

27. bis 30. April 2011

77. Jahrestagung
der Deutschen
Gesellschaft für
Kardiologie –
Herz- und Kreislauf-
forschung e.V.

Mannheim



Herzinsuffizienz und Regeneration

Gerd Hasenfuß, Göttingen

Es ist mir eine Freude, Sie zum diesjährigen Kongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vom 27. – 30. April 2011 im Rosengarten in Mannheim begrüßen zu dürfen. In Anbetracht des rasanten Fortschrittes der kardiovaskulären Medizin bietet der diesjährige Kongress für jeden von uns spannende und wichtige Neuigkeiten von der Grundlagenforschung bis hin zur Therapie unserer Patienten. Der Kongress beginnt in diesem Jahr bereits einen Tag früher, was ein noch umfangreicheres Programm ermöglicht.

Wie immer wird die gesamte Breite der kardiovaskulären Medizin mit wissenschaftlichen und klinischen Aspekten abgedeckt. Von der Leitlinien-sitzung über die Präsentation der neusten grundlagenwissenschaftlichen Arbeiten bis hin zur Live-Demonstration einer Aortenklappenimplantation können Sie ihr individuelles Programm zusammenstellen. In den Hauptsitzungen wird das Thema Herzinsuffizienz und Regenerationen in über 50 Vorträgen von ausgewiesenen, international anerkannten Referenten kliniknah abgehandelt. Dies beinhaltet die grundlegende Frage, ob es sich bei der systolischen und der diastolischen Herzinsuffizienz um unterschiedliche Ausprägungen der gleichen Grunderkrankung handelt oder ob hier verschiedene Krankheitsentitäten vorliegen. Wir freuen uns auf eine konstruktive Diskussion mit unseren Kolleginnen und Kollegen aus der Pädiatrischen Kardiologie und der Herzchirurgie. Mit den Herzchirurgen werden wir insbesondere über die optimale Behandlung der Mitralsuffizienz bei herzinsuffizienten Patienten und über den Einsatz von Herzunterstützungssystemen als definitive Therapie der Herzinsuffizienz debattieren. Ein besonderes Augenmerk wird dem Thema Training bei Herzinsuffizienz gewidmet. Wo früher dem Patienten bei Herzinsuffizienz von körperlicher Aktivität abgeraten wurde, scheint heute ein gezieltes Training in Form von Ausdauertraining, Intervalltraining und Krafttraining indiziert. Zum Thema Herzinsuffizienz gehören schließlich auch die Diagnostik und die Behandlung von Herzrhythmusstörungen, die einen wesentlichen Teil des Krankheitsbildes ausmachen. Schließlich werden die Möglichkeiten der Herzregeneration durch Stammzellen kritisch erörtert werden.

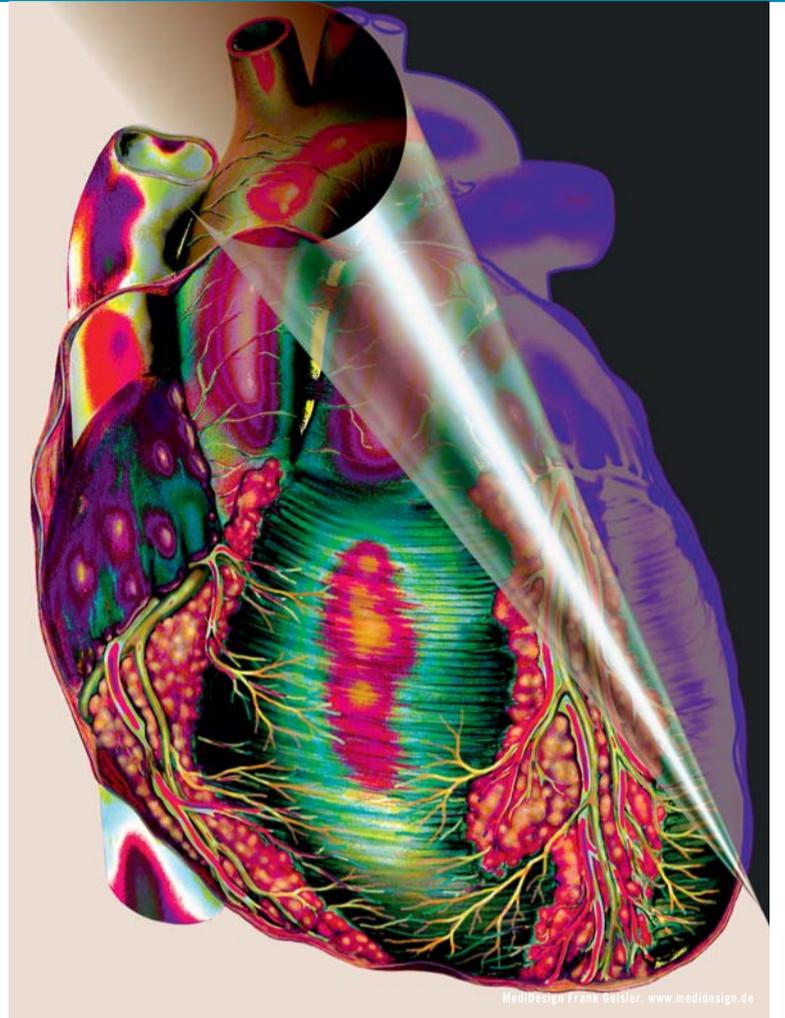
Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen, ich wünsche Ihnen einen erfolgreichen Kongressverlauf mit vielen neuen Erkenntnissen für die Behandlung Ihrer Patienten. Darüber hinaus wünsche ich Ihnen einen angenehmen Aufenthalt in Mannheim, das in der Regel zum Zeitpunkt unseres Jahreskongresses einige Sonnenstunden bietet und uns einen Vorgeschmack auf den Sommer im Süden Deutschlands gibt.



Prof. Dr.
Gerd Hasenfuß
Tagungspräsident

BITTE DARAN DENKEN!

Die Jahrestagung 2011
beginnt in diesem Jahr
schon am Mittwoch!



ALLGEMEINE HINWEISE

27. bis 30. April 2011

77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e.V.

KONGRESSORT

Congress Center Rosengarten Mannheim
Rosengartenplatz 2, 68161 Mannheim

VERANSTALTER

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
Achenbachstraße 43, 40237 Düsseldorf
Tel.: +49 (0)211 600692-0, Fax: +49 (0)211 600692-10
info@dgk.org

TAGUNGSPRÄSIDENT

Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuß
Universitätsklinikum Göttingen
Herzzentrum, Abt. Kardiologie und Pneumologie
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen
Tel.: +49-551-396351, Fax: +49-551-396389
hasenfus@med.uni-goettingen.de

KONGRESSORGANISATION DER GESELLSCHAFT

Elke Vasilescu · Andrea Wieland · Sabrina Hamm
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
Achenbachstraße 43, 40237 Düsseldorf
Tel.: +49-211-600692-31 /-34 /-37, Fax: +49-211-600692-33
kongress@dgk.org

KONGRESS-ORGANISATION

m:con – mannheim:congress GmbH
Daniela Ruckriegel
Rosengartenplatz 2, 68161 Mannheim
Tel.: +49-621-4106-137, Fax: +49-621-4106-80137
daniela.ruckriegel@mcon-mannheim.de

<http://ft2011.dgk.org>

Overview – Past and Present

Heart Transplantation in Children

Roland Hetzer, Berlin

A little more than 43 years ago, on December 3, 1967, the world was riveted by news of the first cardiac transplantation, performed in Cape Town, South Africa, by the late Dr. Christiaan Barnard [1]. We have progressed considerably since that time, and great advances have been made in the field of pediatric heart transplantation since the first unsuccessful effort in a 17-day old child suffering from a severe form of Ebstein anomaly by Dr. Adrian Kantrowitz [2], in Brooklyn, New York, also in December 1967, the first human heart transplant in the USA. This attempt showed the feasibility of heart transplantation in children and it is now widely accepted as a treatment modality for infants and children with end-stage cardiomyopathy or non-correctable congenital heart diseases.

The largest heart transplantation series in infants and children was published by Zuppan et al. [3] of Dr. Leonard Bailey's group from Loma Linda, California who reported having performed heart transplantation in 421 infants and children over a period of 24 years (1985–2009), with a median follow-up of 9.7 years and a mortality rate of 40.1 %. In Germany, heart transplantation was first performed in Munich in 1969 and was resumed there in 1981 by its two centers, followed by Hannover in 1983 as performed by our group [4–7]. After performing 72 heart transplants within 2 years, with several patients having survived for more than 20 years, and one living for more than 26 years, our group moved to Berlin where we embarked upon a very active heart transplant program at the Deutsches Herzzentrum Berlin in April 1986 [8–11] performing a total of 1718 transplantations, including 51 re-transplantations, by December 2010, which means that our institution has the largest heart transplantation experience in the country. The first heart transplantation in a child in Germany was also done by our group in March 1985 [4, 12]. He was a 9 year-old boy who survived for 16 years with a transplanted heart. Since then, we have performed 177 heart transplantations in infants and children, a record of successes emerged, and we are highly satisfied with our results.

Presently, our pediatric heart transplant recipients benefit from improvement in survival by clear-cut indications of transplantation, refinement in donor management, improvements in perioperative management and improved immunosuppression. We reviewed our results in 177 children who underwent heart transplantation between May 1986 and March 3, 2011. Mean age of these children was 8.65 ± 5.9 years. Indications for heart transplantation were cardiomyopathy (CMP), myocarditis or endocardial fibrosis in 145 patients and congenital heart disease (CHD) in 32 patients. The most frequent indication for transplantation during infancy (0–1 year old) is CHD followed by CMP. In older children, the reverse is true, and CMP, especially of familial type, predominates over CHD. In our series, the proportion of transplants performed in infants (0–

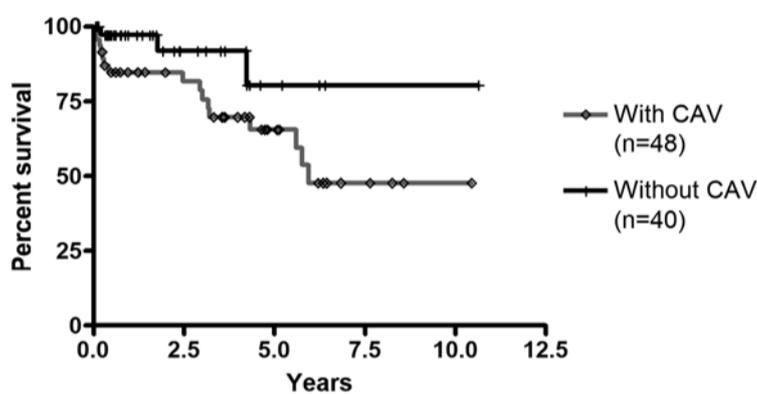


Fig. 1: Comparison of survival rates in patients with and without cardiac allograft vasculopathy.

1 year) is 13 % and in children 10–18 years old it is 49 %.

Transplantation for congenital heart diseases

Patients with complex CHD, either previously palliated or even remaining untreated, present anatomic, physiological and technical challenges to the transplant surgeon. Specific anatomical abnormalities such as vascular and cardiac size, position and situs necessitate modifications of each component. We have overcome these technical dilemmas by surgical ingenuity and creativity, innovative solutions and careful surgical planning, adapting the complex recipient.

Use of mechanical circulatory assist device as a bridge to transplantation

In 1990, our group reported the first successful bridge to transplantation using a pulsatile paracorporeal left ventricular assist device (VAD) in an 8-year old boy [20]. Though he was supported with an adult-sized VAD, he made it to heart transplantation. This experience prompted our group to develop miniaturized pump systems for infants and children [21]. Our center made further improvements and advances [21–23], and for the next 20 years, we have been using the Berlin Heart EXCOR assist device in children in profound heart failure as a bridge to transplantation or as a bridge to myocardial recovery [24, 25]. This group of children who had VAD implantation as a bridge to transplantation are those with CMP of various origins (idiopathic, toxic, endocardial fibrosis, and others), fulminant myocarditis or end-stage congenital heart defects. The longest duration of VAD support was 420 days before transplantation became

feasible. With Berlin Heart VAD support, we were able to rescue 120 children by bridging 59 of them for an ensuing transplantation, and the rest to subsequent myocardial recovery. This is the largest series ever reported and our results are satisfactory [26]. Our group has revolutionized the use of the specially miniaturized Berlin Heart pulsatile VADs in children and this is now considered one of the greatest contributions in heart failure therapy.

Immunosuppression

Our immunosuppression protocol consists of an induction therapy designed to reduce the incidence of early rejection and is given 6 hours post-heart transplantation with intravenous antithymocyte globulin 1.5 mg/kg on the first 3 days accompanying intravenous prednisolone at 2.5–5 mg/kg/day. Thereafter, steroids are tapered at 2 mg/kg/day orally. Cyclosporine is started immediately preoperatively at 6 mg/kg orally and is continued at 2 mg/kg intravenously or 6 mg/kg orally to target a trough level of 250 ng/ml. Mycophenolate mofetil (MMF) is started preoperatively at 1000 mg orally and is continued at 1000 mg

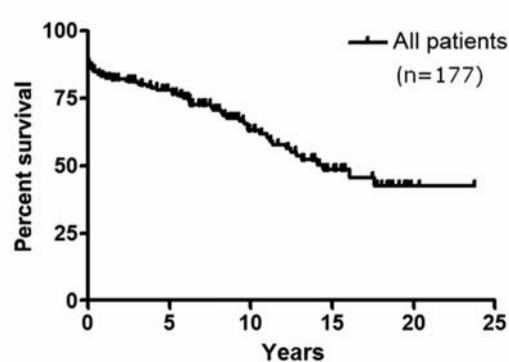


Fig. 2: Overall survival rates in pediatric heart transplantation.



Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Roland Hetzer

twice daily either orally or intravenously. This triple therapy with cyclosporine/MMF/steroids is alternatively applied with Everolimus (2 x 0.75 mg orally daily, target trough levels 3–8 ng/ml) instead of MMF if there are no contraindications to Everolimus [13].

