverändert. Der Gehalt des Prothrombinfragments F1-F2 steigt im Verlauf von 48 Stunden nicht signifikant an. Der von-Willebrand-Faktor schwankt im zeitlichen Ablauf, die Änderungen haben ebenfalls keine Signifikanz. Höheres Alter kann nur tendenziell als Risikofaktor bestätigt werden, Geschlechtszugehörigkeit zeigte sich hier als nicht signifikant risik erhöhend.

Der Patient mit der postexpositionellen Thromboembolie zeigt ein etwas abweichendes Verhalten: in den ersten 9 Stunden stark sinkende, danach leicht ansteigende aber unter Ausgangsniveau bleibende PAI-Werte. Die D-Dimere-Werte steigen kontinuierlich stark an bis zu 48 Stunden. Die F1-F2-Konzentration steigt um fast 50% nach 2-Stunden, sinkt von da an kontinuierlich bis auf 48 Stunden. Die vw-Antigenfaktoren steigen nach 48 Stunden an.

Abgesehen von dem Embolie-Patienten konnten in dieser Studie keine signifikanten Korrelationen zwischen Langstreckenflügen und erhöhter Blutgerinnungsaktivität ermittelt werden.

7 Summary

The present study regards the possible influence of long flights on certain blood coagulation factors, what concerns the ecs-syndrome.

For this, 70 subjects were investigated: 25 APC-resistant patients without former thrombosis, 20 APC-resistant patients with certain former thrombosis and a 25-person healthy control group. The subjects were divided in groups differing in age from 18-25, 25-40, 40-60 to 60-70 years old. Division of women and men was not significantly different.

A long flight was simulated for a period of 12 hours, first reducing air pressure in a pressurized cabin to 0,87 bar within the first 30 minutes, corresponding to a flight height of 1300 m. 7,5 hours later the pressure was reduced again to 0,8 bar, that is 2000 m height and additionally raised up to 1 bar after the next 3,5 hours within a changing period of 30 minutes.

The investigation took place in the 'Zentrum für Sauerstoffüberdrucktherapie-, Tauch- und Höhenmedizin', ,Orthopädische Universitätsklinik Frankfurt am Main Friedrichsheim.

We measured BMI, blood count and special coagulation factors every 2, 6, 9, 12 and 48 hours.

PAI-activity by inactivation of Urokinase (method OWOA G15 C0532 (1094) H 2)
concentration of D-dimeres by agglutination of polystyrole by monoclonal antibody
(method OQWW G11 C0533 (675) W 2)

F1-F2 by rabbit-antibody compared to human F1-F2 with ELISA Enzygnost 1-2
(Boehringer Mannheim)

vW-factors by vWF:Ag ELISA-Test (Rabbit Anti-Human von Willebrand Factor P0226, Dako A/S, Glostrup, Dänemark, and Peroxidase-Conjugated Rabbit Anti-Human von Willebrand Factor A 0082)

Statistics were done by ANOVA, Chi-Quadrat-Test and Wilcoxon-Test.

One patient suffered a pulmonary embolism after 36 hours of testing. He belonged to the group of APC-resistance with former TVT.

Results: What concerns PAI-activity, all subjects showed slightly decrease during the first 6 hours and little increase the next hours.

The concentration of D-dimeres didn't change much, the same result show the fragments F1-F2. The values of vW-Antigen-factors alternate with time, variations not significant.

Differences are seen regarding the patient with the pulmonary embolism. PAI-activity decreases within the first 9 hours significantly, then raises again slightly. Concentration of D-dimeres rises continuously up to 48 hours. F1-F2-concentration increases by nearly 50% after 2 hours and then decreases until the end of the study at 48 hours. This fact indicates an enhanced blood coagulation.

vW-factors of this patient increase after 48 hours.

Besides the pulmonary embolism-patient, in this investigation there is no hint to a significant correlation of blood coagulation and long flights.

