Von harmlos bis sofort tödlich

Breites Spektrum von Herzrhythmusstörungen – Ursachen und Therapien

Rolf Kickuth

Herzrhythmusstörungen kennt fast jeder. Wer hat es nicht schon erlebt, dass das Herz kurz stillzustehen schien, nur um dann mit einem besonders stark empfundenen Schlag weiterzuarbeiten. So etwas nennt sich Herzstolpern, verursacht durch Extraschläge. Das ist normalerweise nicht behandlungsbedürftig. Es gibt jedoch auch hochgefährliche Herzrhythmusstörungen, die schnell zum Tode führen, weil die Pumpfunktion aussetzt. Solche Kammerflimmer-Ereignisse können auch junge Menschen betreffen. Helfen kann da der Einsatz eines Defibrillators. Zwischen diesen Beispielen gibt es eine Vielzahl von Herzrhythmusstörungen. In jüngerer Zeit nimmt insbesondere das Vorhofflimmern zu. Mediziner begegnen den Störungen mit elektrischen wie auch mit molekularen Maßnahmen. Zu letzteren habe ich ein Interview mit Prof. Dr. Constanze Schmidt von der Uniklinik Heidelberg geführt (zu lesen im Anschluss an diesen Artikel).

Arrhythmie betrifft Millionen von Menschen.[1] In Europa und Nordamerika sind seit 2014 etwa 2 % bis 3 % der Bevölkerung von Vorhofflimmern betroffen.[2] Vorhofflimmern und Vorhofflattern führten 2013 zu 112 000 Todesfällen gegenüber 29 000 im Jahr 1990.[3] In den jüngsten Fällen der SARS-CoV-2-Pandemie treten jedoch häufig Herzrhythmusstörungen auf, die mit einer hohen Morbidität verbunden sind. Die Sterblichkeit bei Patienten, die mit der COVID-19-Infektion ins Krankenhaus eingeliefert wurden, steigt aufgrund der Fähigkeit der Infektion, Myokardschäden zu verursachen. [4]

Der plötzliche Herztod ist die Ursache für etwa die Hälfte der Todesfälle aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und etwa 15 % aller Todesfälle weltweit. Etwa 80 % des plötzlichen Herztods sind auf ventrikuläre Arrhythmien (s. u.) zurückzuführen.[5] Arrhythmien können in jedem Alter auftreten, sind aber häufiger bei älteren Menschen.

Der Autor:
Rolf Kickuth (69) ist Chemiker und Verleger der CLB. 1990 entwickelte der Autor mit der „AXON“ eine Zeitung für künstliche Intelligenz, insbesondere künstliche neuronale Netze. In den späteren 1990er Jahren war er auch Chefredakteur des „Informatik-Spektrum“, der Hauszeitschrift der Gesellschaft für Informatik. Seit 1985 war er zunächst beim Verlag Chemie (jetzt Wiley-VCH), später in seinem Verlag „Rubikon“ für die Schweizer Wochenzeitung „Chemische Rundschau“ redaktionell tätig, von 1994-1999 als Leiter der Redaktion Deutschland. Herzrhythmusstörungen kennt er aus eigenem Erleben.

1. Viele Formen von Herzrhythmusstörungen

Der Begriff Herzrhythmusstörung, auch Arrhythmie genannt, umfasst eine sehr große Anzahl sehr unterschiedlicher Zustände.

Das häufigste Symptom einer Arrhythmie ist die Wahrnehmung eines einzelnen anormalen Herzschlags (Palpitationen). Diese können selten, häufig oder kontinuierlich sein. Einige dieser Arrhythmien sind harmlos (wenngleich sie als störend empfunden werden), aber einige von ihnen haben physiologisch nachteilige Folgen und erfordern Behandlungen.

Beispiele hierfür sind ein höheres Risiko einer Blutgerinnung im Herzen und ein höheres Risiko, dass aufgrund eines schwachen Herzschlags nicht genügend Blut zum Herzen transportiert wird. Andere erhöhte Risiken sind solche für Embolien und Schlaganfälle, Herzschwäche (Herzinsuffizienz). Wenn eine Arrhythmie zu einem Herzschlag führt, der zu schnell, zu langsam oder zu schwach ist, um den Bedarf des Körpers zu decken, äußert sich dies in einem niedrigeren Blutdruck und kann Benommenheit oder Schwindel oder Ohnmachtsanfälle verursachen. Einige Arten von Arrhythmien führen im schlimmsten Falle zu Herzstillstand oder plötzlichem Tod.

Die medizinische Beurteilung der Anomalie geschieht in einfacher Weise mittels eines Elektrokardiogramms (EKG). Damit lässt sich das Risiko einer bestimmten Arrhythmie diagnostizieren und einschätzen.

2. Hauptmechanismen

Herzrhythmusstörungen werden durch zwei Hauptmechanismen verursacht. Die erste Arrhythmie ist das Ergebnis einer verstärkten oder anormalen Impulsbildung, die ihren Ursprung im Schrittmacher (Sinusknoten) oder im His-Purkinje-Netzwerk hat

(Probleme der Pulserzeugung). Die zweite ist auf Reentry-Leitungsstörungen zurückzuführen (Probleme der Pulsleitung).[6]

2.1 Probleme der Pulserzeugung

Jeder Herzschlag entsteht als elektrischer Impuls von einem kleinen Gewebebereich im rechten Vorhof des Herzens, der als Sinusknoten bezeichnet wird. Der Impuls bewirkt zunächst eine Kontraktion beider Vorhöfe und aktiviert dann den atrioventrikulären Knoten (AV-Knoten), der normalerweise die einzige elektrische Verbindung zwischen den Vorhöfen und den Ventrikeln (Herzkammern, Hauptpumpkammern) darstellt. Der Impuls breitet sich dann über das His-Bündel und die Purkinje-Fasern durch beide Ventrikel aus und verursacht eine synchronisierte Kontraktion des Herzmuskels und erzeugt so einen Blutstrom-Puls (Abbildung 1).

Bei Erwachsenen liegt der normale Ruhepuls zwischen 60 und 90 Schlägen pro Minute. Der Ruhepuls bei Kindern ist viel schneller. Bei Sportlern kann die Ruheherzfrequenz allerdings auch nur 40 Schläge pro Minute betragen und als normal angesehen werden. Ich habe jahrzentelang regelmäßig Waldlauf gemacht und konnte ohne weiteres einen Ruhepuls von 45 Schlägen erreichen.

2.1.1 Bradykardie: Schlechte Signalausbreitung – oder gutes Training

Ein langsamer Rhythmus (weniger als 60 Schläge pro Minute) wird als Bradykardie bezeichnet. Dies kann durch ein verlangsamtes Signal vom Sinusknoten (Sinusbradykardie), durch eine Unterbrechung der normalen Aktivität des Sinusknotens (Sinusarrest) oder durch eine Blockierung des elektrischen Impulses auf seinem Weg von den Vorhöfen zu den Herzkammern verursacht werden (AV-Block). Solch ein Block kommt in unterschiedlichem Ausmaß und Schweregrad vor. Er kann durch eine reversible Vergiftung des AV-Knotens – mit Medikamenten, die die Reizleitung beeinträchtigen – oder durch eine irreversible Schädigung des AV-Knotens verursacht werden. Bradykardien können wie schon erwähnt auch im normal funktionierenden Herzen von Ausdauersportlern oder anderen gut konditionierten Personen vorhanden sein.

Bei Erwachsenen und Kindern über 15 Jahren wird eine Ruheherzfrequenz von mehr als 100 Schlägen pro Minute als Tachykardie bezeichnet. Tachykardie kann zu Herzklopfen führen; Tachykardie ist jedoch nicht notwendigerweise eine Arrhythmie. Eine erhöhte Herzfrequenz ist eine normale Reaktion auf körperliche Betätigung oder emotionalen Stress. Dies wird durch das sympathische Nervensystem am Sinusknoten vermittelt und als Sinustachykardie bezeichnet. Andere Bedingungen, unter denen sich die Aktivität des sympathischen Nervensystems im Herzen erhöht, sind eingenommene oder injizierte Substanzen wie Koffein oder Amphetamine sowie eine Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) oder auch eine Verminderung der Hämoglobin-Konzentration im Blut (Anämie).

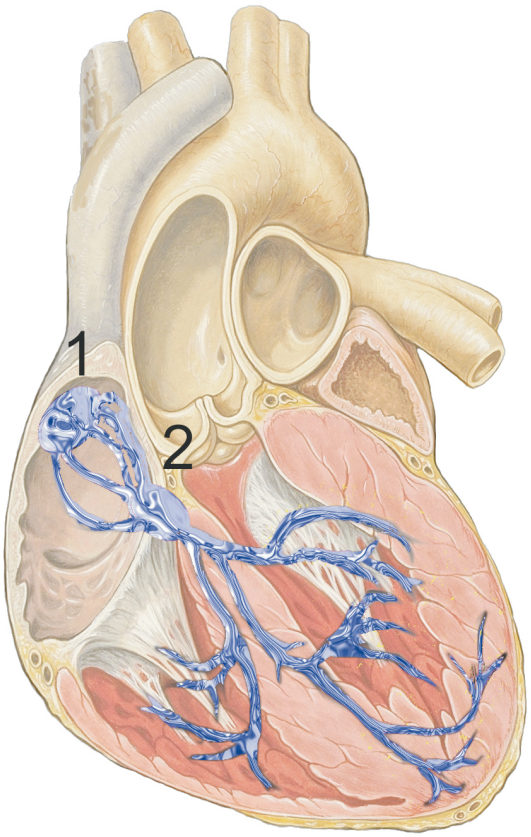
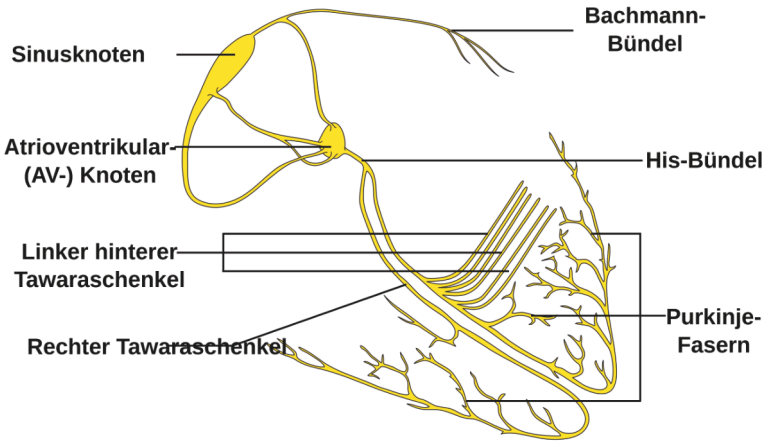


Abbildung 1: Prinzip der Herzreizleitung. Links ein Schnittbild des Herzens mit dem Erregungsleitungssystem und dem Sinusknoten (1) sowie dem AV-Knoten (2); rechts ein Schema des Reizleitungssystems. Die Erregungen werden vom His-Purkinje-System weitergeleitet. Zunächst gelangen sie vom AV-Knoten weiter bis zum His-Bündel (nach Wilhelm His; deutscher Kardiologe (1863-1934)). Auch das His-Bündel hat einen Eigenrhythmus und kann 20 bis 30 Erregungen pro Minute initialisieren. Somit kann das His-Bündel als tertiärer Schrittmacher des Herzens eine Backup-Funktion für den AV-Knoten übernehmen. Der gemeinsame Stamm des His-Bündels (Truncus fasciculi atrioventricularis) teilt sich in drei „Äste" auf: In zwei linke und einen rechten Tawara-Schenkel (nach Sunao Tawara; japanischer Pathologe (1873-1952)). Ist die Erregungsleitung in einem der Schenkel verzögert oder unterbrochen, spricht man von einem Schenkelblock (Rechts- oder Linksschenkelblock). An der Herzspitze teilen sich die Schenkel weiter in Purkinje-Fasern oder Myofibrae conducens Purkinjiensis auf (nach Jan Evangelista Purkinje; böhmischer Physiologe (1787-1869)), welche die letzten Leitstrecken des Erregungsleitungssystems darstellen und in Kontakt mit den Herzmuskelfasern treten.



2.1.2 Tachykardie 1: Zusätzliche Impulse

Eine Tachykardie, die keine Sinustachykardie ist, resultiert normalerweise aus der Hinzufügung abnormaler Impulse zum normalen Herzzyklus . Abnormale Impulse haben hauptsächlich drei auslösende Mechanismen: Selbstständig feuernde Herzmuskelzellen, kreisende Impulse (Reentry) oder ausgelöste, getriggerte Aktivität. Eine spezialisierte Form der Wiedereintritts-Arrhythmie ist das Flimmern.

Der erste Mechanismus bezieht sich auf eine Herzmuskelzelle, die selbstständig einen Impuls abgibt. Alle Zellen im Herzen haben die Fähigkeit, ein Aktionspotential auszulösen. Allerdings sind nur einige dieser Zellen darauf ausgelegt, routinemäßig Herzschläge auszulösen. Diese Zellen befinden sich wie schon beschrieben im Reizleitungssystem des Herzens und umfassen den Sinusknoten, den AV-Knoten, das His-Bündel und die Purkinje-Fasern. Der Sinusknoten ist ein einzelner spezialisierter Ort im Vorhof, der eine besonders starke Schrittmacher-Funktion hat und daher normalerweise für die Einstellung der Herzfrequenz und die Auslösung jedes Herzschlags verantwortlich ist.

2.2 Probleme der Pulsleitung

2.2.1 Tachykardie 2: Kreisende Ströme

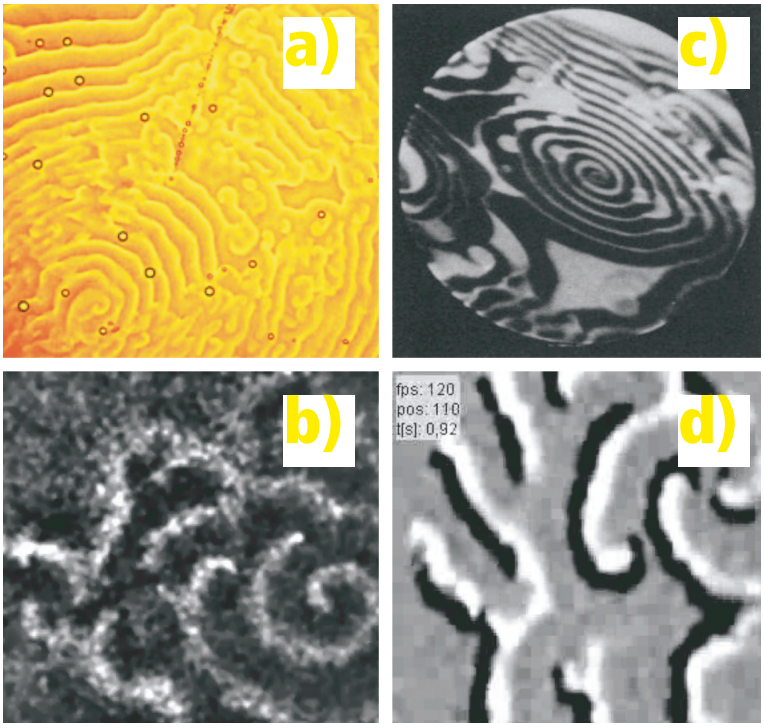
Getriggerte Schläge treten auf, wenn Probleme auf der Ebene der Ionenkanäle in einzelnen Herzzellen zu einer abnormalen Ausbreitung der elektrischen Aktivität führen und zu einem anhaltenden abnormalen Rhythmus führen können. Sie sind relativ selten und können durch die Wirkung von Antiarrhythmika oder nach Depolarisationen – Verminderungen des Membranpotentials an Zellmembranen – entstehen.

