

ZUSAMMENFASSUNG

Prof. Dr. Stephan Nees

Neue Aspekte der Entstehung und medikamentösen Therapie chronischer Venenleiden

Phlebologische Therapieansätze sind immer noch stark geprägt durch ein vorwiegend physikalisches Verständnis des Gefäßsystems und seiner Funktionen. Die beim lange stehenden oder sitzenden Menschen besonders ungünstigen hydrodynamischen Gegebenheiten in den Beinvenen werden als auslösende Ursache für Varikosis und/oder Thrombose angesehen, auf deren Boden sich später eine chronisch venöse Insuffizienz (CVI) entwickeln kann.

Vollkommen unklar blieb bis heute aber, wie sich solche ungünstigen physikalischen Umstände in pathobiologische Prozesse umsetzen können, und wieso viele Menschen trotz derselben ungünstigen physikalischen Perfusionsbedingungen in ihren Beinvenen nie entsprechende Krankheitserscheinungen erkennen lassen und bis ins hohe Alter schöne Beine besitzen.

Aufgrund vieler neuer Erkenntnisse der medizinischen Grundlagenwissenschaften lässt sich nun eine ganz neue Hypothese zur Pathogenese der CVI entwickeln, die auch die besonderen histologischen Gegebenheiten im Wandaufbau der Venen und die physiologischen Aktivitäten der dort angesiedelten Zellarten berücksichtigt. Auch komplexe Interaktionen dieser Zellen mit Komponenten des Blutes kommen in Betracht.

Dabei wird deutlich, dass die Krankheit zunächst lange dem Auge verborgen beginnen kann und noch lange keine erkennbaren Auswirkungen auf die oberflächlich liegenden großen Venen haben muss. Hier wäre die Verfügbarkeit einer spezifisch wirkenden medikamentösen Therapie vielversprechend, die im Sinne einer prophylaktischen und kurativen Wirkung die sich anbahnenden Krankheitsprozesse einschränkt oder sogar unterbindet, noch bevor sich die bekannten pathologischen Venensymptome entwickeln.

Im Spätstadium der CVI bleiben dagegen in der Tat häufig nur noch die symptomatisch ausgerichteten physikalischen Therapiemaßnahmen übrig, die auch häufig praktiziert, vor allem in der warmen Jahreszeit aber nur widerwillig vom Patienten toleriert werden.

Besonderen Stellenwert besitzen im Sinne eines verbesserten Verständnisses der frühzeitigen Entstehung von CVI erhellende Einblicke in die Funktionalität zweier Endothelgewebearten, die ganz wesentlich am Aufbau der Venenwand beteiligt sind. Das „luminale Endothelgewebe“ kleidet den Hohlraum (das „Lumen“) jeder Vene aus und vermittelt den Kontakt der Venenwand mit dem venösen Blutstrom. Normalerweise ist dieses aus Millionen einzelner, eng zusammengefügter Endothelzellen geformte Gewebe extrem dicht. Auf diese Weise bleiben direkt unter dem luminalen Endothel liegende, neuentdeckte („Perizyten-ähnliche“) Zellen vom Kontakt mit dem Blut abgeschirmt. Das ist deshalb so wichtig, weil die Perizyten-ähnlichen Zellen aufgrund bestimmter Oberflächenmerkmale im Kontakt mit Blut sofort entzündliche und thrombotische Prozesse auslösen können.

Weiterhin findet sich in der Venenwand viel „mikrovaskuläres Endothelgewebe“. Betrachtet man die Wand großer menschlicher Beinvenen nämlich unter dem Mikroskop, so findet sich in ihr ein dichtes Geflecht kleinster Blutgefäße, sogenannter „Vasa venarum“, die die Venenwand sehr wahrscheinlich nicht nur ernähren, sondern auch in ihrer Funktionalität steuern. Alle diese Mikrogefäße werden natürlich auch von Endothelgewebe ausgekleidet. Unter ihnen befinden sich besonders viele kleinste Venen, sogenannte „Venulen“, die oft direkt in das Venenlumen einmünden. Ihr Blut steht also in Kontakt mit dem Blutstrom der jeweiligen Ausgangsvene.

