

C. Weiss, P. Bärtsch

Aktivierung der Blutgerinnung und Fibrinolyse durch körperliche Belastung

Exercise-induced activation of blood coagulation and fibrinolysis

Abt. Innere Medizin VII: Sportmedizin, Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Heidelberg

Zusammenfassung

Körperliche Belastung induziert physiologischerweise eine Aktivierung des Gerinnungssystems. Intensive Belastungen im Bereich der anaeroben Schwelle (~90% der maximalen Herzfrequenz), die 30–60 Minuten andauern, führen in geringem Ausmaß auch zur Bildung von Thrombin und Fibrin, wie signifikante Anstiege innerhalb des Referenzbereichs der Plasmaspiegel von Prothrombinfragment 1+2, Thrombin-Antithrombin III Komplexen und von Fibrinopeptid A zeigen. Die belastungsinduzierte Aktivierung der Gerinnung geht mit einer Steigerung der fibrinolytischen Aktivität einher, die durch ansteigende Plasmaspiegel der Fibrin-spaltprodukte und sehr ausgeprägt auch von Markern der Plasminbildung (Plasmin-Antiplasmin-Komplexe, Tissue-Plasminogenaktivator) dokumentiert wird. Im Unterschied zu intensiven Dauerleistungen an der anaeroben Schwelle führen submaximale Belastungsintensitäten (~80% der maximalen Herzfrequenz) nur zu einer Aktivierung der Fibrinolyse ohne Hinweise auf eine verstärkte Thrombin- und Fibrinbildung.

Auch bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit induzieren submaximale Belastungen wie beispielsweise im Rahmen des Koronarsports keine abnorme Thrombin- und Fibrinbildung unter Belastung.

Schlussfolgerungen: Die Aktivierung der Blutgerinnung unter Belastung ist begleitet von einer gleichzeitigen Aktivierung der Fibrinolyse, sodass das hämostatische Gleichgewicht auch unter extremer Belastung erhalten bleibt. Moderate Belastungen, wie sie zur Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen empfohlen werden, führen hingegen überwiegend zu einer Aktivierung der Fibrinolyse.

Schlüsselwörter: Hämostase, Fibrinolyse, Belastung, Fibrinopeptid A, koronare Herzkrankheit

Einleitung

Körperliche Aktivität ist ein exogener Faktor, der offenkundig auf die Aktivität unseres Gerinnungssystems Einfluss hat: Einerseits prädisponiert Immobilisation als Extremfall körperlicher Inaktivität zu thrombembolischen Komplikationen, andererseits beinhaltet die (ungewohnt) intensive körperliche Belastung auch das Risiko eines plötzlichen Herztods auf dem Boden einer akuten Myocardischämie (34,41)

Gegen Ende des 18. Jahrhunderts machte *John Hunter* durch seine Beobachtung, dass das Blut zu Tode gehetzter Tiere nicht gerann, erstmals auf einen Zusammenhang zwi-

Summary

In the healthy individual physical exercise gives rise to an activation of blood coagulation. Exercise at the anaerobic threshold (about 90% of maximum heart rate) lasting 30 to 60 minutes leads to a minor formation of thrombin and fibrin as indicated by slight but significant increases of plasma levels of prothrombin fragment 1+2, thrombin-anti-thrombin III complexes and of fibrinopeptide A. This activation of coagulation with exercise is accompanied by a concomitant activation of the fibrinolytic system as reflected by increased plasma levels of fibrin degradation products and of plasmin-antiplasmin complexes. Moderate exercise over 1 hour (about 80% of maximum heart rate) – in contrast to heavy exercise at the anaerobic threshold – does not result in enhanced thrombin or fibrin formation while fibrinolysis is significantly activated. Also in patients with coronary artery disease exercise at moderate intensity as relevant for cardiac rehabilitation does not result in an abnormal formation of thrombin and fibrin with exercise.

Conclusions: Activation of blood coagulation during strenuous physical exercise is accompanied by a simultaneous activation of fibrinolysis suggesting that the hemostatic balance is well maintained also during heavy physical activity. Moderate exercise that is recommended for the prevention of cardiovascular disease results merely in an activation of fibrinolysis.

Key words: hemostasis, fibrinolysis, exercise, fibrinopeptide A, coronary artery disease

schen körperlicher Belastung und dem Gerinnungssystem aufmerksam (27). Erste wissenschaftliche Untersuchungen zu diesem Phänomen folgten mehr als hundert Jahre später. Diese frühen Daten zeigen, dass Vollblut nach körperlicher Belastung (auf den ersten Blick im Widerspruch zu *Hunters* Beobachtung) schneller gerinnt als unter Ruhebedingungen und begründen das Konzept einer belastungsinduzierten Hyperkoagulabilität (11,29).

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, die Effekte einer akuten körperlichen Belastung auf das plasmatische Gerinnungssystem darzustellen und ihre Bedeutung für den (Gesundheits-)Sport zu erörtern.