8 Ausblick

Ausweitung dieser Studie mit einem größeren Probandenpanel unter besonderer Berücksichtigung des BMI und der Phänotypen wäre zu empfehlen. Darüber hinaus ist die Frage interessant, wie die Abhängigkeit von den Druckverhältnissen sich auswirkt, insbesondere bei Druckschwankungen und weiteren wenn auch leichten Druckerniedrigungen. Eine wichtige Korrelation ist der Zusammenhang von Reisetrombosen mit Diabetes mellitus. Ebenso ist zu klären wie sich bestimmte Prädispositionen gegenseitig bedingen, so z.B. Adipositas und Thromboseneigung ohne erbliche Disposition, sowie Faktor-V-Leiden und Übergewicht. Ebenso wäre ein Vergleich der Ergebnisse in simulierten Flug-, Bahn- und Autoreisen interessant: Welche Parameter sind ursächlich bedeutsamer, der Unterdruck, Bewegungsmangel, Vibrationen oder Sitzhaltung?

Insgesamt scheint es notwendig, den offenen Fragen weiter intensiv nachzugehen.

9 Literaturverzeichnis

1. Bärtsch. P., Straub, P.W., Haeberli, A.: Hypobaric Hypoxia. *The Lancet* 2001, 357:955
2. Baliga, V., Thwaites R., Tillyer M., Minford A., Parapia L., Allgrove J.: Homozygous protein C deficiency – management with protein C concentrate. *Eur. J. Pediatr.* 154:534-538 (1995)
3. Belcaro, G., Geroulakos, G., Nicolaides, A.N., Myers, K.A., Winford, M.: Venous Thromboembolism from Air Travel. The Lonflit Study. *Angiology* 2001, 52:369-374
4. Bendz B., Rostrup M., Sevre K., Andersen T.O., Sandset P.M.: Association between acute hypobaric hypoxia and activation of coagulation in human beings. *The Lancet* Vol. 356, November 11 2000:1657-1658
5. Bertina, R.M., Koeleman B.P., Koster T. et al.; Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369 (1994):64-67
6. Cheung, B., Duflou, J. : Pre-existing Pulmonary Thromboembolic Disease in Passengers with the “Economy Class Syndrom”. *Aviation, Space and Environmental Medicine* (2001), 72, Nr. 8:747-749
7. Crowell, J.W., Houston, B.: Effect on acidity on blood coagulation; *Am. J. Physiol.* (1961) 201:379-382
8. Diehm, C., Stammler, F., Amendt, K.: Die tiefe Venenthrombose: Diagnostik und Therapie. *Dtsch Ärzteblatt* 1997: 94:A 301-11; B 253-63; C 235-45.
9. Dietrich, S.F., Bauersachs, R.M.: Sonographische Thrombosedagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127:567-572
10. Emonson, D.L. Activated Protein C Resistance as a “New” Cause of Deep Venous Thrombosis in Aviators. *Aviation, Space and Environmental Medicine* (1997) 68, Nr. 7: 606-608

11. Gaffney, P.J., Edgell, T.A., Whitton, C.M.: The haemostatic balance – Astrup revisited, *Haemostasis* 29:58-71 (1999)
12. Hach-Wunderle, V.: Predisposition and initiation of venous thrombosis. *Wien Med Wochenschr* 1999, 149:35-36
13. Holmer, E.: Anticoagulant properties of heparin and heparin fractions. *Scand J. Haematol* 24 (1980) Suppl. 35:25-34
14. Jaffe, E.A.: Endothelial Cells; in: Gallin, J.I., Goldstein, M., Snyderman, R.: *Inflammation: basic principles and clinical correlates*; New York, Raven Press 559-576 (1988)
15. Koster, T., Rosendaal F.R., de Honde H. et al. : Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C : Leiden thrombophilia Study. *The Lancet* (1993) 342:1503-1506
16. Krajenhagen, R.A., Haverkamp, D., Koopman M.M.W., Prandont, P., Plovella, F., Büller, H.R.: Travel and risk of venous thrombosis. *The Lancet* 2000, 356:1492-1493
17. Landgraf, H.: Economy-Class-Syndrom: Fiktion oder Faktum? *Z. ärztl. Fortbild. Qual.sich. (ZaeFQ)* (1999) 93:503-507
18. Landgraf, H., Schulte-Huermann, D., Bergau, L., Vanselow, B., Mandler, E., Mühlmann, M.v.: The economy class syndrom: studies during a twelve hour simulated flight in a Boeing 747 mock up. *Aviation Space an Environmental Medicine* (1991) 62 :465
19. Lord, R.S. : Air travel-related venous thromboembolism – Sydney views. *Cardiovasc Surg* (2001) 9:149-150
20. Lutz, L.: Reisetrombose – Echte Gefahr oder nur Panikmache? *Notfallmedizin* 28 (2002), Nr. 5:242-246
21. Nizzi, F., Kaplan, H.: Protein C and S Deficiency, *Sem. Thromb. Hemost.* 25:265-272 (1999)