Monitoring of graft rejection

We employ mostly non-invasive techniques of rejection monitoring, in particular the intramyocardial electrogram (IMEG) and echocardiography [14]. The IMEG system has become the major diagnostic tool in our facility, wherein an implanted telemetric pacemaker allows daily long-distance surveillance of the electrocardiogram and records changes consistent with both cellular and humoral rejection in a highly reliable manner. Rejection is assumed, when a drop of > 10 % of the mean QRS-amplitude paralleled by an increase of heart rate in both electrodes on three consecutive days occurs. Antirejection therapy is immediately initiated when tissue Doppler echocardiography in a pulsed-wave mode reveals impairment of early diastolic left ventricular wall relaxation concomitant with QRS amplitude loss. A new Doppler imaging technology is echocardiographic strain and strain rate imaging which enables more reliable and comprehensive assessment of myocardial function with its ability to differentiate between active and passive movement of myocardial segments, quantify intraventricular dyssynchrony and evaluate longitudinal myocardial shortening. Its high sensitivity in assessment of myocardial viability is helpful in detecting acute allograft rejection and early occurrence of transplant coronary artery disease after heart transplantation. Histologic studies from right ventricular biopsy specimens are performed for detection of leukocyte infiltrations, endocardial demarcation, myocyte damage and depiction of small vessels. Immunohistology is performed to generate and analyze leukocyte subsets in cellular rejection and is a prerequisite for the detection of humoral rejection with analysis of complement fractions and endothelial markers [15]. Endomyocardial biopsy is, however, infrequently used in pediatric transplant patients, since they normally require sedation before the procedure.

Transplant vasculopathy

Development of cardiac allograft vasculopathy (CAV) has become a major concern in the long-term follow-up

of transplant patients. Immunosuppressive drugs have a major impact on the development and progression of cardiac allograft vasculopathy, the main cause of cardiac allograft loss and a leading cause of mortality after the first year post-transplantation [16]. It was detected in 47 transplanted hearts in our pediatric series. Freedom from CAV was 75 % at 5 years, 50 % at 10 years, and 25 % at 15 years. Localized stenosis was diagnosed in 48.9 % of patients with CAV leading to interventional treatments. CAV was the main cause for retransplantation in 10 patients after a median posttransplant time of 12.25 (0.3–17.45) years, where mortality reached 50 % for the first year after re-transplantation (Fig. 1).

Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD)

There has been some concern that induction therapy might increase the risk of cytomegalovirus (CMV) disease or the development of PTLD, driven by the Epstein Barr virus (EBV) [17]. In our series, 20 (11.2 %) of patients developed PTLD associated to EBV. Median transplant time for primary diagnosis was 3.0 (0.2–12.8) years. Eight of these 20 patients (40 %) died after a median transplant time of 6.2 years (Fig. 2) despite specific treatment including reduction of immunosuppression, CD20 antibody or chemotherapy. PTLD was responsible for 4.7 % of our overall mortality. We have introduced tumor screening including viral load monitoring in order to identify early and treat patients at risk for PTLD.

Survival according to type of heart disease

During the 25-year period, mean duration of follow-up was 13.08 ± 0.8 years (range 3 months–25 years). Our overall survival rates are 78 %, 63 %, 48 % and 43 % at 5, 10, 15 and 20 years, respectively (Fig. 2), slightly better than the 2010 ISHLT Report. The median survival time for patients transplanted for uncorrectable CHD was 11.3 (0–25) years, and survival rate was 53.2 %. Mortality included 15 patients, of whom 9 died within the first 30 days; 2 within 1 year, and 4 later than 1 year after transplantation. The median survival time for patients who received heart transplantation for CMP was 14.4 (0–25) years, and survival rate was 68.3 %. Mortality included 46 patients: 30-day mortality was seen in 9; 6 deaths occurred within 1 year and 31 died more than 1 year post-transplantation. Early mortality was caused by bleeding or

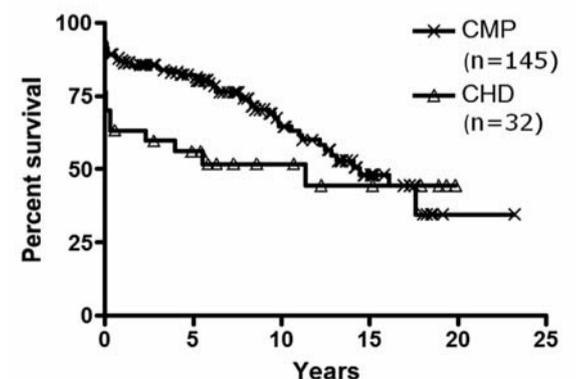


Fig. 3: Comparison of survival rates in patients with cardiomyopathy and congenital heart disease.

acute graft rejection and late mortality was due to CAV, chronic rejection, PTLD and infection. The actuarial survival and relative risk ratio did not differ significantly ($p=0.08$) between patients with transplantation for congenital heart disease and cardiomyopathy (Fig. 3) [18].

Survival according to age groups

Survival was significantly decreased in transplant patients belonging to the age group 0–1 year, whereas excellent long-term survival was seen in the age group 1–10 years (Fig. 4) [18].

Survival in patients with VAD therapy

We were able to bridge 59 (CHD: $n=8$, 13.6%; CMP: $n=51$, 86.4%) children to transplantation using VADs, with a median support time of 37 (range 1–420) days. Sixteen (27.1%) patients died during the 21-year follow-up. Long-term post-transplant

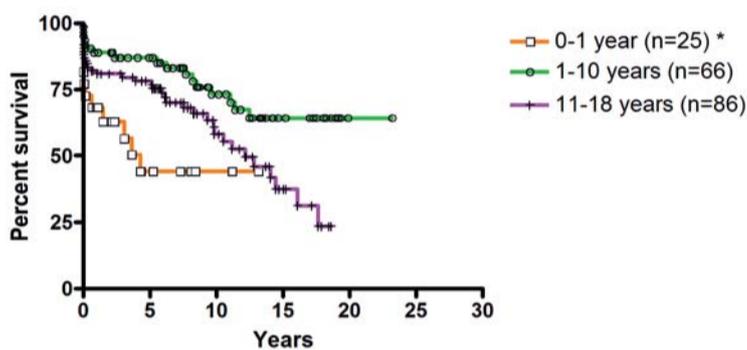


Fig. 4: Comparison of survival rates in patients classified according to age groups.

mortality was not related to VAD therapy. There was no significant difference ($p=0.92$) in the median survival time between patients bridged to transplantation with VAD (14.07 [range 0–18.9] years) versus those without VAD (16.08 [range 0–21.2 years]) (Fig. 5).

Growth

We evaluated the growth and remodeling pattern of the transplanted heart after heart transplantation in infants and children by comparing donor body surface area (BSA) and cardiac dimensions during transplantation to the corresponding parameters of the recipient over a period of time. Linear growth was normal in our patients. Five patients were three standard deviations below normal at early follow-up but were close to the normal range at late follow-up. These patients included three infants who showed delayed linear growth while still receiving steroids and two children on high dose immunosuppressants because of rejection episodes. In these patients with poor linear growth, cardiac chamber growth occurred and was appropriate for BSA. Over time, the mean change in BSA was $0.24 \pm 0.03 \text{ m}^2$ (range 0.12 to 0.50 m^2). Donor-recipient mismatch did not influence the continuous growth of the measured parameters, according to the recipients' BSA over time. All calculated z-scores 2–5 years and 6–10 years post-transplantation were normal when indexed to BSA [19]. The questions of whether a trans-

planted heart in a newborn grows to adult size along with the child and whether the dimensional growth of the organ allows adequate function over time have been largely answered in this investigation. The other question that remains to be answered is what could be the mechanisms involved in the adaptation of a chronically denervated transplanted heart subject to constant immunological bombardment, to its new environment. This is the issue we are focusing on in present investigations.

Psychosocial development of a heart transplanted patient

We have investigated quality of life in terms of physical and emotional condition after heart transplantation in 52 adolescents and young adults with median age of 22 (range 16–27) years during a median of 11.2 (range 4–23) years post-transplantation. Their median age was 10.9 (range 1–16) years at the time of their transplantation.

Psychosocial development: 67% are still single and majority are still living with their parents; 26.9% are living with partners and only 5% are married. *Career development:* 40.4% are employed, 34.6% are in occupational training, 21.2% are unemployed, while 3.8% did not give any information.

Subjective discomfort: The younger patients tend to experience more fatigue and exhaustion as well as gnawing pains; surprisingly they have fewer complaints pertaining to their hearts than their healthy peers.

Physical condition: They tend to have a significant impairment in their functional activity than that of their healthy peers.

Emotional state: The subgroup of the adolescent patients showed a significant reduction in physical sense of well-being. Overall, their relationships to friends, their school integration and job training are unaffected and they have a significantly better relationship with their parents than their healthy peers.

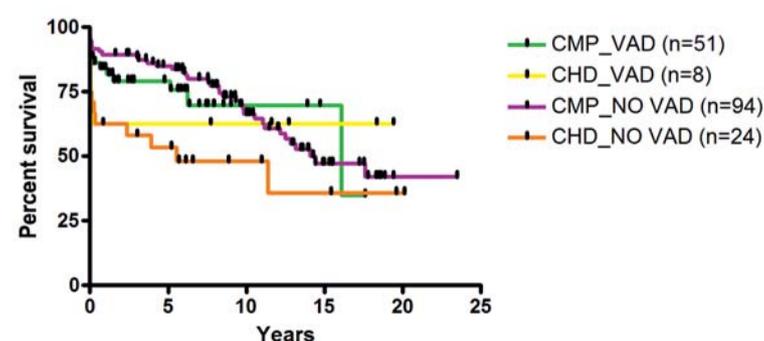


Fig. 5: Comparison of survival rates in patients classified according to VAD implantation as a bridge to transplantation.

Compliance: Almost half of the participants reported irregularities in taking their medicines, and majority forget their immunosuppressants occasionally. These non-compliant patients showed the worst quality of life, and most of them are single and living alone.

Ethical dilemma

Heart transplantation has revolutionized end-stage heart failure therapy. With the advent of cyclosporine and other immunosuppressive therapies, many patients lead productive lives. Unfortunately, some patients who have undergone heart transplantation require retransplantation to remain alive. Because of organ scarcity, we must examine not only retransplantation survival rates but also the ethical considerations when dealing with the limited supply of donor hearts. Given that the half-life of a transplanted patient today is 12.5 years with primary heart transplantation, and that retransplantation survival rates are not as favorable as those for primary transplantation, considerable thought should be given to this practice. In children, we are challenged by the question of whether it is justified to bring the child to adolescence only, and if/when we do the primary transplantation whether we should also plan for retransplantation. The disparity between the demand for and supply of donor hearts makes heart retransplantation an ethical issue with some patients being allowed a second transplant while other patients are dying on the waiting list before receiving their first transplant. Should we then give that “second heart” to another child needing transplant? There are no simple answers, just as there are no simple solutions. Since patients who are offered second and third heart transplants may deprive a significant number who have not had their first chance at transplantation, many valid and potent ethical issues must be presented when discussing the merits of retransplantation. The issue of the ethics of “letting go” of one’s patient is equally in conflict with our commitment to save the patient him- or herself. Therefore it is also not only the ethics of letting go but also the ethics of actually getting a patient into the system, i.e. in the case of transplantation in a newborn, should we even embark on that course? Collins et al. [27] proposed, based on justice, fairness, medical suitability and respect for anatomy, that heart transplantation be a one-time treatment option. This issue cannot be ade-

quately resolved as long as physicians and institutions feel a commitment to individual patients who have no other alternative for survival. It is of utmost importance that the family be encouraged to involve themselves in making such a critical decision. Being the largest transplant center in Germany, we have seen many variations and outcomes. Because of this breadth of experience, we have grown wiser and come far, but selecting organ recipients remains an ethical minefield. It is simply fraught with difficulties to find solutions to the myriad social, economic, legal and ethical issues. Nevertheless, we do not refuse any patient who needs retransplantation. We have revolutionized mechanical circulatory support devices and there will be newer implantable devices for long-term use, to accommodate such cases; this enables us to uphold our commitment.

ACKNOWLEDGMENT

I am grateful for the assistance of my staff: Eva Maria Delmo Walter for assistance in writing this report; Hans Lehmkuhl, Wolfgang Albert and Stephan Schubert for providing updated data analysis, and Ms. Anne Gale for editorial assistance.

REFERENCES

- Barnard CN. S Afr Med J 1967; 41: 1271.
- Kantrowitz A et al. Am J Cardiol 1968; 22:782-90.
- Zuppan CW et al. J Heart Lung Transplant 2009; 28: 579-84.
- Hetzer R et al. Z Kardiol 1985; 74(6): 51-8.
- Hetzer R et al. Der Internist 1985; 26: 563-8.
- Hetzer R et al. Herz 1985; 10(3): 149-56.
- Haverich A et al. Eur Heart J 1987; 8 Suppl F: 36-7.
- Hetzer R et al. Clin Transpl 1989; 89-92.
- Hetzer R et al. Clin Transpl 1993; 129-35.
- Hetzer R. Forensic Sci Int 1994; 69(3): 251-7.
- Hetzer R et al. Ann Thorac Surg 1997; 64: 1661-8.
- Schüler S et al. Z Kardiol 1989; 78: 220-7.
- Lehmkuhl et al. Transplantation 2009; 88(1): 115-22.

- Hetzer R et al. Ann Thorac Surg 1998; 66: 1343-9.
- Hiemann N et al. Circulation 2007; 116(11): 1274-82.
- Dandel M et al. Curr Vasc Pharmacol 2010; 8(5): 706-9.
- Schubert S et al. Pediatric Transplantation 2009; 13: 54-62.
- Hübner M et al. Eur J Cardiothorac Surg 2011; Feb 25 Epub.
- Delmo Walter EM et al. Eur J Cardiothorac Surg Article. In press.
- Hennig E. Design criteria for pediatric mechanical circulatory support systems (PMCSS). In: Ferrazzi P, Parenzan L, eds. Annals of the concerted action HEART 1991–1992. Bergamo, Italy. Commission of the European Communities; 1991: 30-43.
- Warnecke H et al. Eur J Cardiothorac Surg 1991; 5(6): 330-3.
- Hetzer R et al. Ann Thorac Surg 1998; 66(5): 1498-506.
- Hetzer R et al. Ann Thorac Surg 2006; 82(3): 917-24; discussion 924-5.
- Hetzer R, Stiller B. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2006; 3(7): 377-86.
- Hetzer R et al. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu 2006: 99-108.
- Hetzer R et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 141: 616-23.
- Collins EG, Modzdzierz GJ. Heart Lung 1993; 22: 206-12.

