

Sonderbericht

„Kleine Blutgefäße: große Gesundheitsprobleme?": Wissenschaftliche Empfehlungen des Workshops der National Institutes of Health

Francesca Bosetti, PharmD, PhD;* , Zorina S. Galis, PhD;* Margaret S. Bynoe, PhD; Marc Charette, PhD; Marilyn J. Cipolla, PhD; Gregory J. del Zoppo, MD; Douglas Gould, PhD; Thomas S. Hatsukami, MD; Teresa L. Z. Jones, MD; James I. Koenig, PhD; Gerard A. Luty, PhD; Christine Maric-Bilkan, PhD; Troy Stevens, PhD; H. Eser Tolunay, PhD; Walter Koroshetz, MD; im Namen der Teilnehmer des Workshops „Kleine Blutgefäße: große Gesundheitsprobleme“

Kleine Blutgefäße (Innendurchmesser im Allgemeinen unter 100 µm) sind an grundlegenden physiologischen Prozessen und pathologischen Ereignissen beteiligt, erhalten aber nur bedingt die Aufmerksamkeit, die mit der Physiologie und Pathologie der Makrogefäße verbunden ist. Zu den wichtigsten Gründen für diese Lücke in der Bench-to-Bedside-Forschung zählen die Komplexität und die geringe Größe der kleinen Blutgefäße des Körpers. Kleine Gefäße enthalten verschiedene zelluläre Komponenten und interagieren mit einer Fülle nichtvaskulärer Parenchymzellpopulationen, die je nach Organ unterschiedlich sind. Je nach Schauplatz tragen auch Umwelt-, Entwicklungs- und epigenetische Faktoren zu dieser Komplexität bei und erschweren so die Nutzbarmachung fundamentaler Entdeckungen in der klinischen Praxis. Ein tieferes Verständnis der konkreten strukturellen und funktionalen Signaturen der kleinen Gefäße des Körpers und der Art und Weise, wie ihre lokalen Störungen jeweils zu pathophysiologischen Zuständen auf systemischer Ebene führen können, könnte Diagnose und Therapie auf ein ganz neues Niveau heben.

Um diesem bedeutenden Forschungsgebiet Auftrieb zu geben, haben die National Institutes of Health am 18./19. September 2014 einen Workshop organisiert, der Wissenschaftlern und Ärzten aus unterschiedlichen Bereichen der mikrovaskulären Forschung ein Forum zum Austausch aktueller Entdeckungen, zur Formulierung gemeinsamer Herausforderungen und zur Förderung der kooperativen Forschung im Bereich der Physiologie und Pathologie der kleinen Blutgefäße in vielen Organen und Geweben bot. Der Workshop umfasste sieben wissenschaftliche Einheiten: (1) Grundlegende Biologie und Entstehungsgeschichte der kleinen Gefäße; (2) Gefäßdynamik; (3) Zelluläre Wechselwirkungen in den kleinen Gefäßen; (4) Transendothelialer Transport unter besonderer Berücksichtigung der Blut-Gehirn-Schranke (BGS) im gesunden und kranken Körper; (5) Kleine Gefäße im kranken Körper; (6) Auswirkungen von innerem Milieu und Krankheit auf die kleinen Gefäße und (7) Forschungsinstrumente und Innovationen. Alle Einheiten und Forumsdiskussionen können im Videocast-Archiv der National Institutes of Health abgerufen werden (<http://videocast.nih.gov/PastE-vents.asp>). Die vorliegende Informationsschrift ist nicht als umfassende Übersicht über die verschiedenen Themen gedacht, sondern soll vielmehr bestehende Lücken und Chancen aufzeigen, so wie sie von den Workshop-Teilnehmern formuliert wurden. Wir bedauern, wenn wichtige Informationen nicht berücksichtigt worden sein sollten. Die von den Teilnehmern formulierten Themen mit den höchsten Forschungsprioritäten, die tiefergehend erforscht werden sollten, sind in der Tabelle zusammengefasst.

Grundlegende Biologie und Entstehungsgeschichte der kleinen Gefäße

Das gemeinsame Strukturmerkmal aller kleinen Blut- und Lymphgefäße des Körpers ist das Endothel. Die Endothelschicht stellt den einzigen gemeinsamen Baustein der Kapillaren dar, also der einfachsten Gefäßstrukturen mit dem kleinsten Durchmesser. Während die Endothelschicht von Arteriolen und Venolen von der vaskulären glatten Muskulatur umgeben ist, finden sich außerhalb des Gehirns vor allem die Perizyten zahlreich an den kleinen Venolen und Arteriolen, weit seltener

dagegen an den Kapillaren.¹ Allerdings ist das Vorliegen von Perizyten in den Kapillaren Gegenstand kontroverser Diskussionen.² Die Heterogenität der Endothelzellen macht sich insbesondere auf Kapillarebene bemerkbar, wo sich die Endothelzellen gezielt an die Anforderungen des umgebenden Gewebes anpassen.³ Das Endothel bildet in den verschiedenen Organen unterschiedliche Strukturen aus und kann kontinuierlich, diskontinuierlich, lückenhaft oder sinusartig ausgeprägt sein. Neben der Steuerung des hoch spezialisierten Blut-Gewebe-Austauschs, der Nährstofftransport, Signalgebung oder auch der Immunfunktion zugrundeliegt, übernimmt das Endothel auch noch andere physiologische Schlüsselfunktionen, etwa die Aufrechterhaltung einer thrombosehemmenden Oberfläche und - in den Arteriolen - des vasomotorischen Tonus.⁴

Tabelle. Im Rahmen des Workshops „Kleine Blutgefäße: große Gesundheitsprobleme?“ der National Institutes of Health (NIH) definierte oberste Forschungsprioritäten

Grundlegende Biologie und Entwicklungsgeschichte der kleinen Gefäße	Verständnis der Mechanismen, die der komplexen lokalen Spezialisierung der Endothelzellen und der Entwicklung der kleinen Gefäße zugrunde liegen. Ziel: Finden therapeutischer Targets unter Berücksichtigung der Heterogenität der Strukturen und Funktionen des Endothels sowohl in verschiedenen Organen als auch innerhalb desselben Gewebes, Bestimmung des Einflusses von genetischen Einflussgrößen, Geschlecht, hormonellem Status und Alter
Gefäßdynamik	Räumlich und zeitlich naturgetreue Darstellung der wichtigsten subzellulären Signaltransduktionsnetzwerke, zwischenmolekularen Wechselwirkungen (z. B. molekulare Anatomie) sowie Zell-Zell- und Zell-Matrix-Eigenschaften im gesunden und kranken Körper
Zelluläre Interaktionen in den kleinen Gefäßen	Verständnis der molekularen und zellulären Abläufe in Homöostase und Reaktion auf Verletzungen der kleinen Gefäße sowie der Art und Weise, wie diese Reaktion von den zellulären und organspezifischen Umgebungen beeinflusst wird
Transendothelialer Transport unter besonderer Berücksichtigung der Blut-Gehirn-Schranke im gesunden und kranken Körper	Entschlüsselung der Regulation und Funktion der neurovaskulären Einheit (einschl. Adhäsion, extrazellulärer Matrix, Tight und Adherens Junctions sowie Transzytose) im gesunden und Übertragung auf den kranken Körper
Kleine Gefäße im kranken Körper	Erarbeitung von translationalen mechanistischen Therapieansätzen zur Verhinderung bzw. Verlangsamung des Fortschreitens von Erkrankungen der kleinen Gefäße; Festlegung, welche Patienten wie behandelt werden sollten
Auswirkungen von innerem Milieu und Krankheit auf die kleinen Gefäße	Erarbeitung besserer klinisch relevanter Modelle von den Erkrankungen der kleinen Gefäße, Aufklärung der Wechselwirkungen zwischen Gefäßsystem, entzündlichen Prozessen und der Immunaktivierung im Laufe des Lebens
Forschungsinstrumente und Innovationen	Entwicklung und Einbettung neuer synergistischer biologischer, technischer und rechnergestützter Ansätze, um die komplexen dynamischen Interaktionen zwischen den verschiedenen Signaltransduktionswegen, Zelltypen, Zellen und Matrixproteinen, kleinen und großen Gefäßen sowie den Gefäßen und ihrer jeweiligen Mikroumgebung im Rahmen multidisziplinärer Teams erforschen zu können

