

Review

Der Mikrokreislauf des Menschen Regulierung des Blutstroms und darüber hinaus

David D. Gutterman, Dawid S. Chabowski, Andrew O. Kadlec, Matthew J. Durand, Julie K. Freed, Karima Ait-Aissa, Andreas M. Beyer

Abstract: Der Mikrokreislauf regelt die Veränderungen des Gefäßtonus in Anpassung der Gewebedurchblutung an den Sauerstoffbedarf. Neben dieser Funktion der metabolischen Dilatation spielt die Mikrovaskulatur eine entscheidende Rolle bei der Modulierung des Gefäßtonus durch die endotheliale Freisetzung einer ungewöhnlich breit gefächerten Familie von Verbindungen, darunter Stickoxid, weitere reaktive Sauerstoffspezies und Metabolite der Arachidonsäure. Tiermodelle haben ausgezeichnete Erkenntnisse über die Mechanismen der Gefäßregulierung im gesunden und im kranken Körper erbracht. Gleichwohl zeichnet sich der Mikrokreislauf des Menschen durch einige einzigartige Merkmale aus, mit denen sich die vorliegende Übersichtsarbeit beschäftigt. Es wird die Vorstellung vertreten, dass die vaskuloparenchymatische Kommunikation multimodal verläuft, wobei die vaskuläre Freisetzung von Stickoxid für die Dilatation und Aufrechterhaltung der normalen Parenchymfunktion durch Hemmung entzündlicher und proliferativer Prozesse zuständig ist. Auf ähnliche Weise vermittelt die endotheliale Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies bei Krankheit oder Stress Dilatation und parenchymale Entzündungen, was zu zellulären Funktionsstörungen, Thrombosen und Fibrosen führen kann. Es werden verschiedene Pfade vorgestellt, die für diese stressinduzierten Veränderungen der Vasodilationsmediatoren verantwortlich sein können. Dieses Paradigma könnte eine Erklärung dafür liefern, warum eine Funktionsstörung des Mikrokreislaufs ein starker Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt. Außerdem kann es dazu beitragen, neue Behandlungs- und Präventionsansätze aufzuzeigen.

(Circ Res.2016;118:157-172. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.305364.)

Schlüsselbegriffe: Mikrokreislauf ▪ Muskulatur, glatt, vaskulär ▪ Stickoxid ▪ oxidativer Stress ▪ Vasodilatation

Ich vertrete schon seit langem den Grundsatz, dass die kleinen Dinge in jeder Hinsicht die größte Bedeutung haben

-Sir Arthur Conan Doyle

Der Mikrokreislauf hat die Funktion, praktisch alle lebenden Zellen des Körpers mit Nährstoffen zu versorgen und Stoffwechselprodukte abzutransportieren. Damit spielt er eine - wenn auch indirekte - entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung einer reibungslosen Gewebefunktion. Der Mikrokreislauf hat für die optimale Verteilung der Nährstoffe und des Sauerstoffs zu sorgen, indem er mit fast jeder lebenden Zelle in Verbindung tritt. Gleichzeitig darf er nur möglichst wenig Platz in Anspruch nehmen, um dem Netz von Parenchymzellen, Strukturgeweben, Nerven, inflammatorischen und anderen Zelltypen genug Raum zu lassen, die einen direkteren Einfluss auf die Organfunktionen haben. Obwohl der Kreislauf nur etwa sieben Prozent des Körpervolumens ausmacht, ist er allgegenwärtig. Dies wird durch ein komplexes, hoch organisiertes Verzweigungsmuster erreicht, das geometrisch als fraktal beschrieben werden kann (das Muster hat aufgrund seines reiterativen Verzweigungsmusters

eine fraktale Dimension).¹ Bei Erkrankungen wie Diabetes mellitus geht die fraktale Dimension zum Teil verloren, was möglicherweise zu einer weniger effizienten Gewebedurchblutung führt.^{2,3} Traditionell beschäftigen sich Untersuchungen des koronaren Mikrokreislaufs mit der Gefäßregulierung und Durchblutung im Tiermodell und haben auch ausgezeichnete Erkenntnisse zu den Mechanismen der metabolischen Dilatation, den biomechanischen Eigenschaften der Myokarddurchblutung, der kollateralen Entwicklung und der endothelialen Regulierung des Widerstands der Herzkranzgefäße im gesunden und kranken Körper erbracht. Erst seit kurzem ist die Technologie soweit gediehen, dass die Funktion des Mikrokreislaufs im gesunden Menschen untersucht werden kann. Damit zeichnet sich ab, dass der Mikrokreislauf einen erheblichen Einfluss auf verschiedene pathologische Zustände hat und eine Funktionsstörung als Marker oder Mechanismus die Entstehung einer Herz-Kreislauf-Erkrankung (CVD) ankündigen kann. In dieser Arbeit soll auf das wachsende Verständnis der Tatsache eingegangen werden, dass der Mikrokreislauf zur Entstehung arteriosklerotischer CVD beiträgt. Außerdem werden die Steuerung des koronaren Mikrokreislaufs beim Menschen und die - neben der Regulierung der Durchblutung - potenziell neu erkannten Funktionen des Mikrokreislaufs diskutiert werden, welche die enge Verbindung zu CVD erklären könnten.

Mikrovaskuläre Erkrankungen beim Menschen

Die Sichtung der Literatur zum Mikrokreislauf ist unter anderem deshalb schwierig, weil die Begriffe mikrovaskuläre Erkrankung und mikrovaskuläre Funktionsstörung auf eine heterogene Krankheitsgruppe bezogen werden, wobei das Feld von der reduzierten Maximaldurchblutung eines Organs bis hin zu einer gestörten endothelabhängigen Dilatation einzelner Arteriolen reicht. Ein gutes Beispiel dafür ist die mikrovaskuläre Angina. Diese Erkrankung geht mit einer mikrovaskulären Funktionsstörung als Ausschlussdiagnose bei Patienten mit Angina pectoris, nicht obstruierten Koronararterien bei Katheterisierung und ohne offensichtliche Primärätiologie einher.⁴

[Kasten:]

Nicht-standardmäßige Abkürzungen und Akronyme

BKca-Kanal	Kalzium-aktivierter Kaliumkanal mit großer Leitfähigkeit
CFR	Koronare Flussreserve
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung
EDHF	vom Endothel stammender Hyperpolarisationsfaktor
EET	Epoxyeicosatriensäuren
E_m	Membranpotenzial
eNOS	endotheliale Stickoxidsynthase
FMD	flussvermittelte Dilatation
HFpEF	Herzinsuffizienz bei erhaltener Auswurfraction
K_{ATP}-Kanal	Adenosintriphosphat-abhängiger Kaliumkanal
KHK	Koronare Herzkrankheit
K_v-Kanal	spannungsabhängiger Kaliumkanal
NO	Stickoxid
NOS	Stickoxidsynthase
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SNP	Einzelnukleotik-Polymorphismus
TIMI	Studie Thrombolysis in Myocardial Infarction
VSMC	glatte Gefäßmuskelzelle

Ursprünglich galt das Syndrom als Anomalie des koronaren Mikrokreislaufs, da es mit einer verminderten koronaren Flussreserve (CFR, Verhältnis Spitzen-/Ruhefluss) verbunden war,^{5,6} obgleich später auch noch Patienten mit normaler CFR und gestörtem Schmerzempfinden in die Definition mit einbezogen wurden.⁷ In diesem Artikel bezieht sich der Ausdruck mikrovaskuläre Funktionsstörung auf eine herabgesetzte maximale vasodilatatorische Kapazität des Herzens.

In früheren Studien wurde die mikrovaskuläre Funktion mithilfe invasiver (katheterbasierter) Techniken oder teuren, dafür aber weniger invasiven bildgebenden Verfahren (z. B. Positronen-Emissionstomographie) untersucht. Mit Aufkommen der Elektronenstrahl- und kardialen Magnetresonanztomographie jedoch stehen zwei nicht-invasive, leicht zugängliche und präzise Hilfsmittel zur Messung der koronaren Durchblutung beim Menschen zur Verfügung. Auf Grundlage dieser Techniken ist eine Fülle von Literatur entstanden, in der eine verminderte CFR als unabhängiger prognostischer Faktor für ungünstige kardiovaskuläre Ausgänge herangezogen wird.⁸⁻¹⁵ Die Vorhersagekraft für kardiovaskuläre Ereignisse ist bei mikrovaskulären Erkrankungen u.U. sogar noch höher als bei der Conduit-Koronararterienkrankheit, auch wenn dieser Befund keine universelle Gültigkeit beanspruchen kann.¹⁶ Die wachsende Erkenntnis, dass Veränderungen des Mikrokreislaufs zur Herzprognose herangezogen werden können, verschärft den Bedarf nach einem direkteren und fundierteren Verständnis der Art und Weise, wie die mikrovaskuläre Funktion beim Menschen reguliert wird.

Lanza und Crea⁴, die das Syndrom der primären mikrovaskulären Angina in einem sehr gelungenen Reviewartikel beschrieben haben, verweisen darin auf die heterogene Natur dieser Diagnose, die auf einer Klassifizierung anhand des klinischen Bilds und der zugrundeliegenden Mechanismen beruht. Die mikrovaskuläre Angina kann sich als stabiles chronisches Leiden oder als Symptom eines akuten koronaren Syndroms darstellen, wobei beide Zustände zusammen mit einer mikrovaskulären Pathologie auftreten. Eine mikrovaskuläre Angina kann sich in den nachgeschalteten Ästen einer bestimmten Leitungsarterie oder sporadisch überall am Herzen und unabhängig vom Flussgebiet der epikardialen Arterien manifestieren,⁴ was eine Erkennung erschwert. Es ist möglich, dass eine nur leicht ausgeprägte diffuse mikrovaskuläre Funktionsstörung zu keiner verminderten systolischen Kontraktion führt und auch keine klassischen ischämischen EKG-Veränderungen oder szintigraphischen Perfusionsdefekte hervorruft und damit die korrekte Diagnosestellung verzögert oder verschleiert. Eindeutige Verdachtsmomente und eine wiederholte diagnostische Auswertung sind hier ggf. notwendig, um eine mikrovaskuläre Funktionsstörung aufzudecken.

