Stefan Kiechl

Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Arteriosklerose – eine entzündliche Erkrankung?

Kasuistische Darstellung

Bereits Mitte des 19. Jahrhunderts wurde von den Pathologen Rokitsansky (Wien) und Virchow (Berlin) die Hypothese aufgestellt, dass es sich bei der Arteriosklerose um eine entzündliche Erkrankung handelt. Dieses Konzept fußte in erster Linie auf histologischen Befunden, die entzündliche Zellinfiltrate in fortgeschrittenen arteriosklerotischen Plaques zeigten. Rokitsansky vermutete als Ausgangspunkt der Entzündung eine Abwehrreaktion gegen Fibrinogenablagerungen, während Virchow die direkte Infektion der Gefäße durch Erreger postulierte. Tatsächlich ist die Gefäßwand reich an Entzündungszellen, insbesondere Makrophagen, aber auch an aktivierten T-Zellen, Mastzellen, neutrophilen Granulozyten (passager) sowie Endothelzellen und glatten Muskelzellen, die im Rahmen des arteriosklerotischen Prozesses zu synthetischen und proentzündlichen Zellen konvertieren können (**Abb. 1**). Ursache für die Inflammation in arteriosklerotischen Plaques sind in erster Linie Lipidablagerungen, aber auch Abwehrreaktionen gegen veränderte Proteine.

Fortschritte in der Technik haben es möglich gemacht, die Entzündung in komplizierten Plaques direkt mittels MRT (Magnetresonanztomographie) oder auch PET-CT (Positronen-emissionstomographie-Computertomographie)-Fusionstechniken bildgebend darzustellen. Zahlreiche epidemiologische Studien, u. a. die Bruneck-Studie,

haben einen Zusammenhang zwischen entzündlichen Markern im Blut und der Entstehung und Progression von Arteriosklerose und klinischen Folgeerkrankungen klar belegt. Die im Labor messbare (zum Beispiel mittels hochsensitivem CRP [C-reaktives Protein]) Entzündungsaktivität wird auch als systemische Inflammation bezeichnet. Sie spiegelt die Inflammation in der arteriosklerotisch veränderten Gefäßwand wider und stammt zum Teil auch von proinflammatorischen Risikofaktoren.

» Inflammation ist ein vielversprechender Ansatz für die Entwicklung neuer Arteriosklerosemedikamente

Die Inflammationshypothese der Arteriosklerose wird auch durch eine Vielzahl von experimentellen Studien und dem zuletzt rasant expandierenden Wissen über molekulare Mechanismen und inflammatorische Pathways unterstützt.

Der endgültig wissenschaftliche Beweis ist 2017 durch eine große Interventionsstudie (The Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study [CANTOS]) gelungen. In dieser Studie wurden Patienten mit stabilen arteriosklerotischen Erkrankungen zusätzlich zur üblichen kardiovaskulären Prävention mit einem monoklonalen Antikörper gegen Interleukin-1 β (Canakinumab) behandelt. Dieser Antikörper reduziert spezifisch Inflammation, hat aber keinen Effekt auf Plättchenaktivität oder Lipidspiegel bzw. andere Stoffwechselvorgänge. Tatsächlich konnte das

Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere auch für ischämische Schlaganfälle, durch diese entzündungshemmende Therapie signifikant gesenkt werden. Bei Patienten, bei denen ein deutlicher Abfall der Entzündungsmarker im Blut nachweisbar war, betrug die Risikoreduktion 30 %. Patienten, die keinen Abfall der Entzündungsmarker im Blut zeigten, hatten auch keinen Vorteil. Die Daten sind insgesamt sehr überzeugend und belegen, dass durch eine Behandlung der Entzündung in der Arteriosklerose kardiovaskulären Erkrankungen vorgebeugt werden kann.

An Nebenwirkungen gab es selten schwere systemische Infektionen, dafür aber auch deutlich weniger Todesfälle durch maligne Tumoren (insbesondere Lungenkarzinome).

Aufbauend auf diesen ermutigenden Ergebnissen werden aktuell mehrere antiinflammatorische Medikamente an Herzinfarkt- und Schlaganfallpatienten getestet.

Interessant und vielversprechend ist Colchicin, das wir aus der Gichtbehandlung kennen. Ebenso wie der monoklonale Antikörper aus der CANTOS-Studie greift Colchicin an der durch das Inflammasom erzeugten Entzündung an. Niedrig dosiertes Colchicin ist gut verträglich und hat in früheren kleineren Studien schon positive Effekte auf das Risiko von Herzinfarkt und Schlaganfall gezeigt. gespannt warten wir auf diese und andere Studienergebnisse. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass bereits in wenigen Jahren neben Lipidsenkung und Plättchenhemmung auch antientzündliche Therapien eine wichtige Säule in der Vorbeugung von Gefäßerkrankungen darstellen.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit verwenden wir überwiegend das generische Maskulinum. Dies impliziert immer beide Formen, schließt also die weibliche Form mit ein.

