

Forschen für die Medizin von morgen

Den Alterungsprozess bremsen Neues zur Therapie bei Herz- und Nierenschwäche Wilhelm P. Winterstein-Preis

Zwei Forschungsarbeiten auf Spitzenniveau: Neue, für die Herzmedizin innovative Erkenntnisse lieferten junge Wissenschaftler, die von der Herzstiftung mit dem Wilhelm P. Winterstein-Preis ausgezeichnet wurden. Der Kardiologe Dr. med. Christian Werner vom Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg/Saar forschte zur Wirkung von Ausdauersport und Krafttraining auf den Alterungsprozess. Dr. med. Hanna Fröhlich, Assistenzärztin in der Abteilung für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Heidelberg, untersuchte die medikamentöse Behandlung von Patienten mit kombinierter Herz- und Nierenschwäche.

Wie lässt sich der Alterungsprozess am besten bremsen?

Wer regelmäßig Ausdauersport wie Joggen betreibt, bremst den Alterungsprozess der Zellen und schützt sich so vor Herzinfarkt, Herzschwäche und anderen altersbedingten Krankheiten wie Diabetes. Dass mäßiger Ausdauersport und hochintensives Intervalltraining in dieser Hinsicht dem reinen Krafttraining deutlich überlegen sind, haben erstmals Dr. Werner und Kollegen in ihrer Arbeit belegt. „Die Studie liefert ein wichtiges Messverfahren zur genauen Bestimmung, wie effektiv eine spezielle Trainingsform auf die Zellalterung wirkt und so den Schutz vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöht. Ein großer Gewinn für die Vorbeugung von Herzkrankheiten“, würdigt Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Vorstandsvorsitzender der Herzstiftung, die Arbeit *Differentielle Effekte von Ausdauer-, Intervall- und Krafttraining auf die zelluläre Seneszenz*.

Zellalterung im Gefäßsystem

„Joggen und Intervalltraining sind dabei dem Krafttraining anscheinend deutlich überlegen. Allerdings verbessern alle Trainingsformen die körperliche Fitness“, betont Dr. Werner. Ausschlaggebend für diesen Befund sind die Aktivierung des Enzyms Telomerase durch das Ausdauertraining sowie die Steigerung telomererhaltender und -schützender Proteine (TRF2, POT1, Ku70) in den Blutzellen der Studienteilnehmer. Telomere befinden sich an den Enden der Chromosomen (Erbgutträger). Sie schützen die Erbinformation. Ein wesentliches Merkmal des Alterungsprozesses in der Zelle ist die Telomerverkürzung. Eine Steigerung der Telomeraseaktivität wirkt der Telomerverkürzung entgegen. Sie kann die Verkürzung verhindern oder gar eine Verlängerung bewirken.

Neuer Biomarker für Vorbeugungsprogramme

Eine Trainingsstudie zeigte die erhöhte Telomeraseaktivität bei mäßigem Ausdauertraining, intensivem Intervalltraining, aber nicht bei intensivem Krafttraining. 124 gesunde, nicht sportlich Aktive (30–60 Jahre) nahmen an der Studie teil. 89 Personen trainierten in drei unterschiedlichen Trainingsgruppen (Ausdauer, Intervall, Kraft) sechs Monate lang 3x45 Minuten pro Woche. Die Personen der Kontrollgruppe trainierten nicht. In den Trainingsgruppen war die Telomeraseaktivität höher als in der Kontrollgruppe, am höchsten war sie in der Ausdauertrainingsgruppe. Das Ausdauertraining bestand aus 45 Minuten Joggen (bei 60% der Herzfre-



Links: Prof. Oelert stellt Dr. Hanna Fröhlich, Universitätsklinikum Heidelberg, vor; die mit ihrer Arbeit zur Dosierung von ACE-Hemmern und Sartanen mit dem Wilhelm P. Winterstein-Preis 2016 ausgezeichnet wurde.

Unten: Der andere Preisträger des Winterstein-Preises 2016, Dr. Christian Werner, Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg/Saar, im Gespräch mit Ursula Winterstein und Prof. Oelert.



quenzreserve). Das Intervalltraining erfolgte im Wechsel aus vierminütigen hohen Belastungsphasen (Rennen bei 80–90% der Herzfrequenzreserve) und anschließender dreiminütiger Erholung bei niedriger Belastung (Rennen bei 65–70% der Herzfrequenzreserve). Nach einer Aufwärmphase wurde diese Abfolge viermal durchgeführt, am Ende erfolgte ein Auslaufen. Das Krafttraining umfasste ein Zirkeltraining mit acht Übungen an Geräten.

