1992 bis 2017

25 Jahre Oskar-Lapp-Stiftung

OSKAR-LAPP
STIFTUNG

Inhaltsverzeichnis

Vorwort 5
Engagement mit Herz und Hand 6
Das Kuratorium der Oskar-Lapp-Stiftung 7
Veranstaltungen der Oskar-Lapp-Stiftung 11
Oskar Lapp: ein Vorbild 20
Die Lapp Gruppe heute 28
Meilensteine der Kardiologie 30
Kardiologie heute 44
Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. 50
Die Aufarbeitung der Geschichte der DGK ist ein Stück Zeitgeschichte 65

Preisträger des Oskar-Lapp-Forschungspreises 1993 bis 2017
Preisträger der Oskar-Lapp-Forschungsstipendien 2012 bis 2017

Prof. Dr. med. Wolfgang-Michael Franz · 1993 70
Prof. Dr. med. Stefan Neubauer · 1993 71
Prof. Dr. med. Karlheinz Peter · 1994 72
Prof. Dr. med. Johannes Waltenberger · 1994 74
Prof. Dr. med. Ulrich Laufs · 1994, Prof. Dr. med. Joachim Weil · 1994 76
Prof. Dr. med. Rüdiger von Harsdorf · 1995 78
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Wolfgang Rudolf Bauer · 1995 80
Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer · 1995 82
Prof. Dr. med. Andreas Götte · 1996 84
Prof. Dr. med. Georg Nickening · 1996 86
Prof. Dr. med. Jan Torzewski · 1996 88
Prof. Dr. med. Frank Ulrich Müller · 1997 90
PD Dr. med. Ralph Frank Bosch · 1997 92
Prof. Dr. med. Ulrich Karl Maria Decking · 1997 94
Dr. Heike Tostlebe · 1997 96
Prof. Dr. med. Matthias Endres · 1998, Prof. Dr. med. Ulrich Laufs · 1998 98
Prof. Dr. med. Johann Kiehn · 1998 100
Dr. rer. nat. Andreas Bernhard Joachim Schubert · 1998 102
Prof. Dr. biol. hum. Jens Kroll · 1998 104

Prof. Dr. med. Rainer Wessely · 1998 106
Prof. Dr. med. Norbert Frey · 1999 108
PD Dr. med. Cornel Badorff · 2000 110
Prof. Dr. med. Wolfram-Hubertus Zimmermann · 2001 112
Prof. Dr. med. Johann Bauersachs · 2001 114
Prof. Dr. med. Patrick Most · 2001 116
Prof. Dr. med. Brenda Gerull · 2002 118
Prof. Dr. med. Nina Wettschureck · 2002 120
Prof. Dr. med. Wolfgang Rottbauer · 2003 122
Prof. Dr. med. Triantafyllos Chavakis · 2003 124
Dr. PD Carmen Urbich · 2004 126
Dr. rer. nat. Monika Buitrago · 2005, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Stefan Hanns Engelhardt · 2005 128
Dr. med. Stefan Donath · 2006 130
Dr. med. Jörg-Detlef Drenckhahn · 2007 132
Dr. Carina Groß · 2008, Prof. Dr. Dr. med. Thomas Thum · 2008 134
PD Dr. Rory Koenen · 2009 136
Dr. med. PhD Olaf Ingmar Bergmann · 2010 138
PD Dr. med. Karl Toischer · 2011 140
Dr. med. Christian Besler · 2012 142
Preisträger des Oskar-Lapp-Forschungsstipendiums 2012 Dr. Dr. rer. nat Gilbert Weidinger 144
Preisträger des Oskar-Lapp-Forschungsstipendiums 2013 Dr. med. David Rohde 146
Dr. Shashi Kumar Gupta · 2013 148
PD Dr. med. Thomas Fischer · 2014 149
Preisträger des Oskar-Lapp-Forschungsstipendiums 2014 Prof. Dr. Christian Albert Gleißner 150
Prof. Dr. Jordi Heijman · 2015, Prof. Dr. med. Niels Voigt · 2015 152
Preisträger des Oskar-Lapp-Forschungsstipendiums 2016 Dr. med. Ingo Hilgendorf 154
Dr. med. Constanze Schmidt · 2016 156
Prof. Dr. Konstantinos Stellos · 2017 158

„Die Stiftung will kardiologische Schrittmacherdienste leisten. Sie ist zum humanitären Vermächtnis Oskar Lapps geworden."

Dr. Rolf Thieringer

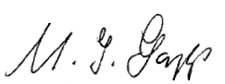
Eine Herzensangelegenheit seit 25 Jahren

Die Oskar-Lapp-Stiftung feiert 25-jähriges Bestehen. Es waren 25 bewegte Jahre, in denen sich unsere Stiftung als wichtiger Schrittmacher im Bereich der Herz-Kreislauf-Forschung etabliert hat. In kardiologischen Fachkreisen gilt die Oskar-Lapp-Stiftung als hochgeschätzter Wegbereiter. Im Rahmen der Stiftungsaktivitäten konnten mit Hilfe von Forschungspreisen und Stipendien viele Impulse gesetzt und neue Therapieansätze auf den Weg gebracht werden. Wir haben also allen Grund zum Feiern und können froh und stolz sein auf das, was bisher erreicht wurde. Mein Mann Oskar wäre es gewiss auch.

Der plötzliche Herztod ist eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland. Zurück bleiben fassungslose Angehörige und Freunde, die sich fragen: Warum wurde die Erkrankung nicht rechtzeitig erkannt? So war es auch bei uns, als mein Mann 1987 jäh aus unserer Mitte gerissen wurde. Mit der Gründung der Oskar-Lapp-Stiftung im Jahre 1992 wollten meine Söhne und ich der Ohnmacht und tiefen Trauer über den Verlust etwas Positives entgegensetzen. Nach vorne blicken, anpacken, etwas Nützliches tun – so wie er es auch immer getan hat. Vor allem aber sahen wir darin eine gute Gelegenheit, das Andenken an Oskar Lapp lebendig zu halten.

Als versierter Ingenieur, genialer Erfinder und erfolgreicher Unternehmer schrieb mein Mann Industrie- und Erfolgsgeschichte. Ich bin mir sicher, dass auch die Oskar-Lapp-Stiftung eine Erfolgsgeschichte ist, mit der er sich durch und durch identifizieren könnte. Denn trotz eines vollen Terminplanes nahm er sich stets Zeit für soziales Engagement. Er ging mit offenen Augen durch die Welt, hatte ein offenes Ohr für Probleme und suchte stets nach pragmatischen Lösungen. Dieser Geist lebt weiter – in der Stiftung, die seinen Namen trägt,
aber auch in der Lapp Gruppe.

Ich wünsche mir, dass die Erfolgsgeschichte der Oskar-Lapp-Stiftung fortgeschrieben und die Herz-Kreislauf-Forschung weiter vorangebracht wird.
Dadurch können möglichst viele Menschenleben gerettet werden. Dies wünsche ich mir von ganzem Herzen.



Ursula Ida Lapp

Engagement mit Herz und Hand

Soziales Engagement gehört bei Lapp seit jeher zur Familien- und damit auch zur Firmentradition. Rund um die Unternehmensstandorte fördert die Lapp Gruppe eine Vielzahl öffentlicher und sozialer Initiativen und Einrichtungen. Im Rahmen der Oskar-Lapp-Stiftung engagiert sich das Unternehmen für die Erforschung von Herzkrankheiten.

Die Oskar-Lapp-Stiftung wurde 1992 von Ursula Ida Lapp und ihren Söhnen ins Leben gerufen. Den Anstoß dafür gab der tragische Infarkttod des erfolgreichen Unternehmers Oskar Lapp im Jahre 1987. Der Familie war es wichtig, das Andenken an den Ausnahmeunternehmer Oskar Lapp lebendig zu halten und gleichzeitig eine Einrichtung von gesellschaftlichem Nutzen zu schaffen.

Seit 1992 zeichnet die Oskar-Lapp-Stiftung in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Jahr für Jahr junge Wissenschaftler für herausragende Arbeiten auf dem Gebiet der Herz- und Kreislaufforschung aus und fördert damit gezielt das Engagement vielversprechender Nachwuchstalente in diesem Bereich.
Neben dem mit 12.000 Euro dotierten Oskar-Lapp-Forschungspreis werden seit 2012 auch Oskar-Lapp-Stipendien vergeben. Sie sind mit bis zu 20.000 Euro für Sachmittel ausgestattet und fördern experimentell oder klinisch tätige Mediziner sowie Naturwissenschaftler.

Seit 2008 veranstaltet die Oskar-Lapp-Stiftung unter dem Titel „Infarktgefahr für die Gesellschaft" in regelmäßigen Abständen Veranstaltungen, die sich mit wichtigen gesellschaftspolitischen Themen beschäftigen.
Ausgewählte Experten diskutierten in den vergangenen Jahren z. B. über aktuelle Fragen zur sozialen Marktwirtschaft, der Wettbewerbsfähigkeit von Deutschland oder der Zukunft von Europa.

Das Kuratorium der Oskar-Lapp-Stiftung

V. l. n. r. vor der Statue von Oskar Lapp: Dr. Rolf Thieringer, Prof. Dr. Thomas Nordt, Prof. Dr. Gunther Arnold, Prof. Dr. Roderich C. Thümmel, Volker Lapp, Ursula Ida Lapp, Siegbert Lapp, Prof. Dr. Anton Both und Dipl.-Math. Konstantinos Papoutsis (nicht abgebildet: Andreas Lapp)

Die Mitglieder des Kuratoriums der Oskar-Lapp-Stiftung

Ursula Ida Lapp
Ehrenvorsitzende des Aufsichtsrats der Lapp Holding AG, Stuttgart

Andreas Lapp
Vorsitzender des Aufsichtsrats der Lapp Holding AG, Stuttgart

Siegbert Lapp
Sprecher des Vorstands der Lapp Holding AG, Stuttgart

Volker Lapp
Geschäftsführer der Oskar Lapp GmbH, Stuttgart

Prof. Dr. Gunther Arnold
Geschäftsführer der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V., Düsseldorf (1995 – 2007), Kustos des Historischen Archivs

Prof. Dr. Anton Both
Ärztlicher Direktor i. R., Klinikum Stuttgart, Katharinenhospital, Stuttgart

Prof. Dr. Thomas Nordt
Ärztlicher Direktor Klinikum Stuttgart, Katharinenhospital, Stuttgart

Dipl.-Math. Konstantinos Papoutsis
Geschäftsführer der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e. V., Düsseldorf (seit 2007)

Dr. Rolf Thieringer
1. Bürgermeister der Landeshauptstadt Stuttgart a. D., Stuttgart

Prof. Dr. Roderich C. Thümmel
Rechtsanwalt, Stuttgart

Veranstaltungen der Oskar-Lapp-Stiftung

Infarktgefahr für unsere Gesellschaft – Indien und China erwachen. Kann die soziale Marktwirtschaft in Deutschland bestehen?

Montag, 27. Oktober 2008
Rathaus Stuttgart, Großer Sitzungssaal

Hauptreferent

Franz Fehrenbach
Vorsitzender der Geschäftsführung
der Robert Bosch GmbH

Diskussionsrunde

Franz Fehrenbach diskutiert mit Experten aus Wirtschaft und Medien.

Teilnehmer unter anderem:
Dr. Axel Nitschke
Stellvertretender Hauptgeschäftsführer
und Leiter des Bereichs International/
AHK, DIHK Deutscher Industrie- und
Handelskammertag e. V.

Dr. Gunter Denk
Autor des Buches
„Asien für den Mittelstand",
seit 1983 als Mittelständler
in Südostasien und China tätig

Infarktgefahr für unsere Gesellschaft – Wettbewerbsfähig trotz Alterung der Gesellschaft?

Montag, 16. Mai 2011
Bürgerhaus Möhringen, Stuttgart

Hauptreferent	**Dr. Klaus von Dohnanyi** Ehemaliger Bürgermeister von Hamburg und Bundesminister für Forschung und Bildung
Diskussionsrunde	**Prof. Dr. Dieter Otten** Professor für Soziologie an der Universität Osnabrück und Autor von „Die 50+-Studie“
	Dipl.- Psych. Mathias Irle Journalist und Therapeut mit dem Schwerpunkt Geronto-Psychiatrie – Probleme des Alterns. Er ist Träger mehrerer Journalistenpreise.
	Otmar Fahrion Die Fahrion Engineering GmbH & Co. KG setzt gezielt auf die Einstellung älterer Ingenieure.

Infarktgefahr für unsere Gesellschaft – Was essen wir morgen? Ist die Welternährung für die Zukunft gesichert?

Donnerstag, 18. Oktober 2012
Rathaus Stuttgart, Großer Sitzungssaal

Hauptreferent	**Felix Prinz zu Löwenstein** Autor des Bestsellers „Food Crash – Wir werden uns ökologisch ernähren oder gar nicht mehr“
Diskussionsrunde	**Udo Hemmerling** Stellvertretender Generalsekretär des Deutschen Bauernverbandes
	Michael Miersch Leiter des Ressorts Forschung, Technik und Medizin beim Focus, Kolumnist für die „Welt“, Autor zahlreicher Sachbücher und Dokumentarfilme
	Valentin Thurn Regisseur und Buchautor von „Die Essensvernichter: Taste the Waste – Warum die Hälfte aller Lebensmittel im Müll landet und wer dafür verantwortlich ist“

Infarktgefahr für unsere Gesellschaft – Wohin steuert die EU? Eine Diskussion über die Zukunft Europas

Dienstag, 7. Oktober 2014
IHK Region Stuttgart

Hauptreferent	**Sven Gösmann** Chefredakteur der Deutschen Presse-Agentur (dpa)
Thema	**Europa – Verteidigung einer Idee. Warum die EU ein Zukunftsmodell ist und der Euro auch.**
Diskussionsrunde	**Prof. Dr. Wolfgang Schuster** Präsident der European Foundation for Education, ehemaliger Oberbürgermeister der Landeshauptstadt Stuttgart
	Prof. Dr. Jan Bergmann Vorsitzender des Europa Zentrums Baden-Württemberg
	Dr. Carolin Rüger Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Politikwissenschaft und Soziologie der Universität Würzburg, Mitglied des „Team Europe“

Oskar Lapp: ein Vorbild

Erfinder, Firmengründer, Unternehmer.
Autor: Dr. Rolf Thieringer

Aus einer „Raubritter-Familie" stamme er, aus Hamburg – mit solcher süffisanter Selbstironie apostrophierte Oskar Lapp gern sich und seine familiäre Tradition und Genealogie. Südlich von Straßburg finden sich tatsächlich in Kirchen Epitaphe für Lapp-Familien, so dass auch das Elsass ursprüngliches Herkunftsgebiet sein könnte. Sicher ist, dass Oskar Lapp seine Heimat in Thüringen hatte, Geboren am 21. März 1921 in Benshausen, am Südhang des Thüringer Waldes, in der Vorderrhön. Geologische und landschaftliche Besonderheit in diesem Bereich der Vorderrhön sind die dort sogenannten Kutten, das sind Einbruchseen, die durch Auswaschungen und Auslaugung von Salzstöcken im Untergrund entstanden sind. Diese Salzstöcke gehören der Formation des Zechsteins, des Perms an, jener erdgeschichtlichen Periode also, in der sich vor allem im nördlichen Deutschland riesige Kalisalzlager von bis zu mehreren hundert Meter Mächtigkeit gebildet haben. Der größte und tiefste dieser Einbruchseen ist die „Benshäuser Kutte", ein fast fünfzig Meter tiefer See, eine nahezu kreisrunde, fünf Hektar große Wasserfläche. Heute ist die Benshäuser Kutte Naturschutzgebiet. Die kargen Böden taugen nicht als Nährboden intensiver Landwirtschaft, stattdessen waren früh schon Frachtfuhrhandel Richtung Nordosten und Heimarbeit notwendige und betriebsame Alternativen. Buntsandstein, Berge, Täler und weitgedehnte Waldgebiete sind landschaftsprägende Gegebenheiten, die für Oskar Lapps Wahl seines späteren privaten Refugiums auf den Höhen des Nördlichen Schwarzwaldes, droben auf dem Dobel, aus Erinnerung an seine thüringische Heimat ausschlaggebend gewesen sein mögen.

Familienbetrieb Lapp produzierte Haushaltsgeräte und Werkzeuge
Oskar Lapp wuchs in Benshausen im Schatten und in Nachbarschaft der kulturell und historisch so interessanten Städte Eisenach, Schmalkalden, Meiningen, Coburg und Gotha auf. Vom 16. bis weit ins 18. Jahrhundert hinein brachte der Weinhandel Leben und Geld ins Dorf: Der Frankenwein wurde in Benshausen nicht nur ausgeschenkt, sondern auch in großen Weinkellern zwischengelagert und von dort über den Oberhofer Pass nach Sachsen, nach Thüringen und ins östliche Deutschland transportiert. In einem dieser Benshauser Gehöfte begann vor 90 Jahren, ab 1921, die Firma „Lapp und Roth" Kleingeräte für den Haushalt und Werkzeuge zu produzieren. Enkel des Firmengründers war Oskar Lapp. Er wuchs in einer Vier-Kinder-Familie auf und war der Liebling seiner Mutter, die ihm immer wieder sein Lieblingsessen Rührei in die Schule und später in die Werkstatt brachte. In dem kleinen Gewerbebetrieb seines Großvaters und Vaters wurden Drehteile und Ventile, ebenso aber auch Geflügelscheren hergestellt. Oskar Lapp, zum Dreher und Mechaniker ausgebildet, war fachlich so gut, dass er schon früh dritter Partner im Betrieb wurde. Er war an der Drehbank akkurat, war bald in Personalunion talentierter Verkaufs- und Vertriebsstratege des Familienunternehmens. Verkaufsschlager waren die Lapp'schen Geflügelscheren. Wie einst der Vogelhändler oder die Verkäufer von Schwarzwälder Kuckucksuhren wanderte

Oskar Lapp (1921 – 1987)

Oskar Lapp mit der Krätze, mit dem Tragkorb an Schulterbändern auf dem Rücken durch Berg und Tal. Seine überragende Begabung für Kundengewinnung und solide Geschäftsabschlüsse bestätigte der Jungunternehmer ausgerechnet in Berlin, wo er seine heimischen Geflügelscheren nicht gegen bares Geld, sondern gegen ein banales Fass Bismarckheringe eintauschte – eine im meerfernen Benshausen begeistert aufgenommene Fischdelikatesse.

Oskar Lapp arbeitete äußerst präzise. Schon in den Dreißigerjahren sind Arbeiten von ihm in einem technischen Museum ausgestellt worden! Wer den Zweiten Weltkrieg erlebt hat, weiß, wie schwierig und selten es war, seinerzeit „uk" gestellt zu werden, das heißt, zur kriegswirtschaftlich „unabkömmlichen" Fachkraft erklärt zu werden, und dies als noch nicht einmal 20-Jähriger. Wer also die „uk"-Konditionen kannte, der mag sich vorstellen, wie hervorragend Oskar Lapp fachlich gewesen sein muss. Er war relativ lange Zeit „uk" gestellt, da er hervorragende Sicherheitsventile für Lokomotiven, im Zweiten Weltkrieg unentbehrliche Transportmittel, zu drehen vermochte. Dennoch hat das Kriegsschicksal Oskar Lapp schließlich noch in aller Härte erreicht; nach Fronteinsätzen verbrachte er nahezu 5 Jahre Kriegsgefangenschaft in Sibirien.

Erfinder und Unternehmer mit Blick für das Machbare

Ortega y Gasset hat im Rahmen seiner gescheiten Philosophie den Jäger als das Musterbeispiel des wachen Mannes charakterisiert. Wie für Platon ist für Ortega y Gasset der Jäger einer, der warten kann, einer, der genau beobachten, hören, sehen, blitzschnell und treffsicher agieren, durchhalten und besonnen entscheiden kann, einfach und nicht zuletzt deshalb, weil er immer hellwach ist. Wacher Wagemut, die klare Erfassung einer Situation, Augenmaß und die konsequente Entscheidung waren für Oskar Lapp kennzeichnend. Kritische Beobachtungen und Erfahrungen mit dem Krätzkorb waren prägende Eindrücke für die Wichtigkeit und Abhängigkeit von gutem Produkt und wirtschaftlich tragfähiger Produktion einerseits und von Vertrieb und Verkauf in Kontakt und Nähe zum Kunden andererseits. Zeitlebens hat sich Oskar Lapp für praxisnahe Erfahrungen in Werkstätten, direkt am Arbeitsplatz, interessiert. Er hatte den kritisch differenzierenden Blick für das Praktikable und für das Mangelhafte und die konstruktiv-kritische Begabung, Fehler und Mängel zu erkennen, oder richtiger, er hatte das große Talent, Verbesserungsmöglichkeiten zu erkennen und sie um- und durchzusetzen. Immer an Praxis und Praktikabilität orientiert, war er als Techniker, Ingenieur und Erfinder in seinem unternehmerischen Element.

Erst als 30-Jähriger, sofort nach der Rückkehr aus Sibirien, konnte Oskar Lapp sein Ingenieurstudium in Maschinenbau beginnen, im seinem Heimatort benachbarten, geschichtsträchtigen Schmalkalden. Das war 1951. Dieses Jahr war ein weiterer, noch größerer, lebensprägender Anfang: Der gemeinsame Lebensweg mit seiner Frau Ursula Ida begann, und diese über dreieinhalb Jahrzehnte umspannende herzliche Gemeinsamkeit ist zum Kraftquell der Familie und für das Unternehmen geworden. Der Auftakt entsprach der unverdrossenen unternehmerischen Dynamik: Der Polterabend muss kolossal gewesen sein! Die für die Hochzeitsfeierlichkeiten mühsam gesammelten Alkoholika waren bereits zuvor in den Kehlen der Gäste versickert. Das war an einem Donnerstagabend, am

Samstag war Hochzeitstag, also das Hauptereignis! Aber schon damals galt: „Für einen Ingenieur ist nichts zu schwör!" Schon gar nicht für einen Organisator hohen Ranges wie Oskar Lapp. Wie bei der Hochzeit zu Kanaa war auf einmal genügend Wein und Hochprozentiges da, und die Benshauser Hochzeit wurde kein Fest für Abstinenzler! Zeit seines Lebens war Oskar Lapp ein herzlicher und großzügiger Gastgeber.

Übersiedlung in die Bundesrepublik: Wahlheimat Stuttgart

Die Fünfzigerjahre waren die Jahre der Entscheidung, im Privaten ebenso wie im Beruflichen und Unternehmerischen. Schon im Benshauser Familienbetrieb fand der Tüftler sein Betätigungsfeld: Er konstruierte einen aus Holz und Aluminium hergestellten Druckbleistift, der zum Verkaufsschlager und zur wesentlichen Einnahmequelle wurde. Der Lapp'sche Druckbleistift war Bestätigung dafür, dass Oskar Lapp Chancen zu erkennen und mit seiner Erfindergabe ergiebige Verkaufsprodukte zu schaffen vermochte.

Die begrenzten Benshauser Möglichkeiten, die Einbindung in die sozialistische Planwirtschaft, die ganze kollektivierende Tendenz in allen Lebensbereichen waren für den Individualisten und Dynamiker Oskar Lapp unerträglich, für die Entfaltung seiner Fähigkeiten absolut hemmend. In klarer Erkenntnis der ungleich größeren wirtschaftlichen und technischen Möglichkeiten, vor allem aber auch aus politischer Überzeugung, wechselte Oskar Lapp schon früh, in den Jahren der dynamischen Entfaltung der Sozialen Marktwirtschaft, in die Bundesrepublik. Oskar Lapp entschied sich für die verantworteten Freiheiten der Bundesrepublik. Hier konnte Oskar Lapp vollends zur innovativen Unternehmerpersönlichkeit werden, mit all seiner technischen Intelligenz, mit seinem beherrschten Wagemut, mit seinem von verantwortungsbewusster Kompetenz getragenen Weit- und Überblick.

Süddeutschland wurde zur Wahlheimat für die Familie und das Unternehmen. Eine Schwester von Oskar Lapp lebte in Pforzheim. Wirtschaftlich war Pforzheim schon immer an Stuttgart orientiert. Wie einst ein badischer Markgraf von Pforzheim aus Stuttgart zur Stadt erhoben hat, so entschied sich Oskar Lapp für Stuttgart, weil ihm die Stadt und ihre Stadtlandschaft gefielen. Stuttgart wurde zur Entwicklungs- und Erfolgsbasis seiner unternehmerischen Aktivitäten. Von Anfang an war sein Firmenstandort auf der Höhe, zwischen Vaihingen und Möhringen, auf den bodenständigen Fildern. Es war eine kluge Standortwahl, ein geographisches Standortsymbol für einen stürmischen, aber kontrollierten Höhenflug auf der soliden Basis seiner hervorragenden Fähigkeiten als Ingenieur, Erfinder und Unternehmer, aus der Kraft einer kreativen Trias, die Oskar Lapp in sich verband.

Kabel verbinden die Gegenwart mit der Zukunft

Die Fünfzigerjahre hatten es in sich. Die kritische Beobachtung praktischer Arbeitsgänge inspirierte Oskar Lapp bei seiner Tätigkeit in der Vertriebsabteilung eines namhaften Unternehmens für Steckverbindungen zu einer für ihn typischen Erfindung. Er konstruierte den für die Steuerungstechnik so wichtigen Rechteck-Steckverbinder. Diese Steckverbindertechnik führt zur späteren Gründung seiner Firma Contact GmbH, zur Contact Connectors. Es war ihm von Anfang an klar, dass eine eigene Fertigung die unternehmerische Unabhängigkeit sichern musste. Seine Nähe zur Werkbank und zum Kunden, die fachlichen Kontakte, die offenen, kritischen Dialoge mit Elektroinstallateuren, mit Facharbeitern und Ingenieuren, die es mit verschiedensten und kompliziertesten Aggregaten, Steuer-, Regel- und Messanlagen zu tun hatten, waren der Schlüssel zur unternehmerischen Umsetzung und Produktion verbesserter elektronischer Bauelemente.

Die Welt der Kabel war Oskar Lapps technische Faszination. Kabel waren seine Welt, seine Philosophie. Sie waren seine funktionale These: „Kabel verbinden die Gegenwart mit der Zukunft". Seit nahezu 50 Jahren sind Datennetze und Computer in weltweitem Verbund, in einem weltumspannenden Informations- und Kommunikationsnetz. Das Internet ist nur möglich geworden durch verkabelte Strukturen. Oskar Lapp gehörte zu den großen Erfindern und Schrittmachern im weiten und differenzierten Feld der Kabel. Oskar Lapp ist das Synonym für Kabel, er ist sozusagen Mister Kabel. Er ist „der Kabel-Lapp". Und das Produkt sind Lapp-Kabel!

Steuerleitungen mit farbig codiertem Kabelaufbau

Im Hause Lapp orientierte sich von Anfang an das unternehmerische Konzept am weltweiten Markt. Aus genauer und ständiger Bedarfsanalytik erkannte Oskar Lapp Marktlücken, in mutig unternehmerischer Initiative konstruierte der Erfinder industriell produzierbare Steuerleitungssysteme. Diese Systeme sind heute in sämtlichen teil- und vollautomatischen Systemen die Voraussetzung zum kontrollierten Ablauf von Produktionen und Leistungen. Industriell gefertigte Steuerleitungen: Der studierte Maschinenbauingenieur Oskar Lapp hatte hier sein unerschöpfliches Produktions- und Aufgabenfeld gefunden. Steuerleitungen verstand er als das enorm vielfältige technische Nervensystem für effektive Produktionssteuerung. Gesteuerte, planbare Automatisierung war zur wichtigen Voraussetzung für konstante und hochgradig zuverlässige Arbeitsgeschwindigkeiten sowie für gleichmäßigen Qualitätsstandard geworden. Steuerleitungssysteme sind die Grundelemente bei der Automation komplizierter Werkzeugmaschinen ebenso wie in der Automobilindustrie, im höchst diffizilen Funktionsbereich der Computer, nicht weniger in der medizinisch-technischen Diagnostik und Therapie.

Die Kabelwerke Lapp waren die institutionelle Konsequenz, gegründet 1963. Einige Jahre zuvor, 1959, war die U.I. Lapp KG gegründet worden. Industriell herstellbare Steuerleitungen mit ihrem farbig codierten Kabelaufbau, die raffiniert differenzierten chemischen und physikalischen Eigenschaften je nach Beanspruchung bei Verarbeitung und Anwendung – diese Steuerleitungssysteme, die den intelligenten Dialog zwischen Rechner und Maschine ermöglichen, gab es noch nicht! Die Lapp'schen Erkenntnisse, die industrielle und produktive Umsetzung

sowie die Korrespondenz zwischen Vertrieb und resonanter Fertigung und Verbesserung sind zu Handlungsprinzipien der globalen Unternehmensgruppe Lapp geworden. Patente, geschützte Markennamen, international hochgeschätzte und weltweit gefragte Produkte sind das Ergebnis sehr persönlicher Unternehmerinitiative.

Operierte der junge Unternehmer Lapp anfangs noch mit etwas gesucht klingenden Produktbezeichnungen wie etwa „Attraktiv-Kabel", so fand er bald funktional kennzeichnende Namen, zum Beispiel ÖLFLEX® für die vielen Kabeltypen spezifischer Flexibilität. Zum Sammelbegriff wurde „Lapp-Kabel", das Synonym für Qualität. Er selbst und seine damals weltweit über 50 Unternehmen und Niederlassungen waren und sind eben „Kabel-Lapp".

Kluge Personalpolitik und Auslandsengagement

Oskar Lapp war Bürge für praktikable und funktionssichere Qualität. In höchst differenzierten Anwendungsbereichen und unter extremen Bedingungen mussten sich die Produkte bewähren. Die Verfügbarkeit von elektrischer Energie, sicherer, schneller und funktionsgerechter Stromtransport, die jederzeitige Nutzung elektrischer Leistung, tausende von Kabel- und Leitungsvarianten, von Lichtwellenleitern, von Steckkontakten – immer ist die Produktionspalette an anwendungsgerechter Funktion orientiert. Ist Produktion die wirtschaftliche Basis des Unternehmens, so war und ist der fachlich qualifizierte Außendienst das dynamische Element im Gesamtverbund. Kluge, motivierende Personalpolitik ist ein weiteres Gütezeichen der Unternehmensgruppe. Gründliche und solide fachliche Ausbildung, ständige Fortbildung und Weiterbildung in einem firmeneigenen Schulungszentrum, systematischer Erfahrungs- und Meinungsaustausch, Entfaltungs- und Aufstiegsmöglichkeiten, anspornende Übertragung von Verantwortung und Aufgaben sowie Anerkennung von Leistungen und Kompetenz: Auch auf dem personellen Sektor zeichnete sich Oskar Lapp durch eine geschickte Hand und viel Weitblick aus.