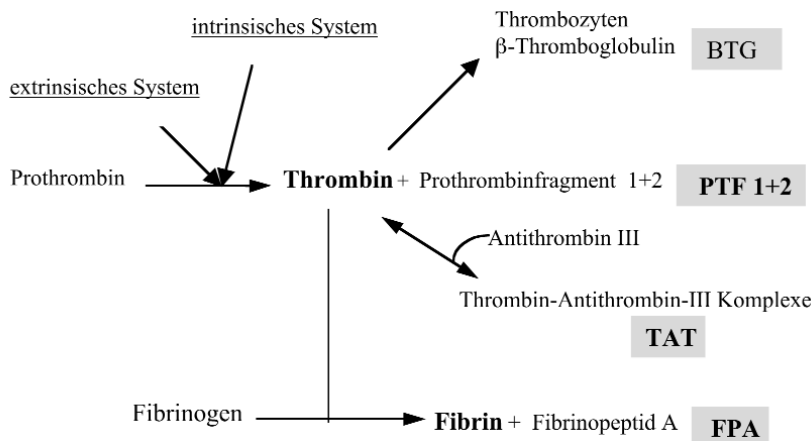
Effekte einer akuten Belastung auf die Gerinnung

Nach körperlicher Belastung ist eine Verkürzung der aktivierte partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) feststellbar, die nach kurzdauernden Maximalbelastungen eine Größenordnung von 10-25%, nach einem Marathonlauf sogar von 46% einnimmt (4,22,26,33). Als Globaltest des intrinsischen Systems ist die aPTT in erster Linie von den Faktoren VIII, IX, XI und XII abhängig. Sehr wahrscheinlich geht die belastungsinduzierte Verkürzung der aPTT auf eine Aktivierung des Faktor VIII-Komplexes zurück. Nach intensiven körperlichen Belastungen, beispielsweise auch nach Krafttraining (19), nimmt die Aktivität des Faktor VIII (FVIII:c) um 200 - 400% zu; auch die Konzentrationen des von Willebrandt Faktor steigen beträchtlich an (1,15,20,23,31,44,50). Der be-

lastungsinduzierte Anstieg von Faktor VIII kann durch Propanolol inhibiert werden, sodass die β -adrenerge Stimulation unter Belastung für die Aktivierung von Faktor VIII Bedeutung haben könnte (13); möglicherweise spielt in diesem Zusammenhang aber auch Stickstoffmonoxid (NO) eine Rolle (30).

Die Befunde der verkürzten aPTT und erhöhter Faktor VIII-Konzentrationen nach Belastung dokumentieren eine in vitro Hyperkoagulabilität auf den frühen Stufen der Gerinnungskaskade. Diese in vitro Tests sind u.a. vom Plasmavolumen abhängig, somit von einem Faktor, der per se durch körperliche Belastung beeinflusst wird. Rechnerisch können die Plasmaspiegel einzelner Faktoren entsprechend der Hämokonzentration/-dilution unter Belastung korrigiert werden (z.B. nach der Methode von *Dill und Costill*, 17), was in den meisten Studien auch geschehen ist. Die Plasmavolumenverschiebungen unter Belastung liegen allerdings in einer vergleichsweise niedrigen Größenordnung von 10-20% und erklären somit nicht die ausgeprägten Veränderungen der Faktorenkonzentrationen.

Hämostase



Fibrinolyse

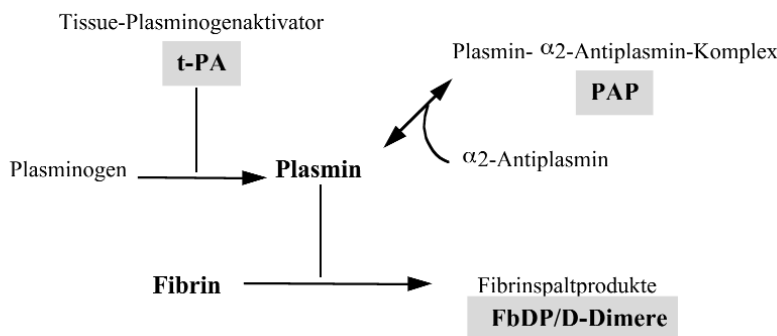


Abbildung 1: Hämostase: Bei der Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin wird das Prothrombinfragment 1+2 [PTF1+2] abgespalten. Thrombin katalysiert die Konversion von Fibrinogen zu Fibrin unter Abspaltung von Fibrinopeptid A [FPA]. Im Plasma wird freies Thrombin durch die Komplexbildung mit Antithrombin III [TAT] inaktiviert. Thrombin ist zudem Aktivator der Thrombozyten, die in aktiviertem Zustand β -Thromboglobulin [BTG] aus den α -Granula freisetzen. Fibrinolyse: Tissue-Plasminogenaktivator [t-PA], katalysiert an der Oberfläche von Fibrin die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin. Freies, nicht Fibrin-gebundenes Plasmin wird durch die Komplexbildung mit α_2 -Antiplasmin inaktiviert. Plasmin spaltet Fibrin (und Fibrinogen) schrittweise zu den Fragmenten D und E; als Fibrinspaltprodukte entstehen die D-Dimere.

