

Toxische Fracht

Gastkommentar

Eigentlich ist das Gesamtbild der Atherosklerose gar nicht so kompliziert, wie es nach Lektüre der biochemisch orientierten Titelgeschichte erscheint: Alle Gewebe haben ja letztlich nur eine begrenzte Auswahl an Möglichkeiten, auf Störungen zu reagieren. Gleichgültig, ob Cholesterinablagerungen, oxidative Schädigungen oder mechanischer Stress vorangingen, immer wird die Gefäßwand mit einer Entzündungsreaktion antworten. Denn dies ist nun einmal ihre typische Reaktionsform.

Aus dieser Überlegung heraus verwundert es nicht, dass Entzündungsmarker mit Atherosklerose korrelieren, und dass umgekehrt Patienten, die neben den bekannten Risikofaktoren auch noch erhöhte Entzündungswerte haben, eine höhere Gefährdung für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen.

Spannend ist aber, ob die Entzündung nur Folge von Schädigungen ist oder auch eine kausale Rolle bei der Atherosklerose spielt. Für die zweite Annahme spricht, dass chronische Entzündungen an anderer Stelle im Körper – etwa bei rheumatoider Arthritis und Parodontitis (siehe Kasten auf S. 69) – ebenfalls eine Atherosklerose unterhalten und verstärken.

Da die Blutgefäße im gesamten Organismus Entzündungszellen zum Ort des Geschehens bringen und Abbauprodukte wegschaffen, kann es letztlich nicht überraschen, dass die „toxische Fracht“ jede bereits bestehende Entzündung verstärkt. Diesen Teufelskreis zu verstehen und zu durchbrechen, ist eine hochaktuelle Herausforderung der Medizin.

Prof. Dr. med. Klaus G. Parhofer

Med. Klinik und Poliklinik der LMU München

klaus.parhofer@med.uni-muenchen.de



Neue Biomarker der Atherosklerose

Chronik eines Staus

Folgeerkrankungen der Atherosklerose sind Todesursache Nr. 1 in Deutschland. Dem akuten Ereignis gehen entzündliche und degenerative Veränderungen lange voraus. Biomarker können die verschiedenen Krankheitsstadien immer präziser nachzeichnen.

Jeder Verkehrsstau hat seine ganz spezielle Vorgeschichte – eine Baustelle, der Ferienbeginn, heruntergefallene Ladungsteile – doch die finalen Ereignisse sind meist dieselben: Bremsmanöver, Warnblinkanlagen, Stillstand, Blaulicht.

Auch der abrupte Stillstand des Blutflusses beim Herzinfarkt oder Schlaganfall hat höchst individuelle Ursachen. Manche erinnern an die Kombination von Baustelle und Ferienbeginn, weil sie seit langem bekannt und theoretisch behebbar sind, zum Beispiel beim kettenrauchenden Hypertoner. Andere Ereignisse treten urplötzlich im Fernsehsessel auf, etwa ein losgerisenes Blutgerinnsel aus dem Herzen bei Vorhofflimmern – „heruntergefallene Ladungsteile“ sozusagen.

Dass die Infarkt mortalität in Deutschland kontinuierlich abnimmt (Grafik), liegt



neben verbesserter Prävention vor allem auch – um im Bild des Verkehrsstaus zu bleiben – an den Warnblinkanlagen und Rettungsfahrzeugen. Übersetzt in die Medizin heißt das: EKG und sensitives Troponin, Mehrzeilen-CT und Echokardiografie gewährleisten eine rasche nicht-invasive Diagnostik, und ein engmaschiges Netz hochspezialisierter *Chest Pain Units* sorgt für das Überleben der Herzinfarktpatienten. Dies alles greift aber erst, wenn der Stillstand der koronaren Durchblutung bereits eingetreten ist.

