

A. EINLEITUNG

1. Thematik und Fragestellung

Sport und insbesondere Ausdauersport hat sich in der modernen Gesellschaft als eine der wichtigsten Freizeitaktivitäten herauskristallisiert. Übergewichtigen wird geraten, zur Umstellung ihres Stoffwechsels mit dem Joggen zu beginnen. Auch in der Rehabilitation von Koronarpatienten legt man einen großen Wert auf eine regelmäßige körperliche Ertüchtigung.

Doch wirkt sich ein körperliches Ausdauertraining auf den Organismus und speziell auf das hämostatische System (insbesondere der Gerinnung und Fibrinolyse) durchweg positiv aus?

Sowohl Mittleman et al. (83), als auch Willich et al. (131) haben in ihren Studien herausgearbeitet, dass bei einem Teil der Patienten, dem akuten Herzinfarkt körperliche Ertüchtigung vorausging. Es ist ein unbestrittener Fakt, dass Koronarthrombose und Koronarsklerose durch hämostatische Prozesse hervorgerufen werden können (34,67,71,74,80). Auffällig ist hierbei, dass hauptsächlich Männer davon betroffen waren. In zahlreichen wissenschaftlichen Studien wurden deshalb überwiegend Männer untersucht, obwohl schon lange bekannt ist, dass es geschlechtsabhängige Unterschiede im Hämostasesystem gibt. Bain und Forster (7) fanden bei Frauen eine verlängerte Blutungszeit. Auch bei den Fibrinolyseparametern tPA und PAI-1 ist von einem Unterschied im Zusammenhang mit ischämischen Herzerkrankungen berichtet worden (76). Gianskante et al. (49) fanden bei Frauen höhere D-Dimerwerte als bei Männern.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es deshalb, die Auswirkungen einer akuten körperlichen Ausdauerleistung auf das Gerinnungs- und Fibrinolyse-System ausschließlich an weiblichen Probanden zu überprüfen. Darüber hinaus soll untersucht werden, ob ein Triathlon bzw. Marathon auf Meereshöhe einen Triggermechanismus für die Ausschüttung von VEGF darstellt.

2. Physiologie des hämostatischen Systems

2.1. Hämostatisches Gleichgewicht

Nach einer Definition von Astrup versteht man unter Hämostase ein dynamisches Gleichgewicht zwischen der Neigung der Blutflüssigkeit zu gerinnen und der Fähigkeit, diese Gerinnsel wieder aufzulösen (3). Auch nach neueren Erkenntnissen gilt diese Hypothese noch, wurde jedoch entsprechend modifiziert. Gaffney et al. (47) versuchen in ihrer Definition, die Mannigfaltigkeit der gegenseitigen Kontrollmechanismen und Interaktionen zu berücksichtigen. Sie unterstreichen außerdem die wichtige Rolle des Endothels im Rahmen des hämostatischen Prozesses, dessen modulierender Effekt auf die Hämostase in jüngster Zeit zunehmend untersucht wird.

Ziel der Hämostase muß es sein, einerseits das Auftreten von Blutungen durch die Bildung unlöslichen Fibrins zu verhindern, andererseits ein Überschiessen der Fibrinbildung zu vermeiden, um damit die Fließeigenschaften des Blutes zu erhalten.

Das Hämostasesystem ist durch das synergistische Zusammenwirken von Gefäßendothel, Thrombozyten und dem plasmatischen Gerinnungssystem gekennzeichnet. Die Bildung eines Plättchenpfropfes durch reaktive Gefäßverengung und Thrombozytenaggregation bezeichnet man als primäre Hämostase. Eine wichtige Rolle spielt hierbei der von Willebrand Faktor, benannt nach seinem Erstbeschreiber, dem Finnen Dr. Erik Adolph von Willebrand aus dem Jahr 1926, der die Adhäsion der Thrombozyten an geschädigtes Gefäßendothel fördert (125,135). Die anschließende Verfestigung des entstehenden Fibrins durch das plasmatische Gerinnungssystem wird sekundäre Hämostase genannt.

Dem entgegen steht das fibrinolytische System mit dem Ziel, unlösliches Fibrin in lösliche Spaltprodukte abzubauen.

Eine Aufrechterhaltung des oben beschriebenen physiologischen Gleichgewichtes spielt bei der Prävention thromboembolischer Komplikationen eine wichtige Rolle. Unter verschiedenen Bedingungen kann dieses sensible Gleichgewicht verändert oder auf ein anderes Niveau eingestellt werden.