Eine Reihe von Erkrankungen ist eng mit mikrovaskulären Funktionsstörungen verbunden. So stellt sich Diabetes mellitus als Pathologie dar, die durch mikrovaskuläre Funktionsstörungen verursacht wird und verschiedene Organsysteme betrifft. Nahser et al.¹⁷ zeigten eine herabgesetzte CFR und verminderte metabolische Dilatation bei Diabetes mellitus - Zeichen einer gestörten mikrovaskulären Dilatation. Di Carli et al.¹⁸ bauten auf dieser Beobachtung auf und wiesen bei jungen Patienten mit Typ-I- oder Typ-II-Diabetes mellitus einen normalen basalen Blutfluss bei ähnlich verminderter endothelabhängiger und -unabhängiger (Dilatation in Reaktion auf Adenosin) mikrovaskulärer Dilatationskapazität nach. Die verminderte Adenosin-vermittelte Dilatation blieb auch bei Adjustierung nach Dauer des Diabetes mellitus, Insulinbehandlung und autonomen Neuropathien nachweisbar.¹⁸

Zu einer direkteren Störung der mikrovaskulären Funktion kommt es im Gefolge einer anhaltenden Ischämie. Sie manifestiert sich als verminderter Maximalfluss bei fehlender Conduit-Stenose im CT oder MRT. Dieses durch einen mikrovaskulären Verschluss bedingte Phänomen ist üblicherweise nach Stentoperationen mit geringem TIMI-Fluss (Thrombolyse bei Myokardinfarkt, TIMI; angiographischer No-Reflow) zu beobachten und steht mit schwerwiegenden Herzereignissen in Verbindung.¹⁹ Die Ursachen eines mikrovaskulären Verschlusses sind multifaktoriell und umfassen z. B. anatomisch bedingte Blockaden (verklumpte Leukozyten oder Thrombozyten²⁰, perivaskuläre Ödeme, Zellschwellun-

gen²¹), eine herabgesetzte Vasoreaktivität und offenkundige mikrovaskuläre Nekrosen. Zu einer Kombination aus intrinsischen und extrinsischen Obstruktionen kann es infolge einer intramyokardialen Hämorrhagie kommen, wie sie nach längeren ischämischen Zuständen bei Schweinen auftritt.²² Angesichts der Tatsache, dass die derzeit verfügbaren Behandlungsstrategien hauptsächlich auf eine frühzeitige und intensive antithrombotische Therapie nach perkutaner Intervention abgestellt sind, könnten neue Strategien zur Minimierung mikrovaskulärer Hämorrhagien in Downstream-Richtung bei gleichzeitiger Verhinderung von Thrombosen in Upstream-Richtung den Ausgang nach Myokardinfarkt verbessern helfen.

Generell wird davon ausgegangen, dass die Reperfusion einen erheblichen Einfluss auf das Ausmaß eines No-Reflow bzw. mikrovaskulären Verschlusses hat. Eine frühzeitige und abrupte Reperfusion (z. B. bei perkutaner Koronarintervention) kann zwar die Dauer einer Myokardischämie verkürzen, führt aber zum Wiedereintritt von Blutelementen in die betroffene Herzregionen mit angeschlagenen und nicht selten geschädigten Gefäßen und führt dort zu einem intravaskulären Druckanstieg. Eine stufenweise oder verzögerte Reperfusion könnte dazu beitragen, diesen reperfusionsbedingten Schaden zu vermeiden; in der Tat wird diese Idee durch neue provokante Daten beim Menschen gestützt. In einer randomisierten prospektiven Studie an Patienten mit ST-Hebung bei Myokardinfarkt führte eine Strategie mit verzögertem Stenting/Reperfusion zu weniger No-Reflow und besserer Myokardrettung.²³ Durch Strategien zur Milderung von Gewebeschwellungen und Unterdrückung der Leuko- und Thrombozytenaktivierung könnten postischämische mikrovaskuläre und damit verbundene Herzschäden weiter reduziert werden.

In der Tabelle sind weitere Erkrankungen zusammengefasst, die mit mikrovaskulären Funktionsstörungen in Zusammenhang stehen. Angesichts der Vielzahl von Krankheiten, an denen mikrovaskuläre Funktionsstörungen kausal beteiligt sein können, wird die Identifizierung entsprechender Biomarker in Zukunft zu einer wichtigen klinischen Forschungsrichtung werden, die zur Definition neuer Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse führen und die Verlässlichkeit diagnostischer und prognostischer Bewertungen verbessern kann.

Tabelle. Erkrankungen, die mit mikrovaskulären Funktionsstörungen verbunden sind

ischämische Kardiomyopathie	stressinduzierte Kardiomyopathie
Diabetes mellitus	systemischer Lupus erythematodes
obstruktive Schlafapnoe	Vasospasmus des Gehirns
HFpEF	Tumorangiogenese
HFrEF	No-Reflow-Phänomen
Altern	entzündliche Darmerkrankung
Schizophrenie	Tabakmissbrauch
Demenz	hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie
periphere Neuropathie	Adipositas
Chagas-Krankheit	systemische Sklerose
Amyloidose	Bluthochdruck
chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie	idiopathische Kardiomyopathie

HFpEF bedeutet Herzinsuffizienz bei erhaltenem Auswurfvolumen, HFrEF Herzinsuffizienz mit vermindertem Auswurfvolumen.

Mikrokreislauf als Fenster zur Erkrankung der Leitungsarterien und kardiovaskulären Ereignissen

Eine abnorme mikrovaskuläre Funktion geht meist der Entwicklung einer Arteriosklerose der Leitungsarterien und deren Risikofaktoren voraus und gilt als entsprechender prädiktiver Marker. Schon bei einer sehr geringgradigen koronaren Herzkrankheit (KHK) ist die Acetylcholin-induzierte Vasodilatation bereits gestört.^{24,25} Der Framingham-Risikoscore ist ein unabhängiger Prädiktor für mikrovaskuläre Funktionsstörungen bei Patienten ohne obstruktive koronare Erkrankung.²⁶ Dies ist mit der Vorstellung vereinbar, dass der Mikrokreislauf ein sprichwörtlicher Kanarienvogel im Grubenschacht ist, der empfindlich auf CVD-Risikofaktoren reagiert, was sich schon vor der angiographischen Diagnose einer Arteriosklerose bemerkbar macht.²⁶ So lässt sich bei Patienten mit Belastungsangina, ohne obstruktive koronare Erkrankung und mit normaler Endothelfunktion der Leitungsarterien eine mikrovaskuläre endotheliale Funktionsstörung nachweisen.²⁷

Bei der Frau, die eine höhere Prävalenz von Angina-Syndromen bei normalen Leitungsarterien hat, sind auch mikrovaskuläre Funktionsstörungen stärker ausgeprägt, wie die Studie Women Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) an Frauen gezeigt hat, die wegen Schmerzen in der Brust untersucht wurden. Bei Frauen mit normalen koronaren Leitungsarterien ist die CFR reduziert, was aber nicht mit den üblichen Risikofaktoren für Arteriosklerose verbunden ist.^{28,29} Bei diesen Patientinnen erwies sich eine verminderte CFR³⁰ oder koronar-endotheliale Funktion²⁹ als unabhängiger Prädiktor für später eintretende koronare Ereignisse. Halcox et al⁹ konnten mikrovaskuläre Funktionsstörungen als Risikofaktor für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse bestätigen, der nicht mit koronarer Arteriosklerose assoziiert ist. Wir spekulieren, dass eine reduzierte mikrovaskuläre Dilatation Gewebe für Entzündungen anfälliger macht und damit die Entstehung einer epikardialen Arteriosklerose begünstigen kann. Darüber hinaus kann eine herabgesetzte mikrovaskuläre Dilatationsfunktion die Fähigkeit beeinträchtigen, die Sauerstoffversorgung dem Bedarf im Gewebe anzupassen. Hierdurch würde es zu einer Ischämie und letztlich Entzündung, vaskulärer Proliferation und Funktionsstörung der Parenchymzellen kommen. Das Herz ist besonders anfällig dafür, weil seine Sauerstoffversorgung in der Lage sein muss, sich durch schnelle reaktive Änderungen der Durchblutung auf den Bedarf einzustellen. Eine gestörte Regulation der Durchblutung könnte zu einem entzündlichen Teufelskreis führen, der in einer Schädigung der Myozyten und schließlich Herzinsuffizienz gipfelt. Ein gründlicheres Verständnis des Mechanismus mikrovaskulärer Funktionsstörungen sollte durch Reversion des pro-arteriosklerotischen mikrovaskulären Milieus, das zur Entstehung von KHK und Herzinsuffizienz beiträgt, das Management von Erkrankungen der Leitungsarterien verbessern helfen.

Funktionsstörungen des Mikrokreislaufs wurden mit einer Reihe von Pathologien assoziiert (s. Tabelle). Mikrovaskuläre Funktionsstörungen spielen bei Entzündungen des Viszeralfetts eine Rolle, was die damit verbundene Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit erheblicher viszeraler Adipositas erklären könnte.³¹ Mikrovaskuläre Funktionsstörungen tragen ätiologisch zu unzähligen Erkrankungen bei oder sind mit diesen primär vergesellschaftet, darunter obstruktive Schlafapnoe,³² hypertrophe Kardiomyopathie,¹⁰ stressbedingte Kardiomyopathie,³³ Herzinsuffizienz mit vermindertem Ausstoßvolumen,³⁴ idiopathische Kardiomyopathie,³⁵ Herzinsuffizienz mit erhaltenem Ausstoßvolumen (HFpEF),^{36,37} entzündliche Darmerkrankung,^{38,39} Schizophrenie,⁴⁰ Amyloidose,⁴¹ Tabakkonsum,⁴² Altern,⁴³ systemischer Lupus erythematodes⁴⁴ und sogar eine vorwiegend sitzende Lebensweise.⁴⁵ Veränderungen des Mikrokreislaufs sind verantwortlich für das No-Reflow-Phänomen (Übersichtsartikel von Feher et al.⁴⁶), Schäden durch kardioplegischen Herzstillstand,⁴⁷ koronare mikrovaskuläre Spasmen,⁴⁸ Vasospasmen des Gehirns nach subarachnoidaler Hämorrhagie⁴⁹ und Angiogenese,^{50,51} auch Tumorangiogenese.⁵² Soweit nachgewiesen wurde, dass diese Relationen kausaler Natur sind,

ergeben sich daraus erhebliche Konsequenzen für Therapie und Prävention. Der Nutzen von Statinen und der Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms beruht u.U. zum großen Teil auf bisher wenig beachteten Targets des Mikrokreislaufs.^{53,54} Zukünftige klinische Studien zur Bewertung von Therapien zur Verbesserung der mikrovaskulären Funktion können ggf. Vorteile auch für die Erkrankung von Leitungsarterien und Kardiomyopathien aufzeigen, die mit einer Funktionsstörung der Arterien einhergehen. In diesem Zusammenhang erhöhen lösliche Epoxidhydrolase-Hemmer, die für die Behandlung von Bluthochdruck in Betracht gezogen werden, die Konzentration von Epoxyeicosatriensäuren (EET) in den koronaren Arteriolen beim Menschen und können auf diese Weise die Vasodilatation durch diese vasoprotektiven Substanzen unterstützen.⁵⁵ Zu den potenziellen Vorteilen einer erhöhten Ausschüttung von EET zählt verminderte Apoptose⁵⁶ und Inhibition vaskulärer Entzündungen, Thrombosen und Proliferation.⁵⁷

