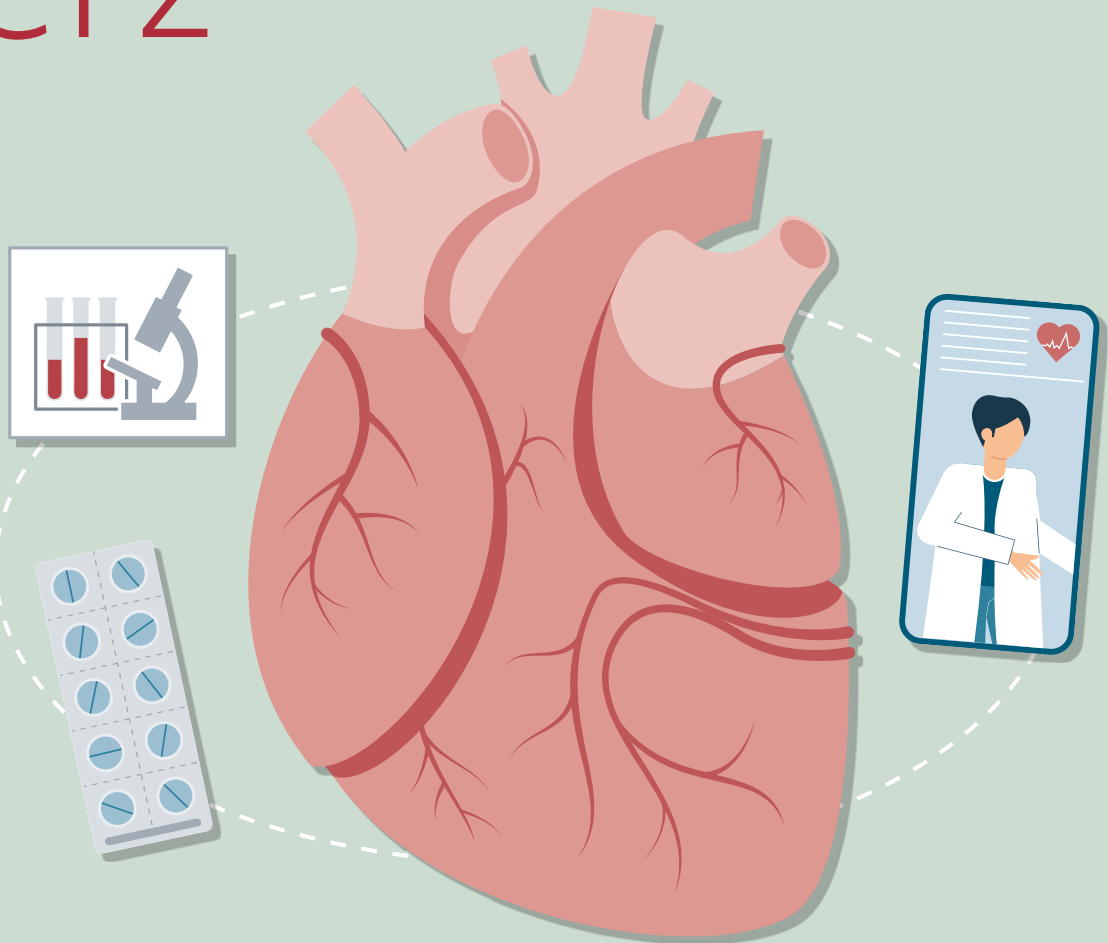


WISSEN KOMPAKT ERKLÄRT

Das schwache Herz



Gut fürs Herz.

Deutsche
Herzstiftung



Neues aus der Forschung

Prof. Dr. med. Tibor Kempf und Prof. Dr. med. Johann Bauersachs,
Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover

Forschung hat in den letzten Jahren und Jahrzehnten große Fortschritte in der Behandlung der Herzschwäche ermöglicht. So ist es kein Wunder, dass sich hohe Erwartungen auf die heutige Forschung richten – in der Hoffnung, dass es ihr gelingt, die Probleme, die immer noch mit der Herzschwäche verbunden sind, in der Zukunft nach und nach zu lösen.

Zentrale Säule der Herzschwächetherapie ist die Behandlung mit Medikamenten. Hier führt die Herzkreislauf-Forschung zu neuen Entwicklungen und Therapieansätzen. Es wird zunehmend bedeutsam, individuelle Therapieentscheidungen anhand spezifischer Erkrankungsmerkmale zu treffen (**personalisierte Medizin**). In dieser Übersicht weisen wir auf zentrale Aspekte der Forschung hin und geben aktuelle Beispiele aus dem breiten Spektrum der experimentellen und der patientennahen klinischen Herzschwächeforschung der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH).

Personalisierte Therapie

Trotz ähnlicher Symptome wie Leistungsschwäche, Luftnot und Flüssigkeitseinlagerungen können sich der jeweilige Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf Medikamente zwischen Patienten deutlich unterscheiden. Daher bedarf es einer genaueren bzw. individuelleren Beschreibung der Erkrankung, um eine maßgeschneiderte Therapie einzuleiten.

Dieser Ansatz ist vielversprechend, aber noch nicht wirklich etabliert.