CORRESPONDENCE TO

Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Roland Hetzer
Klinik für Herz-, Thorax- und
Gefäßchirurgie
Deutsches Herzzentrum Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 29. April 2011
11:30–13:00 Uhr, Saal 4

SITZUNG DES TAGUNGSPRÄSIDENTEN

Herzinsuffizienz und Arrhythmie bei Kindern

Gemeinsame Sitzung mit der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie
Vorsitz: D. Kececioglu (Bad Oeynhausen), A. Wessel (Hannover)

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Donnerstag, 28. April 2011
13:00–14:30 Uhr
Saal 16

SYMPOSIUM

Klinische Erfahrungen mit Copeptin in der kardiologischen Tagesroutine

Vorsitz: Prof. Dr. Harald Darius, Berlin; Prof. Dr. Heribert Schunkert, Lübeck

Copeptin zum frühen Rule-Out beim ACS – Erfahrungen der CPU der Universität Heidelberg
Prof. Dr. Evangelos Giannitsis, Heidelberg

Der ökonomische Nutzen von Copeptin für den schnellen Ausschluss eines Myokardinfarktes
Prof. Dr. Christian Müller, Basel, CH

Copeptin und andere Biomarker im Einsatz bei Patienten mit Herzerkrankungen
Priv.-Doz. Dr. Stefan Störk, Würzburg

Mit freundlicher Unterstützung der B-R-A-H-M-S GmbH

Thermo
SCIENTIFIC

Part of Thermo Fisher Scientific

CaM-Kinase-abhängige Ionenhomöostase

Lars S. Maier, Göttingen

Patienten mit Herzinsuffizienz leiden neben der Pumpstörung des Herzens häufig unter Herzrhythmusstörungen. Eine vermehrte CaMKII δ -Expression scheint an der Entstehung von Herzinsuffizienz und Arrhythmien beteiligt zu sein. Wichtige, durch die CaMKII regulierte Proteine, sind der SR-Ca²⁺-Ausschüttungskanal und der sarkolemmale Na⁺-Kanal. Beide Proteine können Vermittler von Kontraktionsstörungen und Arrhythmogenese sein.

Wir konnten kardiale Dysfunktion und Arrhythmien bei vermehrter CaMKII δ -Expression in vitro und in vivo durch Inhibition der CaMKII reduzieren. Am isolierten menschlichen Myokard zeigten wir, dass der späte Na⁺-Einstrom (late I_{Na}) über den Na⁺-Kanal neben der Arrhythmogenese auch an der Entstehung von diastolischer Dysfunktion bei Herzinsuffizienz beteiligt ist. Die Inhibition des late I_{Na} bei diastolischer Herzinsuffizienz als therapeutisches Konzept wird derzeit in einer ersten Proof-of-Concept-Studie untersucht.

Die Rolle der CaMKII für die elektromechanische Kopplung

Die Ca²⁺/Calmodulin-abhängige Proteinkinase II δ (CaMKII δ) ist die häufigste CaMKII Isoform im Herzen und wird bei Herzinsuffizienz im menschlichen Myokard vermehrt exprimiert und aktiviert [1]. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass bereits bei Nachlast-induzierter kardialer Hypertrophie die CaMKII heraufreguliert wird [2]. Die CaMKII phosphoryliert mehrere intrazelluläre

Proteine, wodurch die elektromechanische Kopplung am Herzen beeinflusst wird [1], u. a. L-Typ Ca²⁺-Kanäle, Ca²⁺-Ausschüttungskanäle (Ryanodin-Rezeptoren, RyR2) des sarkoplasmatischen Retikulums (SR), sowie sarkolemmale Na⁺-Kanäle [3]. Die transgene Überexpression der CaMKII δ im Tiermodell geht neben einer ausgeprägten Herzinsuffizienz mit einer Verlängerung des Aktionspotenzials und einer Störung im intrazellulären Ca²⁺-Haushalt einher [1].

Inhibition des CaMKII-bedingten SR-Ca-Lecks

Eine zentrale Rolle spielt bei vermehrter CaMKII-Expression der SR-Ca²⁺-Verlust (Ca²⁺-Leck) durch die CaMKII phosphorylierten RyR2 mit der Folge eines verminderten SR-Ca²⁺-Gehalts (Abb. 1) und einer massiv eingeschränkten Kontraktilität in vivo und in vitro [4]. Neben den Effekten auf die Kontraktilität konnte gezeigt werden, dass die CaMKII auch zur Arrhythmieentstehung beitragen kann [1]. In isolierten Herzmuskelzellen von Patienten mit Vorhofflimmern konnten wir zeigen,

dass es zu einem vermehrten CaMKII-bedingten SR-Ca²⁺-Leck im Vergleich zu Herzmuskelzellen von Patienten mit Sinusrhythmus kommt [5]. Die Folge des vermehrten SR-Ca²⁺-Lecks, ein reduzierter SR-Ca²⁺-Gehalt, führte in multizellulären Muskelpräparaten von Patienten, die sich einer Herztransplantation unterziehen mussten, mittels CaMKII-Inhibition zu einer Wiederaufladung des SR mit Ca²⁺ [6]. Dies beruhte hauptsächlich auf einer verminderten Phosphorylierung des RyR2 durch die CaMKII-Inhibition. Im Tiermodell gelang es sogar, die antiarrhythmische Wirkung einer CaMKII-Inhibition unter Katecholaminstress aufzuzeigen [7].

Inhibition des CaMKII-bedingten vermehrten späten Na-Einstroms

Wir konnten außerdem zeigen, dass es durch CaMKII δ -Überexpression zu veränderten Eigenschaften des kardialen Na⁺-Kanals kommt [3]. Auffällig war trotz einer Reduktion der Na⁺-Kanalverfügbarkeit eine Verstärkung (Abb. 1) des späten Na⁺-Einstroms (late I_{Na}), der bekanntermaßen an der Arrhythmieentstehung beteiligt sein kann [8]. Dieser late I_{Na} spielt eine wichtige Rolle für den Gesamt-I_{Na} der Zelle. Unter normalen Bedingungen macht der late I_{Na} nur etwa 1 % der Amplitude des peak I_{Na} aus, wobei er jedoch während des gesamten Aktionspotenzials nicht inaktiviert wird bzw. reaktiviert werden kann. Unter pathophysiologischen Bedingungen kann der late I_{Na} bis auf 5 % des peak I_{Na} ansteigen und zu einer erheblichen Na⁺-Akkumulation in der Herzmuskelzelle führen. Da der Gradient zwischen extrazellulärer und intrazellulärer [Na⁺] die Antriebskraft für den diastolischen Ca²⁺-Transport aus der Zelle über den Na⁺/Ca²⁺-Austauscher (NCX) darstellt, führt eine

intrazelluläre Na⁺-Akkumulation, wie auch verlängerte Aktionspotenziale durch den positiven Nettoeinwärtsstrom des late I_{Na} zu einer verminderten Ca²⁺-Elimination aus der Zelle. Bei sehr hohen intrazellulären [Na⁺] kommt es sogar zu einem Nettoausstrom von Na⁺ über den NCX und im Gegenzug zu einem Import von Ca²⁺-Ionen. Dies führt zu einem konsekutiven Anstieg der intrazellulären [Ca²⁺] und schließlich zur Ca²⁺-Überladung mit verlängerter und verstärkter Aktivierung der Myofilamente. Dies ist eine wesentliche Ursache der gestörten myokardialen Relaxation, wie sie bei Ischämie und Herzinsuffizienz beobachtet wird. Darüber hinaus kommt es durch die Ca²⁺-Überladung zu einer Verlängerung des Aktionspotenzials mit elektrischer Instabilität und der Gefahr von Rhythmusstörungen durch Nachdepolarisationen.

Die proarrhythmogenen Eigenschaften des vermehrten late I_{Na} konnten in mehreren Untersuchungen gezeigt werden [8]. Erst kürzlich wurde erstmals ein vermehrter late I_{Na} in Patientenproben mit Vorhofflimmern gefunden, der möglicherweise zur Entstehung und/oder Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern beiträgt [9]. Mittels Inhibition des late I_{Na} mit Ranolazin konnten in Herzmuskelzellen der late I_{Na} deutlich reduziert und in multizellulären Muskelpräparaten die antiarrhythmische Wirkung von Ranolazin am menschlichen Myokard gezeigt werden. Zusätzlich zu diesen antiarrhythmischen Eigenschaften gibt es experimentelle Befunde, dass eine Inhibition des late I_{Na} zu einer verbesserten diastolischen Entspannung der Herzmuskulatur führt [10]. Zusammenfassend scheint die Beeinflussung der Na⁺-Kanal-Funktion neben der Phosphorylierung des RyR2 ein weiterer wichtiger Mechanismus der CaMKII-abhängigen Regulation in der Herzmuskelzelle zu sein. Möglicherweise können basierend auf den bisherigen Erkenntnissen durch Hemmung des late I_{Na} klinisch vorteilhafte Effekte auf Arrhythmogenese und diastolische Dysfunktion, v. a. bei Herzinsuffizienz erzielt werden. Daher wird zurzeit in einer kleinen randomisierten, placebokontrollierten Proof-of-Concept-Studie die diastolische Funktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltender linksventrikulärer Funktion (sog. diastolischer Herzinsuffizienz) untersucht [11]. Klini-

sche Studien zu Vorhofflimmern sind derzeit in Planung, um Arrhythmien und kontraktile Dysfunktion in Zukunft mit neuartigen therapeutischen Prinzipien entgegenzutreten zu können.

LITERATUR

- 1 Maier LS, Bers DM. Role of CaMK in excitation-contraction coupling in the heart. *Cardiovasc Res* 2007; 73:631-40.
- 2 Toischer K et al. Differential cardiac remodeling in preload versus afterload. *Circulation* 2010; 122: 993-1003.
- 3 Wagner S et al. CaMKII regulates cardiac Na channels. *J Clin Invest* 2006; 116: 3127-38.
- 4 Maier LS et al. Transgenic CaMKII δ C overexpression uniquely alters cardiac myocyte Ca²⁺ handling: Reduced SR Ca²⁺ load and activated SR Ca²⁺ release. *Circ Res* 2003; 92: 904-11.
- 5 Neef S et al. CaMKII-dependent diastolic SR Ca²⁺ leak and elevated diastolic Ca²⁺ levels in right atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *Circ Res* 2010; 106: 1134-44.
- 6 Sossalla S et al. Inhibition of elevated CaMKII improves contractility in human failing myocardium. *Circ Res* 2010; 107: 1150-61.
- 7 Sag CM et al. CaMKII contributes to cardiac arrhythmogenesis in transgenic CaMKII δ C mice having heart failure. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 664-75.
- 8 Maier LS. CaMKII regulation of voltage-gated Na⁺ channels and cell excitability. *Heart Rhythm* 2011. *Heart Rhythm* 2011; 8:474-7.
- 9 Sossalla S et al. Inhibition of elevated CaMKII improves contractility in human failing myocardium. *Circ Res* 2010; 107: 1150-61.
- 10 Sossalla S et al. Altered Na⁺ Currents in Atrial Fibrillation: Effects of Ranolazine on Arrhythmias and Contractility in Human Atrial Myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2010, 55:2330-42.
- 11 Jacobshagen et al. Ranolazine for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction: Background, aims, and design of the RALI-DHF study. *Clin Cardiol* 2011. [DOI:10.1002/clc.20897].

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Lars S. Maier
Abt. Kardiologie und Pneumologie
Herzzentrum Göttingen
Georg-August-Universität Göttingen
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen
lmaier@med.uni-goettingen.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 30. April 2011
08:30–10:00 Uhr, Saal 4

SITZUNG DES TAGUNGSPRÄSIDENTEN Ionenhomöostase bei Herzinsuffizienz

Vorsitz: D. Dobrev (Mannheim), R. Schulz (Giessen)

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Veranstaltungshinweis
Freitag, 29. April 2011
17:30–19:00 Uhr
Saal 4

SYMPOSIUM

Ein SH/T in der kardiovaskulären Therapie – symptomatischer und prognostischer Schutz durch exklusive Herzfrequenzreduktion

Vorsitz: Prof. Dr. Georg Ertl, Würzburg; Prof. Dr. Dr. h.c. Gerd Heusch, Essen

Einleitung

Prof. Dr. Georg Ertl

The SH/T-study: pathophysiology, rationale & results

Prof. Dr. Michael Böhm, Homburg/Saar

Exclusive heart rate reduction – an option for heart failure treatment?

Prof. Dr. Michel Komajda, Paris, FR

Ivabradin – effektive Versorgung der KHK mit Angina pectoris

Prof. Dr. Erland Erdmann, Köln

Kasuistiken aus der täglichen Praxis

Prof. Dr. Carsten Tschöpe, Berlin

Zusammenfassung

Prof. Dr. Dr. h.c. Gerd Heusch

Mit freundlicher Unterstützung der
SERVIER Deutschland GmbH



später Na⁺-Einstrom ↑:

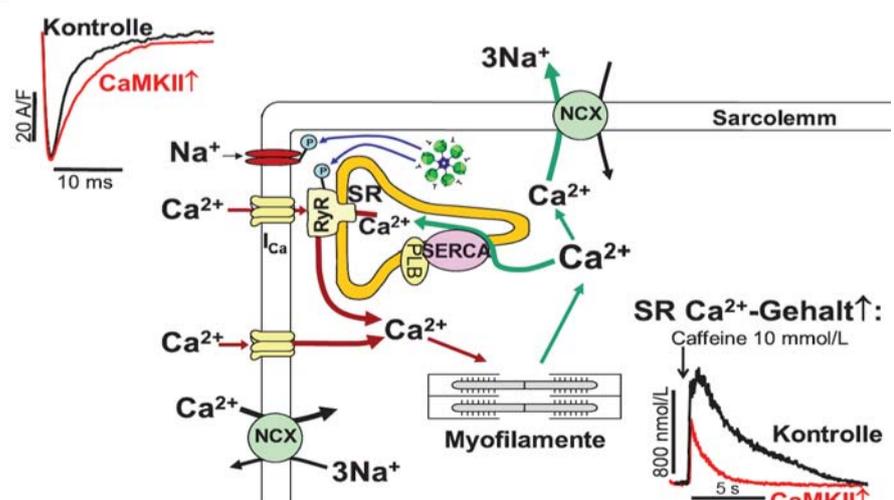


Abb. 1

Herzregeneration

Potenzial der Zellzyklusregulation

Felix B. Engel, Bad Nauheim

Das menschliche Herz kann sich nach einer Verletzung nicht regenerieren und bildet stattdessen eine Narbe. Dieser unzureichende Heilungsverlauf resultiert häufig in einer Herzinsuffizienz, einer verminderten Lebensqualität und schließlich dem Tod.

