

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Entzündung und Atherosklerose -

Update 2015

Krychtiuk KA, Kastl SP, Wojta J

Speidl WS

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2015; 22

(1-2), 6-14

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA
A Registered Branch of the ESC

Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Entzündung und Atherosklerose – Update 2015

K. A. Krychtiuk^{1,2}, S. P. Kastl¹, J. Wojta^{1,2,3}, W. S. Speidl¹

Kurzfassung: Kardiovaskuläre Erkrankungen aufgrund von Atherosklerose stellen die häufigste Todesursache in Österreich dar. Atherosklerose ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Gefäßwand. Neben Makrophagen und T-Zellen, die als Antwort auf eine Lipidakkumulation in die Gefäßwand einwandern, spielen viele weitere Bestandteile des Immunsystems, wie etwa inflammatorische Zytokine und das Komplementsystem, eine entscheidende Rolle in der Atherogenese. Neben Erkenntnissen aus der Analyse humaner Plaques und zirkulierender Entzündungsmarker beim Menschen war vor allem die Etablierung geeigneter Tiermodelle und die Möglichkeit gezielter Genmodifikation wichtig für die Erforschung der inflammatorischen Prozesse in der Entstehung der Atherosklerose. Der Nachweis der Beteiligung des Immunsystems an

Initiation, Progression und Komplikationen der Erkrankung führte zur Entwicklung möglicher gezielter anti-inflammatorischer medikamentöser Therapien, von denen sich heute mehrere in klinischer Prüfung befinden.

Schlüsselwörter: Entzündung, Atherosklerose, C-reaktives Protein, CRP

Abstract: Inflammation in Atherosclerosis – Update 2015. Cardiovascular diseases caused by atherosclerosis are the leading cause of mortality in Austria. Already more than a decade ago, the concept of atherosclerosis as a chronic inflammatory disease of the vessel wall was acknowledged. Besides macrophages and T-cells that migrate into the intima in response to lipid accumulation within the vessel wall, many other

parts of the immune system, such as inflammatory cytokines and parts of the complement system play a key role in atherogenesis. Together with findings arising from plaque-analysis and the measurement of circulating inflammatory markers in patients, the possibility of selective gene modification in mouse models of atherosclerosis strongly established the “inflammation hypothesis” of atherosclerosis. The evidence for a participation of the immune system in initiation, progression and complications of atherosclerosis lead to the development of possible selective anti-inflammatory drugs for cardiovascular disease, of which some are currently being tested in clinical trials. **J Kardiol 2015; 22 (1–2): 6–14.**

Key words: inflammation, atherosclerosis, C-reactive protein, CRP

■ Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen waren 2011 für 43 % aller Todesfälle in Österreich verantwortlich und bleiben daher trotz aller Fortschritte in der modernen Medizin die Hauptursache für Morbidität und Mortalität in unserem Land [1]. Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist durch langsames Wachstum atherosklerotischer Plaques in der Gefäßwand der Herzkranzgefäße bedingt, welche in Folge zu einer Einengung des Gefäßlumens mit konsekutiver Flusslimitierung und ischämischen Beschwerden führen kann. Die schwerwiegendste Komplikation der koronaren Atherosklerose stellt die Plaqueruptur dar, bei welcher der stark thrombogene Inhalt der Plaque zu einem thrombotischen Verschluss eines Koronargefäßes und damit zu einem akuten Myokardinfarkt führen kann.

Das Konzept der Atherosklerose als Cholesterin-Speichererkrankung, bei der es durch erhöhte systemische Fettwerte zu einer Ansammlung und Speicherung von Cholesterin in der Arterienwand kommt, dominierte die Sichtweise dieser Erkrankung über weite Strecken des vorigen Jahrhunderts [2–4]. Mittels neuer Methoden und Technologien im Feld der vaskulären Biologie wurde der Fokus zusätzlich auf Migration und Proliferation glatter Muskelzellen gelenkt. Demnach führt gemäß der „Response-to-Injury“-Hypothese ein endothelialer Schaden durch Produktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren zu einer Einwanderung und Proliferation glatter Muskelzellen innerhalb der Intima. Dies legt den Grundstein zur

Entstehung der atherosklerotischen Plaque. Die bevölkerungsweite Behandlung der Hypercholesterinämie und der Hypertonie sollte daher die KHK eliminieren können. Das Gegenteil war der Fall – die Inzidenz- und Prävalenzzahlen stiegen weltweit weiter an.

Lange nach der Identifikation glatter Muskelzellen in der Intima konnten zu Beginn der 1990er-Jahre die ersten Immunzellen und Immunmediatoren in der Gefäßwand nachgewiesen werden. Die Entwicklung geeigneter Atherosklerose-Tiermodelle und der Fortschritt in der gezielten Genmodifikation ermöglichten ein detailliertes Untersuchen der Pathophysiologie der Atherosklerose. Bereits gegen Ende des vorigen Jahrhunderts setzte sich die Annahme der Atherosklerose als chronisch entzündliche Erkrankung der Gefäßwand durch, in der das Immunsystem als Schlüsselregulator zwischen verschiedenen Risikofaktoren und Veränderungen in der Gefäßwand auftritt [5]. Trotz der überwältigenden Erkenntnisse aus präklinischen und klinischen Studien über die Rolle des Immunsystems in der Pathogenese der Atherosklerose gibt es bis heute keine maßgeschneiderte, rein anti-inflammatorische Therapie, die zu einer Reduzierung kardiovaskulärer Ereignisse führen würde. Derzeit befinden sich zwei große, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien in der Rekrutierungsphase, die bekannte und derzeit mit anderer Indikation eingesetzte anti-inflammatorische Substanzen auf ihren kardiovaskulären Effekt testen [6–8] – Zeit für uns, die Rolle des Immunsystems in Initiation, Progression und Komplikation der Atherosklerose zusammenzufassen und einen Ausblick auf mögliche Therapiestrategien in der Zukunft zu geben.

■ Überblick

Epidemiologische Studien konnten bereits früh einen Zusammenhang zwischen erhöhten Konzentrationen an zirkulierendem Cholesterin und der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen identifizieren. Im Blut wird Cholesterin mittels

Eingelangt am 25. Oktober 2013; angenommen am 16. November 2013; Pre-Publishing Online am 7. März 2014

Aus der ¹Universitätsklinik für Innere Medizin II – Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien, dem ²Ludwig Boltzmann Cluster for Cardiovascular Research und den ³Core Facilities, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Walter S. Speidl, Universitätsklinik für Innere Medizin II – Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; A-1090 Wien; E-Mail: walter.speidl@meduniwien.ac.at

Low Density Lipoprotein (LDL) transportiert, welches sich aus Apolipoprotein B100 (ApoB100), Cholesterinestern, freiem Cholesterin und Phospholipiden zusammensetzt. Zirkulierendes LDL kann sich in der Intima, der innersten Schicht der Arterienwand, anreichern. In der Intima werden die LDL-Partikel über ApoB100 an Proteoglykane der extrazellulären Matrix gebunden und dort gefangen und stellen nunmehr ein leichtes Ziel für oxidative Modifikation dar. Die Peroxidation von Fettsäureresten generiert oxidativ veränderte Lipide, sogenanntes oxLDL; dies hat eine starke Immunantwort zur Folge. Die inflammatorische Aktivierung des Endothels, bevorzugt an Abzweigungsstellen im arteriellen System, an denen ein turbulenter Fluss vorherrscht, führt zur Expression von Adhäsionsmolekülen, wie z. B. E-Selectin, „intercellular adhesion molecule-1“ (ICAM-1) und „vascular cell adhesion molecule-1“ (VCAM-1) an der Oberfläche des Endothels. Zusammen mit der Expression von Chemokinen, also chemotaktisch wirkenden Zytokinen wie z. B. „monocyte chemoattractant protein-1“ (MCP-1), führt dies zu einer Anlockung, Adhäsion und Einwanderung von Monozyten, T-Zellen und dendritischen Zellen in die Intima. Innerhalb der Intima werden Monozyten durch „macrophage colony stimulating factor“ (M-CSF) stimuliert und differenzieren zu Makrophagen, welche über Scavenger-Rezeptoren (SR) oxLDL aufnehmen. Die Cholesterinakkumulation innerhalb der Makrophagen gibt ihnen das Aussehen von Schaumzellen, die unkontrollierte Aufnahme von Fett und Monozyten führt zur Formation sogenannter „fatty streaks“, den ersten nachweisbaren atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen. Obwohl das Verhältnis von Makrophagen zu T-Lymphozyten in der Plaque 4:1 bis 10:1 beträgt, spielen T-Lymphozyten eine kritische Rolle im Plaquewachstum und in der Plaquedestabilisierung. Durch die Einwanderung von glatten Muskelzellen aus der Tunica-Media in die Intima und der Produktion von Kollagen kommt es zum Plaquewachstum und zur Ausbildung einer fibrösen Kappe, die den stark pro-koagulatorischen Inhalt der Plaque vor Kontakt mit dem Blut schützt. In der heranwachsenden Plaque sterben Schaumzellen und glatte Muskelzellen ab, ein nekrotischer Kern in der Plaque entsteht. Das Vorhandensein atherosklerotischer Plaques alleine reicht allerdings nicht aus, um ein akutes koronares Ereignis hervorzurufen. Die wachsende Plaque kann entweder fibrosieren und stabil werden oder durch unterschiedliche Mechanismen – wie eine verminderte Synthese und einen vermehrten Abbau von Kollagen, mediiert durch T-Zellen und Makrophagen sowie eine lokale Komplementaktivierung – instabil werden. Die fibröse Kappe kann im weiteren Verlauf rupturieren – eine Thrombose, die sich klinisch als akuter Myokardinfarkt manifestieren kann, ist häufig die Folge. Stabile Plaques, die weiter wachsen, präsentieren sich häufig mit rezidivierenden chronischen ischämischen Beschwerden, hervorgerufen durch eine Lumeneinengung mit konsekutiver Flusslimitierung [5, 9–16].

