

# Corona und Herzschwäche

*Michael Wichert, Deutsche Herzstiftung, Frankfurt am Main*

Mit dem Ausbruch der Corona-Pandemie sind besonders ältere Menschen und chronisch Kranke mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und anderen Leiden wie Krebs im Falle einer Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2, der die COVID-19-Erkrankung auslöst, einem erhöhten Risiko ausgesetzt. Zwar zeigen nach Angaben des Robert Koch-Instituts etwa 81% der COVID-19-Fälle einen milden, etwa 14% einen schwereren und etwa 5% einen kritischen Krankheitsverlauf. Allerdings ist das Risiko für einen schweren Verlauf in Risikogruppen, zu denen auch Menschen mit einer Herzschwäche zählen, erhöht. Für Herzpatienten und chronisch Kranke ist es daher besonders wichtig, das Risiko einer Infektion durch entsprechende Maßnahmen (Hygiene, Abstand, Mund-Nasen-Schutz) zu verringern und im Falle einer Coronavirus-Erkrankung die Symptome rechtzeitig zu erkennen, um ärztliche Hilfe einzuholen.

Virusinfektionen der Atemwege, zu denen auch COVID-19 zählt, stellen ganz allgemein eine Zusatzbelastung für ein ohnehin durch Herzerkrankung geschwächtes Herz dar. Der Hamburger Kardiologe Prof. Dr. med. Thomas Meinertz weist darauf hin, dass eine Infektion mit Coronaviren auch ohne einen direkten Befall des Herzens zu einer enormen Belastung des Herz-Kreislauf-Systems führen kann. „Verhindert zum Beispiel eine ausgeprägte Lungenentzündung eine ausreichende Sauerstoffsättigung des Blutes, während gleichzeitig das Infektionsgeschehen den Blutdruck unerwünscht absenkt, muss das Herz zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs schneller schlagen und oft eine immense Mehrarbeit leisten. Auf Dauer kann das den Herzmuskel überlasten, insbesondere wenn am Herzen bereits Vorschäden bestehen.“ Auch wird im Rahmen von COVID-19

berichtet, dass es bei infizierten Herzpatienten zu Herzrhythmusstörungen kommen kann, die das Herz zusätzlich belasten. Ebenso kann bei COVID-19 eine direkte Schädigung des Herzens auftreten, wenn etwa die COVID-19-Viren die Funktion der Koronararterien beeinflussen, die den Herzmuskel mit sauerstoffreichem Blut versorgen. Auch ist, wenn auch seltener, eine Herzmuskelentzündung (Myokarditis) als Folge einer Coronavirus-Erkrankung zu diskutieren. Umso bedeutender sind Anstrengungen der Herz-Kreislauf-Forschung, um mithilfe neuer Erkenntnisse über das Krankheitsgeschehen von COVID-19 neue Wirkstoffe und Therapien zum Schutz vor bzw. zur Bekämpfung von kardiovaskulären Komplikationen bei Patienten mit Herzschwäche sowie herzkranken Kindern und Erwachsenen generell zu entwickeln.

Mit dem Ziel, möglichst rasch zur Klärung der dringlichsten Fragestellungen zum neuartigen Coronavirus im Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und angeborenen Herzfehlern beizutragen, hat die Deutsche Herzstiftung sich schnell entschlossen, eine Million Euro für die Forschungsförderung im Kampf gegen COVID-19 bereitzustellen. Von insgesamt 60 Forschungsanträgen wurden durch ein Gutachtergremium 14 Forschungsvorhaben für eine Projektförderung mit einem Gesamtfördervolumen von über 940 000 Euro bestimmt.

Zu den Folgen einer COVID-19-Infektion gehört auch das Auftreten einer Herzschwäche. Um diese zu verhindern bzw. therapeutisch zu beeinflussen, muss man die Entstehungsmechanismen der Herzschwäche begreifen. Die beiden nachfolgend vorgestellten Forschungsprojekte befassen sich mit der Frage, wie eine COVID-19-Infektion zu Herzschwäche führen kann.