Die Fülle von Krankheiten, die mit mikrovaskulären Funktionsstörungen in Verbindung stehen, hat zu einem verstärkten Interesse an der Suche nach genetischen Relationen geführt. Bei über 600 Patienten mit nicht blockierten Koronararterien suchten Yoshino et al.^{57a} nach Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) in 76 Genkandidaten. Bei den Patienten mit niedriger CFR (<2,5) waren SNP in den Genen für den Vascular Endothelial Growth Factor A und den Cyclin-dependent Kinase-Inhibitor 2B (wichtig für die vaskuläre Zellproliferation) gehäuft zu finden. SNP für MYH15 (kodiert die schwere Kette des Myosins), den Vascular Endothelial Growth Factor A und die Ekto-5'-Nukleotidase (die bei der Gefäßverkalkung eine Rolle spielt) waren bei Männern, nicht aber bei Frauen mit niedrigen CFR verbunden. In einer prospektiven Studie fanden Fedele et al.⁵⁸ spezifische Polymorphismen im Gen für die endotheliale Stickoxidsynthase (eNOS) und für Ionenkanäle wie den einwärts gleichgerichteten Kaliumkanal (Kir6.2; K_{ATP}-Kanäle) und den kardialen Natriumkanal (Nav1.5) bei Herzkatheterpatienten. SNP in eNOS und Kir6.2 waren für Patienten mit Funktionsstörungen des Mikrokreislaufs spezifisch. Mashiba et al.⁵⁹ fanden bei der vasospastischen oder mikrovaskulären Angina ein erhöhtes Auftreten von SNP in der Paraoxonase I (A632G), nicht jedoch in den anderen untersuchten Enzymen, die mit oxidativem Stress in Zusammenhang stehen. Eine verlangsamte koronare Perfusion ist mit einem eNOS-Polymorphismus verbunden. Durch Klassifizierung der Patienten nach An- oder Abwesenheit der eNOS4a/b-Variante lässt sich in der multivariaten Analyse ein angiographisch niedriger TIMI Frame Count mit einem Odds Ratio von 3,22 ($p < 0,05$) voraussagen.⁶⁰ Diese Assoziationsstudien geben Anlass zu einer zielgerichteten Untersuchung dieser Pfade als mechanistisch entscheidende therapeutische Targets der personalisierten Medizin.

Am einfachsten lässt sich der Mikrokreislauf in den peripheren Geweben wie Haut, Retina, Schleimhäuten und im Gefäßsystem der Extremitäten untersuchen, auch wenn diese Methodiken klinisch eher selten Anwendung finden. Katoh et al.⁶¹ konnten zeigen, dass sich die Durchblutung des Oberschenkels in Reaktion auf Acetylcholin verstärkt, was auf eine endotheliale Funktion der Arteriolen hindeutet, die mit CVD-Risikofaktoren korreliert ist. Aber auch endotheliale Funktionsstörungen des Mikrokreislaufs der Retina sind ein Indikator für das Risiko einer arteriosklerotischen CVD.⁶² Sogar Veränderungen der sublingualen mikrovaskulären Anatomie sind Prädiktoren für Komplikationen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom.⁸ Es kristallisiert sich heraus, dass eine veränderte mikrovaskuläre Funktion im Vorfeld von Pathologien der Leitungsarterien auftritt und ein Prädiktor für diese ist. Da die Untersuchung der koronaren mikrovaskulären Funktion technisch anspruchsvoller als bei der peripheren Mikrovaskulatur ist, würde die Nutzung der peripheren Mikrovaskulatur als Sichtfenster zur systemischen und koronar-arteriolären Funktion (s.u.) einen Paradigmenwechsel in der Bewertung des Herzkrisikos bedeuten. Künftige Studien sollten der Frage nachgehen, ob die arterioläre Funktion der Haut, Netzhaut und der Schleimhäute auf dieselbe Weise mit der koronar-mikrovaskulären

Funktion korreliert ist, wie die durch die Durchblutung der Oberarmarterie vermittelte Dilatation (FMD) als brauchbarer Indikator der Endothelfunktion der koronaren Leitungsarterien dient.⁶³

Bewertung der Mikrokreislauf-Funktion beim Menschen

Die Methoden zur Untersuchung der Reaktivität der koronaren Mikrovaskulatur des Menschen sind meist invasiv-indirekt und messen die Flussreserve des jeweiligen Zielorgans. Beim Herzen wird dieses üblicherweise in Form der CFR bestimmt, also des Verhältnisses zwischen Maximalfluss bei Reperfusion oder pharmakologisch induzierter Dilatation und basalem Fluss. Die CFR lässt sich per intrakoronare Dopplersonographie, koronare Sinus-Thermodilution (technisch anspruchsvoller und weniger genau) oder durch Messung der Durchgangszeit eines Kontrastmittels durch die koronaren Leitungsarterien bestimmen. Letzteres Verfahren, das in den klinischen TIMI-Studien als TIMI-Fluss (Einlaufgeschwindigkeit des Kontrastmittels hinter einer Stenose) oder als leichter quantifizierbarer korrigierter TIMI Frame Count (Anzahl der angiographischen Einzelbilder bis zur vollständigen Passage der Koronararterie) festgeschrieben wurde, ist vergleichsweise einfach zu bestimmen, korreliert mit dem Ausgang nach Reperfusion und kommt inzwischen umfassend zur Anwendung.⁶⁴⁻⁶⁶

Alle genannten Methoden sind in der Lage, einen myokardialen No-Reflow oder eine mikrovaskuläre Funktionsstörung zu erkennen. Gleichwohl sind sie alle mit drei erheblichen Nachteilen behaftet. Erstens erlauben nichtinvasive Techniken - mit seltenen Ausnahmen - keine direkte Visualisierung. Zweitens kann anhand der jeweiligen Daten nicht zwischen Endothel-Funktionsstörungen aufgrund der glatten Gefäßmuskulatur (VSMC) oder aufgrund einer extravaskulären Kompression differenziert werden. Drittens sind diese Methoden anfällig für lokale neurohumorale Faktoren, zirkulierende Substanzen und den parakrinen bzw. mechanischen Einfluss benachbarter Parenchymzellen. Außerdem erfordern die meisten Techniken eine gründliche Schulung und sind kostspielig, so dass Messungen der mikrovaskulären Funktion nur schwer im Rahmen von Studien mit großen Populationen vorgenommen werden können.⁶⁷ Allerdings wurden in jüngerer Zeit drei nichtinvasive Methoden zur Untersuchung der mikrovaskulären Durchblutung validiert: Magnetresonanz-Angiographie, Hochgeschwindigkeits-CT und Ultraschall-Kontrastmittelverdrängung. Bei letzterem Verfahren werden mit energiereichem Ultraschall zuvor injizierte Mikrobläschen im Myokard zerstört, und die mikrovaskuläre Durchblutung wird anhand der Zeit bis zur Wiedereintrübung des Herzens gemessen.⁶⁸ Aber obwohl diese Innovationen die In-vivo-Untersuchung des menschlichen Mikrokreislaufs erleichtert haben, ist der verzerrende Einfluss neurohumoraler Faktoren, der Blutelemente und der metabolischen Dilatation nach wie vor ein Problem.

Um diese Schwierigkeiten zumindest teilweise zu umgehen, kann die vasomotorische Funktion auch direkt in vitro untersucht werden, und zwar anhand menschlicher Gewebeproben. Der vorliegende Artikel befasst sich vor allem mit den Erkenntnissen durch direkte Messung der mikrovaskulären Funktion im menschlichen Gewebe, die den Daten aus Tierversuchen gegenübergestellt werden. Damit wird ein beispielloser Einblick in die mikrovaskuläre Funktion beim Menschen möglich, unter besonderer Betonung der Krankheitsmechanismen und Möglichkeiten zur Behandlung der verschiedenen Erkrankungen, bei denen die mikrovaskuläre Funktion vermutlich eine Rolle spielt (s. Tabelle). Bei der direkten Videomikroskopie an kanülierten und unter Druck gesetzten Arteriolen handelt es sich um eine Spezialtechnik zur Untersuchung der mikrovaskulären Funktion in vitro. Dazu werden frische Gewebeproben von lebenden Patienten durch Biopsie oder im Rahmen eines regulären chirurgischen Eingriffs entnommen. Die Arteriolen werden aus dem Gewebe herauspräpariert, mit Mikropipetten kanüliert, die physiologische Flüssigkeit enthalten, und an eine Speichersäule angeschlossen, die einen geschätzten intraluminalen physiologischen Druck aufrechterhält. Während das gesamte System per Videomikroskop überwacht wird, können die intra- und extraluminalen Flüssigkeiten je-

weils unabhängig voneinander beeinflusst werden. So lassen sich Veränderungen des Gefäßdurchmessers in Reaktion auf abgestufte chemische oder physikalische Reize unmittelbar quantifizieren. Da das Verfahren aber auf die chirurgische Gewinnung von Gewebematerial angewiesen ist, wird es nur von wenigen Labors zur Untersuchung menschliche Gefäße angewendet. Über zwanzig Jahre Forschungsarbeit haben gezeigt, dass menschliche Arteriolen oftmals anders reagieren als ihre tierischen Gegenstücke, was verdeutlicht, wie wichtig die Verwendung menschlichen Gewebes zur Bestimmung des am besten geeigneten Tiermaterials ist.