Die Strapazen von Reisen in die Industrieregionen und zu den Märkten und Messen der Welt hat Oskar Lapp selbst auf sich genommen. Er hat Weltsprachen als Autodidakt gelernt. In allen Erdteilen hat er Vertretungsfirmen aufgebaut, eigene Gesellschaften gegründet, Produktionsstätten geschaffen. Er hat wirtschaftliche, politische und freundschaftliche Kontakte gepflegt, in Deutschland wie in den Ländern, in denen er seine Unternehmen präsent gemacht hat.

Oskar Lapp: Ingenieur, Erfinder, Firmengründer, Unternehmer, insgesamt eine eigenwillige Persönlichkeit. Mit seiner enormen, unverdrossenen Energie und mit gesundem Selbstvertrauen hat er ein wirtschaftlich und finanziell wetterfestes, ertragsstarkes und zu immer entwicklungsgerechten Investitionen fähiges, von Kunden in aller Welt geschätztes Industrieunternehmen geschaffen.

Sein Unternehmen macht der Landeshauptstadt Stuttgart ebenso wie dem Land Baden-Württemberg Ehre. Oskar Lapp ist ein herausragender Selfmademan und kreativer Unternehmertyp der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts. Konzentriert

auf seine Branchenspezialitäten und doch weltoffen und interessiert an Entwicklungen und Zusammenhängen in Wirtschaft, Kultur und Politik. Oskar Lapp hatte Grundsätze und Standpunkte. In seinem großen wirtschaftlichen Erfolg wusste er sich sozial und gesellschaftlich verpflichtet. Er engagierte sich.

Ein Demokrat aus Überzeugung

Hatte Oskar Lapp Hobbys? Geschichte interessierte ihn, Kunstgeschichte im Besonderen und Biographien. Nichtstun kannte er nicht. Kulturell war er aufgeschlossen, weltanschaulich-religiös war er wohl Eklektiker. Er war Demokrat aus Überzeugung und Lebenserfahrung, ja, er war Patriot! Karl Poppers Philosophie von der „offenen Gesellschaft" war für Oskar Lapp gelebte, unternehmerisch erprobte Erfahrung. Fest in eigener Auffassung, überlegt im Urteil, hat er andere Auffassungen, zumal wenn sie begründet wurden, respektiert und toleriert. Und er hatte Humor, konnte über sich selbst lachen! Er schätzte Bodenständigkeit und verlässliche Freundschaft.

Imponierendes Amerika-Debüt in den Siebzigerjahren

Kooperativer Führungsstil war seine Sache weniger, Geduld war nicht seine stärkste Seite. Er war Chef aus Kompetenz und Verantwortung. Er hat langfristig, vorausschauend gedacht und konzipiert, ohne dabei das Nächstliegende zu vergessen. Verhandlungen zelebrierte er nicht mit Imponiergehabe, nicht mit wichtigtuerischen Einladungen. Er überzeugte durch persönliche Glaubwürdigkeit und fachkundige Argumentation. Er erfasste rasch das Wesentliche einer Sache. Konsequenter Entschluss auf der Basis von kritisch durchdachter Analyse und zielstrebiger Entscheidung charakterisierte ihn als gestandene Unternehmerpersönlichkeit. Dafür typisch ist sein imponierendes Amerika-Debüt in den Siebzigerjahren: Oskar Lapp kam, sah, kaufte, baute und produzierte! Innerhalb von 14 Tagen kaufte er in New Jersey ein Grundstück, engagierte Architekten für das Gebäude, das er wegen Feuchtigkeit auf einem hochgestellten Fundament errichten ließ. Schließlich ist daraus dortzulande ein Industriebau mit Vorzeigecharakter geworden.

Nicht weniger imponiert sein fachliterarisches Engagement. Nicht nur, dass er sein Wissen und seine Erfahrungen in Fachzeitschriften darlegte und weitergab, er hat auch ein hervorragendes und praxisbezogenes Vademekum herausgebracht. In didaktisch meisterhafter Weise und in faszinierender Spannung, zudem in guter Sprache, ist es ein Leitfaden und ein systematisches Handbuch zugleich. „Der Lapp" ist längst ein renommiertes Fachbuch für in der Elektronik und in der Verteilung und Anwendung elektrischer Energie tätige Fachleute und Ingenieure. Er ist aber auch ein für den Laien verständliches, von großer Kenntnis der Technikgeschichte kündendes Buch. „Der Lapp" ist quasi der Duden der Kabel- und Leitungstechnik.

Globalisierung und Bodenhaftung

Oskar Lapp hat sein Unternehmen nicht nach sich, sondern nach der Frau an seiner Seite getauft. Die „U.I. Lapp GmbH" ist eine Sympathiebezeugung und eine institutionalisierte Danksagung an Frau Ursula Ida Lapp. Der Firmenname dokumentiert den familiengetragenen Stil der ganzen Unternehmensgruppe. Oskar Lapp war zutiefst in seiner Familie verankert. Frau Lapp war ihm, dem immer Tätigen, in großer Verantwortung stehenden Unternehmer getreue Begleiterin und Ratgeberin, frauliche und mütterliche Mitte und Partnerin in allen Phasen der Unternehmensgeschichte und der persönlichen Biographie. Oskar Lapps Namensgebung für sein Unternehmen ist eine Hommage an Herz und Seele des Ganzen, ein Bekenntnis zur familienintegrierten Tradition und Zukunftssicherung.

Oskar Lapp hat eine unverwechselbare Unternehmenskultur geschaffen. Sie ist begründet in seiner integren Persönlichkeit, in seiner technischen Intelligenz und Kreativität, in Leistung und Erfolg, in Risikobereitschaft und kreativer Gestaltung, in Konzeptions- und Innovationskraft.

Oskar Lapps inspirative und motivierende Kraft lebt in seinem Unternehmen fort, und dazu gehörten auch seine Offenheit und Bereitschaft und sein Großmut, zu fördern und zu helfen.

Die Identität von Unternehmen, Werk und Persönlichkeit machen das Profil seiner Biographie aus. Die in voller Expansion befindliche Globalisierung hat Oskar Lapp frühzeitig als strukturierende Dimension erkannt und unternehmerisch gewagt. Er hat Globalisierung mit Bodenhaftung realisiert und praktiziert.

Die Stiftung ist das humanitäre Vermächtnis Oskar Lapps

Die nach Oskar Lapp benannte Stiftung darf auch als posthume Ehrung seiner herausragenden Erfinder- und Unternehmerpersönlichkeit verstanden werden. Oskar Lapps tragischer Infarkttod wurde zum kardiologischen Impuls. Eine der großen deutschsprachigen medizinischen Fachgesellschaften, die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V., hat die Initiative und den Stifterwillen der Familie Lapp aufgegriffen und angenommen. Den renommierten Forschungspreis hat sie nicht nach einer medizinischen Koryphäe, sondern nach der Persönlichkeit Oskar Lapp benannt. Der Stiftung geht es nicht um eine unternehmerische Apotheose, sondern um die Ermöglichung zukunftsorientierter Forschung im weiten Feld der Kardiologie. Junge forschende Kardiologen sollen durch den Preis, den die Fachgesellschaft auslobt und kritisch-wissenschaftlich begleitet, Förderung erfahren. Keine thematische Einengung, keine Zweckbindung, keine Abhängigkeit von praktischem Erfolg: Das freie Wagnis seriöser Forschung ist verbunden mit der Hoffnung, kardiologische Erkenntnisse zu Gunsten künftiger Patienten zu gewinnen.

Die Stiftung will kardiologische Schrittmacherdienste leisten.
Sie ist zum humanitären Vermächtnis Oskar Lapps geworden.

Die Lapp Gruppe heute

Das erfolgreiche Vorzeige-Familienunternehmen präsentiert sich als Global Player mit acht starken Produktmarken und einem beeindruckenden Portfolio mit über 40.000 Standardartikeln. Die Lapp Gruppe fertigt an 17 Standorten weltweit und hat rund 100 Vertretungen sowie über 40 eigene Vertriebsgesellschaften. Inzwischen zählt die Gruppe rund 3.440 Mitarbeiter.

Als einer der führenden Spezialisten für Kabel und Verbindungstechnik entwickelt und produziert die Lapp Gruppe Markenkabel und -leitungen sowie Industriesteckverbinder und Verschraubungen für Anwendungen aller Art. Lösungen „made by Lapp" sind überall auf der Welt im Einsatz und finden sich im Maschinen- und Anlagenbau, im Geräte- und Apparatebau sowie in Zukunftsmärkten wie e-Mobility, Life-Sciences oder dem Energiesektor.

Auch in Sachen Industrie 4.0 ist die Lapp Gruppe ganz vorne mit dabei. So beteiligt sich die Lapp Gruppe zum Beispiel aktiv an der Technologie-Initiative SmartFactoryKL des Deutschen Forschungsinstituts für künstliche Intelligenz (DFKI). Das Ziel: Die Entwicklung und Erforschung wegweisender Produkte und Lösungen für die Industrie von morgen.

Dass es bei dem Global Player trotzdem so familiär zugeht, liegt daran, dass die Lapp Gruppe bis heute in Familienbesitz ist. Und die Zeichen stehen auch weiterhin auf Zukunft. Das zeigt sich nicht nur an der imposanten Europazentrale, die 2016 am Stammsitz in Stuttgart bezogen wurde. Inzwischen hat auch die dritte Generation der Familie Lapp Verantwortung innerhalb des Unternehmens übernommen. Die Erfolgsgeschichte geht also weiter.

Meilensteine der Kardiologie

Vergangenheit – Gegenwart – Zukunft
Vom EKG bis zur genetischen Diagnostik
Autor: Prof. Dr. Anton Both

Das Herz und seine Erkrankungen stehen in unserer modernen Welt oft im Mittelpunkt, ist sein Versagen doch in fast der Hälfte aller Todesfälle Ursache oder zumindest Mitursache. Durch ärztliche Kunst können viele herzkranke Patienten heute wieder eine hohe Lebensqualität erreichen, die früher unvorstellbar erschien. Meist ist uns der lange Weg nicht mehr bewusst, den die Heilkunde gehen musste: von der ungefähren Vorstellung zu Aufgaben des Herzens und des Kreislaufs, die Ärzten von der Antike bis ins Mittelalter bekannt waren. Um 1625 entdeckte der englische Pathologe William Harvey den Kreislauf, aber schon viele Generationen zuvor war das Herz als Mittelpunkt des physischen und psychischen Lebens eingestuft worden, was seinen Niederschlag bis heute in unserer Sprache sowie „herzlichen" und „herzhaften" Bemerkungen gefunden hat. Heute blicken wir in die Feinstruktur von Geweben und werden überrascht von Erkenntnissen auf zellulärer und molekularer Ebene einzelner Herzmuskelzellen.

In früheren Jahrhunderten war der kranke Mensch als Ganzes im Mittelpunkt ärztlichen Denkens. Im Vordergrund standen Infektionskrankheiten, denen viele Menschen in jungen Jahren zum Opfer fielen. Die Betrachtung einzelner Organe und ihrer Erkrankungen, so auch die Betrachtung des Herzens, war erst im 20. Jahrhundert üblich. Die Geburtsstunde der Lehre vom gesunden und kranken Herzen, nämlich der Lehre der Kardiologie, ist wohl in das Jahr 1910 zu legen. Zu diesem Zeitpunkt erschien die erste wissenschaftliche Zeitschrift mit dem Titel „Herz", die amerikanische Zeitschrift „The Heart".
Dieser Zeitpunkt ist bereits Zwischenstation einer längeren Entwicklung, die mit William Harvey begonnen hatte und von vielen Pathologen des 17. und 18. Jahrhunderts in England und Frankreich fortgesetzt worden war. William Heberden (1772) und Edward Jenner (1777) erkannten erstmals die Angina pectoris, also die Brustenge, als ein Herzsymptom. Wenig später, nämlich 1780, leitete Luigi Galvani erstmals elektrische Ströme vom Froschherzen ab, und weitere fünf Jahre später beschrieb in England William Withering die Wirkung von Digitalis, dem ersten Medikament gegen die herzbedingte Wassersucht, das bis zum heutigen Tag seine therapeutische Bedeutung nicht ganz verloren hat.

Auskultation, Elektrokardiogramm und Herzkatheter

Die Ärzte im ausgehenden 18. und beginnenden 19. Jahrhundert, vor allem die Pariser und die Wiener Schule, wurden insbesondere durch ihre genaue Krankenbeobachtung berühmt. Bereits 1761 hatte Josef Leopold Auenbrugger in Wien sein Buch über das Abklopfen, die Perkussion, des Brustkorbes veröffentlicht. 1817 beschrieb René Theophile Laennec in Paris die systematische Auskultation des Herzens und führte das Abhören des Herzens in die klinische Diagnostik ein, die in der Folge von vielen anderen „Schulen", vor allem auch der Wiener Schule, aufgegriffen und weiterentwickelt wurde. Die Kenntnis der unmittelbaren Untersuchung des Herzens, besonders der Auskultation, gilt bis heute als wesentlicher

Teil der „Hohen Schule" der Inneren Medizin und Kardiologie. Nur wer diese Kunst beherrscht, sollte berechtigt sein, auch moderne technische Untersuchungen gezielt einzusetzen.

Der Siegeszug technischer Untersuchungen begann mit der EKG- und Röntgendiagnostik. Das erste Elektrokardiogramm (EKG) wurde 1895 von dem niederländischen Arzt Willem Einthoven abgeleitet und publiziert. Im gleichen Jahr fand Konrad Röntgen die von ihm so genannten X-Strahlen, für die er als erster den Physik-Nobelpreis erhielt. Mit dem EKG war es nun möglich, Herzinfarkte in ihrer Entstehung und ihrem Verlauf zu erkennen und zu kontrollieren: Allerdings handelte es sich im Jahr 1937 dabei um eine Erkrankung, die selbst in der Medizinischen Universitätsklinik Bonn so selten war, dass die Assistenten zusammenströmten, wenn einmal ein Patient mit einem Herzinfarkt eingeliefert wurde. Damals dachte noch niemand an eine Herzkatheteruntersuchung, geschweige denn an eine Untersuchung der Herzkranzgefäße in der Akutsituation, wie dies heute oft genug erforderlich ist. Zwar hatte Werner Forssmann 1929 in einem kleinen Krankenhaus in Eberswalde die erste Untersuchung mittels Herzkatheter – richtiger mit einem in der Urologie üblichen dünnen Schlauch zum Katheterisieren der Harnwege – vorgenommen. Fuß fassen konnte diese Methode aber erst mit der Weiterentwicklung durch Andre Cournand in den USA 1941, der später zusammen mit Forssmann den Nobelpreis erhielt. Von dort kam sie dann 1950 zurück nach Deutschland, wo in Düsseldorf und München die ersten Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt wurden. Werner Forssmann hat sein Leben in seinem Buch „Selbstversuch" beschrieben.
Ein Stuttgarter Arzt, Dr. Werner Koch, gehörte damals zu seinem Freundeskreis. Kochs Vater war ein bekannter Pathologe und Parasitologe in Berlin und hat Werner Forssmann stark beeindruckt.

Es sei erlaubt, hier eine Anekdote wiederzugeben, die von Dr. Werner Koch dem Autor dieses Beitrags erzählt wurde: „Der Schüler Werner Forssmann berichtete meinem Vater über seine Idee von Versuchen, die er sich ausgedacht hatte. Er wollte sich damals einen abgekochten längeren Ventilschlauch von der Armvene aus einschieben. Hierfür erhielt er vom Pathologen und Vater Koch „für diese frevelnden Gedankengänge" eine schallende Backpfeife mit der Bemerkung „mit so was spielt man nicht"."
Heute gehört die Herzkatheteruntersuchung zur zentralen Diagnostik der Kardiologie und die Ballondilatation, ihre Weiterentwicklung, zur zentralen Therapie der Herzkranzgefäßerkrankungen.

Erste Herzoperation: 1938, Herz-Lungen-Maschine: 1955

Weitere Stationen sind 1938 die erste Herzoperation zum Verschluss eines Kammerscheidewand-Defektes und 1955 der Beginn des Zeitalters der Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine. Die Operateure konzentrierten sich zunächst auf angeborene und erworbene Herzfehler; Herzkranzgefäßerkrankungen standen noch im Hintergrund. Allerdings hatte in den Nachkriegsjahren die Zahl der Herzinfarkte stark zugenommen. Deshalb wurde 1952 in der amerikanischen Kleinstadt Framingham die erste große epidemiologische Studie begonnen, auf der heute viele Grundkenntnisse der Kardiologie beruhen. 1958 begann das Zeitalter

der sog. selektiven Koronarographie, auch Koronarangiographie genannt. Dabei werden die Herzkranzgefäße mit Hilfe eines Katheters und von Kontrastmittel bildlich dargestellt. Allerdings ist sie erst ab etwa 1968 zur Routine geworden, als die Bypass-Operation zum neuen Standard in der Herzchirurgie und eine genaue Kenntnis der Herzkranzgefäße erforderlich geworden war.

Siegeszug der Technik und der bildgebenden Verfahren

Erfolge in Diagnostik und Therapie des Herzens wurden vorbereitet und begleitet von den neuen technischen Entwicklungen, insbesondere der Röntgentechnik. Heute ist eine bildgebende Methode wie die Koronarographie ohne die 1955 eingeführten Röntgenbildverstärker nicht vorstellbar. Sie hat kontinuierlich eine Verbesserung erfahren, nicht zuletzt durch den Siegeszug der Mikroelektronik und der Computertechnologie seit Beginn der Achtzigerjahre des 20. Jahrhunderts. Auch die Computertomographie (1980) und die Magnetresonanztomographie (MRT, 1990), als Kernspintomographie bekannt, haben zur verbesserten Diagnostik in der Kardiologie beigetragen, ebenso die szintigraphischen Methoden. Dabei werden Strukturen und Funktionen des Herzens mit Hilfe radioaktiver Substanzen sichtbar gemacht und geprüft.

Seit 1954 hat die Sonartechnik (Ultraschall) Eingang in die kardiologische Diagnostik gefunden, allerdings erst seit Anfang der Siebzigerjahre mit aussagekräftigen Bildern. Auch hier haben Mikroelektronik und Computertechnologie vormals unvorstellbare Verbesserungen gebracht, die in der dreidimensionalen Darstellung des Herzens mittels Ultraschalltechnik gipfeln.

Rhythmusstörungen: Herzschrittmacher und Elektroablation

Von großer Bedeutung war auch die Entwicklung der Herzschrittmacher, deren Technik sich seit 1960 stetig weiterentwickelt hat und heute die Therapie selbst schwierigster Herzrhythmusstörungen erlaubt. 1957 wurde der erste Herzschrittmacher eingebaut, für die damalige Zeit eine sensationelle Neuheit.

Ein Seitenweg der Diagnostik vom Herzrhythmus und seinen Störungen, die Lehre von der Elektrophysiologie des Herzens, entwickelte sich etwa ab 1970. Zum damaligen Zeitpunkt wurde das EKG immer häufiger aus dem Herzinneren abgeleitet und damit eine Analyse des sog. Reizleitungssystems des Herzens möglich. Diese Methode führte dann zur Ableitung ganzer „Landkarten" im Herzen, auf denen die Rhythmusstörungen lokalisiert und gleichzeitig auch besser identifiziert werden konnten. Ab 1980 war es dann erstmals möglich, mit Hilfe eines Herzkatheters Herzgewebe elektrisch abzutragen (Elektroablation). Die Elektroablation bei unangenehmen oder gar lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen hat sich durchgesetzt und macht mittlerweile einen Anteil von fast einem Fünftel aller mittels Katheter durchgeführten Therapieverfahren des Herzens aus.

Der Entwicklung der Koronarographie, der Bypass-Operation und auch der Elektrophysiologie ging die Entstehung der Intensivstation voraus. Zwischen 1957 und 1960 wurde erstmals die Defibrillation und die externe Herzmassage angewendet, 1962 die erste Coronary Care Unit in den USA gegründet. Diese speziellen Stationen sind Vorläufer moderner Intensivstationen bis hin zu den in jüngster Zeit eingerichteten Einheiten, „Stroke Units", zur Behandlung von Schlaganfällen.

Ein Meilenstein: die erste Herztransplantation 1967

Bei der Fülle dieser auf das Herz bezogenen Untersuchungsverfahren und Heilmethoden darf nicht vergessen werden, dass es Patienten mit unheilbaren Herzkrankheiten gibt, die ohne eine Herztransplantation nicht überleben könnten. So war denn die erste Herztransplantation durch Prof. Christiaan Barnard 1967 in Kapstadt ein Meilenstein in der Therapie dieser Erkrankungen. Seit seinem ersten Einsatz im Jahre 1969 ist es bis heute nicht gelungen, ein Kunstherz dauerhaft zu implantieren und die Herztransplantation durch Prof. Barnard dadurch zu ersetzen, obgleich seine Funktion ständig verbessert worden ist.

Gerade die Herztransplantation ist ein Beispiel für die Bedeutung medikamentöser Maßnahmen. Denn erst mit der Entwicklung von Medikamenten, die schonend in das Immunsystem eingreifen und dennoch die Abstoßungsreaktion gering halten – gemeint ist das Zyclosporin – war es möglich, eine größere Zahl von Herztransplantationen erfolgreich und vor allem mit dauerhaftem Erfolg durchzuführen. Heute leben 80 Prozent der Patienten 5 Jahre nach der Herztransplantation, ein Anteil, der zu Beginn dieser Therapie unvorstellbar war.

Vom Aderlass bis zum ACE-Hemmer

Die medikamentöse Therapie des Herzversagens ist durch viele Hochs und Tiefs gekennzeichnet. Sie wird in großem Umfang zusätzlich zu den bereits genannten Therapieverfahren durchgeführt und ist nur teilweise durch sie ersetzt worden. Digitalis wurde bereits erwähnt. Es blieb über lange Zeit das einzige pharmakologische Mittel, das bei der Herzschwäche sowohl in der akuten wie in der chronischen Phase helfen konnte. In der akuten Phase war bis Mitte der Sechzigerjahre des 20. Jahrhunderts der Aderlass eine häufig geübte Methode, die erst durch effektive Entwässerungsmittel abgelöst wurde. In den Siebzigerjahren setzte sich dann die Erkenntnis durch, dass eine Reduzierung des Einflusses von Stresshormonen durch deren Gegenspieler, die Betablocker, ebenfalls von großer Bedeutung für kritische Situationen des Herzens sein kann. Unabhängig davon waren Medikamente entwickelt worden, die das Herz erheblich entlasten konnten, nämlich die gefäßerweiternden ACE-Hemmer. Zur Entwässerung waren zeitweilig quecksilberhaltige Substanzen gebräuchlich, mussten aber besseren Substanzen und Methoden weichen.

Medikamente aus Sprengstoff und Weidenbäumen

Zwiespältig war und ist auch die Entwicklung der Herzrhythmus-Medikamente. J. B. Scénac beschrieb bereits um 1750 die Wirkung von Quinidin auf den Herzrhythmus bei einem Patienten mit Mitralklappenfehler. In neuerer Zeit war denn auch Chinidin lange das Mittel der Wahl bei Vorhofflimmern, bis sich nach sorgfältigen epidemiologischen Studien lebensbedrohliche Nebenwirkungen herausstellten. Bei einer kleinen Anzahl von Behandelten kam es zum plötzlichen Herztod durch Rhythmusstörungen der Herzkammer.

Nitroglycerin, 1846 von Alfred Nobel als Sprengstoff synthetisiert, wurde 1879 erstmals gegen Angina pectoris eingesetzt; seine Bedeutung ist trotz kurzer Wirkdauer bis heute ungeschmälert. Auch hier gibt es sinnvolle Ergänzungen, z. B. langwirkende Nitropräparate, dann weitere Medikamente mit gefäßerweiternder Wirkung wie die Calcium-Antagonisten. Selbst Betablocker mit ihrer sauerstoffsparenden Wirkung sind aus der Behandlung der Angina pectoris nicht mehr fortzudenken.

Ein „Renner" wurde Acetylsalicylsäure, ein Mittel, das bereits in niedrigster Dosierung die Bildung von Gerinnseln durch Blutplättchen in Schlagadern hemmt. Acetylsäure wurde Ende des 19. Jahrhunderts als Reinsubstanz dargestellt, und zwar aus Pflanzen, die bereits in Ägypten in einem medizinischen Papyrus des 12. Jahrhunderts v. Chr. zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen empfohlen wurden.

Unbestritten ist auch der Erfolg der medikamentösen Prävention. Durch die Behandlung und Vermeidung von Risikofaktoren können zunehmende Wandschäden von Schlagadern und damit auch der Herzkranzarterien verhindert werden. Als Prophylaxe hat die Therapie mit modernen Hochdruckmitteln und Cholesterinsynthesehemmern große Bedeutung erlangt. Sie wird seit vielen Jahren von Maßnahmen zur gesunden Ernährung, zur Verminderung von Bewegungsarmut und zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit begleitet, so z. B. bei der Rehabilitation in Herzkreislaufkliniken und in Herzgruppen.

Im Folgenden sollen nun einige Brennpunkte der heutigen klinischen Kardiologie dargestellt werden. Diese befassen sich mit dem akuten Koronarsyndrom, mit der Echokardiographie, mit der Bedeutung der ultra-schnellen Computertomographie im Vergleich zur MR-Kardiologie und mit der Elektrophysiologie des Herzens.

Das akute Koronarsyndrom

Erkrankungen der Herzkranzgefäße führen oft zu Verengungen, die den Blutfluss erheblich behindern. Diese treten meist örtlich begrenzt auf und werden als Stenosen bezeichnet. Die koronare Herzkrankheit kann zu unterschiedlichen Erscheinungsformen führen, so z. B. zur Angina pectoris (Brustenge), d. h. zu Schmerzen im Bereich des Herzens mit Ausstrahlung in den linken Arm, den Oberbauch oder auch die linke Halsseite. Wird der Betroffene auf dem Fahrradergometer belastet, können charakteristische Veränderungen im EKG auftreten, sei es mit oder auch ohne Beschwerden, als symptomatische oder stumme Ischaemie (Mangeldurchblutung).

Neben diesen stabilen Formen der koronaren Herzkrankheit (Herzkranzgefäßerkrankung) entwickeln sich nicht selten instabile Formen, die in einen Infarkt münden können. Diese sind gekennzeichnet durch wiederholte oder auch andauernde Brustenge, die medikamentös nur schwer beeinflussbar ist. Dieser Komplex von Symptomen ist das „akute Koronarsyndrom". Die Komplikationen eines Herzinfarktes sind allgemein bekannt. Unbehandelt sterben mindestens 30 Prozent der Betroffenen; bei rascher Krankenhausaufnahme 15 Prozent. Meist sind

es Herzrhythmusstörungen, die zum plötzlichen Herztod führen, oder das Pumpversagen des Herzens, somit der Herzschock.

Die Entwicklung von Verengungen in den Kranzgefäßen ist oft genetisch bedingt. Hinzu kommen Risikofaktoren, vor allem Rauchen, Fettstoffwechselstörung, Hochdruck und erhöhter Blutzucker. Stress kann nur dann als Risikofaktor gelten, wenn er die genannten Faktoren überlagert und somit verschlimmert.

Die Kranzgefäße sind mit einer Innenhaut ausgekleidet, die ähnlich wie die Körperhaut einer ständigen Erneuerung unterliegt. Wenn dieser Prozess – u. a. durch die genannten Risikofaktoren – stark gestört wird, verlieren meist örtlich begrenzt Zellen der Gefäßinnenhaut ihre Regenerationsfähigkeit. Hier können Substanzen, insbesondere Cholesterin, einwandern, die auf die Dauer mit Calziumcarbonat inkrustiert werden, somit „verkalken". Oft handelt es sich nur um flache Cholesterinbeete, sog. Plaques. Durch den ständigen Blutfluss unterliegen sie einer mechanischen Beanspruchung, können aufbrechen und werden unterminiert. Dies führt akut zu einer Wunde. Heilprozesse treten in Gang, vor allem die Bildung von Gerinnseln. Diese verlegen zusammen mit Teilen des aufgerissenen Plaques innerhalb kürzester Zeit das Lumen des Gefäßes teilweise oder gar vollständig. Es entsteht entweder eine wechselnde, somit instabile Durchblutung des Gefäßes oder ein kompletter Verschluss und damit ein Infarkt.

Vielen Patienten kann in dieser Akutphase geholfen werden, ein bleibender Schaden ist weitgehend zu vermeiden. Wie aber kann dies erreicht werden? Wichtigstes Prinzip ist rasches Handeln. Diese Notwendigkeit ist seit langem bereits bekannt und hat zur Einrichtung der Sofortbereitschaft von speziell ausgebildeten Notärzten und des Notarztwagens geführt.

Im Krankenhaus muss unmittelbar nach Eintreffen des Betroffenen entschieden werden, ob sofort gehandelt werden muss. Zeigt das EKG keine Veränderungen, und ist das Labor unauffällig, kann man zuwarten. Hat der Patient weiterhin Beschwerden, zeigen das EKG oder die Laborwerte oder beide Veränderungen, muss sofort behandelt werden. Jede internistische Klinik ist auf die Akuttherapie vorbereitet. Innerhalb kurzer Zeit können hochwirksame Substanzen gegeben werden, die das Gerinnsel auflösen. Die Alternative ist in jedem Fall die umgehende Untersuchung der Herzkranzgefäße mittels Herzkatheter. Handelt es sich um einen aufgerissenen Plaque, wird dieser mit einer Gefäßstütze überdeckt, das Gefäßlumen wieder befreit. Anschließend müssen hochwirksame gerinnungshemmende Mittel verabreicht werden, bis sich die Wunde in den Kranzgefäßen stabilisiert hat.

Dieser ganze Vorgang sollte weniger als zwei Stunden dauern, da innerhalb dieses Zeitraumes die größte Chance besteht, Herzmuskelgewebe vor dem Untergang zu retten. Nicht selten aber zögert der Patient, weil er nicht glauben will, dass es sich um den Beginn eines Herzinfarktes handelt. Er geht davon aus, dass er erste Anzeichen schon länger hätte wahrnehmen müssen. Das ist bei der Hälfte aller Patienten aber nicht der Fall, bei ihnen treten plötzlich Beschwerden auf, die zum Infarkt führen können, eben weil ein an sich harmloser Cholesterinplaque

akut aufreißt, das Lumen der Herzkranzgefäße verlegt wird und damit die dramatischen Ereignisse ihren Lauf nehmen.

