

Forschen für die Medizin von morgen

Nur durch eine patientennahe, kontinuierliche und breit gefächerte Forschung kann es uns gelingen, die Lebenssituation von Millionen Herzpatienten in Deutschland weiter zu verbessern. Den Mitgliedsbeiträgen und Spenden ist es zu verdanken, dass die Deutsche Herzstiftung die Herzforschung erheblich fördern konnte.

Dabei wurde Wert darauf gelegt, dass die Forschungsprojekte patientennah sind, d. h. dass sie in Zukunft für die Diagnostik und Therapie Bedeutung erlangen. Zwei Forschungsprojekte, die Wissenschaftspreise erhielten, der Wilhelm P. Winterstein-Preis und das Rusche-Forschungsprojekt, zeigen das beispielhaft.

Gemeinsam mit der Deutschen Stiftung für Herzforschung, Tochterorganisation der Deutschen Herzstiftung, konnten im vergangenen Jahr 18 innovative Forschungsprojekte gefördert werden, davon 10 aus der Kardiologie, 4 aus der Herzchirurgie, 1 aus der Kinderkardiologie und 3 aus anderen Fachbereichen.

Schlaganfallrisiko durch Vorhofflimmern: neue Biomarker

Wilhelm P. Winterstein-Preis 2015

Vorhofflimmern ist mit ca. 1,8 Mio. Betroffenen in Deutschland die häufigste Herzrhythmus-

Der Wilhelm P. Winterstein-Preis der Deutschen Herzstiftung wird alljährlich für eine wissenschaftlich herausragende Arbeit auf dem Gebiet der Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bevorzugt aus einem patientennahen Forschungsbereich, vergeben. Wilhelm P. und Ursula Winterstein sind seit fast 20 Jahren die Stifter dieses Wissenschaftspreises, der jedes Jahr auf der Mitgliederversammlung der Deutschen Herzstiftung verliehen wird.

störung und wegen der Neigung zur Blutgerinnselbildung in der linken Herzvorkammer eine der Hauptursachen für den Schlaganfall mit ca. 30 000 Schlaganfällen pro Jahr (Infos: www.herzstiftung.de/gerinnungshemmer). „Das Interesse der Forschung an noch zuverlässigeren Messmethoden zur Bewertung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmerpatienten ist deshalb enorm, um das Schlaganfallrisiko für die Betroffenen noch wirksamer zu verringern, aber auch um den Patienten eine womöglich unnötige gerinnungshemmende Therapie zu ersparen“, betont Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Vorstandsvorsitzender der Deutschen Herzstiftung.

In Risiko-Scores wie dem CHA₂DS₂-VASc-Score werden die Risikofaktoren dargestellt, von denen die Schlaganfallgefährdung für den einzelnen Patienten abhängt; Risikofaktoren sind u. a. Herzschwäche, Bluthochdruck, Alter über 75 Jahre, Gefäßerkrankungen, Diabetes, Schlaganfall und TIA in der Vorgeschichte.

Neue Forschungsergebnisse einer Arbeit von Dr. med. Christian Pflücke und Kollegen am Herzzentrum Dresden – Universitätsklinik deuten jetzt auf ein möglicherweise noch zuverlässigeres, auf zwei Biomarkern basierendes Verfahren zur Bestimmung des individuellen Schlaganfallrisikos von Vorhofflimmerpatienten hin. Die Forschungsarbeit wurde 2015 mit dem Wilhelm P. Winterstein-Preis der Deutschen Herzstiftung (Dotation: 10 000 Euro) ausgezeichnet und im renommierten Fachjournal *Clinical Research in Cardiology* publiziert.*

Die Dresdner Forscher haben zwei Biomarker identifiziert, die vermehrt im Blutserum von

* Pfluecke, C. et al., *Monocyte-platelet aggregates and CD11b expression as markers for thrombogenicity in atrial fibrillation* in: Clin Res Cardiol 2015.