Fakt ist, dass das Endothel als ein einziges Organ, als riesiges Mosaik aufgefasst werden kann, dessen Einzelteile Mustern folgen, die dem Einfluss von Umwelt- und Entwicklungsfaktoren unterliegen.^{5,6}

Noch gibt es viel über die Mechanismen der Gefäßentwicklung und Endothelspezialisierung zu lernen, etwa über die Verbindung zwischen Gefäßentwicklung und physikalischen Faktoren, die die genaue zeitliche Abfolge, Form, Verzweigung und Größe der Gefäße bestimmen, oder über jene Elemente, die die Barrierefunktion des Endothels modulieren (Abb. 1).⁷ In dieser Einheit wurde die Notwendigkeit interdisziplinärer Teams herausgestellt, um die Muster der normalen und

pathologischen gewebespezifischen molekularen Heterogenität des Endothels zu entschlüsseln. Wir benötigen dieses Wissen zwingend, um bessere prognostische und diagnostische Marker für verschiedene lokal begrenzte und systemische Erkrankungen entwickeln zu können. Ein weiteres Ziel ist die Entwicklung neuer Therapien mit hoher Gewebeatfinität durch Adressierung an die richtige „Endothel-Postleitzahl“.⁸

Die Funktion der Endothelauskleidung beruht unter anderem auf einer intensiven Kommunikation, die sich innerhalb der Gefäßwand, aber auch zwischen Blutzellen und Signalen, kleinen Gefäßen und dem umgebenden Gewebe abspielt. Die Integration der Gefäßstruktur und -funktion über räumliche und zeitliche Skalen hinweg - vom Gen bis zum Gewebe - ist der Schlüssel zum Verständnis der Gefäßentwicklung und ihrer Remodellierung bei Gesund- und Krankheit. Angiogenese, Arteriogenese, das Wachstum kollateraler Gefäße und die Rückbildung von Gefäßstrukturen sind dynamische Prozesse, die sich innerhalb relativ kurzer Zeitspannen entfalten können. Diese Remodellierungsphänomene können die Anfälligkeit eines Menschen für unerwünschte Ereignisse wie Herzinfarkt und Schlaganfall und deren manifeste Schwere beeinflussen, werden aber auch ihrerseits wiederum durch individuelle genetische und umweltbedingte Faktoren beeinflusst.^{9,10} Verschiedene Mausstämme unterscheiden sich in ihrer Arteriogenese - wobei eine Abhängigkeit von der Position vorbestehender Verbindungspunkte zwischen den Arteriolen besteht - und in der Anfälligkeit für Krankheiten,¹¹ was die Rolle der Genetik in der Gefäßremodellierung unterstreicht. So hängt die Dichte des zerebralen Kollateralkreislaufs stark von der genetischen Konstitution ab, ist aber auch selbst eine wichtige Einflussgröße für den Ausgang von Schlaganfällen bei Tieren und potenziell auch beim Menschen.^{12,13}

Auf ähnliche Weise sind auch Bestandteile des lymphatischen Systems, die entzündliche Prozesse und die vaskuläre Reaktion auf Erkrankungen beeinflussen können, genetisch determiniert.¹⁴ Weniger klar ist allerdings, welche Gene genau für die Unterschiede in der Bildung, Aufrechterhaltung und Remodellierung der kleinen Gefäße verantwortlich sind. Zudem liegen nur wenige Informationen darüber vor, wie genetische Varianten die Reaktivität der kleinen Gefäße im Laufe des Lebens beeinflussen. Manche genetische Suszeptibilitätsfaktoren sind anscheinend an verschiedenen Ausprägungen der Mikroangiopathie beteiligt.¹⁵

Aktuelle Daten lassen erkennen, dass die Perizyten die mikrovaskuläre Remodellierung und den angiogenetischen Schaltprozess steuern können.¹⁶ Als Vorgang, der zum Verlust von Gefäßstrukturen führt, hat sich auch die „Angiophagie“ als möglicherweise entscheidender Faktor bei Gefäßverschluss und -rekanalisierung erwiesen.¹⁷⁻¹⁹ In dieser Einheit wurde herausgestellt, dass neue rechnergestützte Ansätze, die sämtliche Einflussgrößen der Gefäßentwicklung und -remodellierung zur Stimulierung dieser Prozesse mithilfe stochastischer oder deterministischer Regeln berücksichtigen, unsere Möglichkeiten zur Vorhersage individueller Risiken und vielleicht auch zur Verhinderung von Erkrankungen stark voranbringen könnten.

Geschlecht ist eine zentrale biologische Determinante, welche die mikrovaskuläre Pathophysiologie moduliert.²⁰

Abbildung 1. Unterschiede in der funktionalen Architektur kleiner Blutgefäße und normale Durchblutung verschiedener Organe der Maus. Systemisch injizierte fluoreszierende Mikrosphären werden von Gefäßstrukturen mit kontinuierlichem Endothel zuverlässig zurückgehalten, wie an dem Beispiel von Skelettmuskeln und Gehirn an der glatten Oberflächenerscheinung der kleinen Gefäße zu erkennen ist. Dagegen können die Mikrosphären das lückenhafte Endothel von Nierenglomeruli passieren oder durch die Poren des diskontinuierlichen Milzsinus-Endothels entweichen (Zorina Galis, unveröffentlicht)

[Skelettmuskel	Gehirn
Niere	Milz]

Männliche und weiblichen Individuen zeigen unterschiedliche relative Konzentrationen in den Geschlechtshormonen, was bedeutet, dass die geschlechtsspezifischen biologischen Einflussfaktoren im Laufe des Lebens Schwankungen unterliegen.²¹ Geschlechtsspezifische Unterschiede finden sich in der Inzidenz und Ausprägung kardiovaskulärer Erkrankungen, chronischer Nierenerkrankungen und vaskulärer Demenz.²²⁻²⁴ Auch Präeklampsie, Menopause und erektile Dysfunktion sind geschlechtsspezifisch und spiegeln die wechselseitige Abhängigkeit von Geschlechtschromosomen und -hormonen wider.²⁵ Ferner stehen sie mit Funktionsstörungen der kleinen Blutgefäße in Verbindung, obwohl wir diese Verbindungen auf grundlegender Ebene noch nicht verstehen. Hormonelle Unterschiede beeinflussen die Genexpression; Mosaizismen mit inaktiviertem X-Chromosom bei weiblichen Individuen sind vielleicht doch nicht so zufällig, wie bisher angenommen wurde. Interessanterweise können Veränderungen in der Struktur (z. B. Remodellierung) und Funktion der kleinen Gefäße zwischen männlichen und weiblichen Individuen oder unter Einfluss von Geschlechtshormonen sehr unterschiedlich verlaufen. So haben schwankende Konzentrationen von Geschlechtshormonen in weiblichen Tieren erhebliche Auswirkungen auf den Ausgang von Schlaganfällen, während bei Schwangerschaftspathologien wie Präeklampsie und Eklampsie deutliche Veränderungen der Endothelauskleidung der kleinen Blutgefäße zu beobachten sind.²⁶⁻³⁰ Im peripheren Mikrokreislauf kann die Endothelin-vermittelte Vasokonstriktion oder Stickoxid-vermittelte endothelabhängige Vasodilatation, die klar unter dem Einfluss der Sexualhormone stehen, für die Pathologie des polyzystischen Ovarialsyndroms verantwortlich sein.³¹ Daher sollten Geschlecht und reproduktive Vorgeschichte bei der experimentellen Planung in der präklinischen und klinischen Forschung angemessene Berücksichtigung finden. Zur Erhellung der Frage, welche Rolle das Geschlecht bei der Gefäßfunktion in den verschiedenen Teilen des Kreislaufsystems spielt, benötigen wir einen integrativen Ansatz.

