

Physiologie und Pathophysiologie der arteriellen und venösen Mikrozirkulation

Marc Husmann, Beatrice Amann-Vesti


Klinik für Angiologie, UniversitätsSpital, Zürich

Quintessenz

- Die Perfusion und die Homöostase des Gewebes unterliegen komplexen systemischen und lokalen Regulationsvorgängen, wobei die arteriellen, kapillären und venulären Druckverhältnisse eine entscheidende Rolle spielen.
- Verschiedene systemische Erkrankungen, aber auch Medikamente können über strukturelle oder funktionelle Veränderungen der Mikrozirkulation die Vasoregulation beeinträchtigen.
- Den Begriff «funktionelle Durchblutungsstörungen» verwendet man für Krankheitsbilder, bei denen es zu einer Engstellung oder Erweiterung der Gefässe kommt, ohne dass organische Gefässveränderungen vorliegen. Die häufigste funktionelle Durchblutungsstörung stellt das primäre Raynaud-Phänomen dar, aber auch der Akrozyanose und der selteneren Erythromelalgie liegen funktionelle Störungen zugrunde.
- Strukturelle Veränderungen (organische Mikroangiopathie) sind im Gegensatz zu funktionellen irreversibel und können zu Gewebnekrosen führen. Gefässerkrankungen wie die periphere arterielle Verschlusskrankheit, Vaskulitiden oder die chronisch venöse Insuffizienz gehen primär mit einer funktionellen Mikroangiopathie einher, bevor strukturelle Gefässveränderungen sichtbar werden.

Einleitung

Die Vasomotion stellt eine Möglichkeit zur Regulation des mikrovaskulären Blutflusses und -druckes dar. Lokale metabolische und neurogen-vegetative Faktoren spielen dabei eine wichtige Rolle. Die Relevanz der einzelnen Mechanismen wird durch den Sauerstoffbedarf des Gewebes bestimmt mit dem Ziel, eine suffiziente lokale wie auch systemische Perfusion zu gewährleisten. Durch Vasokonstriktion bzw. -dilatation der Widerstandsgefässe, der Arteriolen, besteht ein stetiges Wechselspiel zwischen dem Öffnen und Schliessen von Kapillarschlaufen und damit von je nach Bedarf mehr oder weniger Gewebepfusion. Verschiedene Krankheiten, in erster Linie die Gefässkrankheiten, aber auch Medikamente können zu pathologischen Veränderungen dieser mikrovaskulären Regulation führen. Je nach Ursache sind vorwiegend die arteriellen (primäres Raynaud-Phänomen), die kapillären (diabetische Mikroangiopathie) oder venulären (Akrozyanose) Abschnitte betroffen. Strukturelle, aber auch rein funktionelle Veränderungen der Mikrozirkulation können die hochkomplexen Regulationsvorgänge beeinflussen. Bei funktionellen Durchblutungsstörungen kommt es zur inadäquaten Engstellung (Spasmus) oder Erweiterung

der Gefässe, ohne dass organische Gefässveränderungen fassbar sind. Der Ausdruck Vasospasmus sollte vom Begriff Vasokonstriktion unterschieden werden. Bei der Vasokonstriktion handelt es sich um eine definierte und erwartete Abnahme des Gefässlumens aufgrund endogener oder exogener Einflüsse, die eine Konstriktion der glatten Muskelzellen bewirken. Der Begriff Vasospasmus hingegen beschreibt eine überschüssige Antwort auf vasokonstriktorisch wirkende Stimuli (Tab. 1 ). Verschiedene Mechanismen werden für diese überschüssige vasokonstriktorische Antwort diskutiert. Endogene, neurogene, hormonelle oder metabolische Faktoren können eine Kontraktion der glatten Muskelzellen der Gefässe hervorrufen. Beim Vasospasmus kann die Kontraktion der glatten Muskelzellen zu einem vollständigen Verschluss des Lumens führen. Die funktionellen Störungen sind in der Regel reversibel, die strukturellen hingegen irreversibel. Mischbilder bzw. ein Übergang von funktionellen zu strukturellen Mikrozirkulationsstörungen sind möglich und gerade für das sekundäre Raynaud-Phänomen bei der systemischen Sklerose typisch.