Prof. Dr. med. Karin Klingel

### Kann COVID-19-Infektion eine Herzmuskelentzündung (Myokarditis) verursachen?

Der Schaden, den COVID-19 anrichten kann, ist enorm. Das SARS-CoV-2-Virus ist auch deshalb ein sehr ernst zu nehmender Krankheitserreger, weil es sämtliche Organe befallen kann. Selbst genesene Patienten kennen Folgewirkungen in Nieren, Lunge, Herz und Gehirn. Seit Ausbruch der Corona-Pandemie wurden neben Atemwegsproblemen, Fieber und Husten vermehrt Herz- und Gefäßkomplikationen beschrieben. Dass SARS-CoV-2 den Herzmuskel schädigen kann, ist mittlerweile bekannt. Allerdings kennen wir noch nicht die Mechanismen, durch die das neuartige Coronavirus das Herz schädigt.

Die Deutsche Herzstiftung unterstützt ein Forschungsvorhaben der Abteilung für Kardiopathologie des Instituts für Pathologie und Neuropathologie am Universitätsklinikum Tübingen unter Leitung von Frau Prof. Dr. med. Karin Klingel. Das im Rahmen von Autopsien an COVID-19 verstorbenen Patienten entnommene Gewebe des Herzens sowie weiterer Organe wird histologisch, immunhistologisch sowie molekularbiologisch und elektronenmikroskopisch untersucht. Der Titel des Tübinger Forschungsprojekts lautet: „SARS-CoV-2: ein neues kardiotropes Virus mit Myokarditispotenzial?“

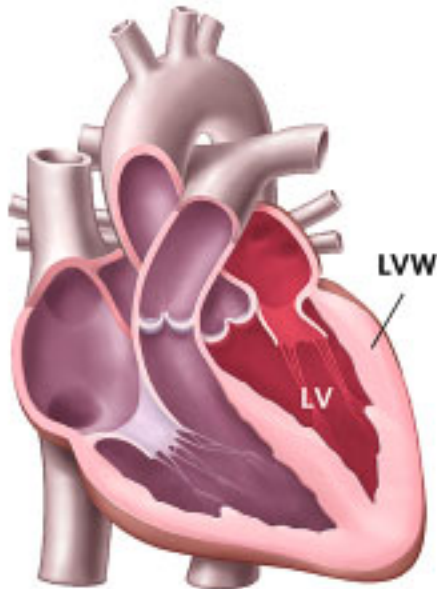
Studien haben gezeigt, dass COVID-19-Patienten auch EKG-Veränderungen und erhöhte Troponinwerte im Blut aufweisen. „Das deutet auf eine direkte Schä-

digung der Herzmuskelzellen und mögliche Funktionsstörungen der Gefäßinnenwände hin, bedarf aber der genauen wissenschaftlichen Abklärung“, berichtet die Ärztin und Forscherin Prof. Klingel. Für die richtige Therapie der COVID-19-Infektion speziell bei Risikogruppen wie Herz-Kreislauf-Patienten ist es wichtig, den richtigen Zeitpunkt abzapassen. „Noch bevor das Virus großflächig Entzündungen in Lunge und anderen Organen hervorruft, sollten wir beispielsweise durch Gabe antiviraler Substanzen eingreifen. Dazu müssen wir unterscheiden, in welcher Krankheitsphase sich der Patient gerade befunden hat, als er starb, und wo sich das Virus im Herzen in diesem Augenblick vermehrt: in den Herzmuskelzellen, den Zellen der Gefäßinnenhaut oder in Entzündungszellen wie den Makrophagen“, erläutert Klingel.