Fächerübergreifende Forschungen und die Entwicklung neuer Instrumente wie z. B. die rechnergestützte Modellierung und Bildgebung könnten uns in die Lage versetzen, Daten verschiedener Größenskalen von der Molekül- bis zur Gewebeebene miteinander zu integrieren und damit Erkrankungen der kleinen Blutgefäße besser zu verstehen. Aber wir müssen auch die Mechanismen besser verstehen lernen, die der komplexen örtlichen Struktur- und Funktionsspezialisierung der Endothelzellen zugrunde liegen, und wie sich die Blutgefäße im Laufe des Lebens entfalten und remodellieren. Neben einer treffenderen Definition von „Mikroangiopathie“ von Gehirn, Herz, Niere und anderen Organen benötigen wir einen integrativen Ansatz, der uns erlaubt, die Ursachen dieser Erkrankung abzugrenzen und neue diagnostisch-therapeutische Targets und Biomarker zu identifizieren.

Gefäßdynamik

Der Gefäßtonus (Widerstand) unterliegt einer Regulation, die dafür sorgt, dass sich der Blutstrom auf die jeweiligen Anforderungen des Stoffwechsels einstellt. So können die Gewebe auch unter unstenen physiologischen Bedingungen mit genügend Blut versorgt werden. Zum Beispiel wird der Widerstand der afferenten und efferenten Arteriolen differenziell reguliert, um der Filtrationsdynamik der glomerulären Kapillaren Rechnung zu tragen, die zwischen diesen portal resistance elements angeordnet sind. Bei den Stimuli, die diese regulatorischen Effekte vermitteln, handelt es sich um mechanische Kräfte. Die Mechanoperzeption des Blutdrucks und -flusses spielt bei Gefäßentstehung und -remodellierung eine Rolle. Eine veränderte Transduktion der mechanischen Signale (d. h. Mechanotransduktion) ist mit krankhaften Zuständen wie Bluthochdruck, Diabetes, Arteriosklerose und Verhärtung der großen Gefäße verbunden. Zwar wurden bereits etliche mutmaßliche

Mechanotransducer identifiziert,³² doch bleibt noch viel zu tun, bis wir in allen Einzelheiten verstehen, wie diese verschiedenen Elemente die Reaktion auf Scherbelastungen abstimmen.

Noch immer stehen einem Verständnis der Gefäßdynamik viele Hindernisse im Weg. Auf der Makroebene ist es entscheidend, spezifische Sensoren in der glatten Muskulatur des Endothels und der Gefäße, aber auch deren biochemische und zelluläre Signaltransduktionswege in verschiedenen Organen und das Zusammenwirken mit systemischen Risikofaktoren im Krankheitsverlauf zu identifizieren. Im mittleren Maßstab ist die zelluläre Topologie der Mikrogefäße in Relation zur Organfunktion zu erforschen. Und auf der Mikroebene müssen wir aufklären, wie die Funktion einzelner Zellen innerhalb der kleinen Gefäße diese beeinflusst. Diese Ziele lassen sich durch ein vertieftes Verständnis der Mikroanatomie und -physiologie, Genomik, Proteomik und Metabolomik des gesamten Kreislaufsystems erreichen. Chancen zum wissenschaftlichen Fortschritt bieten sich in der Aufklärung der Heterogenität zellulärer Phänotypen, der Mechanik und Entwicklung der Matrix und der Fernwechselwirkungen (mechanisch, elektrochemisch, über das Blut übertragen), der Entwicklung zellfreier Gerüststrukturen für das Gewebe-Engineering, der zeitlich und räumlich hochauflösenden 3D-Bildgebung und mathematischen Modellierung zur Übertragung dieser Konzepte in die natürlichen Gefäßdimensionen, -funktionen und biochemischen Prozesse.

Unser Verständnis der Rolle des Mikrokreislaufs bei wichtigen und grundlegenden Mechanismen des gesunden und kranken Körpers (z. B. metabolische Hyperämie und Ätiologie der Mikroangiopathie [SVD]) ist in mancherlei Hinsicht noch lückenhaft. Beispielsweise besteht noch viel Forschungsbedarf bei der Aufklärung der Kausalbeziehungen zwischen der koronaren Mikroangiopathie und der ischämischen Herzkrankheit. Neue Methoden der hochauflösenden Ex-vivo-Bildgebung und Morphometrie des gesamten koronaren Gefäßsystems beim Schwein, anderen Großsäugern³³ und Mäusen³⁴ werden dazu beitragen, diese Lücken zu schließen. Allerdings sind dazu wiederum neue Technologien nötig, wie z. B. Biosensoren zur Untersuchung der Signaltransduktion und -mechanik auf der intrazellulären und Makroebene, höhere Auflösungen und Geschwindigkeiten, bildgebende Verfahren zur In-vivo-Erfassung tieferliegender Gewebeschichten (intrinsische Fluoreszenz), Fate Mapping auf Krankheitsätiologien, z. B. Angiogeneseschauplätze, und neue transgene bzw. konditionale Tiermodelle.

Zelluläre Wechselwirkungen der kleinen Blutgefäße

Obwohl die Mikrovaskulatur in vielen Organen gleiche strukturelle und funktionale Merkmale aufweist, gibt es auch wichtige organspezifische Elemente. Die Endothelzellen der kleinen Gefäße stehen in enger Wechselbeziehung zu den Zellen der glatten Muskulatur, Perizyten und gewebespezifischen Nicht-Gefäßzellen sowie zu zirkulierenden oder im Gewebe verweilenden Immunzellen. Die Zellen der glatten Gefäßmuskulatur interagieren und kommunizieren zwecks Regulierung des Gefäßtonus mit den Endothelzellen. Nicht vaskuläre und vaskuläre Interaktionen prägen die physiologische Reaktion und den pathophysiologischen Ausgang nach Verletzungen und bei mikrovaskulären Komplikationen.⁷ Diese Interaktionen wiederum werden durch die Mikroumgebung und organspezifische Faktoren beeinflusst.³⁵ So liegen vielen glomerulären Nierenerkrankungen antikörpervermittelte Entzündungen und Schädigungen der glomerulären Kapillaren zugrunde, die für die erste Stufe der Blutfiltration zuständig sind.³⁶

Im Alter unterliegt das Immunsystem einer Verschiebung hin zu einem aggressiveren proinflammatorischen Zustand. Veränderungen des adaptiven und angeborenen Immunsystems fördern die Altersmorbidity und -mortality; im Alter erhöhte Konzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen (z. B. Interleukin-6, Tumornekrosefaktor α) werden für Bluthochdruck, Arteriosklerose, Demenz, Diabetes und andere Erkrankungen verantwortlich

gemacht. Andererseits verhalten sich entzündliche Krankheiten strikt territorial und sind nicht immer altersabhängig. Ein wichtiges wissenschaftliches Ziel ist daher die Aufklärung der Rolle entzündlicher Prozesse bei gesunden und kranken Gefäßen.