Im Folgenden wird auf die physiologische Vasoregulation der unteren Extremität eingegangen und die Pathophysiologie in Zusammenhang mit den häufigsten Gefässkrankheiten wie periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), chronische venöse Insuffizienz (CVI) sowie diabetische Mikroangiopathie diskutiert. Zusätzlich werden die funktionellen Störungen wie das Raynaud-Phänomen und die Akrozyanose beschrieben.

Physiologische posturale Vasoregulation

Neben dem Sympathikotonus und humoralen Stoffen (Prostazyline, NO, Endothelin) ist der veno-arteriell Reflex (VAR) ein wesentlicher physiologischer Mechanismus, der die posturalen Veränderungen der vasculären Druckverhältnisse reguliert und dabei das Kapillarbett der unteren Extremitäten vor dem hydrostatischen Druckanstieg schützt. Durch den Wechsel von der horizontalen in die vertikale Körperposition kommt es aufgrund des hydrostatischen Drucks zu einem Anstieg von etwa 100 mm Hg in der arteriellen und venösen Strombahn der unteren Extremität. In der arteriellen Strombahn der distalen unteren Extremität

Unterstützt durch den Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Bern (SNF 3200B0-108357), sowie durch die Schweizerische Herzstiftung.



Beatrice Amann-Vesti




Marc Husmann

Tabelle 1. Faktoren, die eine Vasokonstriktion verursachen können.

Erhöhter Sympathikotonus	
Lokale vaskuläre Hyperreaktivität auf sympathische Reize (vor allem akral), z.B. Kälte	
Zirkulierende vasoaktive Hormone	Angiotensin II
	Serotonin
	Thromboxan A ₂
Medikamente*	β-Rezeptor-Blocker
	Noradrenalin
	Hormonale Antikonzeptiva
	Bleomycin
	Vinblastin
	Ergotamin
Intoxikationen*	Clonidin
	Polyvinylchlorid (PVC)
	Schwermetalle (Arsen, Blei)
	Mutterkornalkaloid auf unbehandelten Getreiden
	Zyanamid

* Auswahl der häufigsten Substanzen.

addiert sich zum Blutdruck auf Herzhöhe der hydrostatische Druck von rund 100 mm Hg je nach Körpergrösse, was einen intraarteriellen Druck von etwa 200 mm Hg im Stehen an der unteren Extremität ergibt. Auf der venösen Seite addiert sich zum Druck von 15 mm Hg im Liegen ebenfalls der hydrostatische Druck von 100 mm Hg. Der Druckanstieg in den Venulen führt über neurogen-lokale Mechanismen – den veno-arteriellären Reflex (VAR) – zur Konstriktion der präkapillären Sphinkter und damit zu einem Anstieg des peripheren arteriellen Widerstandes in der unteren Extremität (Abb. 1 ) [1, 2]. Durch diese Vasokonstriktion wird das nachfolgende Kapillarbett vor dem arteriellen und venösen Druckanstieg geschützt, das kapilläre «Leak» bleibt somit minimal, und auch ein überschüssendes venöses «Pooling» mit Blutdruckabfall beim Aufstehen wird so verhindert. Beim Gesunden mit normaler vasomotorischer Aktivität werden in horizontaler Position beispielsweise 5 von 10 Kapillarschlaufen perfundiert. Beim Wechsel in die aufrechte Position wird die kapilläre Perfusion durch Konstriktion der Arteriolen um etwa 50–70% reduziert, es bleiben nur noch etwa 2–3 Kapillarschlaufen offen. Der Kapillarfluss nimmt ab, und damit verringert sich die Nettofiltration.

Funktionelle und strukturelle Störungen der Mikrozirkulation

Die häufigsten vaskulären Krankheiten der unteren Extremitäten, die PAVK, die chronische venöse Insuffizienz (CVI) und die diabetische Mikroangiopathie beeinflussen die Regulation der Mikrozirkulation entscheidend. Als Folge einer arteriellen, venösen oder metabolischen Krankheit mit primär funktioneller Vasodysregulation entwickeln sich strukturelle Veränderungen des mikrovaskulären Gefässbettes. Es ist ent-