Die für die Therapie wichtigste Einteilung der Herzschwäche erfolgt derzeit durch die echokardiographische Beurteilung der linken Herzkammer anhand einer reduzierten, einer mäßig reduzierten oder einer erhaltenen Auswurffraktion (**linksventrikuläre Ejektionsfraktion**, kurz LVEF). Bei erhaltener Auswurffraktion sind weitere Faktoren im Echokardiogramm, z. B. die Steifheit der Herzwände, zu bestimmen.

Die Herzschwäche mit erhaltener Pumpleistung ist schwierig zu behandeln. Die Gruppe der Patienten mit mäßig reduzierter Auswurffraktion (auch HFmrEF genannt) wurde erstmalig in den europäischen Herzschwäche-Leitlinien von 2016 definiert. Sie umfasst eine große Gruppe von Patienten, die bis dahin einer unscharfen Grauzone zugeordnet waren. Auch wenn viele Fragen zu dieser Patientengruppe nicht abschließend geklärt sind, so wissen wir, dass diese Patienten ebenfalls von Medikamenten profitieren, die bei Patienten mit reduzierter Auswurffraktion wirksam sind.

In Zukunft werden wir die Herzschwäche bei unseren Patienten detaillierter beschreiben, um daraus Therapieansätze abzuleiten, so wie es beispielsweise in der molekularen Untersuchung von Tumoren in der Onkologie heute bereits Standard ist. Für eine genauere Beschreibung der Herzschwäche können Biomarker genutzt werden, die allein oder in Kombination auf zugrunde liegende Störungen hinweisen.

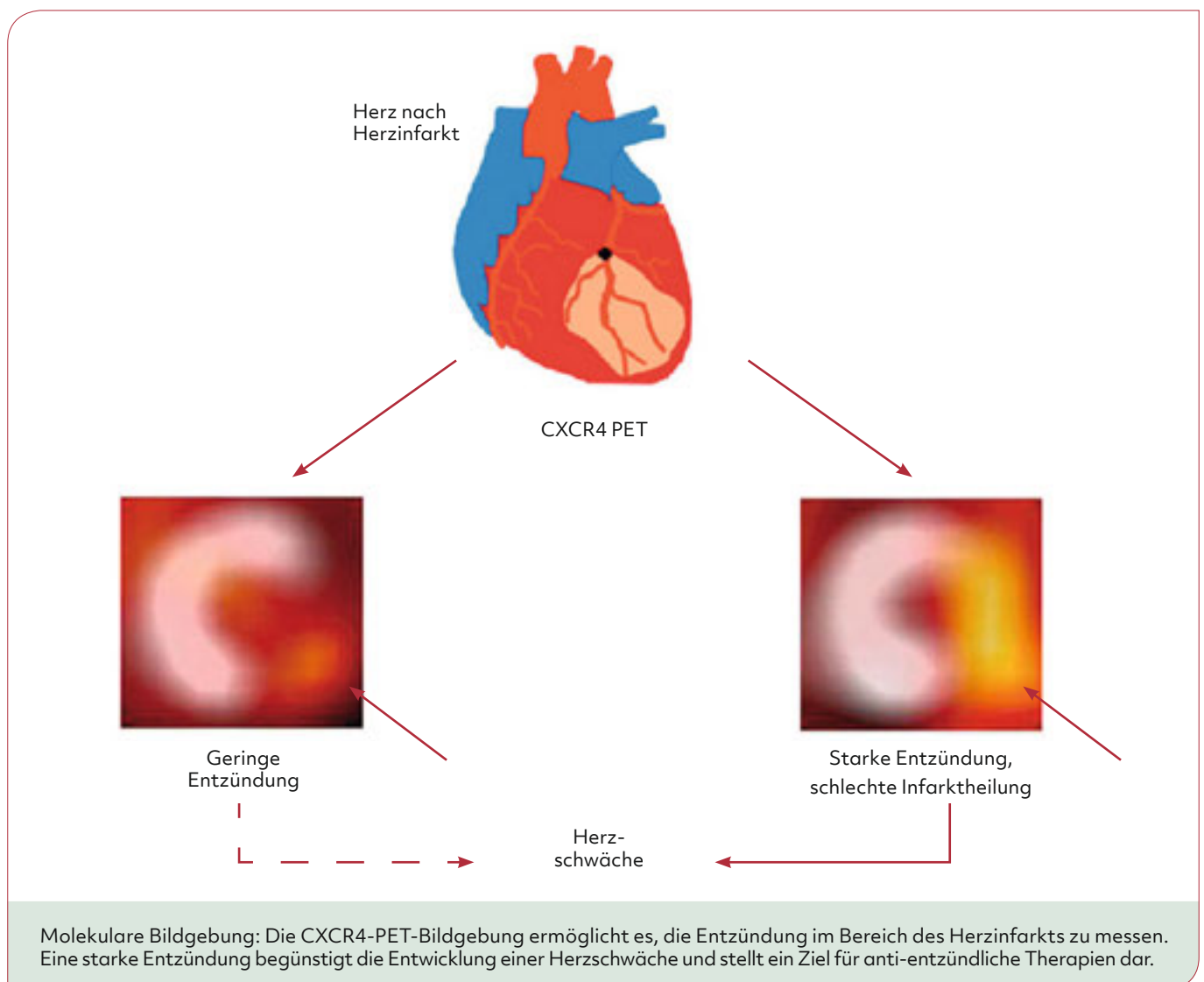
Die Bildgebung kann Hinweise auf die Ursache und den Krankheitsverlauf einer Herzschwäche geben sowie Zielstrukturen einer Therapie identifizieren. Darüber hinaus sind zahlreiche weitere Ansätze wie Genetik oder Einzelzellanalysen interessant, um die zugrunde liegenden Erkrankungsmechanismen beim einzelnen Patienten besser zu verstehen.