■ Angeborene Abwehr

Die First-line-Abwehr der gesunden Arterie ist von angeborenen Abwehrmechanismen des Endothels und von Makrophagen abhängig. Diese Abwehrmechanismen zeichnen zu einem großen Teil auch für die Initiation der Atherosklerose verantwortlich. Wie bereits weiter oben beschrieben, kommt es durch die Anreicherung und oxidative Veränderung intimaler

LDL-Partikel zu einer Immunantwort der Gefäßwand. Weitere potenzielle Aktivatoren des Endothels sind Angiotensin II (Hypertonie), freie Sauerstoffradikale (Rauchen), Hyperglykämie und inflammatorische Zytokine (chronische Entzündungen wie z. B. Parodontose). Durch Expression von ICAM-1, VCAM-1, aber auch E-Selectin und P-Selectin, und konsekutiver Produktion verschiedener Chemokine kommt es zur Anhaftung und Extravasation von Monozyten und T-Zellen.

Die Aktivierung des angeborenen Immunsystems ist abhängig von sogenannten „Pattern Recognition Rezeptoren“ (PRR) auf Leukozyten, welche Pathogene anhand konservierter, charakteristischer Muster erkennen können. Die beiden Haupttypen betreffen endozytosolische „Scavenger-Rezeptoren“ (SR, von „Straßenkehrer“), welche primär der Pathogenaufnahme und Antigenpräsentation dienen, und sogenannte „Toll-like-Rezeptoren“ (TLR), welche bei Aktivierung eine starke pro-inflammatorische Antwort auslösen. Neben Zelldebris, bakteriellen Endotoxinen und Mikroorganismen werden in der entstehenden Plaque vor allem oxidativ veränderte LDL-Partikel von Scavenger-Rezeptoren erkannt und aufgenommen. SRs, die oxLDL erkennen und aufnehmen, sind SRA-1, SRA-2, MARCO, CD36, SR-B1, LOX-1 und PSOX. Obwohl diese SR eindeutig zur intimalen Cholesterinansammlung und Formation von Schaumzellen beitragen, wird die Rolle in der Entstehung der Atherosklerose kontrovers diskutiert. Experimente in genetisch veränderten Tiermodellen brachten widersprüchliche Ergebnisse, eine zusätzliche Rolle im Cholesterin-Efflux aus der Läsion wird diskutiert.

Sowohl das gesunde wie auch das atherosklerotisch veränderte Endothel exprimiert ein weites Spektrum an TLRs. Bisher wurden TLR 1–7 und 9 in der Gefäßwand beschrieben. Dabei wurden im Tiermodell TLR-1, -2, -4 und -6 eine pro-atherogene Rolle zugeschrieben, während TLR-3 und TLR-7 anti-atherogene Effekte aufwiesen. Genetische Deletion von MyD88, einem Adaptorprotein für die meisten TLRs, zeigte den größten anti-atherosklerotischen Effekt.

Allerdings ist dieses Protein auch an der Signaltransduktion von Interleukin-1 (IL-1) und IL-18, zwei atherogenen Zytokinen, beteiligt. Welche Plaquebestandteile stellen nun potenzielle Liganden für die TLRs dar? Experimentelle Daten weisen auf eine Rolle des endogenen Stressmoleküls „heat shock protein 60“ (HSP60) sowie von oxidativ veränderten LDL-Partikeln hin. TLR-Bindung aktiviert intrazellulär den „nuclear factor κ B“ (NF κ B) und den „mitogen-activated protein kinase“ (MAPK-) Signalweg. Dies induziert einerseits die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine wie Tumor Nekrose Faktor- α (TNF- α) und IL-1 β und andererseits Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), eine Gruppe von Peptidasen, die eine wichtige Rolle in der Plaquedestabilisierung spielen.

Eine weitere Gruppe intrazellulärer PRRs kann sich zu sogenannten Inflammasomen zusammenschließen und die Produktion von IL-1 β und IL-18 auslösen. Diese unter anderem in Makrophagen vorkommenden Proteinkomplexe werden in der Atherogenese durch intrazelluläre Cholesterinkristalle aktiviert. Genetische Deletion des NLRP3-Inflammasoms führt im Mausmodell zu einer Abschwächung der Immunantwort und zu kleineren atherosklerotischen Läsionen [17–20].