Elemente der Wechselwirkung zwischen Immunsystem und den kleinen Blutgefäßen sind noch nicht gut verstanden. Zu diesen Wechselwirkungen zählen u.a. Zielorgan-Suszeptibilitätsfaktoren, die das Ausmaß der Immunantwort und der durch angedockte Antikörper verursachten Schäden bestimmen³⁷, Unterschiede in der Ausprägung der Immunantwort nach Bindung löslicher Immunkomplexe gegenüber der In-situ-Bildung dieser Komplexe; und die Mechanismen, über die Neutrophile und ihre Kommunikation mit anderen Immunzellen zu Schädigungen führen. So muss noch genauer erforscht werden, wie Immunzellen in der Niere zur Entstehung einer chronischen Glomerulonephritis beitragen, wie glomeruläre Entzündungen zu tubulointerstitiellen Schäden führen (ein Prädiktor des Verlaufs hin zu einer terminalen Nierenkrankheit) und wie mikrovaskuläre Entzündungen das Risiko für makrovaskuläre Erkrankungen (z. B. Arteriosklerose) erhöhen können. Gewisse Ähnlichkeiten zwischen der Pathologie der Mikroangiopathie der Niere und des Gehirns lassen darauf schließen, dass hier ähnliche Mechanismen am Werk sein könnten.

Übermäßiger oxidativer Stress in den Zellen der Gefäßwände, der durch einen veränderten Stoffwechsel, inflammatorische Zytokine oder mechanische Einwirkungen ausgelöst wird, ist der Entstehung von Gefäßerkrankungen förderlich. Andererseits haben umfangreiche klinische Studien, bei denen Hochrisikopatienten mit Antioxidantien zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse behandelt wurden, nicht die erhofften Vorteile aufgezeigt^{38,40} - unter anderem deshalb, weil es nicht gelang, redoxabhängige Pfade zu identifizieren, die spezifische Organpathologien verursachen. Als hinderlich bei der Entschlüsselung konkreter redoxabhängiger Pfade erwiesen sich die lokal begrenzte Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) (z. B. in den Caveolen, Lipid Rafts, Endosomen oder Mitochondrien), die Eigenheiten der jeweiligen Oxidantien (z. B. Superoxid, Peroxynitrit) und die Fülle auch reversibler chemischer Proteinmodifikationen (z. B. Sulfonylierung, Glutathionylierung).⁴¹ Neue Technologien zur räumlichen und zeitlichen Auflösung reaktiver Sauerstoffspezies in der Zelle im Rahmen von In-silico-Algorithmen zur Vorhersage von Redox-Modifikationen sowie verlässliche Methoden zur massenspektrometrischen Erfassung dieser Modifikationen können dazu beitragen, den oxidativen Stress der Gefäße besser zu verstehen. Außerdem läuft die Redox-Signalisierung parallel zu weiteren wichtigen Signalketten wie z. B. Kalzium- und ROS-abhängigen Signalwegen ab, die miteinander in Wechselwirkung stehen und sich in der Aktivität beeinflussen können.⁴² Wir benötigen einen integrativen Ansatz, um die physiologische Bedeutung der einzelnen redoxregulierten Signalwege und ihr Zusammenspiel mit anderen Schlüsselprozessen in benachbarten Zellen und innerhalb der Gewebe abschätzen zu können.

Ex-vivo-Systeme zur Gefäßmodellierung könnten uns die Mittel an die Hand geben, Krankheitsmechanismen zu studieren. Systeme dieser Art kamen bereits bei der Erforschung der Thrombosebildung und hier insbesondere bei der Selbstorganisation des von-Willebrand-Faktors, der endothelialen Barrierefunktion, der Angiogenese und der Krankheiten der kleinen Gefäße (z. B. thrombotische Mikroangiopathie einschl. der thrombotischen thrombozytopenischen Purpura), Sepsis, Malaria und Sichelzellanämie zum Einsatz.⁴³ Mithilfe dieser Systeme lassen sich die Effekte einer Veränderung der verschiedenen physiologischen oder pathologischen Parameter (z. B. Scherbelastungen, Durchfluss, Gefäßgeometrie) und die Rolle anderer Zelltypen in Echtzeit untersuchen. Allerdings müssen sie noch mit Blick auf einen höheren Durchsatz optimiert und für die Untersuchung des Zentralnervensystems (ZNS) und anderer Organe weiterentwickelt werden.

Transendothelialer Transport im gesunden und kranken Körper unter besonderer Berücksichtigung der Blut-Gehirn-Schranke

Die Blut-Gehirn-Schranke (BGS) und die Blut-Liquor-Schranke (BLS) als die wichtigsten mikrovaskulären Barrieren des Gehirns sowie die Blut-Nerven-Schranke (BNS) als wichtigste Barriere der peripheren Nerven verfügen über einige gemeinsame Alleinstellungsmerkmale, die zur strikten Regulation des Transports von Ionen, gelösten Stoffen, Nährstoffen und Makromolekülen zwischen dem peripheren Kreislauf und dem Nervenparenchym, aber auch zur Steuerung der hämatogenen Leukozytendiapedese unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen notwendig sind. Bei der BGS handelt es sich um eine stark undurchlässige Schicht aus hoch spezialisierten Endothelzellen, die in allen Hirngefäßen vorliegt und in den Kapillaren und inneren Schichten der postkapillären Venolen des Gehirns sogar noch spezialisierter aufgebaut ist (Abb. 2A). Im Gehirn tragen die Fortsätze benachbarter Astrozyten und Mikrogliazellen zur Bildung der BGS bei, wobei sie eine neurovaskuläre Einheit bilden (Abb. 2B). Diese Zellen können die Barrierefunktion regulieren und so die zur Signaltransduktion unerlässliche innere Homöostase des Gehirns mit aufrechterhalten. Auch Blutzellen und insbesondere polymorphkernige Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten interagieren mit dem Endothel und können die neurovaskuläre Einheit beeinflussen.⁴⁴ Auf ähnliche Weise wird auch die BNS durch spezialisierte Endothelzellen konstituiert, die in der innersten Schicht der peripheren Nerven und Nervenwurzeln (Endoneurium) Mikrogefäße ausbilden.⁴⁵ Diese Endothelzellen haben ein stark vermindertes Pinozytose- und Transzytosevermögen, exprimieren spezielle Transporter zur Regulierung des Ein- und Ausstroms von Nährstoffen und Giften, exprimieren unter normalen physiologischen Bedingungen geringe Mengen von leukozytären Adhäsionsmolekülen sowie eine Reihe spezialisierter Proteine, die interzelluläre Tight Junctions und Adherens Junctions bilden, der passiven Diffusion von Blutmolekülen eine wirksame Schranke entgegensetzen und für einen hohen elektrischen Widerstand über das Endothel hinweg sorgen (Abb. 3A). Darüber hinaus kann auch die Integrin-vermittelte Anhaftung von Endothelzellen an der extrazellulären Matrix die Leistung der Tight Junctions bestimmen.⁴⁶ Diese spezialisierten Endothelzellen sind von Perizyten umgeben, die sich dieselbe Basalmembran teilen.