### Das neuartige Coronavirus schädigt den Herzmuskel – auch bei Jüngeren

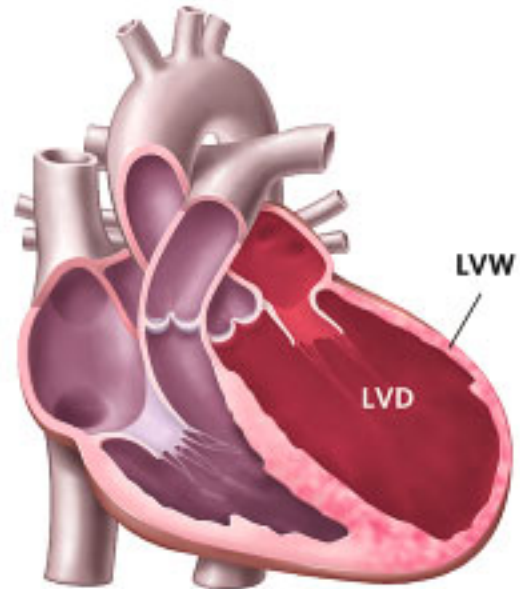
Die Tübinger COVID-19-Forschung verfolgt mehrere Erklärungsmöglichkeiten, wie das neuartige Coronavirus den Herzmuskel schädigen und möglicherweise zu einer Herzmuskelentzündung (*Myokarditis*) führen kann. Die erste Erklärungsmöglichkeit: SARS-CoV-2 könnte über den Rezeptor ACE2 (Angiotensin-konvertierendes Enzym 2) nicht nur in die Lunge, sondern auch in das Herz gelangen und dort direkt über eine Virusvermehrung die Herzmuskelzellen toxisch schädigen. Die Tübinger

## Veränderung der Form, der Struktur und der Größe des Herzens bei der Entwicklung einer Herzschwäche durch eine Myokarditis



**Normal großes Herz (LV, Linker Ventrikel/linke Herzkammer) und normal dicke Kammerwand (LVW)**

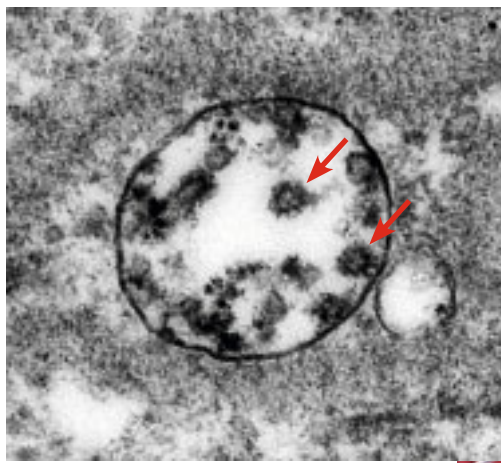
Forscherin und ihr Team untersuchen, in welchen Zelltypen das Virus tatsächlich seine Erbinformation, die Ribonukleinsäure (RNA), vervielfältigt und sich so in den menschlichen Organen ausbreiten kann. Daher auch die Autopsien in der Tübinger Pathologie: Die Gewebesanalysen umfassen alle Organe von verstorbenen, meist älteren COVID-19-Patienten. Die erhobenen Ergebnisse werden den Befunden der zuvor stattgefundenen stationären Behandlung der Patienten in dem Tübinger Universitätsklinikum gegenübergestellt. „Am Mikroskop erkennen wir dank bestimmter Techniken, beispielsweise der In-situ-Hybridisierung, den Virusbefall spezifischer Zellen in Lunge und Herz anhand der angefärbten Virus-RNA in Form roter Flecken“, erläutert Prof. Klingel. In Zusammenarbeit mit der Berliner Charité haben die Tübinger außerdem die Möglichkeit – zusätzlich zu ihren Ergebnissen aus dem Gewebe Verstorbener – auch Herzmuskelbiopsien lebender COVID-19-Patienten, darunter auch jüngere Patienten, zu untersuchen und zu vergleichen. „Hier konnten wir ganz klar erkennen: Auch bei jüngeren Menschen kann COVID-19 offensichtlich das Herz schädigen.“