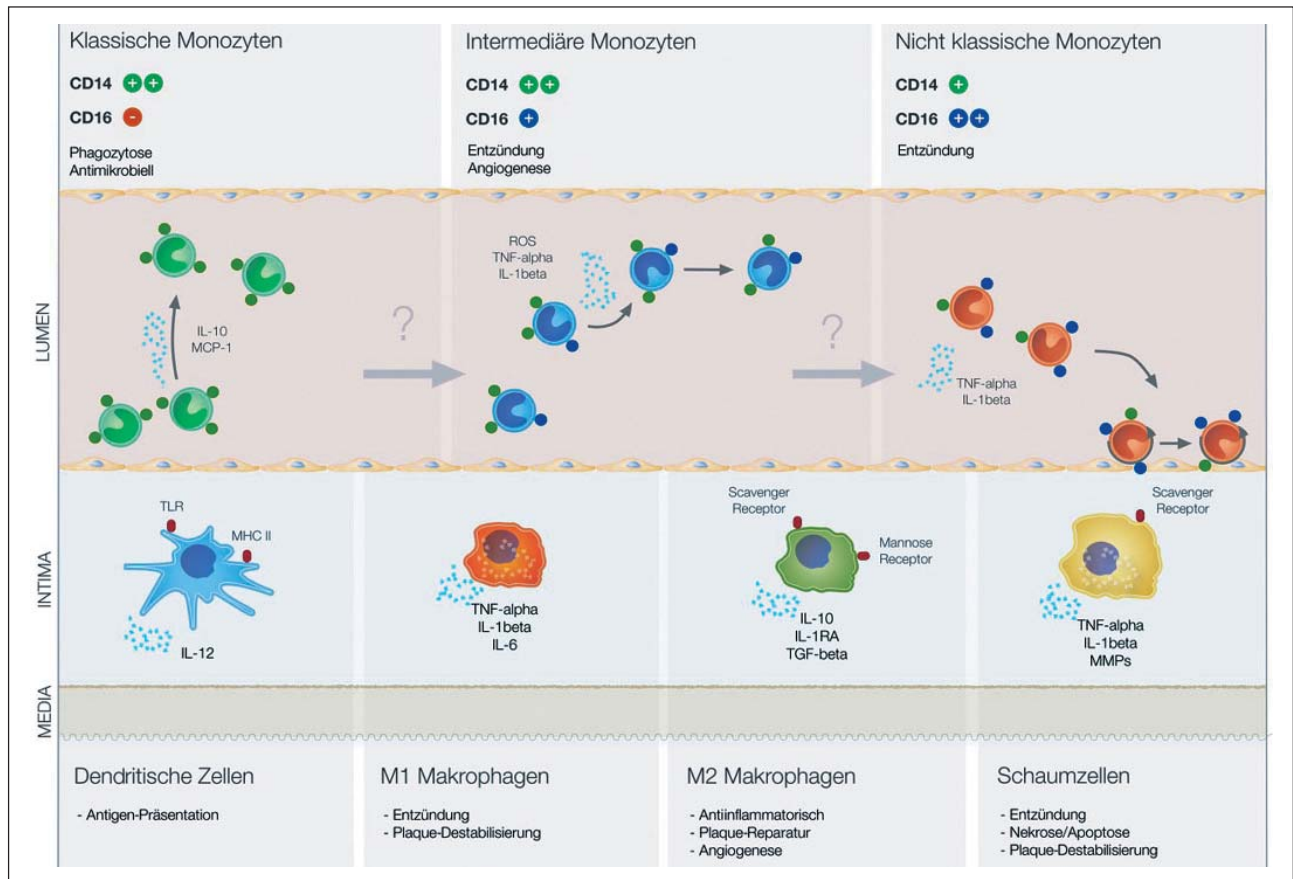


Abbildung 1: Monozyten- und Makrophagenheterogenität in der Atherogenese. © Stefan Kastl

CD: cluster of differentiation; IL: Interleukin; MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1; ROS: Reactive Oxygen Species; TNF- α : Tumor-Nekrose-Faktor- α ; TLR: Toll-Like-Rezeptor; MHC II: Major Histocompatibility Complex II; IL-1RA: IL-1-Rezeptor-Antagonist; TGF- β : Transforming Growth Factor- β ; MMP: Matrix-Metallo-Proteinase.

■ Monozyten und Makrophagen-Subsets

Monozyten und Makrophagen spielen in allen Phasen der Atherogenese eine entscheidende Rolle. Vor mehr als 20 Jahren konnte gezeigt werden, dass Monozyten eine heterogene Zellpopulation darstellen und anhand ihrer Oberflächenexpression von CD14 und CD16 in drei verschiedene Subpopulationen eingeteilt werden können: In klassische Monozyten (CD14⁺⁺CD16⁻), intermediäre Monozyten (CD14⁺⁺CD16⁺) und nicht-klassische Monozyten (CD14⁺CD16⁺⁺), welche jeweils ein typisches Muster an Oberflächenmolekülen zur Extravasation exprimieren. Die heutige Evidenz deutet darauf hin, dass die unterschiedlichen Monozyten-Subsets keine eigenen Zellpopulationen darstellen, sondern vielmehr ineinander differenzieren können. Noch weitgehend unbeantwortet ist sowohl die Frage nach dem Verhalten verschiedener Monozyten-Subpopulationen im Gewebe, wie auch, ob sich diese Populationen in ihrem Differenzierungsprofil in Richtung dendritische Zellen, Schaumzellen sowie M1- oder M2-Makrophagen unterscheiden. Klassische Monozyten weisen eine starke Phagozytose-Kapazität auf, während sowohl intermediäre als auch nicht-klassische Monozyten aufgrund ihrer vermehrten Zytokinproduktion nach Aktivierung als pro-inflammatorische Zellen betrachtet werden. Weiters weisen intermediäre Monozyten angiogenetische Eigenschaften auf, während nicht-klassische Monozyten an der Gefäßwand entlang „kriechen“. Innerhalb der Gefäßwand differenzieren Monozyten zu dendritischen Zellen, das sind professionelle An-

tigen-präsentierende Zellen, verschiedenen Makrophagen-Subtypen, wie z. B. M1- oder M2-Makrophagen, aber auch Schaumzellen, die charakteristischen Zellen der frühen atherosklerotischen Läsion. Wie die Monozyten weisen auch Makrophagen abhängig von ihrer Umwelt eine ausgeprägte Heterogenität und Plastizität auf. M1-Makrophagen weisen einen stark pro-inflammatorischen Phänotyp auf und wurden daher mit Plaquestabilisierung in Verbindung gebracht, während M2-Makrophagen verstärkt anti-inflammatorische Mediatoren sezernieren. Diese Beobachtungen weisen auf potenzielle Plaquestabilisierende Effekte hin, allerdings sind diese Zellen auch durch eine verstärkte Angiogenese-Kapazität charakterisiert, ein Mechanismus, der mit Plaquestabilisierung vergesellschaftet ist (Abb. 1).

Das Konzept einer Subset-spezifischen Rolle der Monozyten in der Atherogenese stammt primär aus dem Mausmodell. Anstelle von CD14 und CD16 werden die Oberflächenmarker Ly6C und CD43 zur Unterscheidung herangezogen. Im Mausmodell wurde der mengenmäßig am stärksten vertretene Subtyp, die „klassischen Monozyten“ (Ly6C⁺⁺), bald als pro-inflammatorischer Subtyp bezeichnet. Ihm wird eine tragende Rolle in der Atherogenese zugeschrieben. Unterschiede in der Subsetverteilung, der betreffenden Oberflächenmarker sowie unterschiedliche Rollen im Rahmen einer Immunantwort machen eine Übertragung der Resultate aus dem Mausmodell auf den Menschen schwer bis unmöglich. Um Missverständnissen vorzubeugen und einen klinischen Fokus in dieser Über-

sichtsarbeit zu behalten, konzentrieren wir uns an dieser Stelle auf die Zusammenfassung klinischer Daten zu zirkulierenden Monozytensubsets in Patienten.

Die verstärkte Expression inflammatorischer Zytokine und ihr prozentueller Anstieg in chronisch inflammatorischen Erkrankungen führte bald zur Betrachtung der CD16-positiven Monozyten als pro-inflammatorische Zellen. In knapp 100 schwer adipösen Patienten war der Anteil nicht-klassischer Monozyten im Vergleich zu normalgewichtigen Personen stark erhöht, diese korrelierten mit der Fettmasse und dem Nüchternblutzucker und sanken gemeinsam mit dem Körpergewicht und der Intima-Media-Dicke ab. In der bisher größten Beobachtungsstudie zu Körpergewicht und Monozyten-Subsets mit über 500 Patienten konnte die Korrelation zwischen nicht-klassischen Monozyten und dem BMI bestätigt werden. In mehreren Arbeiten konnte eine negative Korrelation zwischen nicht-klassischen Monozyten und HDL-Werten gezeigt werden, während Cholesterin, LDL-Werte und Triglyzeride eine positive Assoziation mit diesem Subtyp aufwiesen. Korrektur auf BMI-Werte hob jedoch all diese Korrelationen auf, es scheinen daher vermutlich andere Adipositas-abhängige Faktoren diesen „Shift“ zu pro-inflammatorischen Zellen auszulösen. In Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CNI), einem anerkannten Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, zeigte sich eine Expansion sowohl intermediärer als auch nicht-klassischer Monozyten.

In mehreren Querschnittstudien gab es eindeutige Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen CD16-positiven Monozyten und bestehender Atherosklerose. In einer Kohorte von mehr als 500 scheinbar gesunden Patienten zeigte sich eine Korrelation zwischen nicht-klassischen Monozyten und der Intima-Media-Dicke in der Karotis. In einem sehr heterogenen KHK-Kollektiv – es waren sowohl stabile KHK-Patienten wie auch Patienten mit akutem Koronarsyndrom inkludiert – zeigte sich eine Vergrößerung der CD16-positiven Subgruppe. Hohe Werte an CD16-positiven Monozyten korrelierten mit Plaqueinstabilität, ein langfristiger Abfall dieser Zellen war mit einer Plaquestabilisierung in Patienten mit instabiler Angina-pectoris-Symptomatik assoziiert. Diese Daten aus Querschnittstudien warfen die Frage auf, ob in der Verteilung an Monozyten-Subpopulationen ein Biomarker gefunden werden kann. In mehreren kleineren Arbeiten wurden intermediäre Monozyten als Outcome-Prädiktoren in CNI-Patienten gefunden. In der bisher größten prospektiven Analyse mit mehr als 900 Patienten mit elektiver Koronarangiographie waren intermediäre Monozyten prädiktiv für kardiovaskuläre Ereignisse [21–23].

