

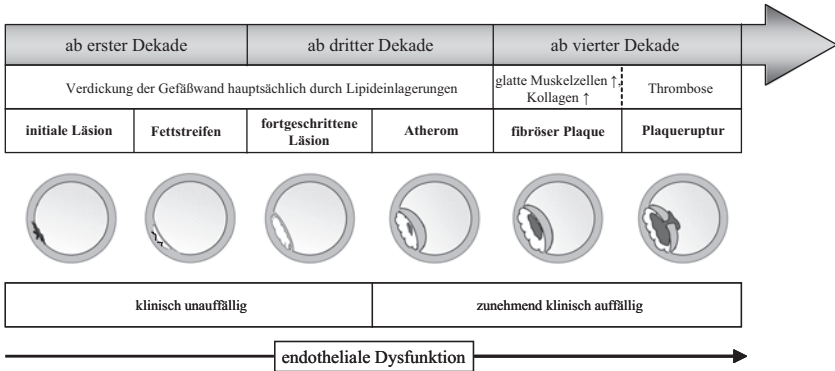
Atherosklerose ist eine progressive Erkrankung, die durch Ansammlung und Ablagerung von Lipiden und extrazellulärer Matrix in den Arterien charakterisiert ist und mit Prozessen der Oxidation und Inflammation einhergeht (Libby 2002; Lusis 2000). Eine weit verbreitete Theorie bezüglich der Atherogenese ist die *response to injury*-Theorie, wonach eine endotheliale Schädigung und die daraus resultierende Dysfunktion des Endothels das primäre Ereignis in der Entwicklung einer Atherosklerose darstellen. Die weiteren Veränderungen der arteriellen Gefäßwände werden dabei als Antwort auf die initiale Schädigung des Endothels betrachtet (Lusis 2000).

Abbildung 2.1 gibt einen Überblick über die Entwicklung einer Atherosklerose von der Lipideinlagerung bis zur Plaqueruptur und Thrombusbildung.

---

## 2.1 Initiierung einer Läsion der Arterienwand

Das arterielle Endothel besteht aus einschichtig und parallel zum Blutstrom angesiedelten Endothelzellen mit ellipsoider Form. Mithilfe der interzellulär lokalisierten tight junctions fungiert das Endothel als selektiv permeable Barriere zwischen Blut und Gewebe. Dabei sind die Endothelzellen dem Blutstrom und somit einer sich stetig verändernden Umgebung ausgesetzt. Dem kontinuierlich auf die Endothelzellen einwirkenden Scherstress des Blutstroms kommt dabei eine Schlüsselrolle in der Regulation biochemischer Mechanismen der Endothelzellen, wie die Aktivierung intrazellulärer Signaltransduktionen oder die Steuerung der Expression zellspezifischer Proteine, zu (Pan 2009).

