

Die Virchow-Trias in der Thrombogenese beim Vorhofflimmern


Alexander Breitenstein^{a, b}, Jan Steffel^b

^a Department of Electrophysiology, St. Bartholomew's Hospital, London, UK

^b Abteilung Rhythmologie, Kardiologie, Universitäres Herzzentrum Zürich, Zürich

Hintergrund

Das Vorhofflimmern, unabhängig ob kurzandauernd (paroxysmal) oder persistierend, stellt die häufigste anhaltende Rhythmusstörung mit einer erhöhten Morbidität wie auch Mortalität dar. Die Spannweite an Beschwerden reicht von völliger Symptomfreiheit über subjektiv empfundene Palpitationen bis hin zu Zeichen einer eingeschränkten kardialen Funktion wie Müdigkeit, Leistungsintoleranz oder Atemnot. Neben diesen Beschwerden besteht beim Vorhofflimmern die grösste Gefahr für thromboembolische Komplikationen, welche insbesondere im Sinne eines Hirnschlags mit schweren Einschränkungen im alltäglichen Leben einhergehen können. Letztere treten weitgehend unabhängig von der Häufigkeit und Dauer der einzelnen Vorhofflimmern-Episoden auf; entsprechend ist es beim therapeutischen Management dieser Patienten von grundlegender Bedeutung, diese zwei Aspekte getrennt voneinander zu thematisieren. Auf der einen Seite steht die Behandlung der Rhythmusstörung per se im Vordergrund – dabei muss entschieden werden, ob «nur» eine Kontrolle der Herzfrequenz oder eine Rhythmuskontrolle (Konversion und Erhaltung eines Sinusrhythmus) angestrebt wird. Letzteres kann entweder medikamentös oder interventionell mittels Katheterablation erreicht werden. Auf der anderen Seite muss – unabhängig vom aktuellen oder zukünftigen Rhythmus beziehungsweise der Behandlungsstrategie der Rhythmusstörung – das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses abgeschätzt (mittels Berechnung des CHA₂DS₂-VASC-Scores) und bei erhöhtem Risiko eine Antikoagulation initiiert werden.

Vor über 150 Jahren entwickelte der Berliner Pathologe Rudolf Virchow die Theorie über die Entstehung von Blutgerinnseln, welche besagt, dass entweder eine pathologische Veränderung des Blutflusses («Blutstase»), der Gefässwand oder der «Blutprodukte» (Gerinnungsfaktoren) vorhanden sein muss, damit sich ein Blutgerinnsel bilden kann (sog. Virchow-Trias). Bei akuten Verschlüssen von atherosklerotisch veränderten Gefässen ist vordergründig die Gefässwand verändert, welche plötzlich aufbricht, womit sich ein Thrombus entwickeln kann. Bei tiefen Beinvenenthrombosen hingegen ist die Blutstase im Vordergrund. Aber gilt dieser Grundsatz auch beim Vorhofflimmern? Tatsache ist, dass es bisher keine abschliessende konklusive Erklärung für das vermehrte Auftreten von Blutgerinnseln beim Vorhofflimmern gibt. Sicherlich besteht im Vorhof aufgrund der kaum noch vorhandenen Vorhofkontraktion eine gewisse Blutstase, welche ein prädisponierender Faktor für die Thrombusformation darstellt (Abb. 1 ). Auch ist mittlerweile bekannt, dass beim Vorhofflimmern zirkulierende, prothrombotische Faktoren («Blutprodukte»

der Virchow-Trias), wie der Von-Willebrand-Faktor, Fibrinogen oder lösliches Thrombomodulin, stärker exprimiert sind als bei Patienten ohne Vorhofflimmern. Würde man nun davon ausgehen, dass diese beiden Achsen der Virchow-Trias alleinig verantwortlich sind für die Thrombusbildung beim Vorhofflimmern, so müsste man annehmen, dass sich die Lokalisation der Blutgerinnsel in beiden Vorhöfen gleichmässig verteilt. Entgegen den Erwartungen ist dem aber nicht so; gemäss der Literatur bildet sich ein Thrombus beim Vorhofflimmern typischerweise im sogenannten linken Vorhofsohr, einer «Appendix»-ähnlichen Ausstülpung am lateralen Rand des linken Vorhofsohrs [1]. Ob hierfür jedoch nur die noch weiter reduzierte Flussgeschwindigkeit verantwortlich zeichnet, ist unklar. Unsere Forschung beschäftigt sich mit der Frage, ob zusätzlich, wie von Virchow beschrieben, Gefässwandfaktoren in diesen Gebieten bestehen, die dafür verantwortlich sind, dass sich die Blutgerinnsel typischerweise dort bilden.