Rolle des Mikrokreislaufs in der Gewebemöostase

Nach traditionellem Verständnis hat der arterielle Mikrokreislauf die Aufgabe, den Gefäßwiderstand zu regulieren und den metabolischen Bedarf mit der Blutversorgung abzustimmen. Im Herzen findet diese Regulierung von Augenblick zu Augenblick statt, damit eine möglichst optimale Herzleistung gewährleistet ist und Ischämien vermieden werden. Neben dem Dialog zwischen dem Herzstoffwechsel und dem arteriellen Tonus unterliegt der Gefäßwiderstand aber bei Anstrengung oder Stress auch noch einem ausgeprägten neurohumoralen Einfluss sowie dem Einfluss des myogenen Tonus.⁶⁹ Eine myogene Konstriktion schützt die Gefäße in Downstream-Richtung vor der Schädigung akuter Druckanstiege, verhindert eine übermäßige Blutzufuhr zum durchbluteten Gewebe und sorgt für die nötigen Flussreservekapazitäten. Die elektrische Zellkopplung und vom Endothel ausgeschüttete Faktoren (z. B. Stickoxid [NO], Prostacyclin, vom Endothel stammende Hyperpolarisationsfaktoren [EDHF], Endothelin-1 und Thromboxan A₂), die in die angrenzende glatte Muskulatur wandern und dort eine Entspannung bzw. Kontraktion induzieren, sind weitere Modulatoren des Gefäßtonus. Es bestehen enorme Unterschiede auf Spezies- und Organebene bezüglich der jeweiligen Mediatoren und deren relativen Einflusses auf den arteriellen Tonus, wobei die Rezeptordichte und das Ansprechen auf vasomotorische Reize sogar entlang ein und desselben Koronargefäßes schwanken kann.^{70,71} Umgekehrt können sich die Dilatationsmediatoren, die als Reaktion auf denselben Reiz in Aktion treten, zwischen verschiedenen Strombahnen oder auch Spezies unterscheiden. So wird zum Beispiel die arteriell FMD in der koronaren arteriellen Strombahn des Schweins durch NO vermittelt.⁷² Im Musculus cremaster der Ratte wird die FMD durch vasodilatatorische Prostaglandine vermittelt,⁷³ während bei weiblichen eNOS-negativen Mäusen die endotheliale Ausschüttung von EET für die FMD der Skelettmuskulatur verantwortlich ist.⁷⁴ In den ventrikulären Arteriolen von Mensch, Hund und Nagern führt Acetylcholin zu einer endothelabhängigen Dilatation, die von NO vermittelt wird. Dagegen zeigt sich im Koronarkreislauf des Schweins eine endothelunabhängige Kontraktion.⁷⁵

Es fasziniert, dass der Körper über eine solch reiche Fülle von dilatatorisch wirkenden vom Endothel ausgeschütteten Substanzen verfügt, mit denen er den Tonus des Mikrokreislaufs moduliert. Die teleologische Bedeutung ist dabei allerdings unklar. Jüngste Belege für eine weniger bekannte Rolle des Mikrokreislaufs könnten hier zum besseren Verständnis beitragen. Sämtliche endothelialen Mediatoren der Vasodilatation werden auf der abluminalen Seite der Arteriolen freigesetzt, wo sie auf die VSMC wirken und so eine Dilatation, Hypertrophie oder Fibrose bewirken können. Aber sie dringen auch bis zu den benachbarten Parenchymzellen insbesondere des Kapillarbetts mit seiner großen Oberfläche und fehlenden Isolierung gegen einwirkende VSMC vor. Damit ist das Gefäßorgan in einer idealen Position, parakrine Effekte auf das umgebende Parenchymgewebe auszuüben.

Architektonisch ist der Mikrokreislauf für diese neuartige Form der lokalen Regulierung ausgelegt, weil seine enge Beziehung zu den einzelnen Organen eine erhebliche räumliche Nähe zu den Parenchymzellen erfordert. Die vaskuläre parakrine Regulierung der Gewebefunktion könnte eine Erklärung dafür liefern, warum das Endothel diese vielen unterschiedlichen Faktoren produziert (NO, Prostacyclin, EET, Wasserstoffperoxid [H₂O₂]), die alle eine ähnlich intensive Dilatation induzieren, aber unter-

schiedliche lokale Gewebereaktionen wie Proliferation, Fibrose, Apoptose und Thrombose hervorrufen. Diesem neuen Paradigma zufolge reagiert der Mikrokreislauf bei der Regulierung des Blutstroms nicht nur auf metabolische Gewebereize, sondern das lokale Gewebe reagiert umgekehrt auch auf Faktoren, die von den Mikrogefäßen in Reaktion auf mechanische und chemische Stimuli freigesetzt werden. So diffundiert NO, das von Endothelzellen beim Durchströmen produziert wird, in das umgebende Parenchym und sorgt dort für eine kraftvolle Hemmung des mitochondrialen Stoffwechsels, unterbindet die Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und unterdrückt entzündliche Prozesse.^{76,77} Die daraus resultierende Verlangsamung des Stoffwechsels hemmt wiederum die kardiale Produktion metabolischer Faktoren, die die Dilatation fördern. Aber der parakrine Einfluss verläuft in beide Richtungen, da ins Lumen abgegebenes NO die Thrombozytenaktivierung und Expression von Adhäsionsmolekülen herunterreguliert und so die Bildung von Thrombosen und Gefäßentzündungen unterdrückt.^{78,79}

Aber es gibt noch weitere Beispiele für eine lokale parakrine Regulierung durch das Endothel. Die Inhibition von eNOS hemmt die diastolische Herzfunktion und fördert eine Hypertrophie⁸⁰; auf ähnliche Weise trägt eine entkoppelte eNOS in pathologischen Situationen direkt zum oxidativen Stress und der damit verbundenen Dysfunktion des Herzens bei. Bei Stress oder Krankheit ist die endotheliale Ausschüttung von NO vermindert und wird nicht selten durch Freisetzung von Endothelin-1, Thromboxan A₂ und ROS ersetzt, welche entzündliche Reaktionen hervorrufen, die Apoptose hemmen oder aktivieren und die Kontraktilität der Kardiomyozyten beeinflussen.⁸¹

Bei herabgesetzter Bioverfügbarkeit von NO wird die endothelabhängige Dilatation oft durch eine kompensierende Ausschüttung von EET oder H₂O₂ aufrechterhalten.^{74,82,83} EET sind ein zentrales intrazelluläres Element des FMD-vermittelnden Pfades bei Patienten mit KHK⁸⁴; außerdem fungieren sie bei der Bradykinin-vermittelten Dilatation als EDHF.⁸³ EET hemmen vaskuläre Entzündungen und Apoptose im koronaren und pulmonalen Endothel des Menschen⁵⁶ und haben damit dieselbe nicht-vasomotorische Wirkung wie NO. Demgegenüber wirkt H₂O₂, das allerdings auch den Ausfall von NO zu kompensieren vermag, proinflammatorisch.⁸⁵⁻⁸⁷ Bei einer chronischen Ausschüttung durch die Endothelzellen stimuliert H₂O₂ die Proliferation der glatten Muskelzellen, aktiviert die Endothelzellen und fördert die Thrombosebildung. Ferner moduliert H₂O₂ die Aktivität von NO und Superoxid.⁸⁸ Das bedeutet, dass die Art des kompensatorischen Mediators der Dilatation bei Krankheit oder Stress nicht nur bei der Regulation des Gefäßtonus eine wichtige Rolle übernimmt, sondern auch die Gesundheit der umgebenden Organe beeinflusst (Abb. 1). Dieser Effekt ist im Wesentlichen eine Funktion des Mikrokreislaufs, da die Leitungsarterien nur einen kleinen Teil des Endothelzellvolumens eines Organs ausmachen.

Die Vorstellung, dass Mikrogefäße bei entzündlichen Prozessen im Gewebe eine wichtige Rolle spielen, erhält Aufwind durch aktuelle Studien am Fettgewebe. Nach einer Übersichtsarbeit von Scialia³¹ geht eine vaskuläre Funktionsstörung der Gewebeentzündung bei Adipositas voraus und vermittelt diese. Nach einer fettreichen Mahlzeit werden freie Fettsäuren von den Lipoproteinlipasen an der Oberfläche der Endothelzellen aus zirkulierenden Lipidpartikeln freigesetzt. Da freie Fettsäuren aber nur schlecht von den Endothelzellen aufgenommen werden können, kommt es im Mikrokreislauf des Fettgewebes zu einer akuten Gefäßentzündung.^{31,89} Die daraus resultierende Endothelaktivierung fördert eine entzündliche Reaktion der Adipozyten, ein Vorgang, der durch Adipositas noch verschärft wird, wo die Blutversorgung dem Bedarf der vergrößerten Fettzellen nicht decken kann, was wiederum die Erhaltung einer hypoxisch-entzündlichen Umgebung begünstigt.⁹⁰

Paulus und Tschope³⁷ schlugen kürzlich vor, dass mikrovaskuläre Funktionsstörungen auch der HFpEF zugrunde liegen könnten. Ihrer faszinierenden Hypothese zufolge führt die durch chronische Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, chronische obstruktive Lungenerkrankung, Adipositas, Bluthochdruck)

bedingte Entzündung des mikrovaskulären koronaren Endothels durch übermäßige ROS-Produktion und herabgesetzte(s) NO-Bioverfügbarkeit, zyklisches Guanosinmonophosphat und Proteinkinase-G-Signalwege zu entzündlichen Prozessen im umgebenden Myokard. Dieses Konzept wird durch die Beobachtung gestützt, dass der oxidative Stress in Endothel- und Herzmuskelzellen in Biopsien von HFpEF-Patienten erhöht ist.⁹¹ Die Gefäßentzündung führt zur Hyperphosphorylierung von Titin und fördert damit Hypertrophierung, Verlust der Flexibilität und Fibrotisierung der Herzmuskelzellen. Interessanterweise steht das kardiotope Parvovirus B19, das Endothelzellen selektiv infiziert, direkt mit endothelialen Funktionsstörungen und HFpEF in Verbindung.⁹² Nach diesem neuen Paradigma kommt dem Mikrokreislauf eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Herzerkrankungen zu, und wir sollten unsere diagnostischen, präventiven und therapeutischen Bemühungen vielmehr auf ein besseres Verständnis der mikrozirkulatorischen Veränderungen bei Patienten mit HFpEF richten - eine heterogene Gruppe, die nicht auf herkömmliche, gezielt gegen die Kardiomyopathie gerichtete Behandlungen anspricht und darauf angewiesen ist, dass die diagnostischen Kriterien und die Pathophysiologie noch gründlicher geklärt werden.