Klinisch relevant ist die Frage, welche Bedeutung diese in vitro Befunde letztlich für die Situation in vivo – und im besonderen für die Endstrecke der Gerinnungskaskade, die Thrombin- und Fibrinbildung – haben. Der modernen Analytik stehen zwischenzeitlich Testsysteme zur Verfügung, mit denen die Aktivierung der Gerinnung in vivo auf den einzelnen Stufen der Gerinnungs- und Fibrinolysekaskade erfasst werden kann. Diese sensitiven Immunoassays ermöglichen die Messung sowohl von Aktivierungspeptiden (z.B.: β -Thromboglobulin, Plättchenfaktor 4) als auch von sogenannten Neoantigenen, die als Nebenprodukte (Spaltprodukte oder Aktivator-Inhibitor-Komplexe) der selbst nicht messbaren aktiven Enzyme entstehen, z.B.: Thrombin und Plasmin. Klinisch interessante Neoantigene sind die molekularen Aktivierungsmarker der Thrombin- (Prothrombinfragment 1+2 [PTF1+2], Thrombin-Antithrombin III Komplexe [TAT]), Fibrin- (Fibrinopeptid A [FPA]) und Plasminbildung (Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplexe [PAP]) (Abb. 1).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass bei jungen Probanden die Plasmaspiegel von FPA, als molekularem Marker der Fibrinbildung, von kurzdauernden (Maximal-) Belastungen unbeeinflusst blieben (1,35,45). Zumind. bei einer Belastungsdauer unter einer Stunde scheint durch die Inhibitorwirkung des Antithrombin III die Bildung von Fibrin verhindert und die belastungsinduzierte Gerinnungsaktivie-

rung auf der Stufe der Thrombinbildung gestoppt zu werden (3,24).

Minimale Anstiege des FPA wurden hingegen nach einem zweistündigen Triathlon (5) und nach einem Marathonlauf (38) beobachtet. In der eigenen Arbeitsgruppe haben wir den Einfluss der Belastungsintensität auf die Aktivierung der Gerinnung (und Fibrinolyse, s.u.) systematisch untersucht (47).

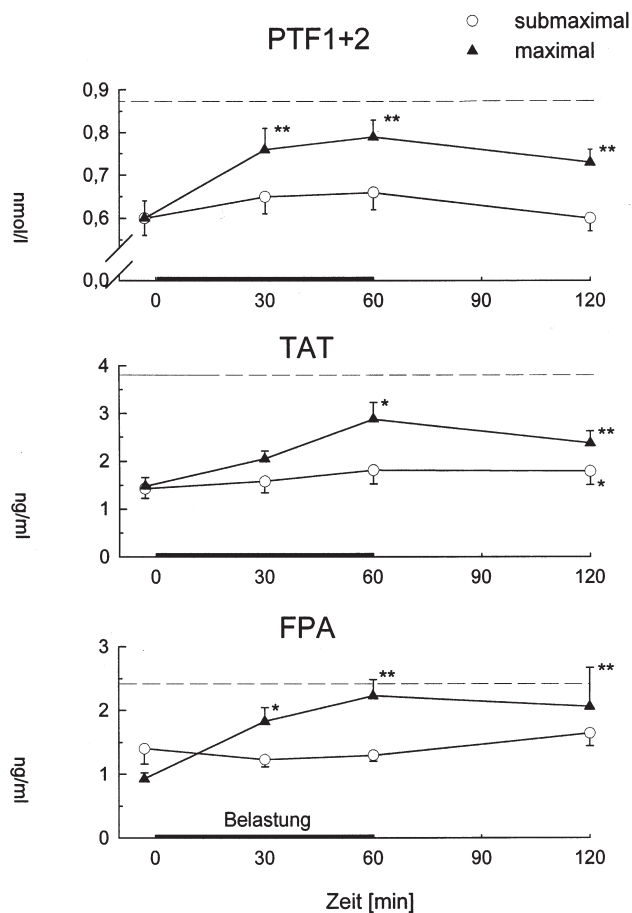


Abbildung 2: Effekte einer einstündigen Laufbandbelastung von submaximaler und maximaler Belastungsintensität auf die Gerinnungsparameter bei 12 männlichen Probanden: Die Plasmaspiegel von Prothrombinfragment 1+2 (PTF1+2), Thrombin-Antithrombin III Komplexen (TAT) und Fibrinopeptid A (FPA) wurden vor (0 min), während (30 min), unmittelbar nach (60 min) und 1 Stunde nach Belastung (120 min) bestimmt. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardfehler. Die gestrichelten Linien kennzeichnen die obere Grenze des Referenzbereichs. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ für signifikante Unterschiede gegenüber dem Ausgangswert.

Dabei konnten wir zeigen, dass bei jungen gesunden Probanden eine einstündige Laufbandbelastung bei submaximaler Intensität (standardisiert auf 80% der individuellen anaeroben Schwelle [IAS] (42) und resultierend in einer mittleren Herzfrequenz [HF_{mittel}] von 82 ± 5 % der maximalen Herzfrequenz [HF_{max}], 68 ± 4 % $VO_{2\text{max}}$ [MW \pm SD]) keine signifikanten Veränderungen der Marker der Thrombin- (PTF 1+2 und TAT) und Fibrinbildung (FPA) induziert. Demgegenüber kommt es bei einer intensiven Dauerleistung im Bereich der anaeroben Schwelle (standardisiert auf 100% der IAS, HF_{mittel} : 94 ± 2 % HF_{max} , 83 ± 5 % $VO_{2\text{max}}$) zu signifikanten Anstiegen von PTF 1+2, TAT und FPA (Abb. 2), allerdings ohne dass dabei die Grenzen des Referenzbereichs

überschritten wurden. Diese Befunde lassen die Schlussfolgerung zu, dass die belastungsinduzierte Gerinnungsaktivierung nur nach prolongierten intensiven Belastungen auch zur Bildung von (Thrombin und) Fibrin führt.