So wie Monozyten weisen auch Makrophagen eine ausgeprägte Heterogenität und Plastizität auf. Die klassische Aktivierung zu M1-Makrophagen erfolgt *in vitro* durch IFN- γ und Lipopolysaccharid (LPS), der entstehende Subtyp zeichnet sich durch verstärkte Sekretion pro-inflammatorischer Zytokine, reaktiver Sauerstoffradikale, Tissue Factor und Metalloproteinasen aus und wird mit Plaquestabilisierung, Ruptur und konsekutiver Thrombose in Verbindung gebracht. M2-Makrophagen entstehen durch alternative Aktivierung via IL-4, IL-13 und IL-10. Der entstehende Zelltyp weist anti-inflammatorische und geweberegenerierende Eigenschaften auf

und wird mit Steigerung der Plaquestabilität in Verbindung gebracht. Das Zusammenspiel und die Balance zwischen M1- und M2-Dominanz innerhalb der atherosklerotischen Plaque scheint das Schicksal der Plaque zu bestimmen [24, 25].

■ Das Komplementsystem

Das Komplementsystem, ein wichtiger Bestandteil des angeborenen Abwehrsystems, spielt in vielen chronisch entzündlichen Erkrankungen eine wichtige Rolle. Es ist daher nicht überraschend, dass dem Komplementsystem auch in der Pathogenese der Atherosklerose eine wichtige Aufgabe zukommt. Neben traditionell bekannten pro-inflammatorischen Effekten ist die Aktivierung des Komplementsystems auch für die Entfernung von Zell-Debris und apoptotischen Zellen notwendig. Während eine Komplementaktivierung über den klassischen und den Lektin-Signalweg über die Entfernung von Immunkomplexen, Zell-Debris und apoptotischen Zellen aus der Plaque eher atheroprotektiv wirkt, weist eine Komplementaktivierung über den alternativen Signalweg über die Formation der Anaphylatoxine C3a und C5a und den terminalen Komplementkomplex proatherogene und Plaque-destabilisierende Effekte auf.

Die gesunde Arterienwand ist frei von aktivierten Komplementfaktoren, während in atherosklerotisch veränderter Gefäßwand Komplementfaktoren nachweisbar sind. Bei Kaninchen auf cholesterinreicher Diät ging die Formation sogenannter „fatty streaks“, den ersten nachweisbaren atherosklerotischen Veränderungen der Gefäßwand, mit Zeichen einer lokalen Komplementaktivierung und dem Vorhandensein des „terminal complement complex“ (TCC) einher, noch bevor die ersten Zellen des Immunsystems in die entstehenden Plaques eingewandert sind. Wir konnten zeigen, dass C5a in instabilen Plaques rund um Cholesterin-„Clefts“ und nekrotischen Zell-Debris mit MMP-1 und MMP-9 kolokalisiert ist, während in stabilen Plaques kaum C5a nachweisbar ist. In-vitro-Experimente haben gezeigt, dass C5a die Produktion von MMP-1 und MMP-9 in Plaque-Makrophagen induziert. In einer Autopsiestudie, in der rupturierte mit nicht-rupturierter Plaque bei den selben Patienten verglichen wurden, konnte eine weitaus höhere C3b-Konzentration in rupturierten Plaques nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse, gemeinsam mit In-vivo-Daten, die eine starke lokale Komplementaktivierung im Plasma aus der „Culprit-Lesion“ zeigen, deuten darauf hin, dass C3a und C5a eine wichtige Rolle in der Matrixdegradation, die zu einer Plaqueruptur führen kann, spielen könnte. Gezielte Genmodifikation im Mausmodell konnte eine kritische Rolle des Komplementsystems in der Atherosklerose nachweisen und trotz einiger Widersprüche die duale Rolle des Komplementsystems bestätigen [26]. Weiters konnte im Tiermodell der Grundstein für mögliche Therapiestrategien gelegt werden; sowohl die Therapie mit direkten Anti-C5a-Antikörpern als auch die Blockade des C5a-Rezeptors führte zu einer reduzierten Läsionsgröße und einem stabileren Plaque-Phänotyp.

Zirkulierende Spiegel unterschiedlicher Komplementbestandteile wurden mit dem kardiovaskulären Risiko in Zusammenhang gebracht. Patienten mit nachgewiesenen atherosklerotischen Gefäßveränderungen zeigten erhöhte Werte von C3

und C4, erhöhte Werte von C3 waren prädiktiv für das Auftreten eines akuten Myokardinfarkts bei gesunden Männern und Frauen sowie bei Frauen mit KHK. Weiters waren C5a-Spiegel mit dem Auftreten einer Restenose sowohl nach Ballondilatation der Arteria femoralis als auch nach Stentimplantation in stabilen KHK-Patienten vergesellschaftet. Im akuten Koronarsyndrom kam es zu einem Anstieg von zirkulierendem C3a und TCC [26, 27].

■ Dendritische Zellen

Dendritische Zellen sind professionelle Antigen-präsentierende Zellen an der Schnittstelle zwischen angeborener und erworbener Abwehr. Sie sind in der Lage, naive T-Helferzellen, aber auch zytotoxische T-Zellen und natürliche Killerzellen zu aktivieren und somit eine primäre Immunantwort zu induzieren. In gesunden Arterien finden sich dendritische Zellen (DCs) sowohl subendothelial als auch im Übergang zwischen Media und Adventitia, wo sie vermutlich primär der Überwachung der Arterienwand und der Induktion peripherer Toleranz von T-Zellen gegenüber Autoantigenen dienen. Dendritische Zellen findet man auch in entstehenden Plaques rund um neu gebildete Gefäße und andere vulnerable Areale in der Läsion, häufig kolokalisiert mit T-Zellen. Zwei Subtypen der DCs spielen eine wichtige Rolle in der Atherogenese: die konventionellen myeloiden DCs (mDCs) und die plasmazytoiden DCs (pDCs). Diese unterscheiden sich im Hinblick auf ihr Repertoire an PRR: mDCs exprimieren primär TLR-4, werden also durch Bakterien, aber auch Autoantigene wie z. B. oxLDL und HSP-60 aktiviert, während pDCs primär TLR-7/8/9 exprimieren und daher virale RNA und DNA erkennen. pDCs produzieren nach Aktivierung vermehrt IFN- γ , das direkt aber auch indirekt über verstärkte Induktion von Apoptose zu einer Plaquestabilisierung führt. Neben der Antigenpräsentation und konsekutiver Aktivierung naiver T-Zellen führt eben diese vermehrte Produktion von IFN- γ zur weiteren Plaquestabilisierung. Da DCs viele der in die Atherogenese verwickelten Autoantigene erkennen, stellen sie ein interessantes Ziel einer möglichen immunmodulatorischen Therapie der Atherosklerose dar [28–30].

■ Erworbene Abwehr

Auch das adaptive Immunsystem spielt in der Entstehung der Atherosklerose eine bedeutende Rolle. Zirkulierende Antikörper (AK) gegen oxidationspezifische Epitope (OSE) auf oxLDL und der Nachweis von Immunkomplexen mit oxLDL in der Plaque waren die ersten Hinweise im Menschen. Bereits in den 1980er-Jahren konnten T-Zellen in der menschlichen Plaque nachgewiesen werden. Der Nachweis klonaler T-Zell-expansion in der Plaque spricht weiters für Antigen-spezifische Reaktionen in der Läsion. Eine unterdrückte erworbene Abwehr im Sinne eines schweren kombinierten Immundefekts im Mausmodell konnte diese Annahme stärken. Eine große, noch weitgehend ungelöste Frage betrifft die relevanten Antigene. Kandidaten sind oxLDL, natives LDL, modifizierte oder native Fragmente von ApoB100 und HSP60. Der Verlust der T-Zell-Toleranz gegen körpereigene Proteine, vermutlich ein zentrales Ereignis in der Atherogenese, resultiert möglicherweise aus der starken Aktivierung des angeborenen Immunsystems.