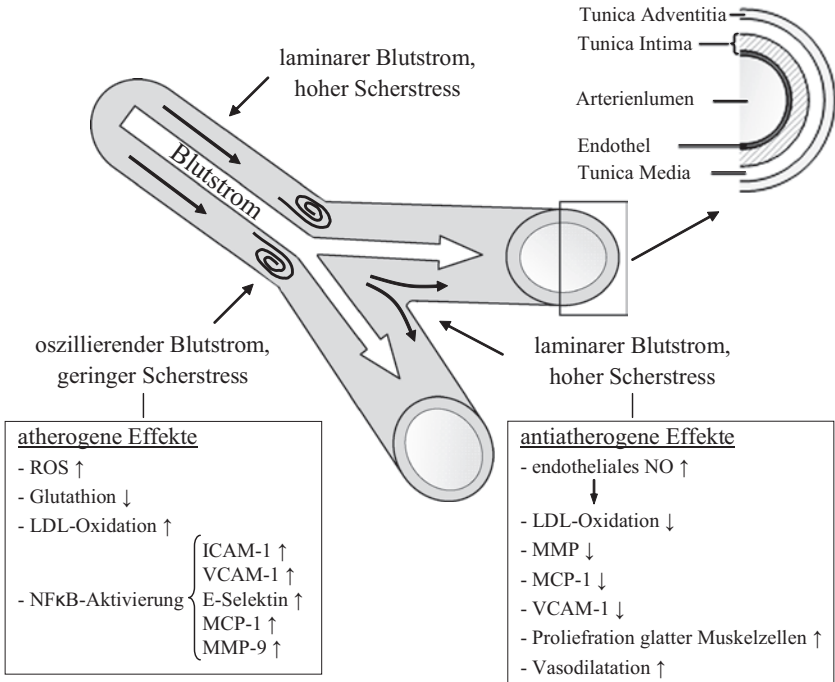


**Abb. 2.1** Stufen der Entstehung einer Atherosklerose (modifiziert nach Sary et al. 1995)

Atherosklerotische Veränderungen entstehen vor allem an einer Krümmung, Verengung oder deren Aufzweigung von Arterien. An diesen Stellen wird der gleichmäßige Blutstrom gestört, so dass ein geringerer, oszillierender Scherstress auf die dortigen Endothelzellen einwirkt (Pan 2009; Abb. 2.2).

Während ein hoher Scherstress die elipsoide Form und die Ausrichtung der Endothelzellen in Fließrichtung nicht beeinflusst, verursacht ein geringer Scherstress eine zunehmende Unordnung der angesiedelten Endothelzellen. Folglich weisen diese Bereiche des Endothels eine erhöhte Permeabilität gegenüber Makromolekülen wie LDL auf (Lusis 2000), wodurch der primären Schritt einer Gefäßwandläsion charakterisiert ist.

*In vitro*-Versuche zeigten, dass ein oszillierender, geringer Scherstress eine anhaltend hohe Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (*reactive oxygen species*, ROS) in den Endothelzellen bewirkt und gleichzeitig die Konzentration des wichtigsten intrazellulären Antioxidans Glutathion absenkt. Die somit begünstigte Oxidation der LDL-Partikel induziert die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFκB (*nuclear factor kappa B*, nukleärer Faktor kappa B), infolgedessen die Bildung atherogener Moleküle wie der Adhäsionsmoleküle ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*, interzelluläres Adhäsionsmolekül 1), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*, vaskuläres Zelladhäsionsmolekül 1) und E-Selektin sowie des Chemokins MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein1*, Monozyten-Chemoattraktor Protein 1) gesteigert wird (Chen et al. 2004). Die Aktivierung von NFκB resultiert somit in der Rekrutierung von Leukozyten in die Gefäßwand sowie der Initiierung von Entzündungsreaktionen. Des Weiteren bewirkt ein oszillierender Scherstress



**Abb. 2.2** Erhöhter Scherstress in Regionen der Arterienaufzweigung (modifiziert nach Pan 2009). *ROS* reaktive Sauerstoffspezies, *ICAM-1* intercellular adhesion molecule-1, *VCAM-1* vascular cell adhesion molecule-1, *MCP-1* monocyte chemoattractant protein-1, *MMP* Matrix-Metalloproteinase

auch eine NFκB-vermittelte, gesteigerte mRNA-Expression und Proteinsynthese der Matrix-Metalloproteinase-(MMP)-9, eine die Plaquestabilität schwächende Gelatinase.

Die Regionen der Arterienwand, die einem erhöhten laminaren Scherstress ausgesetzt sind, sind dagegen nur selten von Gefäßwandläsionen betroffen (Pan 2009). Begründet ist dieser Effekt neben einer deutlich verminderten Monozytenadhäsion sowie dem Anstieg der Superoxid-Dismutase, der Glutathion-Peroxidase und des intrazellulären Glutathions vor allem in einer stark gesteigerten Synthese des endothelial gebildeten Stickstoffmonoxids (NO) durch die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) (siehe Abschn. 3).