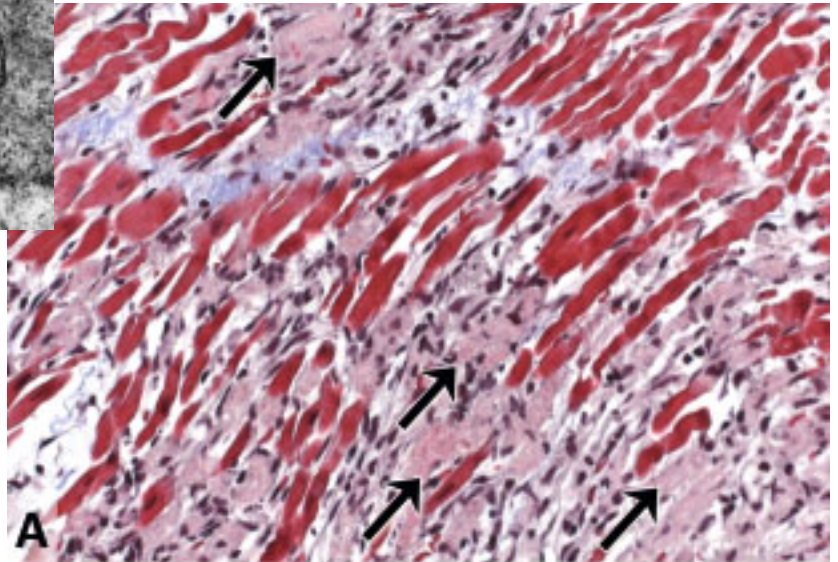
**Erweiterte linke Herzkammer und deutlich verdünnte Kammerwand mit abgeschwächter Pumpfunktion**

### Die richtige Therapie zum richtigen Zeitpunkt

Die zweite Möglichkeit, die Schädigung des Herzens zu erklären, befasst sich mit einer Beeinträchtigung des Herzmuskels infolge einer Überreaktion des Immunsystems. Wenn ein Patient bereits an einer Herz-Kreislauf-Krankheit leidet, könnte es, wenn er mit dem SARS-CoV-2-Virus infiziert wird, zu einer massiven Überreaktion des Immunsystems in Form eines *Zytokinsturms* kommen. Zytokine sind Botenstoffe des Immunsystems, die bei Entzündungen freigesetzt werden. „Ein Mechanismus, der auch bei Influenzavirus-Infektionen mit funktionellen Störungen des Herzmuskels einhergeht und zu gefährlichen Rhythmusstörungen führen kann“, wie Klingel betont. Unter anderem untersuchen die Mediziner anhand von Gewebeproben die SARS-CoV-2-infizierten Organe auf molekulare Schädigungsmechanismen. „So gewinnen wir Informationen über die Erzeugung pathogener Proteine, über lokale Entzündungsprozesse, Zellsterben und Reaktionen des Immunsystems.“ Im Visier hat die Forscherin insbesondere die Botenstoffe Interleukin-6 (IL 6) und -1 (IL 1). „Zytokinpiegel im



Oben: Elektronenmikroskopischer Nachweis von SARS-CoV-2-Viruspartikeln in der Lunge (Autopsiematerial). Rechts: Feingewebliches (histologisches) Bild bei einer akuten Herzmuskelentzündung. In dieser Gewebeprobe (Biopsie) ist an mehreren Stellen erkennbar, dass Herzmuskelzellen abgestorben sind (Pfeile).



Blut zeigen uns, was gerade im Zuge der Virusinfektion passiert und wann es Zeit wird, therapeutisch einzugreifen. Interleukin-6 ist ein guter Indikator für den richtigen Moment, die Überreaktion des Immunsystems etwa mithilfe eines IL-6-Rezeptorblockers zu stoppen.“ Da käme derzeit ein anti-entzündlicher Wirkstoff wie *Tocilizumab* oder im Fall von IL-1 auch *Anakinra* infrage. In der Vergangenheit konnten die hier angewandten Methoden bereits zur Aufklärung von Herzmuskelentzündungen, wie sie etwa durch andere RNA-Viren wie den Enteroviren (Coxsackieviren) hervorgerufen werden, beitragen (Abb. oben rechts). „Wir erhoffen uns nun mehr Aufschluss darüber, inwiefern SARS-CoV-2 ein neues Virus mit Myokarditispotenzial darstellt.“

Ein Video-Clip zum Forschungsprojekt ist abrufbar unter: <https://www.youtube.com/watch?v=61aIQctQ6nw>

### Führt COVID-19 bei chronisch Kranken zu verstärkten Komplikationen?

Die Angst vor schwerwiegenden Verläufen der Coronavirus-Erkrankung besonders unter den Risikogruppen mit chronischen Leiden wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist weiterhin groß.