Biomarker GDF-15

Biomarker sind biologische Merkmale wie beispielsweise Eiweiße im Blut, die quantitativ gemessen werden können und einen Hinweis auf Erkrankungsprozesse im Körper geben. Die bekanntesten Biomarker bei Herzschwäche sind das BNP (**B-Typ-natriuretisches Peptid**) und das NT-proBNP (dessen **Signalpeptid**).

Diese helfen bei der Diagnosestellung einer Herzschwäche, geben Hinweise auf das Risiko und den Verlauf.

Wir möchten die Erforschung und Entwicklung eines Biomarkers für Herzschwäche kurz am Beispiel des Biomarkers **Growth-Differentiation Factor-15** (GDF-15) darstellen. Prof. Wollert und Prof. Kempf (MHH) haben vor 15 Jahren nach stressinduzierten Genen in Herzmuskelzellen gefahndet und sind dabei auf GDF-15 gestoßen. Es handelt sich um ein **Zytokin**, das der gesunde Organismus nur in geringen Mengen produziert. Durch unterschiedliche Stressoren wird dessen Produktion massiv erhöht. Dazu gehören z.B. oxidativer Stress, Mangel durchblutung (**Ischämie**) oder vermehrte mechanische Beanspruchung. Im Gegensatz zum etablierten herzspezifischen BNP/



NT-proBNP wird GDF-15 nicht nur von Herzmuskelzellen, sondern auch von anderen Zelltypen unter Stress produziert. Beispielsweise bilden Entzündungszellen und Gefäßzellen GDF-15 und es lässt sich in der arteriosklerotischen Plaque nachweisen.

Entzündung und oxidativer Stress spielen bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine zentrale Rolle. Wir sind davon ausgegangen, dass die GDF-15-Spiegel im Blut von Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöht sind und Einblicke in Krankheitsprozesse ermöglichen. Patienten mit unterschiedlichen Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Herzinfarkt, Herzschwäche und Vorhofflimmern haben erhöhte GDF-15-Spiegel im Blut. Die Konzentration geht dabei einher mit der Schwere der Erkrankung, wie etwa mit dem Grad der Einschränkung der Leistungsfähigkeit des Herzens. Damit war gezeigt, dass der GDF-15-Spiegel krankhafte Veränderungen im Herzen widerspiegelt. Beim Herzinfarkt und bei Herzschwäche liefert GDF-15 zusätzliche Informationen über den Erkrankungsverlauf, die für die Betreuung dieser Patienten hilfreich sein können.

Außerdem gibt der Marker Hinweise auf das Blutungsrisiko. Mittlerweile ist GDF-15 kommerziell verfügbar, und der Marker wird in den Leitlinien für die Abschätzung des Blutungsrisikos erwähnt.

Ein Biomarker ist immer dann hilfreich, wenn er die Diagnostik verbessert oder bei einer Therapieentscheidung unterstützt. Dies ist aber bislang nur für sehr wenige Biomarker belegt.

Molekulare Bildgebung

Durch eine Bildgebung mit Echokardiographie, Computertomographie (CT), Kernspintomographie (MRT) und/oder Positronenemissionstomographie (PET) können Krankheitsprozesse sichtbar gemacht werden. Sie erlauben die Darstellung und Quantifizierung der Kontraktion, Durchblutung und Vitalität des Herzens. Durch eine direkte Markierung von Zellen oder Medikamenten kann deren Verteilung im Körper und deren Wechselwirkung mit den Zielorganen dargestellt werden. Darüber hinaus rücken Entzündung

und Fibrose (krankhafte Vermehrung des Bindegewebes) bei Herzschwäche zunehmend in den Vordergrund neuer gezielter therapeutischer Ansätze.

Hier ergeben sich mit der molekularen Bildgebung neue diagnostische Möglichkeiten. Die PET ermöglicht die Visualisierung biologischer Zielstrukturen wie Zellen, Rezeptoren und Eiweiße.

Hier ein Beispiel zum Nutzen der molekularen PET-Bildgebung: Patienten, die einen Herzinfarkt überleben, haben ein erhöhtes Risiko für Herzschwäche. Doch es gibt individuelle Unterschiede, so können Patienten mit einem vergleichbaren Herzschaden kurz nach Infarkt einen unterschiedlichen Krankheitsverlauf nehmen. Während sich der eine Patient komplett erholt, kommt es bei einem anderen zu ungünstigen Umbauvorgängen des infarktgeschädigten Herzens mit zunehmender Herzschwäche. Das durch den Infarkt geschädigte Herzmuskelgewebe wird in einer Entzündungsreaktion abgebaut und nach und nach durch eine Narbe ersetzt. Laborstudien zeigen, dass eine überschießende oder verlängerte Entzündungsreaktion für die Infarktheilung ungünstig ist.