Zielsetzung und Hypothese

In unserer Forschung untersuchen wir, ob in Endokardzellen des linken Vorhofsohrs im Gegensatz zu anderen Regionen (zum Beispiel des rechten Vorhofs) lokale prothrombotische und/oder proinflammatorische Faktoren stärker beziehungsweise antithrombotische Faktoren geringer exprimiert werden. Wir postulieren, dass ein lokaler prothrombotischer Zustand in der Gefässwand des linken Vorhofsohrs besteht, welcher eine Erklärung darstellen könnte für die Beobachtung, dass die Blutgerinnsel beim Vorhofflimmern hauptsächlich dort lokalisiert sind.

Da sich im Rahmen des Vorhofflimmerns eine gewisse Blutstase im Bereich der Vorhöfe bildet, gehen wir davon aus, dass der Mechanismus der Thrombusbildung bei dieser Rhythmusstörung eher demjenigen eines Blutgerinnsels im venösen (sog. «low shear stress»-System) als im arteriellen System (sog. «high shear stress»-System) entspricht. Folglich steht die Funktion der Gerinnungskaskade im Vordergrund des Mechanismus der Thrombusformation. Insbesondere der Gewebeaktivator, der sogenannte «Tissue factor», ist im Mittelpunkt unserer Forschung. Dieses Protein ist das Initiatormolekül der Gerinnungskaskade und nachgewiesenermassen essentiell für die Thrombusbildung. Mehrere Tierstudien konnten nachweisen, dass ein Fehlen von «Tissue factor» nicht mit dem Leben vereinbar ist (die Tiere verstarben in der Embryonalperiode aufgrund von Dottersackblutungen); andererseits ist eine Überexpression von «Tissue factor» assoziiert mit dem vermehrten Auftreten von thrombotischen Ereignissen [2–7]. Wir postulieren

Jan Steffel hat Beratungs- und/oder Vortragshonore von Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Biosense Webster, Biotronik, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cook Medical, Daiichi-Sankyo, Medtronic, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Sorin und St. Jude Medical erhalten, und ist Co-director der CorXL GmbH. Alexander Breitenstein hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag.