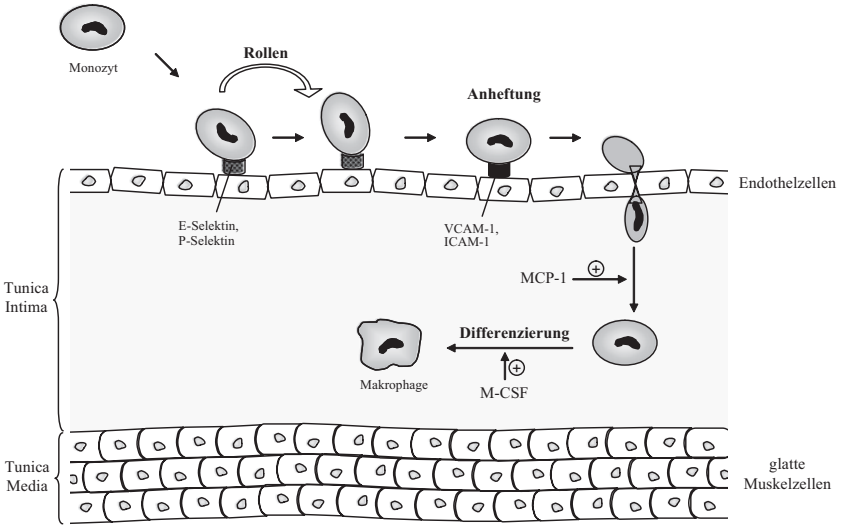
## 2.2 Lipideinlagerung und Rekrutierung von Leukozyten

Ein wichtiges Ereignis in der Entwicklung einer Atherosklerose ist die Akkumulation des LDL in der subendothelialen Tunica intima. Die Ausprägung der Anreicherung wird dabei von dem LDL-Blutspiegel sowie der Permeabilität des Endothels für LDL beeinflusst. LDL diffundiert passiv durch die *tight junctions* der Endothelzellen und wird in der Tunica intima durch ROS zu minimal oxidiertem LDL (mmLDL<sub>ox</sub>) umgewandelt (Lusis 2000). Sowohl ROS als auch mmLDL<sub>ox</sub> bewirken eine Aktivierung von NFκB, infolgedessen die endotheliale mRNA-Expression verschiedener atherogener Gene induziert wird (Collins und Cybulsky 2001). Dazu zählen die Adhäsionsmoleküle ICAM-1, VCAM-1 und E-Selektin, die verantwortlich für die Rekrutierung der zirkulierenden Leukozyten in den subendothelialen Raum sind, sowie das Chemokin MCP-1, das die Chemotaxis der Monozyten beeinflusst (Chen et al. 2004). In Folge der mmLDL<sub>ox</sub>-Bildung wird zudem der M-CSF (*macrophage colony-stimulating factor*, Makrophagen-koloniestimulierende Faktor), der die Proliferation der Monozyten zu Makrophagen steuert, vermehrt gebildet (Lusis 2000).

Die Infiltration der zirkulierenden Monozyten beginnt mit dem Rollen der Zellen auf der Oberfläche der Endothelzellen, vermittelt durch die Adhäsionsmoleküle E-Selektin und P-Selektin. Die Anheftung an die Endotheloberfläche wird durch die Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 vermittelt (Woollard und Geissmann 2010; Abb. 2.3), die auch für die Rekrutierung der T-Lymphozyten verantwortlich sind (Pan 2009).

Bei der anschließenden Diapedese migrieren Monozyten und Lymphozyten durch die *tight junctions* der Endothelzellen in die Tunica intima und folgen dabei einem Konzentrationsgradienten der Entzündungsmediatoren. Verschiedene Chemokine sind in der Lage, die Leukozyten direkt in die Tunica intima zu rekrutieren (Libby 2002). Von besonderer Bedeutung für die Chemotaxis der Monozyten im atherosklerotischen Gewebe ist die Interaktion zwischen MCP-1 (dessen Expression von NFκB reguliert wird) und seinem von den Monozyten exprimierten Rezeptors CCR2. In der Tunica intima stimuliert das Zytokin M-CSF die Proliferation und Differenzierung der Monozyten zu Makrophagen (Lusis 2000). Tabelle 2.1 gibt einen Überblick über die Moleküle, die in die Rekrutierung der Monozyten beteiligt sind.

Die T-Lymphozyten präsentieren auf ihrer Oberfläche den Chemokinrezeptor CXCR3, der verschiedene lymphozytenspezifische Chemokine wie die drei Interferon-γ-(IFN-γ)-induzierbaren Chemokine IP-10 (*inducible protein-10*), Mig (*monokine induced by IFN-γ*) und I-TAC (*IFN-inducible T-cell α-chemoattractant*)



**Abb. 2.3** Rekrutierung der Monozyten in die Tunica Intima und Differenzierung zu Makrophagen (Modifiziert nach Woollard und Geissmann 2010). *VCAM-1* vascular cell adhesion molecule-1, *ICAM-1* intercellular adhesion molecule-1, *MCP-1* monocyte chemoattractant protein-1, *M-CSF* macrophage colony-stimulating factor

