

AKOM

NATURHEILKUNDLICH.
ALTERNATIV.
INTEGRATIV.

10
2017

IHR FACHMAGAZIN FÜR ANGEWANDTE KOMPLEMENTÄRMEDIZIN

Sonderdruck

Gerätemedizin

„Kleine Gefäße: große Gesundheitsprobleme?“

Der Mikrokreislauf des Menschen



Der Mikrokreislauf des Menschen

**Mikrozirkulation | „Kleine Gefäße:
große Gesundheitsprobleme?“¹**

¹ Deutsche Übersetzung mit freundlicher Empfehlung des IMIN - International Microvascular Net. Den vollständigen Artikel können Sie abrufen unter <http://circes.ahajournals.org/content/118/1/157>

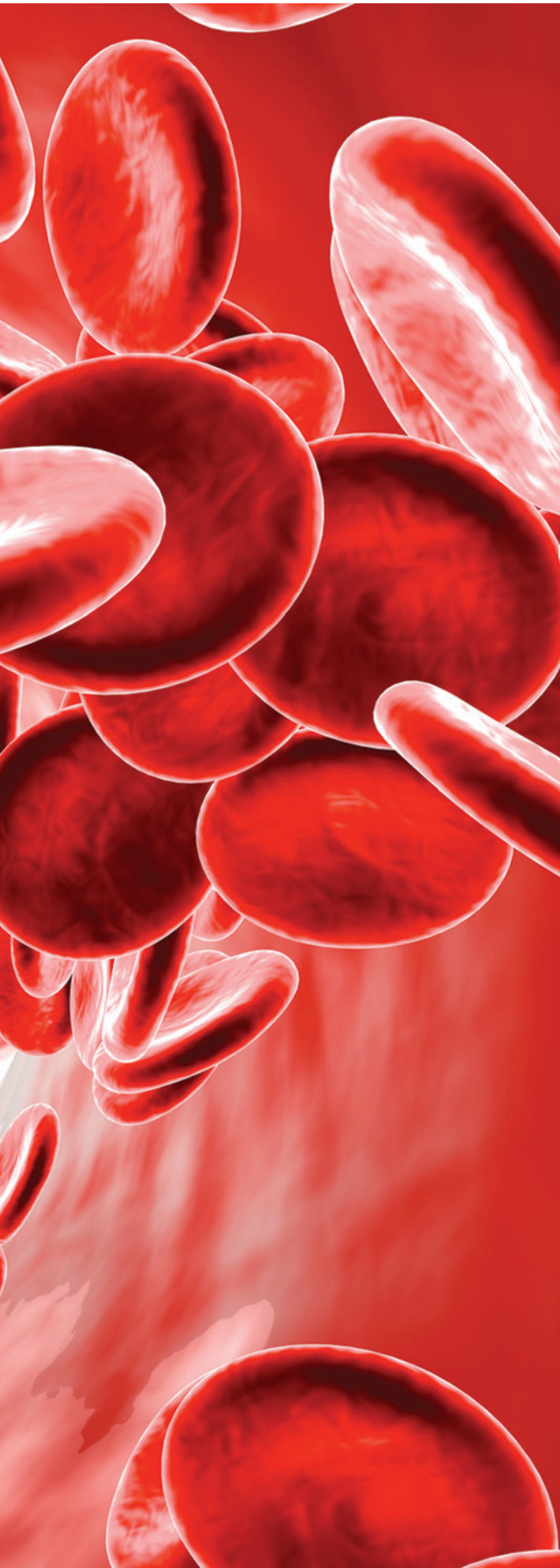


Foto: ©Spectral-Design - Fotolia.com

David D. Gutterman, MD

Kleine Blutgefäße sind an grundlegenden physiologischen Prozessen und pathologischen Ereignissen beteiligt, erhalten aber nur bedingt die Aufmerksamkeit, die sie mit der Physiologie und Pathologie der Makrogefäße verbinden. Der Review-Artikel von Gutterman et al. gibt zum besseren Verständnis des Themas Mikro-Makrogefäße einen Überblick zur Bedeutung der Mikrozirkulation und zu Begriffsbestimmungen, um daraus auch Anforderungen für zukünftige wissenschaftliche Arbeiten an der Erforschung der Zusammenhänge aufzuweisen.