Flimmererscheinungen, die durch kreisende Impulse im Herzen entstehen, können sehr kritisch sein. Jeder Teil des Herzens, der einen Impuls auslöst, ohne auf den Sinusknoten zu warten, wird als ektopischer Fokus bezeichnet; „ektopisch“ bedeutet ja „außerhalb eines bestimmten Ortes“, hier eben der Sinus- bzw. AV-Knoten. Diese Erscheinungen sind krankhafte Phänomene. Sie können ab und zu einen einzelnen vorzeitigen Schlag verursachen oder, wenn der ektopische Fokus häufiger feuert als der Sinusknoten, einen anhaltenden anormalen Rhythmus erzeugen.

Reentry-Tachykardien treten auf, wenn ein elektrischer Impuls wiederholt in einem engen Kreis innerhalb des Herzens wandert, anstatt sich von einem Ende des Herzens zum anderen zu bewegen und dann zu stoppen. Jede Herzzelle kann Erregungsimpulse in alle Richtungen aussenden, tut dies aber nur einmal innerhalb kurzer Zeit. Normalerweise breitet sich der Aktionspotentialimpuls schnell genug durch das Herz aus, so dass jede Zelle nur einmal reagiert. Wenn es jedoch eine wesentliche Unstimmigkeit in den Erholungszeiten der Zellen gibt, oder wenn die Leitung in einigen Bereichen ungewöhnlich langsam ist (z. B. bei Herzschäden), so dass die Myokardzellen nicht in der Lage sind, bestimmte Zellmembraneigenschaften zu ändern (den schnellen Natriumkanal zu aktivieren), trifft ein Teil des Impulses verspätet ein und wird als neuer Impuls behandelt. Dies kann zu einem anhaltend anormalen Kreislaufrhythmus führen.

Reentry-Tachykardien sind Erregungswirbel im Herzmuskel, chemische Wellen, ein Phänomen der Nichtgleichgewichts-Thermodynamik (siehe z. B. in CLB 1/2-2020 den Artikel über Selbstorganisation). Dabei geht es insbesondere um Spiralwellen, in der englischsprachigen Literatur auch als vortexwave oder spiral wave bezeichnet. Das ist eine spezielle Form zweidimensionaler chemischer Wellen. Spiralwellen sind eine Erscheinungsform autokatalytischer Wellen (Abbildung 2). Solche Spiralwellen sind in den dünnen Wänden der Vorhöfe üblich.

Abbildung 2: Spiralwellen sind selbstorganisierende Strukturen, die in verschiedenen erregbaren Substraten auftreten können a) chemisches Experiment mit der Belousov-Zhabotinsky-Reaktion (Fotografie); b) in einer hungernden Kolonie der Amöbe *Dictyostelium discoideium* (Differenzbild); c) bei der CO-Oxidation auf einer Platinoberfläche (Photoemissionselektronenmikroskopie); d) in Herzmuskelzellkulturen neonataler Ratten (Differenzbild; Quellen: a), d) C. Richter, MPI für Dynamik und Selbstorganisation; b) D. Loh, A. Bae, MPI für Dynamik und Selbstorganisation; c) G. Ertl, Science (1991)).



2.2.1.1 Vorhofflattern

Zu den Reetry-Tachykardien gehört beispielsweise das Vorhofflattern. Es kann bei Personen mit ansonsten normalem Herzen spontan auftreten. Als Ursache des Vorhofflatterns kommen Herzerkrankungen wie Herzmuskelentzündung, Koronarsklerose, Mitralklappenfehler, Herzmuskelschäden oder auch eine Überfunktion der Schilddrüse in Betracht. Zu den Risikofaktoren gehören Alkohol, Koffein, Nikotin oder auch psychischer Stress. Es ist typischerweise kein stabiler Rhythmus und degeneriert oft zu Vorhofflimmern, was Monate bis Jahre dauern kann.

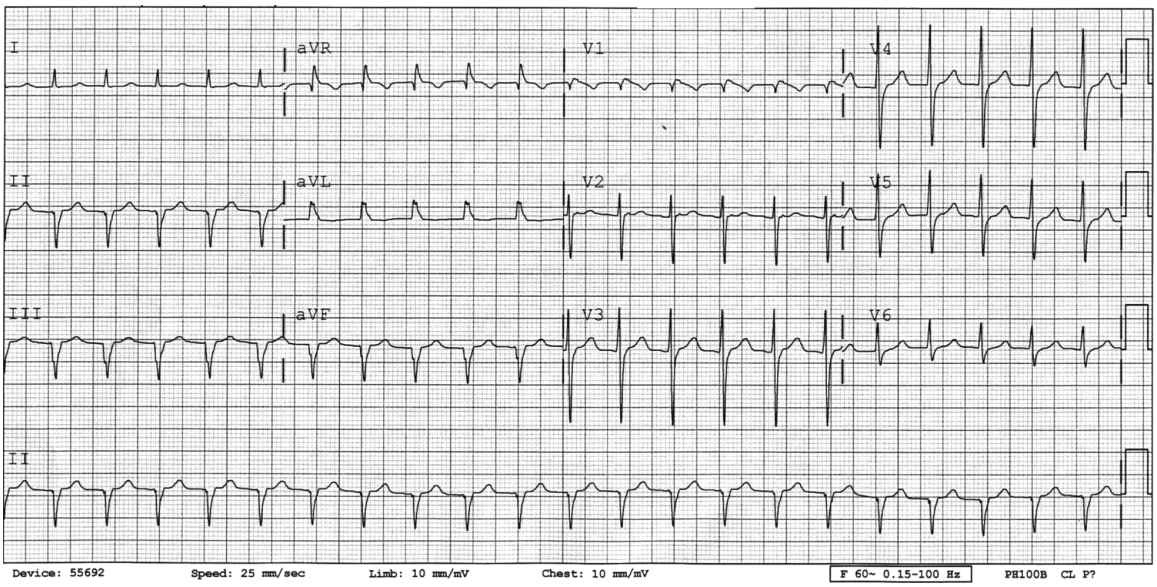


Abbildung 3: EKG bei einer AV-Knoten-Reentrytachykardie; Puls regelmäßig, aber in Ruhe bereits 130. Randbemerkung: Alter Hinterwandinfarkt, IVCD mit LAD (intraventrikuläre Leitungsverzögerung mit Linksachsenabweichung; Grenzfall; Abb.: Wikipedia / Laniakea-rubikon CC BY-SA 4.0).

2.2.1.2 AV-Knoten-Reentrytachykardie

Der Reentry-Mechanismus ist auch für die meisten paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien verantwortlich, solche, die oberhalb der Herzkammern entstehen und gelegentlich, anfallsweise auftreten. Es ist also eine besondere Form der Reentry-Tachykardie, die AV-Knoten-Reentrytachykardie (auch AV-nodale Reentry-Tachykardie (AVNRT) genannt; Abbildung 3). Dabei handelt es sich um eine meist gutartige Herzrhythmusstörung, die gekennzeichnet ist durch plötzlich beginnenden und endenden schnellen und regelmäßigen Herzschlag. Die AVNRT ist die häufigste paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie bei Erwachsenen und macht 60 bis 70 Prozent aller paroxysmalen Rhythmusstörungen aus.[7] Ihr Entstehungsmechanismus geht auch auf unterschiedlich schnelle Reizleitung innerhalb des Herzens zurück: In einem Teil des Erregungsleitungssystems des Herzens, dem AV-Knoten, existieren bei diesen Patienten zwei nebeneinander liegende Bereiche, zwei Reizleitungs-Bahnen (engl. pathway), über die die Erregung von den Vorhöfen auf die Herzkammern übertragen wird. Diese Bahnen unterscheiden sich in ihrer Fähigkeit, den elektrischen Impuls zu leiten. Man spricht von einer dualen AV-Knoten-Physiologie oder auch doppeltem AV-Knoten.

2.2.1.3 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste Form der absoluten Arrhythmie, einer völligen Unregelmäßigkeit des Herzschlags (Abbildung 4). Es ist eine vorübergehende (paroxysmale oder intermittierende) oder dauerhafte (permanente) Herzrhythmusstörung mit ungeordneter Tätigkeit der Herzvorhöfe. Gebräuchliche Abkürzungen sind AF oder AFib (von englisch Atrial Fibrillation). Vorhofflimmern ist die häufigste bedeutsame Herzrhythmusstörung, allein in Deutschland weisen etwa 300 000 Menschen ein Vorhofflimmern auf. Etwa 70 Prozent der Vorhofflimmer-Attacken bemerken die Patienten nicht.[8] Das Vorhofflimmern ist verbunden mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle und für Herzinsuffizienz. Dem medizinischen Fortschritt sei Dank: Den meisten Patienten ermöglicht eine medikamentöse oder invasive Behandlung eine normale oder fast normale Lebensweise.

Reentry-Mechanismen führen aber auch zu gefährlichen ventrikulären Tachykardien, also solchen der Herzkammern. Das Kammerflimmern ist unmittelbar lebensbedrohlich. Es handelt sich immer um einen medizinischen Notfall. Unbehandelt kann Kammerflimmern (VF oder V-Fib) innerhalb von Minuten zum

Abbildung 4: 1-Kanal-EKG von Vorhofflimmern, 30 s, aufgenommen mit einer Smartwatch. Deutlich zu sehen ist der unregelmäßige Puls mit durchschnittlich 74 Schlägen/min. (Abb.: Wikipedia / Laniakea-rubikon CC BY-SA 4.0).

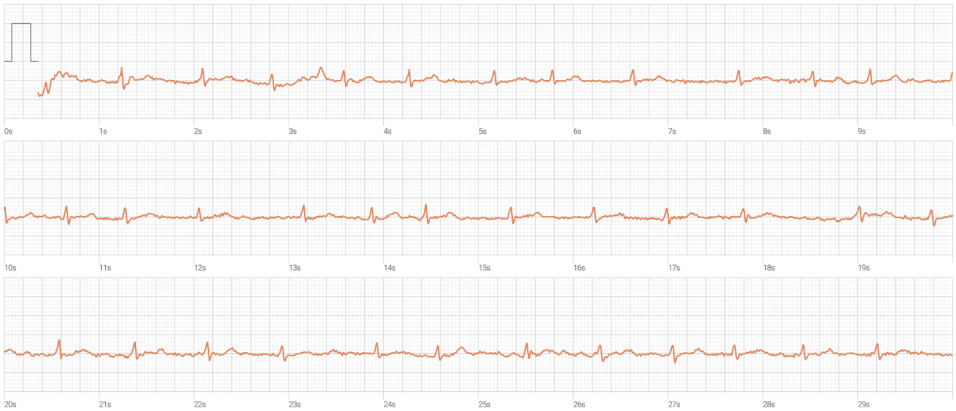


Abbildung 5: Halbautomatischer Defibrillator mit Elektroden, Akku und Gebrauchsanweisung. Zur Schockabgabe muss der rote Knopf betätigt werden. Das Gerät hat eine Sprachausgabe, um den Ersthelfer durch die Reanimation zu führen (Abb.: Wikipedia CC 4.0).

Tod führen. Wenn ein Herz in V-Fib übergeht, hört das effektive Pumpen des Blutes auf. V-fib gilt als eine Form des Herzstillstands . Eine Person, die darunter leidet, wird nicht überleben, wenn nicht sofort Herz-Lungen-Wiederbelebung und Defibrillation durchgeführt werden. Die Defibrillation ist die einzige Intervention, die in solchem Fall einen gesunden Herzrhythmus wiederherstellen kann. Sie wird durch Anlegen eines Elektroschocks an das Herz durchgeführt, wodurch die Zellen zurückgesetzt werden und ein normaler Schlag wiederhergestellt werden kann.

3. Behandlungsmöglichkeiten

Gerade angesprochen wurde bereits: Bei Kammerflimmern hilft nur der schnelle Einsatz eines Defibrillators. Dafür hat man in den letzten Jahren öffentlich zugänglich

3.1 Kammerflimmern: Defibrillator

Defibrillatoren in Sportstätten, Rathäusern, Bahnhöfen, Flugplätzen und Einkaufszentren installiert. Automatisierte externe Defibrillatoren (AED), sogenannte Laiendefibrillatoren, sind durch ihre Bau- und Funktionsweise besonders für medizinisch nicht vorgebildete Menschen geeignet (Abbildung 5). Hierbei erkennen die Geräte ohne Zutun der Ersthelfer, ob eine Schockgabe nötig und sinnvoll ist. Damit wird eine Fehlbedienung verhindert. Je nach Bauweise wird entweder automatisch oder auf Knopfdruck – halbautomatisch – ein Schock abgegeben. Die Energie, welche beim Schock abgegeben wird, wird ebenfalls durch den AED bestimmt. Immerhin geht es um eine Hochspannung um bis zu 4000 Volt bei bis zu 50 Ampere, die durch den Körper gejagt werden, wenn auch nur für 3 bis 40 Millisekunden. Die Energie eines Kondensators im Defi wird über großflächige Elektroden abgegeben, welche entweder mit den Händen auf den Brustkorb des Patienten gedrückt werden (Paddles) oder auf den Brustkorb geklebt werden (Klebeelektroden oder Fast-Patches). Vor allem bei öffentlich erreichbaren Defibrillatoren werden – um die Bedienung zu vereinfachen und die Gefahr eines Stromschlages für den Anwender zu reduzieren – praktisch nur Klebeelektroden verwendet.

Bei Patienten mit hohem Risiko für Kammerflimmern oder andere bösartige Herzrhythmusstörungen können miniaturisierte automatische Defibrillatoren (Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren oder ICD (Internal Cardioverter/Defibrillator)), ähnlich einem Herzschrittmacher, implantiert werden. Durch den direkten Kontakt sind viel geringere Energien möglich, der Patient merkt jedoch durchaus einen schmerzhaften Schlag.