Dem Arzt, aber auch den meisten Patienten ist klar, dass nach glücklich überstandenem Ereignis die eigentliche Arbeit erst beginnt, nämlich die Prophylaxe: die Behandlung der Risikofaktoren. Hier liegt die Verantwortung mehr in der Hand des Betroffenen als der Ärzte.

Computertomographie in 20 Sekunden

Jede Bildgebung hat das Ziel, möglichst viele Informationen in kürzester Zeit zu liefern und dabei gleichzeitig ein möglichst genaues räumliches Bild wiederzugeben. Man spricht von zeitlicher und räumlicher Auflösung. Ein gutes Bild kann nur entstehen, wenn beide Auflösungen hoch sind.

In dieser Beziehung ideal ist die Echokardiographie. Sie ist in der Lage, mit 2 - 5 Millionen Impulsen pro Sekunde das Herz zu beschallen, und hat eine Auflösung, die im Mikrometerbereich liegt. Dies kann von der Computertomographie nicht erwartet werden.

Die erste Generation der Computertomographie benötigte für die Bildgebung mehrere Minuten. Die jüngste Generation ist in der Lage, den Brustkorb in etwa 20 Sekunden abzutasten. Mit der Elektronenvolt-Computertomographie wird ein Strahl mit hoher Geschwindigkeit um den Patienten herumgelenkt und trifft auf eine Ringelektrode. Mit der Subsekunden-Mehrschichtspiral-Computertomographie rotiert ein Messsystem mit 12 bzw. neuerdings mit 16 Ringen um den Patienten. In beiden Fällen wird der Betroffene durch das „röntgenstrahlende Medium" hindurchgeführt. Um Atemüberlagerungen zu vermeiden, wird er gebeten, über 20 Sekunden den Atem anzuhalten.
Die Ortsauflösung beträgt in einem solchen Fall 0,5 mm². Diese Technik produziert Schnittbilder, die sich in einer Schichtdicke von 2 bis 5 mm horizontal zum Körper in der Körperachse bewegen.
Anders ist es bei der Magnetresonanztomographie. Damit kann man nach Datenakquisition sämtliche gewünschten Ebenen rekonstruieren. Dies geht allerdings zu Lasten der örtlichen Auflösung, die 1,2 x 1,2 mm² beträgt. Die Schnelligkeit der Bilderfassung liegt ebenfalls bei 20 Sekunden, verlangt somit von dem untersuchten Patienten eine gute Mitarbeit und Atemruhe für diese Zeit.

Echokardiographie

Wie bereits erwähnt, ist die moderne Echokardiographie eine Weiterentwicklung des Echolots. Extrem hohe Schallwellen werden von einem Kristall ausgesandt, die in der Luft sofort reflektiert, in Flüssigkeiten und in Gewebe dagegen weitergeleitet werden. Das Echo der Wellen wird mit einem zweiten oder auch demselben Kristall aufgenommen. Jede Grenzfläche, so auch die Herzaußenwand, die Herzinnenwand, Strukturen in den Herzhöhlen und auch Fremdkörper, geben ein mehr oder weniger reflexreiches Bild. Die ursprüngliche Echokardiographie arbeitete mit einem einzigen gradlinigen Strahl, den der Untersucher in die gewünschte Richtung schwenkte.

Bei Untersuchungen des Herzens ist das Schallfenster, die Lücke zwischen 2 Rippen, zu beachten, ein Umstand, der z. B. bei Untersuchungen des Bauches nicht besteht. Diese ungünstigen Vorbedingungen haben jedoch die Weiterentwicklung nicht behindert, eher gefördert. So wurde aus dem feststehenden einzelnen Strahl ein System entwickelt, das in rascher Folge einen bestimmten Winkel überstreicht, den Sektor. Aus dem eindimensionalen Echokardiogramm wurde somit das zweidimensionale Sektor-Echokardiogramm, mit dem dann beliebig viele Schnitte in jede Richtung durch das Herz gelegt werden können. Die Vielfalt der Schnittebenen ist jedoch von Nachteil, wenn der Untersucher wenig Erfahrung mit dieser Technik hat.

Die erfolgreiche Anwendung der Echokardiographie benötigt lange Übung und viel persönliche Erfahrung, überdies gute Kenntnisse der Bewegungen des Herzens, seiner normalen und seiner krankhaften Veränderungen. Wer dies beherrscht, hat tiefere Einblicke in das Herz, als sie mit den Herzkatheteruntersuchungen bislang möglich sind. Herzklappen, offene Verbindungen zwischen Vorhöfen und Kammern, Bewegungsstörungen des Herzmuskels infolge Herzinfarkt, große Aussackungen der Herzinnenräume, wie sie nach Infarkten entstehen können, all diese Strukturen wurden erstmals mit dieser Methode ohne Eingriff von außen sichtbar. Man darf somit zu Recht sagen, dass die Echokardiographie neben den unmittelbaren Untersuchungen, dem EKG und dem Röntgenbild des Thorax die wichtigste Untersuchungsmethode der Kardiologie geworden ist. Sie ist rasch und unkompliziert anwendbar und erlaubt zuverlässige Aussagen über die Morphologie des Herzens und seine Beweglichkeit.

Das bereits erwähnte Echofenster ist ein Hindernis, das die Anwendbarkeit der Untersuchungsmethode einschränkt. Bei bis zu 80 Prozent der Patienten kann sie eingesetzt werden, mit modernen Geräten liegt dieser Anteil vielleicht etwas höher. Die Einschränkungen des Verfahrens haben dazu geführt, dass auch ein Echo über die Speiseröhre, unmittelbar von der Rückseite des Herzens, abgeleitet wird, mit sehr detailreichen Einblicken, vor allem in den Vorhofbereich. Diese Ergänzung ist sehr wichtig, wenn untersucht wird, ob sich Gerinnsel im linken Vorhof gebildet haben. Diese Frage taucht auf, wenn der Vorhof keine geregelte Aktivität mehr zeigt, also bei Vorhofflimmern. Gerinnsel können sich lösen und in allen Organen Arterien verschließen (Embolien). Im Gehirn kann dies zum Schlaganfall führen.

Dopplerechokardiographie

Die Bildgebung des Herzens mittels Echolot wurde durch eine besondere Technik zusätzlich ergänzt, die Dopplerechokardiographie. Der Dopplereffekt geht auf Christian Doppler, einen österreichischen Physiker zurück, der 1843 Frequenzänderungen von Wellen jeglicher Art, so auch von Schallwellen entdeckte, falls sich die Quelle zum Beobachter hin bzw. von ihm fortbewegt. Dieser Effekt lässt sich auch für das fließende Blut nutzen. Auf diese Weise wurde es möglich, den Durchfluss des Blutes durch normale und durch verengte Herzklappen zu bestimmen und hieraus auch das Ausmaß der Einengung zu berechnen. Mit hoher Zuverlässigkeit konnte mit der gleichen Technik der Druck im rechten Herzen geschätzt werden. Das Fließen des Blutes sichtbar zu machen, war immer ein Traum der Kardiologen. Mit Hilfe dieser Technik ist er Wirklichkeit geworden, ohne dass ein Eingriff von außen vorgenommen werden müsste.

Eine Zusatzinformation zur normalen zweidimensionalen Echokardiographie bringt die sog. Kontrast-Echokardiographie. Sie beruht darauf, dass gashaltige Bläschen besonders intensiv den Ultraschall reflektieren. Echokontrastmittel aus mikrofeinen, gashaltigen Eiweißbläschen können selbst die dünnsten Haargefäße passieren. Auch mit dieser Methode lassen sich Flussrichtung und Flussmenge des Blutes bestimmen, wenn etwa das Blut von rechts nach links durch ein Loch in der Vorhofscheidewand fließt. Diese Information ist heute von großer praktischer Bedeutung, weil oft genug ein Gerinnsel aus dem Venensystem über ein Loch in der Vorhofscheidewand in das linke Herz und dann in die Hirnarterien gelangt. Ohne den Herzdefekt wäre das Gerinnsel in den Haargefäßen der Lunge aufgefangen worden. Defekte in der Vorhofscheidewand können mit einem Doppelschirm, der über einen Katheter im linken und in gleicher Weise im rechten Vorhof aufgefaltet wird, von beiden Seiten abgedichtet werden.

In der Erkennung von Durchblutungsstörungen der Herzkranzgefäße hat auch der Belastungstest mit gleichzeitiger Ableitung des Echokardiogramms zunehmend an Bedeutung gewonnen. Hier zeigen sich Veränderungen, die mit anderen Methoden so nicht erfasst werden. Mangeldurchblutung führt zu schlechter Herzarbeit, und dies ist sogar unter Belastung mittels Echokardiographie zu erkennen.

Die Entwicklung der Echokardiographie ist nicht zum Stillstand gekommen. Seit Jahren arbeiten die Forscher an einer Methode, die in Echtzeit die Herzhöhlen und die zugehörigen Klappen dreidimensional erfassen und darstellen kann. Der notwendige Computeraufwand ist enorm. Dennoch dürfte es in nächster Zeit gelingen, diese Hürde zu überspringen. Nicht nur einzelne Schichten, sondern das ganze Herz gleichzeitig dreidimensional zu erfassen, wäre die Erfüllung eines weiteren Traumes der Kardiologie.

Die Vorteile der Elektronen-Volttomographie

Trotz der hohen zeitlichen und örtlichen Auflösung fehlt der Echokardiographie die Konturenschärfe, die der Röntgenstrahl zu geben vermag. Diese Tatsache ist die Chance für die ultraschnellen Mehrschicht-Computertomographen und für die Elektronenvolttomographie.

Die Computertomographie ermöglicht eine Bildgebung, indem ein oder mehrere Röntgenstrahlen von der Röntgenquelle zu mehreren Detektoren geführt werden, die Änderungen unterschiedlicher Abbremsung des Röntgenstrahles durch Gewebe in einen Computer einspeisen. Die Änderungen entstehen dadurch, dass die Röntgenquelle und damit die gegenüberliegenden Detektoren im Kreis um den Patienten herumgeführt werden. Dieser Ring kann kontinuierlich kreisen, wenn der Patient langsam durch die Strahlenschicht hindurchgeführt wird, so dass auf die Dauer ein Stapel von Schichten entsteht, der im Computer analysiert wird. Auf diese Weise lassen sich mit großer Genauigkeit Gewebeunterschiede erfassen und Organe darstellen. Dies gilt auch für das Herz.

Im Prinzip funktioniert auch die Elektronenvolt-Tomographie auf gleiche Weise. Wie oben erwähnt, entsteht eine Serie von horizontal durch den Körper gelegten Röntgenschichten. Erst die ultraschnellen Aufnahmeverfahren ermöglichen es, ein bewegtes Organ wie das Herz detailliert darzustellen.

Die Erfolge sind frappierend. Alles was bisher mit den Kathetertechniken möglich war, scheint auch mit dieser Technik durchführbar, so die Darstellung der Herzinnenräume und auch der Herzkranzgefäße. Um die Herzkranzgefäße mit gleicher Genauigkeit und Vergrößerung bis in die feinsten Verzweigungen darzustellen, reicht allerdings die Methode bisher nicht aus, selbst dann, wenn man Röntgen-Kontrastmittel benutzt. Die Zuverlässigkeit der Darstellung wird darüber hinaus durch Kalk gestört, der sich häufig in den Herzkranzgefäßen findet. Damit hat die Methode bis zum heutigen Tage nicht das erwünschte Ziel erreicht, nämlich Herzkranzgefäße und ihre Engen in gleicher Qualität darzustellen. Aussagen zu vorhandenen Engen sind mit großen Unsicherheiten behaftet. Der Vorhersagewert ist deutlich geringer als das bisher übliche Vorgehen, den Patienten nach seinen Beschwerden zu befragen und ein Belastungs-EKG durchzuführen.

Die Störung durch Kalkeinlagerung in die Gefäßwände hat andererseits dazu geführt, dass diese Kalklast als diagnostischer Hinweis für bereits vorhandene Engstellen untersucht wurde. Tatsächlich besteht ein Zusammenhang zwischen der Gefäßverkalkung und der Existenz von Engstellen, wie man auch aus früheren Herzdurchleuchtungen weiß. Bei den meisten Betroffenen ist dieser jedoch nicht so eng, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit mit Verengungen der Herzkranzgefäße zu rechnen ist. Das Gegenteil ist vielmehr der Fall. Die Kenntnis, verkalkte Herzkranzgefäße zu haben, führt oft zu einer starken Verunsicherung bei den Betroffenen und zu unnötigen Darstellungen der Herzkranzgefäße. Wichtiger sind deshalb eine sorgfältige Erhebung der Vorgeschichte, die unmittelbare Untersuchung und das Belastungs-EKG, da gesicherte oder vermutete Engstellen nur dann eine Bedeutung haben, wenn sich daraus Beschwerden, mit anderen Worten Funktionseinschränkungen, ergeben.

Nach Auffassung vieler Fachkollegen führt daher die ultraschnelle Computertomographie bzw. die Elektronen-Volttomographie des Herzens in eine Sackgasse. Sie hat derzeit ihren Platz vor allem in der Forschung.

Weitere Vorbehalte kommen hinzu. Röntgendurchleuchtung bedeutet stets Strahlenbelastung und in vielen Fällen außerdem Belastung durch Röntgen-Kontrastmittel. Ist im Rahmen der Untersuchung zur Kalkbelastung der Verdacht oder im Einzelfall auch eine gesicherte Diagnose gegeben, kann nicht sofort mittels Ballondehnung interveniert werden, was heute im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung der Kranzgefäße zum Standard gehört.

Kardiologische Magnetresonanztomographie (Kernspintomographie)

Die Magnetresonanztomographie basiert auf der Erkenntnis, dass Wasserstoffionen durch hohe Magnetfelder ausgerichtet werden, die beim Abschalten des Magnetfeldes in ihre frühere Position zurückfallen. Diese Drehung (spin) lässt sich als Signal erfassen. Ähnlich wie bei der Computertomographie entstehen Schnittbilder. Diese können allerdings in beliebigem Winkel dreidimensional rekonstruiert werden. Bedeutung kann dies vor allem dann erlangen, wenn zum Beispiel ein schräg verlaufendes Gefäß in seinem Durchmesser genau vermessen werden muss, um die Gefahr des Einreißens abschätzen zu können. Den dafür erforderlichen extrem hohen Magnetismus kann man nur mit Hilfe sehr spezieller elektromagnetischer Systeme erzeugen. Nirgendwo in der Welt werden so hohe Magnetfelder für Routinefragen benötigt.

Auf zeitliche und örtliche Auflösung bei der Magnetresonanztomographie wurde bereits eingegangen. Auch dieser Methode sind somit vergleichbare Grenzen gesetzt wie der Computertomographie. Allerdings bietet die Magnetresonanztomographie zusätzliche Informationen, z. B. die Darstellung von Blutfluss in Richtung und Geschwindigkeit und auch in der Menge. Sie ermöglicht eine hervorragende Gewebeerkennung und dadurch eine sehr zuverlässige Darstellung der Herzgrenzen, so dass die Funktion und auch örtliche Änderung der Wandbewegung, die Vitalität und die Intensität der Herzmuskeldurchblutung mit einer Untersuchung von etwa 20 Sekunden erfasst werden können. Fragen, wie sie bisher nur mit hohem Aufwand und mit Kathetertechniken beantwortet werden können, z. B. Blutflussgrößen in Herzkranzgefäßen, Bedeutung von Engstellen, Messung vor und hinter der Enge, können mit hoher Wahrscheinlichkeit in Zukunft beantwortet werden.

Das Entwicklungspotential der Magnetresonanz am Herzen ist somit bei weitem noch nicht ausgeschöpft. Die Entwicklung geht zu höherer Auflösung, schnellerer Datenerfassung, zur kompletten Darstellung von Herzkranzgefäßen, und dies alles ohne den üblichen Zeitverzug, der durch die Rechenzeiten der Computer bedingt ist. Selbst Interventionen wie die Ballondilatation der Kranzgefäße sind unter solchen Echtzeitbedingungen denkbar. Hierzu muss allerdings das geschlossene Rohr bzw. der Ring durch eine offene Bauweise abgelöst werden; Entwicklungsarbeiten sind im Gange. Der kardiologischen Magnetresonanztomographie sind die besten Chancen auf Erfolg zuzutrauen. Die Echokardiographie wird ihren Stellenwert als Routinemaßnahme im ambulanten Bereich behalten, Computertomographie und auch szintigraphische Methoden werden an Bedeutung verlieren.

Elektrophysiologie des Herzens – Diagnostik und Therapie

Zunächst einige Vorbemerkungen zum sogenannten Reizbildungs- und Reizleitungssystem des Herzens. Das Herz hat einen eigenen Schrittmacher, den Sinusknoten. Dieser bekommt über das Nervensystem Informationen zu aktiven Phasen und zu Ruhephasen. Dieses System kann sich an plötzlich auftretende Belastungen sehr gut anpassen. Innerhalb weniger Sekunden kann der Sinusknoten seine Herzfrequenz erheblich steigern. Er gibt seine Impulse an den Vorhof und über diesen an die nächste Schaltstelle, an den Verbindungsknoten zwischen Vorhof und Kammer ab (AV-Knoten). Dieser wirkt wie ein Filter. Selbst wenn der Vorhof extrem schnell ist und wie beim Vorhofflimmern 300 – 600 und auch einmal mehr Impulse abgeben kann, wird doch nur eine begrenzte Anzahl von diesen auf die Kammer übergeleitet. Dies geschieht über ein spezifisches Leitungssystem, das His'sche Bündel, das sich in einen rechten und einen linken Schenkel aufteilt. Man kann sich dies wie ein elektrisches Kabel vorstellen, allerdings mit verzögerter Leitungsfähigkeit.

Jeder Bereich des Herzens, der Sinusknoten, der AV-Knoten, das His'sche Bündel und auch die beiden Schenkel sowie die Muskulatur sind in der Lage, wie ein Schrittmacher zu funktionieren, somit in bestimmten Abständen eine Herzaktion anzustoßen. Der schnellste Impulsgeber ist der Sinusknoten, dann folgen im anatomischen Verlauf AV-Knoten und das His'sche Bündel, dann die beiden Schenkel und der Arbeitsmuskel. Diese Hierarchie garantiert Herzschläge, selbst wenn der Sinusknoten und der AV-Knoten ausfallen, allerdings in so langsamer Schlagfolge, dass dies mit einem normalen Leben nicht vereinbar ist. Hier kommt die Schrittmacherbehandlung zum Einsatz.

Die Beobachtung vieler Herzrhythmusstörungen legte nahe, dass zwei unterschiedliche Entstehungsmechanismen diskutiert werden müssen.
In einem Fall handelt es sich um eine einzelne Zelle oder eine Zellgruppe (Focus), die ständig Impulse aussendet, in einem anderen Fall um einen sog. Reentrykreis, d. h. um einen Erregungskreis, der von einem bestimmten Punkt ausgeht, sich über das Herz in einem größeren oder kleineren Kreis ausbreitet und dann zu seinem ursprünglichen Punkt zurückkehrt, um die nächste Kreiswelle anzustoßen.
Dies mit Hilfe von Elektroden nachzuweisen, die in das Herz gelegt werden, war das Ziel der intrakardialen EKG-Diagnostik. Erste tastende Versuche wurden Anfang der Siebzigerjahre gemacht. Damals erkannte man, dass die Signale des Vorhofs von denen des Verbindungsknotens zwischen Vorhof und Hauptkammer (AV-Knoten), des Leitungsbündels hinter diesem Knoten (His'sches Bündel) und den Aktivitäten des Herzens abgrenzbar sind. Anfangs wurden Katheter mit einzelnen Elektroden verwendet, später dann Mehrfachelektrodenkatheter, die über die Venen in das rechte Herz, später aber auch über Arterien in das linke Herz eingeführt werden. Erst auf diesem Wege hat man dann die komplexe Vielfalt der im Herzen ablaufenden Störungen erkennen und Möglichkeiten entwickeln können, diese Störung zu beenden.

Die einfachste Form der Rhythmusstörung ist ein Reentrykreis im Vorhof, der über den Verbindungsknoten zwischen Vorhof und Kammer (AV-Knoten) läuft. Diesen Kreis anzupeilen und mit einem elektrischen Wechselstrom gezielt zu unterbrechen, das Gewebe an dieser Stelle somit abzutragen, hat sich als sehr erfolgreich für viele an sich harmlose, aber doch sehr störende Rhythmusstörungen erwiesen.

Weniger harmlos sind Rhythmusstörungen des Vorhofs, die zu rascher Überleitung auf die Kammer führen und dadurch zu sehr hohen Herzfrequenzen. Die Leistungsfähigkeit der Patienten sinkt akut. Auf Dauer ist der Herzmuskel nicht in der Lage, ein so „hohes Tempo" durchzuhalten, und wird geschwächt. Oft kann selbst mit Medikamenten der schnelle Herzschlag nicht gebremst werden. In diesem Fall muss der Vorhof von der Kammer abgekoppelt werden, und zwar durch Abtragung (Ablation) des AV-Knotens. Nun kann das Reizleitungssystem der Kammer einen Ersatzschlag auslösen, den eigentlichen Schrittmacher des Herzens, den Sinusknoten, ersetzen. Sein Rhythmus ist jedoch viel zu langsam. Die AV-Knotenablation muss somit durch einen Schrittmacher ergänzt werden. Moderne Schrittmacher registrieren aufgrund von Sensoren unterschiedlichster Art, ob ein Patient in Ruhe ist oder ob er sich belastet. Bei Belastung wird entsprechend der Belastungsintensität die Herzfrequenz höher oder weniger hoch eingestellt. Diese frequenzadaptiven Systeme können so eingestellt werden, dass der Betroffene nicht nur von seinen gefährlichen, sehr schnellen Rhythmusstörungen befreit ist, sondern auch an Belastungen so angepasst ist und völlig normal leben kann.

Weitere Einsatzbereiche der Elektroablation kündigen sich an. Man weiß, dass Vorhofflimmern bei manchen Patienten im linken Vorhof an bestimmten Stellen entsteht. Man versucht, diese Stellen anzupeilen und auszuschalten. Man kennt Patienten, die lebensbedrohliche Rhythmusstörungen der Kammer überlebt haben, die Ursache ist ebenfalls in manchen Fällen mit Hilfe der Elektroablation zu beseitigen. Sollte dies nicht gelingen, benötigt der betroffene Patient einen implantierbaren Defibrillator, der automatisch bedrohliche Rhythmusstörungen erkennt und durch einen internen Stromstoß beseitigt, ein Verfahren, das der Schrittmachertechnologie völlig neue Perspektiven eröffnet hat.

Moderne Technologie kennzeichnet heute die Brennpunkte der Kardiologie. Dabei darf der einzelne Patient nicht vergessen werden. Auch heute muss der Mensch im Mittelpunkt stehen; seinen Sorgen und Ängsten muss der Kardiologe gerecht werden. Dies ist vor allem langjährig tätigen Kardiologen sehr bewusst, denn unsere diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten konnten zwar erweitert, deren Grenzen aber nicht überwunden werden.

Abschließende Bemerkungen

Weitere Brennpunkte der Kardiologie könnten hier erwähnt werden, so Interventionen zum Verschluss von offenen Verbindungen zwischen dem rechten und linken Herzen, herzchirurgische Maßnahmen zur Erhaltung einer schlussunfähigen Mitralklappe, Ersatz von Aortenklappen durch die körpereigene Herzklappe der Lungenschlagader, operative Maßnahmen zur Unterbrechung von Herzrhythmusstörungen, die Bypass-Operation ohne Herz-Lungen-Maschine, die Rekonstruktion von Herzklappen oder auch der Herzklappenersatz über Spiegelsysteme (Endoskop) und vieles andere mehr. Bei allem ist zu erkennen, dass Fortschritte in der Kardiologie im 20. Jahrhundert vor allem durch die Fortschritte auf technischem Gebiet möglich geworden sind. Im 21. Jahrhundert wird das vielleicht anders sein. Schon kündigt sich ein neues Gebiet in Diagnostik und Therapie der Herzerkrankungen an, dessen Bedeutung in seinem vollen Umfang noch nicht zu erfassen ist, die Diagnostik und Therapie auf subzellulärer Basis, die eng mit der Genforschung verknüpft ist. Hier wird die Oskar-Lapp-Stiftung ein weiteres Aufgabengebiet vorfinden, dessen Förderung in großem Umfang sich lohnen wird.

Kardiologie heute – neue Entwicklungen

Autoren: Prof. Dr. Anton Both und Prof. Dr. Thomas Nordt

Bei dieser Frage muss man zunächst einen Blick auf die Situation der Medizin als Ganzes und damit auch auf die Kardiologie voranschicken. Es hat sich Vieles getan, was sich vor 10 Jahren zwar ankündigte, aber so nicht zu erwarten war. Stand in früheren Jahren der Patient im Mittelpunkt und damit auch der freiberuflich entscheidende Arzt, der ihm nach bestem medizinischen Wissen helfen wollte, so ist jetzt ohne Wenn und Aber der wirtschaftliche Aspekt entscheidend. Die Frage, die auf allen Ebenen der praktizierenden Medizin vorgegeben wird, lautet: Wie kann ich kostensparend das Problem lösen? Hier aber hat in der Klinik der „Geschäftsführer" bzw. in der Praxis des niedergelassenen Arztes der Geldgeber in Form der Krankenkassen das Sagen. Die Überprüfung dieser Frage beginnt mit der Dokumentation nicht aus medizinischer Sicht, sondern aus Sicht der Wirtschaftsführung, und das möglichst penibel. Im Bereich der Pflege und der ärztlichen Versorgung ist damit viel Schreib- und Verwaltungsarbeit die Folge. Die Kontrolle dieser ausufernden Dokumentation bedeutet Aufstockung des Verwaltungspersonals. Gleichzeitig führt die Organisation eines ökonomischen Ablaufs zu Personaleinsparung an der vordersten Front, nämlich bei Ärzten und Pflegepersonal. Diese haben eine klare Vorgabe, wie viel Zeit sie für die einzelne Tätigkeit verwenden dürfen. Begrenzt wird dadurch automatisch die Zuwendung zum Patienten, die Empathie. Nach inzwischen vorliegenden objektiven Untersuchungen der jüngsten Zeit hat aber auch diese einen entscheidenden Anteil am Heilungserfolg.

Auch die Krankenkassen sind an diesem neuen System beteiligt, und zwar mit dem „Medizinischen Dienst der Krankenkassen" (MDK). Dieser prüft stichprobenartig die korrekte Anwendung der Vorschriften für die Durchführung des jeweiligen Krankheitsvorganges. Natürlich wird man in diesem Fall als Dienstleistender alles möglichst „MDK-gerecht" formulieren bzw. darstellen, damit nur ja keine Reduzierung der Bezahlung durch die Kasse eintritt.

Von den Kassen wird der Patient als Fall behandelt und als Fall bezahlt; im Krankenhaus heißt das, mit vorgegebener Liegezeit. Diese wird dann nach Möglichkeit unterschritten, denn das reduziert den Aufwand, spart also Kosten. Auch wartet der nächste „Fall" schon vor der Türe. Und wenn es möglich ist, kann man durch frühzeitige Entlassung und baldige Wiederaufnahme aus einem Fall sogar zwei Fälle machen, mit anderen Worten den doppelten Betrag erhalten. In diesem Zusammenhang machen Begriffe wie DRG (diagnosis related group, diagnosebezogene Fallgruppe), Case mix index (ein Maß für die Schwere der Gesamterkrankung), Fallpauschale, Fallzahl und Verweildauer die Runde.
Was erwarten wir eigentlich, wenn wir als Ärzte unseren Dienst antreten, unabhängig davon, ob es sich um eine Praxis oder ein Krankenhaus handelt? Wir wollen Kranken helfen mit all unserer Empathie, ohne ständig auf den wirtschaftlichen Teil als dem Hauptaspekt blicken zu müssen. Auch wenn es schon früher viele Ärzte gegeben hat, denen das Einkommen ein wichtige Größe war, heute spielt die ökonomische Betrachtung die Hauptrolle, der hilfesuchende Patient aber spielt nur noch eine bescheidene Nebenrolle als Objekt, an dem man verdient.

Hintergründe zu der geschilderten Situation gibt es eine ganze Reihe. So ist der Träger eines Krankenhauses heute nicht mehr bereit, ein Defizit mitzutragen und auszugleichen. Bei Krankenhäusern in privater Trägerschaft muss sogar eine Rendite erwirtschaftet werden. Ein Grund für die sehr sachliche Behandlung des gesamten Problems ist aber auch die Auswahlmethode für den ärztlichen Beruf. Seit mehr als 30 Jahren ist die Abiturnote für die Vergabe eines Studienplatzes in Medizin an erster Stelle entscheidend. Das Interesse, für den Patienten zur Verfügung zu stehen, wird nicht hinterfragt. Auch der Test, wieweit ein Bewerber geeignet ist, hat sich nicht durchsetzen können. Erschwert wird darüber hinaus die Zuwendung zum Patienten durch die Tatsache, dass der Arzt sich subspezialisieren muss, um mit Erfolg tätig zu sein, und das auf ein eng abgegrenztes Gebiet. In der Kardiologie ist es heute üblich, nicht mehr die volle Breite des Faches zu vertreten, sondern Unterspezialisierungen, z. B. die Rhythmologie. Auch die Echokardiographie – eines der wichtigsten Teilfächer in der Kardiologie – ist angesichts der Weiterentwicklung hin zur dreidimensionalen Technik nur noch angemessen von einem Kardiologen zu vertreten, der sich ganz überwiegend oder vielleicht sogar ausschließlich mit diesem Teilbereich beschäftigt.