CD4⁺-T-Helfer- (Th-) Zellen differenzieren je nach Stimulus in unterschiedliche Subtypen. Besondere Bedeutung in der Atherogenese kommt den Th-1-Zellen zu. Diese zeichnen sich durch verstärkte Produktion von IFN- γ aus, ein Zytokin das zu verringerter Kollagensynthese, vermehrter Protease-, Chemokin- und Zytokinsekretion sowie inflammatorischer Aktivierung der Gefäßwand führt. Genetische Deletion von IFN- γ führt im Mausmodell zu verringerter Atherosklerose, Behandlung mit IFN- γ hingegen zu verstärkter Atherosklerose. Auch IL-12 und IL-18, zwei weitere typische Th-1-Zytokine, führen zur Progression der Atherosklerose. Die Rolle der Th-2-Zellen, die IL-4, IL-5 und IL-13 sezernieren, ist weniger klar. Im Tiermodell zeigte IL-4 proatherogene Effekte, während IL-5 und IL-13 anti-atherogene Effekte aufwiesen. Auch für IL-33, das in T-Zellen zu einer Th-2-Polarisation führt, gibt es widersprüchliche Daten aus experimentellen Versuchen. Ebenso unklar ist derzeit die Rolle der IL-17-sezernierenden T-Helfer-Zellen, den Th-17-Zellen. Diesem Zelltyp wurden sowohl pro-atherogene, neutrale wie auch anti-atherogene Effekte zugeschrieben. Weitaus klarer definiert ist dagegen die Rolle sogenannter regulatorischer T-Zellen (T_{regs}) als Gegenspieler der Th-1-Zellen. Die protektive Rolle der T_{regs} ist einerseits der Inhibition von Immunantworten zuzuschreiben, andererseits auch der Produktion der anti-atherogenen Zytokine IL-10 und „transforming growth factor- β “ (TGF- β), das als Gegenspieler zum IFN- γ zu einer Plaquestabilisierung führt (Abb. 2).

B-Zellen, die einzigen Zellen des Immunsystems die Antikörper produzieren können, finden sich primär in tertiären lymphoiden Organen der Adventitia atherosklerotisch veränderter Gefäße, weniger in der atherosklerotischen Plaque selbst. Initial wurden B-Zellen als Quelle oxLDL-spezifischer Antikörper atheroprotektive Effekte zugeschrieben. ApoE^{-/-}-Mäuse nach Splenektomie zeigten ein verstärktes Ausmaß an atherosklerotischen Läsionen, während B-Zell-Transfer in diesen Mäusen anti-atherogen wirkte. Überraschenderweise hatte allerdings die Behandlung mit einem B-Zell-zerstörenden Anti-CD20-Antikörper im Mausmodell einen atheroprotektiven Effekt. Dies führte zu einem Überdenken unseres Wissens über B-Zellen in der Atherogenese, neuere Experimente zeichnen ein komplexeres Bild, welches die B-Zell-Heterogenität ins Spiel bringt.

B1-Zellen produzieren als Antwort auf T-Zell-unabhängige Antigene sogenannte natürliche Antikörper des Typs IgM, deren Repertoire aus natürlicher Selektion resultiert. OSE auf oxLDL oder apoptotischen Zellen werden von bis zu einem Drittel aller natürlichen, vermutlich atheroprotektiv wirkenden IgMs erkannt. Interessanterweise wirken viele dieser Antikörper gegen oxidativ veränderte lipide Antikörper, die auch gegen übliche Pathogene wie Pneumokokken gerichtet sind. In der Tat induzierte die Impfung gegen *S. pneumoniae* die Bildung oxLDL-spezifischer IgM-Antikörper, reduzierte hierbei das Ausmaß atherosklerotischer Läsionen und behinderte die Aufnahme von oxLDL durch Makrophagen im Tiermodell. Knockout-Mäuse, die kein IgM sezernieren können, zeigten eine massiv verstärkte Atherosklerose. Beim Menschen zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen zirkulierenden OSE-spezifischen IgM-AK und kardiovaskulären Ereignissen. Die rezente Beschreibung humaner CD20⁺CD27⁺CD43⁺-B-Zellen, welche natürliche IgM-Antikörper sezernieren, stellt das

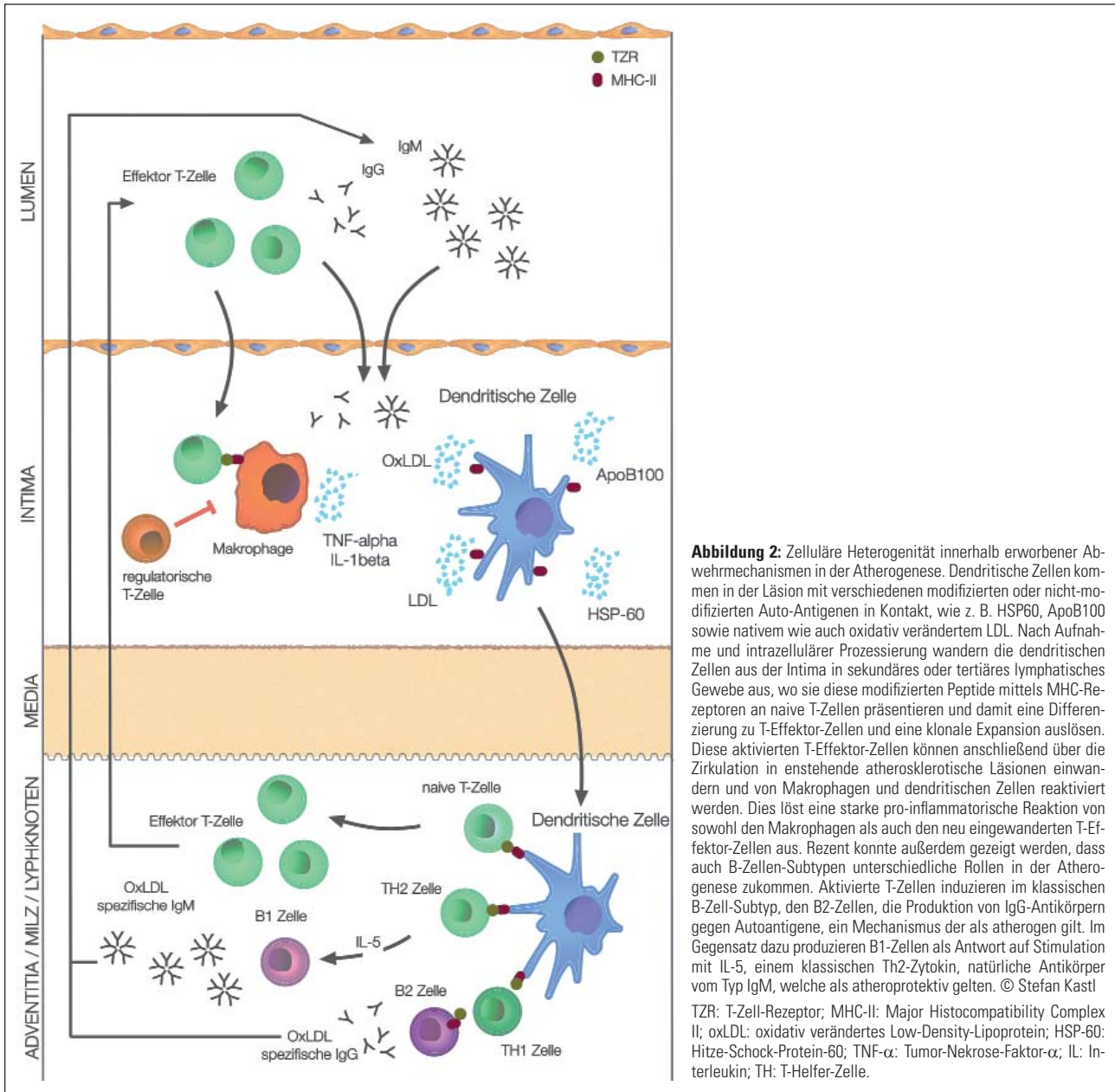


Abbildung 2: Zelluläre Heterogenität innerhalb erworbener Abwehrmechanismen in der Atherosklerose. Dendritische Zellen kommen in der Läsion mit verschiedenen modifizierten oder nicht-modifizierten Auto-Antigenen in Kontakt, wie z. B. HSP60, ApoB100 sowie nativem wie auch oxidativ verändertem LDL. Nach Aufnahme und intrazellulärer Prozessierung wandern die dendritischen Zellen aus der Intima in sekundäres oder tertiäres lymphatisches Gewebe aus, wo sie diese modifizierten Peptide mittels MHC-Rezeptoren an naive T-Zellen präsentieren und damit eine Differenzierung zu T-Effektor-Zellen und eine klonale Expansion auslösen. Diese aktivierten T-Effektor-Zellen können anschließend über die Zirkulation in entstehende atherosklerotische Läsionen einwandern und von Makrophagen und dendritischen Zellen reaktiviert werden. Dies löst eine starke pro-inflammatorische Reaktion von sowohl den Makrophagen als auch den neu eingewanderten T-Effektor-Zellen aus. Recent konnte außerdem gezeigt werden, dass auch B-Zellen-Subtypen unterschiedliche Rollen in der Atherosklerose zukommen. Aktivierte T-Zellen induzieren im klassischen B-Zell-Subtyp, den B2-Zellen, die Produktion von IgG-Antikörpern gegen Autoantigene, ein Mechanismus der als atherogen gilt. Im Gegensatz dazu produzieren B1-Zellen als Antwort auf Stimulation mit IL-5, einem klassischen Th2-Zytokin, natürliche Antikörper vom Typ IgM, welche als atheroprotektiv gelten. © Stefan Kastl
TZR: T-Zell-Rezeptor; MHC-II: Major Histocompatibility Complex II; oxLDL: oxidativ verändertes Low-Density-Lipoprotein; HSP-60: Hitze-Schock-Protein-60; TNF- α : Tumor-Nekrose-Faktor- α ; IL: Interleukin; TH: T-Helfer-Zelle.

menschliche Äquivalent zur murinen B1a-Zelle dar. Die CD20-Expression dieser Zellen macht sie allerdings zum Ziel monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, welche heute im klinischen Alltag gegen Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden.