Das Ausmaß der Gerinnungsaktivierung unter Belastung hängt somit entscheidend von der Dauer und Intensität einer Belastung ab; daneben spielt aber auch die Art der Belastung eine Rolle: Bei vergleichbarer Belastungsintensität und -dauer ist Laufen im Vergleich zu Schwimmen und Fahrradfahren diejenige Belastungsart, die die ausgeprägtesten Veränderungen der Gerinnungsparameter induziert (24,49).

Effekte einer akuten Belastung auf die Fibrinolyse

Der Aktivierung der Blutgerinnung unter Belastung steht eine Aktivierung auch des fibrinolytischen Systems gegenüber. *Biggs und Mitarbeiter* haben bereits im Jahre 1947 gezeigt, dass schon kurzdauernde körperliche Belastungen - vergleichbar den Effekten einer Adrenalininjektion - eine Verkürzung der Euglobulin-Lysezeit, als Globaltest der fibrinolytischen Aktivität, induzieren (7). Eine Vielzahl von Studien hat die Beobachtung von *Biggs* in der Folgezeit bei Anwendung unterschiedlicher Belastungsprotokolle und Labormethoden (Euglobulin-Lysezeit, Fibrinplattenmethoden) bestätigen können: In Abhängigkeit von Belastungsdauer und -intensität führt körperliche Belastung zu einer Verkürzung der Euglobulin-Lysezeit von 20-83% (1,3,9,28,39,43). Bereits bei einer Intensität von 50 - 60% $VO_{2\text{max}}$ nimmt die in vitro fibrinolytische Aktivität signifikant zu und kehrt innerhalb von 60 Minuten nach Belastung wieder auf das Ausgangsniveau zurück (1,22).

Die Analyse einzelner Komponenten des fibrinolytischen Systems hat gezeigt, dass die belastungsinduzierte Steigerung der fibrinolytischen Aktivität mit der endothelialen Freisetzung von Tissue-Plasminogenaktivator (t-PA), in Zusammenhang steht: Dynamische körperliche Belastung, aber auch Krafttraining (19), führt zu ausgeprägten Anstiegen der Plasmaspiegel von t-PA in einer Größenordnung von 500 - 1000%; und auch eine belastungsinduzierte Zunahme der t-PA-Aktivität wurde beschrieben (5,12,36,39). Hingegen scheint die Aktivität des t-PA-Inhibitors, PAI-1, durch körperliche Belastung herabgesetzt zu werden (20,36,39).

Auch wenn die belastungsinduzierte Steigerung der fibrinolytischen Aktivität in vitro gut dokumentiert ist; war die Bedeutung dieser Befunde für die Situation in vivo umstritten: Trotz hoher Anstiege der t-PA Plasmaspiegel bleiben die Konzentrationen der Fibrin(ogen)-Spaltprodukte zumindest von kurzdauernden Belastungen unbeeinflusst (4,10,45). Diese Befundkonstellation ließ Zweifel an einer effektiven Steigerung der fibrinolytischen Aktivität in vivo aufkommen (16,35). Unsere Untersuchungen am Belastungsmodell der einstündigen Laufbandbelastung (s.o., 47) führen in dieser Frage weiter: In Abhängigkeit von der Belastungsintensität (80% vs. 100% der IAS) kommt es nach der einstündigen Belastung zu sehr ausgeprägten Anstiegen von t-PA und PAP