3.2 Bradykardie: Herzschrittmacher

Gerade angesprochen wurden schon Herzschrittmacher (Abbildung 6). Das Gerät dient der Behandlung von Patienten mit zu langsamen Herzschlägen, also mit bradykarden Rhythmusstörungen. Im Jahr 2009 wurden weltweit mehr als 730 000 Herzschrittmacher implantiert.[9] Die Technik wurde schon vor Jahrzehnten entwickelt. In den 1950er Jahren wurden erste nichtimplantierbare Herzschrittmacher entworfen. Der erste vollständig in den menschlichen Körper eingebettete Herzschrittmacher wurde am 8. Oktober 1958 von der Firma Siemens Elema gebaut und in Stockholm einem schwedischen Patienten eingesetzt.

Ein Herzschrittmacher wird in eine Brusttasche eingesetzt. Die Impulse gibt er über Drähte (Sonden), die zum rechten Vorhof oder zur rechten Herzkammer gehen, ans Herz abgegeben. Die neueste Entwicklung seit etwa 2013 sind kabellose Herzschrittmacher. Sie werden direkt ins Herz eingesetzt, was zur Zeit nur bei der rechten Herzkammer geht. Möglich wurde diese Methode durch eine radikale Verkleinerung der Schrittmacher. Die kabellosen Geräte sind bis zu 90 Prozent kleiner als die herkömmlichen Systeme, ca. 26 Millimeter lang und etwa 1,8 Gramm schwer. Sie werden per Katheter in die rechte Herzkammer verbracht und dort mit Widerhaken verankert. Später wachsen diese Schrittmacher, deren Batterie etwa 10 Jahre hält, ins Herz ein. Nach Batterie-Entleerung lässt sich ein weiterer Schrittmacher daneben setzen. Die zuverlässige Verankerung in der Herzkammer ist jedoch schwierig; die Muskelbewegung ist dort relativ stark.

3.3 Supraventrikuläre Tachykardie: Valsalva

Stellt man bei sich eine supraventrikuläre Tachykardie fest, ein plötzlich auftretendes Herzrasen, kann man sich eventuell auch selbst helfen. Eine in-

ternational empfohlene Methode ist die Anwendung des Valsalva-Manövers.[11] Es hat Ähnlichkeit mit dem Versuch, sich festsitzenden Stuhls zu entledigen: Man versucht, kräftig auszuatmen, während man sich für etwa zehn Sekunden die Nase zuhält und den Mund verschließt. Dabei spannt sich die Atemmuskulatur und Bauchmuskulatur an. Dadurch wird der Luftdruck in den Luftwegen durch Verschließen der Atemwege und Anspannung der Atemmuskulatur erhöht. Anstatt die Nase und den Mund zuzuhalten, ist es auch möglich, gegen eine verschlossene Stimmritze auszuatmen.

3.4 Vorhofflimmern: Kardioversion, „pill in the pocket", Katheterablation

Stromstöße können auch bei völlig unregelmäßigem Herzrhythmus helfen, bei dem Vorhofflimmern, das in den letzten Jahren stark zunimmt.

3.4.1 Kardioversion

Die Methode ähnelt dem Einsatz eines Defibrillators; sie nennt sich Kardioversion. Ziel ist die Wiederherstellung des normalen Herzrhythmus, des Sinusrhythmus, beim Vorliegen meist von Vorhofflimmern.

Der Unterschied zum Defibrillator: Die Kardioversion ist eine EKG-synchrone Defibrillation in Kurznarkose. Hierbei wird der Stromimpuls (üblicherweise mit einer geringeren Energie, 100 Joule; beim Defibrillator sind es etwa 200 bis 360 Joule) direkt nach Erkennen eines Kammerkomplexes, der großen Zacke im EKG, durch das Gerät abgegeben.

3.4.2 „pill in the pocket" et al.

Neben der elektrischen Kardioversion kann auch eine medikamentöse Behandlung angewandt werden. Diese hat den Vorteil, dass keine Kurznarkose notwendig ist und der Patient die Therapie unter Umständen selbst durchführen kann; man spricht auch von

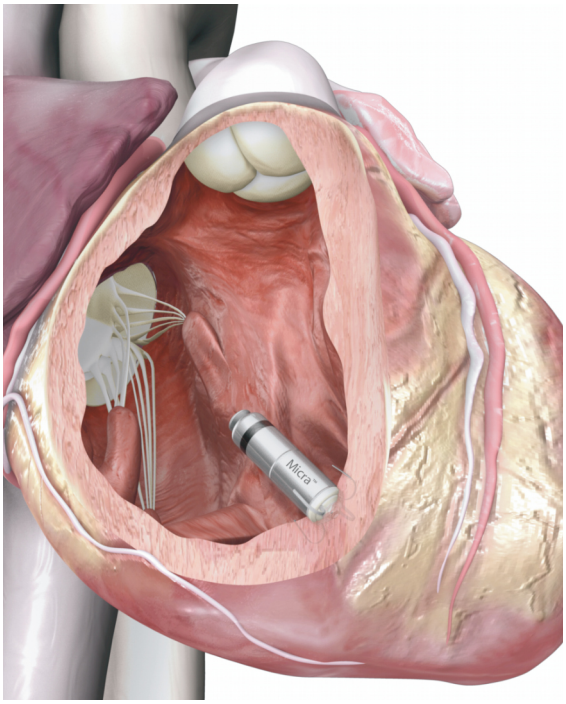
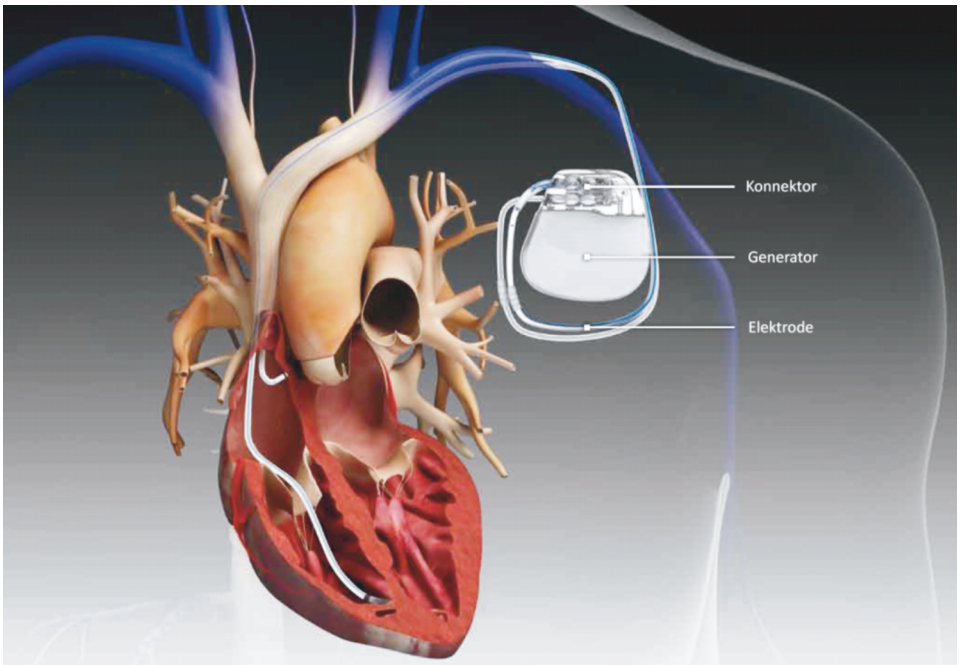


Abbildung 6: Das Foto oben zeigt den ersten implantierbaren Herzschrittmacher. Er wurde 1958 von der Firma Siemens Elema entwickelt. Das Gerät bestand aus zwei Transistoren (deutlich zu erkennen unten links), die in einer Kippschaltung arbeiteten, einem Nickel-Cadmium-Akkumulator und einer Spule zum externen Aufladen dieses Akkumulators. Die Bauelemente wurden in einer Schuhcremedose mit Epoxidharz vergossen (Foto: Wikipedia / Marko Turina CC 3.0).

57 Jahre später – 2015 – wurde in Deutschland der kabellose Mini-Schrittmacher implantiert (Foto Mitte). Er verwächst im Herzen, liefert 10 Jahre lang Impulse. Er ist nur 6,7 mm dick und wiegt 1,75 g (Foto: Medtronic).

Standardmäßig wird heute noch ein Herzschrittmacher in eine Brusttasche eingesetzt (Bild unten). Von dort werden seine Sonden zum rechten Vorhof oder wie im Bild zur rechten Herzkammer geführt (Abb.: Wikipedia / implantate-schweiz.ch CC BY-SY 3.0).



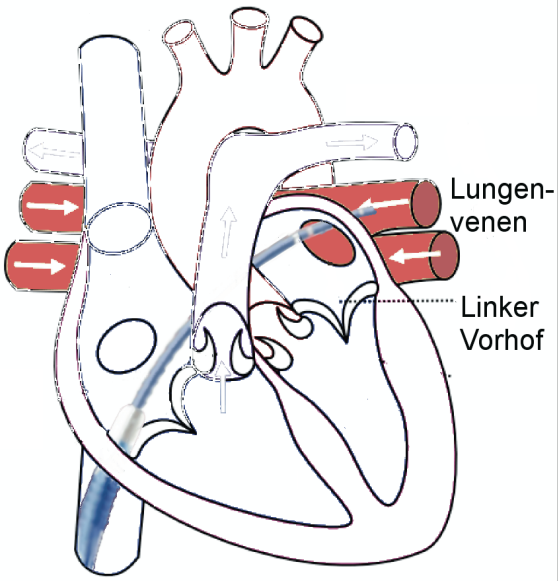


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Katheterführung bei einer Pulmonalvenenablation. Der Katheter erreicht (von unten) über die untere Hohlvene, den rechten Vorhof und den linken Vorhof die Mündung der linken oberen Lungenvene (Abb.: Wikipedia / Eric Pierce CC BY-SA 2.5).

der „pill in the pocket". Häufig verwendete Arzneistoffe sind Amiodaron, Flecainid und Ajmalin.[10] Medikamentöse Kardioversion wirkt typischerweise auf die Ionenkanäle der Zellen und beeinflusst so den Auf- und Abbau von Spannungspotenzialen. Insgesamt ist die Erfolgsrate bei der pharmakologischen Kardioversion etwas geringer als bei der elektrischen Kardioversion.

Andere Medikamente, die Einfluss auf den Herzrhythmus haben, sind insbesondere Betablocker (z. B. Bisoprolol, Metoprolol), Kaliumkanalblocker (etwa Amiodaron, Ibutilid) und Calciumantagonisten (wie Diltiazem, Flunarizin). Durch die Blockade der Beta-Rezeptoren verringert sich die adrenerge Erregbarkeit am Herzen. Werden Kaliumkanäle blockiert, wird der Kaliumausstrom während der Repolarisation gehemmt; somit verlängert sich das Aktionspotential. Hinsichtlich der Calciumantagonisten gilt: Am Sinus- und am AV-Knoten wird der langsame Calciumeinstrom gehemmt. Das Aktionspotential wird so verzögert gebildet und fortgeleitet. Einen neuen Vertreter zur medikamentösen Kardioversion von Vorhofflimmern stellt Vernakalant dar. Es war das erste Produkt einer neuen Klasse pharmakologischer Wirkstoffe (atrial repolarization-delaying agents; ARDA), welche relativ selektiv die Leitungsgeschwindigkeit im Vorhof verzögern und die Refraktärzeit verlängern. Vernakalant wirkt sowohl durch eine Blockade an Natrium- als auch an Kaliumkanälen [12].

3.4.3 Katheterablation

Eine invasive Möglichkeit zur Beseitigung von Herzrhythmusstörungen besteht in der Katheterablation. Damit lassen sich Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, Vorhofflattern und das Wolff-Parkinson-White-Syndrom behandeln; letzteres ist eine Herzrhythmusstörung, die durch eine elektrisch kreisende Erregung (circus movement) zwischen Herzvorhöfen und den Herzkammern ausgelöst wird.

.

Im Kapitel 2.2.1: „Tachykardie 2: Kreisende Ströme" wurde bereits angesprochen, dass es sich bei Herzrhythmusstörungen häufig um Erregungswirbel an Oberflächen der dünnen Wände der Herzvorhofmuskelteile handelt, um chemische Wellen – ein Phänomen der Nichtgleichgewichts-Thermodynamik, die dann auch elektrische Potenzialwirbel verursachen. Die Katheterablation baut darauf auf, solche Ströme zu unterbrechen.

3.4.3.1 Rechter Vorhof, z. B. Vorhofflattern

Für Vorhofflattern und AV-Knoten-Reentry-Tachykardie geht das relativ einfach: Bei einer elektrophysiolosgischen Untersuchung im Katheterlabor führt der Arzt meist über die Leistenvene unter Röntgenkontrolle dünne Elektrokatheter in den rechten Vorhof ein; dort lassen sich besagte Rhythmusstörungen unterbrechen. Nach dem Ausmessen der vorliegenden Störung durch Stromimpulse, die über die Katheter gegeben werden, lässt sich die Störung genauer bestimmen.

Anschließend verödet der Arzt bestimmte Stellen auf der inneren Oberfläche des rechten Vorhofs. Mittel der Wahl sind dafür Hochfrequenzströme. Generatoren erzeugen Hochfrequenzströme im Bereich von mehreren hundert kHz, die an geeignete Elektroden am Ende des Katheters gelangen und dort Herzgewebe durch Hitzeeinwirkung veröden. Ebenfalls möglich ist die Verödung durch Kälte. Dabei wird eine Kryosonde in das Herz eingebracht, deren Spitze –70 °C oder noch niedrigere Temperaturen aufweist. Dazu werden Eiskristalle durch Stickstoffmonoxid- Expansion geformt, die beim Auftauen zu einer scharf begrenzten Läsion führen.

Im Unterschied zur hitzebasierten Ablation ist die Kryoablation mit einigen Vorteilen verbunden. Wenn Herzmuskelzellen nur leicht gekühlt werden, kann der Arzt das Gewebe auf den gewünschten Effekt hin testen, bevor eine dauerhafte Läsion erzeugt wird. Zudem ist – im Gegensatz zur Ablation mit Hitze – die Kryoablation weitestgehend schmerzfrei. Bei den Prozeduren hilft mittlerweile der Computer. Mit computergestützten Systemen lassen sich dreidimensionale Bilder der Herzhöhle erzeugen sowie der elektrische Erregungsablauf darstellen. Dadurch lassen sich komplexere Rhytmusstörungen erkennen und zudem die Belastung mit Röntgenstrahlen vermindern.