Die Telomeraseaktivität lässt sich messen. „Damit haben wir einen Biomarker, der es ermöglicht, Trainingsempfehlungen für gesunde Menschen (*Primärprävention*) und für Herzkrankte (*Sekundärprävention*) abzuleiten. Gesunde Menschen können sich durch regelmäßige Ausdauerbewegung vor Herzkrankheiten schützen. Dabei sollte Krafttraining ergänzend zu Ausdauertraining durchgeführt werden, nicht als Ersatz dafür.“ (wi)

Neue Erkenntnisse bei Herz- und Nierenschwäche

In der Therapie der Herzschwäche werden seit 25 Jahren standardmäßig ACE-Hemmer und Sartane (*Angiotensin-Rezeptorblocker*) eingesetzt. Gemäß den Leitlinien für die Behandlung werden für die Verbesserung der Herzfunktion der Patienten möglichst hohe Dosierungen in

der Therapie verabreicht. Bei Herzschwächepatienten, die zusätzlich an einer chronischen Einschränkung der Nierenfunktion leiden, verzichten Ärzte jedoch häufig auf eine höhere Dosierung der ACE-Hemmer und Sartane, weil sie eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion oder einen zu hohen Kaliumspiegel befürchten. „Wegen dieser Unsicherheit bezüglich der langfristigen Auswirkungen unterschiedlicher Dosierungen von ACE-Hemmern und Sartanen auf die Nierenfunktion bei Patienten mit kombinierter Herz- und Nierenschwäche möchten wir mit unserer Studie mehr Klarheit in diese Fragestellung bringen“, betont Dr. Hanna Fröhlich. In ihrer Studie *Long-term changes of renal function in relation to target dose and dose change of ACE inhibitors or ARBs in patients with heart failure and chronic stable kidney disease* stützt sich die Ärztin auf Hinweise, dass eine langfristige Behandlung mit diesen Medikamenten positive Effekte auf die Nierenfunktion haben kann.

Sicher: Hohe ACE-Hemmer- oder hohe Sartan-Dosen

Jedes Jahr werden mehr als 396 000 Herzschwächepatienten in eine Klinik eingewiesen, weil sich ihre Erkrankung verschlimmert hat. Sehr wichtig sind deshalb Forschungserkenntnisse, die zur Vermeidung von Klinikaufenthalten beitragen. Für ihre Untersuchungen haben Dr. Fröhlich und ihr Team bei 722 Patienten aus Herzschwächeregistern der Universitäten Heidelberg und Hull (Großbritannien) den Zusammenhang zwischen Dosis und Dosisänderungen von ACE-Hemmern und Sartanen und der Veränderung der Nierenfunktion nach einem Jahr untersucht. Die Patienten litten alle unter chronischer Herzschwäche mit einer reduzierten Auswurfraction der linken Herzkammer unter 45% und einer begleitenden Nierenschwäche (Stadium III/IV).

Fazit der Studie: Weder die Gabe hoher ACE-Hemmer- oder hoher Sartan-Dosen noch Do-

sisänderungen durch Erhöhung oder Senkung führten innerhalb von zwölf Monaten bei Patienten mit chronischer Herz- und Nierenschwäche zu nennenswerten Veränderungen der Nierenfunktion. „Da nur sehr wenige Komplikationen auftraten, erscheint die Gabe von hohen ACE-Hemmer- oder hohen Sartan-Dosen bei Patienten mit kombinierter Herz- und Nierenschwäche sicher, wenn die Patienten ausreichend überwacht werden.“

Da beide Studien von herausragender Qualität waren, hat sich das Stifterehepaar Wilhelm P. und Ursula Winterstein für eine Verdoppelung der Dotation entschieden, sodass jeder Preisträger 10 000 Euro erhielt. „Den Stiftern gebührt für diese großzügige Förderung außerordentlicher Dank“, sagte Prof. Dr. med. Hellmut Oelert, Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Stiftung für Herzforschung bei der Preisübergabe in Frankfurt. (wi)