scheidend, dass die Erkrankungen rechtzeitig erkannt und therapeutische Massnahmen eingeleitet werden, so dass die strukturellen Veränderungen zumindest in ihrer Entwicklung verzögert werden können. Mit wenigen Ausnahmen sind fast ausschliesslich die unteren Extremitäten von den oben genannten Gefässerkrankungen betroffen. Dies unterstreicht die Bedeutung des VAR zur posturalen Vasoregulation, welcher sowohl bei der PAVK wie auch der CVI der unteren Extremität, aber auch bei Diabetikern verändert ist, was für die Mikrozirkulation entsprechend Folgen hat.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Bei der PAVK kommt es durch vorgeschaltete Gefässstenosen oder -verschlüsse zu einem Abfall des Perfusionsdrucks und zu einer Adaptation des VAR. Damit das Gewebe distal der Gefässobstruktion auch in vertikaler Körperposition genügend perfundiert bleibt, wird die posturale Vasokonstriktion des präkapillären Sphinkters vermindert. Somit kann bei kritischer Ischämie der zusätzliche hydrostatische Druck in aufrechter Position zugunsten der Gewebepfusion genutzt werden. Untersuchungen von uns und anderen Gruppen haben gezeigt, dass der VAR bereits bei Patienten mit Claudicatio intermittens (Stadium II nach Fontaine) deutlich reduziert ist und bei kritischer Ischämie sogar vollständig aufgehoben sein kann [2, 3]. Wird der Kapillarfluss beim Gefässgesunden im Stehen durch den VAR um 50–70% reduziert, so beträgt diese Reduktion bei PAVK noch 20–40% oder ist bei der kritischen Ischämie sogar komplett aufgehoben, und der Kapillarfluss kann im Stehen oder beim Herunterhängen des Beines sogar noch zunehmen (VAR 0 bis –20 bis –30%). Dieser komplexe Vorgang widerspiegelt sich in der klinisch bekannten Beobachtung, dass Patienten mit schweren Durchblutungsstörungen eine Verbesserung der Beschwerden durch das Aufsitzen erleben. Das Hautkolorit kann dann trotz der eingeschränkten Perfusion nicht blass, sondern rötlich oder livide erscheinen. In der klinischen Untersuchung präsentiert sich das Phänomen mit einer vermehrten Rötung bei herabhängender Extremität, die aber bereits nach wenigen Schritten gehen weiss erscheint (Hämometakinesie). Untersucht man den Patienten nur im Sitzen, kann das rötliche Hautkolorit den Arzt täuschen, und der Schweregrad der Ischämie wird möglicherweise falsch eingeschätzt. Der im Sitzen rot erscheinende ist möglicherweise der viel schlechter durchblutete Fuss. Anders imponiert die akute Extremitätenischämie, bei der aufgrund der plötzlichen Abnahme der Durchblutung die Adaptation des VAR noch nicht stattgefunden hat und die ischämische Extremität entsprechend blass erscheint. Der Aspekt der rötlichen Haut beim herunterhängenden Bein ist zusammen mit fehlenden Pulsen im klinischen Alltag hilfreich für die Diagnose der chronischen kritischen Ischämie, vor allem dann, wenn der Patient keine Ruheschmerzen spürt wie z.B. bei der diabetischen Polyneuropathie.

Nach kathetertechnischer oder gefässchirurgischer Revaskularisation kann sich der VAR zumindest partiell erholen [2, 4]. Je nach Schweregrad der Ischämie und Begleiterkrankungen adaptiert sich der VAR oft erst ver-

zögert, was sich mit einem prolongierten Reperfusionsoedem äussern kann. Nicht selten klagten Patienten nach Revaskularisation über Rötung und Schwellung des Fusses über mehrere Tage bis Wochen.


Bei der akuten Extremitätenischämie kann der VAR durch ischämiebedingte neurogene Schäden ebenfalls empfindlich gestört werden und ist damit an der Entstehung des Kompartmentsyndroms mitbeteiligt, das aufgrund anfallender Sauerstoffradikale und Toxinen, welche Zellmembranen destruieren, resultiert.