3.4.3.2 Linker Vorhof: Vorhofflimmern

Das Prinzip der Verödung falscher Strombahnen auf der Innenoberfläche eines Herzvorhofs kann auch dazu dienen, Vorhofflimmern zu beseitigen; die Pro-

zedur ist nur schwieriger. Der Grund: Die entsprechenden Strombahnen gehen von den Stellen aus, wo die Lungenvenen in das Herz eintreten, und das ist der linke Vorhof; die gilt es zu isolieren (Pulmonalvenenisolation). Von der Leistenvene erreicht man aber nur den rechten Vorhof. Dann gilt es, ein kleines, rund 5 mm durchmessendes Loch in der Wand zum linken Vorhof zu machen – was schmerzlos ist, um den Katheter durchzuführen (Abbildung 7). Das Loch schließt sich meist wieder nach rund einem halben Jahr.

Aber auch die Geometrie der zu verödenden Stellen ist komplexer. Von den Lungenvenen gibt es vier Stück, von denen sich je zwei kurz vor dem Herzen zu insgesamt zwei großen Gefäßen vereinen und dann ins Herz eintreten. Um diese zwei „Löcher" herum muss ablatiert werden. Das geht auch mit Hochfrequenzablation. Oft setzt man aber auch die Kryoablation ein. Am Ende des Katheters wird ein kleiner Kälteballon aufgeblasen, der direkt auf die Löcher gesetzt wird und so von sich aus einen Kältering zum Absterben der Oberflächenzellen mit den fehlleitenden Bahnen erzeugt.

Ebenfalls zum Einsatz kommen kann ein winziger Laser, der am Ende eines Katheters auch über eine Ballonfixierung Zellen veröden kann.

Bei allen genannten Verfahren muss der Arzt eine Gratwanderung machen. Einerseits geht es darum, die falsch leitenden Bahnen möglichst vollständig zu unterbrechen, andererseits soll umliegendes Gewebe nicht verletzt werden. Bei der Pulmonalvenenisolation kommt man zum Beispiel der Speiseröhre (Ösophagus) gefährlich nahe; auch der Zwergfellnerv (Nervus phrenicus) liegt nicht fern. Seine Beschädigung kann zu einer Zwergfelllähmung führen; eine – sehr seltene (0,03 % von 20 000 Patienten [13]) – Beschädigung des Ösophagus führt meist zum Tode.

Seit 2021 gibt es nun eine neue Technologie, die „pulsed field ablation" (PFA; Abbildung 8). Sie ist im Gegensatz zu den bisher genutzten Methoden eine nichtthermische Ablationstechnologie und verursacht durch kurz anhaltende, gepulste elektrische Felder mit hoher Amplitude im Gewebe Läsionen. Die PFA führt zu Peroxidation der Phospholipide, Inaktivierung der Membranproteine und Unterbrechung der Membranen mittels Poren.[14] Durch Steigerung der Permeabilität an der Zellmembran kommt es zu einem freien Fluss von Ionen und Molekülen sowie zu einem dann folgenden Zelltod. Das Herausragende der PFA: Die eingesetzte Energie wirkt zellspezifisch. Bisher fürchteten Kardiologen beispielsweise eine Verletzung der Speiseröhre bei Ablationen. Erste Studien zur PFA zeigten, dass bei Ablation mit dieser neuen Methode keine langfristigen Verletzungen oder histologischen Veränderungen der Speiseröhre einhergingen.[15] Auch in den ersten Studien beim Menschen konnte keine Verletzung des Ösophagus beschrieben werden.[16] Meiner Kenntnis nach verfügen in Deutschland Kliniken in Hamburg, Berlin, Bad Oeynhausen, Frankfurt/Main, München und wohl bald auch Hausham am Schliersee südlich von München über PFA-Geräte.

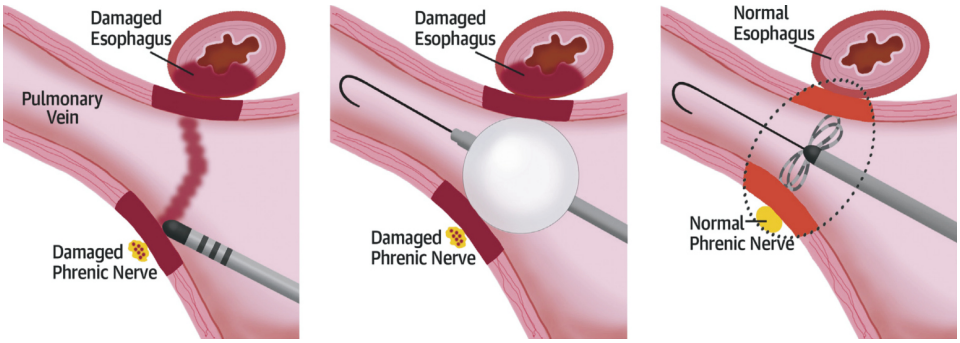


Abbildung 8: Schematische Darstellung verschiedener Methoden der Pulmonalvenenisolation. Ziel ist, fehlerhafte Leiterbahnen möglichst vollständig zu unterbrechen, umliegendes Gewebe jedoch zu schonen. Besonderes Augenmerk gilt dabei der Speiseröhre (Ösophagus) und auch dem Zwergfellnerv (Nervus phrenicus). Die thermische Ablation mit Radiofrequenz- oder Kryoballonkathetern (Bild links und Bild Mitte) schädigt ohne Unterschied alle Gewebearten. Im Gegensatz dazu hat sich gezeigt, dass die pulsed field ablation (PFA) bevorzugt das Herzmuskelgewebe schädigt und damit diese angrenzenden Strukturen schont (rechts; Abb.: V. Y. Reddy et al.: Pulsed Field Ablation for Pulmonary Vein Isolation in Atrial Fibrillation; Journal of the American College of Cardiology, Volume 74, Issue 3, 23 July 2019, Pages 315-326).

3.4.4 Chirurgische Ablation

Ablationen lassen sich auch mit verschiedenen Verfahren von außerhalb des Brustkorbs angehen. Die schonendste, minimalinvasive Variante ist die endoskopische Ablation. Durch Endoskopiesonden wird über mehrere (etwa 6) Schnitte von nur zirka 1 cm Länge („Schlüsselloch-OP"; Abbildung 9) die Isolierung der Lungenvenen durchgeführt, ohne den Brustkorb zu öffnen, und ohne den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine. Ggf. lässt sich dabei auch das linke Vorhofohr („Blinddarm des Herzens") entfernen, eine

Abbildung 9: Sondenführung durch den Brustkorb bei einer minimalinvasiven chirurgischen Ablation („Schlüsselloch-OP"; Abb.: www.swiss-ablation.com/herzrhythmusstoerungen/vorhofflimmern/chirurgische-ablation-323.htm).

kleine Ausstülpung, in der sich bei Vorhofflimmern Blutgerinnsel ablagern können. Um dies und damit die Gefahr eines Schlaganfalls zu verhindern, ist bei Vorhofflimmer-Patienten sonst die Einnahme von blutverdünnenden Mitteln indiziert. Ein solcher Eingriff dauert insgesamt rund zwei Stunden.

4. Weitere aktuelle Forschungen

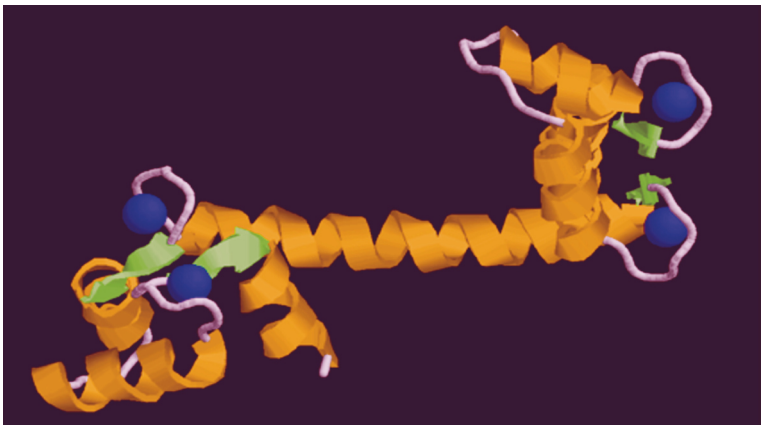
Die Erforschung des komplexen Feldes der Herzrhythmusstörungen erzielt auch in anderer Weise Fortschritte.

4.1 Ionenflüsse für Rhythmusstörungen bei Herzschwäche – Medikament möglich

So ist es einer Forschergruppe gelungen, einen Schlüsselmechanismus für Herzrhythmusstörungen bei Herzschwäche zu identifizieren. Wird dieser ausgeschaltet, so enden auch die lebensgefährlichen Rhythmusstörungen. Nach Zahlen der Deutschen Herzstiftung leiden rund vier Millionen Menschen in Deutschland an Herzschwäche. Etwa die Hälfte dieser Patienten stirbt irgendwann an Herzrhythmusstörungen. Bekannt war bisher, dass es einen Natriumfluss gibt, der beim insuffizienten Herzen an Herzrhythmusstörungen beteiligt ist. Wurde der reguläre kardiale Natriumkanal gehemmt, so blieb immer noch ein relevanter Anteil des späten Natriumstroms messbar.[17]

Nun galt es zu identifizieren, woher dieser verbleibende und potentiell gefährliche späte Strom kommt. Eine wichtige Rolle spielt dabei die Calcium-Calmodulin-abhängige Proteinkinase II (CaMKII); (Abbildung 10). Dieses Enzym ist innerhalb der Herzmuskelzellen an der Regulation des Energiestoffwechsels, der Ionensteuerung und der Entstehung von Herzschwäche und Rhythmusstörungen beteiligt. Nun isolierte man Herzmuskelzellen von Patienten mit Herzinsuffizienz. Bei der Untersuchung dieser Zellen konnten die Wissenschaftler ein direktes Zusammenspiel zwischen der CaMKII und dem Natriumkanal NaV1.8 identifizieren. Dieser Natriumkanal ist eigentlich ein Kanal des Nervensystems. Man hat jedoch entdeckt, dass dieser plötzlich vermehrt im menschlichen Herz vorkommt, sobald das Herz erkrankt. Der Natriumstrom dieses Kanals fließt dann gesteigert und gefährlich. NaV1.8 verursacht somit den gesuchten Anteil des späten Stroms.

Abbildung 10: Die Abbildung zeigt das Protein Calmodulin mit Calciumbindung. Calmodulin ist ein Calcium bindendes regulatorisches Protein, welches in allen Eukaryoten hochkonserviert vorkommt. Calmodulin spielt als Second Messenger eine wichtige Rolle, indem es selbst nicht enzymatisch aktiv ist, sondern für die Aktivierung anderer Proteine verantwortlich ist. Diese Proteinfamilie, zu der u. a. Troponin C, Parvalbumin und Calbindin gehören, ist eine der zwei wichtigen Calciumbindenden Proteinfamilien, hinzu kommt noch die Gruppe der Annexine. Calmodulin ist beim Menschen in der glatten Muskulatur an Aktin gebunden zu finden, wo es die Kontraktion reguliert. Ein Ziel des aktiven Ca^{2+}/Calmodulin-Komplexes ist beispielsweise die CaM-abhängige Kinase (CaMK). Die Abbildung zeigt in blau Calcium, in orange Alpha-Helices sowie Beta-Faltblätter in grün (Abb.: HM Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, TN Bhat, H. Weissig, IN Shindyalov, PE Bourne: The Protein Data Bank. Nucleic Acids Research, 28 S. 235-242 (2000)).



Diese Erkenntnis wurde in einer Vielzahl aufwändiger Versuchsreihen nachgewiesen. So wurden Stammzellen entnommen, die zunächst zu Herzmuskelzellen transformiert wurden. In diesen Zellen wurde mit der Genschere CRISPR-Cas9 der Natriumkanal NaV1.8 genetisch herausgeschnitten. Bei den so veränderten Zellen konnte der späte Natriumstrom tatsächlich gestoppt werden. In zellulären und in-vivo-Versuchen mit den modifizierten Zellen bestätigte sich die Annahme, dass sich mit Hemmung des späten Natriumstroms auch die Herzrhythmusstörungen reduzieren.

Rhythmusstörungen sind medikamentös nicht einfach zu behandeln, denn die gängigen Rhythmusmedikamente sind mit starken Nebenwirkungen verbunden. Die jetzt durchgeführte Forschung liefert nun einen neuen medikamentösen Wirkansatz. Im nächsten Schritt will man erste getestete Wirkstoffe weiterentwickeln, um gezielt den NaV1.8 im Menschen zu hemmen. Diese Entwicklung könnte sogar in nicht allzu ferner Zukunft liegen, da aktuell bereits ein NaV1.8 -Hemmer in einem fachfremden Forschungsbereich im Menschen als neuartiges Medikament getestet wird.

4.2 Ionenkanalstruktur und -funktion mit Cryo-Elektronenmikroskopie und Hochleistungsrechner

Im Zentrum der Rhythusforscher stehen besondere Typen von Ionenkanälen, die HCN-Kanäle (von hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel). Derzeit sind im menschlichen Genom vier Isoformen von HCN-Kanälen bekannt (HCN1 bis HCN4), die hauptsächlich in Herz und Gehirn exprimiert werden. Der von HCN-Kanälen getragene Strom wird in vielen Fällen auch als Schrittmacher-Strom bezeichnet, da er an der Kontrolle des Herzrhythmus beteiligt ist und in spontan aktiven Nervenzellen rhythmische Aktivität fördert. HCN-Kanäle leiten sowohl Natrium- als auch Kaliumionen im Verhältnis 1:4. Sie werden von millimolaren Konzentrationen Caesium geblockt.

Die Aktivität der HCN-Kanäle kann durch eine Vielzahl an zellulären Signalen gesteuert werden. Je nach Aktivität des Kanals ist dann die Distanz zwischen aufeinanderfolgenden Aktionspotentialen kürzer

oder länger. Damit wird die Frequenz des Herzschlages höher oder niedriger. So haben die HCN-Kanäle eine zentrale Bedeutung für die Physiologie des Menschen. Sobald die Kanäle fehlerhaft funktionieren, kommt es zu Herzrhythmusstörungen, und im Extremfall muss ein elektronischer Herzschrittmacher die Aufgabe der Kanäle übernehmen.