Abb. 1 ▲ Wichtige Mechanismen in der Entstehung der Arteriosklerose sind die Aktivierung des Endothels mit Expression von Adhäsionsmolekülen, Invasion von Entzündungszellen, v. a. Monozyten und T-Zellen, Immunaktivierung, Bildung von Schaumzellen und Einwanderung glatter Muskelzellen aus der Media (aus [1]; mit freundlicher Genehmigung)

Inflammationshypothese

Ein weiterer klinisch wichtiger Aspekt der Inflammationshypothese ist die Tatsache, dass alle Erkrankungen, die mit Inflammation einhergehen, auch zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Schlaganfall führen. Dies ist gut belegt für chronisch-bakterielle Infektionen (zum Beispiel chronische Bronchitis), allergisches Asthma und Tumorerkrankungen, die mit einer frühzeitigen Gefäßalterung und erhöhten Last an Arteriosklerose im Fall des Überlebens verbunden sind. Ein starker Zusammenhang zwischen entzündlichen Erkrankungen und Schlaganfall trifft ganz besonders auf Autoimmunerkrankungen zu: So ist das Risiko für ischämische Schlaganfälle bei Patienten

mit rheumatoider Arthritis (RA; Prävalenz 1/100–1/200), entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere dem M. Crohn (Prävalenz 5/1000), und Psoriasis (Prävalenz 2/100) um etwa 50 % erhöht. Dies gilt speziell für aktive Krankheitsphasen. Ein sehr hohes Risiko liegt bei der Wegener-Granulomatose und der eosinophilen Vaskulitis ebenso wie beim systemischen Lupus erythematoses (SLE; Prävalenz 1/1000) vor. Der SLE erhöht das Risiko für ischämische Schlaganfälle um den Faktor 3 und das für intrazerebrale Blutungen und subarachnoidale Blutungen um den Faktor 3–4. Bei jungen Patienten im Alter von 35–45 Jahren ist das Schlaganfallrisiko sogar um das 50-Fache im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. Die häufigste Ätiologie von Schlaganfällen beim

SLE ist die durch systemische Entzündung ausgelöste prämatüre Arteriosklerose gefolgt von Gerinnungsstörungen, während Vaskulitis und autoimmune Endokarditis Raritäten darstellen.

» Jede chronisch entzündliche Erkrankung führt zu Arteriosklerose und erhöhtem Schlaganfallrisiko

Bei all diesen Erkrankungen führt eine konsequente antientzündliche Therapie nicht nur zu einer Besserung der typischen Beschwerden (z. B. Arthritis), sondern auch zu einer effektiven Schlaganfallprophylaxe. Dies wird im Folgenden

anhand der Kasuistik einer Patientin mit RA dargestellt und diskutiert.

Fallbericht: rheumatoide Arthritis und Schlaganfall

Eine 62-jährige Patientin mit rezenter Erstdiagnose einer Antikörper(anti-CCP)-positiven RA erwacht mit einer Sprachstörung und rechtsseitigen Lähmung der Extremitäten. Die Rettungskette wird über Angehörige aktiviert und die Patientin wird ohne Zeitverzögerung in die Notaufnahme des Universitätsklinikums gebracht. Es besteht eine schwere gemischte Aphasie, eine dichte Hemiparese und Hemihipästhesie rechtsseitig sowie eine Hemianopsie nach rechts (NIHSS [National Institutes of Health Stroke Scale] 20). Aufgrund des unklaren zeitlichen Beginns („wake-up Stroke“) wird als Primärdiagnostik eine MRT angefertigt. Diese zeigt noch keine Demarkierung in den FLAIR-Sequenzen, was einen Stroke-Onset innerhalb der letzten 4,5 h wahrscheinlich macht, und darüber hinaus einen Verschluss der A. cerebri media (Hauptstamm) sowie der A. carotis interna (schwere Arteriosklerose) bei noch kleinem Infarkt kern.

Mit einer „door-to-needle time“ von 20 min wird eine i.v. Thrombolyse gestartet. Die Patientin wird in die Abteilung für Neuroradiologie zur Angiographie gebracht, wo bei noch laufender i.v. Thrombolyse die Thrombektomie erfolgt. Der Thrombus im Hauptstamm der A. cerebri media kann mittels Stentriever (Solitaire™, Medtronic, Dublin, Irland) rasch entfernt werden, das thrombotische Material in der A. carotis interna wird aspiriert und die zugrunde liegende hochgradige A.-carotis-interna-Abgangsstenose wird mittels Ballonkatheter dilatiert. Da eine nachhaltige Wiedereröffnung des Gefäßes durch Dilatation allein nicht gelingt, erfolgt eine Stentanlage.