Damit wird ein Gebiet der Diagnostik in der Kardiologie angesprochen, das sich in den vergangenen 15 Jahren sehr intensiv weiterentwickelt hat. Mit Hilfe der dreidimensionalen Echokardiographie ist es möglich, nur noch mit geringem Einsatz von Röntgenstrahlen das inzwischen zur Routine gehörende Mitralclipping durchzuführen. Hierbei handelt es sich um einen klappenerhaltenden Eingriff an der Mitralklappe. In gleicher Weise aus der experimentellen Phase heraus ist der kathetergeführte Aortenklappenersatz (TAVI), sei es über ein Gefäß in der Leiste, sei es über eine kleine Öffnung im Brustkorb. Das führt zu einer sehr intensiven Zusammenarbeit zwischen Herzchirurgen und Kardiologen im „Heart Team", denn dieser Eingriff wird von beiden zusammen in einem so genannten Hybrid-OP durchgeführt. Dieser befindet sich dann sowohl in der Herzchirurgie als auch in der Kardiologie. Dass bei einem solchen Eingriff das Heart Team bis zu 6 Stunden beschäftigt ist, sei nur am Rande erwähnt.
Einen breiten Raum nimmt weiterhin die Behandlung von Herzrhythmusstörungen und dabei vor allem das Vorhofflimmern in Anspruch. Hierbei ist die bereits vor 15 Jahren geübte Elektroverschorfung (Ablation) im linken Vorhof an der Mündung der Pulmonalvenen verbessert und verfeinert worden (PVI, Pulmonalvenenisolation). Ergänzt wurde das Verfahren durch Kältetechniken, die so effektiv sind, dass sie Arrhythmiezentren in noch kürzerer Zeit ausschalten können (Kryo-Ablation). Ein anderer Weg, Komplikationen bei Vorhofflimmern gering zu halten und Embolien zu vermeiden, ist heute die Implantation eines Schirmverschlusses in das Herzohr des linken Vorhofs. Medikamentös ist bei Fortbestehen von Vorhofflimmern Marcumar in den Hintergrund getreten. Schließlich gibt es doch mit neuen oralen Antikoagulantien, wie z. B. Apixaban, Dabigatran, Edoxaban oder Rivaroxaban Medikamente, die sehr rasch wirken und keine Bestimmung der Gerinnungswerte mehr erfordern.

Sehr viel mehr zum Ablauf einer Herzrhythmusstörung lässt sich heute auch mit dreidimensionaler Darstellung der Erregungsleitung sagen. Das führt zu verbesserter Lokalisation der Arrhythmieherde und zu einer weiteren Verbesserung der Ablationserfolge.

Normal ist ein koordinierter Herzschlag des linken und rechten Herzens. Das garantiert u. a. eine gute Herzleistung. Anders ist dies, wenn ein Schenkelblock auftritt. Es hat viele Jahre gebraucht, um die negativen Auswirkungen dieses ungleichen Erregungsablaufes zu erkennen. Vor allem der Linksschenkelblock führt zu einer erheblichen Verminderung der Herzleistung. Beide Herzhälften gleichzeitig schlagen zu lassen, gelingt durch Schrittmachertherapie. Dabei werden beide Herzhälften mit einem Stimulationskabel versorgt und über den „biventrikulären" Schrittmacher wieder synchronisiert (CRT, kardiale Resynchronisationstherapie).

Die ausufernde Schrittmachertherapie hatte bisher ihre Grenzen, wenn Untersuchungen mit der Magnetresonanztomographie (MRT) anstanden. Den Schrittmacher so zu programmieren, dass die Magnetfelder keinen pathologischen Einfluss nahmen, war mit großem Aufwand verbunden. Neuere Schrittmacher sind von vorneherein MRT-kompatibel, was den Arbeitsalltag auch des Kardiologen sehr erleichtert. Denn ein Belastungstest mittels MRT zur Bestimmung der koronaren Versorgung ist heute Routine und steht oft genug auch bei Schrittmacherträgern an.

Überhaupt haben die bildgebenden Techniken CT und MRT weiterhin einen hohen Stellenwert in der kardiologischen Diagnostik, sind sie doch in der Lage, vieles nichtinvasiv darzustellen, was bisher nur mit Kathetertechniken gelingen konnte. Das gilt z. B. für die intrakoronare Flussreserve, die Flussreserve der Herzkranzgefäße. Diese ist heute an einem Score beteiligt, der vor 15 Jahren noch nicht zum Standard gehört hat, nämlich zur Entscheidung, ob denn die Fakten mehr für eine Intervention mithilfe eines Katheters sprechen oder aber für eine Operation. Denn hier hat die jüngste Vergangenheit gezeigt, dass bei weitem nicht jede kritische und symptomatische Koronarstenose, damit auch nicht jeder frische Infarkt der Dilatation zugeführt werden sollte. Die Bypassoperation bleibt eine echte Alternative, auch wenn intrakoronare Stents oder selbst der einfache Dilatationsballon mit Medikamenten überzogen (Sirolimus, Paclitaxel, Everolimus) nicht mehr aus der Therapie der KHK wegzudenken sind. Und wenn man über die KHK nachdenkt, sollte man auch erwähnen, dass ein neuer Risikofaktor entdeckt wurde, an den man früher nicht gedacht hat, die Depression. Dies hat unter anderem dazu geführt, dass die Kardiologie mit dem Fach Psychokardiologie eine Ergänzung erfahren hat.

Unsere Darstellung zeigt, wie sehr sich die Medizin – und hierbei die Kardiologie – auch heute weiterentwickelt, aber auch, welche organisatorischen Grenzen ihr gesetzt sind. Diese können dazu führen, dass das Engagement für Forschung und Entwicklung nachlässt. Nimmt doch die Anzahl der Anmeldungen von Vorträgen auf Kongressen ab. Gleiches gilt auch im Klinikalltag für die Bewerbung von ärztlichen Mitarbeitern.

Ob die geringere Anzahl an eingereichten Arbeiten für den Oskar-Lapp-Forschungspreis einen ähnlichen Hinweis darstellt, bleibt offen. Der Preis und das in jüngster Zeit hinzugenommene Forschungsstipendium jedenfalls sind weiterhin sehr begehrt. Es lohnt sich sehr, auch in Zukunft zu fördern. Das nehmen die Autoren dieses Beitrages dankbar zur Kenntnis.

Kardiovaskuläre Forschung in Deutschland und wichtige Methoden

Die Liste der prämierten Arbeiten der Oskar-Lapp-Stiftung dokumentiert im Kleinen die Wissenschaftsgeschichte der kardiovaskulären Forschung in Deutschland.

Die Themen der Neunziger-, Nuller- und Zehnerjahre kommen in Erinnerung: Entzündung als Ursache der Atherosklerose, Störungen des Energiehaushalts des Herzmuskels, Thromboserisiken, Gefäßneubildung und programmierter Zelltod, Mechanismen der elektrischen Erregungsausbreitung, genetische Steuerung und Gentherapie, Regulation der Gene bei Herzinsuffizienz, Bildgebung mit und ohne Strahlen, Medikamente gegen die Atherosklerose, Kathetertechnik gegen Arrhythmien, Schilddrüsenerkrankungen und Vorhofflimmern, Bedeutung des Stickstoffs und des Kalziumstoffwechsels, Kaliumkanäle und Herzzyklus, Viruserkrankungen am Herzen, Regeneration und Remodelling des Herzens, künstliches Herzgewebe und Mechanismen der Herzhypertrophie, Kardioprotektion und Erkenntnisse über das Herzwachstum von Säugern im Embryonalstadium sowie Fettstoffwechselstörungen und andere Themen.

Tiermodelle – für die Forschung noch unerlässlich

So unterschiedlich und vielfältig wie die Resultate der Forschung sind auch die angewendeten Methoden. Viele grundlegende Prinzipien, die zu Resultaten der klinischen Forschung führen, werden im Tiermodell gewonnen. Deshalb sind Forschungslabors an den Universitäten und in den anderen Forschungseinrichtungen auf Versuchstiere angewiesen, auch wenn heute bereits in manchen Bereichen darauf verzichtet werden kann. Gewebe für pharmakologische Tests können inzwischen einen ganzen lebenden Organismus ersetzen. Wenn es zum Beispiel um die molekulare Pathogenese von Herzerkrankungen geht, ist eine Arbeit ohne das Knockout-Mausmodell nicht möglich. Bei den häufig genutzten Nagern werden mittels genetischer Manipulation bestimmte Gene in der Keimbahn deaktiviert. Die genetisch veränderten Tiere können auf die Wirkung der fehlenden und dann beteiligten Mechanismen untersucht werden und als Modell zum Verständnis für pathologische Entwicklungen oder für die Prüfung pharmakologischer Wirkungen dienen.
Auch wenn es um die Identifizierung neuer Kandidatengene mit herz- und muskelspezifischer Wirkung geht, muss auf ein Tiermodell zurückgegriffen werden. Immer häufiger wird auch der „Knock-down" im Zebrafisch-Modell erforscht. Der Zebrafisch hat sich aufgrund der Regenerationsfähigkeit seines Herzens als ein hochinteressantes Untersuchungstier der modernen Grundlagenforschung etabliert.

Forschung mit Stammzellen

Andere moderne Forschungsmethoden haben trotz einer initial großen Euphorie für die klinische Anwendung noch keinen klinischen Durchbruch gebracht. Dazu gehört die Stammzelltherapie. In der Behandlung des Myokardinfarktes oder der chronischen Herzinsuffizienz haben die Erkenntnisse der Grundlagenforschung relativ schnell ihren Weg in die klinische Anwendung gefunden. Derzeit bleibt aber die Ansiedlung, das „homing" von Stammzellen, noch eine Schwierigkeit, die beseitigt werden muss, um die Effektivität dieser neuen Therapiemodalität wirklich zu etablieren und dann zu verbessern.

Molekularbiologische Methoden

Grundlage der molekularen Forschung ist die seit Ende der Achtzigerjahre verfügbare Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR). Sie ist die Methode, mit der die universell in jedem Organismus vorhandene Erbsubstanz DNA in vitro vervielfältigt werden kann. Genutzt wird dazu das Enzym DNA-Polymerase. Die PCR zählt heute zu den wichtigsten Methoden der modernen Molekularbiologie. Ein Beispiel ist die Arbeit mit microRNAs in der Regulation von physiologischen und pathophysiologischen Prozessen im Myokard. Die microRNAs sind ein ein wissenschaftlich junges Feld. Diese kurzen nichtcodierende RNAs sorgen in dem komplexen Netzwerk der Genregulation für das Gen-Silencing, das Abschalten von bestimmten Vorgängen. Sie regulieren die Genexpression hochspezifisch auf der post-transkriptionalen Ebene.

Analysemethoden wie „Western Blot" oder „Southern Blot" machen eine Bestimmung von DNA-Proteinreaktionen möglich. Es liegen dabei zusätzlich Prinzipien der Elektrophorese zur Trennung von Molekülen zugrunde. Schüler von Biologiekursen in der Schule lernen dies in der primitiven Form der Chromatographie auf dem Löschpapier kennen, um zum Beispiel die Farbstoffe in einem grünen Blatt zu unterscheiden. Ein Fleck („Blot"), der viele Stoffe enthält, wird durch ein Fließmittel (z. B. Alkohol) über den Träger verteilt. Je nach Molekülgröße bilden sich unterschiedliche Banden (Bandenmuster), weil die Stoffe aufgrund unterschiedlich langer Transportwege separiert werden.

Elektrophysiologische Methoden

Auch elektrophysiologische Analysemethoden wie die Patch-Clamp-Technik haben die Forschung weitergebracht. Dabei werden gerichtete Ströme auf die Zellmembran gebracht. Patch bezeichnet dabei einen kleinen Abschnitt der Zellmembran, der von der Messpipette berührt wird. Clamp bedeutet das während der Messung gleichgehaltene elektrische Potenzial, dessen Veränderungen Rückschlüsse auf die beobachteten Vorgänge zulassen.

Die von der Oskar-Lapp-Stiftung prämierten Arbeiten haben fast alle ihre eigene Methodik angewendet, so dass noch eine Reihe anderer Verfahren aus dem Bereich der Bildgebung, Pharmakologie, Biomarker, Diagnostik von Hormonen und Botenstoffen und ferner der Diagnostik von Viren oder Bakterien zum Zuge kamen.

Umfang der Grundlagenforschung

Nicht zuletzt das Sponsoring, mit dessen Hilfe Wissenschaftler den Vorgängen am Herzen auf die Spur gekommen sind, sagt etwas über den Umfang und die Art der Grundlagenforschung in der Herz-Kreislauf-Medizin aus. Bei experimentellen Untersuchungen wird seitens der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), der Deutschen Stiftung für Herzforschung (DSHF) sowie der Europäischen Union am meisten investiert, wie dem Deutschen Herzbericht 2016 zu entnehmen ist. Bei den klinischen Studien kommen Fördermittel aus der Industrie hinzu. Die öffentlichen Geldgeber kommen nach Angaben des Deutschen Herzberichts 2016 nur noch auf 27 Prozent dessen, was von Drittmittelgebern im Jahr 2015 (2014: 32 %) insgesamt geleistet wurde. Medizintechnik-Unternehmen, Pharmahersteller und Diagnostik-Unternehmen gehören zu den Sponsoren von international publizierten wissenschaftlichen Beiträgen, wobei die Unternehmen auch an der Vermarktung der Ergebnisse interessiert sind.

Auch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und die deutsche Stiftung für Herzforschung (DSHF) tragen mit ihren Möglichkeiten zur Förderung der Forschung in der Herzmedizin bei. Die öffentlichen Gelder umfassten im Jahr 2015 seitens des größten Geldgebers, der DFG, 99 Projekte mit einem Volumen von 25 Millionen Euro. Das war allerdings ein vergleichsweise geringer Anteil von 0,89 % an der gesamten DFG-Förderung (2,8 Milliarden Euro, davon 499 Millionen in der Medizin). Preise, Stipendien und Auszeichnungen, die aus der Industrie kommen, leisten einen wichtigen Beitrag zur Förderung der Grundlagenforschung in der Herz-Kreislauf-Medizin.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.

Autoren: Prof. Dr. Gunther Arnold
und Dipl.-Math. Konstantinos Papoutsis

In der Mitte der Zwanzigerjahre des vorigen Jahrhunderts beschäftigte sich eine ganze Reihe von international renommierten Wissenschaftlern mit der Theorie vom Kreisen der Erregung im Herzen. So auch Professor Arthur Weber, Direktor des Staatlichen Balneologischen Institutes in Bad Nauheim, ein ausgewiesener Experte auf dem Gebiet des Elektrokardiogramms (EKG).

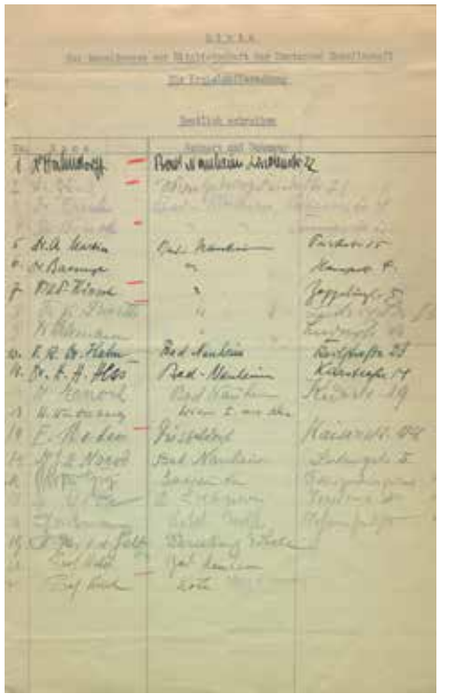
Nun war die damalige Lehrmeinung keineswegs einheitlich, im Gegenteil, die Diskussion wurde in der wissenschaftlichen Literatur sehr kontrovers und emotional geführt, was sicher zum Teil auf persönliche Animositäten, bedingt durch den unmittelbar zuvor beendeten I. Weltkrieg, zurückzuführen war. So versuchte Arthur Weber, alle Forscher, die auf dem Gebiet arbeiteten, zusammenzubringen, um die Gräben zu überwinden und die Frage der kreisenden Erregung sachlich zu diskutieren. Dazu sollte ein EKG-Kurs dienen, den er seit fünf Jahren in Bad Nauheim organisierte. Diese Fortbildungsveranstaltung erfreute sich zunehmender Beliebtheit, hatte von Jahr zu Jahr mehr Teilnehmer angezogen und den lokalen Rahmen längst gesprengt. Aber alle Bemühungen von Arthur Weber um Internationalität blieben ergebnislos, sodass er sich vermehrt seinen Nauheimer EKG-Kursen widmete.

Prof. Arthur Weber (1879 - 1975), Bad Nauheim, Prof. Dr. Bruno Kisch (1890 - 1966), Köln/New York und Prof. Dr. Franz Maximilian Groedel (1881 – 1951), Bad Nauheim/New York

Wenngleich Arthur Weber als der erste Kardiologe in Deutschland angesehen werden kann, gab es zum damaligen Zeitpunkt eine eigenständige Kardiologie als ein Spezialgebiet oder gar als Fachbezeichnung noch nicht. Erkrankungen des Herzens und des Kreislaufs waren damals wie auch heute immer ein wichtiges, vielleicht sogar das wichtigste Teilgebiet unter dem Dach der Inneren Medizin.

Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin hielt in der Zeit nach dem I. Weltkrieg – wie auch heute noch – ihre traditionelle Jahrestagung in Wiesbaden ab. Ein kritischer Teilnehmer dieses Kongresses war Professor Bruno Kisch, ordentlicher Professor der Physiologie, Biochemie und Pathologischen Physiologie an der Universität zu Köln, der auch ein Mitorganisator des Bad Nauheimer EGK-Kurses war. Er bemerkte treffend nach einer Internisten-Tagung in Wiesbaden, dass „...angesichts der verschiedenartigsten Vorträge keine Zeit zu einer sinngemäßen Diskussion eines Thema war und dass die Kreislaufforschung als bescheidenes Zweiglein am Baume des klinischen Internisten-Kongresses nicht den nötigen Lebensraum finden konnte". Und weiter schreibt er: „Die wohlbestallten Kliniker lehnten damals meinen Plan (Anmerkung: Gründung einer eigenen Fachgesellschaft) als völlig indiskutabel ab, und der überragende Teil der jungen Privatdozenten und Extraordinarien war zu vorsichtig, irgendwo mitzutun, wo sie sich durch ihre Teilnahme die Gunst ihres Chefs und damit die Aussichten auf eine Berufung verscherzen konnten."

Professor Kisch war seit 1927 zusammen mit Professor Eduard Stadler, Plauen, Herausgeber der „Zeitschrift für Kreislaufforschung", Nachfolgerin des 1910 in Wien gegründeten „Zentralblatt für Herz- und Gefäßkrankheiten". Angeregt durch diese Herausgebertätigkeit und das zunehmende Interesse an dieser Zeitschrift – gemessen an der steigenden Zahl von eingereichten Beiträgen und damit an der Kardiologie und der Herz- und Kreislaufforschung selbst – wie auch durch den Erfolg des Bad Nauheimer EKG-Kurses reifte in Bruno Kisch folgerichtig der Plan, den Schritt in Richtung der Gründung einer eigenen Fachgesellschaft zu wagen.



Liste mit Namen der Neumitglieder der in Gründung befindlichen Gesellschaft für Kreislaufforschung vom 3. Juni 1927, Bad Nauheim

Am Donnerstag, dem 2., und Freitag, dem 3. Juni 1927 fand in Bad Nauheim der 5. Fortbildungslehrgang für Ärzte über Arrhythmie des Herzens wieder statt. Am Ende dieses Kursus verkündete Professor Kisch überraschend und in einer Art Handstreich, unterstützt durch den in die Pläne eingeweihten Professor Arthur Weber, „…dass die Gründung einer deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung geplant sei und dass er bei den Teilnehmern dieses kardiologischen Kursus das lebhafteste Interesse für einen solchen Plan voraussetze".

Die Anwesenden waren von der Neuigkeit so überrascht, dass sich kein Widerspruch erhob. Ein loses Blatt Papier wurde herumgereicht mit der Bitte, dass sich Interessenten eintragen möchten. Es begannen sofort die Vorarbeiten für die erste Tagung dieser neuen Gesellschaft, die 1928 in Köln stattfinden sollte. Als Organ der Gesellschaft wurde die „Zeitschrift für Kreislaufforschung" bestimmt. Professor Kisch schreibt später, dass der ganze Vorgang dieser Gründung wohl kaum mehr als drei Minuten gedauert hat.

Die offizielle Bekanntgabe der Neugründung erfolgte am 15. Juni 1927 in der Nummer 12 des XIX. Jahrgangs der „Zeitschrift für Kreislaufforschung". Die neue Gesellschaft sollte Theoretiker und Kliniker zusammenbringen und theoretisch-

Zeitschrift für Kreislaufforschung

Zugleich Fortsetzung von
Zentralblatt für Herz- und Gefäßkrankheiten

Herausgegeben von
Prof. Dr. Ed. Stadler, Plauen i. V. und Prof. Dr. Bruno Kisch, Köln a. Rh.

XIX. Jahrgang | Nummer 12 | 15. Juni 1927

Begründung
der
Deutschen Gesellschaft
für Kreislaufforschung

Im Verlaufe eines Anfang dieses Monates in Bad Nauheim abgehaltenen Aerztekursus hat sich auf Anregung von Prof. Bruno Kisch eine deutsche Gesellschaft für Kreislaufforschung konstituiert. Die Gesellschaft soll Theoretiker und praktische Aerzte, soweit sie ein besonderes Interesse an den Fragen des Kreislaufs haben, umfassen und in erster Linie die Verknüpfung und gegenseitige Anregung theoretisch-wissenschaftlicher und praktisch-ärztlicher Erfahrungen auf diesem Gebiete pflegen und fördern.

Die erste Tagung der neuen Gesellschaft wird im März 1928 stattfinden. Der Tagungsort wird noch bestimmt werden.

Als Organ der Gesellschaft wurde die „Zeitschrift für Kreislaufforschung" bestimmt.

Die vorbereitenden Arbeiten für die erste Tagung liegen in den Händen von Prof. Bruno Kisch (Köln a. Rh.-Lindenthal, Lindenburg) und Prof. A. Weber (Gießen-Bad Nauheim, Staatl. balneol. Institut), an die auch Anmeldungen zum Beitritt zu der neuen Gesellschaft zu richten sind.

Der Jahresbeitrag beträgt RM 5.—.

Ankündigungen der „Begründung der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung" in der Zeitschrift für Kreislaufforschung, 19. Jahrgang, Nr. 12/1927

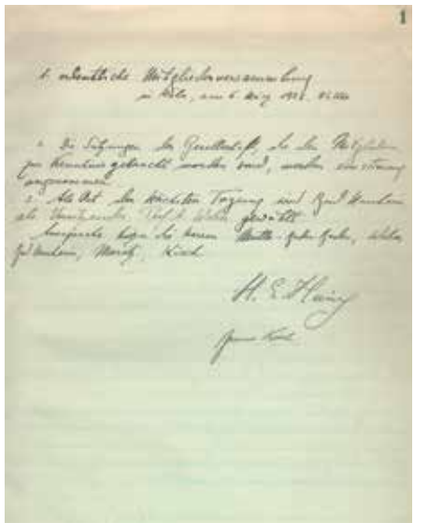
wissenschaftlich und praktisch-ärztliche Erfahrungen auf dem Gebiet des Kreislaufs und dessen Organen pflegen und fördern. Dies sollte satzungsgemäß geschehen durch eine jährlich stattfindende Tagung sowie durch die Veröffentlichung der Sammelberichte, Vorträge und Anregungen besonderer Untersuchungen auf dem Gebiet der Kreislaufforschung. Wie weitsichtig diese Ziele waren, ist daran zu erkennen, dass diese Kernaussagen in der heute gültigen Satzung noch nach 85 Jahren enthalten sind.

Der erste Kongress fand dann am 6. und 7. März 1928 in Köln statt. Aber nicht die Gründer der Gesellschaft, die Professoren Kisch oder Weber, waren die Tagungsvorsitzenden. Diese Ehre wurde dem Mentor von Bruno Kisch, Professor Heinrich Ewald Hering, Direktor des Instituts für Pathologische Physiologie der Universität zu Köln, angetragen. Das wissenschaftliche Thema dieser ersten Tagung lautete schlicht „Herz". Hier fand auch die erste ordentliche Mitgliederversammlung der Gesellschaft statt, deren erstes Protokoll im Original ganze sieben Zeilen umfasst und trotz der Wirren im II. Weltkrieg erhalten geblieben ist.

Die Gesellschaft gewann sehr schnell an Einfluss und Bedeutung. Die Mitgliederzahlen stiegen im Laufe der ersten zehn Jahren von 180 auf über 300 an, und die jährlichen Kongresse an unterschiedlichen Orten mit unterschiedlichen Themen aus dem Herz- und Kreislaufgebiet waren beachtliche Erfolge. Stets fand die Tagung unmittelbar vor der Wiesbadener Internisten-Tagung statt, man wollte also auf gar keinen Fall einen Bruch mit der Muttergesellschaft in Kauf nehmen, ein Umstand, dem die Gesellschaft im Prinzip bis heute treu geblieben ist, zumindest was die zeitliche und räumliche Nähe betrifft.

Der Vorstand der Gesellschaft bestand aus fünf Mitgliedern, wobei das amtsälteste Mitglied der 1. Vorsitzende und gleichzeitig der Tagungspräsident der jeweiligen Jahrestagung war. Er legte auch das Thema des Kongresses fest, zu dem ausschließlich Referenten zum Vortrag aufgefordert wurden. Freie Vorträge im heutigen Sinne gab es also nicht. Es wurde sehr viel Wert auf eine ausreichende und vertiefende Diskussion gelegt. Nach jeder Tagung schied das amtsälteste Mitglied, also in der Regel der 1. Vorsitzende, aus und wurde nach Wahl durch die Mitgliederversammlung durch ein neues Mitglied ersetzt. Die Position des Sekretärs übernahm in den ersten Jahren Professor Kisch selbst.

Eine schwere Zeit erlebte die Gesellschaft in den Jahren 1933 bis 1945. Nichtarische und sonst dem Reich unliebsame Mitglieder mussten unter unwürdigen Umständen die Gesellschaft verlassen, darunter auch der Gründer der Gesellschaft, Professor Bruno Kisch, wie auch Professor Franz Maximilian Groedel, Direktor der Klinik am William G. Kerckhoff-Institut in Bad Nauheim, ein Experte auf den Gebieten der EKG- und Röntgendiagnostik. Beiden gelang es jedoch mit Unterstützung von Freunden, rechtzeitig in die USA zu emigrieren. Dort hatten es die vielen aus Europa vertriebenen Ärzte aber nicht leicht, denn sie wurden von den amerikanischen Kollegen zunehmend als Konkurrenten angesehen. Der Zugang zu den Tagungen etablierter Fachgesellschaften war ihnen erschwert, wenn nicht sogar verwehrt. So gründeten die Emigranten in New York das American College of Cardiology (ACC) mit den Professoren Groedel und Kisch als Initiatoren und ersten Vorstandsmitgliedern.

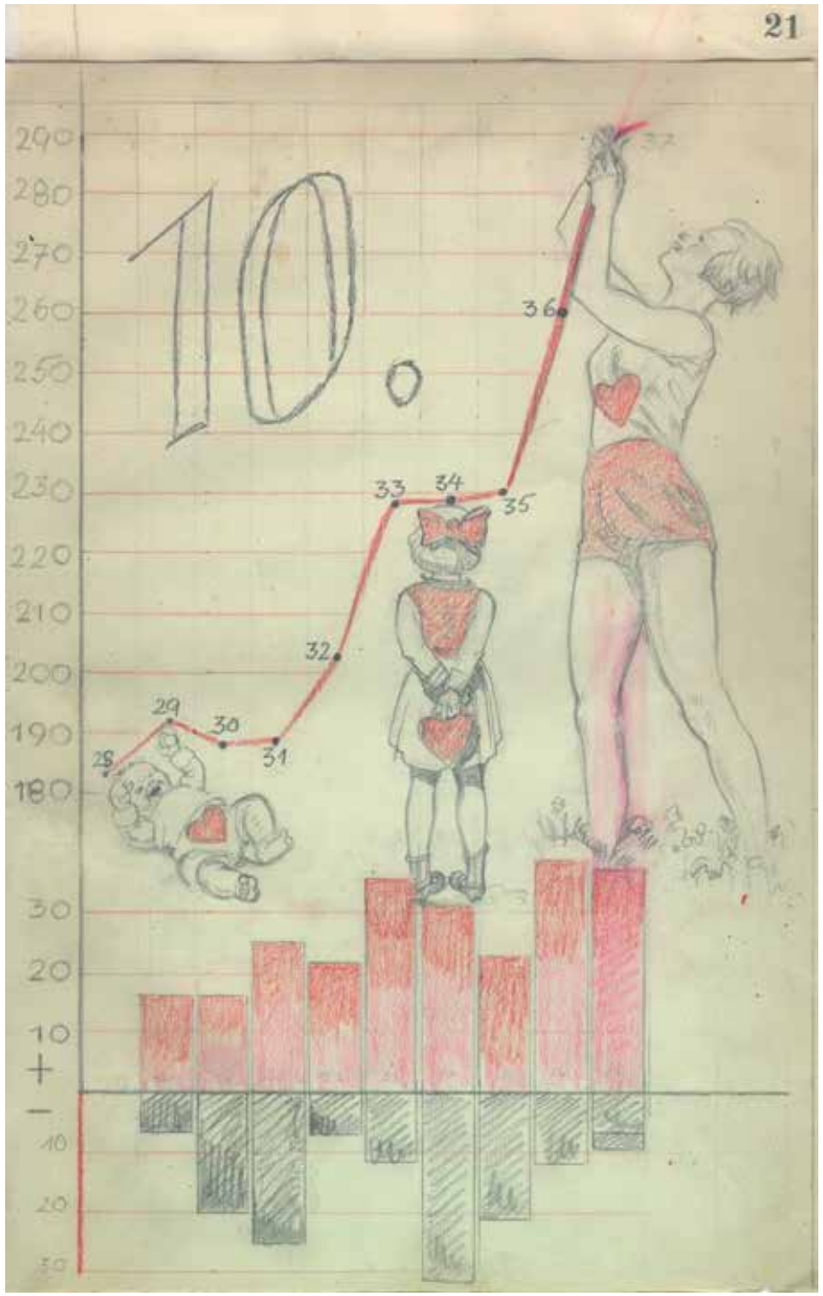


Handschriftliches Protokoll der 1. ordentlichen Mitgliederversammlung der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung anlässlich ihres ersten Kongresses am 6. März 1928 in Köln

Wie bedeutend der Anteil der Professoren Groedel und Kisch an der Gründung dieser heute hoch angesehenen wissenschaftlichen Gesellschaft war, ist daran zu erkennen, dass die Satzung des American College of Cardiology fast identisch mit der unserer Gesellschaft ist. Professor Groedel war als Tagungspräsident des ersten Kongresses des ACC gewählt, der 1951 in New York stattfinden sollte. Leider kam er unmittelbar vor der Eröffnung des Kongresses auf tragische Weise ums Leben. Alle Schmähungen, die ihm im Namen Deutschlands zugefügt waren, zurückdrängend, wurde er auf seinen Wunsch in der Familiengruft in Bad Nauheim beigesetzt. Kein geringerer als unser Gründer, Professor Bruno Kisch, sprang als sein Vertreter ein und übernahm den Vorsitz des ersten ACC-Kongresses 1951 in New York.