Chronische venöse Insuffizienz

Die chronische venöse Insuffizienz (CVI) ist gekennzeichnet durch einen verminderten venösen Abstrom des Blutes aus den unteren Extremitäten. Dies kann bedingt sein durch venöse Obstruktionen (Venenthrombose) oder ist sehr viel häufiger Folge einer Insuffizienz der Venenklappen, wie sie typischerweise bei der Varikose vorliegt. Die ungenügende venöse Drainage führt zu einem Druckanstieg in den Venen der unteren Extremitäten, wodurch eine Kaskade von Vorgängen ausgelöst wird, die primär zu funktionellen Störungen und schliesslich zu morphologisch veränderten Kapillaren

führen bis hin zu Kapillarverschlüssen. Klinisch imponieren neben dem Ödem und den Pigmentablagerungen als Folge der erhöhten Kapillarpermeabilität die trophischen Veränderungen mit Atrophie blanche (fehlende Kapillaren) bis zum Ulcus cruris und der Lipodermatosklerose. Wie bei der arteriellen Insuffizienz zeigt sich auch bei der CVI die Störung der vasomotorischen Regulation mit einer Einschränkung des VAR. Werden 7–8 von 10 Kapillarschlingen in liegender Position perfundiert und im Stehen noch etwa die Hälfte, so sind es immer noch 5–7 in aufrechter Position bei der CVI [5]. Bei der PAVK macht eine Reduktion des VAR physiologisch Sinn, indem dadurch eine gewisse Kompensation der Durchblutung gelingt. Bei der CVI hingegen nimmt die Kapillarperfusion im Stehen noch weiter zu, das Kapillarendothel bleibt dem erhöhten Druck im Stehen voll ausgesetzt, was einen weiteren Anstieg der Nettofiltration zur Folge hat. Klinisch zeigt sich das primär in vermehrter Ödembildung im Stehen. Im Verlauf kann dies ähnlich einer inflammatorischen Reaktion durch Migration von Leukozyten zu entzündlichen Hautveränderungen führen, der Unterschenkel erscheint im akuten Stadium hellrot, und es wird fälschlicherweise ein Erysipel diagnostiziert und die sogenannte Hypodermatitis verpasst. Dies ist entscheidend, da die sehr schmerzhaft Hypodermatitis einfach und rasch durch einen korrekten Kompressionsverband oder Kompressionsstrümpfe mindestens der Klasse II behandelt werden kann. Andernfalls kommt es, wie oben beschrieben, in der Folge zu trophischen Hautveränderungen, alle getriggert durch den erhöhten venösen Druck und den reduzierten VAR. Im Gegensatz zur PAVK ist bei venöser Hypertonie der arterielle Perfusionsfluss und -druck erhalten, was die unterschiedlichen Folgen des verminderten VAR erklärt.

Diabetische Polyneuropathie und Mikroangiopathie

Die makro- und mikrovaskulären Komplikationen bei Diabetes mellitus sind vielfältig, und es wird hier nur auf die weniger bekannten Zusammenhänge zwischen Polyneuropathie, Vasoregulationsstörung und Mikroangiopathie eingegangen. Die diabetisch bedingte Vasoregulationsstörung äussert sich an den unteren Extremitäten ebenfalls mit einer Beeinträchtigung des VAR [6] (Abb. 2 ) . Durch die sogenannte «advanced glycosylated endproducts» (AGE) kommt es einerseits zur Polyneuropathie und damit zur Störung des neurogenen, veno-arteriellen Axons, andererseits zur bekannten strukturellen Mikroangiopathie mit Verdickung der Basalmembran, Permeabilitätsstörung und Bildung von Mikroaneurysmata. Vergleicht man bei Diabetikern mikroskopisch den Kapillarquerschnitt an unterschiedlichen Lokalisationen, so findet man zum Beispiel an der Bauchhaut eine normale Basalmembran, an der Kapillare am Fuss hingegen eine ausgeprägte Verdickung, obwohl die AGE systemisch in gleicher Konzentration vorkommen. Es muss also zusätzlich eine lokale Störung vorliegen, die den Unterschied der Basalmembrandicke erklärt. Untersuchungen bei Diabetikern mit Polyneuropathie haben gezeigt, dass der VAR ebenfalls reduziert ist. Das Kapillarbett ist in aufrechter Position somit einem erhöhten Druck ausgesetzt, was vermut-