Eine veränderte Durchlässigkeit der BGS ist bei Mikroangiopathien, lakunären Hirninfarkten, vaskulärer Demenz und Alzheimer zu beobachten.⁴⁷ Veränderungen der BNS-Struktur wie z. B. eine Verdickung der Basalmembran (Abb. 3B) sind bei chronischen Erkrankungen des peripheren Nervensystems wie z. B. diabetischen Neuropathien und chronisch entzündlichen demyelinisierenden Polyneuropathien beschrieben worden.⁴⁸

Ein spezieller paravaskulärer Raum, der für das Nagerhirn beschrieben wurde, fungiert als Lymphsystem des ZNS.⁴⁹ Dieses hochgradig polarisierte makroskopische Flüssigkeitstransportsystem hat die Bezeichnung „glymphatisches“ System erhalten. Altern und Mikroinfarkte scheinen mit einer deutlich herabgesetzten glymphatischen Aktivität einherzugehen. Auch Alzheimer gilt als Folgeerscheinung einer veränderten perivaskulären Drainage, wenn der Abtransport von β -Amyloid im Gehirn durch das glymphatische Transportsystem gestört ist und es zu einer Akkumulation von β -Amyloidprotein kommt. Die Auswirkungen einer veränderten BGS-Durchlässigkeit und von Bluthochdruck, Diabetes, SVD und anderen Begleiterkrankungen auf die glymphatische Clearance und der Beitrag der verschiedenen Zelltypen der neurovaskulären Einheit zur glymphatischen Aktivität sind noch nicht bekannt. Noch wichtiger ist aber, dass der Nachweis der Existenz des glymphatischen Systems im menschlichen Gehirn noch aussteht, wofür erst noch menschliche Biomarker zur glymphatischen Aktivität entwickelt werden müssen.

Abbildung 2. A, neurovaskuläre Einheit auf der Ebene der pialen Arteriolen (Dr. Guiseppe Faraco, Weill Cornell Medical College, mit freundlicher Genehmigung). B, perivaskuläre Mikrogliazellen. Diese fluoreszenzmikroskopische Aufnahme zeigt die räumliche Nähe der Mikrogliazellen zu einer Hirnkapillare im Rautenhirn einer adulten Ratte. Ein gefrorener Ratten-Hirnschnitt von 30 µm Dicke wurde auf Iba1 (rot), einem Mikrogliamarker, und auf MHC II (grün) angefärbt, welcher in aktivierter Mikroglia heraufreguliert, aber auch in Endothelzellen anfärbbar ist. Die Kerne wurden mit 4',6'-Diamidino-2-Phenylindol (DAPI) (blau) angefärbt. Die Mikrogliazellen sind die ortsgebundenen Makrophagen des ZNS und erfüllen dort unterschiedliche Funktionen, z. B. die Abwehr von Pathogenen, die durch die BGS dringen. Man beachte den Unterschied zwischen der Mikrogliazelle im „Überwachungsmodus“ (weißer Pfeil), die wenige Punkte grüner MHCII-Färbung an den Fortsätzen zeigt, und der „aktivierten“ Mikrogliazelle (gelber Pfeil), bei der die Punkte mit MHCII-Färbung vermehrt sind und die Kontur der Fortsätze anzeigen. Die an der grünen MHCII-Färbung erkennbare Kapillare liegt zwischen den beiden Mikrogliazellen. Die Aufnahme ist eine Projektion maximaler Intensität eines 10 µm dicken Abschnitts des Hirnschnitts. BBB, Blut-Gehirn-Schranke; ZNS, Zentralnervensystem; EC, Endothelzelle; PVM, perivaskulärer Makrophage; SMC, glatte Muskelzelle.

Eine SVD des Gehirns kann sporadisch auftreten oder erblich bedingt sein und zeichnet sich durch das Austreten von Plasmaproteinen in die Gefäßwände und perivaskulären Räume aus. SVD gilt als Faktor der Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer, Demenz und kognitiver Degeneration, retinalen Angiopathien mit zerebraler Leukodystrophie, Erkrankungen der weißen Substanz und Lakunen der zentralen grauen Substanz. Die zu einer SVD des ZNS führenden Prozesse sind noch nicht genau bekannt; jedoch könnte es sich u.a. um Hypoxie/Ischämie, Entzündungen, Perizyten Degeneration und eine veränderte Funktion der BGS-Kapillaren handeln, die dann zu einer Durchlässigkeit der BGS führen. Wir benötigen verbesserte Neuroimaging-Techniken und Studien am Tiermodell, um die Lücken in unserem Wissen über Ätiologie, Risikofaktoren und Auslösern von SVD zu schließen.

Ein weiterer dynamischer Prozess, der noch aufgeklärt werden muss, ist der transzelluläre Transport. Je nach Gewebe und Krankheitsstatus könnte der Durchtritt von Makromolekülen aus dem peripheren Kreislauf ins zentrale oder periphere Nervensystem Ergebnis eines verstärkten parazellulären Einstroms sein, der durch funktionale Änderungen der Tight Junctions oder einen aktiven Transportprozess (z. B. Rezeptor- oder Caveolen-vermittelte Transzytose) bedingt ist. Durch ein genaueres Verständnis des Repertoires von Transportern und ihrer Funktion, Expression und Regulation wären wir in der Lage, die gezielte Verabreichung kleinmolekularer Arzneistoffe ins Gehirn und periphere Nervensystem und damit die Therapie neurologischer und psychiatrischer Leiden zu optimieren.

Wissenslücken und Felder für künftige Forschungsarbeiten bestehen aber auch in der Entstehung von Junctions und dem Abbau der BGS und BNS, etwa hinsichtlich der Signaltransduktionswege, welche die Organisation der Tight und Adherens Junctions steuern und damit die Endothelbarriere wiederherstellen können; in der genauen Funktionsweise der endothelialen Transzytosewege und transzellulären Poren und der Möglichkeiten, diese zur Verabreichung polarer oder hochmolekularer Verbindungen über restriktive Barrieren hinweg zu nutzen; in den Mechanismen, durch die die endotheliale Barriere den Durchtritt von Flüssigkeit, gelösten Stoffen und zirkulierenden hämatogenen und neoplastischen Zellen koordiniert; in den Gründen für die Unfähigkeit mancher mikrovaskulärer Barriersysteme, sich zu reparieren; und in der Wiederherstellung der endothelialen Integrität. Darüber hinaus sollten wir uns mit den Unterschieden der Angiogenese bei Entwicklung und Reparatur, der Genese kollateraler Gefäße und der pathologischen Gefäßneubildung beschäftigen, therapeutische Ansätze zur Unterstützung der Gefäßreparatur erarbeiten und unser Verständnis der Funktionen und Wechselwirkungen der zellulären und humoralen Faktoren bei der Entstehung mikrovaskulärer Schranken und deren Anpassung im gesunden und kranken Körper vertiefen.

Abbildung 3. A, Tight Junctions der menschlichen Blut-Nerven-Schranke (BNS). Die digitale Elektronenmikrografie der BNS im Wadennerv eines unbehandelten erwachsenen Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom zeigt intakte elektronendichte interzelluläre Tight Junctions (weiße Pfeile). Maßstab = 0,5 µm. B, Veränderte menschliche BNS bei Krankheit. Die digitale Elektronenmikrografie der BNS im Wadennerv eines erwachsenen Patienten mit chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie zeigt verdickte/verdoppelte BM zwischen den endoneuralen EC und Perizyten (P). Es zeigen sich intakte elektronendichte interzelluläre Tight Junctions (weiße Pfeile). Auch perivaskuläre T-Lymphozyten (TL), ein gemeinsames Merkmal immunvermittelter Polyneuropathien, sind zu erkennen. Maßstab = 0,5 µm. BM, Basalmembran; EC, Endothelzelle; L, Lumen; P, Perizyte; RBC, rote Blutzelle.