Diese kleinsten, dem unbewaffneten Auge verborgenen, aber enorm zahlreichen Venulen des Körpers sind immer von einem hochspezialisierten Endothelgewebe ausgekleidet. Über speziell entfaltete Oberflächenstrukturen kann solches Endothel im Blutstrom normalerweise vorbeigleitende Abwehrzellen (Leukozyten) zur Adhäsion bringen, so dass sie sich nun aktiv amöboid fortbewegen können. Gleichzeitig können sich die einzelnen Zellen dieser Endothelart durch aktive Kontraktion zusammenziehen und dabei ihre Interzellularfugen weit für das Auswandern der Leukozyten ins Gewebe öffnen. So werden Venulen in allen Körperorganen zum entscheidenden Rekrutierungsort für die Immunabwehr.

Diese winzigen Venen befinden also auch in der Venenwand darüber, wie dort entsprechende Abwehrprozesse ablaufen. Physiologischerweise wird das erwähnte Verhalten der Endothelgewebe, aber auch das der Blutzellarten durch bestimmte Signale gesteuert, die ihre Wirkung in Abhängigkeit von ihren relativen Konzentrationsverhältnissen entfalten.

Kommt es in Geweben, z. B. in der Venenwand, zu einer Infektion, so führt die lokale Freisetzung von großen Mengen von Entzündungsmediatoren vor allem im Bereich des Entzündungsherdes zur besprochenen Rekrutierung der Abwehrzellen auf der venulären Endotheloberfläche, zu ihrer Emigration ins Gewebe, und schließlich zur Akkumulation im lokal eng begrenzten Entzündungsherd. Erst dort aber entfalten die Leukozyten physiologischerweise ihre notwendigen aggressiven Maßnahmen zur Elimination der eingedrungenen Krankheitserreger.

Diese Aktivitäten sind so heftig, dass auch körpereigenes Gewebe in Mitleidenschaft gezogen und zugrunde gehen kann. Das wird aber vom Körper im Interesse einer engen lokalen Begrenzung solcher Prozesse toleriert, eingetretene Schäden werden hinterher möglichst wieder repariert.

Man muss sich fragen, warum diese potentiell gefährlichen Aktivitäten der Abwehrzellen nicht schon im Blutstrom um sich greifen und physiologischerweise nicht das Endothel gefährden.

Erst seit einigen Jahren ist nun bekannt, dass dafür ständig auch wieder die gesunden Endothelgewebe selbst sorgen, die alle Blutgefäße auf ihrer Innenseite auskleiden. Sie synthetisieren und setzen ständig Hemmstoffe der Leukozyten und Plättchen ins vorbeiströmende Blut frei, die in Frage kommende Blutzellen ruhig halten. Allerdings handelt es sich um sehr instabile Substanzen, deren Konzentration nur dann ausreichend hoch ist, wenn sie immer wieder in ausreichender Menge vom Endothel nachgeliefert werden.

Dabei muss man aber bedenken, dass der Kontakt des Blutes mit der jeweiligen Endothelschicht aus rein geometrischen Gründen umso geringer ist, je größer das Blutgefäß ist, in dem sich die jeweilige Blutmenge befindet. In den großen Beinvenen kann deshalb das Endothel an die Grenze seiner diesbezüglichen Leistungsfähigkeit kommen, vor allem dann, wenn das Blut bei langem Stehen oder Sitzen – und gar

auch noch funktionslosen Venenklappen – viel zu langsam über das Herz zur Lunge abfließt (in deren dichten Mikrogefäßen dann rasch wieder ausreichende Konzentrationen der Plättchen- und Leukozytenhemmer eingestellt werden).

Auch das Alter von Patienten, deren genetische Veranlagung, ihre Ernährung oder bestimmte Erkrankungen können natürlich die Funktionsfähigkeit ihrer venösen Endothelgewebe beeinträchtigen.