Um die Auswirkungen verschiedener Faktoren auf das Hämostasesystem beurteilen zu können, wird im folgenden das komplexe Zusammenspiel unterschiedlicher Aktivierungswege und Inhibitoren beider Systeme näher erläutert. Ein Schwerpunkt wird hierbei auf das plasmatische Gerinnungssystem (sekundäre Hämostase) gelegt, da dieses Gegenstand der Arbeit ist.

2.2. Übersicht über das plasmatische Gerinnungssystem

Für das plasmatische Gerinnungssystem sind zwei verschiedene Aktivierungswege bekannt. Man unterscheidet eine endogene, intravasale Aktivierung von einer exogenen, extravasalen Aktivierung. Beide Wege laufen in Form limitierter Proteolyse der im Blut zirkulierenden Gerinnungsfaktoren ab. Ziel ist die Aktivierung des Faktors X, an den sich eine gemeinsame Endstrecke anschließt. Sie endet schließlich mit der Bildung von Fibrin.

Diese Vorstellung ist durch In-vitro-Experimente gut gesichert. Neuere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass die In-vivo-Verhältnisse nicht ganz diesem Konzept entsprechen. Der Gehalt des Plasmas an aktivierten und inaktivierten Faktoren ist höchst unterschiedlich und hängt im wesentlichen vom Stadium der Gerinnung ab. Spuren von Thrombin im Plasma infolge erschwerter Blutgewinnung bedeuten bereits eine beginnende Gerinnung. Die dann gemessenen Konzentrationen entsprechen nicht mehr der In-vivo-Situation.

Wesentliche Voraussetzung zum Start der Gerinnung ist somit die Läsion von Gefäßzellen oder auch anderen Körperzellen, die Kontakt mit dem Blut bekommen (Extrinsisches-System). Des weiteren startet der Gerinnungsvorgang, wenn Blut mit Fremdoberflächen Kontakt bekommt (Intrinsisches-System). Bleiben Läsionen oder der Kontakt mit Fremdoberflächen aus, dann verharrt das Gerinnungssystem im physiologischen Gleichgewichtszustand.

2.2.1. Exogenes System

Auslöser dieser Gerinnungskaskade ist das bei einer Gewebsverletzung freigesetzte Gewebsthromboplastin (Faktor III). Faktor III befindet sich in den verschiedensten Körperregionen mit unterschiedlicher Aktivität: hohe Aktivität findet man im Gehirn, den Lungen und der Plazenta; mittlere Aktivität in Niere und Milz; geringe Aktivität in der Muskulatur und den Thrombozyten (36). Er wird von Monozyten, neutrophilen

Granulozyten sowie Endothelzellen durch Einwirkung verschiedenster Stimuli, darunter Endotoxine, Lektine, Immunkomplexe und Komplementaktivierung, vermehrt freigesetzt (23,65,86,89).

Gewebsthromboplastin bildet mit aktiviertem Faktor VII einen sehr potenten Faktor-X-aktivierenden Komplex. Als Kofaktoren wirken Kalzium und Phospholipide. Faktor VII wird zusätzlich aktiviert durch die Faktoren XIIa, IXa, Xa und Thrombin, welches die gegenseitige Beeinflussung von endogenem und exogenem Gerinnungssystem verdeutlicht. Exogenes und endogenes System arbeiten somit kooperativ, nicht alternativ (45). Die Menge des lokal gebildeten Thrombins reicht allerdings nicht für die vollständige Spaltung von Fibrinogen zu Fibrin, wirkt aber am Ort ihrer Bildung auf die adhärierenden Thrombozyten ein und verstärkt die irreversible Aggregation. Das exogene System unterstützt durch schnelle Thrombinbildung die primäre Hämostase.

Die Aktivität des exogenen Systems lässt sich mit der Prothrombinzeit (=Quick-Test ermitteln).

2.2.2. Endogenes System

Die intravasale Aktivierung des Gerinnungssystems verläuft im Vergleich viel langsamer. Sie hat ebenfalls einen kaskadenförmigen Verlauf, deren Ausgangspunkt, Faktor XII, eine komplizierte Kontaktaktivierung vorangeht. Diese Theorie wurde erstmalig 1964 von Davie und Ratnoff (31) aufgestellt.

Vier Proteine sind im wesentlichen an der Kontaktaktivierung beteiligt:

[1] Präkallikrein, [2] High Molecular Weight Kininogen, [3] Faktor XII und [4] Faktor IX.