B2-Zellen stellen den konventionellen B-Zell-Subtyp dar, welcher nach Kontakt mit T-Zellen-Antikörper vom Typ IgG herstellt. IgG gegen OSE sind im Menschen und im Versuchstier sowohl in der Zirkulation als auch in der Plaque nachweisbar. IgG-Titer gegen oxLDL zeigen eine positive Korrelation mit dem Vorhandensein kardiovaskulärer Erkrankungen im Menschen. Diese Korrelation geht nach Korrektur auf diverse Risikofaktoren verloren. Genetische Deletion des „B-cell activating factor receptor“ (BAFF-R) führt zu einer selektiven Reduktion an B2-Zellen, ohne die B1-Subpopulation zu verändern. Diese Mäuse zeigten verringerte atherosklerotische Läsionen,

begleitet durch eine reduzierte Infiltration an Makrophagen und T-Zellen in die Plaque [31–36].

■ Antigene

Der Nachweis klonaler T-Zell-Expansion in atherosklerotischen Läsionen und die Kolo-kalisation von T-Zellen mit Makrophagen und dendritischen Zellen deuten auf eine lokale Immunantwort in der Plaque hin. Neben bakteriellen und viralen Antigenen wurden vor allem Autoantigene, wie z. B. das körpereigene Stressmolekül HSP60, und natives bzw. oxidativ verändertes LDL als mögliche Auslöser einer Immunantwort betrachtet. HSP60 ist ein stark konserviertes, unter physiologischen Bedingungen ausschließlich intrazellulär vorkommendes Chaperon, das sowohl angeborene als auch erworbene Abwehrmechanismen induzieren kann. Parenterale Impfung mit HSP60 führte zu vermehrten Läsionen, während orale Im-

munisierung im Modellorganismus atheroprotektive Wirkungen aufwies.

LDL und vor allem oxidativ verändertes LDL stellt ein weiteres potenzielles Autoantigen dar. In Patienten zeigen sich sowohl erhöhte IgG- als auch IgM-Titer gegen OSE auf oxLDL, isolierte T-Lymphozyten aus humanen atherosklerotischen Plaques zeigen sich reaktiv gegen oxLDL. Die Aufnahme oxidativ veränderter LDL-Partikel durch dendritische Zellen und Makrophagen dient nicht nur der Entfernung und Degradation dieser Partikel. Nach intrazellulärer Prozessierung werden diese Antigene auch T-Zellen präsentiert. Die Impfung dendritischer Zellen, beladen mit oxLDL, zeigte pro-atherogene Effekte, während mit ApoB100 beladene dendritische Zellen nach Vorbehandlung mit IL-10 atheroprotektive Wirkungen zeigten. Transfers LDL-reaktiver T-Zellen verschlimmerte die Atherosklerose im Mausmodell, während Immunisierung gegen oxLDL-Partikel interessanterweise zu einer Abschwächung der Erkrankung führte. Überraschenderweise zeigten auch die Immunisierung gegen natives LDL sowie native ApoB100-Peptide atheroprotektive Effekte. LDL stellt einen bedeutenden Plasmabestandteil dar, weshalb immunologische Toleranz gegenüber diesem Partikel eine Lebensnotwendigkeit darstellt. Auf dem Konzept der uneingeschränkten Toleranz gegenüber nativem LDL fußte das Konzept, dass oxidative Veränderung dieser Partikel in der Gefäßwand im späteren Leben zur Bildung von Neoantigenen führt. T-Zellen mit Reaktivität gegenüber diesen Neoantigenen konnten sich daher der frühen zentralen Toleranz entziehen. Die oben beschriebenen neueren Daten zeigen allerdings, dass periphere T-Zellen sehr wohl auch native LDL-Partikel und ApoB100 erkennen. Die Tatsache, dass zentrale Toleranz gegen diese Autoantigene offensichtlich nicht vollständig ist, führte zu der Annahme, dass periphere Toleranzmechanismen eine wichtige Rolle spielen müssen. Rezente experimentelle Daten weisen auf eine mögliche tragende Rolle regulatorischer T-Zellen in der peripheren Toleranz gegenüber LDL hin.

Derzeit werden große Anstrengungen unternommen, um diese vielversprechenden experimentellen Daten in die Klinik zu übersetzen. Es konnten mehrere native und oxidativ veränderte Sequenzen in ApoB100 identifiziert werden, die von Autoantikörpern erkannt werden und im Mausmodell atheroprotektive Wirkungen zeigten. Spezielle Aufmerksamkeit wurde Malondialdehyd-modifiziertem ApoB100-p45-Peptid zuteil. Eine Immunisierung mit diesem Peptid führt zur Produktion reaktiver IgG-AK, rekombinante Herstellung dieses IgG und Verabreichung zeigten anti-inflammatorische und anti-atherogene Effekte bei der Maus. Diese Effekte inkludierten sowohl oxLDL-Entfernung als auch Neutralisierung pro-inflammatorischer Effekte gegen oxLDL. Dieser Antikörper wird derzeit in der GLACIER-Studie (Goal of oxidized LDL and Activated macrophage Inhibition by Exposure to a Recombinant antibody), einer Phase-II-Studie, untersucht (www.clinicaltrials.gov, NCT01258907).

Mehrere nachfolgende Studien, die atheroprotektive Effekte einer intraperitonealen, mukosalen oder nasalen Immunisierung gegen ApoB100 und andere LDL-Partikel nachweisen konnten, zeigten, dass diese Effekte nicht nur Antikörper-abhängig, sondern vor allem zellulär bedingt sind. In vie-

len dieser Studien zeigte sich eine Generierung oxLDL- oder ApoB100-spezifischer Tregs. In einer Arbeit aus dem Jahre 2010 konnte der T-Zell-Rezeptor ApoB100-autoreaktiver T-Zellen identifiziert und geklont werden. Dies stellt einen Durchbruch in der Erforschung der Rolle des Immunsystems in der Atherogenese dar, denn offensichtlich existiert eine natürlich vorkommende Autoimmunität gegen LDL. Die Entdeckung des LDL-spezifischen T-Zell-Rezeptors impliziert aber auch das Vorhandensein LDL-spezifischer regulatorischer T-Zellen, die unter physiologischen Bedingungen eine Autoreaktivität gegen LDL verhindern können. Immunmodulierende Therapieveruche mit ApoB100-Immunisierung scheinen daher einen interessanten und vielversprechenden neuen Therapieansatz in der Atherosklerose darzustellen [32, 37–40].