Abgesehen von den oben beschriebenen auto- und parakrinen Funktionen verfügen Gefäß- und damit auch Endothelzellen über eine geniale Strategie zur Kommunikation mit weit entfernten nachgeschalteten Gefäßelementen. Die Endothelzellen sind nämlich in der Lage, Mikrovesikel und kleine membrangebundene Fragmente (Durchmesser 100 nm bis 1 µm) zu sezernieren, die Lipide, Proteine und microRNA enthalten.⁹³ Diese Mikrovesikel liefern einen molekularen Fingerabdruck hinsichtlich der zellulären Oberflächenproteine und der zytosolischen Bestandteile, die nur der Mutterzelle eigen sind. Einmal in den Kreislauf ausgeschüttet, binden und interagieren diese Partikel mit anderen Zelltypen einschließlich nachgeschalteter Endothelzellen im selben Gewebeabschnitt.⁹⁴ Diese Überbringer biologischer Informationen können dann ihren Inhalt ausschütten oder Oberflächenrezeptoren in Downstream-Richtung aktivieren. Mikrovesikel aus dem Kreislauf von Patienten mit CVD hemmen die Endothelfunktion der Gefäße gesunder Tiere.⁹⁵ Zwar konzentrieren sich die veröffentlichten Studien überwiegend auf die pathologischen Effekte der Mikrovesikel; jedoch wurden im Rahmen jüngster Arbeiten microRNA-haltige Partikel entdeckt, die eine protektive Wirkung auf Zielstrukturen in Downstream-Richtung haben.⁹⁶ Anscheinend sind die Mikrovesikel mehr als bloße Biomarker für Gefäßschäden - vielmehr stellen sie wichtige para- bzw. endokrine Mediatoren in der Zell-Zell-Kommunikation dar. Angesichts seines großen Volumens fungiert der Mikrokreislauf vermutlich als zentrale Quelle für zirkulierende endotheliale Mikrovesikel.

Abbildung 1. Im gesunden Herzen (links) produziert das arterioläre Endothel NO, Prostacyclin, (PGI₂) und Epoxyeicosatriensäuren (EET) sowie geringe Mengen an Wasserstoffperoxid, welches den ruhenden, nicht-proliferativen Zustand fördert. Bei Krankheit führt der Blutstrom durch die Mikrovaskulatur zur Ausschüttung von Wasserstoffperoxid, wodurch es zur Ausbildung einer proinflammatorischen Umgebung im gesamten Organ und damit potenziell zu einer Hypertrophie, Fibrose und Arteriosklerose kommt. NO steht für Stickoxid.

[Abbildung, v.l.n.r., v.o.n.u.:

Arterielle Homöostase	Leitungsarterien	Arteriosklerose
proliferations-, entzündungs-, thrombosehemmend	Mikrokreislauf	entzündungs-, proliferations-, thrombosefördernd
Homöostase	Kardiomyozyten	Hypertrophie, Fibrose]

Diese Beispiele zeigen, dass die Mikrovaskulatur als größte parakrine Fabrik des Körpers sowohl als Regulator des Blutflusses als auch als zentraler Modulator der Parenchymzellfunktion im gesunden und im kranken Körper dient. Es überrascht nicht, dass die Funktion des Mikrokreislaufs und insbe-

sondere des Endothels für die Aufrechterhaltung der Gewebesundheit von eminenter Bedeutung ist. Mit dem Stimulus der Scherbelastung, wie er alle Endothelzellen des Körpers betrifft, entdecken wir nun Bedingungen, unter denen sich die parakrine Antwort des Endothels von der Förderung der Gewebekomöostase (Ausschüttung von NO) weg zur Förderung entzündlicher Prozesse und Erkrankung des Gewebes (Ausschüttung von H₂O₂) hinbewegt.

Plastizität der mikrovaskulären Signalwege

Die blutstromvermittelte Vasodilatation ist ein Prozess, bei dem der Blutstrom einen mechanisch-chemischen Signaltransduktionsweg aktiviert, der zur Entspannung und Dilatation der glatten Muskulatur führt. FMD ist in praktisch allen Gefäßen vorhanden und wohl der wichtigste physiologische Mechanismus der endothelabhängigen Vasodilatation überhaupt. Er fördert die metabolische Vasodilatation durch selektive Dilatation der Gefäße in Upstream-Richtung, die den Ort des metabolischen Geschehens versorgen. Die FMD kann je nach Gewebe und Spezies durch verschiedenste Chemikalien, die vom Endothel ausgeschüttet werden, aber auch durch direkte elektrische Stimulation der glatten Muskulatur vermittelt werden. In den meisten Tiermodellen und im gesunden menschlichen Gewebe wird die Rolle des grundlegenden Mediators der mikrovaskulären FMD von NO übernommen. Der basale Gefäßdurchmesser im menschlichen Herzen wird von NO aufrechterhalten, das vom Endothel in Reaktion auf Scherbelastungen gebildet wird. Interessanterweise stammt dieses NO von der neuronalen NO-Synthase (NOS)⁹⁷ und nicht von der traditionellen endothelialen Isoform (eNOS). Als relativ selektiver Hemmer der neuronalen NOS reduziert S-Methyl-L-Thiocitrullin den koronaren Blutfluss, ohne dabei die Dilatation in Reaktion auf Substanz P oder Acetylcholin zu beeinflussen; beide Verbindungen werden durch den unspezifischen NOS-Inhibitor (N(G)-Monomethyl-L-Arginin) inhibiert⁹⁷⁻⁹⁹; somit spielen beide NOS-Formen in der Physiologie des menschlichen Endothels eine Rolle. Eine ähnliche Plastizität zeigt sich im koronaren Mikrokreislauf der Maus. Während die koronare Dilatation in Reaktion auf den Blutfluss oder Acetylcholin bei Wildtyp-Mäusen von eNOS gesteuert wird, greifen eNOS-Knockoutmäuse auf die neuronale NOS zur endothelabhängigen NO-Produktion zurück.^{100,101}

Abbildung 2. Vorgeschlagener Mechanismus des stressinduzierten Wechsels beim Mediator der blutflussinduzierten Dilatation. In den Arteriolen gesunder Personen führen Scherbelastungen zur Produktion von NO, das wiederum die Dilatation und vaskuläre Homöostase stimuliert (links in der Abbildung). Vaskulärer Stress und Koronarerkrankungen führen zur Anreicherung pathologischer basaler Konzentrationen von Oxidantien und stoßen einen Wechsel von NO zu Wasserstoffperoxid als Mediator der blutflussinduzierten Dilatation an. Zu diesem Wechsel ist Ceramid und eine Reduktion der Telomerase erforderlich. Die Dilatation wird aufrechterhalten, wenn auch um den Preis einer Gefäßentzündung und ihrer Folgen. Ang II, Angiotensin II; KHK, koronare Herzkrankheit; HTN, Hypertension; NO, Stickoxid; TERT, katalytische Untereinheit der Telomerase.

Aber auch Leitungsarterien einschließlich der Oberarm- und Herzkranzgefäße zeigen eine FMD. Die Oberarmarterie ist ein hervorragender Anzeiger der endothelialen NO-Produktion, da NO in diesem Gefäß den einzigen FMD-Mediator darstellt. Bei der Radialarterie stromabwärts liegen die Verhältnisse anders, denn hier wird die FMD neben NO auch durch die Produkte der Cytochrom-P450-2C-Epoxygenase gesteuert.¹⁰² Die Größenordnung der FMD in der Oberarmarterie steht in umgekehrtem Verhältnis zum Vorliegen einer koronaren Erkrankung und deren Risikofaktoren und der Inzidenz späterer Herzereignisse.¹⁰³⁻¹⁰⁶ Auch kurze Insulte wie bspw. eine kurzfristige Hyperglykämie oder ein Druckanstieg können die FMD der Oberarmarterie durch Verminderung der NO-Bioverfügbarkeit zunichtemachen.^{107,108} Die FMD der Oberarmarterie ist ein ausgezeichnete Ersatz-Indikator für die koronare

Endothelfunktion⁶³ und kommt als solche umfassend zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos zum Einsatz. Darüber hinaus korreliert auch die endothelabhängige Dilatation der Arteriolen des Fettgewebes mit der Oberarm-FMD und schlägt damit eine Brücke zwischen makro- und mikrovaskulären Funktionsstörungen.¹⁰⁹ Kommende Studien sollten in Erfahrung bringen, ob die arterioläre Funktion des Fettgewebes als Ersatz-Indikator für den koronaren Mikrokreislauf in Frage kommt, weil damit ein minimalinvasives Fenster zu koronar-mikrovaskulären Funktionsstörungen verfügbar würde. Im menschlichen Mikrokreislauf ist die endothelabhängige Dilatation bei Patienten mit KHK gehemmt¹¹⁰, aber nur selten vollständig unterdrückt. Selbst bei Personen mit schwerer KHK¹¹¹ oder bei explantierten Herzen von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz¹¹² ist eine basale oder stimulierte NO-Produktion zu beobachten. Eine kurzfristige Inkubation mit Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms, Statinen oder Sepiapterin kann die endothelabhängige Agonist-induzierte Vasodilatation in den Arteriolen von Patienten mit schwerwiegender KHK verbessern, was wahrscheinlich einer Wiederherstellung der NO-Produktion geschuldet ist.^{113,114} Diese mechanistischen Veränderungen im Ansprechen der menschlichen Herzkranzgefäße liefern essenzielle Informationen hinsichtlich der Wahl des richtigen Tiermodells für Erkrankungen des Menschen. Diese Rückübersetzung maximiert die Bedeutung physiologischer Erkenntnisse aus Tiermodellen. In diesem Zusammenhang konnten Tiefenbacher et al.¹¹⁴ nachweisen, dass verschiedene endothelabhängige Agonisten in der Lage sind, entkoppelte eNOS zur Verminderung der Dilatation in den Koronararterien von Mensch und Schwein zu veranlassen. In beiden Modellen wurde unter Tetrahydrobiopterin eine Verbesserung der Endothelfunktion beobachtet. Die Gruppe um Shimokawa¹¹⁵ wies nach, dass von entkoppelter eNOS produziertes H₂O₂ im mesenterischen Kreislauf von Mensch und Maus als EDHF fungiert. Wir sind der Wirkung von KHK auf die FMD der Koronararteriolen nachgegangen. Bei gesunden Personen wird die mikrovaskuläre FMD auch im siebten Lebensjahrzehnt noch durch NO vermittelt.¹¹⁶ Bei Vorliegen einer KHK führen Scherbelastungen zwar immer noch zu einer Dilatation, aber der Mechanismus ist nun ein anderer.¹¹⁷ Scherbelastungen stimulieren nun anstelle von NO die Ausschüttung von Superoxid und damit H₂O₂ aus den proximalen mitochondrialen Atmungskettenkomplexen.¹¹⁸ Das aus den Mitochondrien stammende H₂O₂ wird von der Endothelzelle freigesetzt und von den umgebenden VSMC aufgenommen, wo es die Proteinkinase G1_α (PKG1_α) durch Dimerisierung via Oxidation von Cystein 42 aktiviert.¹¹⁹ PKG1_α öffnet Kalzium-aktivierte Kaliumkanäle großer Leitfähigkeit (BK_{Ca}) und induziert damit eine Hyperpolarisierung und Entspannung der glatten Muskulatur. Der endotheliale Signaltransduktionsweg konnte noch nicht in seiner Gesamtheit definiert werden, umfasst aber die Aktivierung von Kationenkanälen des Typs Transient-Receptor-Potential-Kationenkanal, Vanilloid-Unterfamilie, Mitglied 4¹²⁰, und ist auf ein intaktes endotheliales Zytoskelett angewiesen.¹²¹ EET sind ein unabdingbaren Bestandteil dieses Wegs wahrscheinlich als Element der intrazellulären Signaltransduktion.⁸⁴ Dies steht im Gegensatz zur Situation bei gesunden Personen, wo die FMD durch NO vermittelt wird. Der Mechanismus dieser Dilatator-Veränderung ist von großer Bedeutung, da er sowohl den koronaren Blutfluss als auch die Regulierung und Gewebemöostase beeinflussen könnte. Bei einer Wiederherstellung der NO-Funktion als FMD-Mediator wäre nicht nur die Aufrechterhaltung der Dilatatorkapazität, sondern auch eine Verminderung entzündlicher Prozesse, der vaskulären Proliferation und des Thrombosepotenzials zu erwarten. Vor kurzem konnten wir zwei neue grundlegende Komponenten des mikrovaskulären Übergangs vom gesunden zum pathologischen Zustand identifizieren, welche zusätzliche Therapieoptionen zur Behandlung und Prävention von KHK-Komplikationen eröffnen könnten.