Die Patientin ist nach dem Eingriff deutlich gebessert (NIHSS 4), die residualen Symptome bilden sich innerhalb der nächsten 2 Tage komplett zurück. Die initiale Blutverdünnung mit Heparin i.v. und Acetylsalicylsäure wird am dritten Tag nach der Intervention auf eine duale Plättchenhemmung umgestellt.

psychopraxis. neuropraxis 2019 · 22:16–19 <https://doi.org/10.1007/s00739-018-0507-x>
© Der/die Autor(en) 2018

S. Kiechl

Arteriosklerose – eine entzündliche Erkrankung? Kasuistische Darstellung

Zusammenfassung

Das Konzept, dass es sich bei der Arteriosklerose um eine entzündliche Erkrankung handelt, ist durch histologische, bildgebende, epidemiologische und experimentelle Studien sehr gut belegt und durch eine rezente große Interventionsstudie (The Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study [CANTOS]) endgültig bewiesen. Entsprechend der Inflammationshypothese gehen chronisch entzündlichen Erkrankungen, insbesondere Autoimmunerkrankungen, mit einem erhöhten Risiko für Arteriosklerose und Schlaganfall einher.

Spezifisch antiinflammatorische Therapien in der Schlaganfallprävention sind derzeit nur bei der rheumatoiden Arthritis und einigen anderen Autoimmunerkrankungen Realität, sie könnten aber perspektivisch in den nächsten Jahren Eingang in die Standardbehandlung von Schlaganfallpatienten erlangen.

Schlüsselwörter

Rheumatoide Arthritis · Inflammation · Autoimmunerkrankungen · Schlaganfall · Prävention

Arteriosclerosis—An Inflammatory Disease? Case Report

Abstract

The concept that atherosclerosis is an inflammatory disease is well supported by histological, imaging, epidemiological and experimental evidence and was recently proven by a milestone intervention trial (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study [CANTOS]). As a clinically important component of the inflammation hypothesis, chronic inflammatory diseases, especially autoimmune diseases, confer a

high risk of atherosclerosis and stroke. Specific anti-inflammatory therapies are currently in place in the context of rheumatoid arthritis and some other autoimmune diseases, and they could become standard treatment for stroke patients in coming years.

Keywords

Arthritis, rheumatoid · Inflammation · Autoimmune diseases · Stroke · Prevention

Anamnestisch sind keine früheren Gefäßerkrankungen abgelaufen. Insbesondere ist dem Ereignis keine TIA (transitorische ischämische Attacke) vorausgegangen. Risikofaktoren, die bei RA-Patienten überrepräsentiert sind, wie Rauchen, Diabetes mellitus und Übergewicht, liegen bei der Patientin nicht vor. Aufgrund der schmerzhaften Polyarthrit der Finger war 4 Wochen vor dem Schlaganfall eine Therapie mit Methylprednisolon (initial 40 mg mit schrittweiser Reduktion auf 10 mg) sowie eine Dauermedikation mit Ibuprofen durchgeführt worden. Eine Vorstellung der Patientin an der rheumatologischen Ambulanz zur Einleitung einer spezifisch rheumatologischen Therapie war vorgesehen gewesen, aber bislang noch nicht erfolgt. Seit mehreren Jahren besteht eine ausgeprägte Parodontitis. Der Blutdruck liegt im Normbereich. Der LDL („low-

density lipoprotein“)-Cholesterinspiegel beträgt 111 mg/dl. Es stellt sich die Frage der optimalen Sekundärprävention für diese Patientin.

Spezifische Therapie

Da der Schlaganfall und kardiovaskuläre Erkrankungen die führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit RA darstellen, hat hinsichtlich der Therapie in den letzten Jahren ein Umdenken stattgefunden. Ebenso wichtig wie eine gute Symptomkontrolle ist die Verabreichung von Medikamenten, die durch Behandlung der systemischen Entzündung auch das Schlaganfallrisiko effektiv senken. Dies ist bei der RA am besten für Methotrexat belegt (Risikoreduktion von 25 %). Entsprechend wurde eine Therapie mit Methotrexat (Startdosis 7,5 mg, 1-mal pro Woche) einge-

leitet und bei guter Verträglichkeit auf eine Dosis von 15 mg pro Woche gesteigert. Relativ gute Daten liegen auch für TNF(Tumornekrosefaktor)-Inhibitoren vor (große Metaanalyse), während andere Medikamente derzeit hinsichtlich ihrer Effekte auf das Schlaganfallrisiko getestet werden.