Kleine Blutgefäße im kranken Körper

Mikrovaskuläre Komplikationen sind bekannte Konsequenzen einer seit längerer Zeit bestehenden Hypertension oder Diabetes.⁵⁰ Aber die kleinen Gefäße können auch selbst eine Reihe von Erkrankungen und pathogene Prozesse bedingen bzw. diese fördern, etwa Hypertension, koronare Mikroangiopathie, pulmonale Hypertension, Sepsis, fokale Schlaganfälle, Mikroinfarkte, schwere zerebrale Hämorrhagien und mikroskopische Hämorrhagien (Mikroblutungen) oder Demenz.²⁶ Und subtile chronische Veränderungen der Gefäßstruktur und -funktion können zu Schädigung der weißen Hirnsubstanz und kognitiver Dysfunktion führen. Diese Zustände gehen mit einer erhöhten BGS-Durchlässigkeit, endothelialen Funktionsstörungen und Veränderungen im myogenen Tonus und der neurovaskulären Kopplung und der damit verbundenen zerebrovaskulären Selbstregulierung einher.²⁷ Bluthochdruck ist ein Risikofaktor für Alzheimer; es besteht eine lineare Abhängigkeit zwischen dem Blutdruck und dem Schwinden der kognitiven Fähigkeiten.²⁸ Ungünstige Veränderungen der Mikrogefäße, wie sie etwa bei chronischem Bluthochdruck zu beobachten sind, können bereits sehr früh auftreten und zur Verschärfung bestehender pathologischer Prozesse in verschiedenen Geweben und Organen führen.⁵¹ So kurbelt Diabetes im Zusammenwirken mit Bluthochdruck die Remodellierung der kleinen Arterien an, und Diabetiker zeigen eine intensivere Remodellierung als Bluthochdruckpatienten ohne Diabetes.^{52,53} In der Niere können Bluthochdruck, eine gestörte mikrovaskuläre Funktion, entzündliche Insulte und Autoimmunitätszustände zu glomerulären Schäden und damit zu Niereninsuffizienz führen.^{36,54} Mit der Zeit könnte die gestörte Gefäßregulation der Niere den Verlauf der Nierenschädigung beschleunigen und im Gehirn durch das chronische Missverhältnis zwischen der Nährstoffversorgung über das Blut und dem hohen Energiebedarf insbesondere der subkortikalen weißen Substanz zu einer kognitiven Degeneration führen.²⁴

Die großen Hirnarterien, pialen Arteriolen, intraparenchymatischen Arteriolen, Kapillaren und Venolen unterscheiden sich drastisch in ihrer Reaktion auf Bluthochdruck. In verschiedenen Abschnitten kann es zu Verhärtung, Arteriosklerose, Remodellierung, Kollagenose und Lipohyalinose kommen, die wiederum zu definierten Pathologien führen. So ist bei Arteriosklerose die vasomotorische Reaktion des koronaren Endothels auf Acetylcholin oft vermindert, aber je nach Patient in unterschiedlichem Maße.⁵⁵ Im ZNS kann eine Arteriosklerose der großen Gefäße zu Gefäßverschluss und fokalen Schlaganfällen, eine Arteriosklerose der kleinen Gefäße dagegen zu Mikroinfarkten, Lipohyalinosen bis hin zur Erkrankung des Marklagers und eine venöse Kollagenose zu Hämorrhagien oder Mikroblutungen führen.²⁶ Allerdings muss erst noch untersucht werden, wie die verschiedenen Gefäßabschnitte des zerebralen Mikrokreislaufs auf essenziellen Bluthochdruck reagieren bzw. zu dessen Entstehung beitragen und wie der zugrundeliegenden Mechanismen aussehen. Daher gilt es, die Auswirkungen des Bluthochdrucks und anderer Risikofaktoren auf die verschiedenen Bereiche des Mikrokreislaufs zu erforschen und die maßgeblichen zellulären und molekularen Mechanismen zu finden, die zu vaskulären Funktionsstörungen und Schädigungen vor allem auf Mikrogefäßebene führen.

Zu den größten kommenden Herausforderungen zählt die Entwicklung translationaler mechanistischer Therapien zur Verhinderung oder wenigstens Verlangsamung des Verlaufs von Erkrankungen der kleinen Blutgefäße. Dabei gilt es insbesondere festzulegen, wer zu welchem Zeitpunkt auf welche Weise behandelt werden soll. Eine genaue Bewertung der Gefäßgesundheit ist schwierig, weil Mikrogefäße klein und innerhalb des Gewebeparenchyms ohne invasive Biopsien mit wenigen Ausnahmen (z. B. Netzhaut) für eine Beobachtung relativ unzugänglich sind.

Die Entwicklung von Therapien für vaskulär bedingte kognitive Störungen hat sich bisher aufgrund der Heterogenität der Patienten und des Fehlens von Biomarkern für die zentralen mikrovaskulären Prozesse kognitiver bzw. neurologischer Störungen als schwierig erwiesen. Die Abgrenzung homogener Teilgruppen von Patienten mit vaskulär-kognitiven Störungen (z. B. Morbus Binswanger) durch multimodale biomarkergestützte klinische Untersuchungen, MRT-Untersuchungen der BGS-Durchlässigkeit und -Mikrostruktur sowie Untersuchungen der ZNS-Flüssigkeit zur Feststellung von Entzündungen (als Kennzeichen von Pathophysiologien der weißen Substanz) könnte die Entwicklung effektiver Therapien beschleunigen.⁵⁶ Noch ausstehend ist die Validierung des Biomarker-Ansatzes in größeren Populationen, die Erarbeitung von Messparametern und die Entwicklung von Substanzen, die in klinischen Studien getestet werden können.

Eine schnelle, zuverlässige und nichtinvasive Beurteilung der Gefäßgesundheit mit guter Auflösung ist eine große Herausforderung insbesondere bei den Mikrogefäßen. Durch technische Fortschritte in der Entwicklung nichtinvasiver Überwachungsmethoden und verbesserter bildgebender Verfahren zur biopsiefreien longitudinalen Visualisierung der kleinen Gefäße werden Krankheitsverläufe frühzeitig erkannt und überwacht werden können, so dass wir die Entstehungsgeschichte der SVD besser verstehen werden.

Klinische und präklinische Studien zur Identifizierung empfindlicher und präziser Biomarker in und außerhalb des Blutkreislaufs als Ersatzparameter zur Bewertung der Gefäßgesundheit werden entscheidende Fortschritte ermöglichen. Die Entwicklung von Techniken zur schnellen, verlässlichen und nichtinvasiven Untersuchung der Gefäßgesundheit wird eine frühzeitige Erkennung, Behandlung und genauere Beurteilung des Krankheitsverlaufs beim Patienten ermöglichen. Eine frühzeitige Erkennung kann u.U. zur Identifizierung der zugrundeliegenden Faktoren einschließlich beeinflussbarer Risikofaktoren führen, die keine therapeutische Intervention erfordern. Ferner wird das Aufspüren frühster Anzeichen einer Erkrankung durch modernste Bildgebungstechniken und zirkulierende Biomarker ein therapeutisches Fenster öffnen und als Orientierungshilfe bei der Auswahl der Patienten für eine Behandlung und deren zeitlicher Abstimmung dienen. Die Möglichkeiten, die sich durch die nichtinvasiven Überwachung des Verlaufs, der Stabilität oder der Rückbildung einer Erkrankung bieten, werden dazu beitragen, die Patientenversorgung an die jeweilige Situation anzupassen. Von besonderer Relevanz ist hier, dass wir durch präzise und belastbare Methoden zur Quantifizierung dieser Parameter besser in der Lage sein werden, Erfolg oder Misserfolg möglicher Therapien in klinischen Studien frühzeitig und kritisch zu bewerten. Wo moderne Detektionsverfahren immer unkomplizierter, schneller und billiger werden, böte sich die Chance, sie im großen Maßstab zur Überwachung der Gefäßgesundheit nutzbar zu machen. So könnten noch mehr Patienten getestet werden, was unsere Mittel zur Krankheitsprävention stärken und die Gefäßgesundheit verbessern wird.