Mechanismus des Wechels von NO zu H₂O₂ als FMD-Mediator bei KHK

Im Wechsel von NO zu H₂O₂ als FMD-Mediator bei Patienten mit KHK sind vor allem zwei Pfade von Bedeutung, die mit der Produktion des Sphingolipids Ceramid und der Herabsetzung der Telomeraseaktivität in Zusammenhang stehen.³⁷ Durch die neutrale Sphingomyelinase synthetisiertes Ceramid ist ein Risikofaktor für Arteriosklerose¹¹²⁻¹²⁴ unter anderem durch Stimulierung der ROS-Produktion in den Mitochondrien.^{125,126} Die Sphingomyelinase ist scherempfindlich und damit strategisch in einer Position, bei der scherinduzierten mitochondrialen H₂O₂-Produktion und damit der FMD im erkrankten Herzen eine Rolle zu spielen.

Die Behandlung von Gefäßen mit Ceramid über die Nacht reicht aus, einen Wechsel des FMD-Mechanismus im menschlichen Herz von NO hin zu H₂O₂ zu bewirken, und reduzierte Ceramid-Konzentrationen können zur Wiederherstellung von NO als Dilatationsmediator bei KHK führen.¹²⁸ Diese funktionalen Veränderungen in der Mikrovaskulatur des Herzens wurden auch im Fettgewebe bestätigt und sind damit auf verschiedene Organsysteme generalisierbar.

Zu den downstream gerichteten Wirkungen von Ceramid zählt die Hemmung der Transkription der katalytischen Untereinheit der Telomerase.¹²⁹ Meist als Schützerin der Telomerlänge im Zellkern betrachtet, liegt die Telomerase auch im Zytosol und den Mitochondrien vor, wo sie die ROS-Produktion modulieren kann.^{130,131} Außerhalb des Zellkerns stimuliert die katalytische Untereinheit der Telomerase die NO-Produktion durch NOS.¹³² Mäuse mit fehlendem Gen für die katalytische Untereinheit zeigen erhöhte Konzentrationen an mitochondrialem H₂O₂.^{133,134} Die Telomerase ist also in der Lage, die Produktion von NO und mitochondrialen ROS zu beeinflussen. Eine Heraufregulierung der Telomerase durch AGS-499 führt bei KHK-Patienten zur Wiederherstellung von NO als FMD-Mediator.^{135,136} In vorläufigen Untersuchungen rief der Telomerase-Aktivator Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor γ ebenfalls diese Wiederherstellung beim Dilatationsmechanismus hervor.¹³⁷ Umgekehrt führt eine Hemmung der Telomeraseaktivität in gesunden menschlichen Arteriolen zur Ausbildung von KHK-Phänotypen. Dies zeigt, dass sowohl Ceramid als auch Telomerasen den FMD-Mediator des menschlichen Mikrokreislaufs steuern (Abb. 2). Durch das Verständnis der Dilatationsmechanismen und entsprechenden Vermittler sollte es möglich werden, Optionen zur Maximierung der Perfusion und Minimierung pathologischer parakriner Einflüsse im erkrankten Körper zu formulieren.

Alleinstellungsmerkmale des menschlichen Mikrokreislaufs

Der koronare Mikrokreislauf des Menschen zeichnet sich durch verschiedene einzigartige Merkmale aus, die in In-vitro-Studien entdeckt wurden.

Acetylcholin-vermittelte Reaktionen

Viele Gefäße exprimieren sowohl am Endothel als auch an der glatten Muskulatur Muskarin-Rezeptoren, die bei Aktivierung eine NO-vermittelte Dilatation (Endothelrezeptoren) oder Kontraktion (Rezeptoren der glatten Muskulatur) induzieren. Interessanterweise kommt es bei kanülierten Mikrogefäßen auch dann zu einer Dilatation, wenn Acetylcholin extraluminal verabreicht wird und mit dem Endothel erst nach seiner Passage der glatten Gefäßmuskeln in Berührung kommt.¹³⁸ Dies wird auch in vivo beobachtet: Bei Tieren kommt es bei parasymphatischer Aktivierung zur Vasodilatation der koronaren Arteriolen¹³⁹, ein Effekt, der durch NOS-Hemmung aufgehoben wird.

Die Antwort der koronaren Arteriolen auf Acetylcholin ist spezieabhängig. Bei Hunden führt Acetylcholin zur Vasodilatation,¹³⁸ während dieselbe Forschungsgruppe beim Schwein eine Vasokonstriktion fand.⁷⁵ Der Mensch ist in dieser Hinsicht einzigartig. In den ventrikulären Arteriolen induziert Acetylcholin eine endothelabhängige Vasodilatation, in den Atrien dagegen eine Vasokonstriktion.^{114,140,141} Acetylcholin ist der einzige Agonist mit diesem differenziellen Effekt auf Vorhof und Kammer, auch wenn die Vorhofgefäße des Menschen in der Lage sind, in Reaktion auf Substanz P, Adenosindiphos-

phat, Scherkräfte und Bradykinin endothelabhängig zu dilatieren. Sogar eine durch NOS inhibierbare endothelabhängige Dilatation ist bei menschlichen Vorhofgefäßen in Reaktion auf das Peptidhormon Adrenomedullin zu beobachten,¹⁴² was darauf hindeutet, dass hier der NOS-vermittelte Dilatationsmechanismus aktiv ist. Diese dichotome Antwort auf Acetylcholin findet sich in ein und demselben Herzen unabhängig von möglichen Risikofaktoren und ist nur im Menschen zu finden. Mäuse, Ratten, Hunde, Kaninchen, Katzen, Frettchen und Makaken zeigen bei den Vorhof- und Kammergefäßen eine gleichgerichtete Reaktion (D.D. Guttermann, unveröffentlicht, 1997). Die pathophysiologischen Auswirkungen einer Konstriktion der atrialen Gefäße bei Gabe von Acetylcholin sind noch unklar, können aber Konsequenzen für das Muster der myokardialen Reperfusion bei Vagusaktivierung oder Vorhofflimmern sein.¹⁴³

Bradykinin-vermittelte arterioläre Vasodilatation beim Menschen

Im Tiermodell induziert Bradykinin eine Dilatation via NO oder EDHF. Allerdings besteht hier anders als bei der FMD ein bemerkenswerter Einfluss von Geschlecht und Ort.¹⁴⁴ Im Viszeralfett prämenopausaler Frauen ist die Dilatation in Reaktion auf Bradykinin empfindlicher als bei postmenopausalen Frauen oder jungen Männern ähnlichen Alters.¹⁴⁴ Die erhöhte Dilatorkapazität kann durch Hemmung von NOS aufgehoben werden. Eine ähnliche geschlechtsspezifische Erhöhung findet sich auch bei den Arteriolen des subkutanen Fettgewebes, obgleich NO dabei keine Rolle spielt.

Die Bradykinin-induzierte Dilatation der Herzkranzgefäße von KHK-Patienten wird durch einen noch ungewöhnlicheren Mechanismus vermittelt. Wie Larsen et al.⁸³ zeigen konnten, stimuliert Bradykinin die Produktion von H₂O₂, einen EDHF, der BK_{Ca}-Kanäle im umgebenden glatten Muskelgewebe öffnet.¹⁴⁵ Dies ähnelt mechanistisch der Situation bei Scherbelastungen, nur stammt hier das Superoxid und H₂O₂ von der Nicotinamidadenindinukleotidphosphat-Oxidase und nicht aus den Mitochondrien. Bei Inhibition der Nicotinamidadenindinukleotidphosphat-Oxidase tritt eine Rest-Dilatation in Reaktion auf Bradykinin zugage. Diese kompensatorische Dilatation wird durch EET vermittelt und kann durch Einsatz von Cytochrom-P450-Epoxygenase-Inhibitoren gehemmt werden. Die EET-vermittelte Dilatation in Reaktion auf Bradykinin findet sich nur in Abwesenheit von H₂O₂, was darauf hinweist, dass H₂O₂ die Epoxygenase hemmt. Es zeigt sich, dass EET die Dilatation nur dann fördern, solange nur wenig H₂O₂ vorliegt. Dies konnte direkt mit menschlichem rekombinantem Cytochrom P2C9 und Cytochrom P2J2 nachgewiesen werden.¹⁴⁶

Diese Beobachtungen lassen auf ein bis dato unbekanntes hierarchisches System schließen, das erklärt, wie sich der koronare Kreislauf die Fähigkeit zur endothelabhängigen Dilatation auch bei fortschreitender Erkrankung bewahrt. Unter normalen Umständen wird die endothelabhängige Dilatation durch NO vermittelt. Wir spekulieren, dass NO die Produktion von EET und H₂O₂ unter normalen Bedingungen unterdrückt. In den frühen Stadien der Erkrankung mit nur leicht erhöhten Superoxid-Konzentrationen wird NO neutralisiert und eNOS entkoppelt, was eine verminderte NO-Bioverfügbarkeit nach sich zieht. In diesem Szenario werden EET meist als kompensatorische Dilatatoren produziert (Aufhebung der NO-vermittelten Inhibition von Cytochrom P450).^{83,147} Nimmt der oxidative Stress zu, blockiert H₂O₂ die Neubildung von EET und übernimmt nun selbst die Funktion eines tertiären kompensatorischen Dilatators, weil es als eine der wenigen dilatatorisch wirksamen Substanzen des Endothels in der Lage ist, in einer oxidativen Umgebung zu funktionieren.¹⁴⁶ Noch stärkerer Stress kann dazu führen, dass diese Kompensationsmechanismen überfordert werden, oder die Entspannung der glatten Muskulatur hemmen und damit die Kapazität zur Dilatation verringern.