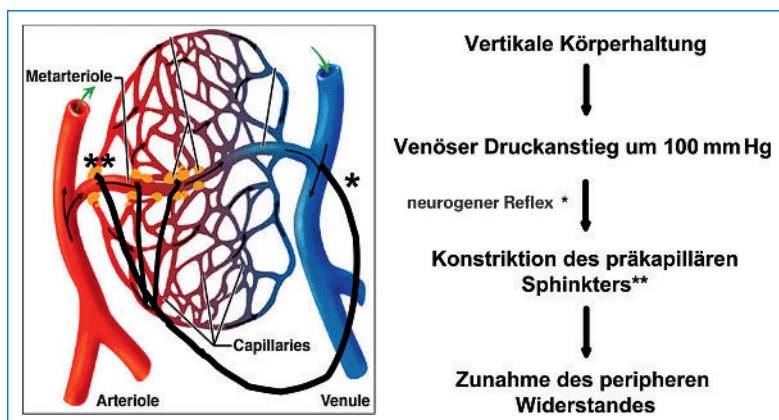


Abbildung 1

Schematische Darstellung der posturalen Autoregulation des Kapillarnetzes der unteren Extremität. Die stehende Körperhaltung führt zu einem venösen Druckanstieg von 100 mm Hg. Dadurch wird ein neurogener Reflex* aktiviert, und die präkapillären Sphinkter** kontrahieren, damit das nachfolgende Kapillarnetz vom Druckanstieg geschützt und die kapilläre Nettofiltration kompensiert wird.



Abbildung 2

Patient mit Diabetes mellitus und kritischer Ischämie des Fusses, der beim Herabhängen stark gerötet ist aufgrund des praktisch fehlenden veno-arteriellen Reflexes.

lich zusammen mit AGE zur Basalmembranverdickung führt. Die Mikroangiopathie und die makrovaskulären Komplikationen beim Diabetes mellitus sind verantwortlich für die hohe Zahl an Amputationen bei diesen Patienten.

Raynaud-Phänomen

Beim Raynaud-Phänomen treten anfallsartig Attacken von Ischämien auf, die durch Vasospasmen der kleinsten Arterien und Arteriolen meist der Finger, seltener der Zehen bedingt sind. Die betroffenen Akren zeigen eine ausgeprägte Blässe (Weisswerden der Finger), gefolgt von einer Zyanose oder Rötung bei Erwärmung.

Der veno-arteriöle Reflex ist ein wesentlicher physiologischer Mechanismus, der die posturalen Veränderungen der vaskulären Druckverhältnisse reguliert

Es sollte nicht von einem Raynaud-Syndrom gesprochen werden, da es sich nicht um eine Kombination zusammengehöriger Symptome handelt, sondern der Begriff lediglich ein klinisches Phänomen beschreibt. Ein rein vasospastisches Raynaud-Phänomen führt praktisch nie zu Nekrosen. Man unterscheidet die primäre Form ohne organische Gefässveränderungen vom sekundären Raynaud-Phänomen. Das sekundäre Raynaud-Phänomen ist mit anderen Erkrankungen vergesellschaftet, oder es liegen bekannte Faktoren vor, die einen Vasospasmus oder Gefässverschlüsse verursachen. Im Gegensatz zu anderen Körperregionen, die von vasokonstriktorischen und vasodilatatorischen sympathischen Fasern versorgt werden, sind die Hautgefässe der Hände und Füsse nur durch sympathische adrenerge vasokonstriktorische Fasern versorgt. Bei Abkühlung kommt es zu einer Reduktion des digitalen Blutflusses, der das Abkühlen des Körpers verhindern soll.

α -Adrenorezeptoren kommen an den Fingerarterien im Vergleich zu anderen Gefässregionen vermehrt vor, und ihre Blockierung durch Yohimbin kann den Blutfluss in den Fingern bei Raynaud-Patienten erhöhen [7]. Prazosin, ein α_1 -Antagonist, hatte keinen Effekt (wurde aber trotzdem als teilweise erfolgreiche Therapie beschrieben), so dass spekuliert wird, dass bei Patienten mit primärem Raynaud-Phänomen möglicherweise eine Prädominanz von α_2 -Rezeptoren vorliegen könnte.