Die primäre Ursache der reduzierten Herzfunktion, z. B. nach einem Myokardinfarkt, ist der Verlust an Herzmuskelzellen, den sogenannten Kardiomyozyten. Ist ein Myokardschaden entstanden, treten Kompensationsmechanismen ein, um die Kontraktilität zu steigern und die ursprüngliche Leistungsfähigkeit des Herzens wiederherzustellen. Aus bisher ungeklärten Gründen kommt es jedoch zum sogenannten Remodeling und einer chronischen Herzinsuffizienz. Da konventionelle Behandlungsmethoden die zugrundeliegende Ursache, nämlich den Verlust an Kardiomyozyten, nicht

korrigieren, ist es wichtig neue Therapieansätze zu entwickeln.

Im Gegensatz zum Menschen können Zebrafische und Lurche ihr Herz regenerieren, indem sie die Zellteilung von Kardiomyozyten induzieren. Auch Säugetiere scheinen bis kurz nach der Geburt diese Fähigkeit zu haben. Aus unbekanntem Grund verliert das Säugetierherz jedoch nach der Geburt auf sich zu teilen und das Säugetierherz verliert die Fähigkeit zu regenerieren. Aus diesem Grund suchen Forscher nach einer Möglichkeit, menschliche Kardiomyozyten zur Zellteilung anzuregen.

Das Potenzial adulter Kardiomyozyten

Wissenschaftler berichten seit Mitte des 19. Jahrhunderts immer wieder von Kardiomyozyten in Patientenproben, die sich in einem Zellteilungsstadium befinden. Auch im Tiermodell wurden Hinweise dafür gefunden, dass zumindest eine Subpopulation von adulten Kardiomyozyten sich teilen. Kürzlich hat zudem die Arbeitsgruppe von Jonas Frisén in „Science“ eine Studie veröffentlicht, die auf eine niedrige aber konstante Erneuerung von Kardiomyozyten (1 %/Jahr) im Menschen schließen lässt. Ob es sich allerdings wirklich um eine Erneuerung basierend auf Zellteilung oder Stammzellen handelt oder vielleicht auf DNA-Reparaturprozesse zurückzuführen ist, kann nicht eindeutig gesagt werden. Interessanterweise sind die Ergebnisse überraschend ähnlich zu Studien von Loren Field in der Maus. Hier wurde der Versuchsansatz so gewählt, dass ein Stammzell-basierter Mechanismus ausgeschlossen werden kann.

Diese Studien legen nahe, dass adulte menschliche Kardiomyozyten das Potenzial zur Zellteilung besitzen, und nähren die Hoffnung, dass es möglich ist, das menschliche Herz zu regenerieren.

Potenzial der Zellzyklusregulation

Die Vermehrung von Kardiomyozyten setzt die Kenntnis der Regulationsmechanismen voraus, welche der Zellteilung zugrunde liegen. Die somatische Zellteilung läuft nach einem universalen Programm ab, dem „Zellzyklus“. Die Zelle überprüft an „Kontrollpunkten“, ob die vorangegangenen Prozesse fehlerfrei abgeschlossen wurden und die intra- und extrazellulären Bedingungen ein Voranschreiten erlauben.

Eine Vielzahl von Studien wurde

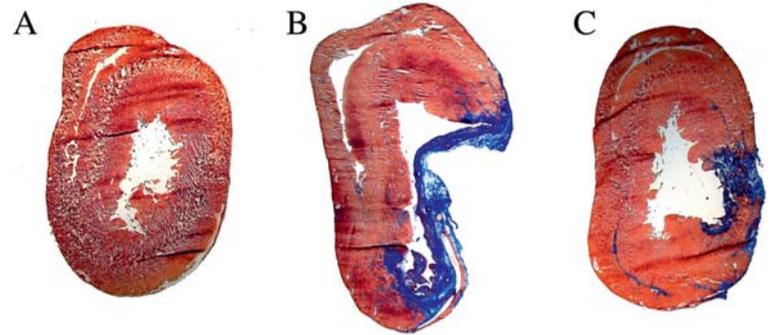


Abb. 2: FGF1/p38 MAP Kinase Inhibitor Therapie. Schnitte durch ein Rattenherz. Normales Herz (A). Herz nach einem künstlich induzierten Infarkt (B). Infarziertes Herz nach Behandlung (C). Braun: Muskelgewebe. Blau: Narbengewebe (Abbildung: Engel FB, et al. FGF1/p38 MAP kinase inhibitor therapy induces cardiomyocyte mitosis, reduces scarring and rescues function after myocardial infarction. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103(42): 15546-51).

durchgeführt, um herauszufinden, warum sich der Anteil teilungsfähiger Kardiomyozyten in vivo nach der Geburt drastisch verringert und wie man Zellteilung induziert. Seit 2005 wurde von mehreren Arbeitsgruppen berichtet, dass die Zellteilungsrate von Kardiomyozyten erhöht, die Narbengröße nach einem Herzinfarkt verringert und/oder die Herzfunktion verbessert werden konnte. Loren Field und seine Mitarbeiter haben z. B. den positiven Zellzyklusregulator „Cyclin D2“ in Herzmuskelzellen von der Geburt an überexprimiert. Wenn man sich bewusst macht, dass das Herz aus mehreren Zelltypen besteht (z. B. Endothelzellen, glatte Gefäßmuskelzellen, Neuronen, Fibroblasten) ist es erstaunlich, dass sich nach einem Infarkt in diesen Mäusen neues Herzgewebe bildet. Die anderen Zelltypen haben entweder die Fähigkeit sich selbst zu regenerieren oder sich teilende Kardiomyozyten induzieren deren Regeneration. Der oben beschriebene Ansatz kann nicht ohne weiteres in eine Therapie umgesetzt werden. Daher beschäftigt sich meine Arbeitsgruppe unter anderem mit der Identifizierung von Wachstumsfaktoren, welche die Regeneration des Herzens beschleunigen kann. Unsere Untersuchungen am Beispiel der Ratte haben gezeigt, dass es im Gegensatz zur gängigen Lehrmeinung möglich ist, mittels Wachstumsfaktoren und Manipulation von Signaltransduktionswegen die Zellteilung adulter Kardiomyozyten von Säugetieren zu induzieren (Abb. 1). Die Behandlung experimenteller Herzinfarkte induziert Mitosen in Kardiomyozyten und reduziert die Narbenbildung sowie die Entwicklung einer Herzinsuffizienz (Abb. 2).

Fazit

Zusammenfassend zeigen diese Studien, dass die Induktion der Zellteilung von Kardiomyozyten eine realistische Option zur Regeneration des menschlichen Herzmuskels darstellen könnte. In der Zukunft wird es von besonderer Bedeutung sein, genetische Markierungssysteme zu etablieren, um zum einem eindeutig die Bildung neuer Kardiomyozyten in vivo nachweisen zu können und zum anderen Hochdurchsatzverfahren zur Identifizierung neuer Zellzyklusinduktoren zu entwickeln. Obwohl ein Nutzen für Patienten bisher noch nicht absehbar ist, erscheint der Ansatz der Zellzyklusregulation großes Potenzial zu haben. Dies spiegelt sich auch darin wieder, dass es erste Firmengründungen auf diesem Gebiet gab (Hydra Biosciences, Cambridge, USA; Cardioheal, New York, USA).

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Felix B. Engel
Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung
Sofja Kovalevskaja Group
Parkstraße 1
61231 Bad Nauheim
felix.engel@mpi-bn.mpg.de

PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch, 27. April 2011
15:30-17:00 Uhr, Saal 4

SITZUNG DES TAGUNGSPRÄSIDENTEN
Herzregeneration

Vorsitz: G. Steinhoff (Rostock),
A. M. Zeiher (Frankfurt a. M.)

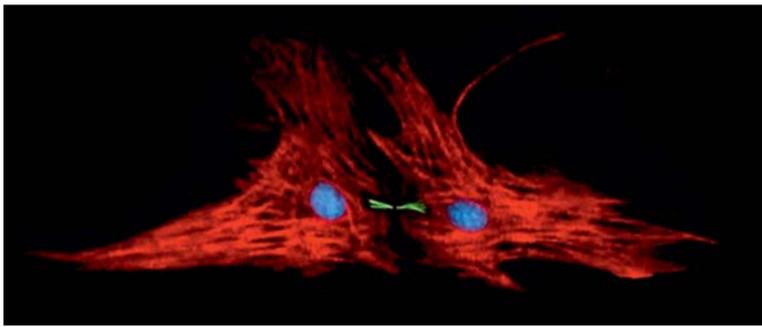


Abb. 1: Diese Abbildung zeigt einen Kardiomyozyten (Troponin T, rot), der sich nach Stimulation mit dem Wachstumsfaktor FGF1 und einem Inhibitor der p38 MAP Kinase teilt. Die Zellkerne wurden blau (DAPI) und die Teilungsfurche (aurora B) angefarbt (Abbildung: Engel FB et al. p38 MAP kinase inhibition enables proliferation of adult mammalian cardiomyocytes. Genes Dev 2005; 19(10): 1175-87).

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Donnerstag, 28. April 2011
13:00–14:30 Uhr
Saal 14

SYMPOSIUM

Hot Spots in der Kardiologie – Risikofaktoren, Biomarker und klinische Endpunkte

Vorsitz: Prof. Dr. Johann Bauersachs, Hannover; Prof. Dr. Michael Böhm, Homburg/Saar

Einleitung

Prof. Dr. Johann Bauersachs

Stellenwert kardialer Biomarker in Klinik und Praxis

Prof. Dr. Stefan Blankenberg, Hamburg

Neue Aspekte zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz

Prof. Dr. Roland Willenbrock, Halle/Saale

Lipidsenkung bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten – Gewicht der klinischen Evidenz

Prof. Dr. Jörg Kreuzer, Limburg

Rauchen, ein unterschätzter Risikofaktor in der Kardiologie

Prof. Dr. Helmut Gohlke, Bad Krozingen

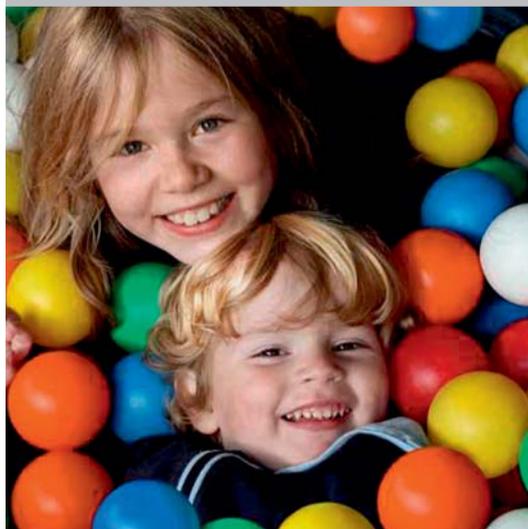
Zusammenfassung

Prof. Dr. Michael Böhm



Mit freundlicher Unterstützung der Pfizer Pharma GmbH

KIDS CLUB / KINDERBETREUUNG



Hier können Kinder im Alter zwischen 3 und 9 Jahren während der Tagungsdauer spielen, malen und basteln. Die Betreuung ist kostenlos.



TREFFPUNKT
Kids Club Zelt

ÖFFNUNGSZEITEN

27. 4. 2011 13:00–19:00 Uhr
28. 4. 2011 07:45–17:30 Uhr
29. 4. 2011 08:15–19:00 Uhr
30. 4. 2011 08:15–14:00 Uhr

Perkutane Behandlung der Mitralinsuffizienz mit MitraClip

Wolfgang Schillinger, Göttingen

In jüngerer Zeit wurden Berichte über die MitraClip-Technologie, eine neuartige, perkutane Methode der Mitralklappenrekonstruktion bei Mitralinsuffizienz, publiziert. Die Methode zeigte in der randomisierten EVEREST-II-Studie und mehreren Fallserien sehr gute Therapieerfolge und eine hohe Eingriffssicherheit und stellt eine Option für Patienten mit erhöhtem operativem Risiko dar.

Die Mitralinsuffizienz ist der zweithäufigste Herzklappenfehler des Erwachsenen. Im europäischen EuroHeart Survey war die Genese vorwiegend degenerativ. Aber auch die funktionelle Mitralinsuffizienz, bei der Segel und Sehnenfäden intakt, jedoch die umgebenden Strukturen wie Myokardwand und Papillarmuskeln sowie Klappenannulus erkrankt sind, ist sehr häufig. Eine funktionelle ischämische Mitralinsuffizienz wird bei bis zu 59 % aller Patienten nach Herzinfarkt, eine funktionelle dilatative Mitralinsuffizienz bei über 80 % aller Patienten mit Herzinsuffizienz nachgewiesen. Die Mitralklappen-chirurgie ist aktuell der Goldstandard für die Behandlung der schweren Mitralinsuffizienz. Die Eingriffssicherheit ist hoch, die langfristige Klappenfunktion sehr gut und die Patienten profitieren von einer nachhaltigen Besserung von Prognose und Lebensqualität. Auf der anderen Seite ist die klassische Chirurgie mit einem signifikanten operativen Trauma assoziiert, birgt Komplikationsrisiken und zieht eine längere postoperative Rekonvaleszenz nach sich. Infolgedessen wird jeder zweite bis dritte Patient – meist hochbetagte oder multimorbide Patienten, aber auch Patienten mit eingeschränkter

linksventrikulärer Funktion – trotz Indikation der operativen Therapie nicht unterzogen.