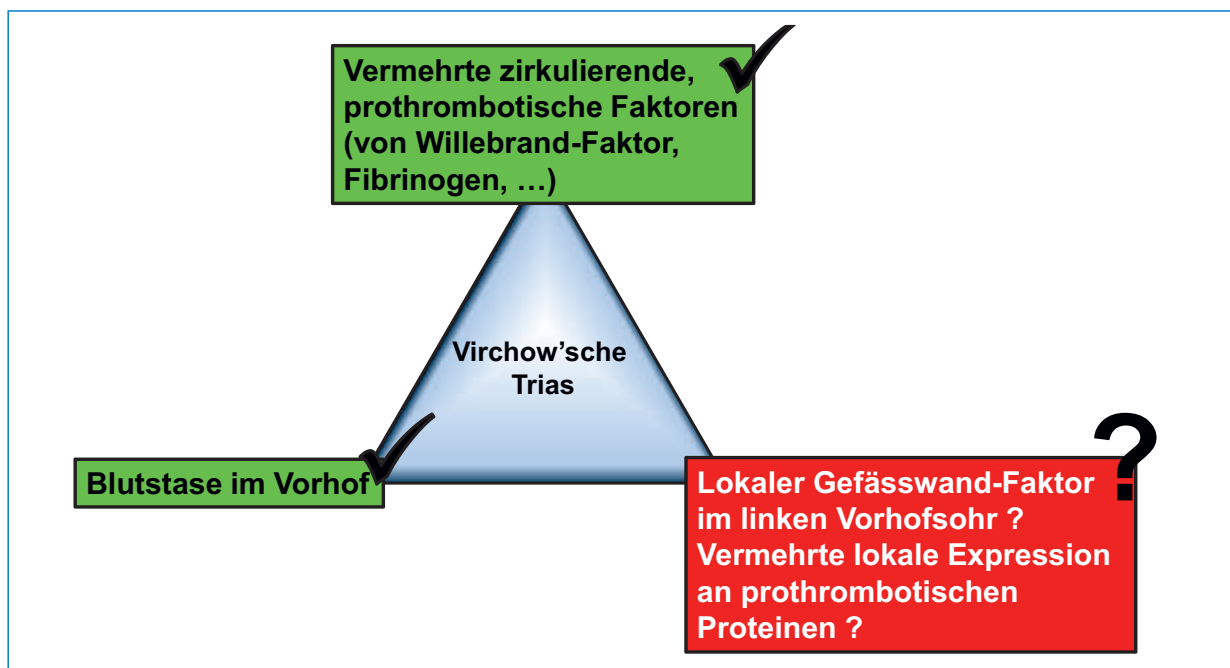


Abbildung 1

Die Virchow-Trias. Für die Thromboseentstehung allgemein ist eine Veränderung in der Blutstase, der Zusammensetzung der Gerinnungsfaktoren sowie von lokalen Gefäßwand-Faktoren von Bedeutung. Inwiefern Letzteres beim Vorhofflimmern eine Rolle spielt, ist bisher unbekannt.

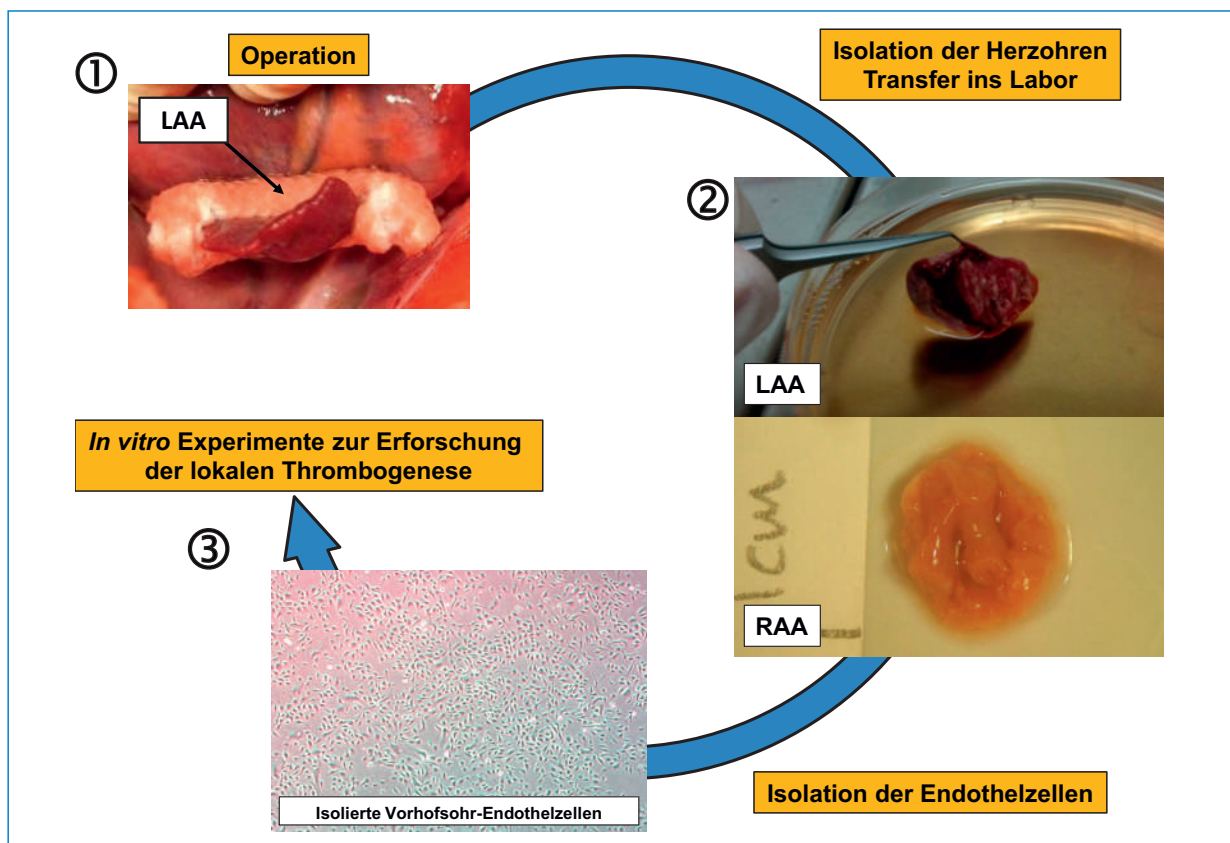
daher, dass im linken Vorhof die Expression und Induzierbarkeit von prothrombotischen Faktoren wie «Tissue factor» höher sind als in anderen Vorhofsregionen und somit ein lokaler prothrombotischer Zustand besteht.