Lange Vorgeschichte

Weniger rosig stellt sich die Situation bei der Prävention und Früherkennung dar, und das, obwohl die Verengung der Blutgefäße dem akuten Ereignis Jahre bis Jahrzehnte vorausgeht und seit einem halben Jahrhundert zumindest in ihren pathogenetischen Grundzügen verstanden ist. Noch immer begnügt man sich – trotz aller Bekenntnisse zur individualisierten Medizin – mit der gießkannenartigen Verordnung von Lipidsenkern und unspezifischen Appellen, Millionen von Menschen sollten ihren Lebensstil verändern. Dabei bewei-



Bild: Anja Baeh, Trillium GmbH

sen hochbetagte Zeitgenossen wie Helmut Schmidt (Kettenraucher) oder Winston Churchill (*no sports*), dass man die Chronik des Staus auf pathobiochemischer Basis verstehen sollte, ehe man konkrete Maßnahmen zur Behebung ergreift.

Definitionen

Oft synonym gebraucht werden die Bezeichnungen *Arteriosklerose* als Sammelbegriff für degenerative Veränderungen der großen und mittleren Arterien und *Atherosklerose* als Beschreibung des pathogenetischen Konzepts einer „Fettverhärtung“ (*atheros* = fett, *skleros* = hart) in Folge

von Kalkeinlagerungen. Die Nobelpreisträger *Goldstein* und *Brown* stellten in den 1970er-Jahren die Hypothese auf, dass die Einlagerung von Lipoproteinen in „atheromatöse Plaques“ die Ursache für die allmähliche Verlegung des Gefäßlumens sei. Etwa zeitgleich zeigte der Pathologe *Russel Ross*, dass Mikroverletzungen der Gefäßwand zu einer Wucherung glatter Muskelzellen und damit zur Gefäßverengung führen (*Response-to-Injury-Hypothese*).

Obwohl in beiden Konzepten Entzündungszellen bereits eine Rolle spielten, standen damals degenerative Vorgänge im Zentrum der Überlegungen, was sich auch in der Endung *-ose* ausdrückte: Die Sklerose wurde als chronischer Alterungsprozess der Blutgefäße aufgefasst, ähnlich dem Altern von Gelenken bei der Arthrose.

Heute wissen wir, dass beide Hypothesen im Prinzip richtig sind, dass es aber neben Lipoproteinen und Mikroverletzungen eine Vielzahl weiterer Auslöser gibt, die letztlich alle in eine chronische Entzündung der Gefäßwände münden. Somit wäre die Endung *-itis* (analog zur entzündlichen Arthritis) also angemessener. Da die Begriffe *Arteritis* und *Arteriitis* in

der Medizin aber anderweitig belegt sind, bleibt es – nicht ganz unberechtigt – bei der „*ose*“: Die degenerative Arterienverkalkung ist ein vergleichsweise später, aber durchaus existenter Teil der Pathogenese.

Mechanismen der Entzündung

Wie im Kommentar von Prof. Parhofer bereits angedeutet, schlagen sich viele Erkrankungen des Organismus in Veränderungen der Zusammensetzung und der Fließeigenschaften des Blutes nieder und schädigen die Endothelzellen. Diese bilden die Barriere zwischen Blut und Gefäßwand und setzen eine Vielzahl aktiver Substanzen zur Aufrechterhaltung der Schutzfunktion und zur eigenen Regeneration frei. Dazu gehören Vasokonstriktoren und -dilatoren (Angiotensin II, Thromboxan A₂, Prostacyclin, NO), Chemokine und Adhäsionsmoleküle (IL-8, CCL5/RANTES, VCAM-1, Endothelin), Aktivatoren und Inhibitoren der Fibrinolyse (t-PA, PAI-1), angiogenetische Wachstumsfaktoren (VEGF, FGF-1) uvm.

Das subtile Gleichgewicht all dieser endothelialen Funktionen kann durch Noxen – etwa Nikotin, Feinstaub oder

Herzinfarkt durch Keime aus dem Mund?

Was für medizinische Laien immer noch erstaunlich klingen mag, gilt unter Kardiologen und Zahnärzten heute als gesichert: Eine chronische Zahnfleischentzündung (Parodontitis) zählt zu den häufigen Risikofaktoren für Herzinfarkt.