Adenosin und Hypoxie

Adenosin und Hypoxie sind zwei sehr effektive Vasodilatoren, die an der metabolischen Vasodilatation beteiligt sind. Tierversuche haben gezeigt, dass Adenosintriphosphat-sensitiven Kaliumkanälen (K_{ATP}) eine zentrale Rolle bei der Dilatation in Reaktion auf Hypoxie und Adenosin zukommt (Übersichtsarbeit von Quayle et al.¹⁴⁸). Beim Menschen ist die Rolle der K_{ATP} -Kanäle komplexer, da die Dilatation menschlicher koronarer Arteriolen in Reaktion auf Adenosin nicht durch den selektiven K_{ATP} -Kanalblocker Glibenclamid inhibiert werden kann¹⁴⁹⁻¹⁵¹, während die Dilatation in Reaktion auf Hypoxie entweder inhibiert wird¹⁵² oder unverändert bleibt.¹⁴⁹ Es ist nicht klar, warum sich die Ergebnisse zwischen den Studien und Spezies unterscheiden, doch könnte dies mit der chronischen Natur der Erkrankung, dem Vorliegen von Begleiterkrankungen oder Unterschieden in der experimentellen Herangehensweise zusammenhängen. Die Verschiedenartigkeit des Ansprechens verdeutlicht, wie wichtig es ist, die mikrovaskuläre Physiologie des Tiers erst im Menschen zu bestätigen.

Mikrovaskuläre Reaktion auf Stressoren

Ein vorübergehender Blutdruckanstieg reduziert die Endothelfunktion der Leitungsarterien¹⁰⁷ und beeinflusst den Mikrokreislauf der downstream gelegenen Regionen.¹⁵³ Die Dilatation der Arteriolen des subkutanen Fettgewebes in Reaktion auf den Blutfluss oder Acetylcholin wird sowohl bei unспортlichen als auch bei sportlichen Personen durch NO vermittelt. Nach In-vitro-Exposition gegenüber einem erhöhten intraluminalen Druck über 30 Minuten ist die FMD bei unспортlichen Personen vermindert, bei sportlichen dagegen noch erhalten, wenn auch H_2O_2 - anstatt NO-vermittelt.¹⁵³ Ein ähnlicher Mediatorwechsel zeigt sich bei Verabreichung von Acetylcholin als Agonist der Dilatation. Unerwarteterweise führt durch erhöhten intraluminalen Druck erzeugter akuter vaskulärer Stress bei sportlichen Personen zu denselben Veränderungen (H_2O_2 anstatt NO) des Dilatationsmechanismus wie bei Patienten mit chronischer Belastung durch KHK (s.o.).

Die Arteriolen des menschlichen Darms zeigen zwar eine endothelabhängige Dilatation, aber die Mechanismen und Kompensationsfaktoren bei Stress sind einzigartig. Wie Matoba et al.¹⁵⁴ nachgewiesen haben, führt Bradykinin zur Entspannung der Arteriolen des menschlichen Mesenteriums. Der wichtigste aus dem Endothel stammende Mediator ist H_2O_2 , während Gap Junctions einen geringeren Beitrag leisten.¹⁵⁴ Zwar wurde die Quelle des H_2O_2 nicht angegeben, doch fand die Gruppe in mesenterialen Arteriolen der Maus, dass von entkoppelter NOS synthetisiertes H_2O_2 ein vorherrschender EDHF ist.¹⁵⁵ Ob dies auch für den Menschen gilt, lässt sich nicht sagen; allerdings vermitteln NO und Prostacyclin in Patienten ohne CVD die Dilatation in Reaktion auf Acetylcholin. Unter dem Stress einer entzündlichen Darmerkrankung antworten diese Gefäße mit einer deutlichen Vasokonstriktion in Reaktion auf Acetylcholin, was durch eine endothelunabhängige Dilatation in Reaktion auf Acetylcholin durch VSMC-Produktion von Prostaglandin D_2 ausgeglichen wird.¹⁵⁶ Im Resultat kommt es zu einer mäßigen Dilatation. Prostaglandin D_2 spielt in den nicht betroffenen benachbarten Darmregionen keine Rolle¹⁵⁶ und kommt nur spezifisch vor dem Hintergrund einer entzündlichen Darmerkrankung zum Tragen.

Diabetes mellitus ist mit erheblichem mikrovaskulärem Stress verbunden, der zum Teil durch eine strikte glykämische Kontrolle abgemildert werden kann (Übersichtsarbeit von Singh et al.¹⁵⁷). Bei Patienten mit schlecht eingestelltem Diabetes ist die arterioläre Dilatation in Reaktion auf endothelabhängige (Adenosindiphosphat, Substanz P) und -unabhängige (Nitroprussid) Agonisten im Vergleich zu gesunden Personen und Patienten mit gut eingestellter Krankheit reduziert.¹⁵⁸ Es ist wahrscheinlich, dass hier übermäßige ROS-Konzentrationen eine Rolle spielen.¹⁵⁹ Isolierte menschliche koronare Arteriolen aus Diabetespatienten mit KHK zeigen im Vergleich zu den Gefäßen nicht diabetischer Personen eine gehemmte Dilatation in Reaktion auf Hypoxie und Adenosin.¹⁵² Diese Hemmung könnte zur diabetischen Kardiomyopathie beitragen.¹⁶⁰ Die Reaktion auf Stress und Krankheit im menschl-

chen Mikrokreislauf unterstreicht die Schlüsselrolle von ROS als Element des Signaltransduktionswegs der endothelabhängigen Vasodilatation. Bei Stress können zusätzliche Dilatationskapazitäten aufgerufen werden, wenn der adrenerge Tonus erhöht ist, weil das koronar-arterioläre Endothel des Menschen funktional bedeutende Mengen des β -3-Adrenorezeptors exprimiert.¹⁶¹ Im aktivierten Zustand induziert dieser eine Dilatation via NO und auch via Hyperpolarisation der glatten Muskulatur.¹⁶¹

Atriale und ventrikuläre arterioläre Funktion

Unser Wissen über die koronar-arterioläre Funktion im Menschen stammt von Herzohrgefäßen aus Gewebe, das im Rahmen kardiopulmonaler Bypass-Operationen entnommen wurde. Frisches Ventrikelgewebe kann aus Herzexplantaten, nicht transplantierbaren Spenderherzen oder in Operationen angeborener Herzfehler gewonnen werden. Man muss daher verstehen, in wie weit Vorhofarteriolen als Ersatz für die ventrikulär-arterioläre Funktion herangezogen werden können. Zwar vergleichen nur wenige Studien die anatomischen Strukturen direkt; allerdings haben wir in den letzten 15 Jahren empirische Daten sammeln können, nach denen atriale und ventrikuläre Arteriolen mit einer Ausnahme (s. Abschnitt Acetylcholin-vermittelte Reaktionen oben) richtungsmäßig ähnlich auf endothelabhängige und -unabhängige Reize reagieren. Hier ist vor allem darauf hinzuweisen, dass die FMD in den Ventrikelarteriolen gesunder Personen durch NO vermittelt wird, aber diese Funktion schwächt sich bei KHK ab.^{161a} Dieser Befund passt zu den Beobachtungen der Gruppe um Hintze, nach denen ventrikuläre Mikrogefäße aus erkrankten Herzen weniger NO in Reaktion auf Acetylcholin produzieren als Gefäße aus gesunden Herzen.¹⁶² In Zukunft sollten explantierte bzw. ungenutzte Spenderherzen verstärkt zur direkten Untersuchung der ventrikulär-arteriolären Antwort herangezogen werden. Eine schnelle bzw. warme Obduktion, wie sie zur Gewinnung von Krebsgewebe innerhalb von 1 bis 4,5 Stunden (Durchschnitt 2,8) nach dem Tod in der Klinik durchgeführt wird, eröffnet faszinierende Möglichkeiten zur Beschaffung brauchbarer ventrikulärer Arteriolen.¹⁶³

Rolle von VSMC bei der Regulierung des Tonus menschlicher Arteriolen

Vom Endothel ausgeschüttete EDHF induzieren eine Dilatation durch Hyperpolarisierung der umgebenden VSMC, wodurch dann der Eintritt von Kalzium durch Ca^{2+} -Kanäle des L-Typs blockiert und damit der Gefäßtonus vermindert wird. K^+ -Kanäle regulieren das Membranpotenzial (E_m) und damit auch die Dilatationsfähigkeit.^{164,165} VSMC weisen einen Membranwiderstand von mehr als 108 Ohm auf¹⁶⁶; damit können selbst kleine Schwankungen des elektrochemischen Gradienten zu erheblichen Veränderungen des Membranpotenzials und Gefäßkalibers führen. Da der Gefäßwiderstand überwiegend durch den Mikrokreislauf erzeugt wird, können auch kleine Veränderungen im Arteriolendurchmesser zu großen Veränderungen von Leitfähigkeit und Blutstrom führen, so wie es durch das Poiseuille'sche Gesetz vorausgesagt wird. Eine 20-prozentige Verkleinerung des arteriolären Durchmessers führt bereits zu einer über 100-prozentigen Erhöhung des Widerstands und vermindert den Blutfluss um über 50 %.

Die glatte Muskulatur der Arteriolen exprimiert vier Typen von K^+ -Kanälen: (1) spannungsaktivierte K^+ -Kanäle (K_v) vermitteln Ruhe- E_m und Gefäßtonus, induzieren über zyklisches Adenosinmonophosphat eine Dilatation in Reaktion auf β -adrenerge Reize¹⁶⁷ und spielen eine Rolle in der metabolischen Dilatation.¹⁶⁸ (2) BK_{Ca} halten das E_m bei Veränderungen der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration aufrecht und wirken so als Bremse bei vasokonstriktischen Stimuli.¹⁶⁹ Sie sind ein zentrales Target für EDHF^{55,170} und die Aktivierung durch „Kalzium-Funken“ in menschlichem Gewebe.¹⁷¹ Bei verstärkt oxidativen Zuständen wird der spannungssensitive Kaliumkanal (K_v) tendenziell herunterreguliert, während die BK_{Ca} zum Ausgleich heraufreguliert werden.¹⁷² (3) K_{ATP} -Kanäle reagieren auf Veränderungen des Zellstoffwechsels und werden sowohl auf dem Sarkolemm als auch auf der äußeren Mitochondrienmembran

exprimiert. (4) Einwärts gleichrichtende Kanäle (K_{IR}) halten den elektrochemischen K^+ -Gradienten aufrecht und unterstützen die metabolische Dilatation in Reaktion auf kleine Veränderungen der extrazellulären Kaliumkonzentration.¹⁷³ Die Änderungen der Reaktivität der glatten Muskulatur des menschlichen Mikrokreislaufs sind nur unvollständig untersucht; die vorliegenden Daten beziehen sich überwiegend auf veränderte Kaliumkanal-Antworten. Wir konzentrieren uns auf K_V und BK_{Ca} , da diese bereits relativ gründlich am Menschen studiert wurden.