Methodik

Die Durchführung dieses Projektes stellt eine logistische Herausforderung dar und gelingt nur durch die gute, kollegiale Zusammenarbeit von Kardiologen, Herzchirurgen, der Operationspflege sowie der Grundlagenforschung. Eingeschlossen werden erwachsene Patienten, welche an einem bekannten Vorhofflimmern leiden und sich einer herzchirurgischen Operation (aortokoronare Bypass- oder Herzklappenoperation) an der Herz-Lungen-Maschine unterziehen müssen. Bei diesen Patienten wird oftmals das linke Vorhofsohr mittels eines Clip-Systems verschlossen und entfernt (Abb. 2 [📷](#)), womit der typische Ort der Blutgerinnungsbildung eliminiert und das Schlaganfallsrisiko gesenkt werden soll. Anstatt dieses Gewebe zu verwerfen, wird es bei Patienten, welche an der Studie teilnehmen, nach der Entfernung in eine standardisierte Lösung (sog. DMEM-Medium mit 10% Fetal-Calf-Serum) gegeben und aufbewahrt. Darüber hinaus werden Teile des rechten Vorhofsohrs des gleichen Patienten ebenfalls asserviert, falls bei der Einlage der venösen Kanüle für die Herz-Lungen-Maschine Gewebestücke entfernt werden. Auch dieses Stück Gewebe wird, anstelle es zu verwerfen, im selben Medium aufbewahrt. Am Ende der Operation werden somit im Idealfall ein linkes und ein rechtes Vorhofsohr asserviert, welche ohnehin im Rahmen der Operation entfernt und andernfalls verworfen worden wären (Abb. 2).

Die uns interessierenden Endokardzellen befinden sich jeweils auf der Innenseite beider Herzohren. Diese werden nun isoliert, indem das Gewebe zunächst mit einer

Kollagenase-Lösung für 35 Minuten bei 37 °C inkubiert wird. Wie der Name bereits verrät, wird mit diesem Behandlungsschritt das Kollagen gespalten, womit sich die Endothelzellen vom restlichen Gewebe ablösen können. Um möglichst viele Endothelzellen zu gewinnen, wird im Anschluss an diese «biochemische» Isolation mittels eines Schabers die oberste Schicht vorsichtig mechanisch entfernt und das abgelöste Material in eine Zellwachstumsschale gegeben. Da durch das mechanische Lösen eine Verunreinigung durch andere Zelltypen unvermeidbar ist, muss die Zellkulturschale ein spezialisiertes Medium enthalten, welches nur das Wachstum von Endothelzellen zulässt. Über die kommenden Tage können sich somit nur die Endothelzellen in den Kulturschalen teilen und vermehren (Abb. 2). Durch diese Methode erreichen wir für die kommenden Experimente einen Reinheitsgrad an Endothelzellen, welcher demjenigen von kommerziell erhältlichen Zelllinien entspricht. Diese Zellen können nun entweder für zukünftige Experimente tiefgefroren oder gleich verwendet werden. Mit Hilfe geeigneter biochemischer Analysemethoden ist es möglich, die Expression der verschiedenen in Endothelzellen vorkommenden Gerinnungsfaktoren auf Protein- oder mRNA-Ebene zu studieren. Durch Spezialmethoden kann des Weiteren die enzymatische Aktivität (im Gegensatz zur alleinigen Expression) einzelner Gerinnungsfaktoren wie «Tissue factor» getestet werden. Darüber hinaus kann neben der Messung der prothrombotischen und proinflammatorischen Proteine im Ruhezustand der Zelle Letztere durch eine vorgängige Inkubation mit Entzündungsfaktoren (TNF- α , Interleukin-6 ...) gezielt stimuliert werden. Hiermit kann ein inflammatorischer Zustand wie bei einer Sepsis – oder auch beim Vorhofflimmern – simuliert werden. In der Tat ist die TNF- α -Plasmakonzentration bei Patienten mit Vorhofflimmern höher als bei gesunden Patienten.