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 Modulation des Gefäßtonus durch die endotheliale Freisetzung einer ungewöhnlich breit gefächerten Familie von Verbindungen, darunter Stickstoffmonoxid (NO), 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 vaskulo-parenchymatische Kommunikation multimodal verläuft, wobei die vaskuläre Freisetzung von NO für die Dilatation und Aufrechterhaltung der normalen Parenchym-Funktion durch

ischämische Kardiomyopathie	stressinduzierte Kardiomyopathie
Diabetes mellitus	systemischer Lupus erythematodes
obstruktive Schlafapnoe	Vasospasmus des Gehirns
HFpEF*	Tumor-Angiogenese
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.

1 Erkrankungen, die mit mikrovaskulären Funktionsstörungen verbunden sind

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. Dieser Beitrag stellt verschiedene Pfade vor, die diese stressinduzierten Veränderungen der Vasodilationsmediatoren in der Regel verantworten. Dieses Paradigma liefert dann sehr wahrscheinlich eine Erklärung dafür, warum eine Funktionsstörung des Mikrokreislaufs ein starker Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt. Außerdem birgt es das Potenzial, dabei zu helfen, neue Behandlungs- und Präventionsansätze aufzuzeigen.

„Ich vertrete schon seit langem den Grundsatz, dass die kleinen Dinge in jeder Hinsicht die größte Bedeutung haben.“
(Sir Arthur Conan Doyle)

Die Funktion des Mikrokreislaufes liegt darin, 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 Parenchym-Zellen, Strukturgeweben, Nerven, inflammatorischen und anderen Zelltypen genug Raum zu lassen, einen direkteren Einfluss auf die Organfunktionen zu nehmen.

Obwohl der Kreislauf nur etwa sieben Prozent des Körpervolumens ausmacht, ist er allgegenwärtig.

Dies wird durch ein komplexes, hoch organisiertes Verzweigungsmuster erreicht, das sich geometrisch als fraktal beschreiben lässt (das Muster hat aufgrund seines sich wiederholenden 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, die 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 erbrachten. Erst seit kurzem ist die Technologie nun so weit, der Funktion des Mikrokreislaufs im gesunden Menschen auf den Grund zu gehen.

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. Diese Arbeit soll auf das wachsende Verständnis bezüglich der Tatsache eingehen, 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, welche auf die enge Verbindung zu CVD schließen lassen.

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: 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 Primäriatologie einher. [4]

Ursprünglich galt das Syndrom als Anomalie des koronaren Mikrokreislaufs, da es mit einer verminderten koronaren Flussreserve (CFR, Verhältnis Spitzen-/Ruhefluss) in Verbindung stand, 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.

Frühere Studien untersuchten die mikrovaskuläre Funktion mithilfe invasiver (Katheter basierter) Techniken oder teurer, dafür aber weniger invasiver bildgebender Verfahren (z.B. Positronen-Emissionstomographie). 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 entstand inzwischen eine Fülle von Literatur, 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 sich Veränderungen des Mikrokreislaufs zur Herzprognose heranziehen lassen, verschärft den Bedarf nach einem direkteren und fundierteren Verständnis der Art und Weise, wie die mikrovaskuläre Funktion beim Menschen reguliert wird.

Lanza und Crea [4], die das Syndrom der primären mikrovaskulären Angina in einem sehr gelungenen Review-Artikel beschrieben haben, verweisen darin auf die heterogene Natur dieser Diagnose, die auf einer Klassifizierung anhand des klinischen Bilds und der zugrunde liegenden 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 manifestiert sich in der Regel in den nachgeschalteten Ästen einer bestimmten Leitungsarterie oder sporadisch überall am Herzen und unabhängig vom Flussgebiet der epikardialen Arterien, was eine Erkennung erschwert. Es besteht die Möglichkeit, dass eine nur leicht ausgeprägte diffuse mikrovaskuläre Funktionsstörung zu keiner verminderten systolischen Kontraktion führt und auch keine klassischen ischämischen EKG-Veränderungen oder szintigrafischen 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 steht in einer engen Verbindung mit mikrovaskulären Funktionsstörungen. 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 als 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 vermindertem 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 verminderte Maximalfluss bei fehlender Conduit-Stenose im CT oder MRT. Dieses, durch einen mikrovaskulären Verschluss bedingte Phänomen ist üblicherweise nach Stent-Operationen mit geringem TIMI-Fluss (Thrombolysen bei Myokardinfarkt, TIMI; angiographi-

scher No-Reflow) zu beobachten und steht mit schwerwiegenden Herzereignissen in Verbindung. [19]