MitraClip-Technologie

Aufgrund dieser Problematik wurden in jüngerer Zeit kathetergestützte Verfahren entwickelt. Die MitraClip-Technologie (Abbott Vascular) bietet Vorteile gegenüber chirurgischen Verfahren aufgrund fehlender Notwendigkeit von Thorakotomie, Kardioplegie und extrakorporaler Zirkulation. MitraClip basiert auf der Double-Orifice-Repair-Technik des italienischen Chirurgen Otavio Alfieri, der im Jahre 1991 eine Naht zur permanenten Koaptation des anterioren und posterioren Mitralsegels im zentralen Anteil der Klappe einführte. Das MitraClip-System besteht aus einem Clip, einem steuerbaren Führungskatheter und einem Platzierungskatheter. Nach Punktion der Vena femoralis und standardisierter transseptaler Punktion wird der Führungskatheter in den linken Vorhof vorgeschoben und hierüber der Platzierungskatheter mit dem Clip eingeführt. Unter echokardiographischer und fluoroskopischer Kontrolle wird der Clip in den linken Ventrikel direkt in den Insuffizienzjet vorgebracht und dort an

den Segeln fixiert (Abb. 1). Zum Erzielen eines optimalen Resultats sind eine mehrfache Repositionierung oder die Platzierung mehrerer Clips möglich. Auch das Risiko einer relevanten Mitralklappenstenose ist kontrollierbar.

Klinische Resultate

Anfang 2010 wurden 30-Tage-Outcome-Daten von 107 Patienten aus der EVEREST-Studie und der Vor-Randomisierungs-Phase der EVEREST-II-Studie mit MitraClip berichtet. Prozedurerfolg und Eingriffssicherheit waren hoch. Im März 2010 wurden die Daten der kontrollierten, randomisierten EVEREST-II-Studie mit 12-monatiger Follow-up-Dauer auf der Tagung des American College of Cardiology in Atlanta vorgestellt. Nach 12 Monaten zeigten 81,5 % der Patienten eine Mitralinsuffizienz \leq Grad 2. Es handelte sich bei beiden Kollektiven um Patienten mit moderatem chirurgischem Risiko und vorwiegend degenerativer Mitralinsuffizienz. Die Gruppe von Franzen und zwei italienische Gruppen stellten kürzlich 30-Tage-Ergebnisse von kleineren Real-World-Kohorten vor. Auch in diesen Kollektiven fanden sich eine hohe Eingriffssicherheit mit einer 30-Tage-Mortalität von 3,2 bzw. 2,0 % und sehr gute Prozedurerfolge. Weitere Arbeiten zeigten positive Effekte mit Linderung der Herzinsuffizienzsymptomatik und Induktion eines reversen Remodelings bei schwerster linksventrikulärer Dysfunktion (EF \leq 25 %) oder unzureichendem Ansprechen auf eine kardiale Resynchronisationstherapie.

In der aktuellen Ausgabe von *Der*



Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Schillinger

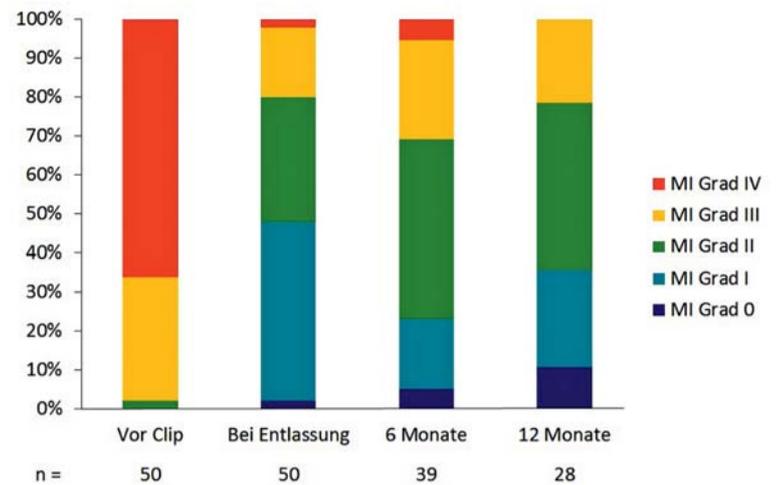


Abb. 2: Signifikante Abnahme der Schwere der Mitralinsuffizienz nach MitraClip-Implantation und Persistenz des Ergebnisses im Beobachtungszeitraum (p < 0,0001) (mit freundlicher Erlaubnis von Springer Science+Business Media: W. Schillinger, T. Athanasiou, R. Wachter, L. Berg, N. Weicken et al. Perkutane Mitralklappenrekonstruktion mit MitraClip – Ergebnisse der ersten 50 Patienten am Herzzentrum der Universitätsmedizin Göttingen. Der Kardiologe 2011; 5(2): 91-7.)

Kardiologe berichten wir über eine Real-World-Kohorte der ersten 50 konsekutiven Patienten der Universitätsmedizin Göttingen mit vorwiegend funktioneller Mitralinsuffizienz und mindestens 6-monatiger Nachbeobachtung nach MitraClip. Die Patienten waren deutlich älter und hatten ein deutlich höheres operatives Risiko, zeigten aber vergleichbar gute Ergebnisse mit den Patienten aus der kontrollierten EVEREST-II-Studie (Abb. 2). Das Ergebnis persistierte im gesamten Nachbeobachtungszeitraum (Median 12 Monate). Dies induzierte eine signifikant verbesserte Leistungsfähigkeit mit einer Zunahme der 6-Minuten-Gehstrecke um 133 m.

Fazit

Die kathetergestützte Mitralklappenrekonstruktion mit MitraClip zeigt eine hohe Eingriffssicherheit und sehr gute Ergebnisse in den Nachkontrollen bis mindestens 12 Monate. MitraClip stellt eine Therapieoption für Patienten mit schwerer organischer und funktioneller Mitralinsuffizienz und hohem operativem Risiko dar. Die Therapie sollte an

einem Zentrum mit Erfahrung in der Therapie schwer herzinsuffizienter Patienten einschließlich herzchirurgischer Möglichkeiten durchgeführt werden.

Literatur beim Autor

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Schillinger
 Universitätsmedizin Göttingen Herzzentrum
 Kardiologie und Pneumologie
 Robert-Koch-Str. 40, 37099 Göttingen
 schiwolf@med.uni-goettingen.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 29. April 2011
 14:30–16:00 Uhr, Saal 5

SITZUNG DES TAGUNGSPRÄSIDENTEN
Therapie der funktionellen Mitralinsuffizienz
 Gemeinsame Sitzung mit der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
 Vorsitz: O. W. Franzen (Copenhagen, DK), H.-J. Schäfers (Homburg/Saar)

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Samstag, 30. April 2011
 11:30–12:30 Uhr
 Saal 18

SYMPOSIUM

Strukturelle Herzerkrankungen – MitraClip – Datenlage, Indikation und Perspektive

Vorsitz: P. Boekstegers (Siegburg), J. Hausleiter (München)

Vorstellung der bisherigen Studiendaten zum Therapieverfahren MitraClip

J. Pache (München)

Stellenwert der interventionellen Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz aus chirurgischer Sicht

H. Reichenspurner (Hamburg)

MitraClip außerhalb von EVEREST: Welche Patienten können wir behandeln und welche Patienten profitieren?

H. Beucher (Siegburg)

Wohin geht die Entwicklung?

O. W. Franzen (Copenhagen, DK)

Mit freundlicher Unterstützung der Abbott Vascular Deutschland GmbH

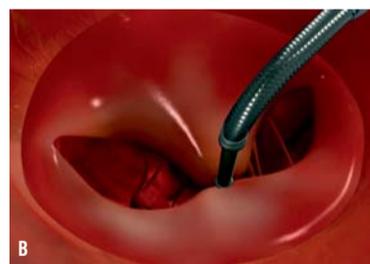


Abb. 1: Die Mitralsegel (Querschnitt) legen sich in den noch geöffneten Clip (A). Die ursprünglich ovale Öffnung der Mitralklappe erhält die Form einer Acht (B). Fotos: Abbott Vascular.

ANKÜNDIGUNG

6. bis 8. Oktober 2011

2011 – Herbsttagung und Jahrestagung der Arbeitsgruppe „Herzschrittmacher und Arrhythmie“

KONGRESS-ORT

Maritim Hotel Düsseldorf
 Maritim-Platz 1
 40474 Düsseldorf

TAGUNGSPRÄSIDENT HERBSTTAGUNG

Prof. Dr. M. Gawaz, Tübingen

TAGUNGSPRÄSIDENT RHYTHMOLOGIETAGUNG

Prof. Dr. J. C. Geller, Bad Berka

VERANSTALTER

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
 Achenbachstr. 43
 40237 Düsseldorf
 Tel.: +49-211-600692-0
 Fax: +49-211-600692-10
 info@dgk.org

KONGRESS-ORGANISATION

m:con
 Daniela Ruckriegel
 Rosengartenplatz 2
 68161 Mannheim
 Tel.: +49-621-4106-137
 Fax: +49-621-4106-80137
 daniela.ruckriegel@mcon-mannheim.de

ABSTRACT-DEADLINE: 30. JUNI 2011

<http://ht2011.dgk.org/>

Mitralklappenchirurgie

Friedhelm Beyersdorf, Freiburg

Erkrankungen der Mitralklappen stehen in der Häufigkeit an 2. Stelle nach Erkrankungen der Aortenklappe. Ursachen sind meistens eine Degenerationen (fibro-elastisch oder myxomatös, aber auch Verkalkungen), Myokardischämien (koronare Herzerkrankung, ischämische Kardiomyopathie) oder Endokarditiden. Rheumatische Mitralklappen- viten sind in den westlichen Ländern eher selten. Bei den Erkrankungen der Mitralklappe findet man am häufigsten eine Insuffizienz, meist auf dem Boden von degenerativen Erkrankungen.

Erfreulicherweise existieren heute erfolgreiche chirurgische Behandlungsoptionen zur Rekonstruktion von Mitralklappenfehlern mit sehr guten Langzeitergebnissen. Diese Rekonstruktionen haben nicht nur den Vorteil des Erhalts der eigenen Klappe (ohne spätere Antikoagulation mit Markumar), sondern es besteht darüber hinaus eine enge Korrelation zwischen intakter Mitralklappenfunktion und einer normalen linksventrikulären Funktion.

Aufgrund dieser klaren Vorteile der Mitralklappen-Rekonstruktion werden inzwischen in Deutschland über 60 % aller Mitralklappen-Operationen als Rekonstruktion ausgeführt. Bei Mitralklappen-Insuffizienzen können sogar bis zu 80–90 % aller Klappen rekonstruiert werden. Lediglich bei Endokarditiden oder bei anderen Gründen für eine Zerstörung der Klappensegel (rheumatische Vitien, verkalkte Stenosen) muss ein Klappenersatz durchgeführt werden. Durch die deutlich verbesserte Haltbarkeit von biologischen Herzklappen in den letzten

Jahren, werden biologische Klappen weit häufiger als mechanische Klappen in der Mitralkposition eingesetzt.

Technik der Rekonstruktion von Mitralklappen

Die Technik der Rekonstruktion von Mitralklappen basiert auf zwei Grundprinzipien: (1.) Rekonstruktion der Segel, und (2.) Stabilisierung des Mitralklappenannulus.

Grundvoraussetzung einer guten Rekonstruktion ist eine aussagekräftige präoperative Echokardiographie mit funktioneller Klassifikation der Klappendysfunktion (Carpentier-Klassifikation Typ 1–3), Morphologie der Segel und der Sehnenfäden, Durchmesser des Annulus, LV-Funktion etc. Zusätzlich muss noch eine ausgiebige intraoperative Evaluation der Klappe durch den Chirurgen erfolgen. Von den zahlreichen, modernen chirurgischen Rekonstruktionstechniken seien nur einige erwähnt: Sehnenfädensatz mit Goretex-Loops, quadranguläre Resektionen mit/ohne sliding plasty, Stabilisierung des Annulus mit spe-

ziellen Ringen, annuläre Dekalzifikationen, Kommissurotomien bei Typ-3-Läsionen etc. (Abb. 1).

Als Zugangsweg kann sowohl die mediane Sternotomie als auch die rechts-laterale Mini-Thorakotomie gewählt werden.

Obwohl die mediane Sternotomie zahlenmäßig in den meisten Zentren noch überwiegt, nehmen die minimal-invasiven Mitralklappen-Operationen ständig zu. In unserem eigenen Krankengut führen wir inzwischen 80 % aller Mitralklappen-Operationen minimal-invasiv durch, d. h. über eine Mikroinzision (4–6 cm) und videoassistent (Abb. 2, 3).

Ergebnisse

Wie der Jahresstatistik der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zu entnehmen ist [1], wurden im Jahre 2009 in Deutschland 64,3 % aller Eingriffe an der Mitralklappe als Rekonstruktion durchgeführt. Das Überleben bei diesen Operationen betrug 98 %. Der Anteil an minimal-invasiven Eingriffen bei der Mitralklappen-Chirurgie lag 2009 bei 33,6 %. Besonders erfreulich war das Überleben bei minimal-invasiven Mitralklappen-Rekonstruktionen. Dieses betrug 2009 knapp 99 %. Auch die Komplikationsrate bei all diesen Eingriffen ist sehr gering.

Zusammenfassung

Erkrankungen der Mitralklappe können heute erfolgreich chirurgisch behandelt werden. In den meisten Fällen ist eine Rekonstruktion mit Erhalt der eigenen Klappe möglich. Wenn die Mitralklappe doch ersetzt werden muss, kann in den meisten Fällen aufgrund der deutlich verbesserten Langzeit-Haltbarkeit eine biologische Klappe eingesetzt werden. Die minimal-invasiven Operations-

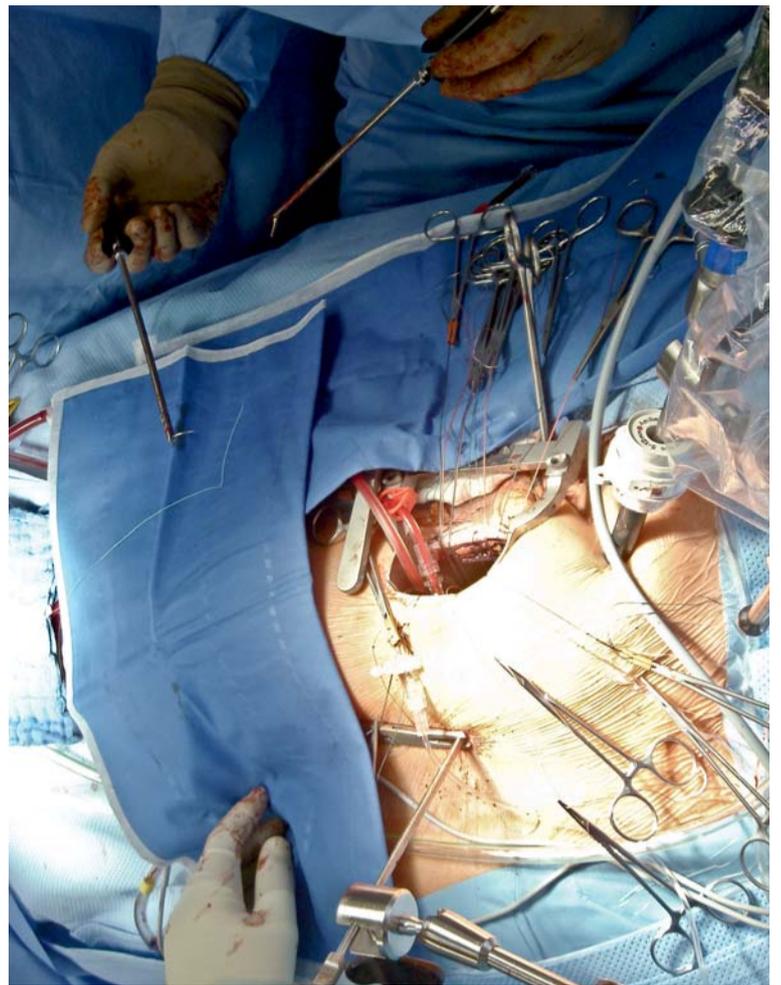


Abb. 2: OP-Situs „Minimal-invasive Mitralklappenrekonstruktion“.