Mit Nanopartikeln gegen den Herzinfarkt Uta und Jürgen Breunig-Forschungspreis

Im Kampf gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellt die Sterblichkeit an Herzinfarkt und Schlaganfall mit insgesamt über 130 000 Sterbefällen pro Jahr in Deutschland eine enorme Herausforderung dar. Einen neuen Therapieansatz zur Infarktvorbeugung, der unter Einsatz von Nanopartikeln den Entstehungsprozess der Herzkranzgefäßverengung, die Arteriosklerose (Gefäßverkalkung), unterbindet, haben Dr. med. Hendrik B. Sager und seine Arbeitsgruppe an der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen am Deutschen Herzzentrum München (DHM) entwickelt. Für seine Arbeit *Therapeutic silencing of leukocyte adhesion molecules in atherosclerosis and*

acute myocardial infarction erhielt Dr. Sager den Uta und Jürgen Breunig-Forschungspreis 2016 der Deutschen Herzstiftung und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, der mit 6 000 Euro dotiert ist. Die Arbeit wurde in dem renommierten Fachjournal *Science Translational Medicine* publiziert.* „Die Erforschung neuer Therapieansätze zur Bekämpfung von

* Sager, H. B. et al., *RNAi targeting multiple cell adhesion molecules reduces immune cell recruitment and vascular inflammation after myocardial infarction*, *Science Translational Medicine*, Vol 8 Issue 342, pp. 342ra80.

Rechts: Prof. Oelert gratuliert dem Preisträger des Uta und Jürgen Breunig-Forschungspreises 2016, Dr. Hendrik B. Sager, Deutsches Herzzentrum München.
Unten: Dr. Sager zwischen den Stiftern Uta und Jürgen Breunig.



(*Plaque*). Reißt ein solches Polster in der Gefäßwand ein (*Ruptur*), bildet sich an dieser Stelle ein Gerinnsel, das das Gefäß plötzlich verschließen kann: Herzinfarkt. Dr. Sager und Kollegen haben untersucht, inwiefern sich der Entzündungsvorgang in der *Plaque* gezielt unterbinden lässt. Die Arteriosklerose ist durch eine stetige Aufnahme von Monozyten aus dem Blut in die *Plaque* gekennzeichnet. In der *Plaque* entwickeln sich Monozyten zu Makrophagen. Diese ballen sich und entwickeln sich zu Schaumzellen, geben entzündliche Botenstoffe ab und tragen damit wesentlich zu einer Destabilisierung der *Plaque* bei, die den Einriss der *Plaque*, d.h. den Infarkt, zur Folge haben kann.

Herzinfarkt und Schlaganfall durch direktes Eingreifen in den Entstehungsmechanismus folgenschwerer Gefäßverschlüsse ist dringlich und unerlässlich. Die Arbeit von Dr. Sager liefert hier einen innovativen Baustein“, betont Prof. Thomas Meinertz, Vorstandsvorsitzender der Herzstiftung.

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist charakterisiert durch die Arteriosklerose (Gefäßverkalkung), eine chronische Erkrankung der Herzgefäßwand. Sie entsteht in der Regel dadurch, dass die Gefäßinnenhaut (*Endothel*) über Jahre den Angriffen von Nikotin, hohem Cholesterin, Bluthochdruck, hohen Blutzuckerwerten usw. ausgesetzt ist. Es kommt dadurch zu immer stärkeren Schädigungen, die zu Einlagerungen von Fettkristallen und Kalk führen und entzündliche Gegenreaktionen der Gefäßwand hervorrufen. Das Gefäß verengt sich durch Cholesterin und kalkhaltige Polster

Gezieltes Ausschalten von Entzündungszellen in der *Plaque*

Die Forscher des DHM haben ein auf mikroskopisch kleinen Nanopartikeln gestütztes sogenanntes *RNA interference (RNAi)*-System entwickelt, das die Aufnahme von Monozyten aus dem Blut drosselt, indem es sogenannte *Zelladhäsionsmoleküle (CAMs)* auf *Plaque*-Endothelzellen herunterreguliert. *CAMs* sind für die Entstehung der Arteriosklerose von Bedeutung. „Im Tierexperiment konnten wir zeigen, dass sich diese Behandlung positiv auf den *Plaque*charakter auswirkt und *Plaques* weniger gefährdet sind aufzureißen“, erläutert Dr. Sager. „Unsere Ergebnisse könnten zu einer neuen Option in der Behandlung der Arteriosklerose beitragen, indem wir gezielt Medikamente in die Ablagerungen bringen und so das Übertreten von entzündlichen Zellen aus dem Blut in die Gefäßwand vermindern.“ (wi)