Durch Gefäßverletzung kommt es zur Freisetzung von thrombogenem Subendothel, an deren negativ geladener Oberfläche sich Faktor XII und High Molecular Weight Kininogen (HMWK) gemeinsam anlagern. HMWK seinerseits bindet Präkallikrein und Faktor XI. Die Adhäsion des Faktors XII an die exponierten Kollagenfasern und die Basalmembran führt zunächst zu einer Konformationsänderung. Es folgt eine Serie von gegenseitigen Aktivierungen. Präkallikrein bewirkt eine Aktivierung des Faktors XII in den Faktor XIIa, der im Gegenzug Präkallikrein in Kallikrein (Kofaktor HMWK), einen weiteren sehr potenten Faktor XII-Aktivator, umwandelt.

Außerdem bewirkt Kallikrein eine Freisetzung von Bradykinin, einem Vasodilatator, der eine weitere Enzymkaskade nach sich zieht.

Faktor XIIIa seinerseits führt zur Stimulierung von dem an HMWK hängenden Faktor XI in Faktor XIa. Dieser wiederum potenziert die Wirkung von Faktor XII.

Faktor XIa aktiviert Faktor IX zu Faktor IXa. Waren für die beiden ersten Reaktionen keine Calciumionen erforderlich, so laufen die folgenden Reaktionen an den Phospholipidoberflächen nur in Gegenwart von Calciumionen ab. Faktor IX aktiviert in Gegenwart des Akzeleratorglobulins Faktor VIII:C den Faktor X zu Xa. Damit kommt es zur gemeinsamen Endstrecke von endogenem und exogenem Weg.

Da sich bei der Kontaktaktivierung lediglich ein Ausfall des Faktors XI klinisch bemerkbar macht (nicht bei Faktor XII, Kallikrein und HMWK) geht man davon aus, dass es noch alternative Aktivierungswege gibt (91). So kann eine Aktivierung des Faktors IX durch Faktor VIIa (extrinsisches System) erfolgen.

Die Aktivität des endogenen Systems lässt sich mit der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) messen.

2.2.3. Gemeinsame Endstrecke

Die gemeinsame Endstrecke hat zum Ziel die Bildung eines Prothrombin-Aktivator-Komplexes, der sich aus den Komponenten Faktor Xa, V, Calcium und Plättchenfaktor-3 zusammensetzt. Er bewirkt die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin, das seinerseits Fibrinogen spaltet. Dabei entstehen Fibrinopeptide A und B sowie reaktive Fibrinmonomere. Letztere polymerisieren zu löslichen Fibrinkomplexen, in denen sich dann unter der Einwirkung des fibrinstabilisierenden Faktors XIIIa kovalente Bindungen ausbilden, so dass stabiles, unlösliches Fibrin entsteht.

2.2.4. Inhibitoren der Gerinnung

Der Gerinnungsprozess wird besonders in der gemeinsamen Endstrecke zeitlich und lokal durch Inhibitoren begrenzt. Eine wichtige Rolle spielen hierbei Antithrombin III (AT III) und das Protein C/S System.

AT III wirkt primär hemmend auf Thrombin, aber auch auf alle anderen Gerinnungsfaktoren. Es kommt zur Bildung eines inaktiven Thrombin-Antithrombin III-Komplexes (TAT-Komplex). Dieser Vorgang ist durch Heparin potenzierbar.

Protein C und sein Kofaktor Protein S inhibieren die prokoagulatorische Wirkung von Faktor VIII und Faktor V und tangieren damit im wesentlichen das endogene System.

2.3. Übersicht über die Fibrinolyse

2.3.1. Das fibrinolytische System

Die Fibrinolyse stellt einen wesentlichen Schutzmechanismus dar, dem die Aufgabe zufällt, Fibrin dort wieder aufzulösen, wo es keine physiologische Funktion ausübt. Das fibrinolytische System bedient sich dabei ebenfalls einer kaskadenförmigen Reaktionskette, an deren Ende die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin steht.

Ogleich Plasmin an einer Vielzahl anderer physiologischer Funktionen beteiligt ist, wie z.B. Makrophagen Migration, Ovulation, Blastozysten Implantation, Involution der Brustdrüse und Tumorausbreitung, liegt der Schwerpunkt dieser Betrachtungsweise in seiner Rolle innerhalb des fibrinolytischen Systems.