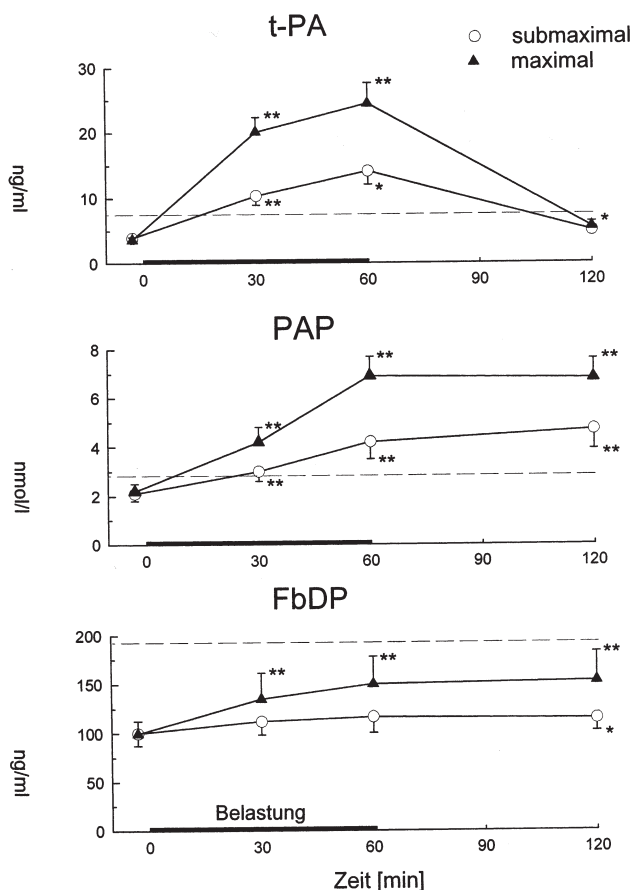


Abbildung 3: Effekte einer einstündigen Laufbandbelastung von submaximaler und maximaler Belastungsintensität auf die Fibrinolyse bei 12 männlichen jungen Probanden. Die Plasmaspiegel des Tissue-Plasminogenaktivators (t-PA), der Plasmin- α 2-Antiplasmin-Komplexe (PAP) und der Fibrin-spaltprodukte (FbDP) wurden vor (0 min), während (30 min), unmittelbar nach (60 min) und 1 Stunde nach Belastung (120 min) bestimmt. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardfehler. Die gestrichelten Linien kennzeichnen die obere Grenze des Referenzbereichs. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ für signifikante Unterschiede gegenüber dem Ausgangswert.

als Hinweis auf eine Aktivierung der Plasminbildung. Im Unterschied zur submaximalen Belastungsintensität führt allerdings nur die Belastung bei 100% der IAS auch zu signifikanten Anstiegen der Fibrin-spaltprodukte (+50%, $p < 0,01$; Abb. 3). Wir folgern daher, dass die unveränderten Fibrin-spaltprodukte nach submaximalen Belastungen den Mangel an Substrat widerspiegeln (korrespondierend zu dem fehlenden Anstieg von FPA nach submaximaler Belastung; s.o.) und keineswegs Ausdruck einer ineffektiven Fibrinolyse sind.

Die belastungsinduzierte Gerinnungsaktivierung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK)

Im höheren Lebensalter steigen die Plasmaspiegel verschiedener Gerinnungsparameter an (6) und auch die Endothelzellfunktion (beispielsweise dessen antithrombotische Eigenschaften) wird vom Alter und im besonderen der fortschreitenden Arteriosklerose beeinträchtigt (40). Dies führt zu der

Hypothese, dass es bei Patienten mit KHK möglicherweise zu einer abnormen Gerinnungsaktivierung unter Belastung kommt. Allerdings ergaben sich zumindest für kurzdauernde Maximalbelastungen bislang noch keine Hinweise auf eine gesteigerte Gerinnungsaktivierung bei Koronarpatienten (8,21). Unsere Arbeitsgruppe hat überprüft, welche Auswirkungen eine Übungsstunde im Koronarsport, als eine für den Rehabilitationssport relevante (prolongierte) Belastungssituation, auf die belastungsinduzierte Gerinnungsaktivierung hat (48). Dazu wurden Patienten mit angiographisch gesicherter KHK im Alter zwischen 40 und 65 Jahren und altersgleiche Probanden ohne signifikante Arteriosklerose untersucht. In beiden Gruppen wurde der (periphere) Gefäßstatus durch (Doppler-/Duplex-) sonographische Untersuchungen der Hals- und Beinarterien sowie der abdominalen Aorta objektiviert. Unter Ruhebedingungen imponieren bei den Koronarpatienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen deutlich höhere Fibrin-spaltprodukte (D-Dimere), ein Befund, der auch bei Patienten mit peripherer Arteriosklerose festgestellt wurde (25,32). Die erhöhten D-Dimer-Spiegel resultieren dabei möglicherweise aus dem lokalen Fibrinabbau an arteriosklerotischen Läsionen oder sind Ausdruck eines bei Patienten mit Arteriosklerose chronisch gesteigerten Fibrinumsatzes (14).

Die Übungsstunde im Koronarsport (HF_{mittel} : $80 \pm 6\%$ HF_{max} bei den Patienten vs. $81 \pm 5\%$ HF_{max} bei den Kontrollen; NS) führte bei den Patienten mit KHK im Vergleich zu