Kortikosteroide

Hochdosierte Kortikosteroide erhöhen das Schlaganfallrisiko. Entsprechend wurde bei der Patientin die Methylprednisolon-Dosis zügig auf 5 mg reduziert. Eine kurzzeitige oder auch längerfristige Therapie in dieser niedrigen Dosis erhöht nach aktuellem Wissensstand das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Schlaganfall nicht.

Nichtsteroidale Antirheumatika

Eine Dauermedikation mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) erhöht das Schlaganfallrisiko und ist deshalb zu vermeiden. Dies gilt für Patienten mit und ohne Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern. Im ersten Fall führt die NSAR-Therapie zu einer partiellen Antagonisierung der Thrombozytenfunktionshemmung. Ein erhöhtes Risiko ist für alle NSAR und auch für COX-2-Inhibitoren belegt, wobei länger wirksame Präparate wie Naproxen relativ gesehen am wenigsten schädlich sind. Ein erhöhtes Risiko dürfte bereits bei der Einnahme einer Packung gegeben sein. Bei der hier vorgestellten Patientin wurde das NSAR abgesetzt und stattdessen Metamizol 2 × 500 mg verabreicht.

Statin

Aufgrund der schweren prämaternen Arteriosklerose wurde ein hochpotentes Statin (Atorvastatin 80 mg) angesetzt. Damit konnte eine Reduktion des LDL-Cholesterins auf 52 mg/dl erzielt werden. Es gibt eingeschränkt Daten, die dafür sprechen, dass Statine den Verlauf der RA günstig beeinflussen.

Thrombozytenfunktionshemmer

Die duale Plättchenhemmung wurde nach 4 Wochen auf eine Monotherapie mit Clopidogrel 75 mg täglich umgestellt.

Aufgrund des Karotisstenoses sind regelmäßige neurosonographische Verlaufskontrollen vorgesehen. Die Dreimonatskontrolle zeigt ein sehr gutes Stentergebnis.

Begleitmaßnahmen

Jeder Patient mit RA (mit oder ohne Schlaganfall) ist als Hochrisikopatient anzusehen und bedarf entsprechend intensiver Lebensstilmodifikationen und regelmäßiger Kontrollvisiten.

Parodontitis

Parodontitis ist als Risikofaktor sowohl für kardiovaskuläre Erkrankungen und Schlaganfall als auch für RA sehr gut belegt. Entsprechend einer interessanten, jedoch noch nicht definitiv belegten Hypothese kann die Parodontitis bei der Entstehung der RA eine Rolle spielen. Bekannt ist, dass bei der Parodontitis von RA-Patienten spezielle Bakterien (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) vorkommen, denen eine Rolle in der Triggerung der Autoimmunerkrankung zugeschrieben wird. Diese Bakterien führen zu einer Veränderung der Proteinstruktur (Zitruinierung) an Abwehrzellen, die wiederum zur Bildung der Anti-CCP-Antikörper beitragen sollen. Es gibt erste Hinweise darauf, dass Anti-CCP-Antikörper durch Ablagerung entsprechender Immunkomplexe auch in der Entstehung der prämaternen Arteriosklerose eine direkte Rolle spielen. Bei der hier vorgestellten Patientin wurde der Zahnstatus vorsorglich in mehreren Sitzungen vollständig saniert.

Fazit für die Praxis

- Das Konzept, dass es sich bei der Arteriosklerose um eine entzündliche Erkrankung handelt, ist mittlerweile bewiesen. Einige der derzeit in der vaskulären Prävention verwendeten Medikamente, wie Statine, wirken antientzündlich. Spezifische anti-

entzündliche Präventionsstrategien könnten bis in einigen Jahren für die klinische Praxis relevant werden.

- Entzündliche Erkrankungen, insbesondere Autoimmunerkrankungen, stellen einen prominenten Risikofaktor für den Schlaganfall dar. Patienten mit derartigen Erkrankungen sollten als Hochrisikopatienten angesehen und behandelt werden.
- Bei mehreren Autoimmunerkrankungen ist die Reduktion des Schlaganfallrisikos einer der wichtigsten Aspekte in der Auswahl der spezifischen Medikamente. Dies trifft auf RA, SLE und Psoriasis zu.
- Höhere Dosen an Kortikosteroiden und eine längere Verabreichung von NSARs erhöhen das Schlaganfallrisiko und sollten vermieden werden.

Korrespondenzadresse

© Privat

Univ.-Prof. Dr. Stefan Kiechl
Universitätsklinik für
Neurologie, Medizinische
Universität Innsbruck
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck,
Österreich
stefan.kiechl@i-med.ac.at

Funding. Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Kiechl gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Kiechl S, Werner P, Knoflach M et al (2011) Subclinical atherosclerosis, markers of inflammation, and oxidative stress. Springer, London