Im letzten, entscheidenden Schritt der Fibrinolyse kommt es zur proteolytischen Spaltung von Fibrin und Fibrinogen durch Plasmin und damit zur Entstehung von verschiedenen Fibrin(ogen)-Spaltprodukten. Hierbei ragt quervernetztes Fibrin wesentlich aufgrund der Tatsache heraus, dass es sogenannte YY-Querverbindungen zwischen den Y-Ketten der ursprünglichen Fibrinmonomere ausbildet. Wird nun dieses Fibrin durch Plasmin lysiert, so entstehen fibrinspezifische D-Dimere. Diese sind mit monoklonalen Antikörpern nachweisbar und gelten als Beweis für eine stattgehabte Lyse von quervernetztem Fibrin (117).

2.3.2. Aktivatoren des fibrinolytischen Systems

Bis zum heutigen Zeitpunkt sind drei verschiedene Wege bekannt, die zur proteolytischen Umwandlung des inaktiven Proenzym Plasminogen in die aktive Serinprotease führen (28,48,75):

- ein intrinsischer über das endogene Gerinnungssystem. Hierbei wird zeitgleich zur Auslösung der Gerinnungskaskade die Fibrinolyse aktiviert. Wesentliche Faktoren sind hierbei Faktor XIIa (87), Präkallikrein, Kallikrein und High Molecular Weight Kininogen (HMWK).

Gegenspieler der intrinsischen Plasminogenaktivierung sind der C-1-Esterase-Inhibitor und der Antithrombin-III-Heparin-Komplex (28,48).

- ein extrinsischer, deren Hauptvertreter der von den Endothelzellen gebildete Plasminogen-Aktivator (tissue plasminogen activator) darstellt.

T-PA wird je nach Bedarf durch verschiedene Stimuli, wie zum Beispiel körperliche Aktivität, Hyperkoagulabilität und durch einige Medikamente (126) ausgeschüttet. Er weist keine inaktive Proform auf. Er existiert in einer 1- und 2-kettigen Form und entfaltet erst in Gegenwart von Fibrinogen seine potente plasminogenaktivierende Wirkung [Erhöhung seiner enzymatischen Aktivität durch Fibrin um den Faktor 500 (61)]. Neben dieser Fibrin-Stimulierbarkeit besitzt t-PA eine ausgeprägte Fibrin-Affinität, die wahrscheinlich stärker als die des Plasminogens zu Fibrin ist. So entsteht bei einer Thrombusbildung an dessen Oberfläche ein hochaktiver t-PA-Plasminogen-Fibrin-Komplex, durch den lokal Plasmin gebildet wird (61). Plasmin bewirkt dann die Spaltung von 1-kettigem t-PA in 2-kettiges.

Die Inaktivierung von t-PA erfolgt hauptsächlich durch den Plasminogen Aktivator Inhibitor sowie durch die Elimination durch die Leber. Seine Halbwertszeit beträgt 3 – 4 Minuten (127). Durch die Bildung des Dreierkomplexes ist er vor einer schnellen Inhibition geschützt.

- ein exogener (therapeutischer) Weg, bei dem die ebenfalls in den Endothelzellen vorkommende single-chain-Urokinase (abgekürzt scu-PA) als wirksames Fibrinolytikum eingesetzt wird.

Urokinase existiert in einer schwach aktiven 1-kettigen Proform (scu-PA), die durch Plasmin zunächst in die aktive 2-kettige High-Molecular-Weight-Urokinase und später in die als Therapeutikum eingesetzte Low-Molecular-Weight-Urokinase umgewandelt wird. Der molekulare Aufbau des Enzyms ähnelt dem des tPA und ist von ihm nur immunologisch abgrenzbar. Wesentlicher Unterschied ist die fibrinunabhängige Stimulierbarkeit der Urokinase (Ausnahme scu-PA).

Die Elimination erfolgt sowohl durch PAI als auch hepatisch. Andere Inhibitoren sind ebenfalls beteiligt, spielen aber eine untergeordnete Rolle.

Neben den oben beschriebenen Substanzen werden noch andere Enzyme zur Fibrinolyse verwendet. Allen voran die unphysiologische Streptokinase, ein katabolisches Produkt der b-hämolyisierenden Streptokokken (15) und ihr azetyliertes Derivat APSAC (acylated plasminogen-streptokinase activator complex). Sie haben gemeinsam die generalisierte Aktivierung des fibrinolytischen Systems, wohingegen die gentechnisch hergestellten neueren Fibrinolytika wie tPA und andere Derivate eine hohe Fibrinselektivität aufweisen.