Die glatten Muskelzellen verschiedener Gefässgebiete haben eine unterschiedliche kontraktile Aktivität, relativ hoch ist sie in den Koronararterien, sehr tief oder

fehlend in der pulmonalen Zirkulation. Diese myogene Aktivität kann sich auch verändern, so wird sie beispielsweise bei Ischämien reduziert (s. oben), wo die vasokonstriktorische Antwort auf erhöhten transmuralen Druck bei der Orthostase abnimmt. Der vasokonstriktorische Effekt verschiedener Faktoren kann durch tiefe Temperaturen verstärkt werden, dies konnte z.B. für Serotonin gezeigt werden. Das Lumen eines Blutgefässes ist abhängig vom intravaskulären Druck und dem Druck der Arterienwand. Nur wenn diese beiden Kräfte im Gleichgewicht sind, kann das Lumen des Gefässes offen bleiben. Ein tiefer Fingerarteriendruck wird deshalb als möglicher auslösender Faktor für ein Raynaud-Phänomen diskutiert, spielt aber wahrscheinlich nur bei vorgeschalteten Obstruktionen der Hand- oder Armarterien eine Rolle.

Bei der Akrozyanose handelt es sich im Gegensatz zum anfallsartig auftretenden Raynaud-Phänomen um eine länger dauernde Episode, bei der die initiale arterielle Vasokonstriktion sekundär zur Dilatation der Kapillaren und Venulen mit zyanotischer Verfärbung der betroffenen Areale führt [8]. Die Symptome verstärken sich in der kalten Jahreszeit, können jedoch auch bereits durch Herabhängenlassen der Hände verstärkt werden. Trophische Hautläsionen treten in der Regel nicht auf, jedoch kann bei diesen Patienten häufig eine Hyperhydrose beobachtet werden.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. B. Amann-Vesti
Klinik für Angiologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
beatrice.amann@usz.ch

Literatur

- Husmann MJ, Barton M, Amann-Vesti BR, Franzeck UK. Postural effects on interstitial fluid pressure in humans. *J Vasc Res.* 2006;43:321–6.
- Husmann MJ, Barton M, Jacomella V, Silvestro A, Amann-Vesti BR. Long-term effects of endovascular angioplasty on orthostatic vasocutaneous autoregulation in patients with peripheral atherosclerosis. *J Vasc Surg.* 2006;44:993–7.
- Belcaro G, Vasdekis S, Rulo A, Nicolaidis AN. Evaluation of skin blood flow and venoarteriolar response in patients with diabetes and peripheral vascular disease by laser doppler flowmetry. *Angiology.* 1989;40:953–7.
- Delis KT, Lennox AF, Nicolaidis AN, Wolfe JH. Sympathetic autoregulation in peripheral vascular disease. *Br J Surg.* 2001;88:523–8.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Physiologie und Pathophysiologie der arteriellen und venöse Mikrozirkulation /

Physiologie et physiopathologie de la microcirculation artérielle et veineuse

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Husmann MJ, Barton M, Amann-Vesti BR, Franzeck UK. Postural effects on interstitial fluid pressure in humans. *J Vasc Res.* 2006;43:321–6.
- 2 Husmann MJ, Barton M, Jacomella V, Silvestro A, Amann-Vesti BR. Long-term effects of endovascular angioplasty on orthostatic vasocutaneous autoregulation in patients with peripheral atherosclerosis. *J Vasc Surg.* 2006;44:993–7.
- 3 Belcaro G, Vasdekis S, Rulo A, Nicolaidis AN. Evaluation of skin blood flow and venoarteriolar response in patients with diabetes and peripheral vascular disease by laser doppler flowmetry. *Angiology.* 1989;40:953–7.
- 4 Delis KT, Lennox AF, Nicolaidis AN, Wolfe JH. Sympathetic autoregulation in peripheral vascular disease. *Br J Surg.* 2001;88:523–8.
- 5 Belcaro G, Christopoulos D, Nicolaidis AN. Skin flow and swelling in post-phlebotic limbs. *Vasa.* 1989;18:136–9.
- 6 Belcaro G, Nicolaidis AN. The venoarteriolar response in diabetics. *Angiology.* 1991;42:827–35.
- 7 Coffman JD, Clement DL, Creager MA, Dormandy JA, Janssens MM, McKendry RJ, et al. International study of ketanserin in raynaud's phenomenon. *Am J Med.* 1989;87:264–8.
- 8 Bollinger A, Mahler F, Meier B. Velocity patterns in nailfold capillaries of normal subjects and patients with raynaud's disease and acrocyanosis. *Bibl Anat.* 1977:142–5.