Abb. 3: Postoperatives Patientenfoto. „Minimal-invasive Mitralklappenrekonstruktion“.

LITERATUR

Gummert et al. Thorac Cardiovasc Surg 2010; 58: 379-86.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Friedhelm Beyersdorf
Abteilung Herz- und Gefäßchirurgie
Herz-Kreislauf-Zentrum der
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Hugstetterstraße 55
79106 Freiburg
friedhelm.beyersdorf@uniklinik-freiburg.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 29. April 2011
14:30–16:00 Uhr, Saal 5

SITZUNG DES TAGUNGSPRÄSIDENTEN

Therapie der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz

Gemeinsame Sitzung mit der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Vorsitz: O. W. Franzen (Copenhagen, DK), H.-J. Schäfers (Homburg/Saar)

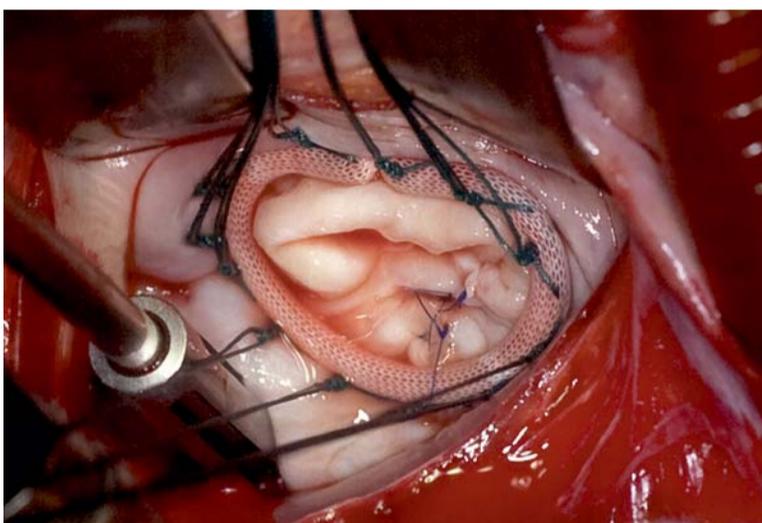


Abb. 1: Rekonstruktion der Mitralklappe (eigenes OP-Bild).



BUCHTIPP

Von der Idee zur Publikation

Erfolgreiches wissenschaftliches Arbeiten in der medizinischen Forschung

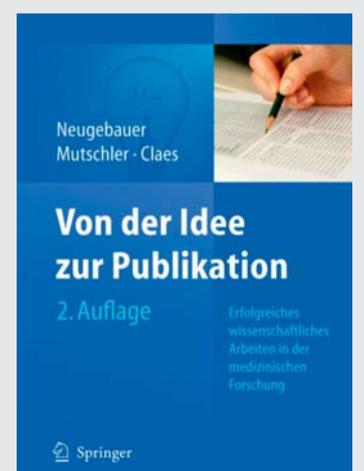
Gute Forschung muss gut geplant werden. Alle Schritte zur erfolgreichen Umsetzung eines Forschungsprojektes sind in diesem Buch erläutert und durch zusammenhängende instruktive Beispiele veranschaulicht. Der Bogen spannt sich von der Projektplanung über die erste Projektskizze, die Formulierung des Projektantrags, die praktische Durchführung, die Projektauswertung und statistische

Analyse bis zur Publikation der Ergebnisse.

Claes, Lutz; Neugebauer, Edmund A. M.; Mutschler, Wolf (Hrsg.)

Von der Idee zur Publikation

Erfolgreiches wissenschaftliches Arbeiten in der medizinischen Forschung
Springer-Verlag GmbH, Heidelberg
2nd ed., 2011, 224 S. 37 Abb., Geb.
ISBN: 978-3-642-16068-4
49,95 € (D)



Ionenhomöostase und Mitochondrienfunktion

Christoph Maack, Homburg



Dr. Christoph Maack

Bei chronischer Herzinsuffizienz tragen Veränderungen des Ca^{2+} -Haushalts, ein energetisches Defizit und „oxidativer Stress“ erheblich zur kontraktilen Dysfunktion und zum Progress der Erkrankung bei. Im Zentrum dieser Veränderungen stehen Mitochondrien, da sie die Hauptquelle für zelluläres ATP, aber auch für reaktive Sauerstoffspezies (ROS) sind und ihre Funktion durch Ca^{2+} wesentlich reguliert wird. Das Ziel unserer Arbeiten ist es daher, das Zusammenspiel von Ca^{2+} -Haushalt, mitochondrialer Energetik und Redoxstatus in gesunden und insuffizienten Herzmuskelzellen zu verstehen, um hierüber neue therapeutische Ansatzpunkte für Patienten mit Herzinsuffizienz zu identifizieren.

Bei chronischer Herzinsuffizienz kommt es durch übermäßige ROS-Produktion zu oxidativem Stress, was zu myokardialen Umbauprozessen (Hypertrophie, Fibrose, Zelltod) und somit zum Progress der Erkrankung beiträgt. Darüber hinaus beeinträchtigen ROS den zellulären Ca^{2+} -Haushalt, was kontraktile Dysfunktion und Arrhythmien verursacht. In Mitochondrien entstehen Superoxid-anionen (O_2^-) während der ATP-Produktion an der Atmungskette. Nach Dismutation von O_2^- zu H_2O_2 durch die Superoxid Dismutase (SOD) wird H_2O_2 durch die Glutathion-Peroxidase (GPX) eliminiert (Abb. 1). Die GPX benötigt reduziertes NADPH, welches mit dem Zitratzyklus-Pro-

dukt NADH im Gleichgewicht steht. Wir identifizierten kürzlich eine bisher nicht erkannte Funktion der mitochondrialen Ca^{2+} -Aufnahme: Da Schlüsselenzyme des Citratzyklus durch Ca^{2+} aktiviert werden, spielt die mitochondriale Ca^{2+} -Aufnahme neben der energetischen Adaptation (über die Bereitstellung von NADH für die Atmungskette) auch eine wichtige Rolle für die Regeneration der antioxidativen Kapazität (über NADPH; Abb. 1). Die kontraktile Dysfunktion bei Herzinsuffizienz ist auf Defekte des zellulären Ca^{2+} -Haushalts zurückzuführen. Zum einen ist die Ca^{2+} -Belastung des sarkoplasmatischen Retikulums (SR) reduziert, was die

Amplitude zytosolischer Ca^{2+} -Transienten herabsetzt. Auf der anderen Seite ist die intrazelluläre Na^+ -Konzentration ($[Na^+]_i$) und die Expression des Na^+/Ca^{2+} -Austauschers (NCX) erhöht. Dies führt zu einem verstärkten Einstrom von Ca^{2+} während des Aktionspotenzials über den NCX, was die reduzierte SR- Ca^{2+} -Belastung partiell kompensieren kann. Da der NCX-vermittelte Ca^{2+} -Einstrom jedoch wesentlich langsamer als eine koordinierte Ca^{2+} -Freisetzung aus dem SR ist, und das SR eng mit Mitochondrien assoziiert ist (sog. „mitochondriale Ca^{2+} -Mikrodomäne“), wird hierdurch die Effektivität der mitochondrialen Ca^{2+} -Aufnahme und somit auch die

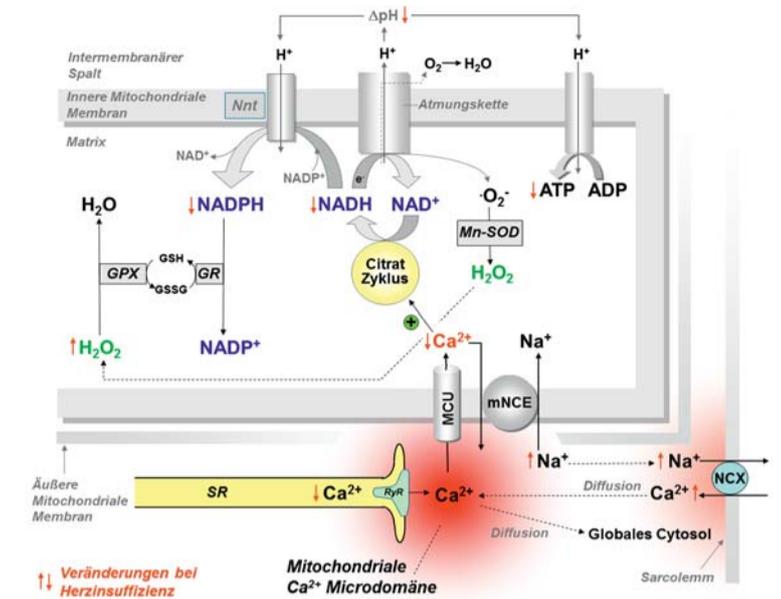


Abb. 1: Regulation der mitochondrialen ATP-Produktion und der antioxidativen Kapazität durch Ca^{2+} und Na^+ . Mn-SOD, Mn^{2+} -abhängige Superoxid-Dismutase; Nnt, Nicotinamid Nucleotid Transhydrogenase; GPX, Glutathion-Peroxidase; GR, Glutathion-Reduktase; SR, sarkoplasmatisches Retikulum; MCU, mitochondrialer Ca^{2+} -Uniporter; mNCE, mitochondrialer Na^+/Ca^{2+} -Austauscher; NCX, sarkolemmaler Na^+/Ca^{2+} -Austauscher; RyR, Ryanodin Rezeptor.

Stimulation des Zitratzyklus reduziert (Abb. 1). Darüber hinaus beschleunigt die bei Herzinsuffizienz erhöhte $[Na^+]_i$ den mitochondrialen Ca^{2+} -Export. In der Summe sind somit die mitochondriale Ca^{2+} -Aufnahme und daher die Stimulation des Zitratzyklus bei Herzinsuffizienz verringert. Die hieraus resultierende Oxidation von NADH und NADPH erzeugt zum einen ein energetisches Defizit und zum anderen oxidativen Stress (Abb. 1).

Fazit

Neue Therapieansätze bei chronischer Herzinsuffizienz könnten auf die zytosolische, aber auch die mitochondriale Ionenhomöostase ausgerichtet sein. Eine Reduktion des zytosolischen Na^+ durch Blockade des späten Na^+ -Stroms oder eine Erhöhung des SR- Ca^{2+} -Gehalts durch Substanzen, die das Ca^{2+} -Leck im SR blockieren, könnten demnach zu einer Verbesserung der mitochondrialen Ca^{2+} -Aufnahme und somit der energetischen und antioxidativen

Adaptation führen. Darüber hinaus könnte auch eine Inhibition des mitochondrialen Na^+/Ca^{2+} -Austauschers einen günstigen Einfluss auf Energetik und Redoxstatus haben. Diese Therapiekonzepte müssen aber noch in zukünftigen Studien getestet werden.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Christoph Maack
Klinik für Innere Medizin III
Universitätsklinikum des Saarlandes
66421 Homburg
christoph.maack@uks.eu

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

4. Actavis-Ordinarentreffen beim AHA in Chicago

Klinische PETN-Studien im Fokus

Das Ordinarentreffen, das zum vierten Mal in Folge von Actavis Deutschland veranstaltet wurde, fand Anfang November 2010 in Chicago statt. 21 deutsche Kardiologie-Ordinarien kamen am Rande des Jahreskongresses der American Heart Association zusammen, um den Stand der beiden aktuellen Studien CAESAR und CLEOPATRA zu diskutieren, die die klinische Datenlage von PETN (Pentalong®) erweitern sollen.

In der CAESAR-Studie (Clinical Efficacy Study of Pentalong® for pulmonary hypertension in heart failure) wird die Wirksamkeit von PETN bei pulmonaler Hypertonie in Folge von Herzinsuffizienz untersucht. Hintergrund ist die fehlende Toleranzentwicklung des Langzeitnitrats. Unter der Leitung von Professor Erland Erdmann wurde bereits in einer früheren Untersuchung am Herzzentrum Köln gezeigt, dass PETN den Pulmonaldruck bei Linksherzinsuffizienz anhaltend und ohne

Nitrattoleranz senkt. Die für zwölf Wochen angesetzte placebokontrollierte Studie wird in 15 Universitätskliniken durchgeführt. In der doppelblinden, placebokontrollierten CLEOPATRA-Studie (CLinical Efficacy Of Pentalong® in stable Angina pectoris after Twelve weeks of Routine Administration) wird die klinische Wirksamkeit von PETN unter Belastungsbedingungen untersucht. PETN ist bei der Behandlung der stabilen Angina pectoris, nicht zuletzt weil keine Wirkstoff-

toleranz entsteht, das meistverordnete Langzeitnitrat. Nach 6 bzw. 12 Wochen Untersuchungsdauer wird die Belastbarkeit der 778 Patienten mit stabiler Angina pectoris auf dem Laufband gemessen und mit den Ausgangsdaten verglichen. Mit CLEOPATRA wird laut Professor Karl Werdan aus Halle a. d. Saale der Forderung der überarbeiteten nationalen Versorgungsleitlinien KHK (NVL KHK) nach randomisierten klinischen Studien für Antianginosa Rechnung getragen.