Der Winterstein-Preisträger und sein Team (v.l.n.r.): Lina Plichta, Sandy Wydra, Dr. med. Christian Pflücke, Dr. rer. nat. David Poitz, Peggy Barthel, Daniel Tarnowski.

Patienten vorkommen, bei denen mit Herzultraschall ein Blutgerinnsel im Herzvorhof festgestellt wurde: Monozyten-Plättchen-Aggregate (MPA) als Marker für eine erhöhte Plättchenaktivität und CD11b als Marker für eine gesteigerte Entzündungsaktivität. In der Studie sind 27 Patienten, bei denen ein Blutgerinnsel im linken Vorhof entdeckt werden konnte, mit 80 weiteren Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern, jedoch ohne Blutgerinnsel verglichen worden. „Der Gehalt von MPAs und CD11b war gerade bei den Patienten mit nachgewiesenem Blutgerinnsel im linken Herzvorhof deutlich erhöht. Damit erscheinen beide Marker sehr gut für die Risikobewertung und zielgenauere Therapie von Vorhofflimmerpatienten mit dem Ziel, den Schlaganfall zu verhindern, geeignet“, erklärt Dr. Pflücke.

Weitere Studien in Planung

Der bei Patienten mit Vorhofflimmern und Blutgerinnseln in dieser Studie nachgewiesene erhöhte CD11b-Gehalt auf Monozyten und Granulozyten, die zur Familie der entzündungsfördernden weißen Blutzellen zählen, weist auf eine Schlüsselrolle von Entzündungsprozessen bei Vorhofflimmern und dessen Neigung zur Bildung von Blutgerinnseln hin. MPAs sind Marker für eine Plättchen- und Monozytenaktivierung. Sie stehen mit einer verminderten Flussgeschwindigkeit im linken Herzvorhof in Verbindung und zeigen dadurch die Bildung eines Blutgerinnsels an.



Dr. Rusche-Projektförderung (v. l. n. r.): Prof. Dr. Armin Welz, Präsident der DGTHG; Prof. Dr. Arno Diegeler, Sekretär im Vorstand der DGTHG; Dr. Mareike Barth, Rusche-Preisträgerin; Prof. Dr. Hellmut Oelert, Vorsitzender des Wiss. Beirats der DSHF.

Beide Marker dürften Ärzten, die sich in Abwägungssituationen für oder gegen eine Therapie mit Gerinnungshemmer befinden, mehr Sicherheit für ihre Entscheidung geben, weil das zugrundeliegende Messsystem zuverlässiger ist und für den Patienten eine individuelle Risikoabschätzung ermöglicht. „Mit Hilfe unserer Erkenntnisse könnten wir zur Entwicklung neuer entzündungshemmender Therapien bei Patienten mit Vorhofflimmern beitragen. Allerdings müssen noch weitere klinische Studien mit einer höheren Patientenzahl folgen. Weitere Studien sind in Planung.“

Michael Wichert

Aortenklappendegeneration: Welche Rolle spielt Diabetes?

Dr. Rusche-Forschungsprojekt auf dem Gebiet der Klappenchirurgie vergeben

Die degenerative Aortenklappenkrankung (DAE) zählt zu den häufigsten Diagnosen unter den Herzklappenkrankheiten. Jährlich werden in Deutschland über 56 000 Patienten wegen nicht-rheumatischer Aortenklappenkrankheiten in eine Klinik eingeliefert. Zu den DAE gehören unter anderem die Aortenklappeninsuffizienz (Undichtigkeit der Aortenklappe) und die

Aortenklappenstenose (Verengung der Aortenklappe). Risikofaktoren für diese Erkrankungen sind Alter, männliches Geschlecht, Rauchen, aber auch Übergewicht. Diabetes mellitus ist ein weiterer wichtiger Faktor, der mit der Entstehung der DAE in Verbindung steht. Die Zahl der Menschen in Deutschland, die an Diabetes erkranken, nimmt stetig zu und liegt bei ca. 4,6 Millionen.