■ Limitationen des Mausmodells

Wie kann erklärt werden, dass es nach mehr als zwei Jahrzehnten intensiver Forschung über die Rolle des Immunsystems in der Pathophysiologie der Atherosklerose noch immer nicht geglückt ist, die Erkenntnisse in diesem Bereich von der „Bench“ zur „Bedside“ zu bringen? Die Verwendung von Tiermodellen ist zu einer unersetzbaren Methode in der Erforschung der komplexen Mechanismen verschiedener menschlicher Erkrankungen geworden. Wir dürfen jedoch die Limitationen dieser Modelle nicht aus den Augen verlieren. Die beiden am häufigsten verwendeten Tiermodelle in der Atherosklerose, das ApoE^{-/-}-Mausmodell und das LDL-R^{-/-}-Mausmodell, weisen einige wichtige Einschränkungen auf: Das Mausmodell eignet sich zwar hervorragend zur Untersuchung der Mechanismen, die zur Initiation und Progression der Erkrankung führen, stellt aber keinesfalls ein völliges Ebenbild der menschlichen Erkrankung dar. Atherosklerotische Läsionen im Mausmodell entwickeln so gut wie nie eine Plaqueruptur, welche beim Menschen durch eine konsekutive Thrombusformation im Gefäß zu einer klinisch wichtigen, lebensbedrohlichen Komplikation, wie z. B. einem Myokardinfarkt, führt. Im Mausmodell werden zumeist die Gefäßveränderungen in der Aorta oder der proximalen großen Gefäße untersucht, während beim Menschen die wichtigsten klinischen Komplikationen in kleineren, muskulären Arterien wie den Koronararterien, den Karotiden oder den zerebralen Arterien stattfinden. Diese Gefäße unterscheiden sich in Struktur, Hämodynamik und sogar embryonalem Ursprung der glatten Muskelzellen von den elastischen proximalen Gefäßen, die im Mausmodell untersucht werden. Die proximale LAD, eine Prädislokationsstelle der menschlichen Atherosklerose, weist auch im gesunden Zustand glatte Muskelzellen in der Intima auf. Die menschlichen Koronargefäße werden primär in der Diastole durchblutet und in der Systole komprimiert, während die Aorta vorwiegend in der Systole durchblutet wird. Um im Mausmodell die Entwicklung atherosklerotischer Läsionen zu induzieren, benötigt es extrem hohe Cholesterinwerte, welche weit über den Werten liegen, denen wir täglich in der Klinik begegnen.

Solange wir uns allerdings dieser Limitationen und der eingeschränkten Umlegbarkeit auf den Menschen bewusst sind, stellt das Mausmodell dank der Möglichkeit der Genmodifizierung eine enorm wertvolle Ressource für die genaue Erforschung der Mechanismen in der Entstehung der Atherosklerose dar [41–43].

■ „From Bench to Bedside“

Unser Wissen über die Beteiligung des Immunsystems in der Entstehung und Progression der Atherosklerose aus präklinischen Experimenten nimmt von Jahr zu Jahr weiter zu. Die Aufgabe besteht nun darin, dieses Wissen in der klinischen Praxis umzusetzen. Die Implementation von inflammatorischen Biomarkern zur Risikoabschätzung, Behandlungsüberwachung und Therapieentscheidung verspricht großes Potenzial zur Umsetzung in der Praxis. Ein optimaler neuer Biomarker sollte durch Praktikabilität im klinischen Alltag, niedrige Kosten und Reproduzierbarkeit gekennzeichnet sein; vor allem muss er ergänzende prädiktive Information zu existierenden Biomarkern beinhalten. Unter vielen beschriebenen inflammatorischen Biomarkern nimmt das hoch-sensitive C-reaktive Protein (CRP) eine besondere Rolle ein. Dieses akute Phase-Protein zeichnet sich bei Gesunden frei von akuten Infektionen und chronischen inflammatorischen Erkrankungen durch hohe Stabilität, lange Halbwertszeit und fehlende diurnale Variation aus. CRP-Werte sind sowohl in stabilen KHK-Patienten als auch in Patienten nach Myokardinfarkt erhöht und stellen nach Korrektur für traditionelle Risikofaktoren aus der Framingham-Studie einen prädiktiven Marker für Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulären Tod dar. Dies gilt für Niedrig-, Mittel- und Hochrisikopatienten, für stabile Patienten und nach Infarkt, sowie für alte, aber auch junge Patienten.

Diese starken epidemiologischen Daten für hsCRP als Prognoseprädiktor warfen die Frage auf, ob hsCRP auch einen Marker zur Therapieüberwachung oder ein eigenes therapeutisches Ziel darstellen könnte. Eine präspezifizierte Analyse der PROVE-IT-TIMI-22-Studie, in der Patienten nach Myokardinfarkt zu Placebo, hochdosierter oder niedrigdosierter Statintherapie randomisiert wurden, zeigt starke Hinweise auf einen dualen Wirkmechanismus oraler Statintherapie. Neben einer Reduktion systemischer LDL-Werte führte die Statintherapie auch zu einer hsCRP-Reduktion. Bei Patienten, bei denen sowohl eine LDL-Reduktion auf < 70 mg/dl als auch eine CRP-Reduktion auf < 2 mg/l erreicht werden konnte, zeigte sich der größte therapeutische Effekt. Diese Ergebnisse konnten in einer *Post-hoc*-Analyse der Aggrastat-to-Zocor-Studie (A to Z study) bestätigt werden. Diese Hypothese wurde anschließend in der JUPITER- („Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin“-) Studie getestet. Es wurden insgesamt über 17.000 Patienten frei von kardiovaskulärer Erkrankung, LDL-Werten < 130 mg/dl und damit unterhalb der Therapieempfehlungen, aber hsCRP-Werten > 2 mg/dl zu 20 mg Rosuvastatin oder Placebo randomisiert. Der primäre Endpunkt setzte sich aus Myokardinfarkt, Schlaganfall, arterieller Revaskularisierung, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina-pectoris-Beschwerden und kardiovaskulärem Tod zusammen. Auf Empfehlung des unabhängigen Gremiums für Datensicherheit wurde die Studie aufgrund einer 44-%igen relativen Risikoreduktion des kombinierten Endpunkts vorzeitig beendet. Myokardinfarkte wurden um 54 % reduziert, Schlaganfälle um 48 %, Revaskularisierungen um 46 % und die Gesamtmortalität um 20 %. Zusammengefasst konnte eine Therapie mit Rosuvastatin in gesunden Probanden mit normalen Cholesterinwerten, aber leicht erhöhten CRP-Wer-

ten, die Rate an kardiovaskulären Ereignissen senken [44–48].

So beeindruckend die Ergebnisse der JUPITER-Studie waren, so kann man daraus trotzdem keinen Rückschluss auf den Mechanismus der Intervention ziehen. Um dieses Problem zu umgehen und die „Inflammations-Hypothese“ weiter am Patienten zu testen, braucht es multinationale, randomisierte, kontrollierte Studien, die bekannte und derzeit mit anderer Indikation eingesetzte anti-inflammatorische Substanzen ohne Wirkung auf Lipidspiegel oder Thrombozytenaggregation auf ihren kardiovaskulären Effekt testen. Derzeit befinden sich zwei große, randomisierte, placebokontrollierte Studien, welche dieser Frage nachgehen sollen, in der Rekrutierungsphase: das „Cardiovascular Inflammation Reduction Trial“ (CIRT) und die „Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study“ (CANTOS).

In ersterer Studie sollen rund 7000 stabile KHK-Patienten nach Myokardinfarkt, die trotz leitliniengemäßer, optimaler, medikamentöser Behandlung inklusive Hochdosis-Statintherapie leicht erhöhte CRP-Werte (hsCRP > 2 mg/l) aufweisen, eingeschlossen werden. Diese Patienten werden 1:1 zu Placebotherapie oder Therapie mit niedrig dosiertem Methotrexat (10 mg/Woche) randomisiert und sollen für 3–4 Jahre nachverfolgt werden. Als primärer Endpunkt wurde ein zusammengesetzter Endpunkt aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod definiert. Niedrigdosis-Methotrexat wird seit vielen Jahren erfolgreich in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt und zeigt ein akzeptables Risikoprofil. In verschiedenen Beobachtungsstudien in Patienten mit rheumatoider Arthritis konnte eine Assoziation zwischen Methotrexat-Einnahme und reduzierter kardiovaskulärer Mortalität und Ereignisrate gezeigt werden.