22. Phlebol 1996, 25:261-266
23. Sahiar, F. Mohler, St.R.: Economy Class Syndrom. Aviation, Space and Environmental Medicine (1994):957-960
24. Schobersberger, W., Fries, D., Mittermayr, M., Innerhofer, P., Sumann, G., Schobersberger, B., Klingler, A., Stollnberger, V., Fischbach, U., Gunga, H.C.: Changes of biochemical markers and functional tests for clot formation during long-haul flights, Thrombosis Research 108 (1) (2002):19-24
25. Schobersberger, W., Schobersberger, B., Mittermayr, M., Fries, D.: Die Reisetrombose: Ein Update, WMW 17/18 (2002):445-449
26. Schobersberger, W., Hauer, B., Sumann, G., Gunga, H.Ch., Partsch, H.: Die Reisetrombose: Häufigkeit, Ursachen, Prävention. Klin. Wochenschrift (2002), 114/1-2:14-
27. Scurr, J.H., Machin, S.J., Bailey-King, S., Mackie, I.J., McDonald, S., Smith, Ph.D.C.: Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. The Lancet, 357: 1485-1489 (2001)
28. Simpson, K.: Shelter deaths from pulmonary embolism. The Lancet 1940; II:744
29. Sinzinger, H., Karanikas, G., Kritz, H., O'Grady, J., Vinazzer, H.: The economy class syndrom – a survey of 19 cases. VASA 1999, 28:199-203
30. Symington, I.S., Stack, B.H.R.: Pulmonary thromboembolism after travel, Br J Dis Chest 1977; 71:138-140].
31. Ärzte-Zeitung 14.5.01
32. Virchow, R.: Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin. Medinger Frankfurt 1856
33. Artikel FAZ 8.6.2001
34. Consultation on air travel and venous thromboembolism (2001). Final Report. WHO-Meeting, Geneva, March 12-13, 2001

35. medlab-Schriftenreihe 03/02, Thema Nr. 64

36. Depka Prondzinski, M., Scharrer I., Tiede A., Wermer C.: Blutgerinnung
UNI-MED Verlag AG 2002 / ISBN 3-89599-554-1

10 Lebenslauf:

- **Persönliche Daten**

Name: Gereon Christoph Maria Fußhoeller
 Geburtsdatum/-Ort 06.06.1962 in Frankfurt am Main
 Anschrift: Am Zellerbruch 29; 63533 Mainhausen
 Familienstand: Verheiratet, 1 Sohn (geb. 1994), 1 Tochter (geb. 1997)

- **Schulische Ausbildung**

1969 – 1973 Grundschule
 1973 – 1979 Gesamtschule mit Abschluss der mittleren Reife
 1980 – 1982 Ausbildung zum Krankengymnast
 1982 – 1983 Anerkennungsjahr
 Klinik für physikalische Medizin, Rheumatologie und
 Balneologie in Bad Nauheim
 1983 – 1984 Vorkurs am Hessenkolleg
 1984 – 1986 Lehrgang zum Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

- **Studium**

1988 – 1996 Studium der Humanmedizin an der J.W.G. Universität
 Frankfurt am Main
 29.10.1996 Drittes Staatsexamen

- **Beruf**

1986 – 1988 Diverse Tätigkeiten in Klinik und Praxis
 1997 – 1998 Stelle als AiP an der Orthopädischen Universitätsklinik
 Frankfurt am Main Stiftung Friedrichsheim
 1999 – 2000 Chirurgisches Weiterbildungsjahr
 Krankenhaus Hofheim
 Kliniken des Main-Taunus-Kreises GmbH
 2000 bis dato Assistenzarztstelle an der Orthopädischen Universitätsklinik
 Frankfurt am Main Stiftung Friedrichsheim

11 Ehrenwörtliche Erklärung:

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann-Wolfgang-Goethe Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Untersuchung des Gerinnungssystems im Rahmen eines simulierten Langstreckenfluges

In der Orthopädischen Universitätsklinik Frankfurt am Main Stiftung Friedrichsheim unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. Ludwig Zichner ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen medizinischen Fakultät, beziehungsweise Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Mainhausen, den 02.03.2004