Bis zum Jahr 1941 fanden regelmäßig jährliche Kongresse statt, überwiegend in Bad Nauheim, aber auch an anderen Tagungsorten. Einen planmäßigen, demokratischen Wechsel im Vorstand gab es aber nicht mehr. Mit großem persönlichen Einsatz hat sich Professor Eberhard Koch, der Direktor des Physiologischen Institutes am Kerckhoff-Institut in Bad Nauheim, bemüht, die Geschicke der Gesellschaft von 1934 bis zum Kriegsende, zunächst als Sekretär, ab 1940 als Vorsitzender, zu führen, wobei er genau die zunehmende Isolierung des wissenschaftlichen Lebens unter dem Joch des Dritten Reiches erkannte.

Bereits drei Jahre nach Ende des II. Weltkrieges, im Jahr 1948, wurde die Gesellschaft mit Erlaubnis der amerikanischen Militärregierung wieder gegründet und ein Vorstand gewählt, wie er bis 1933 satzungsgemäß war. Die erste Tagung nach dem Kriege, die 15. Tagung der Gesellschaft, fand 1949 wieder in Bad Nauheim statt.



Entwicklung der Mitgliederzahlen von 1928 bis 1937

ANHANG ZU
VERHANDLUNGEN DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR KREISLAUFFORSCHUNG
BAND 15

REFERATE
DER 1943 VORBEREITETEN, ABER NICHT MEHR ABGEHALTENEN TAGUNG MIT DEM HAUPTTHEMA:

PHYSIKALISCHE BESTIMMUNG DES SCHLAGVOLUMENS

MIT 17 ABBILDUNGEN

VERLAG VON DR. DIETRICH STEINKOPFF
FRANKFURT/MAIN 1949

Titelblatt der „Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung" anlässlich der 15. Jahrestagung 1949 in Bad Nauheim mit Hinweis auf die Referate der 1943 vorbereiteten, wegen der Kriegsereignisse aber nicht mehr abgehaltenen Tagung

Die Gesellschaft war zwischenzeitlich auf über 580 Mitglieder angestiegen, davon waren 70 Mitglieder anderer Nationalität. Es wurde aber immer noch an der alten Tradition festgehalten, bei den Jahrestagungen ein Hauptthema in den Mittelpunkt der Referate zu stellen. Hinzu kamen zum Hauptthema passende, meist auf Aufforderung eingereichte Vorträge. Dabei blieb es bis in die Mitte der Achtzigerjahre des vorigen Jahrhunderts, wobei es seit 1978 zur Regel wurde, zwei Hauptthemen zu diskutieren. 1982 fand die 48. Jahrestagung letztmalig in Bad Nauheim statt. Inzwischen waren freie Vorträge, unabhängig von den Hauptthemen der Jahrestagung, erlaubt, wobei die große Zahl an Anmeldungen es bald notwendig machte, Parallelsitzungen durchzuführen – nicht ohne Widerspruch. Schließlich bedeutete dies eine Abkehr von dem bisherigen Prinzip, wonach alle Teilnehmer gemeinsam an den Vorträgen teilnehmen und diskutieren sollten. Aber der wissenschaftliche Fortschritt, das allgemeine Interesse an der Kardiologie und der Wunsch des wissenschaftlichen Nachwuchses, sich bei den Tagungen der Gesellschaft zu profilieren, führte zu größeren Teilnehmerzahlen. Schließlich reichten die Räumlichkeiten in Bad Nauheim nicht mehr aus, um alle Teilnehmer aufzunehmen und alle Vorträge durchzuführen. 1983 wurde daher als neuer Tagungsort der Rosengarten in Mannheim ausgewählt, ein Ort, dem die Gesellschaft bis heute die Treue gehalten hat.

Ende der Sechziger-/Beginn der Siebzigerjahre des vorigen Jahrhunderts trat in der Bundesrepublik Deutschland ein grundsätzlicher Wandel in der Bildungs- und Gesundheitspolitik ein, der auch gravierenden Einfluss auf unsere Fachgesellschaft hatte. Es kam nicht nur die Zeit der Gründung neuer Universitäten und neuer Fakultäten, es war auch eine neue Facharztordnung in Vorbereitung, bei der für die Innere Medizin der zunehmenden Spezialisierung Rechnung getragen werden sollte, ohne das große Fach selbst in Frage zu stellen oder gar zu zerschlagen. Auch im Hinblick auf eine sich bereits anbahnende Harmonisierung der Facharztausbildung auf europäischer Ebene gab es Handlungsbedarf. In verschiedenen europäischen Ländern waren Spezialisten für Kardiologie, Gastroenterologie usw. tätig, die nicht über die in Deutschland vorausgesetzte internistische Grundausbildung verfügten, sondern ihre „Facharztbezeichnung" in Kursen erworben hatten. Hinzu kam noch, dass der aus den USA zurückkommende Nachwuchs in entsprechende Positionen drängte. So kam es folgerichtig zur Etablierung des Fachs Kardiologie als eigenständiges Teilgebiet der Inneren Medizin mit Einrichtung von kardiologischen Lehrstühlen an den Universitäten, aber

auch kardiologischen Abteilungen an großen kommunalen Krankenhäusern. Diese Entwicklung wirkte sich nicht nur auf die Kliniken aus, sondern hatte auch Auswirkungen auf die theoretischen Institute, wo z. B. in der Physiologie neue Lehrstühle eingerichtet wurden, die zum größten Teil mit Physiologen, die sich der vegetativen Physiologie, insbesondere der Herz-Kreislauf-Physiologie gewidmet haben, besetzt wurden.

Die Stärkung der theoretischen Fächer einerseits und die Emanzipationsbestrebungen der klinischen Kardiologen andererseits führten zu Reibungen, so dass Anfang der Siebzigerjahre beinahe eine Spaltung der Gesellschaft drohte. Die Kliniker fühlten sich im Programm der Jahrestagung nicht ausreichend repräsentiert und von den dominierenden Theoretikern in ein Nischendasein verdammt. Sie verlangten neben klinisch relevanten Themen auch verstärkt Weiterbildungsinhalte, da auch die ersten niedergelassenen Kardiologen bereits tätig waren. Auf Anregung der Professoren Hans Blömer und Franz Loogen wurde daher die „Kommission für Klinische Kardiologie" gegründet, die sich speziell mit klinisch relevanten Fragestellungen befasste. Eine von Professor Martin Kaltenbach im Herbst 1974 in Frankfurt/Main geplante Koronartagung wurde kurzfristig in eine überaus erfolgreiche, klinisch orientierte Tagung umfunktioniert – der Grundstein für die zukünftigen Herbsttagungen der Gesellschaft war gelegt. Für die thematische Festlegung des Programms der Herbsttagung war sinnvollerweise die „Kommission für Klinische Kardiologie" zuständig. Diese entwickelte sich zunehmend zu einer Einrichtung, die dem Vorstand in allen klinischen Fragen zur Seite stand.
Die im Auftrag des Vorstandes erarbeiteten Leitlinien und Empfehlungen wurden nach abschließender Genehmigung durch den Vorstand veröffentlicht. Diese Kommission konnte so fest etabliert werden, dass sie auch nach der neuen, heute gültigen Satzung eine führende Rolle unter den Kommissionen spielt, sich jedoch mittlerweile „Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin" (KKK) nennt. Den neuen hochschulpolitischen, aber auch gesundheitspolitischen Entwicklungen entsprechend, schien es alsbald erforderlich, u. a. den Namen der Gesellschaft zu ändern. Seit ihrer Gründung hieß sie „Deutsche Gesellschaft für Kreislaufforschung" (DGK).
Die nun fest etablierte Kardiologie bzw. das Wort „Herz" war im Namen der Gesellschaft aber nicht vertreten, was nun angesichts der veränderten Aufgabenstellung jedoch als zwingend notwendig erschien. So wurde anlässlich einer Mitgliederversammlung im Jahre 1979 eine entsprechende Satzungsänderung vorgenommen. Von da ab hieß die Gesellschaft bis zum Jahr 1994 „Deutsche Gesellschaft für Herz- und Kreislaufforschung".

Zunehmende Bedeutung gewannen die Herbsttagungen, deren Schwerpunkt die gehobene Fortbildung war, und die in unregelmäßigen Abständen als trinationale Tagung zusammen mit der Österreichischen und Schweizerischen Kardiologischen Gesellschaft veranstaltet wurden. Die Herbsttagung fand nicht statt, wenn die Tagung der „European Society of Cardiology" (ESC) in einem deutschsprachigen Land ausgetragen wurde (z. B. 1984 in Düsseldorf, 1988 in Wien). Als die ESC Anfang der Neunzigerjahre beschloss, ihre Tagungen jährlich auszurichten, kündigten die Österreichische und Schweizerische Kardiologische Gesellschaft ihr Interesse an einer trinationalen Herbsttagung auf. Seitdem ist die

Herbsttagung ausschließlich eine Veranstaltung unserer Gesellschaft, die sich besonders durch ihren hohen Fortbildungscharakter auszeichnet. Seit der Herbsttagung 2000 werden speziell zertifizierte Kurse angeboten, an denen ein überaus großes Interesse besteht. Die Herbsttagung wurde 2015 das erste Mal unter dem Namen „DGK Herztage" veranstaltet und vereint seit 2016 fünf Tagungen – „Kardiologie Aktuell", „Deutsche Rhythmustage", „AGIK Live", die Akademiekurse und das „Basic Science Meeting" – unter ihrem Dach. Mit einer Sache hatte sich die Gesellschaft in der Vergangenheit nie befasst, und zwar mit jeder Form von standes- oder berufspolitischen Dingen. Die Gesellschaft sah sich in erster Linie als wissenschaftliche Fachgesellschaft, was sich manchmal negativ auswirkte: Als wegen der Reformmaßnahmen im Gesundheitswesen aufgrund der zunehmend eingeschränkten Ressourcen der Sachverstand von medizinischen Fachgesellschaften gefragt war, war die Gesellschaft vielen Entscheidungsträgern nicht bekannt, offenbar weil – bedingt durch ihren Namen, nämlich „Deutsche Gesellschaft für Herz- und Kreislaufforschung", und ihr bisheriges Verhalten – die Meinung vorherrschte, dass es sich um eine rein wissenschaftliche Fachgesellschaft handeln müsse.
So wurde 1989 auf der Mitgliederversammlung der 55. Frühjahrstagung in Mannheim eine Anfrage, was die Gesellschaft im Hinblick auf das zunehmende Begehren der Anästhesisten, auch die internistischen Intensivstationen in ihren Verantwortungsbereich zu stellen, zu tun gedenke, mit der Bemerkung eines Mitgliedes abgetan, dass dies eine berufspolitische Frage sei, die die Gesellschaft nicht zu interessieren habe, da wir eine rein wissenschaftliche Fachgesellschaft seien. Als dann im Zuge der Einführung von Fallpauschalen und Sonderentgelten bei Fragen zu Interventionen an den Koronargefäßen (PTCA) nicht etwa die ausführenden Kardiologen, sondern vielmehr die Herzchirurgen um Stellungnahme gebeten wurden, war die Zeit reif, die Aufgaben und Ziele der Gesellschaft auf berufs- und standespolitische Probleme bei Beibehaltung der wissenschaftlich orientierten Grundausrichtung auszudehnen.

Vom Vorstand wurde eine sechsköpfige Kommission beauftragt, mit dem Ziel, eine Satzungsänderung inklusive Namensänderung zu erarbeiten, die diesen neuen Anforderungen Rechnung tragen und gleichzeitig die Aufgabenverteilung auf eine breitere Basis stellen sollte. Diese tiefgreifende Satzungsänderung wurde 1994 in der Mitgliederversammlung der 60. Jahrestagung in Mannheim beschlossen und trat mit der Frühjahrstagung 1995 in Kraft.
Seit dieser Zeit heißt die Gesellschaft „Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.". Man mag darüber verwundert sein, dass eine Namensänderung Entscheidendes zu ändern vermag. Die vielfältigen Reaktionen zeigen jedoch, dass das Wort „Kardiologie" im Namen der Gesellschaft neben dem Zusatz „Herz- und Kreislaufforschung" der Gesellschaft in schwierigen Auseinandersetzungen mit den Entscheidungsträgern in Politik und in Standesorganisationen tatsächlich geholfen hat.

Ziel der neuen Satzung, die zwischenzeitlich mehrfach überarbeitet und angepasst wurde, ist nicht nur mehr Transparenz, sondern auch die bindende Verankerung der spezifisch wissenschaftlichen Fragestellungen, aber auch der berufs- und standespolitischen Aufgaben.
Vorteilhaft hat sich die Ämtertrennung ausgewirkt, wonach der Präsident der Ge-

sellschaft für eine Amtsdauer von zwei Jahren gewählt wird, wohingegen der Tagungspräsident, der das Programm der Jahrestagung in Mannheim vorgibt, eine Amtsdauer von einem Jahr hat. Da die Fülle der Aufgaben wie auch die Mitgliederzahlen stark gewachsen sind – die Gesellschaft hat inzwischen mehr als 10.000 Mitglieder –, war es zwingend geboten, die Organisation der Gesellschaft anzupassen, und zwar in personeller wie auch räumlicher Hinsicht. 1999 konnte die Geschäftsstelle erstmals ein eigenes Domizil in Düsseldorf beziehen. Seit 1927 hatte die Geschäftsstelle der Gesellschaft ihren Sitz in Bad Nauheim, wo der ständige Geschäftsführer gleichzeitig als Professor und Institutsdirektor tätig war und die Gesellschaft ehrenamtlich leitete. Dies änderte sich erst 2007, als die Position eines hauptamtlichen Geschäftsführers eingeführt wurde.

War der bisherige Geschäftsführer stimmberechtigtes Vorstandsmitglied, der durch die Mitgliederversammlung für eine definierte Wahlperiode gewählt wurde, wird der Geschäftsführer seither vom Vorstand, ohne Stimmrecht und zeitlich begrenzt, bestellt. Dem Vorstand der Gesellschaft gehören elf Mitglieder an: Neben dem Präsidenten, dem vorherigen Präsidenten, dem zukünftigen Präsidenten und dem Schatzmeister werden seit der Satzungsänderung im Oktober 2016 vier weitere Vorstandsmitglieder direkt durch die Mitgliederversammlung, als jeweils ein Vertreter der Mitglieder aus den Bereichen Universitätsklinik, Theorie, nicht-universitäre Klinik und Niederlassung, gewählt. Durch die Bestimmungen der Satzung sind ferner der Vorsitzende der „Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin" (KKK), der Vorsitzende der „Kommission für Experimentelle Kardiovaskuläre Medizin" (ehemals „Kommission für Experimentelle Kardiologie") (KEK) und der Vorsitzende der „Programmkommission" (ProKo) stimmberechtigte Vorstandsmitglieder.

Vom Vorstand bestellt sind der Geschäftsführer, der Sekretär und der Pressesprecher. Neben ihnen nehmen ebenfalls regelmäßig die Vorsitzenden der „Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte" (ALKK), des „Bundesverbandes niedergelassener Kardiologen" (BNK), der "Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie" (DGTHG), der „Deutschen Gesellschaft

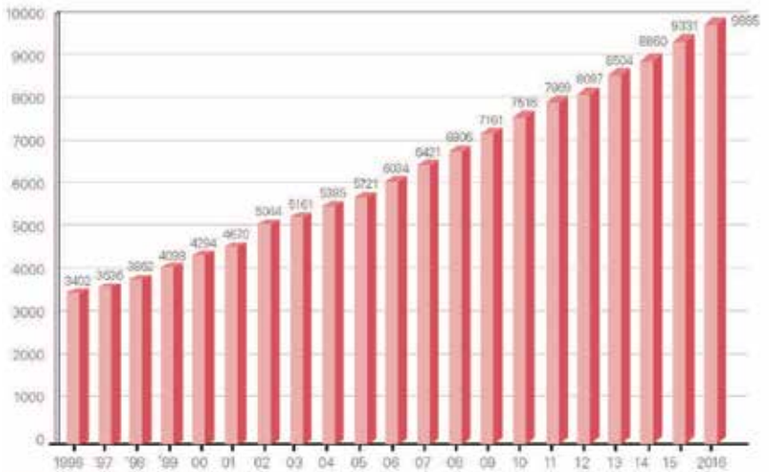
Grafenberger Allee 100 in Düsseldorf, Dienststelle der Gesellschaft

Der Vorstand der DGK inklusive nicht stimmberechtigter Gäste im Mai 2017
Hintere Reihe v. l. n. r.: Prof. Dr. Ali El-Armouche, Julia Gerszke (LL. M., Syndikusanwältin), Prof. Dr. Christian W. Hamm, Prof. Dr. Albrecht Elsässer, Prof. Dr. Achim Schmalz, Dipl.-Math. Konstantinos Papoutsis (Geschäftsführer), Dr. Karin Rybak, Prof. Dr. Hugo A. Katus, Prof. Dr. Nikolaus Marx, Prof. Dr. Lars Siegfried Meier, Prof. Dr. Karl Werdan
Vordere Reihe v. l. n. r.: Prof. Dr. Norbert Frey, Prof. Dr. Andreas M. Zeiher, Prof. Dr. Eckart Fleck, Prof. Dr. Steffen Massberg, Prof. Dr. Ralf P. Brandes, Prof. Dr. Hans Martin Hoffmeister, Gudrun Krug (Assistentin der Geschäftsführung)

für Pädiatrische Kardiologie" (DGPK) und der „Deutschen Herzstiftung" (DHS) an den Vorstandssitzungen ohne Stimmrecht teil. Die vom Vorstand eingerichteten Kommissionen, Sektionen, Projekt- und Arbeitsgruppen sowie Arbeitsgemeinschaften erarbeiten Lösungen und Empfehlungen spezieller Teilbereiche und Themen und unterbreiten diese dem Vorstand zur Beratung. Die „Kommission für die Wahlvorschläge" bereitet die Nominierung von Kandidaten für die Ämter, die durch Wahl in der Mitgliederversammlung besetzt werden sollen, vor.

Die KKK befasst sich mit allen Fragen der klinischen kardiovaskulären Medizin in Klinik und Praxis, wie etwa der Erarbeitung von Leitlinien und Empfehlungen oder Fragen zu Strukturmaßnahmen in kardiologischer Abteilungen.

Die KEK vertritt die Belange der Grundlagen- und klinisch-theoretischen Herz-Kreislaufforschung. Die Aufgabe der ProKo ist die Mitgestaltung der Jahrestagung und der Herztage und die Beratung der Tagungspräsidenten. Die Kommission für Wissenschaftliche Qualität berät den Vorstand in Fragen guter wissenschaftlicher Praxis und Selbstkontrolle in der Wissenschaft. Um die Belange der kardiovaskulären Medizin im Zusammenwirken mit den gesundheitspolitischen Institutionen zu vertreten, wurden folgende Gremien eingerichtet, deren Vorsitzende ohne Stimmrecht an den Vorstandssitzungen teilnehmen: die Akademie für Aus-, Weiter- und Fortbildung, der ständige Ausschuss „Qualität/Leistungsbewertung in der Kardiologie" mit seinen vier Ausrichtungen und der ständige Ausschuss „Kardiologische Versorgung".



Entwicklung der Mitgliederzahlen von 1996 bis 2016

Jahrestagung

8.761 Teilnehmer
1.159 Angenommene Abstracts
190 Vortragssitzungen
115 Postersitzungen
60 Symposien
2 Live Cases
2 Live-in-the-Box

Herztage

2.389 Teilnehmer
260 Angenommene Abstracts
91 Vortragssitzungen
44 Postersitzungen
20 Symposien
5 Live Cases
6 Live-in-the-Box
1 Live Simulation

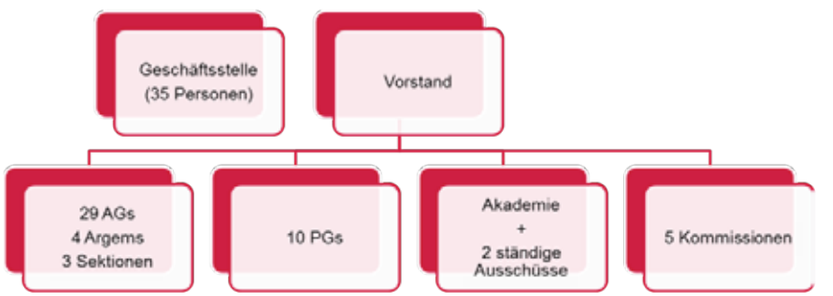
Jährliche Kongresse der Gesellschaft (Stand 2016)

Die Projektgruppen beschäftigen sich mit langfristig wichtigen Themenbereichen wie der Prävention, der Öffentlichkeitsarbeit, der Geschichte, der Ethik und der Familie in der Kardiologie. Die Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit speziellen wissenschaftlichen Fragen auf vielen Teilgebieten der Kardiologie und ihren Nachbardisziplinen. Sie beraten den Vorstand und die Kommissionen mit ihrer Fachkompetenz und bereiten Entscheidungshilfen vor.

In den Sektionen haben sich das Assistenz- und Pflegepersonal, der kardiologische Nachwuchs und die deutsche Abteilung des „American College of Cardiology" organisiert. Die Arbeitsgemeinschaften stellen die wichtigste Schnittstelle bei der Vernetzung mit anderen Fachgesellschaften dar.

Eingerichtet sind die Arbeitsgemeinschaften (Argem) „Herz – Hirn" mit der „Deutschen Schlaganfallgesellschaft", die Argem „Pulmonale Hypertonie" mit der „Deutschen Gesellschaft für Pneumologie" und der „Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie", die Argem „Herz – Hormone – Diabetes" mit der „Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie" und der „Deutschen Diabetes Gesellschaft" und die Argem „Herz – Niere" mit der „Deutschen Gesellschaft für Nephrologie".

Die DGK sieht es als eine ihrer wichtigsten Aufgaben an, die Forschung auf dem Gebiet der kardiovaskulären Medizin zu fördern und zu unterstützen, hierbei steht vor allen Dingen die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses im Vordergrund. Daher würdigt die DGK wissenschaftliche Leistungen mit Forschungspreisen und fördert mit Stipendien die Durchführung neuer wissenschaftlicher Projekte mit einem Gesamtvolumen von ca. 770.000 EUR pro Jahr.



Organisation der DGK – Herz- und Kreislaufforschung e. V.

Stipendiatin Dr. Constanze Schmidt und Volker Lapp

Ursula Ida Lapp mit den Preisträgern des Oskar-Lapp-Forschungspreises und des Oskar-Lapp-Forschungsstipendiums anlässlich der 78. Jahrestagung der Gesellschaft im April 2012 in Mannheim. Von links: Prof. Dr. Anton Both, Stuttgart, Oskar-Lapp-Kuratorium, Prof. Dr. Ellen Hoffmann, München, Tagungspräsidentin 2012, Volker Lapp, Stuttgart, Oskar-Lapp-Kuratorium, Dr. Christian Besler, Zürich, Preisträger des Oskar-Lapp-Forschungspreises 2012, Ursula Ida Lapp, Stuttgart, Prof. Georg Ertl, Würzburg, Präsident der DGK und Dr. Gilbert Weidinger, Dresden, Preisträger des Oskar-Lapp-Forschungsstipendiums 2012

v. l. n. r. Prof. Dr. Thomas Nordt, Prof. Dr. Hugo A. Katus, Prof. Dr. Martin Borggrefe, Frau Ursula Ida Lapp, Prof. Dr. Konstantinos Stellos (Träger des Oskar-Lapp-Forschungspreises 2017), Alexander Lapp

Ursula Ida Lapp und Sohn Volker Lapp überreichten dem Preisträger Dr. Jörg-Detlef Drenckhahn (Träger des Oskar-Lapp-Forschungspreises 2007) Blumen. Rechts Prof. Dr. A. Both.

Frau Ursula Ida Lapp hat es sich in all den Jahren nicht nehmen lassen – von der ersten Preisauslobung 1993 bis heute – an allen Preisverleihungen, meist in Begleitung ihrer Söhne oder Enkelsöhne, teilzunehmen.

Über 50 Preisträger sind bisher ausgezeichnet worden, die sich in diesem Band mit ihrer Vita vorstellen und über die Bedeutung ihrer mit dem Oskar-Lapp-Forschungspreis ausgezeichneten Arbeiten für die Weiterentwicklung der Kardiologie und ihres derzeitigen Forschungsschwerpunktes referieren. Fast alle sind der Kardiologie treu geblieben, ein Beweis, welche Motivation von solchen Auszeichnungen ausgehen kann.
Dieses Ziel der Förderung der Wissenschaft und des wissenschaftlichen Nachwuchses verfolgt auch das Oskar-Lapp-Forschungsstipendium, das – mit 20.000 Euro dotiert – erstmalig anlässlich der 78. Jahrestagung der Gesellschaft am 12. April 2012 in Mannheim verliehen wurde. Preisträger war Dr. Gilbert Weidinger, Dresden.

Damit ist die Oskar-Lapp-Stiftung mit der Auslobung des Oskar-Lapp-Forschungspreises und des Oskar-Lapp-Forschungsstipendiums der bedeutendste Stifter für den wissenschaftlichen Nachwuchs, und die Gesellschaft ist stolz darauf, die Oskar-Lapp-Stiftung an ihrer Seite zu haben. Sie wünscht sich für die Zukunft eine weitere Vertiefung der Beziehungen.

Die Aufarbeitung der Geschichte der DGK ist ein Stück Zeitgeschichte

Bei der Jahrestagung 2017 in Mannheim stand neben den wissenschaftlichen und klinischen Beiträgen auch das medizinhistorische Thema der Geschichte der Fachgesellschaft im Nationalsozialismus 1933 bis 1945 auf dem Programm – ein Stück wichtiger Zeitgeschichte, wie sich herausstellen sollte. Im Gefolge des Beispiels anderer Fachgesellschaften wie etwa der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin konnte ein Forschungsprojekt vorgestellt werden, bei dem – nach Vorarbeiten von Prof. Dr. Gunther Arnold – Licht in die eigene Geschichte in dieser dunklen Zeit gebracht wurde. Mehrere Jahre hatte Dr. Timo Baumann vom medizinhistorischen Institut in Düsseldorf im Auftrag der DGK bis dahin noch unbekanntes Archivmaterial ausgewertet, um in einer Buchveröffentlichung (Die Deutsche Gesellschaft für Kreislaufforschung im Nationalsozialismus 1933-1945, 1. Auflage, Springer, Heidelberg 2017) den Spuren der Kreislaufforscher der NS-Zeit zu folgen.
Als Ehrengast bei der Vorstellung dieser Arbeit war der Präsident des Zentralrats der Juden, Dr. Josef Schuster, im April 2017 nach Mannheim zum Kardiologenkongress gekommen. Er dankte der DGK, dass sie sich dieser Aufgabe gestellt hatte, „wenn auch viel zu spät", da inzwischen keine Zeitzeugen mehr lebten.

Jüdische Ärzte wurden verfolgt

Die Zeit des Nationalsozialismus war – gemäß den Ausführungen von T. Baumann – für die Fachgesellschaft von gewaltigen Zäsuren geprägt, die Anpassung und eine organisatorische und personelle Gleichschaltung 1933/34 im Sinne der NS-Ideologie bedeuteten. Die jüdischen Gesellschaftsmitglieder der Gründergeneration wurden verfolgt oder sahen angesichts der Nachstellungen und Berufsverbote nur den Weg der Auswanderung. Damit verlor die Gesellschaft ihre fähigsten Köpfe.
Wie dem Buch zu entnehmen ist, hatte der NS-Staat versucht, alle Schlupflöcher für die Berufsausübung von Klinikern und Wissenschaftlern zu schließen, die nicht unter das Reichsbürgergesetz fielen. Diese Diskriminierung führte am 23. Dezember 1935 dazu, dass den nicht „deutschblütigen" Professoren und Dozenten an wissenschaftlichen Hochschulen die Lehrbefugnis entzogen wurde. Jüdische leitende Ärzte mussten mit dem 31. März 1936 aus ihrer Stellung ausscheiden.

Die Herz-Kreislauf-Forschung wurde ideologisch verzweckt

Auch inhaltlich kam es zu einer Umorientierung der wissenschaftlichen Arbeit in der Herz-Kreislauf-Forschung, wobei die staatlich angeordnete „Kriegswichtigkeit" als Richtschnur im Dienste der NS-Ideologie und gleichzeitig als einzige finanzielle Überlebensgarantie für diejenigen, die sich anpassten, funktionierte. Die Kreislaufforschung wurde dadurch vorübergehend zur Plattform für wehr- und luftfahrtmedizinische Netzwerke. Unter den 200 Gesell-

Dr. Josef Schuster (links) bei der Vorstellung der Studie von Dr. Timo Baumann. Im Hintergrund: Prof. Dr. Gunther Arnold und Prof. Dr. Georg Ertl

schaftsmitgliedern des Jahres 1927 waren die meisten noch an Forschung und Wissenschaft interessiert, die sich um Themen wie das „Elektrokardiogramm", das „Erkennen von Herztönen" oder die „Arrhythmia absoluta" drehten. In der zweiten Hälfte der 30er Jahre gerieten diese Kernthemen in den Hintergrund und Versorgungsaspekte wie „Volksgesundheit" und die „Bekämpfung der Kreislaufstörungen" wurden als Ziele der Gesellschaft neu in die Satzung aufgenommen. Mit den fast 100 neuen Mitglieder, die im Jahr 1938 zur Gesellschaft hinzukamen, usurpierten kriegswichtige Themen die Veranstaltungen der Fachgesellschaft. Als Themenschwerpunkt galten die Flugmedizin und die Wehrforschung, was auch an den gestellten DFG-Forschungsanträgen deutlich wurde.

Welches Schicksal der jüdische DGK-Gründer Bruno Kisch erlitt

Einzelschicksale – wie das des Gründers Bruno Kisch – und das der Mitglieder, die Widerstand leisteten, stellt das neue Buch vor. Bruno Kisch beabsichtigte Anfang 1938, Deutschland zu verlassen, und schrieb im Juni an eine Treuhand- und Transferstelle in Tel Aviv, er habe die Absicht, „so bald als möglich nach Palästina auszuwandern". Dies wurde seitens der deutschen Behörden mit finanziellen Repressalien verhindert. Kisch half es nicht, dass er in einem Schreiben an das Wissenschaftsministerium auf seine fünf Auszeichnungen „für tapferes Verhalten vor dem Feinde" als Freiwilliger im Ersten Weltkrieg hinwies, wie er in seinen Memoiren schreibt. So blieb eine Auswanderung in die USA die einzige Chance, dem drohenden Unheil in Deutschland zu entkommen. Zusammen mit weiteren zehn Mitgliedern der Gesellschaft für Kreislaufforschung findet sich in seiner Karteikarte der Kassenärztlichen Vereinigung bereits am 30.9.1938 der Stempel „Bestallung erloschen". An eine weitere Berufsausübung in Deutschland war nicht mehr zu denken. Erfolg hatte schließlich das Bemühen des bereits emigrierten Franz Groedel, ebenfalls Gründungsmitglied der DGK, der in einem Brief an John F. Fulton, Physiologe an der Yale-Universität in New Haven, Connecticut, schrieb (eine Durchschrift davon ist erhalten): Kisch „was the leading man who organized the German Heart Association and who developed the German Heart Journal to the highest degree of scientific standards." (vgl. S. 118). Mit der erfolgreichen Übersiedlung begann Bruno Kischs zweite akademische Karriere in den USA, wo er an der Gründung des ACC beteiligt war. Als er nach dem Krieg im Jahr 1955 zu einer Tagung in Bad Nauheim nach Deutschland zurückkehrte, merkte er an, dass ihm diese Reise schwergefallen sei. Trotzdem präsentierte er in Deutschland den wieder aktiven ehemaligen Kollegen seine Forschungen mit dem Elektronenmikroskop, das er in den USA kennengelernt hatte. Insgesamt listet das Buch 36 Emigranten unter den Mitgliedern der DGK aus der Zeit der Verfolgung unter der nationalsozialistischen Gewaltherrschaft auf.