Es besteht dann jedenfalls immer die prinzipielle Gefahr, dass es zu einer Aktivierung von Plättchen und Leukozyten nicht nur im Lumen der Venen, sondern auch in deren Vasa venarum- Netzwerken kommt, die über ihre Venulen – wie schon erwähnt – mit dem Venenlumen in direkter Verbindung stehen. Kommt es unter solchen Bedingungen zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus den immer mehr aktivierten Blutzellen, sind Ödeme, thrombophlebische Prozesse bis hin zur Thrombose, und eine komplette Fehlsteuerung der Durchblutung der Venenwand vorprogrammiert.

Im chronischen Ablauf ergibt sich ein gravierender Wandumbau, der auch zur zunehmenden Funktionslosigkeit der typischen Anhangsgebilde der Venenwand – ihrer Klappen – führt. Aus phlebologischer Sicht wäre es extrem wünschenswert, wenn man in solchen sonst zu zunehmender CVI führenden Prozessen frühzeitig und wirksam medikamentös intervenieren könnte.

Neue zellphysiologische Untersuchungstechniken haben es uns erlaubt, diese zunächst sehr theoretischen Überlegungen im Labor an isolierten Zellpräparaten unter strikt kontrollierbaren Bedingungen genau zu untersuchen.

Dabei hat es sich gezeigt – und dies lässt sich besonders eindrucksvoll mit Zeitraffer-Videokinematographie jetzt auch jedem nicht direkt Beteiligten demonstrieren –, dass aktivierte Plättchen und Leukozyten, speziell die sogenannten, „neutrophilen Granulozyten“ im Blut biochemisch kooperieren und ihrerseits Entzündungsmediatoren ausschütten, die im Sinne der oben beschriebenen Theorie schnell zu einer bedrohlichen Undichtigkeit gezüchteter Endothelschichten venulären (und in geringerem Ausmaß auch venösen) Ursprungs führen.

Interessanterweise lassen sich solche Interaktionen durch in ausgesuchten Rosskastaniensamenextrakten enthaltene Wirkstoffe konzentrationsabhängig bis zur Vollständigkeit unterbinden. Hauptangriffspunkt ist dabei offensichtlich das kontraktile System der venulären Endothelzellen, das gehemmt wird. Dadurch können die Kontakte zu den Nachbarzellen auch in Gegenwart vieler aktivierter Blutzellen aufrechterhalten werden, und die Endothelbarriere bleibt dicht. Zusätzlich wird sie durch beschleunigte Reparationsprozesse aufrecht erhalten.

Wirkstoffe aus Rosskastaniensamen vermindern auch die Adhäsivität der Plättchen und Granulozyten, und diese Blutzellen werden leichter verformbar. In durchbluteten Venulen in situ bedeutet das, dass direkte Interaktionen dieser Blutzellen mit dem Endothel der Venulen erschwert werden.

Zusammenfassend ergibt sich zum ersten Mal eine stichhaltige Theorie zur Pathogenese der CVI, die alle heute in der Fachwelt diskutierten physikalischen und zellbiologischen Einzelprozesse zwanglos integriert. Neue zellphysiologische Methoden ermöglichen die Durchführung quantitativer Untersuchungen, die einen direkten Nachweis der geforderten pathophysiologischen Einzelprozesse unter kontrollierbaren in vitro Bedingungen erlauben. Aktivierte, durch das Gefäßendothel bestimmter Patienten nicht mehr ruhig gestellte Plättchen und Granulozyten im Blutstrom

können Entzündungsmediatoren freisetzen, die initial speziell das Endothel der kleinsten Körpervenien stark schädigen. Wirkstoffe aus standardisierten Extrakten der Rosskastaniensamen haben sich als wirksame medikamentöse Interventionsmittel zur selektiven Blockierung dieser zu CVI führenden Prozesse erwiesen, besonders vielversprechend sind sie, wenn sie frühzeitig, möglicherweise sogar prophylaktisch gegeben werden.

Adresse Autor:

Prof. Dr. Stephan Nees

Physiologisches Institut der LMU München

Schillerstr. 44

80336 München

Tel: +49 89 5996 402

Fax: +49 89 5996 402

email: Stephan.Nees@physiol.med.uni-muenchen.de