**Tab. 2.1** Übersicht über die an der Rekrutierung der Monozyten und deren Differenzierung zu Makrophagen beteiligten Moleküle sowie deren Funktionen

Molekül	Molekulargewicht (kDa)	Funktion
E-Selektin	130	Rekrutierung der Monozyten aus dem Blut an die Endotheloberfläche
P-Selektin	140	
Vaskuläres Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1)	100–110	Anheftung der Monozyten an die Endotheloberfläche
Interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1)	90–110	Anheftung der Monozyten an die Endotheloberfläche; Rekrutierung der T-Lymphozyten aus dem Blut an die Endotheloberfläche
Monozyten-Chemoattraktor Protein-1 (MCP-1)	9–13	Regulation der Chemotaxis der Monozyten im atherosklerotischen Gewebe
Makrophagen Koloniestimulierender Faktor (M-CSF)	Unterscheidung zwischen:	Stimulierung der Proliferation und Koloniebildung der Monozyten und deren Differenzierung zu Makrophagen
	Homodimer: 80 Multimer, gebunden an andere Glycoproteine: > 200	

bindet. In der Tunica intima exprimieren T-Lymphozyten den CD40-Liganden (CD40L, auch CD154 genannt) und können damit an den vornehmlich von Makrophagen präsentierten CD40-Rezeptor binden, wodurch die Expression von MMPs, Thromboplastin (*tissue factor*) und proinflammatorischen Zytokinen induziert wird (Libby 2002).

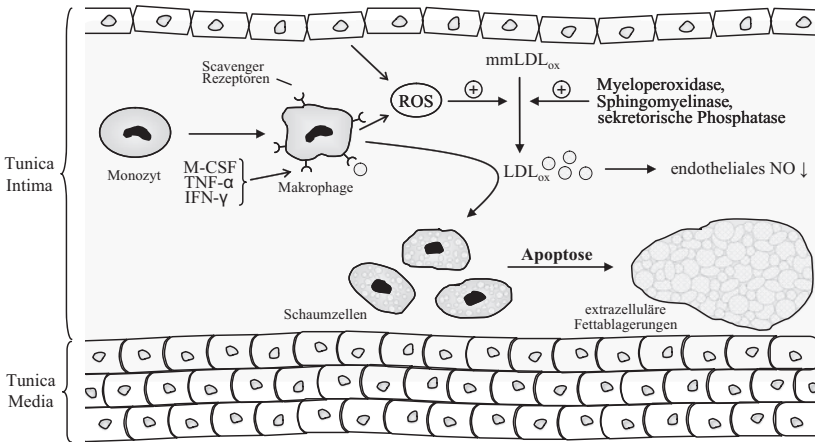
---

### 2.3 Bildung von Schaumzellen

Obwohl mmLDL<sub>ox</sub> proinflammatorisch wirkt, wurde es nicht ausreichend modifiziert, um von den Makrophagen erkannt zu werden. Unter Einfluss von ROS, produziert von Makrophagen und Endothelzellen, und verschiedenen Enzymen (Myeloperoxidase, Sphingomyelinase und sekretorische Phosphatase) wird das mmLDL<sub>ox</sub> zu stark oxidiertes LDL (LDL<sub>ox</sub>) umgewandelt (Lusis 2000). In den Monozyten aktiviert LDL<sub>ox</sub> NFκB und fördert somit die Expression der NFκB-Zielgene (Collins und Cybulsky 2001). Auf diese Weise induziert LDL<sub>ox</sub> atherogene Mechanismen und trägt zu deren Verstärkung bei. Die Makrophagen präsentieren auf ihrer Oberfläche Scavenger Rezeptoren, von denen der Scavenger Rezeptor A und CD36 (ein Scavenger Rezeptor der Klasse B) die wichtigsten Rezeptoren für die Bindung und anschließende Aufnahme des LDL<sub>ox</sub> darstellen (Woollard und Geissmann 2010). Die Expression der Scavenger Rezeptoren in Makrophagen, die von Zytokinen wie TNF-α (Tumornekrosefaktor-α), IL-1β, IFN-γ und M-CSF reguliert wird (Libby 2002; Lusis 2000), wird jedoch nicht rückkoppelnd gehemmt, wodurch es zur unkontrollierten LDL<sub>ox</sub>-Aufnahme und schließlich zur Konvertierung der lipidgefüllten Makrophagen zu Schaumzellen kommt. Diese Schaumzellen charakterisieren das frühe Stadium atherosklerotischer Läsionen. Durch Ansammlung und Apoptose der Schaumzellen entsteht ein nekrotischer, lipidreicher Kern in der Gefäßwand. Diese extrazellulären Fettablagerungen werden auch als Fettstreifen (*fatty streaks*) bezeichnet (Lusis 2000; Abb. 2.4).