Genetische Untersuchungen werden auch in Zukunft eine wichtige Rolle bei der Definition, Identifizierung und Behandlung der Patienten spielen, die ein besonders hohes Risiko für Gefäßerkrankungen haben. Durch noch größere Kohorten in genomweiten Assoziationsstudien hoher Aussagekraft, die dem Geschlecht und der dank Genom- und Exomsequenzierung erhöhten Verfügbarkeit personalisierter Daten Rechnung tragen, nimmt unser Verständnis der genetischen

Risikofaktoren breiten- und tiefenmäßig in noch nie dagewesenem Tempo zu. Die Verfügbarkeit individueller genetischer Daten wird zu einer Verfeinerung der allgemeinen und persönlichen Risikofaktoren führen, anhand derer sich feststellen ließe, welche Patienten besonders engmaschig überwacht werden sollten. So wurden in jüngerer Zeit bei der Maus Polymorphismen in neuen Genen entdeckt, die den Umfang des nativen Kollateralkreislaufs im Gehirn und anderen Geweben, aber auch die kollaterale Remodellierung in Modellen der Verschlusskrankheit steuern und derzeit auf ähnliche Effekte im Menschen untersucht werden.^{12,57,58} Die frühzeitige Identifizierung und Behandlung von Personen mit besonders hohem genetischen Risiko gibt uns die Möglichkeit, mikrovaskuläre Krankheiten und dadurch bedingte Schäden zu verhindern, anstatt den Patienten behandeln zu müssen, nachdem die Krankheit schon lange ausgebrochen ist. Für komplexe multifaktorielle Erkrankungen wird es kaum Therapien à la „magische Kugel“ geben; vielmehr wird die Therapie auf die Behandlung mechanistisch verwandter Patienten-Teilpopulationen ausgerichtet sein. Eine genauere Definition der genetischen Landschaft und Architektur, die den Gefäßkrankheiten zugrunde liegt, sollte es ermöglichen, klinische Arzneimittelstudien anhand persönlicher Signaturen genetisch zu stratifizieren und damit nicht sinnloserweise Substanzen zu verwerfen, die manchen Patienten helfen könnten, oder die individuelle Antwort auf eine Substanz vorherzusagen.

Die Entwicklung und Nutzung krankheitsrelevanter Tiermodelle ist ein kritischer Schritt hin zu einem besseren Verständnis der grundlegenden molekularen Mechanismen und der Entwirrung der auf den Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Prozessen (oxidativer Stress, Entzündungen, extrazelluläre Matrix) beruhenden komplexen biologischen Relationen, die sich mit Geschlecht, Alter, Begleiterkrankung usw. unterscheiden können. Die Nutzung von Kombinationen aus Risikoallelen und Maus-Inzuchtstämmen ermöglicht eine stringente Adjustierung und Vereinfachung krankheitsfördernder genetischer Faktoren und macht diese komplexen Wechselwirkungen erforschbar. Aber auch Auszuchtstämmen und neu entwickelte genetische Mapping-Populationen der Maus können uns dabei helfen, die Reaktionen auf Populationsebene zu verstehen, während sie gleichzeitig die genetische Diversität liefern, wie sie sich zur Bewertung der Populationsergebnisse in präklinischen Modellen anbietet.⁵⁹ Die Entwicklung und Charakterisierung krankheitsrelevanter Tiermodelle durch hypothesengetriebenes Gentergeting oder die Validierung menschlicher Loci werden unschätzbare Beiträge zum Verständnis der zellulären Pfade und zur präklinischen Prüfung neuer Therapeutika leisten. So konnten durch die Mutation eines einzigen Basenpaars bei ansonsten isogenem Hintergrund mithilfe der CRISPR-Methodik Mausstämmen mit wenigen, mäßig vielen und vielen Kollateralen in Gehirn und anderen Geweben und damit Modelle für die Unterschiede des kollateralen Kreislaufs erstellt werden, wie sie auch beim Menschen auftreten.⁵⁷ Kooperative Forschungsarbeiten, die Konzepte aus Studien am Menschen und an grundlegenden Zell- und Tiermodellen aufgreifen, gelten als sinnvollster Ansatz für eine beschleunigte Umsetzung in eine bessere Patientenversorgung.

Auswirkung von innerem Milieu und Krankheit auf die kleinen Gefäße

Die kleinen Gefäße zeigen in Abhängigkeit von Struktur, Ort, Mikro- und systemischer Umgebung bzw. An- oder Abwesenheit von Krankheit unterschiedliche Reaktionen auf lokale Signale und hämodynamische Einflüsse. Zwar können langanhaltende Veränderungen der lokalen internen Umweltbedingungen wie z. B. hämodynamische Reize und Blut- bzw. Gewebestimuli zu kompensatorischen oder pathologischen Veränderungen der kleinen Gefäße des Körpers führen, aber auch genetische Faktoren sind hier zu berücksichtigen.

Wie sich gezeigt hat, sind kleine Gefäße dynamisch und können auch plastisch sein. Dies lässt sich z. B. an der medikamentösen Einstellung von Diabetes oder Bluthochdruck ablesen, die

Gefäßschädigungen und die pathologische Neubildung von Gefäßen verhindern und die normale Funktion wiederherstellen kann.^{60,61}

Bei Erkrankungen wie Diabetes und Schlaganfall, aber auch bei Frühgeburten kann es bei der Remodellierung zu angiogenen Reaktionen kommen, die zur Neubildung dysfunktionaler Gefäße führen, die dann ihrerseits die entzündlichen Prozesse im Körper verschärfen.^{28,30} Bei Bluthochdruck kann eine einwärtsgerichtete Remodellierung der kleinen Gefäße mit verkleinerten Lumina und dickeren Wänden eine Schutzwirkung gegen eine Gefäßschädigung vermitteln, da sie für einen erhöhten Gefäßwiderstand sorgt und hohe Blutdrücke durch downstream liegende schädigende Kapillaren verhindert.⁶² Andererseits können kleinere Gefäßdurchmesser zu einer chronischen Minderdurchblutung und Infarkt führen und die vasodilatatorische Reserve eines Organs herabsetzen, den peripheren Gesamtwiderstand erhöhen und damit zu Bluthochdruck führen.⁶³ Obwohl diese Reaktion auf Hypertension schon seit Jahrzehnten bekannt ist, wissen wir nicht, wie sie sich bei Männern und Frauen oder in Abhängigkeit von Hormonstatus oder Genetik unterscheidet. Weitgehend unbekannt ist auch, wie kleine Blutgefäße differenziell auf Erkrankungen verschiedener Organe reagieren. Ein einschlägiges Beispiel ist die Präeklampsie, denn sie beeinflusst die kleinen Gefäße in vielen Organen wie Niere, Plazenta, Gehirn und Herz.¹⁰ Die Antwort der kleinen Gefäße der einzelnen Organe bei Präeklampsie kann erheblich schwanken, muss aber verstanden werden, damit diese Krankheit effektiv behandelt und verhindert werden kann.