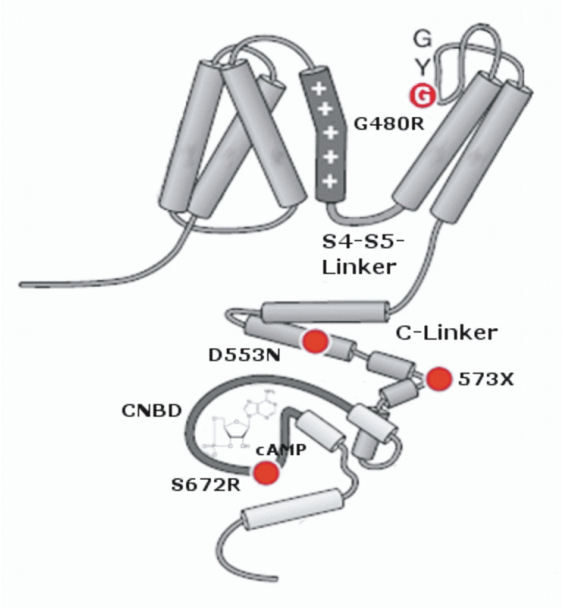
Nun hilft moderne Technik bei der Aufklärung der Ionenkanäle, sowohl hinsichtlich der Mikroskopie wie auch der Simulation durch Hochleistungscomputer. Forscher ermittelten durch Kombination der Methoden die Proteinstruktur und Funktion derjenigen Isoform der HCN-Kanäle, die im Sinusknoten des Herzens aktiv sind.[18] Die hochaufgelösten Strukturen wurden mit Hilfe der Cryo-Elektronenmikroskopie gewonnen, zeigen viele bisher unbekannte Details in der Architektur des Kanalproteins in atomarer Auflösung und lassen Rückschlüsse auf funktionelle Eigenschaften zu. Untersucht wurden HCN4-Kanäle in Gegenwart oder Abwesenheit von gebundenem cyclischen Adenosinmonophosphat (cAMP), die die Porendomäne in geschlossenen und offenen Konformationen zeigen (Abbildung 11). Noch bemerkenswerter ist jedoch die Erkenntnis, dass sich einige der Kanalstrukturen im offenen, das heißt im ionenleitenden Zustand, befinden.

Mit Hilfe von molekulardynamischen Simulationen auf einem Hochleistungsrechner hat man die Funktion der HCN-Kanäle untersucht. Mit dieser Methode kann man sozusagen dem Protein bei der Arbeit zuschauen. Die Einblicke in die Funktionsweise des Kanalproteins, die aus den Simulationen gewonnen wurden, sind bemerkenswert. Sie zeigen, dass die HCN-Kanäle, anders als die verwandten Kaliumionen-Kanäle (K^+-Kanäle), keine starre Pore für den Ionendurchtritt haben, sondern je nachdem ob Natrium- (Na^+) oder Kaliumionen durch den Kanal transportiert werden, sich dynamisch an die Größe des transportierten Ions anpassen. Damit hat man erstmalig einen Erklärungsansatz für den Mechanismus, der es HCN-Kanälen erlaubt, nicht nur K^+ sondern – wichtig für ihre Funktion – auch Na^+ zu transportieren.

4.3 Röntgenstrukturen für Ionenkanal-Blockade

Schon vor einigen Jahren fand man im Herzvorhof TASK-1-Ionenkanäle. Untersuchungen ergaben, dass diese Kanäle die elektrische Erregung der Herzmuskelzellen in den Herzvorhöfen, dem Entstehungsort des Vorhofflimmerns, maßgeblich steuern. Man fand heraus, dass diese Ionenkanäle bei Patienten mit Vorhofflimmern deutlich häufiger auftreten als bei herzgesunden Patienten. Das häufigere Vorkommen dieser Kanäle ist demnach eine ganz wesentliche Ursache für das Entstehen von Vorhofflimmern. Es führt zu einer elektrischen Überversorgung der Herzmuskelzellen, die das gefährliche Vorhofflimmern mit auslöst. Weitere Informationen zu diesem Thema stehen in dem Interview mit Constanze Schmidt im Anschluss an diesen Artikel; sie hat maßgeblichen Anteil an entsprechenden Forschungen. TASK-1-Ionenkanäle ließen sich mit Medikamenten blockieren und so der normalen Herzrhythmus wiederherstellen. Das Interessante: Die Medikamente sind für andere Indikationen bereits zugelassen.

TASK-1-Ionenkanäle gehören zu den Zweiporendomänen- oder Tandemporendomänen-Kaliumkanälen; man bezeichnet sie auch als KCNK3-Kanäle. Die 15 Mitglieder dieser Gruppe nennt man auch „Leckkanäle“. Ihr Ionenfluss durch eine Zellmembran ist eine Funktion des Transmembranpotentials und der Konzentrationen des Ions innerhalb und außerhalb der Zelle. Da sowohl die Spannung als auch der Konzen-



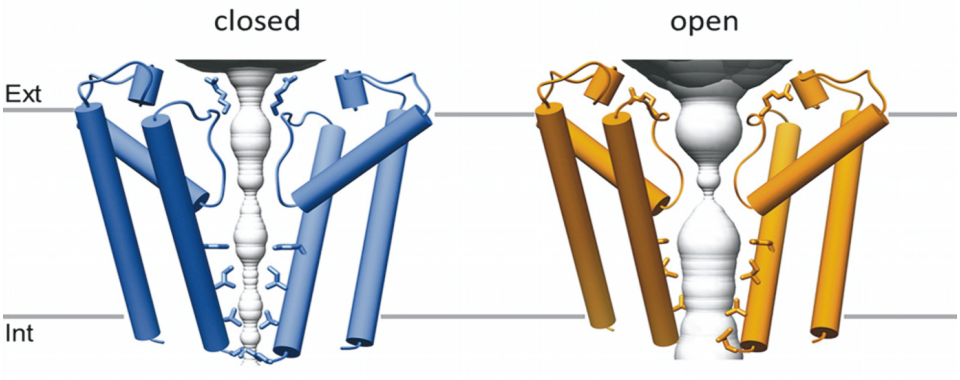


Abbildung 11: Rechts: Struktur eines HCN-Kanals, abgebildet ist eine Untereinheit mit sechs Transmembrandomänen und dem intrazellulären C-Terminus. Das S4-Segment enthält den Spannungssensor. Bekannte pathophysiologisch relevante Mutationen werden mit roten Punkten und der betroffenen Aminosäure dargestellt (Abb.: Wikipedia / Konstantin Wemhöner CC BY-SA 3.0).
Unten: Strukturen von HCN4 in Gegenwart oder Abwesenheit von gebundenem cyclischen Adenosinmonophosphat (cAMP), die die Porendomäne in geschlossenen und offenen Konformationen zeigen. Der Vergleich offener/geschlossener Porenzustände zeigt, dass sich das zytosolische Tor (Cytosol = flüssige Bestandteile in Zellen) durch konzertierte Bewegungen der S5- und S6-Transmembranhelices öffnet. Der Porendurchmesser ist jeweils als graue Fläche dargestellt. (Abb.: [18]).

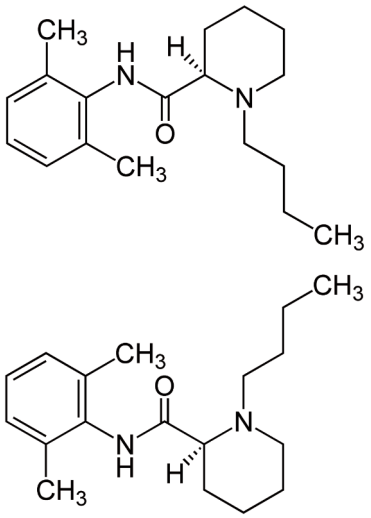
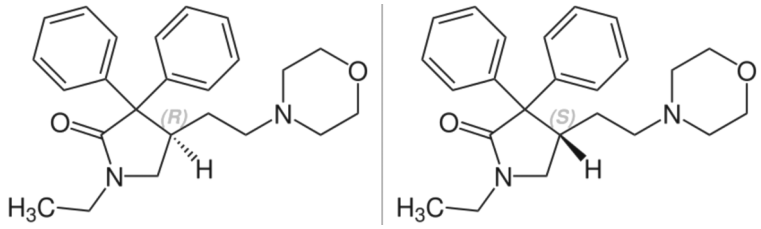


Abbildung 12: Strukturformel von Bupivacain, hier dargestellt als 1:1-Gemisch aus (R)-Isomer (oben) und (S)-Isomer (unten). Das bereits 1963 eingeführte Lokalanästhetikum blockiert den nach außen gerichteten Teilchenstrom des TASK-1-Kanals.

trationsgradient die Bewegung von Ionen beeinflussen, handelt es sich bei diesem Verfahren um eine vereinfachte Version der Elektrodiffusion, die allgemein durch die Nernst-Planck-Gleichung beschrieben wird. Den bei den vorliegenden Ionenkanälen vereinfachten Sonderfall – homogene Membran, konstantes Feld, keine Ionen-Interaktionen – beschreibt die Goldman-Hodgkin-Katz (GHK-)-Flussgleichung. Zweiporendomänen-Kanäle werden durch mehrere Mechanismen reguliert, darunter Signallipide, Sauerstoffpartialdruck, pH -Wert, mechanische Dehnung und G-Proteine (molekulare Schalter in Zellen). K 2P 3.1 ist ein nach außen gleichrichtender Kanal, der empfindlich auf Änderungen des extrazellulären pH-Werts reagiert und durch extrazelluläre Ansäuerung gehemmt wird. TASK-1-Ionenkanäle sind nach außen gleichrichtende Kanäle, die empfindlich auf Änderungen des extrazellulären pH-Werts reagieren.

Jetzt fand man heraus: Wenn Ionenkanäle vom TASK-1-Typ durch Wirkstoffe blockiert werden, so liegt das an ihrer eigenen räumlichen Gestalt – sie halten die Hemmstoffe mit Molekülarmen fest. Dieser Mechanismus erklärt, warum TASK-1-Kanäle besonders gut auf Medikamente ansprechen, die gegen Herzrhythmusstörungen und Atemstillstand während des Schlafs helfen. Der Pharmakonzern Bayer verfügt über neuartige, sehr wirkungsvolle Hemmstoffe des TASK-Kanals. Forscher nutzten diese Substanzen nun, um die räumliche Gestalt von TASK-1 mittels Röntgenkristallografie zu rekonstruieren.[19] Aus der Struktur ließ sich folgern: Im Unterschied zu verwandten Kanaltypen weist TASK-1 eine Pforte auf, die den Zugang zum Kanal schließt, indem zwei vorgelagerte Molekülarme sich überkreuzen; die Forschungsgruppe taufte die bislang unbekannte Struktur „X-Pforte“. Wie geht die Blockade des Ionenkanals vor sich? Diese Frage beantwortete das Team, indem es Kristallstrukturen eines TASK-1-Kanals anfertigte, der gerade mit den Hemmstoffen des Leverkusener Konzerns interagiert. Demnach hält die X-Pforte die Hemmstoffe im Eingangsbereich gefangen. Das erklärt, warum sie schwer auszuwaschen sind.

Abbildung 13: Die Strukturformel der Enantiomere von Doxapram.



Mit der X-Pforte lassen sich offenbar Erklärungen für viele Aspekte des ungewöhnlichen Verhaltens von TASK-Kanälen geben – und letztendlich neue Medikamente entwickeln.

Zuvor war im Übrigen schon gezeigt worden, dass Bupivakain vorzugsweise den nach außen gerichteten Teilchenstrom des TASK-1-Kanals blockiert (Abbildung 12), sobald sich das Membranpotenzial ändert.[20, 21] Das Narkosemittel greift an einer seitlichen Einbuchtung an, die von der zentralen Durchflussöffnung des Kanals abzweigt. Erstaunlicherweise befindet sich das bereits 1963 als Lokalanästhetikum eingeführte Medikament so weit seitlich in dieser Höhlung, dass es keinen Porenverschluss des Zentralkanals verursacht. Kaum verwunderlich ist daher, dass Bupivacain die höchste Toxizität aller Lokalanästhetika besitzt. Insbesondere Herzrhythmusstörungen sind beschrieben worden, die im Gegensatz zu anderen Lokalanästhetika auch vor dem Auftreten von Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem auftreten können. Dennoch ist das Mittel wegen der relativ langen Wirkdauer in der Allgemeinmedizin eines der am häufigsten angewendeten Lokalanästhetika.

Noch ein anderes altes Medikament steht derzeit im Fokus der Herzrhythmusforscher: Doxapram (Abbildung 13). Das Analeptikum (auf das Nervensystem erregend wirkende Mittel) wurde schon Mitte der 1960er Jahre entwickelt. Man setzt es sowohl in der Tiermedizin wie auch in der Humanmedizin ein, beispielsweise als Infusion bei postnarkotischen oder postoperativen Atmungsstörungen. Die Heidelberger Forscherin Constanze Schmidt, die ihre Arbeit im Anschluss an diesen Artikel in einem Interview erläutert, fand heraus, dass Doxapram auch als Mittel gegen Herzrhythmusstörungen eingesetzt werden kann. Der Grund: Es wirkt auf TASK-1-Ionenkanäle. Die kommen im Gehirn vor, sonst im Körper praktisch nur in den Herzvorhöfen, genauer gesagt in rund 15fach höherer Konzentration als etwa in der linken Herzkammer. Da das Mittel bereits grundsätzlich als Medikament zugelassen ist, lassen sich neben Tierstudien auch Studien am Menschen durchführen.

Nun sucht man mit ausgefeilten Methoden noch nach anderen Kandidaten für Rhytmus-stabilisierende Medikamente. Ein Mittel dafür könnte A293 sein, ein aromatischer Carbonamid-TASK-1-Inhibitor mit der IUPAC-Bezeichnung 2-(Butylsulfonylamino)-N-[(1R)-1-(6-methoxy-3-3pyridyl)propyl]-benzamid. Untersuchungen mit radioaktiv markiertem A293 haben nämlich – an Ratten – gezeigt, dass das Mittel die Blut-Hirn-Schranke praktisch nicht passiert. Eine Wirkung könnte also nur die TASK-!-Kanäle in dern Vorhöfen betreffen; neurologische Nebenwirkungen sollten so nicht eintreten.[22]

4.4 Herzvorhof aus Stammzellen

Ein ganz anderes Herangehen der Herzrhytmusforschung verfolgen Hamburger Forscher. Ihnen ist es gelungen, aus Hautzellen schlagendes menschliches

Herzmuskelgewebe der Vorhöfe zu züchten. Man hat mit induzierten pluripotenten Stammzellen Vorhofzellen aus gespendeten Hautzellen hergestellt (Abbildung 14).[23]

Diese Methode war zuvor schon angewandt worden, um Zellen der unteren Herzkammern zu züchten. In der genannten Studie modifizierten die Forscher die Technik durch Hinzufügen von Retinsäure. Dadurch erlangten die Zellen ähnliche Eigenschaften wie Vorhofzellen. Wenn sie dreidimensional gezüchtet werden, entstehen Streifen des Vorhof-Herzmuskels, die sich wie ein echter Vorhofmuskel verhalten. Dies könnte die Entwicklung von Medikamenten für Vorhofflimmern wesentlich erleichtern.