In der CANTOS-Studie soll der humane monoklonale IL-1 β -Antikörper Canakinumab in der Therapie stabiler KHK-Patienten getestet werden. Das Studiendesign ist der CIRT-Studie sehr ähnlich; es sollen mehr als 17.000 stabile KHK-Patienten nach Myokardinfarkt, die trotz optimaler medikamentöser Therapie leicht erhöhte CRP-Werte aufweisen, eingeschlossen werden. Die Patienten werden zu Placebotherapie oder einer von 3 unterschiedlichen Dosierungen Canakinumab alle 3 Monate randomisiert. Die Patienten werden für 4 Jahre nachverfolgt, der Endpunkt setzt sich aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod zusammen. Erste Daten aus einer Phase-IIb-Studie, in der Patienten mit gut eingestelltem Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulären Risiko zu Placebo oder unterschiedlichen Dosierungen einer monatlich verabreichten Canakinumab-Therapie randomisiert wurden, sind kürzlich erschienen. Die Therapie mit Canakinumab hatte keinen signifikanten Einfluss auf HbA_{1c}, Glukose, Insulin-Werte, HDL oder LDL, allerdings kam es zu einer dosisabhängigen signifikanten Reduktion zirkulierender Spiegel von IL-6 und Fibrinogen. Diese ersten Daten bestätigen Canakinumab als rein anti-inflammatorische Substanz ohne Effekte auf bekannte Risikofaktoren für Atherosklerose und damit als ideale Substanz zur Testung einer potenziellen anti-inflammatorischen kardiovaskulären Therapie [6, 7, 49, 50].

Zusammenfassung

Klinische und histopathologische Untersuchungen sowie neue Methoden in der gezielten Genmodifikation im Mausmodell in den vergangenen 2 Jahrzehnten festigten das Konzept der Atherosklerose als chronisch inflammatorische Erkrankung der Gefäßwand, in der sowohl angeborene als auch adaptive Immunmechanismen eine tragende Rolle spielen. Das Immunsystem scheint dabei eine modulierende Rolle zwischen den traditionellen Risikofaktoren und den Veränderungen in der Gefäßwand zu spielen. Bedeutende Limitationen der präklinischen Atherosklerose-Modelle haben die Translation dieser Erkenntnisse in den klinischen Alltag bisher erschwert. Derzeit befinden sich gleich mehrere klinische Studien, die immunmodulatorische Therapien auf ihre kardiovaskuläre Wirkung testen, in der Rekrutierungsphase und viele weitere sind in der Planungsphase. Die kommenden Jahre sollten daher helfen, die Rolle des Immunsystems in der Atherosklerose beim Menschen besser zu verstehen und eventuell erste Therapieansätze einer Immunmodulation als Therapieoption in der Atherosklerose zu etablieren.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Danksagung

Diese Arbeit wurde vom „Ludwig Boltzmann Cluster for Cardiovascular Research“ und vom „Verein zur Förderung der Forschung im Bereich Atherosklerose, Thrombose und vaskuläre Biologie“ (ATVB) unterstützt und gefördert.

Fragen zum Text

- Welche der angegebenen Bestandteile des adaptiven Immunsystems werden als pro-atherogen betrachtet?
 - regulatorische T-Zellen
 - B1-Zellen
 - Th1-Zellen
 - B2-Zellen
 - natürliche IgM-Antikörper gegen oxLDL
- Welche der folgenden anti-inflammatorischen Substanzen werden derzeit auf ihr kardiovaskuläres Wirkungsprofil getestet?
 - Hydrokortison
 - Avastin
 - Dexamethason
 - Canakinumab
 - Methotrexat
- Welche der folgenden Autoantigene werden mit der Atherogenese in Verbindung gebracht?
 - HDL
 - natives LDL
 - oxidativ modifiziertes LDL
 - HSP-60
 - oxidativ modifiziertes ApoB100

Lösung

Literatur:

- Sterbefälle 2011. Statistik Austria 2012.
- Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 1976; 295: 369–377.

- Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med* 1976; 295: 420–5.
- Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science* 1976; 193: 1094–100.

- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
- Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl 1): 332–9.
- Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1beta inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J* 2011; 162: 597–605.
- Qamar A, Rader DJ. Effect of interleukin 1beta inhibition in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23: 548–53.
- Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol* 2011; 12: 204–12.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685–95.
- Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med* 2011; 17: 1410–22.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868–74.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473: 317–25.
- Rader DJ, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. *Nature* 2008; 451: 904–13.
- Krychtiuk KA, Speidl WS. Mechanismen der Plaqueruptur. *Jatros Kardiologie & Gefäßmedizin* 2012; 5: 6–9.
- Demyanets S, Huber K, Wojta J. Inflammation and the cardiovascular system. *European Surgery* 2011; 43: 78–89.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2045–51.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2129–38.
- Lundberg AM, Hansson GK. Innate immune signals in atherosclerosis. *Clin Immunol* 2010; 134: 5–24.
- Cole JE, Georgiou E, Monaco C. The expression and functions of toll-like receptors in atherosclerosis. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 933–46.
- Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood* 2010; 116: e74–80.
- Zawada AM, Rogacev KS, Schirmer SH, Sester M, Bohm M, et al. Monocyte heterogeneity in human cardiovascular disease. *Immunobiology* 2012; 217: 1273–84.
- Hristov M, Weber C. Differential role of monocyte subsets in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2011; 106: 757–62.
- Mantovani A, Garlanda C, Locati M. Macrophage diversity and polarization in atherosclerosis: a question of balance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 1419–23.
- Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest* 2012; 122: 787–95.
- Speidl WS, Kastl SP, Huber K, Wojta J. Complement in atherosclerosis: friend or foe? *J Thromb Haemost* 2011; 9: 428–40.
- Haskard DO, Boyle JJ, Mason JC. The role of complement in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 478–82.
- Niessner A, Sato K, Chaikof EL, Colmegna I, Goronzy JJ, Weyand CM. Pathogen-sensing plasmacytoid dendritic cells stimulate cytotoxic T-cell function in the atherosclerotic plaque through interferon-alpha. *Circulation* 2006; 114: 2482–9.
- Niessner A, Weyand CM. Dendritic cells in atherosclerotic disease. *Clin Immunol* 2010; 134: 25–32.
- Van Vre EA, Van Brussel I, Bosmans JM, Vrints CJ, Bult H. Dendritic cells in human atherosclerosis: from circulation to atherosclerotic plaques. *Mediators Inflamm* 2011; 9: 413–6.
- Lichtman AH, Binder CJ, Tsimikas S, Witztum JL. Adaptive immunity in atherogenesis: new insights and therapeutic approaches. *J Clin Invest* 2013; 123: 27–36.
- Tsiatoulas D, Gruber S, Binder CJ. B-1 cell immunoglobulin directed against oxidation-specific epitopes. *Front Immunol* 2012; 3: 415.
- Binder CJ. Natural IgM antibodies against oxidation-specific epitopes. *J Clin Immunol* 2010; 30 (Suppl 1): S56–60.
- Binder CJ. Naturally occurring IgM antibodies to oxidation-specific epitopes. *Adv Exp Med Biol* 2012; 750: 2–13.
- Binder CJ, Shaw PX, Chang MK, Boullier A, Hartvigsen K, et al. The role of natural antibodies in atherogenesis. *J Lipid Res* 2005; 46: 1353–63.
- Lahoute C, Herbin O, Mallat Z, Tedgui A. Adaptive immunity in atherosclerosis: mechanisms and future therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 348–58.
- Lutz HU, Binder CJ, Kaveri S. Naturally occurring auto-antibodies in homeostasis and disease. *Trends Immunol* 2009; 30: 43–51.
- Grundtman C, Kreutmayer SB, Almanzar G, Wick MC, Wick G. Heat shock protein 60 and immune inflammatory responses in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 960–8.
- Nilsson J, Bjorkbacka H, Fredrikson GN. Apolipoprotein B100 autoimmunity and atherosclerosis - disease mechanisms and therapeutic potential. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23: 422–8.
- Nilsson J, Wigren M, Shah PK. Vaccines against atherosclerosis. *Expert Rev Vaccines* 2013; 12: 311–21.
- Nussenblatt RB, Bielekova B, Childs R, Krensky A, Strober W, Trinchieri G. National Institutes of Health Center for Human Immunology Conference, September 2009. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1200 (Suppl 1): E1–23.
- Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis. *Science* 1996; 272: 685–8.
- Bentzon JF, Falk E. Atherosclerotic lesions in mouse and man: is it the same disease? *Curr Opin Lipidol* 2010; 21: 434–40.
- Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2129–38.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–9.
- Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008; 118: 2243–51.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM, Eda S, Eiriksdottir G, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387–97.
- Krishnan E, Lingala VB, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2004; 110: 1774–9.
- Ridker PM, Howard CP, Walter V, Everett B, Libby P, et al. Effects of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2012; 126: 2739–48.

Richtige Lösung: 1c, d; 2b, d; 3b, c, d, e

[← Zurück](#)

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)