Die Sekretion weiterer proinflammatorischer Zytokine und ROS durch die Schaumzellen erhält die Entzündungsreaktion aufrecht (Libby 2002).

Die Oxidation von LDL-Partikeln gilt als Schlüsselereignis für die Entstehung einer Atherosklerose. Als Gegenspieler zu LDL im Cholesteroltransport kommt dem HDL eine große Bedeutung im Schutz vor Atherosklerose und KHK zu. Die Ergebnisse intensiver Forschung zeigen, dass die protektiven Effekte des HDL jedoch nicht ausschließlich auf den reversen Cholesteroltransport zurückzuführen sind. Eng mit HDL assoziiert ist die Paraoxonase1 (PON-1). Diese calciumabhängige Esterase ist stark lipophil und wird daher, nach ihrer Synthese in der Leber,



**Abb. 2.4** Wandlung der Makrophagen zu Schaumzellen und Formierung der Fettstreifen (Modifiziert nach Lusic 2000). *M-CSF* macrophage colony-stimulating factor, *TNF- $\alpha$*  Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , *IFN- $\gamma$*  Interferon- $\gamma$ , *ROS* reaktive Sauerstoffspezies, *mLDL $_{ox}$*  minimal oxidiertes low density lipoprotein, *LDL $_{ox}$*  stark oxidiertes low density lipoprotein

an HDL gebunden im Plasma transportiert (Sorani et al. 2009). Während die native Funktion der PON-1 noch unbekannt ist, zeigten verschiedene Studien einen Einfluss der PON-1 auf  $LDL_{ox}$ -Spiegel und die Atherogenese. Im Tiermodell entwickelten PON-1-Knockout-Mäuse unter den Bedingungen einer atherogenen Diät signifikant häufiger eine Atherosklerose als Mäuse des Wildtyps. Äquivalent dazu zeigten Humanstudien eine inverse Beziehung zwischen der PON-1-Aktivität und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen. Begründet sind diese protektiven Effekte der PON-1 in der Hydrolyse oxidierter Lipide und damit verbundener Umwandlung von  $LDL_{ox}$  in natives LDL. Des Weiteren hemmt PON-1 die Schaumzellbildung durch Verringerung der  $LDL_{ox}$ -Aufnahme durch Makrophagen sowie die Cholesterolsynthese der Makrophagen (Aviram und Rosenblat 2004). Infolge des reduzierten  $LDL_{ox}$ -Levels wird vermutlich auch die  $LDL_{ox}$ -induzierte Bildung von MCP-1 durch vaskuläre Endothelzellen gehemmt.

Verschiedene Parameter wie Lebensstil, Umwelt und Ernährungsfaktoren (z. B. Flavonoide) können die PON1-Aktivität im Serum bzw. die PON-1-Expression in der Leber beeinflussen (Ferre et al. 2003). Aktuelle Interventionsstudien zur Reduzierung des KHK-Risikos zielen daher auf eine Induktion der PON1 durch Nahrungsfaktoren ab.