Der Herzmuskel aus dem Labor „schlägt", leitet Strom und reagiert auf bestimmte Medikamente ebenso wie der menschliche Vorhofmuskel. Als nächsten Schritt will das Team den künstlichen Herzmuskel perfektionieren und ihn dazu bringen, sich wie ein „kranker" Herzmuskel zu verhalten. Auf diese Weise könnten Medikamente außerhalb des menschlichen Körpers getestet werden. Der Herzmuskel aus dem Labor ist außerdem patientenspezifisch. Dies macht es möglich, Medikamente an Herzgewebe zu testen, das von einer bestimmten Person stammt, um genau die Vorhof-Erkrankung zu behandeln, die diese Person hat.

Das Züchten von Herzzellen aus Hautzellen und sogar das Züchten von Vorhofzellen wurde bereits früher durchgeführt. Dies ist jedoch das erste Beispiel für die Verwendung dieser Technologie zum Züchten von dreidimensionalem Herzmuskelgewebe, das sich spezifisch wie Vorhofgewebe verhält.

4.5 Gentherapie und Optogenetik

Eine weitere Chance zur Beseitigung von Herzrhythmusstörungen bietet – wer hätte es nicht gedacht – die Gentechnik. 2018 berichteten Forscher von einer Arbeit, in der sie untersuchten, wie sie mit lichtsensitiven Ionenkanälen die Erregbarkeit von Herzmuskelzellen im Vorhof regulierten – bei Ratten.[24] Für diese Untersuchungen wurde die DNA für solche lichtempfindlichen Ionenkanäle über spezielle Genvektoren in die Vorhöfe von acht Ratten eingebracht. Als man sicher sein konnte, dass die Zellen die Ionenkanäle wirklich exprimieren – hat man nach sechs Wochen bei den Tieren künstlich Vorhofflimmern induziert. Ein kurzer Lichtimpuls über eine kleine Öffnung des Brustkorbs hat ausgereicht, die Rhythmusstörung in 94 % der Fälle wieder zu beenden. Nebenwirkungen gab es keine.

Die modernen Möglichkeiten der Technik erlauben prinzipiell auch, Licht ins Dunkel menschlicher Brustkörbe zu bringen. Die Forscher spekulieren, dass eine solche optogenetische Therapie auch beim Menschen funktioniert, indem man eine kleine elektronische Schaltung mit einer LED-Diode einsetzt. Ein Sinusrhythmus ließe sich so ggf. per Knopfdruck wiederherstellen – aber wohlgemerkt: Nach einer Gentherapie (zu Optogenetik siehe auch CLB 3/4-2014).

4.6 Zwei Warnungen: TCM und Alkohol

Zum Abschluss aktueller Berichte, die nur exemplarisch zeigen, in welche Richtungen man bei Herzrhythmusstörungen forschen kann, noch zwei Hinweise zur Lebensführung, zwei Warnungen.

4.6.1 TCM: Evodia mit herzaktiven Stoffen

Ein Konsortium von Wissenschaftlern der Universitäten Wien, Basel und Utrecht hat herausgefunden, dass eine in der Traditionellen Chinesischen Medizin häufig verwendete Arzneipflanze – *Evodia rutaecarpa* – zwei Substanzen enthält, die Herzrhythmusstörungen auslösen können [25]. Die aus *Evodia* isolierten Naturstoffe Dehydroevodiamin (DHE) und Hortiamin erwiesen sich als sehr potente Hemmstoffe von Kaliumkanälen im Herzmuskel, so HERG-Kanälen (nach human Ether-a-go-go Related Gene). Das sind spannungsaktivierte, auswärtsgleichrichtende Kaliumkanäle in Herzmuskelzellen und Nervenzellen des Nucleus subthalamicus, einem Teil des Zwischenhirns. Zu dem lustigen Namen: Das das Kanalprotein codierende Gen ist verwandt mit dem bei Drosophila gefundenen Ether-A-Go-Go-Gen. Mutationen in diesem Gen lösen bei den betroffenen Fliegen unter Ethernarkose ein Fußzucken aus, das an die berühmten Tänze aus dem zu der Zeit legendären Rockclub Whisky A Go-Go erinnert...

Werden HERG-Kanäle blockiert, verändern sich die Erregungsabläufe im Herzmuskel, was schwere Arrhythmien – Torsade de pointes (TdP) – und Kammerflimmern auslösen und zum plötzlichen Herztod führen kann. Weiterführende Untersuchungen zeigten, dass die beiden Naturstoffe bereits in sehr geringen Konzentrationen Oszillationen des Membranpotentials verursachen, die Herzrhythmusstörungen auslösen können. Es besteht die Wahrscheinlichkeit, dass diese Substanzen beispielsweise in einen Tee aus Evodiafrüchten gelangen – mit entsprechenden Risiken für die Menschen. TCM-Produkte gelangen beispielsweise in Österreich relativ unkontrolliert auf den Markt, dafür ist kein Zulassungs- oder Registrierungsverfahren erforderlich.

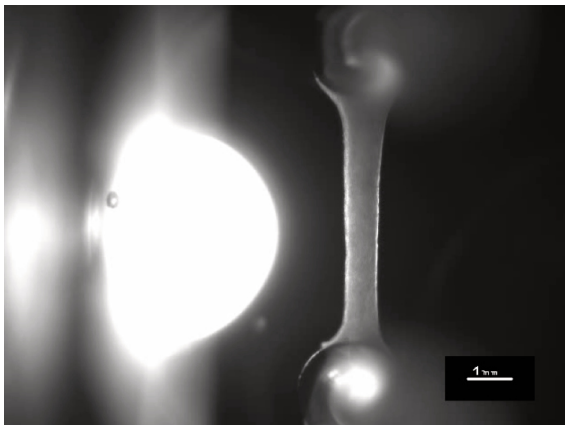


Abbildung 14: Aus Hautzellen gezüchtetes, schlagendes menschliches Herzmuskelgewebe der Vorhöfe. Das Gebilde rechts ändert seine Länge rhythmisch um ca. 1/4 mm. Ein Video dazu unter https://dzhk.de/uploads/media/RA-EHT_day15.avi (Abb.: Uniklinikum Hamburg-Eppendorf).

4.6.2 Regelmäßig Alkohol trinken bedeutet höheres Vorhofflimmer-Risiko

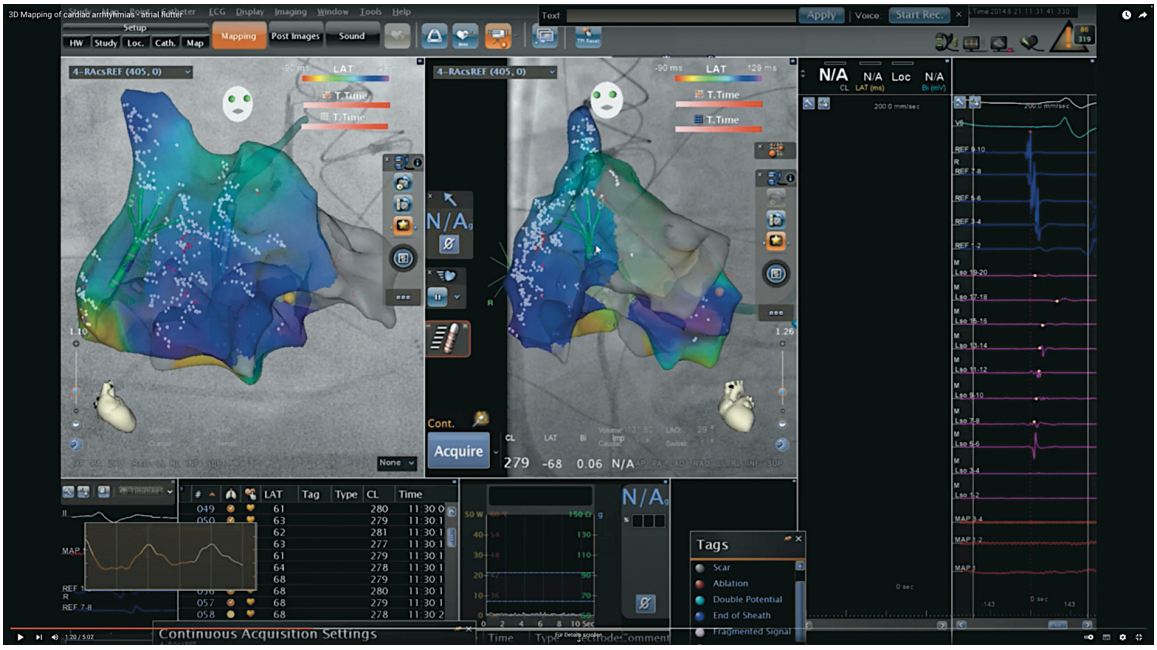
Viel alltäglicher ist natürlich in unserer Gesellschaft der Konsum von Alkohol. Neue Forschungen mahnen hier zu erhöhter Vorsicht. Dass übermäßiger Alkoholkonsum dem Herzen schadet, ist zwar längst bekannt. Doch die neue Studie zeigt, dass das Organ schon bei einem kleinen Glas Wein oder Bier am Tag aus dem Takt kommen kann. Für die Studie werteten die Wissenschaftler die Daten von mehr als 100 000 Menschen aus, die nie zuvor unter Vorhofflimmern gelitten hatten. [26] Über 5800 der Teilnehmer entwickelten im Studienzeitraum von 14 Jahren erstmalig Vorhofflimmern. Dabei war das Risiko, die Herzrhythmusstörung zu bekommen, umso höher, je mehr Alkohol die Probanden regelmäßig konsumierten: So steigerten 12 Gramm Alkohol am Tag – entsprechend einem kleinen Glas Wein oder Bier – die Wahrscheinlichkeit um 16 Prozent im Vergleich zu den abstinenten Teilnehmern. Bei bis zu zwei Drinks täglich lag das Risiko, Vorhofflimmern zu entwickeln, bereits um 28 Prozent höher. Fazit: Gegen ein gelegentlich konsumiertes Gläschen Wein oder Bier ist nichts einzuwenden. Wer aber **regelmäßig** trinkt – und sei es auch nur ein Gläschen – erhöht sein Risiko, Vorhofflimmern zu entwickeln, deutlich.

5. Fazit

Die Entstehung des Herzrhythmus, dessen Aufrechterhaltung und Regelmäßigkeit entspringt komplexen Mechanismen. Sie entstehen aus chemischen Abläufen, die Aktionspotenziale und Ströme zur Folge haben. Behandlungsmöglichkeiten von Herzrhythmusstörungen belaufen sich einmal auf die Unterbrechung von fehlerhaften Leitungsbahnen im Herzmuskel. Andererseits gewinnt die Aufklärung der zugrunde liegenden chemischen Mechanismen immer mehr an Aufmerksamkeit, insbesondere auch die Funktion der Ionenkanäle, die zum Aufbau von elektrischen Potenzialen führen. Entscheidend wird es sein, spezifisch wirkende Stoffe zu finden, die keine Nebenwirkungen auf andere biomolekulare Strukturen ausüben.

Den Forschern kommt dabei natürlich die heutige Computertechnik insbesondere auch mit ihren Fortschritten in der künstlichen Intelligenz entgegen. Wer denkt bei molekularen Schlüssel-Schloss-Funktionen, um die es bei Ionenkanälen letztlich geht, nicht gleich an dreidimensionale Proteinstrukturen und die unglaubliche Schwierigkeit, diese aufzuklären – bis vor kurzem (siehe dazu den Artikel „Die Faltung von Proteinen“ in CLB 11/12-2020). Es gibt einen Wettbewerb, in dem sich Proteinfaltungs-Simulationen messen können. Er heißt CASP; das steht für „Critical Assessment of Techniques for Protein Structure Prediction“. Im Dezember 2018 machte die 13. Ausführung von CASP Schlagzeilen, als es von AlphaFold, einem von Googles DeepMind entwickelten Programm der künstlichen Intelligenz, gewonnen wurde. Es sagte bei 25 von 43 Proteinen die akkurateste Struktur voraus. Um dazu eine Relation zu ermöglichen: Das zweitplatzierte Team derselben Kategorie konnte die Proteinfaltung bei nur drei Proteinen vorhersagen. Das war aber erst der Anfang einer KI-Überlegenheit: Ende November 2020 gewann eine verbesserte Version 2 von AlphaFold CASP14 mit – über alle Aufgaben ermittelt – einer Punktzahl von fast 90 auf einer 100- Punkte-Skala der Vorhersagegenauigkeit!

Abbildung 15: Die 3D-Kartierung von Herzrhythmusstörungen wird mit elektroanatomischen Kartierungssystemen durchgeführt. Sie nutzen elektromagnetische Felder oder Impedanz, um Katheter im Körper zu verfolgen, während sie die lokale elektrische Aktivierung aufzeichnen. Dieses Video zeigt, wie eine 3D-Karte des rechten Vorhofs bei Vorhofflattern erstellt wurde. Das Computersystem fügt diese Informationen in Echtzeit in die Karte ein. Deren geometrische Daten stammen z.B. von MRT-Aufnahmen. Sobald die Punkte in der gesamten kartierten Kammer aufgenommen wurden, kann eine 3D-Karte Informationen über die Ausbreitung der elektrischen Aktivität oder die Spannung anzeigen (Abb. aus [27]).



Künstliche Intelligenz hilft aber auch bei elektrophysiologischen Untersuchungen im Rahmen von Ablationsverfahren, die bereits zuvor schon von computergestützten Visualisierungen und Mappings profitierten (Abbildung 15). Wie dieser Artikel zeigt, hat das Entstehen von Herzrhythmusstörungen teils sehr komplexe Ursachen mit mehreren Quellen in den Vorhöfen. Diese gilt es zu finden und zu isolieren. Für besonders schwierige Fälle hat man jetzt eine KI entwickelt und trainiert; durchgeführt hat das das Start-up Volta Medical in Marseille (www.volta-medical.com). Sie soll dazu dienen, dass nicht nur seltene Spezialisten komplexe Ablationen durchführen können, sondern dass in Standard-Ablationsverfahren eine KI den Arzt sozusagen zu den richtigen Stellen dirigiert. Die Entwicklung bleibt spannend. ⏭

Literatur / Quellen

[1] "Who Is at Risk for an Arrhythmia?". National Heart, Lung, and Blood Institute. July 1, 2011. Archived from the original on 3 March 2015. Retrieved 7 March 2015.

[2] Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S (2014). "Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective". Clinical Epidemiology. 6: 213–220. doi:10.2147/CLEP.S47385.

[3] GBD 2013 Mortality Causes of Death Collaborators (January 2015). "Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013". Lancet. 385 (9963): 117–171. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2.