Andere Ärzte und Wissenschaftler aus der DGK, die verfolgt wurden

Weitere Gesellschaftsmitglieder bezahlten die NS-Verfolgung mit ihrem Leben:
Im Konzentrationslager Theresienstadt starb Hugo Přibram, der an der Universität Prag eine Professur innehatte. Er hatte sich mit Nierenerkrankungen und deren Auswirkungen auf Stoffwechselerkrankungen befasst und wurde 1930 Mitglied der Fachgesellschaft. Am 20. November 1942 wurde er von Prag nach Theresienstadt deportiert und starb dort am 19. Mai 1943. Přibram war im Mitgliederverzeichnis von 1941 aufgeführt und kann zum Zeitpunkt seines Todes als aktives Mitglied gelten, kommentiert Historiker Baumann.

Ein weiteres Mitglied der Fachgesellschaft, Walerjan Spychala, war niedergelassener Arzt in Posen und wurde im Januar 1943 von der Gestapo festgenommen. Er gehörte zur Widerstandsorganisation „Verband für den bewaffneten Kampf" in Polen, das nach dem 1. September 1939 von Deutschland besetzt worden war. Er starb am 6. November 1943 infolge von Verhören durch die Gestapo in der alten Posener Stadtbefestigung, die als Gefängnis genutzt wurde. Die Sterbeurkunde nennt als Todesursache „Herzversagen". Seine gesamte Familie wurde festgenommen. Die Todesumstände der Familienmitglieder sind in der Monografie erläutert (S. 126).

Die Schicksale einiger weiterer Mitglieder der Fachgesellschaft, die zur NS-Zeit ermordet wurden oder unter nicht geklärten Umständen starben, konnte Baumann ebenfalls nachzeichnen:
Im Widerstand aktiv waren Prof. Dr. Georg Groscurth (Mitglied von 1930 – 1932), der sich als Wissenschaftler mit Zellatmung und roten Blutkörperchen befasste. Für die jüdische Bekannte einer Patientin ließ er Pässe von einem Fälscher herstellen. Vom Volksgerichtshof unter Vorsitz von Roland Freisler wurde er am 16. Dezember 1943 zum Tode verurteilt und am 8. Mai 1944 im Zuchthaus Brandenburg hingerichtet. Prof. Dr. Ernst Neiser, Direktor des Städtischen Krankenhauses in Stettin, starb infolge eines Selbstmordversuchs im jüdischen Krankenhaus in Berlin, vier Tage nachdem ihm ein Schreiben mit dem Datum seines Abtransports nach Theresienstadt zugestellt worden war.

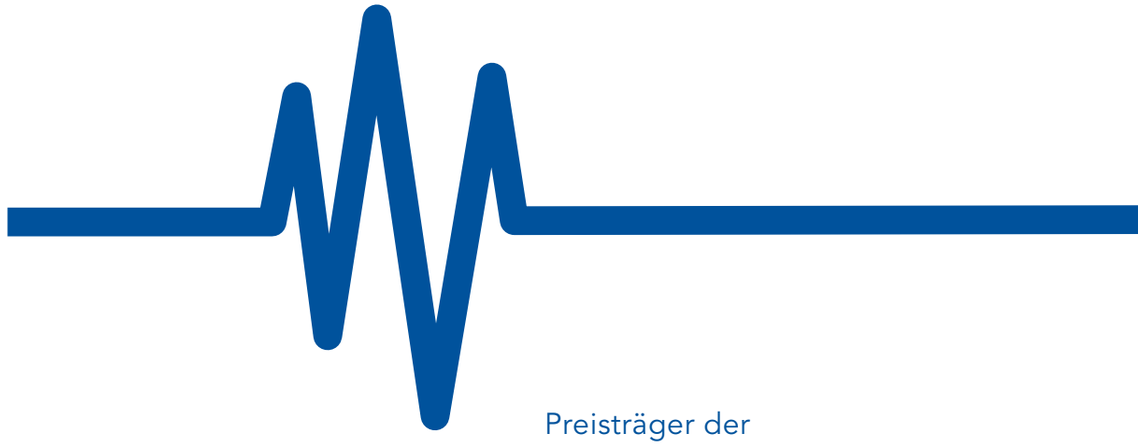
Dr. Selmar Harry Falkenstein, geboren 1895 in Köln, wurde 1942 „Richtung Osten" deportiert. Er war Mitglied der Gesellschaft von 1934 bis 1941. An der Hohen Pforte 15 in Köln erinnert ein „Stolperstein" an ihn.

Ins NS-System verstrickte DGK-Mitglieder und die Nachkriegszeit

Doch beleuchtet die Geschichte der Verfolgten und Widerstandskämpfer nur einen Teil der Geschichte der Fachgesellschaft. Auch im Umfeld der verbrecherischen Humanversuche im Konzentrationslager Dachau tauchen Namen von DGK-Mitgliedern auf. „Allerdings nur einer, Ernst Holzlöhner, war – in seiner Funktion als Luftwaffenarzt – beteiligt" (S. 199). Holzlöhner war Professor am Physiologischen Institut der Universität Kiel. Untersucht wurden in dessen Unterkühlungsversuchen die Überlebensbedingungen von notgewasserten Piloten unter Inkaufnahme des Todes der Probanden. Die Auswahl als Versuchsperson für diese Prozeduren kam einem Todesurteil gleich.

Trotz Verstrickung und Belastung aus der NS-Zeit gingen aus der Gruppe derjenigen, die das Regime unterstützt, toleriert oder aktiv daran mitgewirkt hatten, in den Nachkriegsjahren auch spätere Amts- und Preisträger der Gesellschaft hervor. Aufgrund von früheren Publikationen musste die Fachgesellschaft sogar zu dem Mittel greifen, dass ein verliehener Preis und die damit verbundene Ehrung wieder aberkannt wurden. Eine Bewertung erfolgte auch hier auf individuell-biografischer Ebene. Analog zur zivilen Gesellschaft blendete die kardiologische Fachgesellschaft in den ersten Jahren nach 1945 ihre Geschichte weitgehend aus, beschreibt Timo Baumann die Situation nach Gründung der Bundesrepublik.

Insgesamt ist die nun erfolgte Aufarbeitung mit historisch-kritischer Methode aus noch vorhandenem Archivmaterial eine Erhellung der Geschichte der Fachgesellschaft. Es wird deutlich, wie auch sie sich nicht den Strömungen der Zeit entziehen konnte und in ein System von Ungerechtigkeit eingebunden wurde, ohne ausreichend Kräfte entwickeln zu können, ihre Wissenschaft von Ideologie und Machtmissbrauch freihalten zu können. Sogar ihre Gründer hat sie in diesem wenig reflektierten Prozess in der NS-Zeit dem Zeitgeist geopfert und verstoßen – bei aller menschlichen Anteilnahme, die einzelne Kollegen den Betroffenen oder Opfern gegenüber aufzubringen vermochten.



Preisträger der Oskar-Lapp-Forschungspreise 1993 bis 2017

Preisträger der Oskar-Lapp-Forschungsstipendien 2012 bis 2017

Warum bestimmte Gene besonders zum Zuge kommen – Promotoren im transgenen Tiermodell nachgewiesen

Prof. Dr. med. Wolfgang-Michael Franz

Hintergrund
Seit 1989 beschäftigt sich die molekularbiologische Arbeitsgruppe des Preisträgers mit den genetischen Grundlagen von Herzkrankheiten. So konnten gewebespezifische Moleküle, sogenannte Promotoren, charakterisiert werden, die dazu führen, dass bestimmte Gene in Tiermodellen besonders zum Zuge kommen.

Thema
Analysis of tissue-specific gene delivery by recombinant adenoviruses containing cardiac-specific promoters

Methode
Es konnte das Herzmuskel-spezifische Expressionsmuster des 2,1 kb (kb, Kilobase = 1000 Nukleotide) großen Myosin-Leichtketten-Promotors (MLC2v-Promotor) im transgenen Tiermodell nachgewiesen werden. Der MLC2v-Promotor wurde bisher für die erfolgreiche Erstellung von fünf transgenen Tiermodellen verwendet.

Ergebnis
Im Rahmen der Charakterisierung von Patienten mit familiärer dilatativer Kardiomyopathie (DCM), einer angeborenen Herzschwäche, wurde eine Familie mit X-chromosomaler DCM mit einer neuen Mutation im Dystrophin-Gen identifiziert. Diese Mutation zeichnete sich dadurch aus, dass Sarkoglykane in die Membran von Herzmuskelzellen eingelagert werden, jedoch nicht bei Skelettmuskelzellen. Dies führte klinisch zur primären Herzmuskelschwäche.

Publikation
Franz WM, Katus HA et al. Analysis of tissue-specific gene delivery by recombinant adenoviruses containing cardiac-specific promoters. Cardiovasc Res. 1997; 35:560 – 566

Über den Preisträger
Geboren 1959 in München

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Abteilung für Kardiologie, Deutsches Herzzentrum München, Universitätsklinikum Heidelberg

Derzeitige Tätigkeit
Peter Osypka Herzzentrum, Kliniken Dr. Müller, Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin

Kommt es nach mehreren Infarkten zu einer Störung im aktiv verbliebenen Herzgewebe?

Prof. Dr. med. Stefan Neubauer

Hintergrund
Verschiedene Substanzen im Herzen geben Hinweise auf eine Unterversorgung des Herzmuskels mit Nährstoffen. Sie liefern Hinweise auf die Sauerstoffversorgung oder den Energiestoffwechsel der Muskelzelle.

Thema
Ist der Energiehaushalt im intakt verbliebenen Herzmuskel gestört, wenn das restliche Herzmuskelgewebe durch mehrere Infarkte bereits geschädigt ist?

Methode
Im Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass die Fähigkeit der durch Infarkte geschädigten Herzen reduziert ist, angemessen auf metabolischen Stress, etwa durch Sauerstoffmangel, zu reagieren.

Ergebnis
Es kommt unter anderem durch die Verminderung der Aktivitäten wichtiger Enzyme zu einer verminderten Reaktion.

Schlussfolgerung
Es kommt zu einer Störung des Energiehaushaltes im intakt verbliebenen Herzmuskel. Auch intaktes Gewebe zeigt eine verminderte Pumpleistung.

Publikation
Neubauer S., The failing heart – an engine out of fuel. N Engl J Med. 2007; 356(11): 1140-51.

Kommentar
Die preisgekrönte Arbeit beschäftigte sich mit der Untersuchung dieser Frage. Klinische Beobachtungen hatten Hinweise ergeben, dass auch das intakte Gewebe eine verminderte Pumpleistung zeigt.

Über den Preisträger
Geboren 1959 in Bamberg

Derzeitige Tätigkeit
Medizinische Universitätsklinik Würzburg
Head of the Division of Cardiovascular Medicin, Radcliffe, University of Oxford, Großbritannien

Wie Blutgerinnsel verhindert werden können – Mechanismus der GP-Blocker auf Thrombozyten entschlüsselt

Prof. Dr. med. Karlheinz Peter

Hintergrund
Eine der Errungenschaften in der Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems sind die Glykoprotein-Blocker, die sich gegen ein bestimmtes Molekül (Glykoprotein, GP) auf den Blutplättchen (Thrombozyten) richten und eine Thrombose verhindern können, unabhängig von ihrem Auslöser.

Thema
Mechanismen der GP-Adhäsionsmoleküle auf Thrombozyten und auf Leukozyten (weißen Blutzellen).

Methoden
Molekularbiologische Methoden zur Herstellung von Einzelkettenantikörpern, die den GP IIb/IIIa-Rezeptor blockieren können.

Ergebnis
Aufgrund der molekularbiologischen Funktionsanalyse des GP IIb/IIIa-Rezeptors konnte in der Arbeit ein wesentlicher Nachteil der bisher in der Klinik eingesetzten GP IIb/IIIa-Blocker erstmals nachgewiesen werden, nämlich der intrinsisch aktivierende Effekt dieser Substanzgruppe. Dieser Effekt verhindert möglicherweise den Einsatz der bisher entwickelten GP IIb/IIIa-Blocker als einnehmbare Medikamente.

Schlussfolgerung
Basierend auf diesen Forschungsergebnissen werden nun neue alternative GP IIb/IIIa-Blocker ohne intrinsisch aktivierenden Effekt entwickelt.

Publikation
Thrombosis Research, Sept. 30, 2001, Volume 103, Supplement 1, Pages S21–S27

Kommentar
Was 1994 noch reines Thema der Grundlagenforschung war, ist heute in der Kardiologie durch die Verfügbarkeit bestimmter Medikamente, der GP IIb/IIIa Blocker, von zentraler Bedeutung.

Über den Preisträger
Geboren 1961 in Freiburg im Breisgau

Derzeitige Tätigkeit:
Senior Interventional Cardiologist, Monash University, Alfred Hospital, Melbourne, Australia
Head of Dep. of Atherothrombosis and Vascular Biology Baker IDI Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Australia

Wenn Blutgefäße sich erholen – zwei neue Rezeptormoleküle vermitteln das Gefäßwachstum

Prof. Dr. med. Johannes Waltenberger

Hintergrund
Das Gefäßsystem ist grundsätzlich in der Lage, sich zu regenerieren. Diese Regeneration geht überwiegend von der Innenschicht der Gefäße, den Endothelzellen, aus und kann sowohl im Aussprossen neuer Blutgefäße (Angiogenese) als auch im Dickenwachstum bereits angelegter Gefäße (Wachstum präformierter Kollateralen oder „Arteriogenese") bestehen: Die Identifikation neuer Strukturen auf der Oberfläche des Endothels, sogenannter Rezeptoren, war die Voraussetzung für die therapeutische Stimulation des Gefäßwachstums.

Thema
Molekulare Schlüsselstrukturen zur Vermittlung des Gefäßwachstums: die beiden VEGF-Rezeptoren Flt-1 und KDR

Methoden
Therapeutische Stimulation des Gefäßwachstums. Screening zur Suche neuer Rezeptor-Tyrosin-Kinase-Rezeptoren. Klonierung der Rezeptor-Gene. Molekulare Charakterisierung der spezifischen Funktion der Endothel-ständigen Rezeptoren in Bezug auf Wachstum und auf gerichtete Migration (Chemotaxis) von Endothelzellen.

Ergebnis
Es wurden zwei neu identifizierte Rezeptoren beschrieben und deren molekulare und funktionelle Charakteristiken miteinander verglichen. Beide Rezeptoren können durch den Gefäßwachstumsfaktor VEGF aktiviert werden. Der VEGF-Rezeptor-2 (KDR) vermittelt zahlreiche Effekte im Endothel und trägt ganz wesentlich zur Regeneration (Proliferation und Migration) bei. Diese Signale werden über erstmalig beschriebene Signalkaskaden von Phosphorylierungs-Prozessen vermittelt. Der VEGF-Rezeptor-1 (Flt-1), der außer im Endothel auch auf zirkulierenden Monozyten exprimiert wird, war nur auffallend schwach aktivierbar und vermittelte keine starken direkten Effekte. Diese Modellvorstellung ist auch heute noch gültig und konnte weltweit von zahlreichen Arbeitsgruppen bestätigt werden.

Schlussfolgerung
1. Die therapeutische Anwendung von VEGF bei Durchblutungsstörungen kann zu einem Wachstum von Kapillaren und zu einem Wachstum von Kollateralen führen. Viele klinische Studien wurden begonnen, um dieses Konzept zu überprüfen.

2. Die Applikation von VEGF kann nach Angioplastie (PTCA) der verschlossenen Herzkranzgefäße zu einer beschleunigten Reendothelialisierung und damit zur Verhinderung eines erneuten Verschlusses führen. Auch dieses Konzept befindet sich in der klinischen Erprobung.

Publikation
Waltenberger, J; Claessonwelsh, L; Siegbahn, A; et al. Different Signal-Transduction Properties of KDA and Flt1, 2 Receptors for Vascular Endothelial Growth-Factor. Journal of Biological Chemistry. Volume: 269, Issue: 43, Pages: 26988-26995. Published: Oct 28, 1994)

Über den Preisträger
Geboren 1962 in Osterburken

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Abteilung Innere Medizin II (Kardiologie, Nephrologie, Angiologie, Pulmologie) am Universitätsklinikum Ulm

Derzeitige Tätigkeit
Leitung der Abteilung Innere Medizin für Kardiologie und Angiologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Warum leitet das Herz elektrische Impulse weiter? G-Proteine spielen eine maßgebliche Rolle für die Erregungsausbreitung.

Prof. Dr. med. Ulrich Laufs | Prof. Dr. med. Joachim Weil

Hintergrund
Welche molekularen Mechanismen liegen der Ausbreitung des elektrischen Impulses im Herzen zugrunde?

Methode
Mittels der in-situ-Hybridisierungstechnik konnte die Boten-RNA der hemmenden (inhibitorischen) G-Proteine an histologischen Präparaten des myokardialen Reizleitungssystems sowohl von Versuchstieren als auch des Menschen nachgewiesen werden.

Ergebnis
Es konnte erstmals gezeigt werden, dass eine bestimmte Gruppe von intrazellulären Signaltransduktions-Molekülen im spezifischen Reizleitungssystem des Herzens verstärkt gebildet wird. Diese sogenannten G-Proteine sind im Wesentlichen für die Impulsweiterleitung von extrazellulären Botenstoffen (etwa des vegetativen Nervensystems) ursächlich.

Schlussfolgerung
G-Proteine sind entscheidend an der Impulsweiterleitung innerhalb des Herzens beteiligt. Nachfolgende Experimente haben den Schluss nahegelegt, dass gerade die inhibitorischen G-Proteine eine wichtige Gruppe von intrazellulären Molekülen darstellen, die das Herz vor Rhythmusstörungen schützen können.

Kommentar
Diese Erkenntnisse können die Entwicklung von Pharmaka befördern, die zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingesetzt werden.

Publikation
Eschenhagen T, Weil J (1998), Molecular reasons of heart failure. In: Textbook of Molecular Medicine, Chapter 3, Cardiovascular Diseases. Editors: Ganten D. und Ruckepaul K. S. 147-224., Springer Verlag

Ulrich Laufs et al. Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK, Langfassung https://repository.publisso.de/resource/frl:5826437-1/data

Über den Preisträger
Prof. Dr. Ulrich Laufs, geboren 1969 in Göttingen

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Arzt im Praktikum, Med. Klinik III der Universität zu Köln
Später: Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Derzeitige Tätigkeit
Leitung der universitären Kardiologie am Universitätsklinikum Leipzig

Über den Preisträger
Prof. Dr. med. Joachim Weil, geboren 1963 in Eltville

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Hamburg
DFG-Stipendium Insitut für Pharmakologie Universität Hamburg

Derzeitige Tätigkeit
Facharzt für Innere Medizin, Kardiologie und Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie, Sana Kliniken Lübeck

Was passiert nach dem Gentransfer ins Herz? Hypertrophie-Gene werden gewebsspezifisch reguliert.

Prof. Dr. med. Rüdiger von Harsdorf

Hintergrund
Es ist nicht bekannt, ob die Expression von Genen, die direkt in den Herzmuskel injiziert werden, gewebsspezifisch reguliert wird. Die Aktivierung von Genen in Krankheitsprozessen wird ebenfalls über regulatorische Gensequenzen gesteuert.

Methode
Durch eine gezielte Auswahl und mögliche Veränderung der regulatorischen Sequenz eines Gens lässt sich die Art der Expression in einem Gewebe manipulieren. Dies ermöglicht eine organspezifische Gentherapie mit räumlich und zeitlich kontrollierter Expression eines Gens.

Thema
Gene injection into canine myocardium as a useful model for studying gene expression in the heart of large mammals.

Ergebnis
Es wurde gezeigt, welche regulatorischen Genelemente für die Aktivierung eines Genes ursächlich sind, das bei dem krankhaften Wachstum des Herzmuskels aktiviert wird.

Schlussfolgerung
Die Identifizierung entsprechender regulatorischer Gensequenzen ermöglicht die Charakterisierung der Moleküle, die für die Aktivierung des Gens im Krankheitsfall ursächlich sind.

Kommentar
Der gewählte Ansatz stellt die Basis für die Entwicklung neuer Medikamente dar. Außerdem ermöglicht die Identifizierung regulatorischer Gensequenzen mittels Gentransfer die Herstellung veränderter Gensequenzen, die dann gezielt in gentherapeutischen Ansätzen angewandt werden können.

Publikation: Harsdorf R von et al. (1993) Circ Res 72: 688–695

Über den Preisträger
Geboren 1960 in Berlin-Zehlendorf

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Wissenschaftlicher Assistent der Franz-Volhard-Klinik, Universitätsklinikum Charité, Humboldt-Universität zu Berlin, Kardiologe an der Uniklinik Toronto

Derzeitige Tätigkeit
Niederlassung als Kardiologe in Vilshofen, S. Ralph Frank Bosch

Die feinen Blutgefäße im Herzen werden sichtbar – die Kernspinresonanz-Tomografie als Methode ohne Strahlenbelastung zur Beurteilung der myokardialen Mikrozirkulation

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Wolfgang Rudolf Bauer

Hintergrund
Gefäßsystem: Das Herz kann seine schwere Pumparbeit nur verrichten, wenn das arterielle Gefäßsystem, das den Herzmuskel versorgt, optimal funktioniert. Dieses wird in größere Gefäße (die eigentlichen Herzkranzgefäße) und mikroskopisch kleine Gefäße unterteilt. Während die Bedeutung der großen Gefäße, zum Beispiel beim Entstehen eines Herzinfarktes, sehr gut erforscht ist, war die Bedeutung der kleinen Gefäße bei Herzerkrankungen bislang weitgehend unklar. Dies liegt daran, dass es sehr wenige Methoden gibt, mit denen die filigranen Gefäße sichtbar gemacht werden können. Dies kann am toten Präparat geschehen, was allerdings keine Aussagen zur Funktion erlaubt. Techniken, bei denen lebende Organe oder Tiere untersucht werden, erfordern größere Eingriffe am Herzen, die das Versuchsergebnis selber beeinflussen.
Kernspinresonanz (NMR/MRT): Ziel war es, mittels Kernspinresonanz-Tomografie (NMR oder Magnetresonanztomografie/MRT) kleine Gefäße im schlagenden Herzen wie unter dem Mikroskop darzustellen. Bei der Kernspinresonanzbildgebung macht man sich zunutze, dass die Wasserstoffkerne des Wassers im Gewebe sich wie kleine Magneten verhalten, die sich in einem äußeren Magnetfeld parallel zu diesem orientieren. Man kann nun die Kerne aus dieser Gleichgewichtslage heraus drehen und danach deren Bewegung zum Gleichgewichtszustand (Relaxation) beobachten. Die unterschiedliche Relaxation bestimmt dann den Kontrast auf einem Schichtbild.

Thema
Die NMR als neue Methode für die Untersuchung der myokardialen Mikrozirkulation: Die Vasodynamik nach Anwendung des Vasokonstriktors Endothelin-1 wird sichtbar.

Methode
Untersucht wurde die Wirkung der die Gefäße verengenden Substanz Endothelin-1. Gemäß neuen Forschungsergebnissen spielt diese Substanz eine große Rolle bei der Entwicklung der Herzmuskelschwäche.

Ergebnis
Um die kleinen Gefäße vom umgebenden Herzmuskelgewebe zu kontrastieren, wurde die Beobachtung genutzt, dass die Strömung in den Gefäßen immer wieder Wasserstoffkerne in das Bild führt, die noch nicht manipuliert (gedreht) wurden. Diese bedingen dann eine große Signalintensität, die das Innere des Gefäßes hell gegenüber dem dunklen umgebenden Herzmuskel erscheinen lässt. Dadurch konnten sowohl zwei- als auch dreidimensionale Bilder von mikroskopischen Gefäßen (Auflösung 70 µm) erzeugt werden.

Schlussfolgerung
Wir konnten am schlagenden Herzmuskel zeigen, wie sich die mikroskopischen Gefäße in Abhängigkeit von ihrer Größe zusammenziehen und sich danach wieder dehnen.

Kommentar
Mit dieser Arbeit wurde die Basis für die Anwendung der Kernspinresonanz zur Darstellung der Mikrozirkulation am Herzen geschaffen.

Publikation
Bauer WR et al. Altered dynamics of action potential restitution and alternans in humans with structural heart disease. Circulation. 112: 1542-1548 (2005)

Über den Preisträger
Geboren 1961 in Frankfurt am Main

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Assistenzarzt Medizinische Universitätsklinik Würzburg,
Facharzt für Innere Medizin

Derzeitige Tätigkeit
Oberarzt der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Leiter der Forschungsgruppe Kardiale MRT und Biophysik, Universitätsklinik Würzburg

Medikamente beugen Atherosklerose vor – Angiotensin II induziert JAK/STAT-Signalkaskade in Gefäßmuskulatur

Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer

Hintergrund
Chronische Entzündungsprozesse des Blutgefäßsystems sind an der Entstehung der Atherosklerose, der Arterienverkalkung, beteiligt. Fette in unserer Ernährung rufen Ablagerungen, Plaques, an den Blutgefäßwänden hervor, die Entzündungsreize darstellen. Wandern dort Entzündungszellen ein, wird das hormonelle Renin-Angiotensin-System aktiviert und das Enzym Angiotensin II freigesetzt. Es bewirkt eine Gefäßverengung, wodurch sich der Druck auf die dünne Deckplatte der Plaques erhöht. Darüber hinaus setzt das Enzym entzündungsfördernde Proteine frei, beispielsweise Zytokine. Sie greifen die Deckplatte an und machen sie instabil. Folge: Die Plaques platzen auf, und es bilden sich Gerinnsel.

Thema
Role of NAD(P)H oxidase in angiotensin II-induced JAK/STAT signaling and cytokine induction

Methode
Untersucht wurden Umbauprozesse im atherosklerotischen Gefäßsystem, deren Entstehung medikamentös vorgebeugt werden kann. Eingesetzt wurde ein Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE)-Hemmer und ein zu Beginn der Neunzigerjahre neu entwickelter Angiotensin-II-Typ1(AT1)-Rezeptor-Antagonist. Ausgangspunkt der Untersuchungen war die Frage, warum sich Herz und periphere Blutgefäße bei chronischer Herzinsuffizienz unter dem Einfluss des Renin-Angiotensin-Systems mangelhaft anpassen.

Ergebnis
Als genereller Aktivierungsmechanismus von Signalproteinen erwies sich die reversible Phosphorylierung von Signalproteinen. Gleichzeitig wurden neue Signalwege, wie die der Janus-(JAK2)-Kinase und der STAT-Proteine, als Mechanismus der AT1-Signalkaskade identifiziert. Das Konzept der JAK/STAT-Kaskade als zentraler zellulärer Mediator einer AT1-Rezeptor-vermittelten Entzündungsreaktion wurde entwickelt.

Schlussfolgerung
Es zeigt sich, dass diese Signalkaskade intrazellulär über Sauerstoffradikale aktiviert wird und in die Induktion von Zytokinen durch Angiotensin II involviert ist.

Kommentar
Weitere Befunde zeigen, dass aktive Metaboliten von AT1-Rezeptor-Antagonisten diese Effekte unabhängig von ihrer Wirkung am AT1-Rezeptor blockieren können, und zwar nicht über die direkte Inhibition von NADPH-Oxidase und 5-Lipoxygenase. Insgesamt wurde die Rolle der JAK/STAT-Kaskade als zentraler Mechanismus einer AT1-Rezeptor-vermittelten Signalkaskade identifiziert und die pathophysiologische Rolle charakterisiert.

Publikation
Schieffer B et al. Circ Res 2000 Dec 8;87 (12):1195-201

Über den Preisträger
Geboren 1964 in Kaiserslautern

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Forschungsaufenthalt an der Emory Universität Atlanta/USA (Experimentelle Pathologie)

Derzeitige Tätigkeit
Leitung der Klinik für Kardiologie der Philipps-Universität Marburg

Elektrische Kurzschlüsse im Herzen – eine neue Kathetertechnik zur Behandlung von Arrhythmien nach Herzinfarkt

Prof. Dr. med. Andreas Götte

Hintergrund
Eine lebensbedrohliche Komplikation des Herzinfarktes sind schwere, andauernde Störungen des Herzrhythmus, besonders in den Herzkammern. Medikamente allein sind meist nicht wirksam, da die Arrhythmien überwiegend auf abnormen elektrischen Kreisbahnen im Herzmuskel beruhen. Diese elektrischen Kurzschlüsse im Herzen lassen sich mit Hilfe einer Katheterablation beseitigen. Dabei wird der Ursprungsort der Rhythmusstörung, die Tachykardiekreisbahn im Infarkt-Narbengewebe, mit einem speziellen Ablationskatheter durch Applikation von Hochfrequenzenergie verödet. Ablationsnarben sind jedoch meist umschrieben und klein, so dass die Ablation mit dieser Technik häufig keinen Erfolg hat.

Thema
Transcatheter Subendocardial Infusion - A Novel Technique for Mapping and Ablation of Ventricular Myocardium

Methode
Ziel der Studie war ein neues Katheterprinzip für die Behandlung von Kammertachykardien. Dafür wurde ein spezieller Elektrodenkatheter entwickelt, der über zwei in den Katheter integrierte Lumina die direkte Injektion von chemischen Substanzen mittels Hochdruckpumpen in den Herzmuskel erlaubt. Zwei unterschiedliche Injektionsmischungen (95 %iges Äthanol/Lidocain) wurden zur direkten Infusion unter das Endokard, die Innenhaut des Herzens, verwendet. Im ersten Abschnitt der Studie wurde im Tiermodell getestet, wie steuerbar und sicher Läsionen gesetzt werden können. Die Erregungsleitung wurde lokal gemessen und nachfolgend die Ausdehnung und Beschaffenheit der einzelnen Ablationsläsionen pathologisch untersucht.
Im zweiten Studienabschnitt wurde die Struktur der Ablationsläsionen in Infarktnarben untersucht.
Im dritten Abschnitt der Studie wurden die Langzeitwirkungen subendokardialer Infusionen beurteilt. Hierzu wurden die in der linken Herzkammer erzeugten Ablationsläsionen über drei Monate nachbeobachtet.