Abb. 1: 4. Ordinarentreffen in Chicago, November 2010, (v. l. n. r.): N. Frey (Kiel), M. Böhm (Homburg/S.), B. Lüderitz (Bonn), H. Schunkert (Lübeck), H.-P. Schultheiss (Berlin), G. Steinbeck (München), Ruth H. Strasser (Dresden), H. Katus (Heidelberg), K. Werdan (Halle), M. Kelm (Düsseldorf), S. Felix (Greifswald), E. Erdmann (Köln), D. Einecke (Springer Medizin), C. Angermann (Würzburg), Dr. D. Stalleicken (Actavis), B. Maisch (Marburg), G. Nickenig (Bonn), W. Rottbauer (Ulm), T. Meinertz (Hamburg), G. Breithardt (Münster), G. Ertl (Würzburg), H. Kroemer (Greifswald), Foto: J. Aumiller.

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 30. April 2011
08:30-10:00 Uhr, Saal 4

IONENHOMÖOSTASE BEI HERZINSUFFIZIENZ
Herzinsuffizienz und Arrhythmie bei Kindern
Vorsitz: D. Dobrev (Mannheim), R. Schulz (Giessen)

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Samstag, 30. April 2011
11:30-13:00 Uhr
Saal 12

SYMPOSIUM

Optionen der NO-Substitution – Bewährtes und Zukünftiges

Vorsitz: Prof. Dr. Thomas Meinertz, Hamburg; Prof. Dr. Georg Ertl, Würzburg

NO-Substitution bei KHK

T. Münzel, Mainz

NO-Substitution bei Herzinsuffizienz

J. Bauersachs, Hannover

NO-Bioverfügbarkeit und Prognose:

Training, Pharmakotherapie, Intervention
R. Hambrecht, Bremen

Klinische Bedeutung des Preconditioning

T. Gori, Mainz



Mit freundlicher Unterstützung der Actavis Deutschland GmbH

Einfluss auf Leistungsfähigkeit, Herzfunktion und Mortalität Training bei Herzinsuffizienz

Rabia Seebach, Alessandra Boscheri und Martin Halle, München



Prof. Dr. Martin Halle

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die Einstellung zu Ausdauertraining bei Herzinsuffizienz verändert. Wurde früher aus Angst vor unerwünschten Ereignissen dem Patienten von körperlicher Aktivität abgeraten, wird heute in den Leitlinien [1, 5, 8] Ausdauertraining als nichtmedikamentöse Therapie empfohlen. In vielen Studien konnte die positive Auswirkung auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit sowie auf Lebensqualität und Mortalität nachgewiesen werden.

Das moderate, aerobe Ausdauertraining liegt den meisten Arbeiten zu Grunde. Aufgrund der positiven Wirkung auf die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2peak}) [15] wird moderates Ausdauertraining in den aktuellen Leitlinien für alle stabilen Herzinsuffizienzpatienten empfohlen [1, 5, 8].

Kardiopulmonale Anpassung Intervalltraining und Leistungsfähigkeit

Als Alternative zum moderaten Ausdauertraining wurde in den letzten Jahren auch das hochintensive Intervalltraining diskutiert. Die positiven Ergebnisse von Intervalltraining auf die VO_{2peak} sind zwar nicht neu, wurden aber aufgrund von Befürchtungen der Überlastung bei Herzpatienten nur selten umgesetzt [12, 14, 16, 17]. Wisloff et al. [17] konnten in einer Studie zu hochintensivem Intervalltraining interessante Ergeb-

nisse liefern. In dieser Studie wurden 27 Patienten (durchschnittliches Alter 75 J, EF <40 %) untersucht; bei 9 Patienten wurden in das moderate Ausdauertraining 4 Intervalle zu jeweils 4 Minuten mit einer Intensität von 90–95 % der maximalen Herzfrequenz integriert. Im Gegensatz zur ausschließlich moderat trainierenden Gruppe, konnte die VO_{2peak} in der Intervallgruppe um 46 % gesteigert werden. Es wird allerdings angenommen, dass die Verbesserung der Leistungsfähigkeit bei Herzinsuffizienzpatienten primär über eine optimierte Sauerstoffverwertung und weniger über eine kardiale Anpassung stattfindet.

Intervalltraining und linksventrikuläre Funktion

Das erwähnte hochintensive Intervalltraining von Wisloff et al. [17] lieferte, entgegen der heterogenen

Datenlage zum Einfluss von Training auf Größe und Funktion des Ventrikels [6, 7, 10, 11], interessante Ergebnisse. Enddiastolische und endsystolische Durchmesser reduzierten sich nach dreimonatigem Training um 18 % bzw. 25 %, was den Ergebnissen einer dreimonatigen Resynchronisationstherapie entspricht [18]. Die linksventrikuläre Auswurfraction konnte um 10 % gegenüber dem moderatem Training verbessert werden, was ungefähr der Wirkung einer kombinierten Gabe von ACE-Hemmern und Betablockern entspricht [4]. Diese Effektivität wurde durch eine signifikante Senkung des Herzinsuffizienz-Biomarkers BNP (brain natriuretic peptide) noch unterstrichen. Verschiedene Mechanismen scheinen für diesen „Anti-Remodelling“-Effekt verantwortlich zu sein. Ausdauertraining senkt Blutdruck und Herzfrequenz, reduziert die Ausschüttung von Vasokonstriktoren und verringert die Sympathikusaktivität [2, 3]. Dies wirkt sich positiv auf die Wandspannung aus und resultiert in einer ökonomisierten Herzarbeit. Durch zusätzliche Verbesserung der Endothelfunktion wird der periphere Widerstand reduziert, was zu einer Verringerung der Nachlast führt.

Mortalität

Kontrolliertes und überwacht Training hat, entgegen den früheren Befürchtungen, keine negativen Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf. Ein wesentlicher Grund der früheren Zurückhaltung gegenüber körperlicher Aktivität lag auch in der Angst vor unerwünschten Ereignissen. In der HF-ACTION-Studie (heart failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training) [9, 13], der derzeit größten randomisierten, kontrollierten Studie zu systolischer Herzinsuffizienz mit ca. 2300 Teilnehmern, traten in einem Zeitraum von 4 Jahren lediglich bei 3 % der Patienten Komplika-



Foto: Techniker Krankenkasse

tionen während oder innerhalb von 3 Stunden nach aerobem Ausdauertraining auf, die zu einer Hospitalisierung führten. In dieser Studie wurde außerdem der Frage nach einer Verbesserung der Mortalität durch Trainingsintervention nachgegangen. Bisher gab es noch keine eindeutigen Hinweise auf eine mortalitätssenkende Wirkung körperlicher Aktivität. In der HF-ACTION-Studie wurde eine signifikante Senkung der Mortalität von 11 % festgestellt; dies allerdings erst nach Adjustierung der Ergebnisse für bestimmte Parameter (Dauer der Ergometrie, linksventrikuläre Auswurfraction, Depressions-Fragebogen, Vorhofflimmern/-flattern). Patienten, die einen hohen Umfang an Aktivität aufwiesen (>6 MET^h/Woche), konnten ihr Mortalitätsrisiko sogar um 26 % reduzieren. Dieses Ergebnis spricht für die Wichtigkeit der Compliance hinsichtlich körperlicher Aktivität der Patienten.

Fazit

Kontrolliertes Training unter Supervision kann bei jedem stabilen Patienten durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Studie von Wisloff et al. [17] werden derzeit in der laufenden randomisierten, multizentrischen SMARTEX-HF-Studie (study of myocardial recovery after exercise training in heart failure) an einer größeren Teilnehmerzahl untersucht. Die Sicherheit von Trainingsintervention wurde hinreichend belegt und in der HF-ACTION-Studie bestätigt. Patienten, die einen höheren Umfang an körperlicher Aktivität aufweisen, können ihr Mortalitätsrisiko signifikant senken [9, 13].

LITERATUR

- 1 Bjarnason-Wehrens B, Schulz O, Gielen S et al. Leitlinie körperliche Aktivität zur Sekundärprävention und Therapie kar-

- diovaskulärer Erkrankungen. Clin Res Cardiol 2009; 4: 1-44
- 2 Braith RW et al. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1170-5.
- 3 Coats AJ et al. Circulation 1992; 85: 2119-31.
- 4 Coletta AP et al. Eur J Heart Fail 2004; 6: 673-6.
- 5 Dickstein K et al. Eur Heart J 2008; 29: 2388-442.
- 6 Giannuzzi P et al. Circulation 2003; 108: 554-9.
- 7 Haykowsky MJ et al. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 2329-36.
- 8 Hunt SA et al. J Am Coll Cardiol 2009; 53: e1-e90.
- 9 Keteyian SJ et al. J Cardiopulm Rehabil Prev 2010; 30: 67-76.
- 10 McKelvie RS et al. Am Heart J 2002; 144: 23-30.
- 11 Myers J et al. Am Heart J 2002; 144: 719-25.
- 12 Nilsson BB et al. Am J Cardiol 2008; 102: 1361-5.
- 13 O'Connor CM et al. JAMA 2009; 301: 1439-50.
- 14 Rognmo O et al. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2004; 11: 216-22.
- 15 Smart N and Marwick TH. Am J Med 2004; 116: 693-706.
- 16 Warburton DE et al. Am J Cardiol 2005; 95: 1080-4.
- 17 Wisloff U et al. Circulation 2007; 115: 3086-94.
- 18 Yu CM et al. Circulation 2004; 110: 66-73.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Martin Halle
Technische Universität München
Medizinische Universitätsklinik
Präventive und Rehabilitative Sportmedizin
Connollystraße 32
80809 München
halle@tum.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 29. April 2011
08:30–10:00 Uhr, Saal 5

**SITZUNG DES
TAGUNGSPRÄSIDENTEN
Körperliches Training bei
Herzinsuffizienz**

Vorsitz: R. Hambrecht (Bremen),
T. Münzel (Mainz)

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Mittwoch, 27. April 2011
17:30–19:00 Uhr
Saal 5

SYMPOSIUM

Neue Studienergebnisse zur Kontrastechokardiographie: Perfusion und 3D

Vorsitz: Prof. Dr. Harald Becher, Edmonton, CA; Prof. Dr. Rainer Hoffmann, Aachen

17.00 Uhr

Begrüßung

Prof. Dr. Harald Becher, Prof. Dr. Rainer Hoffmann

17.35 Uhr

Myokardperfusion mit Kontrastechokardiographie: Ergebnisse der PHOENIX Zulassungsstudie

Prof. Dr. Roxy Senior, London, UK

18.00 Uhr

3D-Kontrastechokardiographie: Ergebnisse der internationalen Multicenter-Studie

Priv.-Doz. Dr. Ralph Stephan von Bardeleben, Mainz

18.25 Uhr

Kontrastechokardiographie in der täglichen Routine

Dr. Philip Jung, München

18.50 Uhr

Diskussion und Schlusswort

Prof. Dr. Harald Becher, Prof. Dr. Rainer Hoffmann

Mit freundlicher Unterstützung der
Bracco Imaging Deutschland GmbH



ANKÜNDIGUNG

24. bis 26. November 2011 in Köln

35. Wissenschaftlichen Kongresses der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® – Deutsche Hypertonie Gesellschaft

Das Leitmotiv „Arterielle Hypertonie – von der Drucksenkung zur integrativen Gefäßmedizin“ spiegelt aktuelle wissenschaftliche und klinische Entwicklungen wider, die neue Wege einer modernen Diagnostik und Therapie der systemischen Gefäßerkrankung „arterielle Hypertonie“ aufzeigen. Sie umfasst in diesem Kontext u. a. innovative Diagnostiken des arteriellen Remodellings wie z. B. die Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit. Die moderne Hypertonietherapie wird künftig weit mehr sein als bloße Blutdrucksenkung. Vielmehr stehen vaskuläre Aspekte im Fokus, u. a. die differentielle Wirksamkeit verschiedener Antihypertensiva auf den „zentralen Blutdruck“.

Das alternde Herz – No Time to Relax

Carsten Tschöpe, Berlin



Prof. Dr. Carsten Tschöpe

Wie alle Organe ist auch das Herz im Alter vielfältigen morphologischen und funktionellen Veränderungen unterworfen, die am Ende – dem Gesamtorganismus entsprechend – zu einer Abnahme der (jugendlichen) Belastungsfähigkeit führen können. In einer zunehmend älter werdenden Gesellschaft stellt sich dem heutigen Kardiologen immer häufiger die Frage, ob das alternde Herz per se eine zu behandelnde „Krankheit“ ist und/oder ob man zwischen einem „natürlichen“ und einem „pathologischen“ Alterungsprozess unterscheiden kann.

Grundsätzlich ist das alternde Herz morphologisch durch Änderungen in allen kardialen Kompartimenten gekennzeichnet: So hypertrophieren zwar im Alter die Myozyten jedoch nehmen sie zahlenmäßig ab. Auch funktionelle Änderungen, z. B. in Bezug auf die intrazelluläre Kalziumregulation, können zu einer Verlangsamung z. B. der Relaxation und Dehnungsfähigkeit der Herzmuskelzellen führen. Ähnliche Veränderungen betreffen auch die Gefäßmuskelzellen. Die Endothelfunktion nimmt ab und das gesamte Gefäßsystem wird rigider, was auch das Auftreten einer systolischen Hypertonie und einer linksventrikulären Hypertrophie begünstigt. Aber auch Änderungen der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix sind für das alternde Herz bekannt, gekennzeichnet durch die Bildung steifer werdender Kollagenfibrillen und Kollagenvernetzungen. Alle diese Veränderungen beeinflussen im hohen Maße die Dehnungsfähigkeit und somit besonders die diastolische Funktion des Herzens. Das muss zunächst keinen Krankheitswert im eigentlichen Sinne haben. So kann z. B. die im Alter auftretende milde Hypertrophie auch als ein Adaptionsprozess auf Änderungen der Pulswellenreflexion, die sich aufgrund der im Alter abnehmenden Windkesselfunktion ergibt, verstanden werden.

Veränderungen der diastolischen Funktion nennt man, solange der Untersuchte keine Symptome hat, „diastolische Abnormalität“. Sie ist in der Echokardiographie leicht an einem sogenannten umgekehrten E/A-Verhältnis im Mitralflussdoppler zu erkennen und nach heutigem Wissen im Gegensatz zum jüngeren Patienten ohne (therapeutische) Konsequenz. Sie ist einem eher physiologischen und balancierten Alterungsprozess zuzuordnen. Kommen jedoch klinische Symptome wie z. B. Belastungsdyspnoe oder Zeichen der Linksdekompensation (z. B. bei einer hypertensiven Krise oder tachykardem Vorhofflimmern) dazu, obwohl die systolische Funktion des Herzens nicht eingeschränkt ist, spricht man von einer „diastolischen Dysfunktion“ bzw. einer „diastolischen Herzinsuffizienz“, was mit einer erheblichen Verschlechterung der Prognose des Patienten verbunden ist.