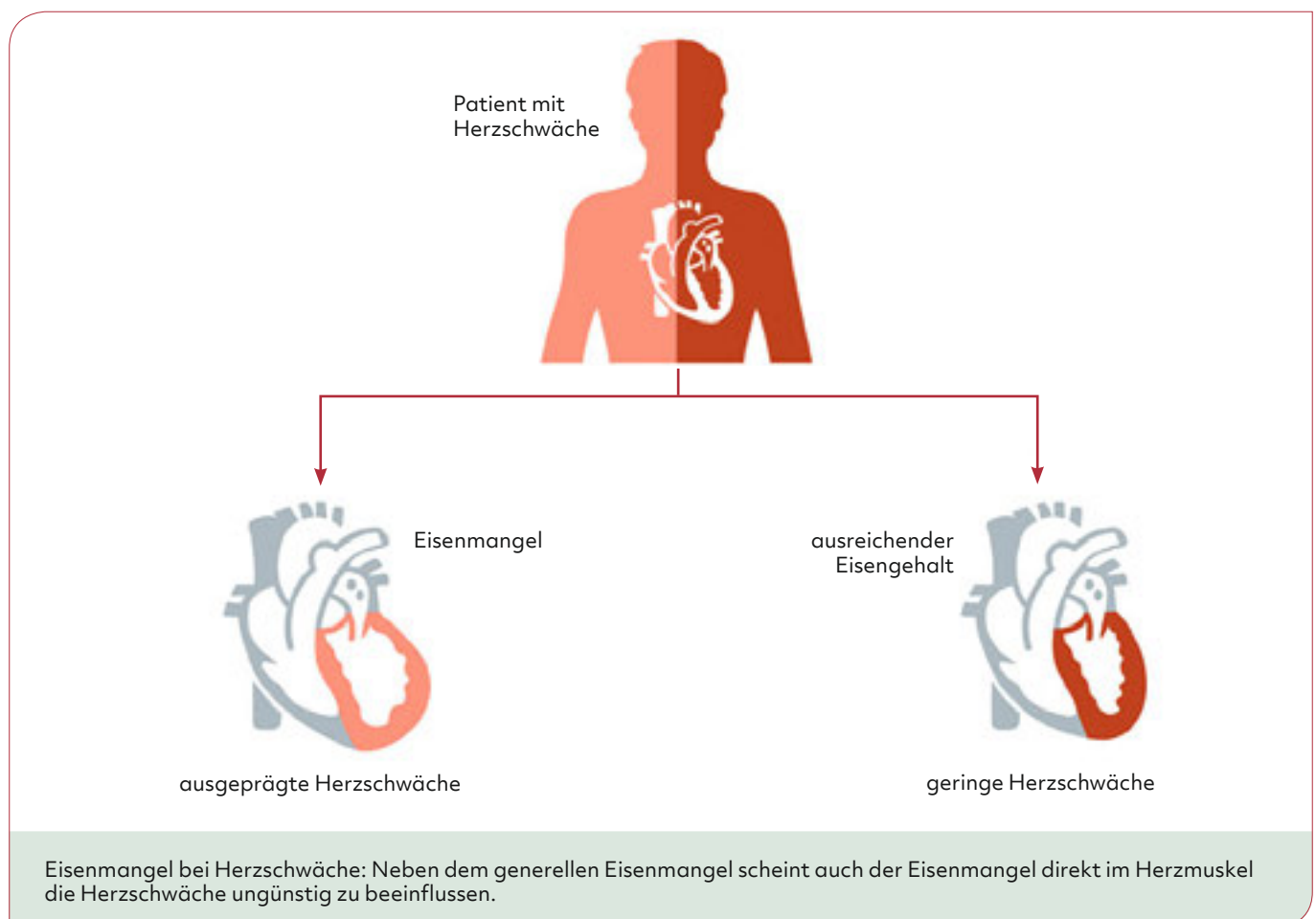
Es ist bislang nicht gelungen, Patienten mit einer überschießenden oder verlängerten Entzündungsreaktion herauszufinden. Die PET-Bildgebung kann mit einem spezifischen Marker, dem ⁶⁸Ga-Pentixafor, das Oberflächenmolekül CXCR4 (CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4) von Entzündungszellen sichtbar machen. Mit dieser Technik können Entzündungsvorgänge im Herzen dargestellt werden. Untersuchungen der Nuklearmediziner (Prof. Bengel, MHH) im Herzinfarkt-Modell haben gezeigt, dass ein gesteigertes CXCR4-Signal (d. h. mehr Entzündung) früh nach Infarkt eine spätere Verschlechterung der Herzfunktion voraussagen kann (Abb. S. 147). Gleichzeitig ist CXCR4 eine therapeutische Zielstruktur und kann gezielt blockiert werden, dieses führt zu einer besseren Infarktheilung und Herzfunktion. Somit könnte die CXCR4-PET-Bildgebung zukünftig genutzt werden, um Patienten mit (zu) starker Entzündung im infarktgeschädigten Herzen für eine anti-entzündliche Therapie zu identifizieren, damit die Infarktheilung verbessert werden kann.