**Abbildung 2**

Intraoperativ wird das linke und rechte Vorhofsohr entfernt (1) und ins Grundlagenforschungslabor gebracht (2). Aus diesen Gewebestücken werden die Endothelzellen isoliert (3) und in der Folge In-vitro-Experimente durchgeführt, die Aufschluss über die Mechanismen der Thrombogenese geben sollen.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Gilt nun die vor 150 Jahren aufgestellte Trias von Virchow auch beim Vorhofflimmern? Es ist noch zu früh, diese Frage zu beantworten. Doch die 3. Säule der Trias – die Veränderungen der Gefässwand – stellt zweifelsohne gegenwärtig die grösste Unbekannte in der Thrombogenese beim Vorhofflimmern dar. Es ist schwer vorstellbar, dass das Vorhofflimmern völlig spurlos an der endokardialen Proteinexpression vorbeigeht; die bevorzugte Thrombusbildung im linken (vs. rechten) Vorhof ist nur ein Hinweis hierauf. Mit den aktuell laufenden Projekten versuchen wir, diesem Phänomen auf den Grund zu gehen und die Mechanismen der Thrombusformation beim Vorhofflimmern weiter zu erforschen. Ergebnisse dieses Projektes könnten dazu dienen, die zelluläre Grundlage für zukünftige neue Therapieoptionen zur Vermeidung des Schlaganfalls beim Vorhofflimmern zu etablieren, um somit die am meisten gefürchtete Komplikation des Vorhofflimmerns besser und sicherer zu behandeln.

Danksagung

Wir danken den Patientinnen und Patienten für ihre Bereitschaft, an dieser Studie teilzunehmen. Darüber hinaus danken wir PD Dr. Giovanni G. Camici und Martina Glanzmann von der kardiologischen Grundlagenforschung der Universität Zürich sowie dem Team der herzchirurgischen Abteilung von Prof. Volkmar Falk am UniversitätsSpital Zürich für ihre tatkräftige Unterstützung. Finanziell wird das Projekt unterstützt von der Schweizerischen Herzstiftung, der Hermann-Klaus-Stiftung sowie der Universität Zürich (Walter und Gertrud Siegenthaler: Forschungspendium an Dr. med. Alexander Breitenstein).

Korrespondenz:

PD Dr. med. Jan Steffel
Co-Leiter Rhythmologie, Kardiologie
Universitäres Herzzentrum Zürich, UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[jan.steffel\[at\]usz.ch](mailto:jan.steffel[at]usz.ch)

Literatur

- Manning WJ, Silverman DI, Keighley CS, Oettgen P, Douglas PS. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(6):1354–61.
- Steffel J, Akhmedov A, Greutert H, Luscher TF, Tanner FC. Histamine induces tissue factor expression: implications for acute coronary syndromes. *Circulation.* 2005;112(3):341–9.
- Steffel J, Latini RA, Akhmedov A, Zimmermann D, Zimmerling P, Luscher TF, et al. Rapamycin, but not FK-506, increases endothelial tissue factor expression: implications for drug-eluting stent design. *Circulation.* 2005;112(13):2002–11.
- Steffel J, Luscher TF, Tanner FC. Tissue factor in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2006;113(5):722–31.
- Breitenstein A, Sluka SH, Akhmedov A, Stivala S, Steffel J, Camici GG, et al. Dronedarone reduces arterial thrombus formation. *Basic Res Cardiol.* 2012;107(6):302.
- Breitenstein A, Stampfli SF, Camici GG, Akhmedov A, Ha HR, Follath F, et al. Amiodarone inhibits arterial thrombus formation and tissue factor translation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(12):2231–8.
- Breitenstein A, Tanner FC, Luscher TF. Tissue factor and cardiovascular disease: quo vadis? *Circ J.* 2010;74(1):3–12.