Ergebnis
Die Technik der direkten subendokardialen Infusion stellt eine Ablationsform dar, durch die es möglich erscheint, Kammertachykardien bei Patienten nach Herzinfarkt effektiv zu behandeln.

Schlussfolgerung
Die mit dieser Technik erzielten Läsionen sind wesentlich größer als die mittels herkömmlicher Technik zu erzielenden Ablationsnarben, vor allem in bereits vorhandenem Infarktgewebe. Die erzeugten Läsionen können direkt durch Beimengung von Röntgenkontrastmittel zum Ablationsinfusat sichtbar gemacht werden.

Kommentar
Das Prinzip der direkten subendokardialen Infusion wurde in späteren experimentellen sowie ersten klinischen Studien vor allem zur myokardialen Applikation zuvor erzeugter „genetischer Sequenzen" benutzt, durch die, nach Einbau in körpereigene Herzmuskelzellen, die Kontraktilität (Muskelkraft) des Herzmuskels erhöht werden kann. Zudem gibt es vergleichende experimentelle Arbeiten, die subendokardiale Infusionen in anderen Arrhythmiemodellen untersuchen, um den klinischen Einsatz bei der Behandlung von Patienten mit Kammertachykardien vorzubereiten.

Publikation
Andreas Goette et al. Circulation. 1996;94: 1449-1455

Über den Preisträger
Geboren 1966 in Celle

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Leitender Oberarzt der Internistischen Intensivstation sowie Leitung des Bereichs „Elektrophysiologie", Universitätsklinik Magdeburg

Derzeitige Tätigkeit
Chefarzt der Medizinischen Klinik II (Kardiologie und Internistische Intensivmedizin), St. Vincenz-Krankenhaus Paderborn

Molekulare Interaktion zwischen Lipoprotein- und Renin-Angotensin-System erstmals nachgewiesen

Prof. Dr. med. Georg Nickening

Hintergrund
Risikofaktoren: Die koronare Herzerkrankung ist die häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen. Der wichtigste unabhängige Risikofaktor ist eine erhöhte Serum-Cholesterinkonzentration bzw. ein erhöhtes SerumLow-Density-Lipoprotein (LDL). Dadurch entsteht eine Atherosklerose, die mit einer Schädigung der Endothelzellen der Gefäßinnenwand, einer Entzündungsreaktion und einer vermehrten Bildung von glatten Muskelzellen im Blutgefäß einhergeht. Die Hypercholesterinämie ist eng mit dem Bluthochdruck verbunden, der ein weiterer wichtiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist. Die molekularen Mechanismen dieser Zusammenhänge sind nicht aufgeklärt. Experimentelle und epidemiologische Untersuchungen legen nahe, dass zwischen dem Lipoprotein und dem Renin-Angiotensin-System ein Zusammenhang besteht.
Pathophysiologie: Die wesentlichen biologischen Wirkungen des Renin-Angiotensin-Systems, eines Hormonsystems der Niere, das den Blutdruck steuert, werden über den AT1-Rezeptor vermittelt. Hierzu gehören Gefäßverengung, Aktivierung über Hormone, verstärktes Zellwachstum und oxidativer Stress. Der AT1-Rezeptor wird in seiner Expression durch verschiedene Faktoren reguliert. Die dadurch stark veränderliche Rezeptorkonzentration beeinflusst maßgeblich die Wirkung des Renin-Angiotensin-Systems. Eine pathogenetische bedeutsame Interaktion zwischen LDL und dem Renin-Angiotensin-System könnte also in der Regulation dieses Schlüsselgens begründet sein.

Thema
Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low-density lipoprotein in vascular smooth muscle cells

Methode
Experimente an Kaninchen mit hohem Cholesterin zeigten, dass die Hypercholesterinämie zu einer deutlichen Überexpression des AT1-Rezeptors in der Gefäßwand führen kann. Dies führt zur vermehrten Vasokonstriktion durch Angiotensin II und zu vermehrtem oxidativen Stress sowie zur endothelialen Dysfunktion.

Ergebnis
Zellkulturexperimente konnten nachweisen, dass natives LDL, nicht aber oxidiertes LDL, zu einer 2,5-fachen Zunahme der AT1-Rezeptor-mRNA führt. Versuche unter Transkriptionsblockade zeigten, dass die Heraufregulation über einen posttranskriptionellen Mechanismus realisiert wird.

Schlussfolgerung
Die vorliegenden Daten belegen erstmals eine direkte molekulare Interaktion zwischen Lipoprotein und dem Renin-Angiotensin-System. Sie zeigen damit eine direkte pathophysiologische Verbindung zwischen Hyperlipidämie und den chronischen Gefäßerkrankungen Hypertonie und Atherosklerose.

Kommentar
Diese sowohl in vitro als auch in vivo nachgewiesenen Erkenntnisse eröffnen die Möglichkeit innovativer Therapieansätze und sind Grundlage für die Behandlung der Atherosklerose mit ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten.

Publikation
Nickenig G et al. Circulation. 1997 Jan 21; 95(2):473-8

Über den Preisträger
Geboren 1964 in Mülheim-Kärlich

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
1996 – 2000 Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik III für Innere Medizin der Universität zu Köln

Derzeitige Tätigkeit
Lehrstuhl für Innere Medizin, Kardiologie und Direktor der Medizinischen Klinik II, Universitätsklinik Bonn

Welche Rolle spielen Entzündungsprozesse für die Entstehung der Arteriosklerose?

Prof. Dr. med. Jan Torzewski

Hintergrund
An der Entstehung der Atherosklerose sind unterschiedliche Prozesse beteiligt. Ein Teil der humoralen Immunabwehr, das sogenannte Komplementsystem, wirkt bei der Arteriosklerose mit. Es konnte gezeigt werden: Wird dieses System in der Gefäßwand an Orten der Arteriosklerose entstehung aktiviert und greift die glatten Muskelzellen der Gefäße an, so kommt es zur Freisetzung eines Moleküls, das Entzündungszellen in die Gefäßwand lockt, mit dem Namen „Monocyte Chemotactic Protein 1 (MCP1)". Über diesen Mechanismus könnte die Entstehung arteriosklerotischer Läsionen ausgelöst werden.

Thema
Arteriosklerose: eine Entzündung der Gefäßwand? Komplementsystem lockt Entzündungszellen an

Methode
Frühe atherosklerotische Gefäßwandschäden humaner Koronarien wurden mit Hilfe von immunhistochemischer Anfärbung untersucht. Es gab CRP-Ablagerungen in der Arterienwand. Diese waren eher diffus als fokal zwischen der Intima anlagernd an die Media zu finden.

Ergebnis
CRP kann die Bildung einer atherosklerotischen Schädigung durch Aktivierung des Komplementsystems unter Einschluss der Schaumzellbildung begünstigen.

Schlussfolgerung
Es wurde erstmals die pathophysiologische Bedeutung des Komplementangriffs auf glatte Muskelzellen in der Gefäßwand untersucht.

Kommentar
Die Arbeit lieferte Hinweise auf eine möglicherweise entscheidende Rolle des Komplementsystems in der Genese arteriosklerotischer Plaques. Das Thema wird weiter kontrovers diskutiert, weil CRP in humanen und tierischen Zellen unterschiedliche Funktionen wahrnimmt. Durch die Identifizierung des C-reaktiven Proteins als kardiovaskulärer Risikofaktor einerseits und durch die Charakterisierung des C-reaktiven Proteins als komplementaktivierende Substanz in der arteriosklerotischen Läsion andererseits zeichnet sich eine therapeutische Anwendung dieser pathophysiologischen Erkenntnisse ab. Die Arteriosklerose könnte sich dann durch Entwicklung eines CRP-Synthese-Inhibitors verhindern bzw. durch Entwicklung eines CRP-Rezeptor-Blockers oder Komplementinhibitors therapeutisch beeinflussen lassen. Klinische Antibiotika-Studien haben bisher jedoch keinen durchschlagenden Therapieerfolg zeigen können.

Publikation
Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE et al. C-Reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 1998;18(9):1386–1392
Oliver Zimmermann, Jan Torzewski et al. C-Reactive Protein in Human Atherogenesis: Facts and Fiction. Mediators Inflamm. 2014.

Über den Preisträger
Geboren 1968 in Neuenkirchen/Saar

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Arzt im Praktikum in der Medizinischen Universitätsklinik Ulm

Derzeitige Tätigkeit
Chefarzt des Herz- und Gefäßzentrums Oberallgäu-Kempten, Immenstadt

Welche Gene sind bei der Herzinsuffizienz aktiv? Stresshormone haben Einfluss auf die Regulation der Genexpression

Prof. Dr. med. Frank Ulrich Müller

Hintergrund
Die Herzinsuffizienz ist durch das Unvermögen des Herzens gekennzeichnet, den Körper bedarfsgerecht mit Blut zu versorgen, und stellt das gemeinsame Endstadium verschiedener, in westlichen Ländern häufig auftretender Erkrankungen des Herzens (z. B. der koronaren Herzerkrankung) dar. Funktionsstörungen des insuffizienten Herzens, etwa eine verminderte Pumpleistung, werden durch eine veränderte Expression wichtiger Proteine erklärt. Jedoch ist bis heute nicht bekannt, welche Mechanismen zur veränderten Genexpression bei der Herzinsuffizienz beitragen, das heißt zur Steuerung, welche Eiweiße in welcher Menge entsprechend der im Zellkern gespeicherten genetischen Information gebildet werden. Klinische und experimentelle Befunde führten zu der Hypothese, dass eine vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen („Stresshormone" Adrenalin und Noradrenalin) bei herzinsuffizienten Patienten zu dieser Regulation beiträgt.

Thema
Cardiac expression of the CREM repressor and arrhythmogenic alterations in ventricular cardiomyocytes

Methode
Es wurden CREM-Transkriptionsfaktoren im menschlichen Herzen nachgewiesen, die zu einer Steuerung der Genexpression durch Alpha-Adrenozeptor-stimulierende Katecholamine beitragen. Es wurde dabei eine bis dahin nicht beschriebene CREM-Isoform im menschlichen Herzen identifiziert und funktionell charakterisiert, die zur Bildung von Hemmproteinen der durch den Beta-Adrenozeptor vermittelten Aktivierung der Genexpression führt.

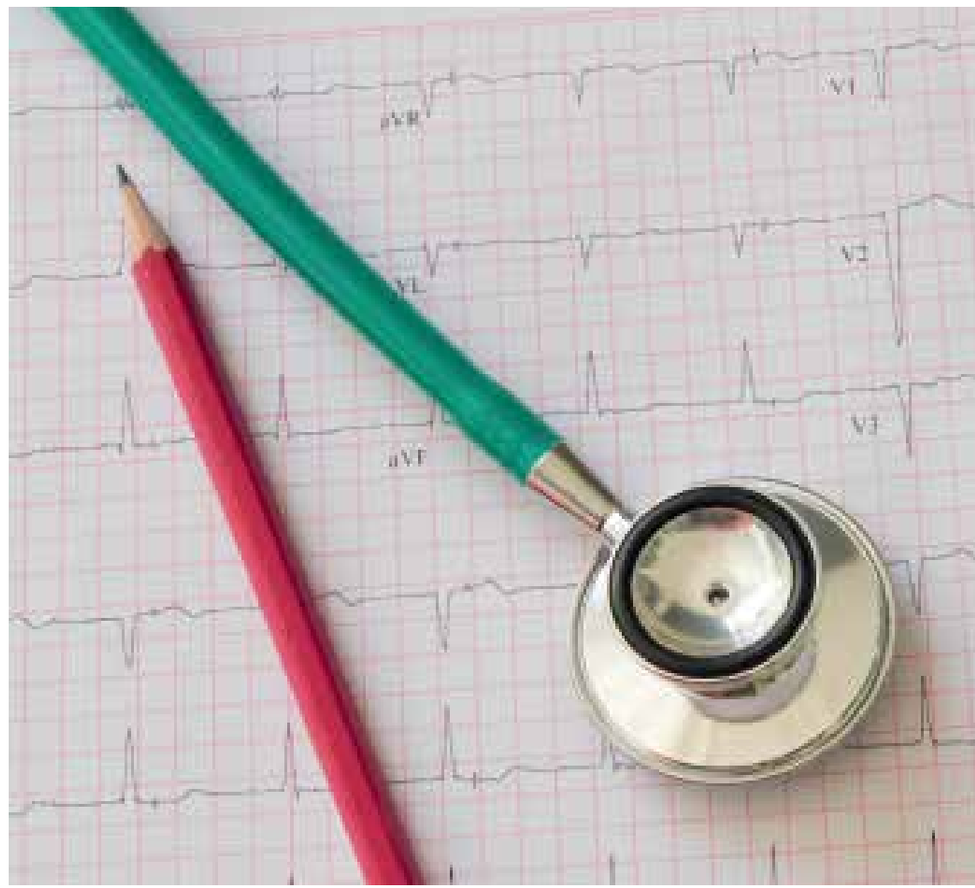
Ergebnis
Es konnte gezeigt werden, dass eine solche Hemmung nach längerfristiger alpha-adrenerger Stimulation in isolierten Herzmuskelzellen tatsächlich auftritt. Zwischenzeitlich durchgeführte Untersuchungen an transgenen Tieren haben gezeigt, dass diese CREM-Isoform die Expression wichtiger regulatorischer Gene im Herzen steuert und dass eine durch transgene Methoden bewirkte vermehrte Expression dieser Isoform im Herzen zu Funktionsstörungen des Herzens führt.

Schlussfolgerung
Es ist denkbar, dass die Kenntnis der durch Katecholamine ausgelösten Regulation der Genexpression im Herzen eine spezifische Therapie der Expressionsveränderungen im insuffizienten Herzen entwickeln hilft.

Publikation
Müller FU et al. Basic Res Cardiol 2016, 111:15

Über den Preisträger
Geboren 1964 in Braunschweig

Derzeitige Tätigkeit
Professor mit Leitungsfunktion für Vegetative Pharmakologie, Universität Münster und Direktor Institutsbereich Vegetative Pharmakologie, Institut Pharmakologie und Toxikologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster



Wie wirken sich Störungen des Schilddrüsenstoffwechsels auf die Rückbildung der elektrischen Erregung im Herzen aus?

PD Dr. med. Ralph Frank Bosch

Hintergrund
Schilddrüsenerkrankungen sind häufig und deren Einfluss auf die Erregungsleitung des Herzens ist nicht in vollem Umfang erforscht. In einem Tiermodell für Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) soll ein Zusammenhang zwischen Schilddrüsenerkrankung und Herzerregung aufgezeigt werden.

Thema
Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation

Methode
Bei den Tieren wurden Aktionspotentiale gemessen. In isolierten Herzmuskelzellen wurden die an der Repolarisation beteiligten Ionenströme gemessen. Mit molekularbiologischen Arbeitstechniken wurden zudem die zugrundeliegenden Ionenkanaluntereinheiten untersucht.

Ergebnis
Bei einer Hyperthyreose sind die Aktionspotentiale deutlich verkürzt, der repolarisierende Kaliumstrom IKs ist gehemmt. Dieser verminderte Strom trägt entscheidend zur verzögerten Erregungsrückbildung (Repolarisation) bei Hypothyreose bei. Die Genexpression der dem Strom zugrundeliegenden Ionenkanaluntereinheiten KvLQT1 und minK wurde durch die Hypothyreose nicht verändert. Deshalb muss davon ausgegangen werden, dass der Kanal nach der Genexpression verändert wird (sogenannte posttranskriptionelle Modulation).

Schlussfolgerung
Untersuchungen zum Einfluss einer Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) am Vorhof und an der Kammer des Herzens zeigten deutliche Verkürzung der Repolarisationsphase, eine Steigerung des IKs-Kaliumstroms und des L-Typ-Calciumstroms. Wiederum war die Genexpression der zugrundeliegenden Ionenkanäle unverändert.

Kommentar
Die Ergebnisse zeigten erstmalig die zellulären und molekularen Veränderungen (elektrisches Remodeling) der veränderten Erregungsrückbildung bei Störungen des Schilddrüsenstoffwechsels. Dies ist von wichtiger klinischer Bedeutung, da insbesondere die Hyperthyreose ein häufiger Risikofaktor für das Auftreten von Vorhofflimmern ist. Neben der Aufklärung der Pathophysiologie bietet die Kenntnis der exakten zugrundeliegenden Mechanismen die Möglichkeit zur Entwicklung neuartiger, eventuell vorbeugender Therapieverfahren für derartige Rhythmusstörungen.

Publikation
RF Bosch et al. Cardiovasc Res. 1999 Oct; 44 (1):121-31

Über den Preisträger
Geboren 1966

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Als stellvertretender Sprecher der Arbeitsgruppe „Zelluläre Elektrophysiologie (AG18)" der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK) und Nukleusmitglied des Kompetenznetzes Vorhofflimmern (AF-NET) des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) tätig.

Derzeitige Tätigkeit
Niederlassung als Kardiologe in Ludwigsburg

Wie sich das Herz gegen Sauerstoffmangel schützt – hohe Konzentration von Adenosin sorgt für bessere Durchblutung

Prof. Dr. med. Ulrich Karl Maria Decking

Hintergrund
Es ist nicht ausreichend geklärt, welche Veränderungen des Stoffwechsels im Herzen ein Angina-Pectoris-Anfall hervorruft, wenn das Herz aus den verengten Kranzgefäßen nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt wird.

Thema
Regulation des Adenosin-Stoffwechsels bei Sauerstoffmangel

Methode
Schon bei geringfügiger Einschränkung des O_2-Angebotes wird vermehrt Adenosin gebildet, da der Sauerstoffmangel den Abbau des Adenosins aus der Erbsubstanz DNS inaktiviert. Dies führt zur unerwarteten Potenzierung des Adenosins im Herzen. Mit der 31P-NMR-Spektroskopie, HPLC-Analysen und einem mathematischen Modell wurde der Adenosin-Stoffwechsel überprüft.

Ergebnis
Adenosin schützt das Herz in vielfältiger Weise: Es steigert die Durchblutung der Herzkranzgefäße, wirkt der Engstellung der Blutgefäße entgegen (antiadrenerger Effekt), schützt vor den Folgen eines längeren Durchblutungsstopps und hemmt die Blutgerinnung. Eine Steigerung der Adenosin-Konzentration verstärkt diese Schutzeffekte und stabilisiert den kardialen Energiehaushalt.

Schlussfolgerungen
m Einzelnen konnten in drei Bereichen neue Erkenntnisse gewonnen werden:
Adenosin wurde lange eine wichtige Rolle bei der Regulation der koronaren Durchblutung zugesprochen. Mittlerweile wissen wir, dass dies unter physiologischen Bedingungen oder bei einer Steigerung der Herzarbeit wohl nicht der Fall ist. Doch unter pathophysiologischen Bedingungen, etwa bei Stenosen der großen Herzkranzgefäße oder auch bei einer Verengung der kleinen Gefäße, dürfte eine höhere Adenosin-Konzentration die Durchblutung verbessern und den Energiebedarf vermindern.

Adenosin ist ein Abbau-Produkt der Adenin-Nukleotide (ATP, ADP, AMP). Die Adenosin-Konzentration wird aber nicht nur durch die Bildung von Adenosin (aus AMP), sondern auch durch den Abbau von Adenosin, insbesondere durch die Rephosphorylierung von Adenosin zu AMP, entscheidend bestimmt. Dies zeigt exemplarisch, dass auch im Adenin-Nukleotidstoffwechsel die Substratkonzentrationen in einem dynamischen Gleichgewicht stehen, das durch die Aktivität von katabolen und anabolen Stoffwechselwegen bestimmt wird.

Mit einem mathematischen Modell konnte der hohe Grad der Inaktivierung der Adenosin-Kinase exakt analysiert werden.

Kommentar
Eine Modell-Analyse des Stoffwechsels ist unerlässlich, um komplexe Stoffwechselsysteme zu verstehen.

Publikation
Decking UKM et al. Circ Res 81: 154-164, 1997

Über den Preisträger
Geboren 1963 in Lippstadt

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Habilitation an der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Derzeitige Tätigkeit
Stellvertretender Studiendekan Vorklinik
Institut für Herz- und Kreislaufphysiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Wenn Zellen programmierten Selbstmord begehen – bei der Herzinsuffizienz spielt die Apoptose eine wichtige Rolle

Dr. Heike Tostlebe

Hintergrund
Was passiert, wenn das Herz zu schwach wird und das Blut nicht mehr durch den Kreislauf zu pumpen vermag? Welche molekularen Mechanismen lösen die „kongestive Herzinsuffizienz" im Herzmuskel aus, und wie kommt es dann zum Krankheitsbild der kompensierten Herzinsuffizienz? Im Spätstadium der Krankheit gehen viele Herzzellen verloren. Deshalb wurde der programmierte Zelltod, die „Apoptose", als ein wichtiger ursächlicher Mechanismus diskutiert.

Thema
Expression of Apoptosis-Regulating Genes in Endothelial Cells

Methode
Die Auslösemechanismen des apoptotischen Zelltods sind weitgehend unbekannt. In humanen Herzmuskelgeweben wurde analysiert, welche Proteine dort aktiv sind. Mit Hilfe der Analyse der mRNA-Expression wurde festgestellt, dass der Membranrezeptor Fas/APO-1 an der Auslösung des Zelltods beteiligt ist, sowie an der Expression von löslichen, verkürzten Isoformen dieses Rezeptors.
Untersucht wurde Myokardgewebe von insgesamt 57 Patienten, die eine Herzinsuffizienz unterschiedlichen Schweregrades hatten. Betroffen war bei ihnen entweder der rechte Vorhof (RA) oder die linke Herzkammer (LV). Dazu kamen Untersuchungen explantierter Herzen von 24 Patienten, die aufgrund einer schweren Herzinsuffizienz transplantiert werden mussten, und von 8 Spenderherzen, die aus medizinischen Gründen nicht transplantiert werden konnten. Bei ihnen wurde die Gesamt-RNA isoliert. Analysen wurden mittels Umkehr-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) durchgeführt.

Ergebnis
Die mRNA für den Apoptose auslösenden Fas-Rezeptor konnte in allen Proben dokumentiert werden. Außerdem konnten im LV der Spenderherzen die mRNAs für 6 lösliche Isoformen von Fas, die antiapoptotisch wirken, nachgewiesen werden. FasExo6Del war dabei die häufigste Isoform. Die exakte Quantifizierung in einer standard-kalibrierten kompetitiven RT-PCR ergab eine deutlich erhöhte Expression von Fas mit zunehmendem Schweregrad der Herzinsuffizienz im RA, FasExo6Del war unterhalb der Nachweisgrenze. Im LV hingegen war die mRNA für Fas bei terminaler Herzinsuffizienz im Vergleich zu den Spenderherzen nur leicht erhöht. Jedoch war die mRNA des antiapoptotischen FasExo6Del stark herabreguliert.

Schlussfolgerung
Das Verhältnis Fas zu seinem Antagonisten war bei Herzinsuffizienz deutlich erhöht und zeigte damit einen Apoptose-anfälligeren Phänotyp als gesunde Herzen.

Kommentar
Die Daten unterstützen die Hypothese, dass Änderungen in der Expression des kFas-Systems das terminal insuffiziente atriale und ventrikuläre Myokard empfindlicher gegenüber der Fas-vermittelten Apoptose bei Aktivierung des Fas-Rezeptors durch den Fas-Liganden erhöhen. Diese Überempfindlichkeit wird Herzkammer-spezifisch reguliert, zum einen durch Erhöhung der Fas-Expression im rechten Vorhof und zum anderen durch Herabregulation der Fas-Antagonisten im linken Ventrikel.

Publikation
Heike Tostlebe et al. Biochemical and Biophysical Research Communications, Volume 278, Issue 3, 30 November 2000, Pages 740-746

Über die Preisträgerin
Geboren 1970 in Schmölln

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Pathophysiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Derzeitige Tätigkeit
Kundenberatung und -betreuung beim Diagnostikhersteller Promega GmbH

Wirksamer Schutz vor Schlaganfall – im Tiermodell erhöhen Statine die Produktion von Stickstoffmonoxid

Prof. Dr. med. Matthias Endres | Prof. Dr. med. Ulrich Laufs

Hintergrund
Stickstoffmonoxid (NO) ist der wichtigste körpereigene Botenstoff, der Gefäße erweitern und dadurch den Blutdruck regulieren und die Durchblutung von Organen wie Herz oder Gehirn maßgeblich beeinflussen kann. NO wird durch ein körpereigenes Enzym, die endotheliale NO-Synthase (eNOS), in der Gefäßwand gebildet.

Thema
Targeting eNOS for stroke protection

Methode
Die Arbeit untersuchte die Wirkung von Statinen (chemisch: HMG-CoA-Reduktase-Hemmer), Medikamenten, die zur Senkung des Cholesterinspiegels zugelassen sind, auf die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO).

Ergebnis
Überraschend war der Befund, dass Statine an isolierten menschlichen Gefäßzellen den Gehalt an eNOS sowie die Produktion von Stickstoffmonoxid erhöhen. Dieser Effekt ist vollkommen unabhängig von der Senkung der Cholesterinspiegel. Auch Mäuse, die zwei Wochen mit Statin behandelt wurden, zeigten einen solchen Effekt: eNOS und NO wurde verstärkt produziert.
Außerdem wurde untersucht, ob Statine Mäuse vor einem Schlaganfall (Hirnischämie) schützen können. Die Durchblutung des Gehirns war bei einer Statinbehandlung deutlich höher als ohne Behandlung. Zum anderen hatten behandelte Mäuse nach experimentellem Schlaganfall, der durch Verschluss eines großen Hirngefäßes ausgelöst wurde, deutlich geringere Gewebeschäden im Gehirn und ein deutlich geringeres neurologisches Defizit, zum Beispiel hinsichtlich Beweglichkeit und Reaktionsvermögen. Genetisch veränderte Mäuse, die von Geburt an keine eNOS produzieren, profitierten von der Behandlung nicht. Dies beweist, dass die schützende Wirkung vor Schlaganfall tatsächlich durch die Produktion von Stickstoffmonoxid vermittelt wird.

Schlussfolgerung
Die therapeutischen Möglichkeiten zur Vorbeugung von Schlaganfällen sind derzeit begrenzt. Die Arbeit legt dar, dass Statine die Größe von Schlaganfällen verkleinern. Als molekularer Mechanismus konnte die Hochregulation der endothelialen NO-Produktion durch Verlängerung der ecNOS-mRNA-Halbwertszeit identifiziert werden.

Publikation
Endres M, Laufs U et al.
Trends Neurosci 2004 May;27(5):283-9

Kommentar
Die vermehrte NO-Produktion in den Gefäßen führte zu einer Verbesserung der Hirndurchblutung. Die Befunde weisen darauf hin, dass Statine zur Schlaganfallprophylaxe unabhängig vom Cholesterinserumspiegel eingesetzt werden könnten.

Über den Preisträger
Matthias Endres, geboren 1969 in Sigmaringen

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

Derzeitige Tätigkeit
Direktor der Klinik für Neurologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Über den Preisträger
Ulrich Laufs, geboren 1969 in Göttingen

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik III der Universität zu Köln, Klinik für Innere Medizin III

Derzeitige Tätigkeit
Professor für Kardiologie, Leitung der universitären Kardiologie am Universitätsklinikum Leipzig

Warum die elektrische Erregung im Herzen erlischt – ein Kaliumkanal sorgt dafür, dass der Herzzyklus funktioniert

Prof. Dr. med. Johann Kiehn

Hintergrund
Elektrophysiologie: Die elektrische Erregung im Herzen entsteht durch das Zusammenspiel von Natrium, Kalzium und Kaliumströmen, die durch spezifische Ionenkanäle der Zellmembran im Herzen fließen. Unter der Vielzahl der Kaliumströme im Herzen spielt der Kaliumstrom IKr eine besondere Rolle, da dieser Strom einzigartige elektrische Eigenschaften hat, die die elektrische Erregung der Herzmuskelzelle beenden. Gleichzeitig ist dieser Kaliumstrom im Herzen Angriffspunkt für viele Medikamente, die bei der Therapie von Herzrhythmusstörungen eingesetzt werden.
Genetik: Inzwischen konnte ein menschliches Gen identifiziert werden, das diesen wichtigen IKr-Strom im Herzen erzeugt. Man nennt das Gen HERG (Human Ether-a-go-go Related Gene), und das Genprodukt im Herzmuskel ist der HERG-Kaliumkanal, der den zuvor beschriebenen IKr-Strom in der Herzmuskelzelle erzeugt. Bislang fehlte jedoch eine genaue elektrophysiologische Beschreibung der Einzelkanalströme der HERG-Kaliumkanäle, und es war völlig unklar, wie die Beendigung der elektrischen Herzerregung durch den HERG-Kaliumkanal biophysikalisch zustande kommt.

Thema
Regulation of the cardiac repolarizing HERG potassium channel by protein kinase A.

Methode
Um die biophysikalischen Zusammenhänge zu verstehen, wurde das HERG-Gen in Froscheiern (Xenopus Oozyten) exprimiert, und Einzelkanalmessungen sowie Messungen großer Membranströme wurden durchgeführt.

Ergebnis
Es zeigte sich ein bislang völlig unbekanntes biophysikalisches Verhalten des HERG-Kaliumkanals. In einer biophysikalischen Analyse und computergestützten Simulation konnte gezeigt werden, dass der HERG-Kaliumkanal während der Plateauphase der elektrischen Erregung des Herzens rasch durch Inaktivierung aus dem geschlossenen Zustand schließt, für die Beendigung der elektrischen Erregung der Herzmuskelzelle dann aber aus dem inaktivierten Zustand zurückkommt und im geöffneten Zustand gefangen bleibt. Dieses Gefangensein im geöffneten Zustand mit dem damit verbundenen Strom macht den HERG-Kaliumkanal zu einem solch wichtigen und effektiven Kaliumkanal, der die elektrische Erregung des Herzens nach jedem Herzzyklus beendet.