Eine spezielle Ursache der Herzschwäche – die peripartale Kardiomyopathie

Die peripartale Kardiomyopathie (PPCM) ist eine seltene, potenziell bedrohliche Herzerkrankung, die gegen Ende der Schwangerschaft oder in den Folge Monaten nach Entbindung auftritt. Die Symptome der PPCM sind nicht selten unspezifisch oder werden als Erschöpfung in bzw. nach Schwangerschaft und Geburt fehlgedeutet. Bei Verdacht auf eine mit der Schwangerschaft verbundene Herzerkrankung ist daher eine umgehende kardiologische Abklärung notwendig. Basierend auf Forschungsergebnissen von Professorin Hilfiger-Kleiner und Prof. Bauersachs konnten grundlegende Krankheitsmechanismen aufgeklärt und darauf basierend kausale Therapien etabliert werden. So wurde gezeigt, dass das Stillhormon Prolaktin bei der Erkrankung eine zentrale Rolle spielt. Bei oxidativem Stress wird Prolaktin durch körpereigene Enzyme aufgespalten, u. a. in ein Spaltprodukt, das Vasoinhibin

(auch 16kD-Prolaktin) genannt wird. Dieses giftige Spaltprodukt schädigt die Gefäßwand- und Herzmuskelzellen, sodass sich die Herzleistung verschlechtert. Aus der Beobachtung des giftigen Effekts des Prolaktinspaltprodukts wurde eine spezifische Therapie für die PPCM abgeleitet und zunächst in Laborversuchen erprobt. Diese Therapie zeigte auch in Studien an Patientinnen positive Effekte auf den Verlauf der PPCM. Deshalb wird bei PPCM-Patientinnen die Behandlung mit dem Medikament Bromocriptin zusätzlich zu den Herzschwäche-Medikamenten empfohlen. Dadurch wird die Freisetzung von Prolaktin gehemmt und dessen Spaltung in das giftige Fragment verhindert.

Generell ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Hebammen, Pränatal- und Geburtsmedizinern, Neonatologen, Allgemeinmedizinern sowie Kardiologen nötig, um Mütter mit einer PPCM frühzeitig zu erkennen und optimal zu behandeln.



Herzglykoside erneut auf dem Prüfstand

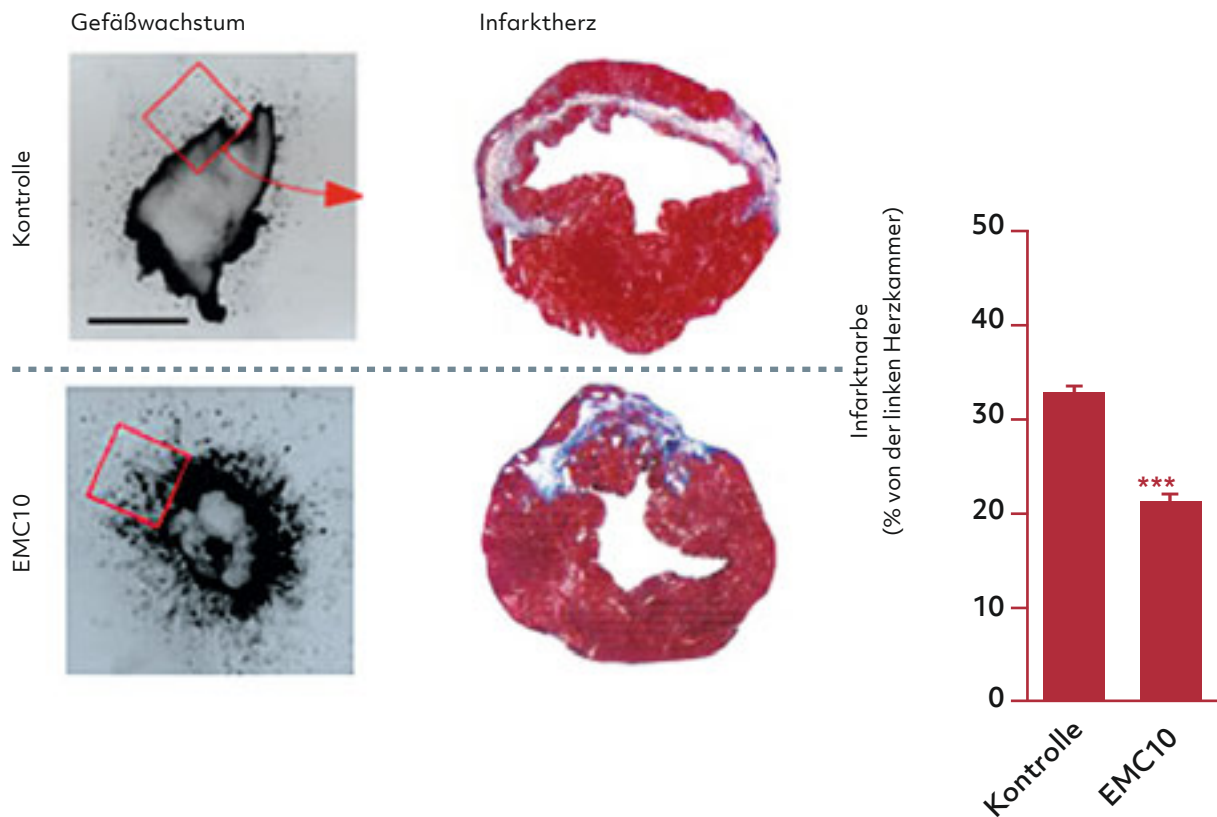
Digitalis ist vermutlich die älteste herzwirksame Substanz, die in der Praxis eingesetzt wird. Viele Patienten berichten über eine Besserung ihrer Beschwerden unter dieser Therapie. Trotz des langjährigen Einsatzes von Herzglykosiden bei chronischer Herzschwäche ist unklar, welche Effekte Herzglykoside zusätzlich zu modernen Medikamenten haben.