Sie alle führen zur Aktivierung von Plasmin, das neben Fibrin auch Fibrinogen, Prothrombin und die Faktoren V und VIII spaltet.

2.3.3. Inhibitoren des fibrinolytischen Systems

Damit es in diesem multidirektionalen Aktivierungssystem nicht zu einem Ungleichgewicht zugunsten einer generalisierten Fibrinolyse kommt, werden die Aktivatoren durch ihre Gegenspieler im Gleichgewicht gehalten.

Man unterscheidet zwischen Faktoren, die direkt das Enzym Plasmin inhibieren und Faktoren, die im Rahmen der Aktivierung von Plasmin eingreifen, um diese zu verhindern (Antiaktivatoren).

Wichtigste Vertreter sind der Plasmin Inhibitor, PI (früher: alpha-2-Antiplasmin) und der Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI). Eine geringere Bedeutung kommen dem alpha-2-Makroglobulin und der alpha-1-Antiproteinase zu.

Plasmin Inhibitor hat eine besonders schnell wirksame Hemmung auf freies Plasmin (Halbwertszeit des Plasmins in der Zirkulation = 100ms). In einer zweizeitigen Reaktion kommt es zunächst zu einer vorübergehenden reversiblen Kopplung des Plasmins an die Lysinbindungsstelle, bevor es in einem zweiten Schritt eine kovalente Bindung im aktiven Zentrum des Moleküls eingeht.

An Fibrin gebundenes Plasmin kann, sofern die Lysinbindungsstelle nicht besetzt ist, ebenfalls vom Plasmin Inhibitor blockiert werden [Halbwertszeit von Fibrin gebundenen Plasmin = 10s] (75).

Auch freies Plasminogen und t-PA werden durch den Plasmin Inhibitor blockiert, jedoch weitaus weniger effektiv als von PAI-1 (ca. 1/50 der Wirksamkeit).

Mit Hilfe von Faktor XII entfaltet der Inhibitor eine indirekte Wirkung, indem er sich kovalent an Fibrin bindet und von dort aus Plasmin inaktiviert (46).

Auf Seiten der Antiaktivatoren sind gegenwärtig zahlreiche Substanzen bekannt. Man findet allein bei den Plasminogen Aktivator Inhibitoren (PAI) vier verschiedene Varianten im Plasma namentlich PAI-1, PAI-2 (placental plasminogen activator inhibitor), PAI-3 (protein C inhibitor) sowie protease nexin, von denen PAI-1 der bedeutendste ist.

PAI-1 wird hauptsächlich von Endothelzellen und Thrombozyten produziert, ist aber auch in Kulturen anderer Gewebszellen, wie z.B. glatter Muskelzellen, nachweisbar

(48,73,115). Er inhibiert vornehmlich t-PA durch Komplexbildung aber auch Urokinase.

Protein C neutralisiert den Inhibitor und spielt daher ebenfalls eine Rolle bei der Initiierung der Fibrinolyse (47).

2.3.4. Kofaktoren des fibrinolytischen Systems

Heutzutage weiß man, dass ein Großteil der prokoagulatorischen Faktoren unter bestimmten Voraussetzungen auch antikoagulatorisch wirken können. Dieses steht im Einklang mit dem von Astrup erstmals erwähnten hämostatischem Gleichgewicht zwischen Blutgerinnung und Fibrinolyse (4,5). Aufgrund der Wichtigkeit dieser „Kontrollfaktoren“ soll in diesem Abschnitt noch einmal speziell darauf eingegangen werden.

Als Paradebeispiel ist hierbei Thrombin zu nennen, das neben seiner Fibrinogen-umwandelnden und Thrombozyten-stimulierenden Wirkung auch das Protein C System aktiviert und damit u.a. seine eigene Produktion hemmt.

Ebenfalls von großer Bedeutung für dieses Gleichgewicht ist das unlösliche Fibrin. Durch die Bildung des oben beschriebenen Fibrin- t-PA -Plasminogen Ternärkomplexes wird eine Aktivierung des Plasmins und damit der Fibrinolyse erst ermöglicht. Die dadurch entstehenden Fibrin-spaltprodukte wirken im Sinne einer negativen Rückkopplung auf die Thrombinbildung und bremsen die Umwandlung von Fibrinmonomeren in unlösliches Fibrin. Fibrin stellt somit zugleich den Zielort und einen zentralen Kofaktor des fibrinolytischen Systems dar.