## 2.4 Plaquebildung

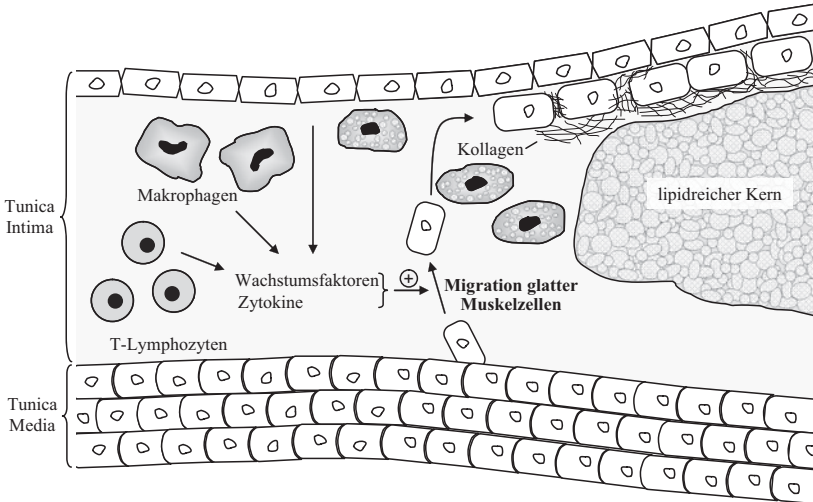
Plaques enthalten einen lipidreichen, nekrotischen Kern, der durch eine fibröse Kappe vom Blutstrom getrennt ist. Zur Bildung dieser Kappe werden Wachstumsfaktoren und Zytokine durch Makrophagen und T-Lymphozyten freigesetzt (Libby 2002). Tabelle 2.2 listet einige der Zytokine und Wachstumsfaktoren auf, die an den komplexen zellulären Prozesse der Atherogenese beteiligt sind.

Bei der Plaquebildung stimulieren proinflammatorische Zytokine und Wachstumsfaktoren die Migration glatter Muskelzellen von der Tunica media in die Tunica intima sowie deren Proliferation und Kollagensynthese (Libby 2002; Lüscher 2000). Die glatten Muskelzellen lokalisieren sich unterhalb des Endothels. Zur weiteren Stabilisierung des Plaques bilden die glatten Muskelzellen Kollagen, das sich in den Zellzwischenräumen ablagert. Die Gefäßwand vergrößert sich dabei nach außen, wodurch das Arterienlumen weitestgehend konstant bleibt. Durch die Bildung der fibrösen Kappe, die vor allem durch interstitielles Kollagen stabilisiert wird, verdickt sich die Läsion (Abb. 2.5).

**Tab. 2.2** Zytokine und Wachstumsfaktoren, die in der Atherogenese von Bedeutung sind (Dean und Kelly 2000)

Zytokine	Wachstumsfaktoren
Interleukine proinflammatorisch: IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18 antiinflammatorisch: IL-4, IL-10, IL-11	Fibroblasten-Wachstumsfaktoren ( <i>fibroblast growth factors</i> ): FGF-1, FGF-2
Kolonie-stimulierende Faktoren ( <i>colony-stimulating factors</i> ): G-CSF, M-CSF, GM-CSF	Kolonie-stimulierende Faktoren ( <i>colony-stimulating factors</i> ): GM-CSF, M-CSF
Chemokine: MCP-1, IL-8, CCL5, Gro- $\alpha$	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor-1 ( <i>insulin-like growth factor-1</i> )
Tumornekrosefaktor- $\alpha$	Blutplättchenwachstumsfaktoren ( <i>platelet-derived growth factors</i> ): PDGF-A, PDGF-B
Interferon- $\gamma$	Transformierender Wachstumsfaktor ( <i>transforming growth factor</i> ) Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor ( <i>Vascular endothelial growth factor</i> )/ Vaskulärer Permeabilitätsfaktor ( <i>vascular permeability factor</i> )

*G-CSF* granulocyte colony-stimulating factor, *M-CSF* macrophage colony-stimulating factor, *GM-CSF* granulocyte macrophage colony-stimulating factor, *MCP-1* monocyte chemoattractant protein-1, *CCL5* chemokine (C-C motif) ligand 5, *Gro- $\alpha$*  growth-related oncogene- $\alpha$