In den letzten Jahren haben einige Analysen von Studien Zweifel an der Sicherheit der Herzglykoside geweckt. Die einzige wissenschaftliche Studie (prospektiv, randomisiert) mit dem Herzglykosid **Digoxin** bei chronischer Herzschwäche wurde vor über 20 Jahren durchgeführt. Sie zeigte, dass Patienten mit Digoxin seltener wegen Herzschwäche im Krankenhaus behandelt werden mussten. Deshalb untersucht die laufende

DIGIT-HF-Studie (www.digit-hf.de), die vom **Bundesministerium für Bildung und Forschung** gefördert wird, den Nutzen und die Sicherheit einer Therapie mit dem Herzglykosid Digitoxin bei Patienten mit fortgeschrittener Herzschwäche. Die Studie läuft erfolgreich, bereits über 1150 Patienten nehmen an ihr teil.

Eisenmangel verschlimmert Herzschwäche

Menschen mit Herzschwäche leiden häufig an einem Eisenmangel. Defizite dieses lebenswichtigen Spurenelements erhöhen das Risiko für ein schweres, oft tödliches Herzversagen. Das gilt auch, wenn sich noch keine Blutarmut infolge des Eisenmangels ausgebildet hat. Wenn mit Eisen behandelt wird, fühlen sich die Patienten besser, sind belastbarer, müssen seltener ins Krankenhaus und leben womöglich länger.



Proteintherapie mit EMC10: Das Protein EMC10 fördert die Aussprossung von Gefäßen aus einem Stück Herzmuskel (links). Eine Therapie mit EMC10 resultiert in einer besseren Infarktheilung mit kleinerer Narbe (rechts).

Unklar war lange, weshalb leere Eisenspeicher den Patienten so erheblich schaden.

Im schwachen Herzen ist der Eisengehalt um ca. 30% reduziert. Um herauszufinden, wie der Eisenmangel die Herzleistung beeinflusst, wurde in einem Tiermodell Eisenmangel nur in Herzmuskelzellen erzeugt. In der Folge entwickelten diese Tiere einen Eisenmangel im Herzen, nicht jedoch im Blut und in anderen Organen. Unter Ruhebedingungen merkte man den Tieren nichts an, doch bei körperlicher Belastung konnten ihre Herzen die Pumpleistung nicht steigern. Nach einem Herzinfarkt entwickelten die Tiere eine ausgeprägte Herzschwäche. Ursache war eine zu geringe Energieproduktion in den Mitochondrien, den **Kraftwerken** der Zellen. Eine Behandlung mit Eisen füllte die Eisenspeicher im Herzen auf, die Herzmuskelzellen produzierten wieder ausreichend Energie, und die Herzleistung normalisierte sich.

Neben dem Eisenmangel im Herzen trägt auch ein zu geringer Eisengehalt in der Skelettmuskulatur zu der Leistungseinschränkung bei. Wichtig ist, dass der Eisenmangel bei Herzschwächepatienten erkannt und ein Eisendefizit ausgeglichen wird. Für Patienten mit Herzschwäche und Eisenmangel sind Eiseninfusionen zur Verbesserung der Beschwerden bereits zugelassen und empfohlen (s. S. 37 ff.). Interessant ist unsere aktuelle Beobachtung, dass sich die Eisenkonzentration im Herzen, die in kleinen Herzmuskelbiopsien gewonnen im Herzkatheterlabor gemessen wurde, nicht in den Laborbefunden des Eisenstoffwechsels widerspiegelt. Es kann also ein Eisenmangel im Herzen vorliegen, der mit den Laboranalysen nicht erkannt wird. Dieser Eisenmangel im Herzen ist mit einer erhöhten Erkrankungsschwere verbunden (Abb. S. 149). In Laborexperimenten sehen wir, dass dieses anscheinend an einer Fehlsteuerung des Eisenstoffwechsels im schwachen Herzen liegt. Diese Beobachtungen zeigen neue diagnostische Herausforderungen und therapeutische Ansätze auf, die erforscht werden sollten, um Herzschwächepatienten mit Eisenmangel im Herzen zu erkennen und einer Eisentherapie zuzuführen.

Innovativer Herzmuskeleratz

Patienten mit akutem und fortgeschrittenem Herzversagen kann durch den Einsatz hochspezialisierter Medizintechnik, wie beispielsweise außerhalb des Körpers positionierter Herzpumpen oder implantierbarer Unterstützungssysteme, geholfen werden. Diese technischen Systeme entlasten vorübergehend oder dauerhaft das Herz, unterstützen die Pumpleistung und gewähren Zeit für eine Reparatur des Herzens (s. S. 98 ff.). Allerdings weisen diese Verfahren auch Risiken und Nebenwirkungen auf, wie beispielsweise Blutungen, Schlaganfälle und Infektionen. Deshalb möchten wir über ein von Professorin Gruh (MHH) koordiniertes Forschungsvorhaben mit dem Namen **3D-Heart-2B** berichten, das unlängst den ersten Preis im Innovationswettbewerb **Organersatz aus dem Labor** des **Bundesministeriums für Bildung und Forschung** gewonnen hat.