Forschungsinstrumente und Innovationen

Komplexe Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Zelltypen beeinflussen sowohl die Mikro- als auch die Makroumgebung des Gefäßsystems. Überlappende Prozesse, die sich in der akuten Phase einer Krankheit oder Verletzung negativ auswirken, können bei der Heilung und Wiederherstellung adaptiv-günstiger Natur sein. Daher müssen wir uns vor Augen halten, dass die Reaktionen auf Krankheit oder Verletzung zeit- und zelltypabhängig und darüber hinaus auch organspezifisch sein können. Um sie untersuchen zu können, muss der technologische Fortschritt im Bereich der systemischen Messung einschließlich Bildgebung, Genomik, Proteomik, Bioinformatik und auch mathematischer und rechnergestützter Modelle zur Beschreibung und Vorhersage komplexen dynamischen Verhaltens beständig vorangetrieben werden.⁶⁴

Modellsysteme spielen bei der Aufklärung der Mechanismen von Pathologie und Krankheit, aber auch bei der Entwicklung therapeutischer Intervention eine wichtige Rolle. Jüngste Fortschritte in Bioengineering, Stammzelltechnologie und Mikroskopie haben Modellsysteme entstehen lassen, die das Tempo wissenschaftlicher Entdeckungen und der Translation beschleunigen werden.⁶⁵ Techniken wie die 2-Photonenmikroskopie und Optogenetik² haben neue Einblicke in die Physiologie und Pathologie der Gefäßerkrankungen im Tiermodell ermöglicht. Derzeit werden In-vitro-Modelle entwickelt, die die vaskuläre Mikroumgebung verschiedener Organe mithilfe bio- und stammzelltechnologischer Methoden mit menschlichen Zellen nachbilden. Rechnergestützte Modelle haben erheblich zu unserem Verständnis des Kreislaufs in makroskopischen Längenmaßstäben beigetragen, und die ständig zunehmende verfügbare Rechenleistung ermöglicht die Entwicklung von Modellen auf zellulärer und molekularer Ebene. Diese neuartigen Modelle vermögen Membrandynamiken, Rezeptor-Ligand-Interaktionen und transzelluläre Transportvorgänge zu simulieren und werden in absehbarer Zeit in der Lage sein, Wachstum und Remodellierung von Gefäßen zu simulieren.⁶⁶

Heute münden heterogene Gruppen von Krankheitsprozessen häufig noch in einer einzigen Diagnose (z. B. vaskulär-kognitive Störung, Bluthochdruck). Zudem gelten manche Krankheitsprozesse

als hauptsächlich durch Erkrankungen der großen Gefäße bedingt. Hier müssen die Feinheiten der Krankheiten und Wechselwirkungen zwischen den großen und kleinen Gefäßen und zwischen den verschiedenen Stromgebieten (extra-/intrakranial, aortisch/renal usw.) auf jeden Fall noch systematischer abgegrenzt werden.⁶⁷

Wir brauchen integrative und multidisziplinäre Ansätze, um unsere Instrumente zur Erfassung und Bewertung verbessern zu können, soweit diese dazu geeignet sind, die Systembiologie und Pathophysiologie über die verschiedenen Größenordnungen hinweg sowohl im Tiermodell als auch beim individuellen Patienten aufzuklären, und um die dringend benötigten integrativen rechnergestützten Multiskalen-Modelle zu erstellen und zu validieren. So besteht beispielsweise Bedarf an mehr Informationen über die 3D-Strukturen, Funktionen und hämodynamischen Bedingungen der kleinen bis großen Gefäße in verschiedenen - gleichwohl zusammenhängenden - Stromgebieten,⁶⁸⁻⁷⁰ oder an einer besseren Validierung der Integrität der Daten und Verlässlichkeit der Methodik, die wir zu deren Analyse oder Simulation verwenden.

Wir sollten uns der modernsten verfügbaren Werkzeuge bedienen, um unser grundlegendes Verständnis der mikrovaskulären Funktion im gesunden Körper zu vertiefen und dadurch pathologische Veränderungen besser erkennen zu können, zum Beispiel durch Entwicklung von Metabolomscreenings mit hohem Durchsatz, Mapping epigenetischer Veränderungen im gesunden und kranken Körper oder eine genauere Vorstellung des Einflusses der Mikroumgebung auf die Mikrogefäße in verschiedenen Geweben.

Neuste Daten lassen erkennen, dass das mikrovaskuläre „Vaskulom“, ein Begriff, der RNA-Expression mit epigenetischen, metabolomischen und Protein-Profilen verbindet, organspezifisch ist und zur Pathophysiologie und Entstehung von Biomarkern beitragen kann.⁷¹ Durch Mappen des funktionalen „Vaskuloms“ und Verfügbarkeit einer integrierten Vaskulomdatenbank zu allen wichtigen Zielorganen hätten wir ein einzigartiges Instrument/Mittel an der Hand, mit dem wir den therapeutischen und diagnostischen Hinweisen bei Erkrankungen der kleinen Gefäße nachgehen könnten. Auch mögliche geschlechts-, rassen- oder altersbedingte Unterschiede, die sich auf die Verabreichung und das Eindringen von Arzneistoffen und auf das therapeutische Ergebnis auswirken können, sind bisher viel zu wenig untersucht. Und schließlich müssen wir für bessere Möglichkeiten zum Austausch von Ideen und Daten insbesondere auf interdisziplinärer Ebene sorgen - vom Grundlagenforscher über den Ingenieur bis hin zum Arzt. Dazu brauchen wir eine präzise Terminologie, Standardisierung, die gemeinsame Nutzung von Datenerfassungs- und Analysetechnologien und interdisziplinäre Kooperationen.

Zusammenfassung und künftige Stoßrichtungen

Der Workshop bot Wissenschaftlern aus verschiedenen Bereichen zum ersten Mal die Möglichkeit, sich zu treffen und gemeinsame Herausforderungen und wissenschaftliche Chancen der Grundlagen- und klinischen Forschung an kleinen Blut- und Lymphgefäßen zu diskutieren. Als übergreifende Prioritäten genannt wurden unter anderem: die Notwendigkeit der Erweiterung unseres Wissens über die grundlegende Biologie kleiner Gefäße, die strukturelle und funktionale Heterogenität und differenzielle Empfänglichkeit für Schädigungen und Krankheiten, die Wechselbeziehungen zwischen den Gefäßzellen und benachbarten Zellen bzw. zirkulierenden Faktoren, die molekularen Mechanismen der physiologischen und pathologischen Selbstregulierung der kleinen Gefäße in verschiedenen Organen und die gewebespezifischen Phänotypen der Endothelzellen, Perizyten und glatten Gefäßmuskelzellen, die den verschiedenen dynamischen Reaktionen der Gefäße zugrunde liegen. Auch Faktoren wie Geschlecht, Hormonstatus, Entwicklungsphase, Alter, Begleiterkrankungen und Genetik sind für das Verständnis der komplexen physiologischen und pathologischen Reaktionen

der kleinen Blutgefäße ausschlaggebend. Neue integrative und disziplinübergreifende Ansätze der rechnergestützten Modellierung, nichtinvasiven Bildgebung, Auffindung genetischer Determinanten und Entwicklung neuer Tiermodelle sind für die Erforschung der Pathophysiologie der kleinen Blutgefäße von grundlegender Bedeutung.

Eine der Herausforderungen des zweitägigen Workshops bestand darin, konkrete und übertragbare Empfehlungen zu formulieren, die auf verschiedene Organe, Krankheiten und Disziplinen anwendbar sind. Künftige Bestrebungen und gezielte Initiativen zur detaillierten Lösung konkreter Probleme sind gerechtfertigt. In dieser Hinsicht erwägen die National Institutes of Health neben der Unterstützung interdisziplinärer Forschungsprojekte durch Fördermittel für Teamprojekte (P01, RC2, R24 usw.), die Bereitstellung von Datenbankressourcen für die -omik-Forschung, menschlichem Gewebe und Konferenzmitteln (U13, R13), Initiativen zur gezielten Erforschung kleiner Gefäße ins Leben zu rufen oder haben dies bereits getan, z. B. M2OVE Alzheimer's disease (AD) (<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/decoding-molecular-ties-between-vascular-disease-alzheimers>), Small Vessel Contributions to Cognitive Impairment and Dementia (VCID) Biomarkers Consortium: Coordinating Center (RFA-NS-16-019), Small Vessel Contributions to Cognitive Impairment and Dementia (VCID) Biomarkers Development Projects (RFA-NS-16-020) und Mechanistic basis of diffuse white matter disease in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (RFA-NS-16-021), die auf diesem Workshop und anderen maßgeblichen Planungen aufbauen.⁷²⁻⁷⁴