Das Krankheitsbild der diastolischen Herzinsuffizienz macht bei den 70-

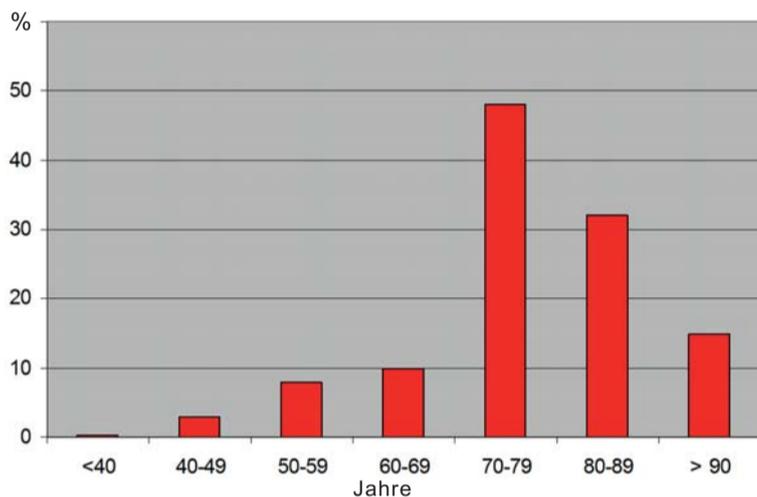


Abb. 1: Inzidenz der diastolischen Herzinsuffizienz. Bei über 70-jährigen Patienten nimmt die Inzidenz der isolierten diastolischen Herzinsuffizienz signifikant zu (nach: Senni et al. 1998).

Jährigen 42–67 % der Fälle aus. Meistens sind Frauen betroffen und sie ist besonders dann wahrscheinlich, wenn ein langjähriger Bluthochdruck, Diabetes mellitus oder eine koronare Herzerkrankung vorliegt [1].

Da die Krankenhausaufenthaltsrate dieser Patienten deutlich erhöht und die Lebenserwartung im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Patienten vermindert ist, stellt das Erkennen und Behandeln dieser Erkrankung in einer immer älter werdenden Gesellschaft auch aus sozial-ökonomischen Gesichtspunkten eine besondere Herausforderung dar [2].

Die klinische Diagnostik fordert die Erfüllung von drei Kriterien zur Diagnosesicherung [3]:

- (1) Vorliegen einer Herzinsuffizienzsymptomatik (z. B. Belastungsdyspnoe),
- (2) Nachweis einer normalen bzw. fast normalen EF ($\geq 55\%$) und
- (3) Nachweis einer LV Dehnungsstörung.

Somit wird deutlich, dass eine Diagnosesicherung in der klinischen Routine nur echokardiographisch gelingen kann. Neue Methoden wie z. B. der Gewebedoppler und neue Indices (Füllungsindex $E/E' > 15$) sind dem Mitralflussdoppler dabei deutlich überlegen [4]. Befunde, die dennoch

zu nicht eindeutigen Ergebnissen führen, können durch echokardiographische Stressuntersuchungen oder Bestimmungen von BNP/NT-proBNP weiter verifiziert werden. Als Goldstandard gelten invasive Kathetermethoden, wie die Rechtsherzkatheteruntersuchung unter Belastung oder Spezialuntersuchungen mit einem Konduktanzkatheter, der es als einzige Methode erlaubt die Steifigkeit der LV direkt zu messen (5).

Das größte Dilemma, in dem sich jedoch der behandelnde Arzt befindet, stellt nicht die aufwendige Diagnostik, sondern die bis heute nicht gesicherte Therapieempfehlung dar. Alle Studienergebnisse, die es in diesem Zusammenhang heute gibt, sind enttäuschend. Es liegen weder gesicherte Empfehlungen für eine Überlegenheit von ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Betablocker, Kalziumantagonisten oder Diuretika vor. So muss der Arzt heute pragmatisch vorgehen.

Es ist nachzuvollziehen, dass bei einer Belastungsdyspnoe aufgrund eines Rückstaus in die Lungen oder bei Zeichen von Ödemen ein Diuretikum verordnet wird. Dennoch kann eine zu starke Vorlast- und Druckabsenkung im venösen Schenkel die

gestörte Füllungsphase des LV weiter verschlechtern. Digitalis, eine Therapie die oft gerade bei älteren Patienten zur „Herzkräftigung“ verschrieben wurde, kann nicht empfohlen werden. Dennoch kann eine Frequenzkontrolle z. B. mit bradykard-wirkenden Kalziumantagonisten oder Betablockern bei tachykarden Patienten sinnvoll sein, um die Füllungsphase zu verlängern und dadurch zu optimieren. Eine negative Chronotropie, welche oft beim älteren Patienten vorliegt, gehört jedoch zuvor ausgeschlossen.

In der Seniors-Studie, die die Effektivität des Betablockers Nebivolol bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz untersuchte, konnte auch für die symptomatischen Patienten mit nur gering eingeschränkter LV-Funktion ein Morbiditätsvorteil gezeigt werden, jedoch ohne dass dabei die diastolische Funktion verbessert wurde [6]. Große Registerarbeiten zu Betablockern konnten allerdings keinen Mortalitätsvorteil für alte Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz nachweisen. Der Stellenwert der Renin-Angiotensin-inhibitorischen Substanzen ist bei dieser Form der Herzinsuffizienz, im Gegensatz zur systolischen Herzinsuffizienz, nicht überlegen. Durch ihre blutdrucksenkende Potenz sind sie aber häufig bei der Therapie nötig. Die Rolle der Kalziumantagonisten in diesem Zusammenhang ist kaum untersucht und nicht durch Endpunktstudien belegt. Im Gegensatz zur systolischen Herzinsuffizienz können sie hier eingesetzt werden und mögen gerade bei der Behandlung der im Alter meist vorliegenden systolischen Hypertonie ihre Bedeutung haben.

Es bleibt unverständlich, warum die Studienlage zur Behandlung so unbefriedigend ist. Eine Hypothese in diesem Zusammenhang ist, dass die Einschlusskriterien, insbesondere die bei Studienplanung zur Verfügung stehenden echokardiographischen Indices (E/A-Verhältnis), zu ungenau sind, um die gesuchten Patienten auch sicher identifizieren zu können. Dies macht noch einmal deutlich, wie wichtig es ist, eine saubere Diagnostik mit neuen und spezifischen echokardiographischen Methoden, die dem Mitralflussdoppler überlegen sind, durchzuführen. Neben der Einhaltung der Diagnosekriterien steht somit die Prävention einer diastolischen Herzinsuffizienz im Vordergrund. Hier ist besonders die Blutdruckregulation entscheidend. In der HYVET-Studie konnte gezeigt werden, dass eine Absenkung des Blutdrucks auf $< 150/85$ mmHg

bei Über-80-Jährigen die Mortalität senkt und das Auftreten einer Herzinsuffizienz signifikant reduziert [7]. Ob dabei die Auswahl der Medikation, die sich aus dem ACE-Hemmer Perindopril und dem Diuretikum Indapamid zusammensetzte, oder die Blutdrucksenkung allein für dieses Ergebnis entscheidend war, ist nicht eindeutig zu klären. Neben sportlicher Aktivität stehen somit die Blutdruckregulation, aber auch die optimale Blutzuckereinstellung sowie die Behandlung kardialer Ischämien angelehnt an die jeweiligen Richtlinienempfehlungen auch für den alten Patienten im Vordergrund. Weitere Studien untersuchen zurzeit, ob es neue spezifische Therapieoptionen gibt, die in die Klinik zukünftig übertragen werden können.

LITERATUR

- 1 Fischer M et al. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. Eur Heart J 2003; 24: 320-8.
- 2 Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1565-74.
- 3 Paulus WJ, Tschöpe C et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 2539-50.
- 4 Tschöpe C, Paulus WJ. Is echocardiographic evaluation of diastolic function useful in determining clinical care? Doppler echocardiography yields dubious estimates of left ventricular diastolic pressures. Circulation 2009; 120: 810-20.
- 5 Kasner M et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. Circulation 2007; 116: 637-47.
- 6 van Veldhuisen DJ et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure).; SENIORS Investigators. J Am Coll Cardiol 2009 9; 53: 2150-8.
- 7 Beckett NS et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. HYVET Study Group. N Engl J Med 2008; 358: 1887-98.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Carsten Tschöpe
Charite – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Medizinische Klinik II
Abteilung für Kardiologie und Pulmologie
Hindenburgdamm 30
12220 Berlin
ctschoepe@charite.de

Vortrag gehalten anlässlich der „Hypertonie 2010“, 34. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® – Deutsche Hypertonie Gesellschaft, 9. bis 11. Dezember 2010 in Berlin

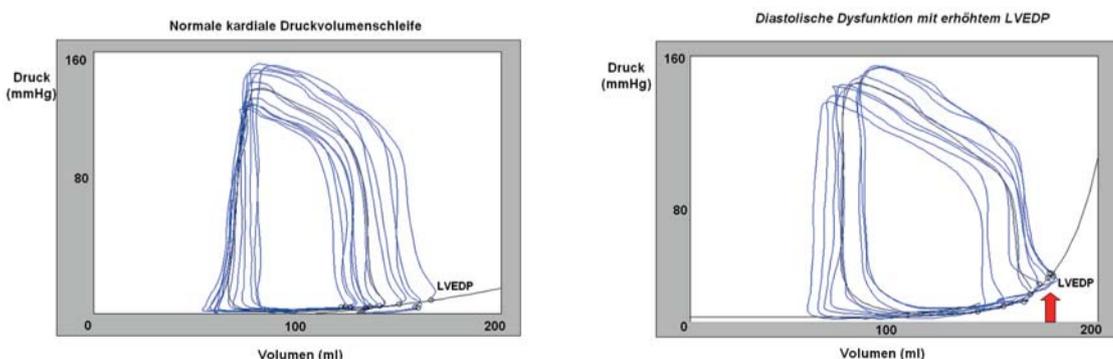


Abb. 2: Nachweis einer diastolischen Dysfunktion bei einem 70-jährigen Patienten mittels der Konduktanzkathetermethode, die das Arbeitsdiagramm des Herzens direkt aufzeichnen lässt. (Tschöpe).

INFO

Das umfangreiche
MedReport-Archiv
im Internet:

www.medreports.de

Neues iTunes App erinnert chronisch kranke Patienten an die regelmäßige Medikamenteneinnahme

APP jetzt kein Vergessen!

Chronisch kranke Patienten müssen in der Regel eine hohe Anzahl an Tabletten einnehmen. Ein Beispiel sind nierentransplantierte Patienten, bei denen sich die tägliche Tablettenanzahl auf bis zu 14 Stück pro Tag addieren kann. Die korrekte, regelmäßige Einnahme fällt allerdings vielen Menschen schwer, oft wird die

Einnahme vergessen, besonders häufig während des Tages, wenn die Arbeit oder andere Beschäftigungen die Patienten beanspruchen. Ohne es zu wollen und zu wissen, riskieren die Betroffenen durch das Vergessen der Medikamenteneinnahme Folgeerkrankungen und gesundheitliche Nachteile.

Bei Transplantationspatienten, die mit einer neuen Niere leben, kann eine unregelmäßige Einnahme der Medikamente besonders gravierende Folgen haben: Schlimmstenfalls kann es zur Abstoßung des transplantierten Organs kommen. Das neue und „wertvolle“ Organ gibt dann seine Funktion auf. Das könnte erklären, warum gerade aus der Nephrologie (Nierenheilkunde) eine Innovation zur Verbesserung der Medikamenteneinnahme auf dem Weg gebracht

wurde, die aber nicht nur bei Nierenpatienten, sondern bei allen anderen Patienten mit chronischen Erkrankungen zum Einsatz kommen kann. Im Rahmen des Projektes „iNephro“ wurde ein Medikamentenplan entwickelt, der als App für Smartphones oder iPod zur Verfügung steht. Darin kann der Patient einfach eine Übersicht seiner regelmäßig einzunehmenden Medikamente führen. Eine Erinnerungsfunktion erleichtert die regelmäßige Einnahme, die auch

protokolliert werden kann. Das Projekt wurde von der Klinik für Nephrologie am Universitätsklinikum Essen initiiert und von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie unterstützt.

Unter www.inephro.de kann man über einen weiterführenden Link das App „Medikamentenplan“ kostenfrei herunterladen.

Quelle: Pressestelle der DGfN

IMPRESSUM

HERAUSGEBER UND VERLAG

WILEY-BLACKWELL
Blackwell Verlag GmbH
A company of John Wiley & Sons, Inc.
Rotherstraße 21, 10245 Berlin
Tel.: 030 / 47 0 31-432
Fax: 030 / 47 0 31-444
medreports@wiley.com
www.blackwell.de

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

Prof. Dr. Gerd Hasenfuß

CHEFREDAKTION

Alexandra Pearl (-432)
apearl@wiley.com

REDAKTION

Rüdiger Zart (-413)
ruediger.zart@wiley.com

ANZEIGEN

Rita Mattutat (-430)
rita.mattutat@wiley.com

SONDERDRUCKE

Barbara Beyer (-467)
barbara.beyer@wiley.com

VERLAGSREPRÄSENTANZ

Kerstin Kaminsky
Bornfelsgasse 13
65589 Hadamar
Tel.: 06433 / 94 90 935
Fax: 06433 / 94 90 936
kerstin.kaminsky@t-online.de

PRODUKTION

Schröders Agentur, Berlin
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige

Anzeigenpreisliste 25/2011

Einzelpreis: € 7,- zzgl. MwSt.

Abonnement: € 238,- zzgl. MwSt.
(45 Ausgaben jährlich)

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm der Veranstaltung. Für ihren Inhalt sind die jeweiligen Autoren, Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Nr. 9/35. Jahrgang
Berlin, im April 2011

ISSN 0934-3148 (Printversion)
ISSN 1439-0493 (Onlineversion)

ZKZ 30371

www.medreports.de

 **WILEY-
BLACKWELL**