In diesem Forschungsvorhaben wollen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler um Prof. Haverich (MHH) einen Herzmuskeleratz als biologisches Herzunterstützungssystem entwickeln. Mithilfe von induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) aus genetisch umprogrammierten humanen Gewebezellen können Herzmuskelzellen hergestellt werden. Diese sollen den Grundbaustein für eine röhrenförmige Herzprothese bilden. Der Organersatz könnte als Einkammer-Herz-Implantat Patienten mit angeborenen Herzfehlern helfen, denen erblich bedingt eine Herzkammer fehlt. Ein solches System stellt einen weiteren Schritt auf dem herausfordernden Weg zu Ersatzorganen aus dem Labor dar.

Reparatur durch Proteintherapie

Allein durch technische Systeme ist eine anhaltende Erholung der Herzleistung oft nicht zu erzielen. Hier können neue proteinbasierte, zelluläre oder wirkstoffbasierte Therapien bei Herzversagen helfen. Das Team um Prof. Wollert (MHH) hat beispielsweise einen bislang unbekanntem Wachstumsfaktor in

Knochenmarkzellen von Herzinfarktpatienten entdeckt. Sie isolierten das Protein **Endoplasmic Reticulum Membrane Protein Subunit 10** (EMC10), das von Knochenmarkzellen nach Herzinfarkt in den Infarktbereich transportiert wird.

Die Funktion von EMC10 war bislang völlig unbekannt. Bei Patienten war die Konzentration des Proteins nach Herzinfarkt im Blut erhöht. Im Tiermodell konnten die Wissenschaftler zeigen, dass EMC10 wichtig für das Wachstum von Gefäßen im Randbereich des Infarkts ist. Wurde kein EMC10 ausgeschüttet, entstanden große Infarkte, die nachfolgend häufig zu Herzschwäche führten. Eine Therapie mit EMC10 für einen kurzen Zeitraum nach Infarkt hingegen führte zu einer verbesserten Durchblutung des Infarkttrandbereichs und hatte günstige Effekte auf die Herzleistung (Abb. S. 150). Das ist ein neuer Therapieansatz zur Förderung der Wundheilung nach Herzinfarkt. In den ersten Tagen nach einem großen Herzinfarkt könnte das Protein EMC10 mit einer Minipumpe unter der Haut abgegeben werden und damit die Heilung des Herzens nach einem Infarkt verbessern. Um diese Therapie aus dem Labor zu den Patienten zu bringen, ist jedoch noch viel Forschungsarbeit erforderlich.

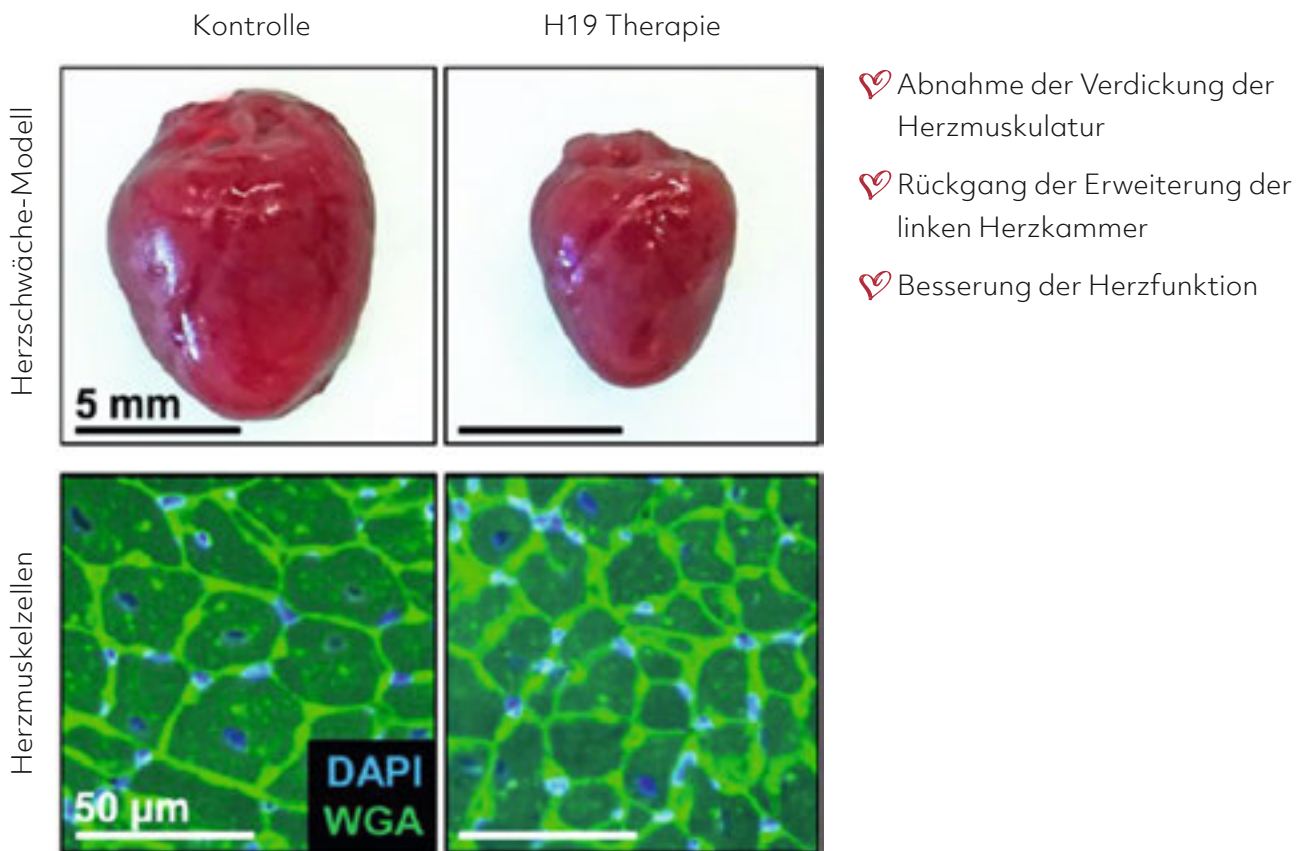
Reparatur durch Ribonukleinsäure-basierte Therapien

