

Vorhofflimmern bei Herzschwäche: neuer Therapieansatz

August Wilhelm und Lieselotte Becht-Forschungspreis

Seit Langem beschäftigt sich die Forschung mit Vorhofflimmern, nicht nur, weil Vorhofflimmern mit einem hohen Schlaganfallrisiko verbunden ist. Vorhofflimmern kann zu Herzschwäche und Herzschwäche kann zu Vorhofflimmern führen.

Je besser dieser Zusammenhang von der Forschung aufgeklärt wird, desto mehr Hoffnung besteht, neue Medikamente gegen Vorhofflimmern zu entwickeln. Das ist umso wichtiger, als die zur Zeit verfügbaren Herzrhythmusmedikamente nur beschränkt einsatzfähig sind und auf Dauer an Wirkung verlieren.

„Das Interesse der Herzmedizin an neuen Ansätzen zur Behandlung von Vorhofflimmern im Zusammenhang mit der chronischen systolischen Herzschwäche ist daher groß“, betont Prof. Dr. med. Hellmut Oelert, Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Stiftung für Herzforschung (DSHF). Ein Forscherteam um PD Dr. med. Constanze Schmidt, Internistin an der Abteilung Innere Medizin III: Kardiologie, Angiologie und Pneumologie am UniversitätsKlinikum Heidelberg, hat mit der Untersuchung eines speziellen Zweiporendomänen K_{2p} -Kaliumkanals im Herzen von Patienten mit unterschiedlich stark eingeschränkter Pumpfunktion der linken Herzkammer und mit Vorhofflimmern einen vielversprechenden Ansatz für die Entwicklung neuer wirksamerer Rhythmusmedikamente entdeckt. Die Forschungsarbeit wurde mit dem renommierten August Wilhelm und Lieselotte Becht-Forschungspreis 2017 der DSHF (15 000 Euro) ausgezeichnet und im *European Heart Journal* 2017 publiziert.

Kaliumkanal als Ausgangspunkt für die Entwicklung von Medikamenten

Die Untersuchungen von PD Dr. Schmidt und Kollegen konzentrieren sich auf den Zweiporendomänen-Kaliumkanal $K_{2p3.1}$ (TASK-1). Dieser TASK-1-Kaliumkanal ist wesentlich an der Bildung sogenannter Aktionspotenziale in Herzmuskelzellen von Patienten mit Vorhofflimmern und mit systolischer Herzschwäche beteiligt. Beim Aktionspotenzial handelt es sich um eine kurzzeitige Änderung des elektrischen Erregungszustands innerhalb einer Muskelzelle, der für die Bewegung der Herzkammern eine wichtige Rolle spielt. Bereits in Vorarbeiten (Schmidt et al., *Circulation* 2015) bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern sowie normalem Herzrhythmus (Sinusrhythmus) stellte die Ärztin fest, dass bei den chronischen Vorhofflimmerpatienten der TASK-1-Kaliumkanal deutlich verstärkt auftritt und eine daraus resultierende deutliche Stromzunahme in den Herzmuskelzellen zu einer starken Verkürzung des Aktionspotenzials in der Vorkammer führt. Diese Verkürzung des Aktionspotenzials ist die entscheidende Basis für die Entstehung von Vorhofflimmern. „Unterbricht man die erhöhten TASK-1-Ströme, normalisiert sich die Aktionspotenzialdauer auf Werte von Patienten ohne Vorhofflimmern.“ Umgekehrt verhält sich der Mechanismus in den Herzmuskelzellen von Herzschwächepatienten: niedriges TASK-1-Level bei Abnahme des TASK-1-Stroms und eine Verlängerung der Aktionspotenzialdauer.



PD Dr. med. Constanze Schmidt im Labor am Universitäts-Klinikum Heidelberg

Für die Herzmedizin ist dieses gegensätzliche Muster ein Ansatz für das Wirkprofil neuer pharmakologischer Therapien: „Wir wissen jetzt, dass Vorhofflimmern und die chronische Herzschwäche voneinander unabhängige primäre Faktoren für die Regulierung dieses TASK-1-Kaliumkanals sind“, erläutert Schmidt. Männliches Geschlecht, erhöhter Body Mass Index (über 27) sowie Rauchen wirken als weitere Einflussfaktoren auf den Kaliumkanal. In ihrer mit dem Becht-Forschungspreis ausgezeichneten Arbeit wurden 175 Patienten untersucht, nach normalem Herzrhythmus, anfallsweisem und chronischem Vorhofflimmern kategorisiert und nach der Pumpfunktion ihrer linken Herzkammer eingestuft. „Dank dieser Erkenntnisse können wir Rhythmusmedikamente gezielter auf die Regulierung des TASK-1-Kaliumkanals ansetzen, um die Herzerkrankung zu behandeln. Das stellt einen neuen therapeutischen Ansatz für eine individualisierte Therapie gegen Herzrhythmusstörungen dar.“

Michael Wichert



Stifterin Lieselotte Becht, Preisträgerin Dr. Constanze Schmidt, Prof. Dr. Hellmut Oelert, Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Stiftung für Herzforschung

Titel der Forschungsarbeit:

Inverse Remodeling of $K_{2P3.1}$ K^+ Channel Expression and Action Potential Duration in left ventricular dysfunction and Atrial Fibrillation: Implications for Patient-Specific Antiarrhythmic Drug Therapy, in: European Heart Journal 38 (22), 2017, S. 1764-1774.