Die multifaktoriellen Ursachen eines mikrovaskulären Verschlusses umfassen z.B. anatomisch bedingte Blockaden (verklumpte Leukozyten oder Thrombozyten) [20], perivaskuläre Ödeme, Zellschwellung [21], 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, bergen neue Strategien zur Minimierung mikrovaskulärer Hämorrhagien in Downstream-Richtung bei gleichzeitiger Verhinderung von Thrombosen in Upstream-Richtung durchaus das Potenzial, den Ausgang nach Myokardinfarkten zu verbessern.

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) verkürzt zwar die Dauer einer Myokardischämie, führt aber zum Wiedereintritt von Blutelementen in die betroffenen Herzregionen mit angeschlagenen und nicht selten geschädigten Gefäßen und ruft dort dann einen intravaskulären Druckanstieg hervor. Eine stufenweise oder verzögerte Reperfusion könnte dazu beitragen, diesen reperfusionsbedingten Schaden zu vermeiden – in der Tat stützen neue provokante Daten beim Menschen diese Idee. Eine randomisierte, prospektive Studie an Patienten mit ST-Hebung bei Myokardinfarkt zeigte auf, dass mit der Methode des/der verzögerten Stenting/Reperfusion weniger No-Reflow und eine bessere Myokardrettung auftraten. [23]

Durch Strategien zur Milderung von Gewebeswellungen und Unterdrückung der Leuko- und Thrombozyten-Aktivie-

 David D. Guterman, MD

Er engagiert sich aktiv in der klinischen Praxis, Lehre und Mikrozirkulationsforschung. Seine Forschungsanstrengungen umfassen grundlegende und klinische Wissenschaft im Zusammenhang mit vaskulärer Gesundheit und Krankheit. Sein Laboratorium ist eines von nur zwei weltweit, das regelmäßig die Gefäßfunktion in menschlichen Resistenz-Arterien untersucht. Dr. Guterman hat auch Studien durchgeführt, um die frühesten Veränderungen zu untersuchen, die bei der Entwicklung der Atherosklerose auftreten (klinische Endothel-Dysfunktion in der Arteria brachialis und in adipösen Resistenz-Arterien) und hat diese Techniken verwendet, um die vorteilhaften und schädlichen Rollen verschiedener Übungsregimen zu untersuchen.



Kontakt: dgutt@mcw.edu

lung lassen sich unter Umständen postischämische, mikrovaskuläre und damit verbundene Herzschäden weiter reduzieren. Die Tabelle 1 fasst weitere Erkrankungen zusammen, die mit mikrovaskulären Funktionsstörungen in Zusammenhang stehen. Angesichts der Vielzahl von Krankheiten, an denen mikrovaskuläre Funktionsstörungen kausal beteiligt sein können, wird sich die Identifizierung entsprechender Biomarker in Zukunft zu einer wichtigen klinischen Forschungsrichtung entwickeln, die zur Definition neuer Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse führen und die Verlässlichkeit diagnostischer und prognostischer Bewertungen verbessern helfen.

Fazit

Der menschliche Mikrokreislauf spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulierung der Gewebedurchblutung und die Medizin erkennt ihn mehr und mehr als parakrinen Modulator der lokalen Gewebeerregung. Damit ergibt sich eine Doppelrolle für die zahllosen, dilatorisch oder konstriktorisch wirkenden Faktoren, die vom Endothel ausgeschüttet werden und die Gefäße und Parenchymzellen-Funktion 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. 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 wir besser verstehen, weil Störungen der Signaltransduktion inzwischen als ursächlicher Faktor für immer mehr Krankheiten gelten.¹

AKOM

² Diesen Artikel finden Sie in der vollständigen Fassung unter:
<http://www.imin-org.eu/index.php/de/wissenschaft/mikrozirkulation>

Dieser Artikel wurde mit freundlicher Genehmigung aus „AKOM - Ihr Fachmagazin für angewandte Kompletärmedizin“, Ausgabe Nr. 10/2017 entnommen.

Fordern Sie Ihr kostenloses Probeheft unter www.akom.media an.