Aufgrund des hohen Forschungsbedarfs zu den Mechanismen, die in Zusammenhang mit einer diabetischen Stoffwechsellage stehen und zu Zerfalls- und Veränderungsprozessen an der Aortenklappe führen, erhielt Dr. rer. nat. Mareike Barth von der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf die Dr. Rusche-Projektförderung der Deutschen Stiftung für Herzforschung (DSHF). Das Dr. Rusche-Forschungsprojekt widmet sich auf molekularer Ebene verstärkt den Zerfallsprozessen der Aortenklappe, die mit Diabetes in Verbindung stehen. Das Vorhaben mit dem Titel *Auswirkung von diabetischer Stoffwechsellage und Modulation der Extrazellulärmatrix bei der Entstehung und Progression der Aortenklappen-Degeneration* wird mit einem Betrag von 60 000 Euro für die Laufzeit von zwei Jahren gefördert. Dr. Barth nahm die Projektförderung auf der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK) in Leipzig entgegen.

„Das Dr. Rusche-Forschungsprojekt trägt zu einem besseren Verständnis der Wirkung von Diabetes mellitus bei Zerfalls- und Veränderungsprozessen der Aortenklappe bei. Neue Erkenntnisse sollen daraufhin in die Entwicklung wirksamerer Therapieverfahren für die Behandlung von Herzklappenerkrankungen münden“, betont Prof. Dr. med. Hellmut Oelert, Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats der DSHF. Solche Erkenntnisse sind auch der Düsseldorfer Forscherin zufolge von hoher Bedeutung für die Vorbeugung und Behandlung der Aortenklappenerkrankung. Ferner könnten Ergebnisse der Arbeit, die nicht nur



die Zerfallsprozesse der natürlichen Aortenklappe betreffen, sondern auch die der biologischen Klappenprothese, dazu führen, dass Aortenklappen-Ersatzmaterialien besser und länger haltbar werden.

Spezielle Moleküle wecken Forscherinteresse

Durch Studien ist belegt, dass ganz bestimmte Moleküle des Bindegewebes, speziell die Proteoglykane, bei Zerfallsprozessen der Aortenklappe eine besondere Rolle spielen. Diese Moleküle stehen auch mit Übergewicht und Diabetes in Verbindung. Aber nicht nur die körpereigenen Klappen, sondern auch biologische Aortenklappenprothesen sind von Abnutzungs- und Zerfallsprozessen betroffen. Auch hier weisen erste Studien auf eine Beteiligung der Proteoglykane hin. „Damit sind diese Moleküle vielversprechende Kandidaten bei der Suche nach Schlüssel-molekülen

im Zusammenspiel von Diabetes und Aortenklappenerkrankungen bzw. der Degeneration von biologischen Aortenklappenprothesen“, stellt Dr. Barth fest. Verschiedene Proteoglykane traten, wie Studien belegt haben, in unterschiedlich starkem Maße in den Herzklappen von Patienten auf, bei denen ein Aortenklappenersatz vorgenommen wurde. Der zeitliche Verlauf der Erkrankung, also ob sich die Klappenerkrankung noch im Früh- oder bereits im Endstadium befand, spielt für die Unterschiede im Vorkommen der Proteoglykane eine wichtige Rolle. Besonders waren Unterschiede zwischen Patienten mit bzw. ohne Diabetes zu erkennen.

Um diese Erkenntnisse zu vertiefen und die an diesen Vorgängen beteiligten Signalwege

aufzuklären, verfolgen Dr. Barth und die Doktorandin Jessica Selig ein mehrdimensionales Arbeitsprogramm, das die Erhebung patientenbasierter Daten als auch breit gefächerte Untersuchungen im Zellkulturmodell vorsieht. Hier werden im Reagenzglas die Bedingungen, die bei einem Diabetiker vorliegen, nachgestellt und beeinflusst, um das Zusammenspiel bestimmter Zielmoleküle zu untersuchen. So werden vor allem die Faktoren der Überzuckerung (Hyperglykämie) und der Insulinresistenz eine große Rolle spielen. Um von der Zelle auf die ganze Klappe schließen zu können, sollen darüber hinaus Untersuchungen an dreidimensionalen Gewebeverbänden erfolgen.