Statistischer Zusammenhang

Zahlreiche Studien belegen eine leichte bis moderate Assoziation zwischen infizierten Zahnfleischtaschen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die *Odds Ratios* liegen bei 1,2 bis 2,8.

Bislang waren die ursächlichen Zusammenhänge zwischen Bakterien im Mund

und Gefäßverschlüssen in den Koronarien unklar, aber nun schloss eine aktuelle Publikation aus dem Jahr 2013 die argumentative Kette auf überraschend direktem Wege: Mittels Realtime-PCR konnten pathogene Keime der Mundflora nicht nur im arteriellen Blut, sondern auch – in 16-fach höherer Menge – in Thrombusaspiraten von Patienten mit akutem Myokardinfarkt nachgewiesen werden^[1]. Der Hauptvertreter *Streptococcus viridans* wurde in 78 Prozent aller untersuchten Thromben gefunden.

Die Autoren schließen aus ihren Befunden, dass die Keime auf dem Blutweg in die

Koronarien gelangen und dort über Wechselwirkungen zwischen Entzündung und Gerinnung die Entstehung von Thromben begünstigen.

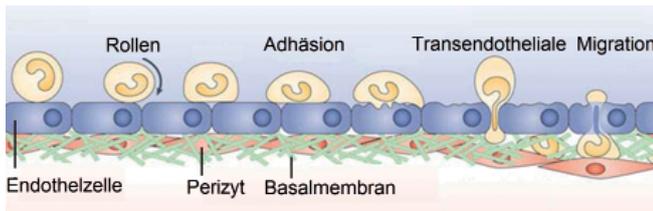
Molekulargenetische Analyse

Somit erscheint bei Patienten mit Parodontitis neben der Mundhygiene eine molekulargenetische Analyse pathogener Markerkeime zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen durchaus sinnvoll.

gh

[1] Pessi T, Karhunen V, Karjalainen P et al. Bacterial Signatures in Thrombus Aspirates of Patients with Myocardial Infarction. *Circulation* 2013;127:1219-28

bakterielle Toxine – gestört werden. Auch chemische und mechanische Überlastung, zum Beispiel durch oxidierte Lipoproteine oder erhöhte Plasmaviskosität ziehen die Zellen in Mitleidenschaft. Die typische Reaktion ist eine Mikroinflammation, bei der Abwehrzellen aus dem Lumen in die Gefäßwand einwandern.



Die vaskuläre Mikroinflammation führt zur Einwanderung von Makrophagen, Granulozyten und T-Lymphozyten aus dem Blut in die Gefäßwand. Die Entzündungszellen werden durch Chemokine angezogen, binden immer fester und wandern schließlich durch die Endothelschicht hindurch.

Besondere Bedeutung kommt bei dieser *transendothelialen Migration* den cholesterinbeladenen Makrophagen (Schaumzellen) bei Hyperlipidämikern zu. Es gibt jedoch viele weitere Trigger aus dem „tödlichen Quartett“ des metabolischen Syndroms (Adipositas, Insulinresistenz, Dyslipoproteinämie, Hypertonie); stellvertretend seien erhöhte Spiegel gesättigter Fettsäuren als Auslöser von Insulinresistenz und Mikroinflammation genannt.

Die enorme Vielfalt der sich nun anschließenden biochemischen Ereignisse ist inzwischen bestens erforscht: Zytokine aus eingewanderten Leukozyten verstärken den vom Endothel ausgehenden initialen Entzündungsreiz, Wachstumsfaktoren lösen Reparaturvorgänge aus, die Gerinnung wird durch *Tissue Factor* und gesteigerte Freisetzung von hoch-molekularem *von-Willebrand-Faktor* aktiviert, während die Fibrinolyse durch Anstieg von *PAI-1* und Abfall von *t-PA* gehemmt wird usw. Details finden sich in der Trillium-Bibliothek unter www.trillium.de (siehe auch S. 125).