Neue Therapiemöglichkeiten ergeben sich durch Medikamente, die auf der Ebene der Ribonukleinsäuren (RNA) wirken. Die RNA ist ein Informationsträger. Sie gibt die genetischen Informationen der Erbsubstanz (DNA) für die Proteinsynthese weiter. Ohne RNA könnten die Zellen keine Proteine aufbau-

en. Diesen biologischen Prozess nutzt die Therapie mit **small-interfering (si)RNAs**. Die siRNA greift auf der Ebene der RNAs in krankhafte Prozesse ein und blockiert die Bildung krankheitsverursachender Proteine. Die kleinen RNA-Stücke werden als Medikament gespritzt und gelangen über die Blutbahn in die Zellen. Dieses Verfahren wurde bereits erfolgreich eingesetzt, um Fettstoffwechselstörungen zu therapieren. Zukünftig könnte siRNA genutzt werden, um Krankheitsprozesse im Herzen zu verändern.

Eine weitere Möglichkeit ist der therapeutische Einsatz von nicht-kodierender RNA (ncRNA). Lange Zeit wurde ncRNA als **Müll** in der Zelle angesehen. Ihre Bedeutung ist erst seit einigen Jahren bekannt. Beachtlich ist, dass ca. 98% der menschlichen DNA nicht für Proteine kodiert, aber ein breites Spektrum von ncRNA produziert. Die ncRNA wirken auf ein Netzwerk von Genen und steuern darüber die Entwicklung, Vermehrung und Funktion von Zellen und Organen. Es wurden zahlreiche ncRNA identifiziert, die Reparatur- und Umbauvorgänge im Herzen steuern und Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf einer Herzschwäche nehmen.

Es ist möglich, krank machende ncRNA mit Hemmstoffen auszuschalten, andererseits können ncRNA mit günstigen Eigenschaften therapeutisch genutzt werden. Ein aktuelles Beispiel aus der Arbeitsgruppe von Prof. Thum und Dr. Bär (MHH) zeigt, wie die ncRNA **H19** genutzt werden kann, um die krankhaften Umbauvorgänge im schwachen Herzen zu beeinflussen. In einem Herzschwäche-Modell im Labor und in Patientengewebe beobachteten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, dass die ncRNA **H19** im schwachen Herzen stark vermindert ist. In dem Herzschwäche-Modell im Labor zeigte sich, dass ein komplettes Fehlen von **H19** zu einer



ncRNA-Therapie mit H19: H19 verbessert die Funktion des herzinsuffizienten Herzens und reduziert ungünstige Verdickung der Herzmuskelzellen (Hypertrophie).

schlimmeren Herzschwäche führte, während eine therapeutische Erhöhung der **H19**-Spiegel im Herzen die Herzleistung verbesserte (Abb. oben). Auch den Mechanismus klärten sie auf: **H19** kontrolliert einen Faktor im Herzen, der mit dem Chromatin (DNA-Protein-Komplex) interagiert und die Aktivität wichtiger Herzschwächegene verändert. Die **H19**-Therapie war sowohl in der Vorbeugung als auch bei bestehender Herzschwäche erfolgreich. Auf diesen Ergebnissen aufbauend, will Prof. Thum eine **H19**-Therapie für Patienten mit Herzschwäche entwickeln.

Zusammenfassung

Die Therapie der Herzschwäche ist ein zentrales Anliegen der Herz- und Kreislaufforschung. Aufgrund der zunehmenden Zahl von Betroffenen ist offensichtlich, dass hierfür erhebliche Anstrengungen notwendig sind. Diese Herausforderung haben Klinik und Wissenschaft angenommen, doch ist eine deutlich bessere Förderung der Herzforschung notwendig. Es gibt Erfolge und noch mehr vielversprechende Innovationen.

Informieren + Vorbeugen + Forschung fördern = Deutsche Herzstiftung e. V.

Als unabhängige Patientenorganisation vertreten wir die Interessen der Herzpatienten. Wir klären über Herzkrankheiten auf und fördern die patientennahe Forschung. Mit unseren fundierten und für jedermann verständlichen Informationen bauen wir eine Brücke zwischen Herzpatienten, Angehörigen und Ärzten.

Werden Sie Mitglied!

Profitieren Sie von unserem umfangreichen Service-Angebot:

www.herzstiftung.de/aufnahmeantrag

Bitte unterstützen Sie Herzforschung, Aufklärung und Prävention!

Spendenkonto: Frankfurter Volksbank

IBAN DE 97 5019 0000 0000 1010 10

BIC FFVBDEFFXXX



Deutsche Herzstiftung e. V.

Bockenheimer Landstraße 94–96

60323 Frankfurt am Main

Telefon 069 955128-0

Fax 069 955128-313



info@herzstiftung.de

www.herzstiftung.de