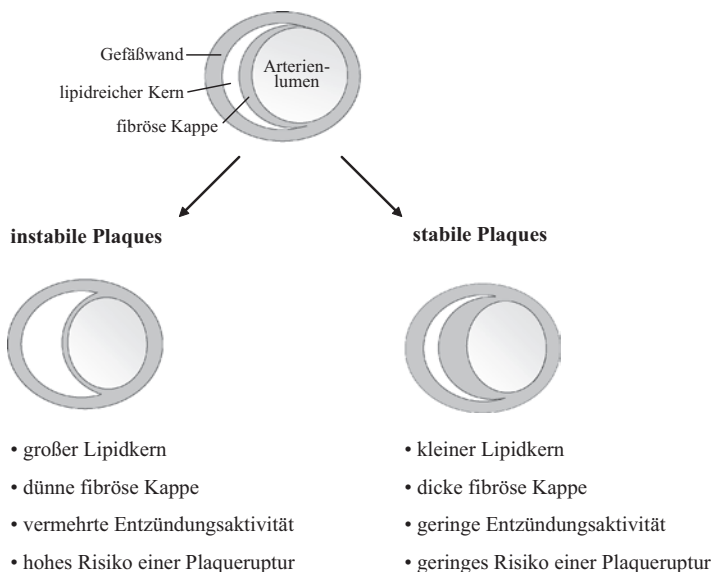


**Abb. 2.5** Migration der glatten Muskelzellen in die Tunica Intima zur Synthese des interstiellen Kollagens und Bildung der fibrösen Kappe (Modifiziert nach Lusic 2000)

Bei der Plaquerbildung unterscheidet man zwischen instabilen und stabilen Plaques (Libby 2001). Unter fortschreitender Inflammation und Dyslipidämie vergrößert sich der lipidreiche Kern. Proteinasen, freigesetzt durch aktivierte Leukozyten, bauen die extrazelluläre Matrix ab, während proinflammatorische Zytokine wie  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$  und  $\text{IFN-}\gamma$  die Kollagensynthese der glatten Muskelzellen hemmen. Die daraus entstehenden instabilen Plaques weisen einen großen Lipidkern und eine dünne fibröse Kappe auf. Sie sind durch eine erhöhte Entzündungsaktivität charakterisiert und bergen ein erhöhtes Risiko einer Plaqueruptur. Im Gegensatz dazu sind die stabilen Plaques durch einen kleinen Lipidkern und eine dicke fibröse Kappe gekennzeichnet, sodass das Risiko einer Plaqueruptur geringer ist (Libby 2002; Abb. 2.6).

## 2.5 Plaqueruptur

Kollagen ist überwiegend resistent gegenüber einer proteolytischen Spaltung (Libby 2002). Makrophagen, Endothelzellen und glatte Muskelzellen produzieren jedoch auch spezielle Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), die die extrazelluläre Matrix abbauen und somit die fibröse Kappe der Plaques schwächen können.



**Abb. 2.6** Vergleich zwischen instabilen und stabilen Plaques (Modifiziert nach Libby 2002)

In atherosklerotischen Plaques wurde eine erhöhte Expression der drei humanen interstitiellen Kollagenasen MMP-1, MMP-8 und MMP-13 nachgewiesen. Diese interstitiellen Kollagenasen bewirken eine initiale Spaltung des Kollagens, die anschließend durch Gelatinasen (MMP-2 und -9) fortgesetzt wird. Proinflammatorische Zytokine fördern den Kollagenabbau - so steigern IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  beispielsweise die Expression der MMP-9 in den genannten Zelltypen.

Während einer chronischen Entzündung in der Tunica intima ist die Kollagensynthese der glatten Muskelzellen, die für Reparaturen der fibrösen Kappe benötigt wird, reduziert. Durch den zudem gesteigerten Kollagenabbau durch die MMPs wird die Struktur der fibrösen Kappe zusätzlich geschwächt und die Anfälligkeit für eine Plaqueruptur nimmt zu, wenn die fibröse Kappe hämodynamischem Stress ausgesetzt wird (Libby 2002).

Bei einem Plaquerabriss kommt es zum Kontakt zwischen dem im Blut zirkulierenden Faktor VIIa der Gerinnungskaskade und Thromboplastin, dessen Expression und Aktivität in Endothelzellen, vaskulären glatten Muskelzellen und Monozyten unter anderem durch Zytokine wie TNF- $\alpha$  und proinflammatorische Interleukine sowie Wachstumsfaktoren induziert wird. Während Monozyten bereits in der frühen Phase der Atherogenese eine gesteigerte Thromboplastinexpression



<http://www.springer.com/978-3-658-08358-8>

Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen und  
Atherosklerose

Kuhlmann, I.; Chin, D.; Rimbach, G.

2014, VIII, 32 S., Softcover

ISBN: 978-3-658-08358-8