K_V -Kanäle

Die K_V -Kanäle sind eine vielschichtige Gruppe von Ionenkanälen mit eher geringer Leitfähigkeit, von denen eine Reihe ($K_V1.3$, $K_V1.4$, $K_V1.5$, $K_V3.4$, $K_V4.2$, $K_V4.3$, K_V7) redoxsensitiv sind.¹⁷⁴⁻¹⁷⁸ Forskolin und Isoproterenol vermögen K_V -Kanäle durch Erhöhung der Konzentration von zyklischem Adenosinmonophosphat zu öffnen. Diese Dilatation wird durch hohe Glukose¹⁷⁹- und Superoxid¹⁸⁰-Konzentrationen gehemmt, kann aber durch Abfangen von Superoxid wiederhergestellt werden.¹⁸¹ Dabei handelt es sich anscheinend um einen direkten Effekt, da die Öffnung einzelner Kanäle in Reaktion auf Forskolin durch Inkubation mit hohen Glukosekonzentrationen aufgehoben wird.^{179, 182} Die Funktion der K_V -Kanäle ist auch gegenüber Hypercholesterinämie^{183,184} und pathophysiologisch relevanten ROS-Konzentrationen in Tier und Mensch empfindlich.¹⁸⁵ Erhöhte ROS-Konzentrationen bei KHK und den entsprechenden Risikofaktoren reduzieren die Expression von K_V -Kanälen in Tieren^{186,187} möglicherweise durch Herunterregulierung des Transkriptionsfaktors Sp1.¹⁸⁸

Die Auswirkungen einer Krankheit auf die Funktion der K_V -Kanäle beim Menschen sind dagegen noch nicht sehr gut erforscht. K_V -Kanäle sind redoxsensitiv und unterliegen einer S-Glutathionylierung durch physiologische H_2O_2 -Konzentrationen¹⁸⁹, was zu einer Dilatation führt; bei erhöhten oxidativen Zuständen der Zelle zeigt sich eine Hemmung der Dilatation.¹⁹⁰ Diese Redoxveränderungen sind besonders deutlich bei Kanälen des $K_V1.5$ -Typs zu sehen,^{191,192} und sie werden auch im menschlichen Gefäßsystem moduliert,¹⁹³⁻¹⁹⁵ wo eine reversible sulfenische Modifizierung von Cysteinresten beobachtet wird.¹⁹² Oxidative Bedingungen wie z. B. bei Vorhofflimmern sind mit einer reduzierten $K_V1.5$ -Expression verbunden.^{194,195} Ohanian et al.¹⁹⁶ haben diesen K_V -Kanal-Untertyp mit der metabolischen Dilatation in Verbindung gebracht, wo er in der Maus zwischen einem erhöhten Sauerstoffverbrauch und der myokardialen Perfusion vermittelt.

BK_{Ca} -Kanäle

BK_{Ca} -Kanäle werden durch Ca^{2+} und Membrandepolarisation aktiviert.^{197,198} Sie tragen nicht zum myogenen Ruhetonus bei^{199,100} und werden durch verschiedene vom Endothel stammende Entspannungsfaktoren wie NO ²⁰¹ und Metaboliten der Arachidonsäure aktiviert.²⁰²⁻²⁰⁴ Obwohl dies beim Menschen noch nicht bestätigt wurde, können BK_{Ca} -Kanäle durch „Kalzium-Funken“ aktiviert werden, die durch die mitochondriale Freisetzung von H_2O_2 am Sarkolemm erzeugt werden.²⁰⁵ Die Kanäle sind in Tieren bereits umfassend untersucht worden, wo ihre Expression und Funktion bei Erkrankungen tendenziell heraufreguliert ist - möglicherweise als regulatorische Bremse, die bei erhöhtem Kalziumeinstrom in Aktion tritt. So führt ein erhöhter Kalziumeinstrom durch die spannungsabhängigen Kalziumkanäle²⁰⁶ bei Bluthochdruck zu einer Erhöhung des myogenen Tonus, was in spontan hypertensiven Ratten durch eine Regulierung der Expression der α -Untereinheit (Porenbildung) der BK_{Ca} -Kanäle der Aorta²⁰⁷ und der Mikrogefäße des Gehirns²⁰⁸ kompensiert wird. Dieser Mechanismus begrenzt den Kalziumeinstrom durch Hyperpolarisierung der Membranen glatter Muskelzellen, was zum Schließen der L-Typ-Kalziumkanäle und Abmilderung der Vasokonstriktion führt.

Beim Menschen ist die Aktivität der BK_{Ca} -Kanäle der glatten Muskulatur bei Krankheit erhöht. Wiecha et al.²⁰⁹ haben gezeigt, dass die Aktivität der BK_{Ca} -Kanäle in menschlichen glatten Muskelzellen aus ko-

ronar-arteriosklerotischen Plaques im Vergleich zu den benachbarten nicht betroffenen Arterienabschnitten deutlich erhöht ist. Dies passt zu einer kompensatorischen Funktion der Kanäle bei bestimmten Erkrankungen (Arteriosklerose, Bluthochdruck). In anderen pathologischen Zuständen ist die Aktivität der BK_{Ca}-Kanäle vermindert. Ein Kontakt der Gefäße mit hohen Glukosekonzentrationen führt via H₂O₂ zu einer Senkung der BK_{Ca}-Aktivität.²¹⁰ Dieser Effekt wird durch die Oxidation eines zentralen Cysteinrests in der Kelchregion des Kanals vermittelt.²¹¹ Aber auch andere Oxidationsmittel wie Peroxinitrit hemmen in VSMC menschlicher Koronararteriolen die Aktivität der BK_{Ca}-Kanäle.²¹² Allerdings ist das Bild hier komplexer, da dieselben Oxidationsmittel (H₂O₂) die Aktivität der BK_{Ca}-Kanäle in menschlichen VSMC wie oben beschrieben auch verstärken können. Es ist nicht klar, welche Umstände die jeweilige Wirkung von H₂O₂ diktieren, was für die Relevanz von H₂O₂ als vielseitiges und stark reguliertes Signalmolekül des Kreislaufs spricht.

Im Mikrokreislauf sind BK_{Ca}-Kanäle eine wichtige Zielstruktur für den Pfad, der die endothelabhängige Dilatation vermittelt. Verschiedene EDHF einschließlich EET und H₂O₂ aktivieren BK_{Ca} in den umgebenden glatten Muskelzellen.²¹³ Bei der NO-vermittelten Vasodilatation kommt es zu einer Phosphorylierung der Proteinkinase G1 und damit zu einer Öffnung von BK_{Ca}-Kanälen.²¹⁴ Bei Erkrankungen kann die BK_{Ca}-vermittelte Vasomotion entweder direkt durch eine veränderte Expression bzw. Sensitivität der K-Kanäle oder indirekt durch Hemmung der Wirkung endothelialer Dilatatoren modifiziert werden, die ihre Wirkung durch Aktivierung von K-Kanälen entfalten. Wir spekulieren, dass die Gesamtwirkung auf Kanalaktivität und Gefäßtonus vom H₂O₂-Entstehungsort in der Zelle und von der jeweils produzierten Menge und lokalen Konzentration der Antioxidantien abhängt.

Die Dilatation in Reaktion auf H₂O₂ wird durch ein Zusammenspiel von BK_{Ca}- und K_v-Kanälen vermittelt. Von der Gruppe um Zhang vorgelegte vorläufige Daten zeigen, dass die H₂O₂-Dilatation bei Patienten ohne KHK von der Öffnung von K_v- und BK_{Ca}-Kanälen abhängt.²¹⁵ Bei Patienten mit KHK dagegen tragen nur die BK_{Ca}-Kanäle zur Antwort bei, was erklären könnte, wie die leichte Verminderung der Maximaldilatation bei Patienten mit KHK zustande kommt, bei denen K_v keine Rolle mehr spielt. Auch wirft es ein Licht auf die komplexen Relationen der Redoxregulierung der mikrovaskulären Funktion, wenn nämlich kardiovaskulärer Stress aufgrund oxidativer Mechanismen nicht nur den Mediator der endothelabhängigen Dilatation (H₂O₂ anstatt NO) ändert, sondern auch die VSMC-Kaliumkanäle beeinflusst, die auf H₂O₂ ansprechen. Je nach ROS-Menge und der regionalen intrazellulären Konzentration läuft der Gesamteffekt entweder auf eine gehemmte Dilatation oder eine klare Konstriktion hinaus.

Fazit

Der menschliche Mikrokreislauf spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulierung der Gewebedurchblutung und wird mehr und mehr als parakriner Modulator der lokalen Gewebeerregung erkannt. Damit ergibt sich eine Doppelrolle für die zahllosen dilatatorisch oder konstriktorisch wirkenden Faktoren, die vom Endothel ausgeschüttet werden und die Gefäße und Parenchymzellfunktion in Downstream-Richtung beeinflussen. Kardiovaskulärer Stress und Krankheiten lassen die dynamische Natur dieser von den Gefäßen produzierten Mediatoren erkennen, die sich entweder akut (Veränderungen des intraluminalen Drucks) oder chronisch (Vorliegen einer KHK) ändern können. Wir haben einen Überblick über verschiedene mutmaßliche Mechanismen gegeben, die diesen Veränderungen in den dilatationsregulierenden Pfaden zugrunde liegen könnten und damit Möglichkeiten zur Reversion der Mikrokreislauf-induzierten proarteriosklerotischen Umgebung aufgezeigt, die mit chronischen Erkrankungen einhergeht. Diese Pfade müssen besser verstanden werden, weil Störungen der Signaltransduktion als ursächlicher Faktor für immer mehr Krankheiten erkannt werden.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei Michael Widlansky, MD für die kritische Durchsicht.

Finanzierung

Diese Übersichtsarbeit wurde durch Mittel des National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), der American Heart Association und des Northwestern Mutual Chair in Cardiology unterstützt.

Offenlegungen

Keine.

Quellen

[...]