Dr. rer. nat. Mareike Barth/Wi.

Förderung der Herzforschung 2015

Medizinische Hochschule Hannover, *Myeloid-Derived Growth Factor und Infarktheilung bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt*, 2 Jahre, € 51 840.

Universitäres Herzzentrum Hamburg, *Prevention of bypass graft occlusion targeting the PDK2-pathway by DCA*, 1 Jahr, € 36 750.

Universitätsmedizin Mainz, *Rolle der Darmmikrobiota in der Pathogenese der Angiotensin-II-induzierten vaskulären Dysfunktion*, 1 Jahr, € 41 141.

Medizinische Hochschule Hannover, *Testung dezellularisierter Herzklappenmatrices im humanisierten Schweinemodell auf Immunogenität und Regeneration*, 1 Jahr, € 38 556.

Universitätsklinikum Münster, *PreVent-ARVC: pre-load-reducing therapy to prevent disease progression in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy – a randomized controlled trial*, 2 Jahre, € 60 148.

Universitätskliniken des Saarlandes, *Effekt einer erhöhten Aktivierung auf das RAGE/sRage-System in vivo und in vitro*, 1 Jahr, € 40 000.

Herzzentrum Leipzig, *Aktivierung prothrombotischer Mechanismen während einer Vorhofflimmerablation in Abhängigkeit von der Morphologie des Vorhofohrs*, 1 Jahr, € 40 000.

Ruhr-Universität Bochum, *Gq-Protein-vermittelte Signalwege und Hypertrophie in adulten Herzmuskelzellen*, 2 Jahre, € 60 600.

Universitätsklinikum Tübingen, *Die Rolle der Casein Kinase 2 (CK2) für die thrombozytäre Aktivierung und arterielle Thrombusbildung*, 1 Jahr, € 40 000.

Universitäres Herzzentrum Hamburg, *Untersuchung der Arrhythmie-Entwicklung und -Therapie in einem Mausmodell der hypertrophen Kardiomyopathie*, 2 Jahre, € 49 400.

Helmholtz-Institut der RWTH Aachen, *Perioperative Studie zur Eingrenzung der akuten Ausbildung des erworbenen von-Willebrand-Syndroms bei VAD-Patienten*, 1 Jahr € 50 000.

Deutsches Herzzentrum München, *Atemtraining bei Erwachsenen mit univentrikulärem Herzen nach palliativer TCPC-Operation*, 3 Jahre, € 44 059.

Universitätsklinikum Düsseldorf, *Rolle des oxidativen Stresses bei der Degeneration von kardiovaskulären Spenderprothesen und dezellularisierten Implantaten*, 2 Jahre, € 57 000.

Herzzentrum der Uniklinik Köln, *Auswirkungen der Entwicklung eines vorhofspezifischen Knockouts des Na⁺-Ca²⁺-Austauschers (NCX1) auf die spontane Erregungsbildung/-leitung vom embryonalen zum adulten Herzen*, 2 Jahre, € 59 920.

Universitätsmedizin Rostock, *In-vivo Monitoring des Effekts und der Wirkmechanismen kardialer Progenitorzellen zur Therapie des ischämischen Myokards*, 2 ½ Jahre, € 50 000.

Universitätsklinikum Regensburg, *Funktionelle Charakterisierung von Patienten-spezifischen Kardiomyozyten aus induzierten pluripotenten Stammzellen von ARVC Patienten*, 1 Jahr, € 40 000.

Universitätsklinikum Heidelberg, *Modulation of local cardiac myocyte β-adrenergic and systemic sympathetic tone with a synthetic miRNA against GRK2 for heart failure treatment*, 1 ½ Jahre, € 59 101.

Universitätsmedizin Mainz, *Differentielle Effekte unterschiedlicher Fluglärm-Muster mit vergleichbaren Dauerschallpegeln auf die Endothelfunktion bei Personen mit unterschiedlichem kardiovaskulärem Risiko*, 1 ½ Jahre, € 55 000.