Infektionen mit SARS-CoV-2 führen bei einigen Patienten zu schweren Lungenentzündungen mit hoher Sterblichkeit. Menschen mit Herz- und Gefäßerkrankungen haben in Zeiten der Corona-Pandemie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung und erleiden häufig besonders schwere Komplikationen. Ursache dafür kann zum einen ein akutes Ereignis wie Herzmuskelentzündung, Herzinfarkt und die Entgleisung einer Herzschwäche sein oder ein besonders schwerer Verlauf einer Lungenentzündung auf dem Boden der COVID-19-Erkrankung. „An allen Ausprägungen solcher Komplikationen – ob von Herz und Gefäßen ausgehend oder bedingt durch eine COVID-19-Infektion – ist das Immunsystem aufgrund der Entzündungsaktivitäten maßgeblich beteiligt“, berichtet Dr. med. Sebastian Cremer, Oberarzt an der Medizinischen Klinik III: Kardiologie und am Institut für kardiovaskuläre Regeneration des Universitätsklinikums Frankfurt/Main. „Für eine gezielte Bekämpfung dieser akuten und lebensbedrohlichen Komplikationen müssen wir aber klar unterscheiden können: Entstehen die Komplikationen aus einer massiven überschießenden Reaktion des körpereigenen Immunsystems auf Entzündungen in Herz und Gefäßen *und* einer zusätzlichen Entzündungsaktivität im



Dr. med. Sebastian Cremer

Zuge der SARS-CoV-2-Infektion etwa in der Lunge? Oder rührt die heftige Immunantwort alleine aus dem Entzündungsgeschehen der Coronavirus-Infektion?“

Dr. Cremer und Kollegen wollen klären, was bei einer COVID-19-Erkrankung in den Entzündungszellen von Patienten mit vorbestehenden Herz- und Gefäßerkrankungen (Atherosklerose/Arteriosklerose) im Vergleich zu COVID-19-Patienten ohne Vorerkrankungen geschieht. Auch die Frage, welche entzündungshemmenden Therapien in das Zellgeschehen von COVID-19-erkrankten Hochrisikopatienten effektiv eingreifen können, um sie so vor einem schwerwiegenden Krankheitsverlauf zu schützen, soll das Projekt klären.

### Einen schweren Krankheitsverlauf verhindern

Bei akuten Herzmuskelentzündungen ist bekannt, dass Monozyten aus dem Blut in das Herzmuskelgewebe einwandern, wo diese als Fresszellen (Makrophagen) durch Ausschüttung pro-entzündlicher Botenstoffe des Immunsystems (Zytokine) zum Absterben von Herzmuskelgewebe beitragen. „Bei Herzpatienten mit verengten Herzkranzgefäßen kann bereits ein Entzündungsgeschehen im gesamten Körper, etwa als Folge einer COVID-19-Erkrankung, zur Instabilität von atherosklerotischen Plaques in den Herzgefäßen beitragen und so einen Herzinfarkt begünstigen“,

erläutert Cremer. „Wir wollen im Rahmen unseres Forschungsvorhabens klären, ob Entzündungszellen von Patienten mit vorbestehenden entzündlichen Gefäßerkrankungen wie Atherosklerose nach einer COVID-19-Erkrankung unterschiedlich aktiviert werden und eine verstärkte Entzündungsaktivität zu komplizierten Verläufen führen können.“ So ist etwa bekannt, dass eine verstärkte Ausschüttung von Interleukin-6 (IL-6) durch Monozyten und Makrophagen zu einem Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) führen kann, das bei schweren COVID-19-Erkrankungen zum Blutdruckabfall und akuten Lungenversagen (ARDS) führt. Dieser Vorgang des CRS wird auch als „Zytokinsturm“ bezeichnet. IL-6 ist ein Polypeptid und befindet sich z. B. bei Infektionen, Sepsis oder Autoimmunerkrankungen in erhöhter Menge im Blut.