All diese Prozesse sind wichtig für die Intakthaltung der Gefäßwand, können aber

bei chronischem Fortbestehen pathologisches Eigenleben entwickeln. Aggressive Oxidationsprodukte, wie zum Beispiel Hypochlorit aus der Myeloperoxidase-Reaktion, greifen gefäßschützende Proteine an; durch Wachstumsfaktoren ausgelöste Wucherungen glatter Muskelzellen engen das Lumen der Gefäße ein und vermindern

deren Kontraktionsfähigkeit; Schaumzellen und Thromben bilden immer größere Plaques, die durch Einbau von Faserproteinen wie Kollagen und Elastin zunächst stabilisiert, später aber durch proteolytische Vorgänge, Neubildung eigener Mikrogefäße und lokale Blutungen destabilisiert werden.

Am Ende entsteht in der Arterie eine bindegewebige Kappe, unter der sich ein brüchiger Lipidkern mit teils bereits auskristallisiertem Cholesterin, abgestorbenen Schaumzellen und Verkalkungen befindet. Der finale komplette Gefäßverschluss – als Pendant zum Verkehrskollaps – entwickelt sich dann entweder lokal „an der Unfallstelle“ oder in einem stromabwärts gelegenen kleineren Gefäß, wenn sich ein instabiler Plaque losgerissen hat. Je nach Lokalisation kommt es zum Herzinfarkt oder Schlaganfall, aber auch andere Organe wie Niere, Lunge oder Darm können betroffen sein.

Neue Biomarker in Sicht

Kein Zweifel: Die biochemische Forschung hat in den letzten Jahren viel geleistet, um die „Chronik des Staus“, also die Kette der Ereignisse von symptomlosen Risikofaktoren bis zum fatalen Gefäßverschluss nachzuzeichnen. Doch in der Diagnostik dominiert die Bildgebung; Laborwerte konnten sich kaum etablieren.

Die amerikanische FDA (*Food and Drug Administration*) hat allerdings zur Risikoeinschätzung und Therapieunterstützung drei Tests zugelassen: **sensitives CRP** als Marker der Mikroinflammation, **Myeloperoxidase (MPO)** als Maß der Endothelschädigung und Lipoprotein-assoziierte **Phospholipase A2** als ursächlichen und zugleich prognostischen Faktor für die Plaque-Instabilität.

Für diesen dritten, besonders wichtigen Aspekt befinden sich auch **CD40L** und **Osteopontin (OPN)** in der klinischen Evaluation. Das L steht für einen Liganden des Rezeptors CD40 auf der Oberfläche verschiedener Entzündungszellen, der auch frei im Blut vorkommt. OPN wird von Knochen-, Blut- und Endothelzellen synthetisiert, fördert Mineralisierung und Entzündung und korreliert mit der Steifheit der Blutgefäße. Erhöhte Werte dieser beiden Marker zeigen ein erhöhtes Risiko für eine Plaque-Ruptur bzw. einen bevorstehenden Herzinfarkt oder Schlaganfall an.

Schließlich seien noch drei Biomarker aus dem Formenkreis der metabolischen Risikofaktoren erwähnt: **Leptin**, ein Peptidhormon aus Fettzellen, das über oxidativen Stress atherogen wirkt, **Fetuin A** als Pendant aus verfetteten Leberzellen adipöser Diabetiker, und **PAI-1** aus Endothelzellen, ein Bindeglied zwischen Entzündungs- und Gerinnungsvorgängen, Adipositas und Diabetes. Erhöhte Werte dieser Marker gelten ebenfalls als unabhängige Risikofaktoren für Herzinfarkt und Schlaganfall.

Diese subjektive Auswahl von Atherosklerosemarkern könnte noch lang fortgesetzt werden. Vollständigkeit ist aber nicht unser Ziel; vielmehr geht es darum zu zeigen, dass die Labordiagnostik zur Bekämpfung der Todesursache Nr.1 in Zukunft noch viele wertvolle Beiträge leisten kann. 🌸

Dr. Hans-Jürgen Kolde
Prof. Dr. med. Georg Hoffmann