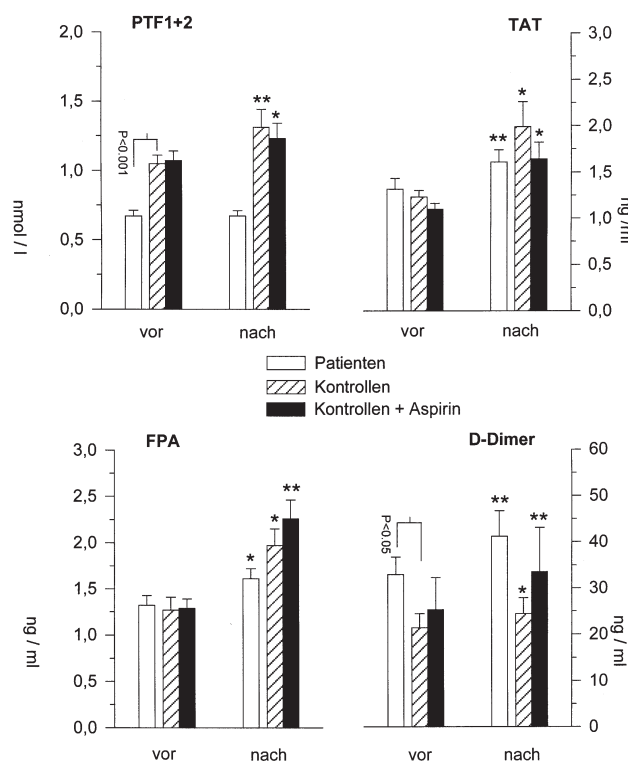


Abbildung 4: Belastungsinduzierte Veränderungen von Prothrombinfragment 1+2 (PTF1+2), Thrombin-Antithrombin III Komplexen (TAT), Fibrinopeptid A (FPA) und D-Dimer bei 12 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und 12 Kontrollen im Alter zwischen 40 und 65 Jahren nach einer Übungsstunde im Koronarsport. Effekte von Aspirin auf die belastungsinduzierte Gerinnungsaktivierung bei den Kontrollpersonen nach Einnahme über 5 Tage (Tag 1: 500 mg, Tag 2 - 5: 100 mg/die). Mittelwerte \pm Standardfehler. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ für signifikante Unterschiede innerhalb einer Gruppe zwischen den Werten vor und nach Belastung (Wilcoxon Test).

den Kontrollpersonen zu keiner gesteigerten Thrombin- und Fibrinbildung unter Belastung. Der belastungsinduzierte Anstieg der D-Dimere, der in beiden Gruppen ein vergleichbares Ausmaß annahm, macht deutlich, dass bei den Koronarpatienten auch die fibrinolytische Aktivität unter Belastung nicht beeinträchtigt ist (Abb. 4).

Die bei den Koronarpatienten unerwartet geringe Hämostaseaktivierung unter Belastung warf die Frage auf, ob Aspirin die belastungsinduzierte Gerinnungsaktivierung bei den Patienten supprimiert haben könnte. Unsere Daten zeigen jedoch, dass Aspirin in einer Dosierung von 100 mg/die (zumindest) bei gesunden Personen keinen Einfluss auf die basale oder belastungsinduzierte Thrombin- und Fibrinbildung hat (Abb. 4).

Potentielle Mechanismen der belastungsinduzierten Gerinnungsaktivierung

Auch wenn die genauen Mechanismen der belastungsinduzierten Gerinnungsaktivierung noch ungeklärt sind, so dürfen doch verschiedene Faktoren eine Rolle spielen: Die Wirkung von Scherkräften („shear stress“) und die Freisetzung von Katecholaminen tragen vermutlich zur Zunahme des zirkulierenden Pools an Thrombozyten und auch zur Aktivierung derselben bei (2). Scherkräfte und Adrenalin wirken auch am Gefäßendothel und sind daher wahrscheinlich auch an der Freisetzung von t-PA und dem von-Willebrand-Faktor beteiligt. Daneben gibt es aber auch Hinweise darauf, dass die Azidose oder die intravasale (traumatische) Hämolyse für die belastungsinduzierte Gerinnungsaktivierung Bedeutung haben könnten (37). Denkbar wäre hingegen auch eine Aktivierung der Gerinnung auf „immunologischem“ Wege durch eine direkte Aktivierung von Faktor X an aktivierte Monozyten über das Integrin Mac 1 (18).

Wir haben untersucht, ob möglicherweise das extrinsische Gerinnungssystem, das durch Tissue Factor aktiviert wird, für die belastungsinduzierte Gerinnungsaktivierung eine Rolle spielt. Wir konnten allerdings keine gesteigerte Expression von Tissue Factor oder eine Aktivierung von Faktor VII unter Belastung nachweisen und können daher folgern, dass die belastungsinduzierte Gerinnungsaktivierung nicht durch Tissue Factor und das extrinsische Gerinnungssystem ausgelöst wird (46).

Schlussfolgerungen

Die belastungsinduzierte Gerinnungsaktivierung führt beim jungen gesunden Sporttreibenden nur bei langdauernden hochintensiven Belastungen zur Bildung von Thrombin und in geringem Ausmaß auch von Fibrin. Die Aktivierung der Gerinnung wird dabei durch die gleichzeitige – vermutlich noch ausgeprägtere – Aktivierung der Fibrinolyse kompensiert.

Belastungen im submaximalen Bereich, wie sie für den Gesundheitssport empfohlen werden, führen überwiegend zu einer Aktivierung der Fibrinolyse. Möglicherweise stellt die

repetitive Aktivierung der Fibrinolyse im Rahmen moderater Belastungen einen Mechanismus dar, durch den der Sport der Atherogenese entgegenwirken kann.

Bei Patienten mit KHK im Alter zwischen 45 und 60 Jahren kommt es im Vergleich zu altersgleichen Probanden ohne signifikante Arteriosklerose zu keiner abnormen Gerinnungsaktivierung unter submaximaler Belastung (Korinarsport). Auch die Aktivierung der Fibrinolyse ist bei den Koronarpatienten in dieser Belastungssituation nicht beeinträchtigt.