[4] Kuck KH (June 2020). "Arrhythmias and sudden cardiac death in the COVID-19 pandemic". Herz. 45 (4): 325–326. doi:10.1007/s00059-020-04924-0.

[5] Mehra R (2007). "Global public health problem of sudden cardiac death". Journal of Electrocardiology. 40 (6 Suppl): S118–S122. doi:10.1016/j.jelectrocard.2007.06.023

[6] Antzelevitch C, Burashnikov A (March 2011). "Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia". Cardiac Electrophysiology Clinics. 3 (1): 23–45. doi:10.1016/j.ccep.2010.10.012

[7] Gerd Herold: Innere Medizin 2016. Herold, Gerd (Verlag), Köln 2015, ISBN 978-3-9814660-5-8

[8] Christian Mewis, Reimer Riessen, Ioakim Spyridopoulos (Hrsg.): Kardiologie compact – Alles für Station und Facharztprüfung. 2. Auflage. Thieme, Stuttgart/ New York 2006, ISBN 3-13-130742-0

[9] Harry G. Mond: The 11th World Survey of Cardiac Pacing and Implantable Cardioverter-Defibrillators: Calendar Year 2009-A World Society of Arrhythmia's Project. In: Pacing and Clinical Electrophysiology. Band 34, Nr. 8, 2011, S. 1013–1027, doi:10.1111/j.1540-8159.2011.03150.x

[10] T. Lewalter, L. Lickfett, J.O. Schwab, A. Yang, B. Lüderitz (2007) Notfall Herzrhythmusstörungen. Dtsch. Arztebl. 104(17): A-1172 / B-1045 / C-997

[11] Andrew Appelboam, Adam Reuben u. a.: Postural modification to the standard Valsalva manoeuvre for emergency treatment of supraventricular tachycardias (REVERT): a randomised controlled trial. In: The Lancet. 386, 2015, S. 1747, doi:10.1016/S0140-6736(15)61485-4

[12] Fedida D, Orth PM, Chen JY et al (2005) The mechanism of atrial antiarrhythmic action of RSD1235. J Cardiovasc Electrophysiol 16:1227– 1238

[13] Ghia, K.K., Chugh, A., Good, E. et al. A nationwide survey on the prevalence of atrioesophageal fistula after left atrial radiofrequency catheter ablation. J Interv Card Electrophysiol 24, 33–36 (2009). https://doi.org/10.1007/s10840-008-9307-1

[14] F. Lindemann · S. Nedios · T. Seewöster · G. Hindricks: Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmern mittels „pulsed field ablation"; Herz 2021 · 46:318–322, 17.6.2021, Springer-Nature; doi.org/10.1007/s00059-021-05047-w

[15] Neven K, van Es R, van Driel V et al (2017) Acute and long-term effects of full-power electroporation ablation directly on the porcine esophagus. Circ Arrhythm Electrophysiol. https://doi.org/10.1161/ CIRCEP.116.004672

[16] Reddy VY, Neuzil P, Koruth JS et al (2019) Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 74:315–326. https:// doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.021

[17] Bengel, P., Dybkova, N., Tirilomis, P. et al. Detrimental proarrhythmogenic interaction of Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II and NaV1.8 in heart failure. Nat Commun 12, 6586 (2021). https://doi.org/10.1038/s41467-021-26690-1

[18] Saponaro et al., Gating movements and ion permeation in HCN4 pacemaker channels, Molecular Cell (2021), https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.05.033

[19] Karin E. J. Rödström, Aytuğ K. Kiper & al.: A unique lower X-gate in TASK channels traps inhibitors within the vestibule, Nature 2020, DOI: 10.1038/s41586-020-2250-8

[20] Susanne Rinné, Aytuğ K. Kiper & al.: The molecular basis for an allosteric inhibition of K+-flux gating in K2P channels, eLife 2019, DOI: https://doi.org/10.7554/eLife.39476

[21] Marcus Schewe, Han Sun & al.: A Pharmacological Master Key Mechanism that Unlocks the Selectivity Filter Gate in K+ Channels, Science 363 (2019), pp. 875-880, DOI: 10.1126/science.aav0569

[22] Felix Wiedmann, Christoph Beyersdorf, Xiao-Bo Zhou, Manuel Kraft, Kathrin I. Foerster, Ibrahim El-Battrawy, Siegfried Lang, Martin Borggrefe, Walter E. Haefeli, Norbert Frey and Constanze Schmidt: The Experimental TASK-1 Potassium Channel Inhibitor A293 Can Be Employed for Rhythm Control of Persistent Atrial Fibrillation in a Translational Large Animal Model; Front. Physiol., 21 January 2021; https://doi.org/10.3389/fphys.2020.629421

[23] Atrial-like Engineered Heart Tissue: An In Vitro Model of the Human Atrium. Lemme et.al., Stem Cell Reports, DOI:https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711(18)30431-4

[24] Autogenous termination of atrial fibrillation in vivo through local gene delivery', Vortrag von E. Nyns, Jahrestagung der European Heart Rhythm Association (EHRA), 19. März 2018 in Barcelona

[25] Baburin I, Varkevisser R, Schramm A et al.: Dehydroevodiamine and hortiamine, alkaloids from the traditional Chinese herbal drug Evodia rutaecarpa, are IKr blockers with proarrhythmic effects in vitro and in vivo. doi: 10.1016/j.phrs.2018.02.024

[26] Csengeri D et al., Alcohol consumption, cardiac biomarkers, and risk of atrial fibrillation and adverse outcomes. Eur Heart J 2021; 00, 1–8; DOI:10.1093/eurheartj/ehaa953

[27] The Afib Clinic / https://www.youtube.com/watch?v=ryvE9NGbjpo (2017)

Wichtiger Ionenkanal für den Herzrhythmus

Interview mit Prof. Dr. Constanze Schmidt, Universitätsklinik Heidelberg, ausgezeichnet mit der Else Kröner Clinician Scientist Professur

Constanze Schmidt an der Apparatur für Patch-Clamp-Messungen (Fotos: RK).

Schon die vorausgegangene CLB vermeldete unter „Ehrungen“: Dr. Constanze Schmidt ist mit der „Else Kröner Clinician Scientist Professur“ bedacht worden; deutschlandweit wurden nur vier Bewerber ausgewählt. Auch der damit verbundene Förderbetrag von einer Million Euro lässt aufhorchen. Die Recherchen zu dem Herzrhythmus-Artikel in dieser CLB zeigten mir dann sehr deutlich das große Potenzial auf, dass mit den Forschungen von Constanze Schmidt verbunden ist. Bislang wähnte ich pharmakologische Behandlungen von Herzrhythusstörungen – auch als jemand, der solche kennt – als stark mit Nebenwirkungen verbunden; das sie das sind, bestätigte die Preisträgerin.

Nun besteht jedoch die Chance, dass sich dies ändert. Daher habe ich mich sehr über das Interview gefreut, das mir Constanze Schmidt angeboten hat. Vielleicht kommen dann aus Heidelberg in wenigen Jahren erfreuliche Meldungen dazu. Nachdem Schmidt bereits einen Ruf auf eine W3-Professur an die Universität Münster abgelehnt hatte – weil sie als ausgebildete Klinikerin weiter an der Schnittstelle zwischen Forschung und Patienten arbeiten will – und jetzt die Else-Kröner-Förderung erhält, bleibt sie dem Standort weiter treu. Sie ist derzeit Professorin der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie am Universitätsklinikum Heidelberg, dessen ärztlicher Direktor seit kurzem Prof. Dr. Norbert Frey ist. Die Position hatte zuvor Hugo Katus inne, der „Erfinder“ des Troponin-Tests zur Diagnose von Herzinfarkten. Die 39jährige gebürtige Lüneburgerin, die in Verbindung mit ihrem Medizinstudium auch ein Physikstudium abschloss, hat schon genaue Pläne, wie die Forschung weitergeführt werden kann.

CLB: *Sie gehen mit mir gleich ins Labor, an einen Patch-Clamp-Arbeitsplatz. In Heidelberg ist damit ein berühmter Name verbunden: Bert Sakmann. Er erhielt 1976 für die Entwicklung dazu und seine Arbeiten zur Funktion zellulärer Ionenkanäle den Nobelpreis, zusammen mit Erwin Neher.*

Prof. Dr. Constanze Schmidt: Genau, und in dem Labor von Neher in Göttingen, wo auch Sakmann vor seiner Heidelberger Zeit war, habe ich auch die Patch-Clamp-Technik gelernt.

... nachdem Sie bereits als Schülerin 2001 Bundessiegerin bei „Jugend forscht“ waren, mit einem Augenmedizintechnik-Gerät, und Preise von SAP für System-Softwareentwicklungen erhalten hatten...

Ja, die Chancen, die moderne Naturwissenschaften und Technik für die Medizin und damit für den Menschen bieten, interessieren mich.

Und was bringt Sie dann zur Kardiologie?

Das Erleben von jemandem, der eine plötzliche schwere Herzrhythmusstörung bekommen hat, hat mir deutlich gemacht, wie wichtig Hilfe in diesem Bereich ist, und ich wandte mich dem Herzen zu. Und es gibt praktische Verknüpfungen: Der Ionenkanal, mit dem wir uns heute befassen, findet sich sonst im zentralen Nervensystem.

Damit sind wir beim Thema, dem TASK-1-Ionenkanal. Er wurde also hier im Herzgewebe gefunden?

Man hatte vor vielen Jahren

schon mal die Idee, das Vorhofflimmern medikamentös in der Form anzugreifen, als dass man nach einem Ionenkanal sucht, der praktisch nur in den Herzvorhöfen vorkommt und dadurch praktisch auch kritisch zur Entstehung dieser Arhythmien beiträgt. Vor einigen Jahren hate man den KV1.5-Kanal entdeckt, ein spannungsgesteuerter Kaliumkanal, und für diesen Kanal haben einige Pharmafirmen Inhibitoren entwickelt. Unter anderem wurde das Mittel A293 von Sanofi-Aventis dafür entwickelt. Aber das Mittel hatte keine überzeugende Wirksamkeit für diesen Kanal. Später dann hat man herausgefunden, dass es eigentlich perfekt auf der TASK-1-Kanal passt, den man zum damaligen Zeitpunkt noch nicht im Herz entdeckt hatte. Diese Tatsache ist praktisch unsere Erstbeschreibungsstudie im humanen Herzen. Wir konnten mit dieser Studie auch zeigen, dass dieser Kanal nur in den Herzvorhöfen vorkommt und das macht ihn so interessant.

Und wie sind Sie darauf aufmerksam geworden?

Weil man eine neue Ionenkanal-Art gesucht hat, hat man sich zunächst die jüngste Kaliumkanal-Familie im Herz näher angeschaut. Es war ein intuitiver Ansatz.

Das war bei Fröschen?

Nein, das war zuerst im Mausherz, dann im Kaninchenherz, und dann sind wir später übergeschwenkt zum humanen Herzen. Interessanterweise kommt dieser Kanal bei der Maus und dem Kaninchen nicht nur in den Vorhöfen, sondern auch in den Herzkammern, den Ventrikeln, vor. Das zeigt beispielsweise auch, dass diese Spezies nicht so homolog sind zu Menschen, sich also Tierversuche nicht alle 1:1 auf den Menschen übertragen lassen. Aber bei Menschen kann man wirklich sehr sicher sagen – und das konnten inzwischen auch andere Gruppen nachvollziehen, dass dieser Kanal nur in den Herzvorhöfen vorkommt.

Damit bilden die Kanäle ein ausgezeichnetes Forschungsziel.

Genau. Damit ist er sehr geeignet, ihn medikamentös anzugreifen. Wir haben dann ein großes Chemical Compound Screening gemacht, um herauszufinden, ob es eventuell schon Medikamente gibt oder auch Verbindungen, die perfekt auf den TASK-1-Kanal passen. Dabei haben wir tatsächlich ein Medikament gefunden. Es war schon im klinischen Einsatz für eine komplett andere Indikationen, nämlich für die Behandlung von jeglicher Art der Atem-Antriebssimulation, sowohl beim Frühgeborenen als auch nach Morphin-Überhang oder Narkotika-Überhang. Dieses Medikament heißt Doxapram; es passt ganz hervorragend auf die Ionenkanal-Pore.

Wir wollten den Mechanismus aber genauer untersuchen, wissen, wo diese Medikamente wirklich spezifisch blockieren. Dazu haben wir systematisch eine Alanin-Genese der TASK-Pore durchgeführt, das heißt alle potenziell an der Bindung beteiligten Aminosäuren systematisch ausgetauscht.

Hier wurden ganz viele Ströme gemessen, und dafür eignet sich ein Oozyten-Expressionssystem ganz hervorragend. Man kann eine mutierte Proteinform exprimieren lassen, und dann nur über diesen Kanal einen Strom messen. Bei der Patch-Clamp-Technik, die an humanen Kardiomyozyten funktioniert, haben wir natürlich die ganze Ionenkanal Ausstattung, was so eine Untersuchung dann nicht direkt zulässt.

Die Frösche sind übrigens elegante Tiere. Es ist der afrikanische Krallenfrosch, und wir vermessen die Eizellen mit zwei Klemmelektroden. Die Ströme sehen etwas anders aus als in der Patch-Clamp-Technik, aber man erkennt genau, wenn ein TASK-Kanal blockiert wird.

So haben wir alle pharmakologischen Bindungsstellen durchgemessen. Wir konnten dabei die relevanten Bindungsstellen identifizieren, drei mit einer niedrigeren Bindungsaffinität zu spezifischen Inhibitoren und drei mit einer höheren. Diese Informationen haben wir im Drug Compound Screening genutzt und sind so auf Doxapram gestoßen.

Ein bereits zugelassenes Medikament.

Das ist richtig, und es hat einen entscheidenden Vorteil: Wir konnten uns gleich dem Großtiermodell zuwenden. Hier stehen uns dafür Schweine zur Verfügung. In ihnen haben wir Vorhofflimmern nachgeahmt. Wenn wir sie dann mit dem Medikament behandelten, ging die Vorhofflimmer-Last signifikant zurück. Das waren entscheidende Experimente, die es uns dann ermöglichten, tatsächlich Patienten in der Notaufnahme mit diesem – an sich alten – Medikament zu testen, aber eben in einer neuen Indikation. Diese DOCTOS-Studie – abgeleitet vom Namen des Medikaments – läuft derzeit auch noch.

Klinische Untersuchungen mit über 500 Patienten

Welche Erkenntnisse haben Sie denn bisher, für welche Patienten könnte das Medikament von Vorteil sein?