Auch der im endogenen Weg beschriebene Faktor XII initiiert eine antikoagulatorische Wirkung. Durch die Kontaktaktivierung kommt es nicht nur zur Auslösung der Gerinnungskaskade, sondern auch zur Bildung von Kallikrein. Dieses Enzym wiederum ist ein direkter Plasminogenaktivator sowie ein sehr potenter Aktivator der Urokinase. Die Wichtigkeit dieses alternativen Aktivierungsweges ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt (47).

3. Endothelfunktion

Das Endothel spielt bei der Regulation der Hämostase eine zentrale Rolle. Es besteht aus einer einlagigen Zellschicht, die wie eine Tapete die Gefäßwand auskleidet und damit schon rein mechanisch den gerinnungsfördernden Kontakt von

Thrombozyten mit der Gefäßmuskulatur verhindert. Neben zahlreichen anderen Regulationsvorgängen, ist die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) für die Hämostase die wichtigste endotheliale Funktion.

Die durch einen erhöhten Sauerstoffverbrauch getriggerte Stimulierung von Katecholaminrezeptoren führt am Endothel zur Bildung von NO und bewirkt eine Relaxation der glatten Muskelzellen und damit eine Vasodilatation (14). Zusätzlich kommt es bei einem gesteigerten Blutstrom (z.B. bei körperlicher Belastung) zur Auslösung von Scherkräften und damit zu einer Aktivierung der NO-Synthase (Effekt der Mechanotransduktion).

Das entstandene NO wirkt im Zusammenspiel mit dem ebenfalls im Endothel gebildeten Prostazyklin (Pgl₂) der Aggregation von Blutplättchen entgegen und hat somit einen antithrombotischen Effekt.

4. Vascular endothelial growth factor (VEGF)

Der Vascular endothelial growth factor (VEGF), auch bekannt unter dem Namen Vascular permeability factor (VPF), ist ein multifunktionales aus den Endothelzellen stammendes Zytokin, welches für die Neubildung von Gefäßen verantwortlich ist.

Er spielt eine bedeutende Rolle in der Verbesserung der Kapillarisation und sorgt somit für eine suffiziente Sauerstoffversorgung, besonders in peripheren Geweben. VEGF unterscheidet sich von anderen Angiogenesefaktoren durch seine Endotheliumspezifität. Eine durch Sauerstoffmangelzustände getriggerte Ausschüttung von VEGF wirkt stimulierend auf das Endothel und verursacht eine Wanderung, Proliferation und Differenzierung der Endothelzellen sowie eine Proteolyse extrazellulärer Matrix. Diese Vorgänge werden begleitet von einer erhöhten vaskulären Permeabilität, damit Plasmaproteine in den Extrazellularraum diffundieren können. Dadurch wird die Grundmatrix für das Einwachsen neuer Gefäßzellen geschaffen.

Diese Eigenschaften des Hormons machen sich auch neoplastische Zellen zunutze. In malignen Tumoren ist VEGF häufig übermäßig exprimiert (18-20,92,113). Klinische Studien konnten zeigen, dass die VEGF Konzentration im Serum deutlich mit dem Tumorwachstum bei Sarkom- und Karzinompatienten korreliert (59,130).

Aber auch bei nicht neoplastischen Erkrankungen kann es zu einer Erhöhung von VEGF im Blut kommen. Beispiele hierfür sind u.a. die Psoriasis, heilende Hautwunden sowie die chronische Polyarthrititis.

Im Gegensatz zu den recht ausführlich betriebenen klinischen Studien (über 5000 Veröffentlichungen in Medline zum Stichwort VEGF), lassen sich die Untersuchungen über das physiologische Verhalten von VEGF bei Ausdauerbelastung an einer Hand abzählen. Genaue Kenntnisse über den Mechanismus der VEGF Regulation und seiner auslösenden Faktoren sind nicht nur aus sportmedizinischer Sicht, sondern auch allgemeinmedizinisch von großem Interesse. Eine verbesserte Sauerstoffversorgung der Muskulatur, insbesondere des Myokards, ist auch das angestrebte Ziel der eingangs erwähnten Koronarpatienten. Inwieweit dieser günstige Effekt der VEGF-Ausschüttung durch Ausdauertraining gefördert wird und wie das Verhalten des hämostaseologischen Systems der Frauen von dem der Männer abweicht, soll auf den nächsten Seiten erörtert werden.