Literatur

1. Andrew M, Carter C, O'Brodovich H, Heigenhauser G: Increases in factor VIII complex and fibrinolytic activity are dependent on exercise intensity. *J Appl Physiol* 60 (1986) 1917-1922.
2. Bärtzsch P: Platelet activation with exercise and risk of cardiac events. *Lancet* 354 (1999) 1747-1748.
3. Bärtzsch P, Haerberli A, Straub PW: Blood coagulation after long distance running: antithrombin III prevents fibrin formation. *Thromb Haemost* 63 (1990) 430-434.
4. Bärtzsch P, Schmidt EK, Straub PW: Fibrinopeptide A after strenuous physical exercise at high altitude. *J Appl Physiol* 53 (1982) 40-43.
5. Bärtzsch P, Welsch B, Albert M, Friedmann B, Levi M, Kruithof EKO: Balanced activation of coagulation and fibrinolysis after a 2-h triathlon. *Med Sci Sports Exerc* 27 (1995) 1465-1470.
6. Bauer KA, Weiss LM, Sparrow D, Vokonas PS, Rosenberg RD: Aging-associated changes in indices of thrombin generation and protein C activation in humans. *Normative Aging Study. J Clin Invest* 80 (1987) 1527-1534.
7. Biggs R, Macfarlane RG, Pilling J: Observations on fibrinolysis: Experimental activity produced by exercise or adrenaline. *Lancet* 1 (1947) 402-405.
8. Bounameaux H, Righetti A, de Moerloose P, Bongard O, Reber G: Effects of exercise test on plasma markers of an activation of coagulation and/or fibrinolysis in patients with symptomatic or silent myocardial ischemia. *Thromb Res* 65 (1992) 27-32.
9. Bourey RE, Santoro SA: Interactions of exercise, coagulation, platelets, and fibrinolysis - a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 20 (1988) 439-446.
10. Britton BJ, Wood WG, Smith M, Hawkey C, Irving MH: The effect of beta adrenergic blockade upon exercise-induced changes in blood coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost* 35 (1976) 396-402.
11. Cannon WB: Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage. 2nd Ed. New York: Appleton; 1929.
12. Chandler WL, Veith RC, Fellingham GW, Levy WC, Schwartz RS, Cerqueira MD, Kahn SE, Larson VG, Cain KC, Beard JC, Abrass IB, Stratton JR: Fibrinolytic response during exercise and epinephrine infusion in the same subjects. *J Am Coll Cardiol* 19 (1992) 1412-1420.
13. Cohen RJ, Epstein SE, Cohen LS, Dennis LH: Alterations of fibrinolysis and blood coagulation induced by exercise and the role of beta-adrenergic-receptor stimulation. *Lancet* 2 (1968) 1264-1266.
14. Cortellaro M, Cofrancesco E, Boschetti C, Mussoni L, Donati MB, Cardillo M, Catalano M, Gabrielli L, Lombardi B, Specchia G, Tavazzi L, Tremoli E, Pozzoli E, Turri M, for the PLAT Group: Increased fibrin turnover and high PAI-1 activity as predictors of ischemic events in atherosclerotic patients: A case-control study. *Arterioscler Thromb* 13 (1993) 1412-1417.
15. Davis GL, Abildgaard CF, Bernauer EM, Britton M: Fibrinolytic and hemostatic changes during and after maximal exercise in males. *J Appl Physiol* 40 (1976) 287-292.
16. Dufaux B, Order U, Hollmann W: Can physical exercise induce an effective fibrinolysis? *Thromb Res* 36 (1984) 37-43.
17. Dill DB, Costill DL: Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. *J Appl Physiol* 37 (1974) 247-248.
18. Edgington TS, Mackman N, Fan ST, Ruff W: Cellular immune and cytokine pathways resulting in tissue factor expression and relevance to septic shock. *Nouv Rev Fr Hematol* 34 (1992) S15-S27.
19. El-Sayed MS: Fibrinolytic and hemostatic parameter response after resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 25 (1993) 597-602.