### Folgen einer überschießenden Immunantwort

Cremer und seine Kollegen haben bei ihren Untersuchungen die angeborene Immunität des Menschen im Blick, im Fachjargon *Trained Immunity*. Sie bezeichnet einen Prozess, in dem das angeborene Immunsystem seine Abwehrbereitschaft durch erste Krankheitsgeschehen, die es aktivieren, aufbaut und sich so seine äußeren „Feinde“ (z. B. Viren) einprägt und bei erneutem Befall auf diese mit einer Immunantwort reagiert. Dass diese eigentlich schützende Abwehrbereitschaft auch zerstörerische Effekte

*Verheerende Wirkung: Forscher vermuten hinter vielen schwerwiegenden Krankheitsverläufen bei COVID-19-Patienten mit Risikokrankheiten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine überschießende Immunantwort („Zytokinsturm“) als Auslöser oder Verstärker.*



entwickeln kann, haben Forschungen in den vergangenen Jahren ergeben. So kann es auch im Zuge umfassender Entzündungen – rheumatische oder entzündliche Gefäßerkrankungen wie Atherosklerose – zu einer Aktivierung der Immunaktivität mit der Folge von Gefäßkomplikationen kommen. Auch ist die Beteiligung von Makrophagen am Fortschreiten der chronischen Herzinsuffizienz gut belegt.

„Ob bei Patienten mit Atherosklerose im Rahmen von COVID-19-Erkrankungen eine verstärkte, durch *Trained Immunity* bedingte krankhafte Immunantwort vorliegt, die sowohl eine Lungenentzündung negativ beeinflusst als auch zu Herz- und Gefäßkomplikationen aufgrund einer Immunantwort führen kann, ist nicht bekannt“, sagt Cremer. Daher sollen in diesem Forschungsvorhaben mononukleäre Zellen im peripheren Blut (aus Armen und Beinen) von COVID-19-Patienten *mit* nachgewiesener Atherosklerose sowie von COVID-19-Patienten *ohne* diese Vorerkrankungen analysiert werden. Flankieren wollen das die Frankfurter Forscher mit einer detaillierten Analyse der Ausprägung von Antigenen auf den Zellen des peripheren Immunsystems (*Immunphänotypisierung*).

„Wir erhoffen uns von den Untersuchungsergebnissen Informationen für den frühen Einsatz von anti-entzündlichen Substanzen bei

COVID-19-infizierten Patienten mit Herz-Kreislauf-Vorerkrankungen, um schwere Krankheitsverläufe bei diesen Hochrisikopatienten zu verhindern“, so Cremer.

### Wie kann man Komplikationen vermeiden?

Aus der Forschung von Dr. Sebastian Cremer und seiner Arbeitsgruppe geht hervor, dass eine Covid-19-Infektion bei Herzkranken zu schweren Komplikationen führen kann. Damit kommt der Gripeschutzimpfung in der Zeit der Pandemie eine noch größere Bedeutung zu als zuvor, insbesondere bei Menschen mit besonders hohem Risiko, den über 60-Jährigen, den chronisch Kranken und den Schwangeren.

Dann gilt es, sich konsequent an die AHA-Formel (Abstand halten, Hände waschen, Alltagsmaske tragen) zu halten, Aufenthalte in geschlossenen Räumen mit mehreren Personen zu meiden ebenso wie Gedränge in Bahnhöfen, Flughäfen, öffentlichen Verkehrsmitteln, auf Partys, Geburtstagsfeiern und Hochzeiten. Damit tragen Sie zu Ihrer eigenen und zur Sicherheit anderer bei.