Wir haben dazu eine große klinische Untersuchung mit über 500 Patienten gemacht. Wir haben bei ihnen die Kardiomyozyten aus den Herzvorhöfen untersucht und haben sie nach unterschiedlichen klinisch-pathologischen Kriterien klassifiziert. Bei all diesen Myozyten haben wir den TASK-1-Kanal vermessen. Wir haben herausgefunden: Je mehr Vorhofflimmern man hat, desto stärker ist dieser Kanal auf den Herzmuskelzellen vorhanden und leitet deshalb mehr Kaliumströme. Je mehr man aber davon hat, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass man Rhythmusstörungen entwickelt.

Wir haben aber auch herausgefunden: Liegt zusätzlich eine Herzinsuffizienz in den Hauptkammern vor – etwa nach einem Herzinfarkt, kommt es zu einer Heterozellularität. Die Myozyten werden nicht

mehr versorgt, bauen sich in Fibroblasten um, in Bindegewebe. Das baut auch die Leitungsproteine zwischen den Zellen um; es kann dadurch zum Beispiel zu Reentry-Ereignissen, Tachykardien kommen. Das führt aber auch dazu, dass bei diesen Patienten mit geschädigtem Herzmuskelgewebe der Kammern das Hochregeln der TASK-1-Kanäle in den Vorhöfen nicht so stark vorhanden ist. Wir kennen den Mechanismus noch nicht, untersuchen gerade in unserer neuesten Studie, ob Mikro-RNA-Regulation dahinter stecken könnte. Wir haben aber jetzt schon genügend Hinweise, die es erlauben, aus klinischen Parametern wie einem Ultraschall ungefähr abzuschätzen, in welchem Maße zusätzliche TASK-Kanäle im Vorhof unerwünscht vorliegen. Das wiederum zeigt, ob die Wirkung des Medikaments hinsichtlich des anti-arrhythmischen Effekts ausreichend hoch ist, um es tatsächlich einzusetzen.

Bisherige Arrhythmika

Ich möchte nochmal die Motivation für diese Arbeiten hervorheben. Das Ziel ist, ein möglichst nebenwirkunsfreies Medikament zur Rhythmusstabilisierung zu finden. Weil der TASK-1-Kanal aber eben nur in den Herzvorhöfen vorkommt – und im Gehirn, hat man schon vom Körper her eine Selektion gefunden.

Das ist zutreffend charakterisiert. Die klassischen Anti-Arrhythmika wirken an allen möglichen Kanälen, sind Multichannel-Inhibitoren. Häufig eingesetzt wird zum Beispiel das Rhythmusmedikament Amiodaron. Nur: Es passt gar nicht auf die Poren des Kanals; es legt sich einfach über verschiedene Kanalarten drüber. Es ist also ein „dirty drug“.

Man hat versucht, besonders effiziente Strukturen von dem Wirkstoff abzuspalten. Einer davon ist Dronedaron. Man dachte: Das könnte besser in die Kanalpore passen. Die Antwort war: Leider nein, so einfach ist es nicht. Man sollte sich daher genau überlegen: Welches Target will man inhibieren? Von daher ist ein atrial-selektiver Ionenkanal, der auch noch eine starke Wirkung auf das Aktionspotenzial hat, ein guter erster Schritt. Allerdings – wie ja auch schon angemerkt wurde: Den TASK-1-Kanal gibt es eben nicht nur in den Herzvorhöfen, sondern auch im zentralen Nervensystem.

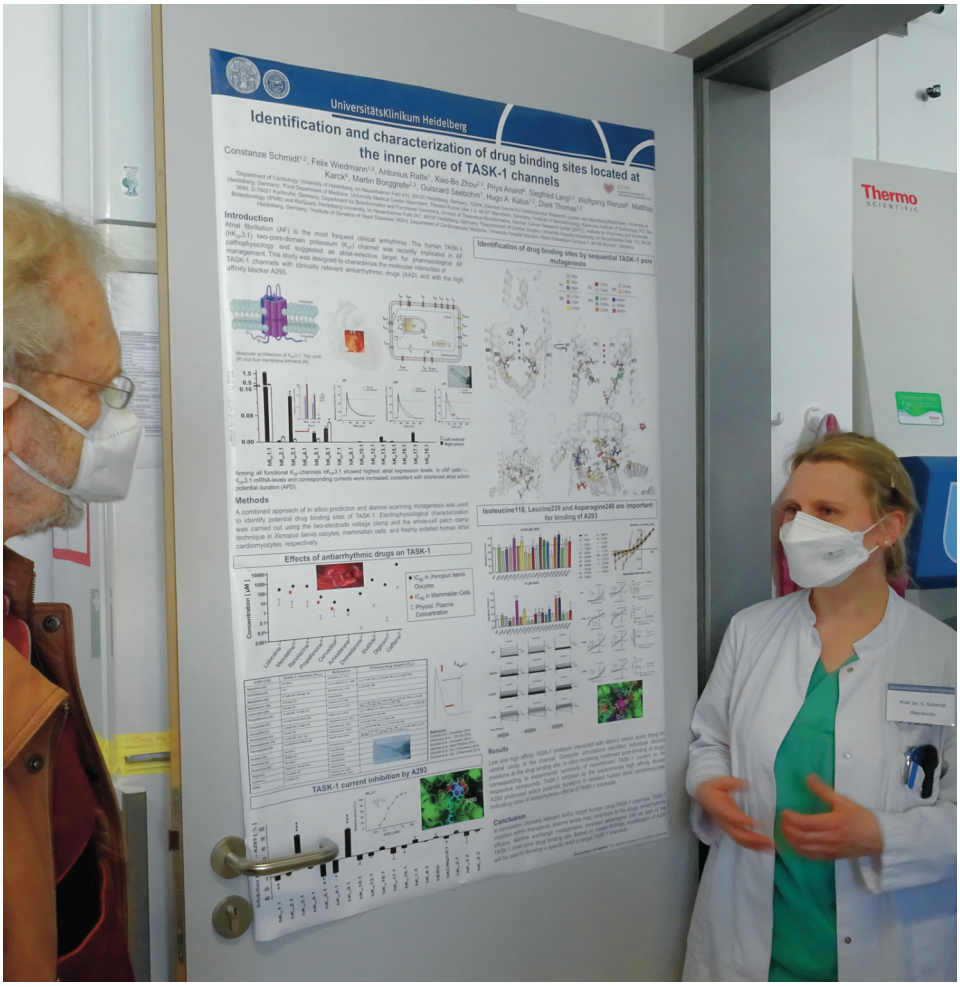
Das hat ja zur Zulassung des Stoffes als Medikament geführt. An welchen Stellen er genau im ZNS vorkommt, ist nie genau untersucht worden. Das ist etwas, was wir derzeit auch angehen. Wir haben vorläufige, erste Hinweise, dass der Kanal im Atemzentrum vorkommt.

Blut-Hirn-Schranke sollte wirksam sein

Das könnte auch erklären, dass viele Patienten, die unter dem Schlaf-Apnoe-Syndrom leiden, auch oftmals Vorhofflimmern haben. Möglicherweise wird der Kanal also sowohl im Atemzentrum wie in den Herzvorhöfen hoch reguliert. Aus diesem Grunde stellen wir auch die Frage: Welche Medikamente gehen durch die Blut-Hirn-Schranke? Doxapram beispielsweise geht da durch. Wir haben aber den aktiven Metaboliten von Doxapram, identifiziert, der diese Schranke nicht überwindet; das haben wir an Schweinen ausführlich untersucht. Man kann dadurch eine rein atrial-selektive Wirkung entfalten lassen.

Das ist dann auch die Richtung von Untersuchungen, für die Ihre Arbeitsgruppe erweitert werden könnte?

Wir evaluieren gerade unsere Möglichkeiten. Die Arbeit, die hinter diesen Forschungen steckt, ist immens. Wir haben über die letzten Jahre von über 2000 Patienten die Herzvorhof-Kardiomyozyten untersucht. Dabei fanden wir ein sehr heterogenes Spektrum an Umbauprozessen in den Ionenkanälen.



Constanze Schmidt erläutert Rolf Kickuth die Details ihrer Forschung.

Deshalb bin ich persönlich davon überzeugt, das Vorhofflimmern nur ein Phänotyp, also ein äußerer Ausdruck von dem ist, was wirklich in den atrialen Herzzellen passiert. Und diese Vorhof-Herzzellen haben wenig Reserven. Die atriale Wand ist wenige Millimeter dick, die Wand der großen Herzkammern hat hingegen eine Wandstärke von bis zu zwei Zentimetern. Vor diesem Hintergrund sind die Atrien viel vulnerabler.

Darum können sich ja in ihnen auch viel leichter die chemischen Oberflächenwellen ausbreiten, die ich als Chemiestudent schon in den 1970er Jahren in der Belousov-Zhabotinsky-Reaktion faszinierend fand...

Das können Sie so sehen. Wir sprechen jetzt bei den rhythmusbezogenen Krankheiten der Vorhöfe von atrialen Rhythmopathien. Damit ist auch eine große Anzahl von Menschen adressiert, auch junge Menschen. Schätzungen gehen von vier Prozent der weltweiten Bevölkerung aus; die Dunkelziffer ist groß. Denken Sie nur auch an das Holiday Heart Syndrom. Daran leiden insbesondere junge Menschen. Typischerweise beginnt die Rhythmusstörung wenige Stunden nach Zufuhr einer meist hohen Alkoholdosis, oft in der zweiten Nachthälfte, am Wochenende – oder auch nach körperlicher Belastung.

Wie lange läuft denn noch die DOCTOS-Studie?

Mutmaßlich bis zum Ende dieses Jahres.

Wann denken Sie denn, das wirklich ein nebenwirkungsarmes, sehr spezifisches Medikament, das auf Ihre Forschungen aufbaut, wirklich am Markt ist? Soweit ich vorinformiert bin, gehört doch das bereits angesprochene Mittel A293 von Sanofi-Aventis auch zu denen, die die Blut-Hirn-Schranke nicht überschreiten. Oder muss doch noch erst ein ganz neues Medikament „designt“ werden, das dann einen jahrelangen Zulassungsprozess durchlaufen muss?

Das ist schwer zu sagen. Sollte es möglich sein, ein Mittel zu finden, für das bereits eine Zulassung in einem anderen Anwendungsgebiet besteht, ist es natürlich einfacher; dann wäre man in wenigen Jahren soweit. Auch bei solch einem Mittel können jedoch Unzulänglichkeiten auftreten, die doch ein völlig neues Grundmolekül erfordern, und dann dauert es. Doxapram ist ein sehr guter erster Schritt.

Wahrscheinlich muss ein Medikament zur dauerhaften Rhythmuskontrolle ja auch dauerhaft genommen werden, oder? Dafür eignet sich Doxapram wohl kaum, weil es als gelöstes Mittel vorliegt und injiziert wird. Da müsste sich was ändern...

Richtig, hier arbeiten wir gerade an einer Oralisierung.

Ich bin gespannt, Frau Schmidt, danke für das Gespräch, und viel Erfolg.

Auge liefert Hinweise auf schleichende Gefäßerkrankung

Forscher in Bonn haben eine Methode entwickelt, die sich zur Diagnose der Atherosklerose eignen könnte. Mit einer selbstlernenden Software konnten sie bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (paVK) Gefäßveränderungen oft schon im Frühstadium identifizieren. Obwohl sie dann noch keine Symptome verursachen, gehen sie dennoch schon mit erhöhter Sterblichkeit einher. Der Algorithmus nutzte dazu Fotos aus einem Organ, das normalerweise nicht mit der paVK in Verbindung gebracht wird: dem Auge. Dafür hat man 97 Augen von Frauen und Männern fotografiert, die unter einer paVK litten. Bei mehr als der Hälfte von ihnen war die Krankheit noch in einem Stadium, in dem sie keine Beschwerden verursachte. Zusätzlich nahm das Team den Hintergrund von 34 Augen gesunder Kontrollpersonen mit der Kamera auf. Mit den Bildern fütterten die Forscher dann ein künstliches neuronales Netzwerk (KNN). Wenn man ein solches KNN mit Fotos trainiert, deren Inhalt dem Rechner bekannt ist, dann kann dieser später den Inhalt unbekannter Aufnahmen erkennen. Damit das mit ausreichender Sicherheit klappt, benötigt man jedoch im Normalfall mehrere zehntausend Trainings-Fotos - weitaus mehr, als in der Studie zur Verfügung standen. Man hat daher zunächst ein Vortraining mit einer anderen Erkrankung durchgeführt, die die Gefäße im Auge angreift. Dazu nutzten die Forscher einen Datensatz von mehr als 80 000 zusätzlichen Fotos; diese Methode heißt Transferlernen. Das so trainierte KNN konnte anhand der Augenfotos mit bemerkenswerter Genauigkeit diagnostizieren, ob sie von einem paVK-Patienten oder einem Gesunden stammten. Gut 80 Prozent aller Betroffenen wurden korrekt identifiziert, wenn man 20 Prozent falsch-positive Fälle in Kauf nahm, also Gesunde, die der Algorithmus fälschlicherweise als krank klassifizierte. [https://doi.org/10.1038/s41598-022-05169-z]

Cholesterinsenker können Metastasen ausbremsen

Viele Menschen müssen Statine einnehmen, um ihren Cholesterinspiegel zu senken. Doch Statine können möglicherweise noch mehr: Forscher berichten, dass diese Substanzen ein Gen hemmen, das Krebszellen metastasieren lässt. Vor über zehn Jahren ist es gelungen, im menschlichen Darmkrebs einen wichtigen Treiber dieses Prozesses ausfindig zu machen: das Metastasis-Associated in Colon Cancer 1-Gen (MACC1). Um sich zu vermehren, fortzubewegen und in anderes Gewebe einzudringen, exprimieren diese Krebszellen MACC1. Diese Rolle von MACC1 als Schlüsselfaktor und Biomarker für Tumorwachstum und Metastasierung haben mittlerweile viele andere Forscher weltweit untersucht und in mehr als 300 Veröffentlichungen bestätigt – nicht nur bei Darmkrebs, sondern bei mehr als 20 soliden Tumoren, etwa Magen-, Leber- oder Brustkrebs. Mit Hilfe von Hochdurchsatz-Medikamentenscreenings hat man nun entdeckt, was den Metastasenantrieb in solchen Fällen stören könnte: Statine, die als Cholesterinsenker verschrieben werden, hemmen die MACC1-Expression in Tumorzellen. An verschiedenen Tumorzelllinien überprüften sie diese Entdeckung – mit positivem Ergebnis: Alle sieben getesteten Medikamente verminderten die MACC1-Expression in den Zellen, allerdings nicht alle gleich stark. Daraufhin verabreichten die Wissenschaftler die Cholesterinhemmer genetisch veränderten Mäusen mit erhöhter MACC1-Expression. Die Tiere bildeten daraufhin kaum noch Tumore und Metastasen aus. [https://doi.org/10.1002/ctm2.726]