20. *El-Sayed MS, Sale C, Jones PG, Chester M*: Blood hemostasis in exercise and training. *Med Sci Sports Exerc* 32 (2000) 918-925.
21. *Eriksson-Berg M, Egberg N, Eksborg S, Schenck-Gustafsson K*: Retained fibrinolytic response and no coagulation activation after acute physical exercise in middle-aged women with previous myocardial infarction. *Thromb Res* 105 (2002) 481-486.
22. *Ferguson EW, Bernier LL, Banta GR, Yu-Yahiro J, Schoomaker EB*: Effects of exercise and conditioning on clotting and fibrinolytic activity in men. *J Appl Physiol* 62 (1987) 1416-1421.
23. *Gunga HC, Kirsch K, Beneke R, Böning D, Hopfenmüller W, Leithauser R, Hutler M, Röcker L*: Markers of coagulation, fibrinolysis and angiogenesis after strenuous short-term exercise (wingate-test) in male subjects of varying fitness levels. *Int J Sports Med* 23 (2002) 495-499.
24. *Herren T, Bärtsch P, Haerberli A, Straub PW*: Increased thrombin-anti-thrombin III complexes after 1 hour of physical exercise. *J Appl Physiol* 73 (1992) 2499-2504.
25. *Herren T, Stricker H, Haerberli A, Do D-D, Straub PW*: Fibrin formation and degradation in patients with arteriosclerotic disease. *Circulation* 90 (1994) 2679-2686.
26. *Hilberg T, Prasa D, Sturzebecher J, Glaser D, Gabriel HH*: Thrombin potential and thrombin generation after exhaustive exercise. *Int J Sports Med* 23 (2002) 500-504.
27. *Hunter J*: A treatise on the blood, inflammation, and gun-shot wounds. John Richardson, London;1794, p 88.
28. *Iatridis SG, Ferguson JH*: Effect of physical exercise on blood clotting and fibrinolysis. *J Appl Physiol* 18 (1963) 337-344.
29. *Ikkala E, Myllylä G, Sarajas HSS*: Haemostatic changes associated with exercise. *Nature* 199 (1963) 459-461.
30. *Jilma B, Dirnberger E, Eichler HG, Matulla B, Schmetterer L, Kapiotis S, Speiser W, Wagner OF*: Partial blockade of nitric oxide synthase blunts the exercise-induced increase of von Willebrand factor antigen and of factor VIII in man. *Thromb Haemost* 78 (1997) 1268-1271.
31. *Kopitzky RG, Switzer MP, Williams RS, McKee PA*: The basis for the increase in factor VIII procoagulant activity during exercise. *Thromb Haemost* 49 (1983) 53-57.
32. *Lassila R, Peltonen S, Lepäntalo M, Saarinen O, Kauhanen P, Manninen V*: Severity of peripheral atherosclerosis is associated with fibrinogen and degradation of cross-linked fibrin. *Arterioscler Thromb* 13 (1993) 1738-1742.
33. *Mandalaki T, Dessypris A, Louizou C, Bossinakou I, Panahotopoulou C, Antonopoulou A*: Marathon run I: effects on blood coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost* 37 (1977) 444-455.
34. *Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC*: Causes of sudden death in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 7 (1986) 204-214.
35. *Marsh NA, Gaffney PJ*: Exercise-induced fibrinolysis - fact or fiction? *Thromb Haemost* 48 (1982) 201-203.
36. *Rankinen T, Väisänen S, Penttilä I, Rauramaa R*: Acute dynamic exercise increases fibrinolytic activity. *Thromb Haemost* 73 (1995) 281-286.
37. *Riedler GF, Straub PW, Frick PG*: The effect of acute intravascular hemolysis on coagulation and fibrinolysis. II. March hemoglobinemia and hemoglobinuria. *Helv Med Acta* 34 (1968) 217-222.
38. *Röcker L, Drygas WK, Heyduck B*: Blood platelet activation and increase in thrombin activity following a marathon race. *Eur J Appl Physiol* 55 (1986) 374-380.
39. *Röcker L, Taenzer M, Drygas WK, Lill H, Heyduck B, Altenkirch HU*: Effect of prolonged physical exercise on the fibrinolytic system. *Eur J Appl Physiol* 60 (1990) 478-481.
40. *Shimokawa H, Vanhoutte PM*: Impaired endothelium-dependent relaxation to aggregating platelets and related vasoactive substances in porcine coronary arteries in hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Circ Res* 64 (1989) 900-914.
41. *Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T*: The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Engl J Med* 311 (1984) 874-877.
42. *Stegmann H, Kindermann W, Schnabel A*: Lactate kinetics and individual anaerobic threshold. *Int J Sports Med* 2 (1981) 160-165.
43. *Streiff M, Bell WR*: Exercise and hemostasis in humans. *Semin Hematol* 31 (1994) 155-165.
44. *Van den Burg PJM, Hospers JEH, van Vliet M, Mosterd WL, Huisveld IA*: Unbalanced haemostatic changes following strenuous physical exercise: A study in young sedentary males. *Eur Heart J* 16 (1995) 1995-2001.
45. *Vogt A, Hofmann V, Straub PW*: Lack of fibrin formation in exercise-induced activation of coagulation. *Am J Physiol* 236 (1979) H577-579.
46. *Weiss C, Bierhaus A, Kinscherf R, Hack V, Luther T, Nawroth PP, Bärtsch P*: Tissue factor-dependent pathway is not involved in exercise-induced formation of thrombin and fibrin. *J Appl Physiol* 92 (2002) 211-218.
47. *Weiss C, Seitel G, Bärtsch P*: Coagulation and fibrinolysis after moderate and very heavy exercise in healthy male subjects. *Med Sci Sports Exerc* 30 (1998) 246-251.
48. *Weiss C, Velich T, Niebauer J, Hauer K, Kälberer B, Kübler W, Bärtsch P*: Activation of coagulation and fibrinolysis after rehabilitative exercise in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 81 (1998) 672-677.
49. *Weiss C, Welsch B, Albert M, Friedmann B, Strobel G, Jost J, Nawroth P, Bärtsch P*: Coagulation and thrombomodulin in response to exercise of different type and duration. *Med Sci Sports Exerc* 30 (1998) 1205-1210.
50. *Wheeler ME, Davis GL, Gillespie WJ, Bern MM*: Physiological changes in hemostasis associated with acute exercise. *J Appl Physiol* 60 (1986) 986-990.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. C. Weiss
Medizinische Klinik und Poliklinik
Abt. Innere Medizin VII: Sportmedizin
Hospitalstr. 3, 69115 Heidelberg
Fax 06221 / 565972
e-mail: claus_weiss@med.uni-heidelberg.de