Schlussfolgerung
Die Ergebnisse erklären, warum eine Blockade von HERG-Kaliumkanälen durch Medikamente zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (Klasse-III-Antiarrhythmika) zu einer so starken Verlängerung der elektrischen Erregungszeit im Herzen führt. Ein besseres Verständnis der elektrischen Vorgänge im Herzen und die Erforschung der Wirkungen von bekannten und neu entwickelten Medikamenten gegen Herzrhythmusstörungen tragen dazu bei, Herzrhythmusstörungen bei Patienten effektiver zu behandeln.

Publikation
Johann Kiehn, Trends Cardiovasc Med. 2000 Jul;10(5):205-9

Über den Preisträger
Geboren 1964 in Ratibor

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Arzt im Praktikum und Assistenzarzt an der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg, Forschungsaufenthalt am Baylor College of Medicine in Houston, Texas, USA, und an der Case Western Reserve University in Cleveland, Ohio, USA

Derzeitige Tätigkeit
Niederlassung als Internist und Kardiologe in Meersburg

Turbulente Blutströmung beeinflusst genetische Aktivität – warum Atherosklerose an Gefäßverzweigungen entsteht

Dr. rer. nat. Andreas Bernhard Joachim Schubert

Hintergrund

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind in Industrieländern die häufigste Todesursache. Ihre Entstehung ist eng mit der Atherosklerose verbunden. Hämodynamische Kräfte spielen eine wichtige Rolle bei der Lokalisation arteriosklerotischer Plaques.

Anatomie: Endothelzellen kleiden das Lumen der Blutgefäße aus und bilden das Bindeglied zwischen den Gefäßmuskelzellen und dem vorbei strömenden Blut. Das mechanische Umfeld der Endothelzellen (hämodynamische Kräfte) ist definiert durch komplexe Interaktionen zwischen Gravitationskräften, lokalen Kräften durch Luft- bzw. Blutdruck sowie intrazellulären Dehnungskräften, bedingt durch die Organisation von Zytoskelett-Elementen.

Hämodynamik: Die Endothelzellen entlang der arteriellen Gefäße sind zum Teil extremen Strömungsbedingungen und damit (z. B. im Aortenbogen) enormen hämodynamischen Kräften ausgesetzt. Von Bedeutung ist weniger der Durchmesser der durchströmten Gefäße, sondern vor allem ihre Geometrie, die durch die Anzahl der Verzweigungen oder Krümmungen bestimmt ist. Schon der Pathologe Rudolf Virchow konnte in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts nachweisen, dass die Lokalisation von Gefäßverkalkungen eng an turbulenten Strömungsverhältnissen an den Verzweigungen großer Gefäße gebunden ist. Vereinfacht kann gesagt werden, dass laminare Strömungsbedingungen (charakteristisch für geradlinige Gefäßabschnitte) die Entwicklung einer Arteriosklerose verhindern, während turbulente Strömungsbedingungen (charakteristisch für Krümmungen bzw. Verzweigungen größerer Gefäße) die Ausbildung von arteriosklerotischen Plaques begünstigen.

Methode

Studien an Endothelzellen haben gezeigt, dass eine große Anzahl von Genen durch veränderte Strömungsbedingungen differentiell exprimiert wird.

Ergebnis

Es konnten Gene identifiziert werden, insbesondere von Komponenten des endothelialen Zytoskeletts, die durch laminare Strömung zeit- und intensitätsabhängig differentiell exprimiert werden.

Schlussfolgerung

Bestandteilen des Zytoskeletts bzw. mit dem Zytoskelett assoziierten Proteinen kommt eine hohe Bedeutung bei der flexiblen Anpassung der Endothelzellen an veränderte Stömungsbedingungen zu.

Kommentar

Das Potential der Endothelzellen, sich an veränderte laminare Strömungsbedingungen mit einer differentiellen Genexpression phänotypisch anzupassen, ist möglicherweise die Ursache dafür, dass Arteriosklerose in Gefäßregionen mit laminarer Strömung nicht entsteht.

Über den Preisträger

Geboren 1967 in Halberstadt

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung

Doktorand am Institut für Pathophysiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Dissertation zum Thema „Klonierung und schub-spannungsabhängige Regulation des humanen β -Tubulin folding cofactors D“

Derzeitige Tätigkeit

Arbeitsgruppenleiter Vaskuläre Biologie, Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie, Leipzig

Neue Blutgefäße nach dem Herzinfarkt

Prof. Dr. biol. hum. Jens Kroll

Hintergrund
An kardiovaskulären Erkrankungen sterben die meisten Menschen in unserer Gesellschaft. Eine herausragende Stellung hat dabei der akute Herzinfarkt. Die Prognose nach einem solchen Ereignis ist deutlich günstiger, wenn das verschlossene Herzkranzgefäß durch neugebildete Blutgefäße ersetzt wird. Die Bildung solcher Blutgefäße wird als „Angiogenese" oder „Arteriogenese" bezeichnet. Die molekularen Grundlagen sind derzeit erst in Ansätzen verstanden. Ergebnisse der Entwicklungsbiologie zeigen, dass spezifische Wachstumsfaktoren und ihre Rezeptoren im Endothel, der Gefäßinnenwand, ursächlich beteiligt sind.

Thema
Rezeptor induziert Angiogenese im ischämischen Gewebe.

Methode
An kultivierten Endothelzellen lässt sich zeigen, dass die VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)-Stimulation der Endothel-spezifischen Rezeptor-Tyrosinkinase KDR zum Wachstum und zur Ausbreitung des Endothels führt, zweier wesentlicher Komponenten im Prozess der Bildung von Blutgefäßen. Da über die intrazellulären Signalwege, die diese Prozesse vermitteln, nur wenig bekannt war, wurde untersucht, welche Signalwege über den VEGF-Rezeptor KDR induziert werden.

Ergebnis
Die VEGF-Stimulierung von KDR-exprimierenden Endothelzellen führt zu einer starken Autophosphorylierung von KDR. Nachfolgend phosphoryliert KDR eine Reihe von intrazellulären Proteinen. Da KDR die Proliferation von Endothelzellen induziert, stellte sich die Frage, ob die KDR-vermittelte Proliferation über den Ras/MAPK-Signalweg läuft (MAPK=mitogen activated protein kinase). Die Stimulierung von KDR-exprimierenden Endothelzellen mit VEGF resultiert in einer starken Phosphorylierung der MAPK. Ebenfalls gelang es, die Aktivierung der MAPK mit einem spezifischen MAPK-Kinase-Inhibitor (PD98059) zu hemmen und damit zu zeigen, dass die KDR-induzierte Proliferation der Schweine-Aorten-Endothelzellen über die MAPK vermittelt wird; nach Inkubation der Endothelzellen mit PD98059 war die VEGF-induzierte Proliferation vollständig gehemmt.

Schlussfolgerung
a) Voraussetzung für die Phosphorylierung der MAPK ist die Aktivierung verschiedener Signaltransduktionsmoleküle, die über ihre SH2- und SH3-Domänen spezifisch mit Rezeptoren und anderen Molekülen interagieren und diese aktivieren können. Beispiele für diese Adaptermoleküle sind die Proteine Shc, Nck und Grb-2. Mittels Western-Blot-Analyse und in-vitro-Kinase-Reaktion gelang es zu zeigen, dass sie in den Schweine-Aorten-Endothelzellen exprimiert werden und dass VEGF-aktivierter KDR sie entweder phosphoryliert oder mit ihnen assoziiert.
b) Neben diesen „positiven Signalwegen", das heißt Prozessen, die zur Proliferation von Endothelzellen führen, wurden „negative Signalwege" untersucht, das heißt Prozesse, die die VEGF-induzierten positiven Signalwege wieder abschalten können. Kandidaten hierfür sind Phosphatasen, die durch die Dephosphorylierung von Proteinen deren Aktivität oftmals hemmen können. SHP-1 und SHP-2 sind Phosphotyrosin-Phosphatasen, die SH2-Domänen enthalten, mit Rezeptoren interagieren und deren Aktivität beeinflussen können.

Kommentar
Nach VEGF-Stimulierung kommt es zu einer funktionellen Interaktion mit dem Rezeptor KDR, was nachfolgend zur Abschaltung VEGF-induzierter Signalwege führen könnte. Somit kann der VEGF-Rezeptor KDR vermutlich gleichzeitig positive und negative Signalwege vermitteln. Der Status der Aktivierung und der Expression von SHP-1 und SHP-2 in Endothelzellen könnte somit entscheidend den Prozess der Angiogenese und Arteriogenese im Herzen beeinflussen.

Publikation
Jens Kroll et al. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2014; AHA. 114.304239

Über den Preisträger
Geboren 1969 in Potsdam

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität Ulm

Derzeitige Tätigkeit
Arbeitsgruppe Vascular Signaling, Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg

Infektion des Herzmuskels mit Coxsackie-Virus löst Herzschwäche aus – Nachweis des ursächlichen Zusammenhangs gelungen

Prof. Dr. med. Rainer Wessely

Hintergrund
Bei der sogenannten idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie sind die Ursachen unbekannt: Eine oder beide Herzkammern sind erweitert, die Muskulatur ist geschwächt und ihre Pumpfunktion vermindert. Die Kardiomyopathie spielt im klinischen Alltag eine bedeutende Rolle. Sie ist eine der häufigsten Erkrankungen, bei der schließlich nur noch eine Herztransplantation den Patienten retten kann.

Thema
Low-level expression of a mutant coxsackieviral cDNA induces a myocytopathic effect in culture

Methode
Es konnten in menschlichen Herzmuskelzellen persistierende Expressionsmuster von Coxsackie-Viren gefunden werden, die eine dilatative Kardiomyopathie verursachen.

Ergebnis
Es gibt einen direkten kausalen Zusammenhang zwischen der Infektion des Herzens mit dem Coxsackie-Virus und der Herzmuskelschwäche.

Schlussfolgerung
Die Befunde sind nicht nur für das Verständnis der Entstehungsmechanismen von Herzmuskelschwächen von Bedeutung, sondern auch für die Entwicklung von Behandlungsstrategien, die eine Bekämpfung des Virus zum Ziel haben.

Kommentar
Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass bis zu einem Viertel der Kardiomyopathien durch persistierende Entero-Viren verursacht werden.

Publikation
Wessely R et al. Low-level expression of a mutant coxsackieviral cDNA induces a myocytopathic effect in culture: an approach to the study of enteroviral persistence in cardiac myocytes. Circulation. 1998;98:450-457

Über den Preisträger
Geboren 1964 in Pforzheim

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Oberarzt Deutsches Herzzentrum München, Herzkatheterlabor, Notaufnahme, kardiologische Intensivstation, kardiologische Allgemeinmedizin

Derzeitige Tätigkeit
Leitender Arzt am Zentrum für Herz-, Lungen- und Gefäßmedizin, Mediapark Köln

Warum der Herzmuskel erschlafft – Erkenntnisse aus transgenem Tiermodell der hypertrophen Kardiomyopathie

Prof. Dr. med. Norbert Frey

Hintergrund
Erkrankung: Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist eine angeborene Herzerkrankung, die bei etwa einem von 500 Neugeborenen festgestellt wird. Charakteristisch ist die Verdickung des Herzmuskels. In schweren Fällen sind die betroffenen Patienten bereits als Jugendliche durch einen plötzlichen Herztod bedroht. Darüber hinaus führt eine begleitende Störung der Erschlaffung des Herzmuskels häufig zu eingeschränkter körperlicher Belastungsfähigkeit und Luftnot.
Genetik: In den vergangenen zehn Jahren konnte eine Reihe von krankheitsauslösenden Mutationen bei HCM-Patienten identifiziert werden. Diese betreffen fast immer Proteine, die unmittelbar an der Kraftentwicklung der Herzmuskelzelle beteiligt sind, etwa das Myosin oder das kardiale Troponin T. Trotz dieser beachtlichen Fortschritte in der molekularen Diagnose der HCM sind die Mechanismen der Krankheitsentstehung weitgehend unverstanden. Es steht bisher also keine Therapie zur Verfügung, die an den Ursachen ansetzt.

Thema
Transgenes Tiermodell der hypertrophen Kardiomyopathie

Methode
Es wurde ein Tiermodell erstellt, mit dessen Hilfe die Entstehung der HCM besser untersucht werden kann.

Ergebnis
Es wurden transgene Ratten verwendet, in deren Herzmuskelzellen zusätzlich ein wie bei HCM-Patienten mutiertes Troponin T- Gen aktiv ist. Es gelang, bei den Versuchstieren typische Merkmale der HCM auszulösen, zum Beispiel die krankheitstypische Erschlaffungsstörung des Herzmuskels. Darüber hinaus ließen sich nach einer Phase körperlicher Belastung schwere Herzrhythmusstörungen provozieren, die in sehr ähnlicher Form auch bei HCM-Patienten beobachtet werden.

Schlussfolgerung
In künftigen Arbeiten an diesem Tiermodell soll mittels „DNA-Chips" ein möglichst vollständiges Profil aller aktiven Gene im direkten Vergleich zu gesunden Herzen erstellt werden.

Kommentar
Durch den Vergleich von normalen mit kranken Herzen könnten neue, bisher nicht mit der HCM in Zusammenhang gebrachte Signaltransduktionswege aufgedeckt werden. Hiermit verbindet sich gleichzeitig die Hoffnung, neue Ansatzpunkte für eine Therapie der HCM zu finden.

Publikation
Circulation Research. 2001;89:997-1004

Über den Preisträger
Geboren 1966 in Braunschweig

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter, Medizinische Klinik II der Medizinischen Universität Lübeck (Direktor: Prof. Dr. H. A. Katus)

Berufliche Tätigkeit
Lehrstuhl für Kardiologie und Angiologie der Christian-Albrechts-Universität Kiel, Leitung der gleichnamigen Klinik

Wenn das Gerüst der Zellen zerstört wird – den Ursachen der Herzmuskelschwäche auf der Spur

PD Dr. med. Cornel Badorff

Hintergrund
Kardiomyopathie: Die dilatative Kardiomyopathie ist eine Erkrankung des Herzmuskels: Das Herz ist erweitert und hat an Kraft verloren, in schweren Stadien ist eine Herztransplantation erforderlich. Ursachen dieser Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz) können sowohl genetische Defekte, Veränderungen des Erbgutes als auch Infektionen, zum Beispiel mit Enteroviren, sein. Der Preisträger hat einen wichtigen Beitrag zur Erforschung und Behandlung der Herzinsuffizienz geleistet: Erstmals wurde der Mechanismus einer infektiös bedingten Kardiomyopathie ermittelt.
Dystrophin: Wird die Kardiomyopathie vererbt, ist in vielen Fällen das „Zytoskelett", das mechanische Gerüst der Herzmuskelzellen, betroffen. Ein wichtiger Bestandteil des Zytoskeletts ist das Protein Dystrophin. Fehlt es, wie zum Beispiel bei Patienten mit einer vererbten Duchenne-Muskelerkrankung, führt dies zu einer Schwäche der gesamten Muskulatur – oft auch des Herzens.
Enteroviren: Enteroviren wie etwa Coxsackieviren verursachen akute und chronische Formen der dilatativen Kardiomyopathie. Sie verfügen über spezifische Proteine, die andere Proteine in der infizierten Zelle an ganz bestimmten Stellen schneiden: die Proteasen 2A und 3C. Wie Enteroviren die Schwächung des Herzmuskels genau herbeiführen, war bislang unbekannt.

Thema
Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy

Methode
Ein wichtiger Schritt wurde mit Hilfe des Computers und umfangreicher Datenbanken geleistet: Dystrophin wurde als eines der Proteine identifiziert, das möglicherweise von der enteroviralen Protease 2A gespalten wird. Eine solche Spaltung führt folglich zur Schädigung von Dystrophin und damit des Zellskelettes.

Ergebnis
Enterovirale Protease 2A spaltet Dystrophin von Mensch, Maus und Ratte. An künstlich hergestellten Dystrophin-Proteinen konnte zudem gezeigt werden, dass die enterovirale Protease 2A Dystrophin exakt an der vom Computer vorhergesagten Stelle spaltet. Werden Herzmuskelzellen in einer Zellkultur mit dem Coxsackievirus infiziert, so kommt es zu einer Dystrophin-Spaltung mit inaktiven Spaltprodukten und funktioneller Dystrophin-Schädigung. Mäuse, die mit dem Coxsackievirus infiziert sind, haben ebenfalls einen Dystrophin-Defekt in ihren Herzmuskelzellen. Dieser Dystrophin-Defekt im Herzen gleicht der genetischen Abwesenheit von Dystrophin bei Patienten mit einer Duchenne-Muskelerkrankung und einer dilatativen Kardiomyopathie. Bei einem Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie auf dem Boden einer Coxsackievirus-Infektion wurde die gleiche Dystrophin-Störung wie in virus-infizierten Mausherzen beobachtet.

Schlussfolgerung
Es konnte erstmals ein molekularer Mechanismus der von einem Enterovirus induzierten Kardiomyopathie identifiziert und eine Gemeinsamkeit zwischen genetischen und erworbenen Ursachen der dilatativen Kardiomyopathie aufgezeigt werden. Da die enterovirale Protease 2A humanes Dystrophin spaltet und die Dystrophin-Schädigung auch bei einem Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie beobachtet worden ist, ist sie möglicherweise eine der Ursachen der dilatativen Kardiomyopathie beim Menschen.

Kommentar
Ein Verständnis dieser Mechanismen lässt für die Zukunft auf eine spezifische Therapie der Enterovirus-induzierten Kardiomyopathie hoffen, zum Beispiel durch Hemmstoffe der Protease 2A.

Publikation
Nature Medicine.1999 Mar;5(3):320-6

Über den Preisträger
Geboren 1968 in Düsseldorf

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Weiterbildung zum Internisten und Kardiologen, Universitätsklinik Frankfurt
Arbeitsgruppe Molekulare Kardiologie, J. W. Goethe-Universität Frankfurt am Main

Derzeitige Tätigkeit
Niederlassung als Kardiologe in Winterthur

Künstliches Herzgewebe soll geschädigten Herzmuskel ersetzen – als Testsystem auch für neue Pharmaka und Gentherapie geeignet

Prof. Dr. med. Wolfram-Hubertus Zimmermann

Hintergrund

a) Weltweit mehr als 20 Millionen Menschen haben eine Herzschwäche, weil Herzgewebe untergegangen ist. Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Erkrankungen mit Todesfolge. Bisherige Therapieansätze können den Krankheitsverlauf verlangsamen, das Herz aber nicht reparieren. Die Entwicklung neuer reparativer Therapieverfahren ist von besonderer Bedeutung, da aufgrund des demographischen Wandels die Zahl der Patienten mit Herzmuskelschwäche weiter zunimmt.

b) Kurzzeitige oder länger dauernde Manipulationen an Herzzellen – sei es mechanischer, pharmakologischer oder genetischer Art –, deren Effekte gemessen werden können, sind schwierig oder nicht möglich. Mit einem funktionsfähigen EHT-Modell könnte der Effekt von Manipulationen aller Art in vitro kostengünstig und ohne Tierversuche untersucht werden.

Ergebnis

a) Werden Mischkulturen und Wachstumsfaktoren eingesetzt, so ist die Rekonstitution von Zellen, die im intakten Herzmuskel vorkommen, zu einem echten Organoid möglich. Bei Organoiden handelt es sich um ein dreidimensionales kontraktiles Netzwerk, das von Blutgefäß-Strukturen durchzogen wird, von Epithel- und Endothelzellen ummantelt ist sowie sekretorisch aktive Fibroblasten und weiße Blutzellen (Makrophagen/Monozyten) umfasst. EHTs entsprechen in wesentlichen Aspekten intaktem und differenziertem Myokard. Damit sind sie ein vielseitig einsetzbares neues Herzmodell in der Erforschung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und kommen prinzipiell als Gewebeersatz in Frage.

b) Es ist erstmals gelungen, künstliches Herzgewebe in der Zellkultur (in vitro) herzustellen. Dafür wurden Herzmuskelzellen embryonaler Hühnchen und neugeborener Ratten mit Kollagen zum Engineered Heart Tissue (EHT) aufbereitet. EHTs ähneln reifem, differenzierten Herzmuskelgewebe. Dadurch heben sie sich von anderen In-vitro-Modellen ab, die eher undifferenzierte Zellen enthalten und für funktionelle Untersuchungen nur eingeschränkt in Frage kommen.

Schlussfolgerungen

Das EHT-Modell wurde weiterentwickelt und für Studien in der Zellkultur (in vitro) und im Tierversuch (in vivo) verwendet.

a) In-vivo-Studien: Der Ersatz von geschädigtem Herzgewebe ist eine innovative Behandlungsstrategie bei schweren Erkrankungen des Herzens (Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, kongenitale Fehlbildungen). Wird das in der Zellkultur hergestellte, differenzierte Muskelgewebe integriert, lässt sich möglicherweise die Schlagkraft des geschädigten Myokards wieder erhöhen (Kardiomyoplastie). Erste Ergebnisse zeigen, dass EHTs nach Implantation in den Bauchraum und auf das Herz im Tiermodell überleben, weiter kontrahieren und von Blutgefäßen durchzogen werden. EHTs eignen sich daher prinzipiell für eine Gewebeersatztherapie.

b) In-vitro-Studien: Wachstumsfaktoren spielen eine zentrale Rolle für die Entwicklung der Hypertrophie des Herzmuskels und der Herzinsuffizienz. Am EHT-Modell wurden die Auswirkungen chronischer Stimulation durch Wachstumsfaktoren auf Funktion, Wachstum und Genexpression von Herzmuskelzellen untersucht. Dabei zeigte sich, dass einzelne Wachstumsfaktoren selektiv, je nach verwendetem Faktor, die kontraktile Funktion von Herzmuskelzellen beeinflussen können. Durch die Kombination von Wachstumsfaktoren gelang es, eine Herzinsuffizienz im EHT-Modell zu induzieren, mit deren Hilfe neue Therapieansätze für die Behandlung der Herzhypertrophie oder Herzinsuffizienz entwickelt werden können. Angestrebt wird eine Identifikation der schädigenden und schützenden Faktoren. Auch pharmakologische Substanzen für gentherapeutische Ansätze können an diesem Modell geprüft werden.

Publikation

Zimmermann WH et. al. Defined Engineered Human Myocardium with Advanced Maturation for Applications in Heart Failure Modelling and Repair. Circulation

Über den Preisträger

Geboren 1970 in Hamburg

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung

Juniorprofessor für Kardiales Tissue Engineering im Institut für Pharmakologie und Toxikologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. T. Eschenhagen)

Derzeitige Tätigkeit

Lehrstuhlinhaber und Direktor des Instituts für Pharmakologie und Vorsitzender des Zentrums Pharmakologie und Toxikologie der Universitätsmedizin, Georg-August-Universität Göttingen

Regeneration nach dem Herzinfarkt – im Tiermodell verbessert Cerivastatin Struktur und Funktion der linken Herzkammer

Prof. Dr. med. Johann Bauersachs

Hintergrund
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) sind nicht nur potente Arzneimittel, die den Blutfettspiegel senken. Sie können auch durch das Hormon Angiotensin vermittelte Effekte an isolierten Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmen. In der prämierten Arbeit wurde in einem Tiermodell untersucht, ob eine Statin-Behandlung bei Herzversagen nach Herzinfarkt die Struktur und Funktion der linken Herzkammer (Ventrikel) verbessert.

Methode
Ratten mit Herzinsuffizienz nach einem großen Infarkt wurden ab dem siebten Tag entweder mit Placebo oder mit Cerivastatin für elf Wochen behandelt. Infarktgröße und Plasma-Cholesterinspiegel waren nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen.

Ergebnis
Durch Behandlung mit Cerivastatin konnte die Erweiterung des linken Ventrikels reduziert werden. Auch die Herzmuskelfunktion, die nach dem Infarkt spürbar vermindert war, wurde durch Cerivastatin verbessert. Zudem wurde ein wichtiger molekularer Marker der krankhaften Umbauprozesse in der linken Herzkammer durch Cerivastatin verringert. Darüber hinaus war die Expression der Collagen-mRNA als wichtiges Charakteristikum des Wiederaufbaus des linken Ventrikels bei Ratten nach Infarkt deutlich erhöht und durch Cerivastatin-Behandlung nahezu normalisiert.

Publikation
J. Bauersachs, G. Ertl et al.: Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibition with cerivastatin in rats with heart failure after myocardial infarction. In: Circulation. 2001.

Schlussfolgerung
Diese Daten zeigen, dass die Behandlung mit Cerivastatin bei Ratten mit Herzinsuffizienz nach großem MI einen positiven Einfluss auf die Struktur und Funktion der linken Herzkammer hat.

Kommentar
Die Arbeit beschreibt somit einen klinisch höchst relevanten positiven Einfluss einer Statin-Therapie auf das linksventrikuläre Remodeling nach Myokardinfarkt.

Über den Preisträger
Geboren 1966 in Karlsruhe

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg

Derzeitige Tätigkeit
W3-Professor und Direktor der Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover

Gentherapie gegen Herzinsuffizienz? Gen für Regulation des Kalziumstoffwechsels hat eine Schlüsselfunktion

Prof. Dr. med. Patrick Most

Hintergrund

Kalzium: Kalzium spielt als Signalmolekül, das die Arbeit des Herzens reguliert, eine grundlegende Rolle. Damit der Herzmuskel sich im Wechsel kontrahiert und erschlafft, muss die Kalziumkonzentration in der Muskelzelle rasch ansteigen und wieder abfallen. Die subzellulären Strukturen, die dieses bewerkstelligen, sind spezifische Kanäle und Pumpen, die das Kalzium zum einen über das Sarkolemm, die äußere Zellmembran, sowie über das sarkoplasmatische Retikulum, den intrazellulären Kalziumspeicher, bewegen.
Regulation: Seit einigen Jahren ist bekannt, dass die verminderte Pumpleistung des kranken Herzmuskels auf eine verminderte Funktion dieser Strukturen zurückzuführen ist. Als Ursachen wurden eine verminderte Expression und eine veränderte Regulation dieser Proteine gefunden. Eine ursächliche Behandlung der Herzinsuffizienz könnte also entweder auf eine vermehrte intrazelluläre Produktion oder aber auf eine verbesserte Aktivierung der am Kalziumhaushalt beteiligten Proteine abzielen.
Proteine: In jüngster Zeit gewinnen spezielle Kalzium-bindende Proteine an wissenschaftlicher Bedeutung, die an der Regulation der intrazellulären Kalziumströme beteiligt sind. Die ausgezeichnete Arbeit befasste sich mit dem Protein S100A1, das als Kalzium-bindendes Molekül die höchsten Gewebskonzentrationen im Herzmuskel aufweist, aber im erkrankten Herzmuskel deutlich vermindert ist.

Thema

Cardiac adenoviral S100A1 gene delivery rescues failing myocardium

Methode

Mittels adenoviralem S100A1-Gentransfer (Einschleusen des menschlichen S100A1-Gens in kultivierte Kardiomyozyten von Kaninchen) wurde nachgewiesen, dass dieses Kalzium-bindende Protein eine zentrale Stellung in der Regulation des Kalziumhaushaltes in der Herzmuskelzelle einnimmt.

Ergebnis

Eine erhöhte Konzentration von S100A1 ergab eine signifikante Steigerung der systolischen Kalziumfreisetzung und der diastolischen Kalziumentsorgung, was gleichzeitig zu einer verbesserten Funktion der Herzmuskelzellen führte. Diese Effekte wurden durch eine verbesserte Regulation der Kalziumkanäle und Kalziumpumpen erreicht, da die Aktivität des sarkolemmalen Kalziumkanals sowie der sarkoplasmatischen Kalziumpumpe gesteigert wird.

Schlussfolgerungen

Die bei Herzinsuffizienz beobachtete Minderexpression von S100A1 im Herzen ist eine wichtige Ursache für die verminderte Herzfunktion. Die gentherapeutische Vermehrung von S100A1 ist ein neuer Ansatz für die Herzinsuffizienzbehandlung. Am Tiermodell konnte in jüngsten Arbeiten bereits eine Steigerung der Herzleistung in vivo nachgewiesen werden, so dass nun der S100A1-Gentransfer an geeigneten Tiermodellen der Herzinsuffizienz untersucht werden kann.

Publikation

Most P et al. J Clin Invest. 2004 Dec;114(11):1550-63

Über den Preisträger

Geboren 1969 in Darmstadt

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung

Arzt im Praktikum/Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Medizinischen Klinik II (Kardiologie, Direktor Prof. Hugo A. Katus) der Universität Lübeck

Derzeitige Tätigkeit

Professor und Leiter Sektion für Molekulare und Translationale Kardiologie, Innere Medizin III, Universitätsklinikum Heidelberg

Defekte am größten menschlichen Protein – chronische Herzmuskelschwäche durch Veränderungen am Titin-Gen

Prof. Dr. med. Brenda Gerull

Hintergrund

Eine eingeschränkte Leistung des Herzmuskels kann Folge verschiedener Erkrankungen wie Herzinfarkt, Bluthochdruck oder Herzklappenfehlern sein, sie kann aber auch ohne erkennbare Ursache auftreten. Nicht selten sind diese Erkrankungen erblich bedingt, von den genetischen Ursachen ist allerdings bisher nur wenig bekannt. In der ausgezeichneten Arbeit wurde zusammen mit einer australischen, amerikanischen sowie einer weiteren deutschen Arbeitsgruppe dargestellt, dass Defekte des Titin-Gens – dieses Gen beinhaltet den Bauplan für den größten bekannten Eiweißkörper des Menschen – zu einer chronischen Herzschwäche, der dilatativen Kardiomyopathie (DCM) führen können.

Titin ist ein extrem großes fadenförmiges Molekül, das sich ausschließlich in Herz- und Skelettmuskelgewebe findet und dort strukturelle, funktionelle und regulatorische Funktionen wahrnimmt. So bewirkt Titin eine sprungfederähnliche Eigenschaft des Muskels, die eine Überdehnung der Muskeln verhindert. Titin oder Titin-ähnliche Moleküle finden sich in allen Spezies, die über quergestreiftes Muskelgewebe verfügen.

Der molekulare Aufbau des Titins wurde erst vor wenigen Jahren entschlüsselt. Das Titin-Gen mit einer Größe, die ungefähr dem Hundertfachen eines durchschnittlichen Gens entspricht, kodiert für das bisher größte, im menschlichen Genom gefundene Eiweißmolekül. Titin besteht aus sich wiederholenden einzelnen Grundmodulen, die allerdings durch ganz spezifische Eiweißsequenzen ergänzt werden. Die Modulbauweise garantiert die sehr regelmäßige und beinahe kristalline Struktur, wie sie im Herz- und Skelettmuskel vorliegt. Ob Defekte im Titin mit dem Leben überhaupt vereinbar sind oder ob Defekte des Titins zu bestimmten Muskelerkrankungen führen können, war bislang unbekannt. Patienten mit erblich bedingter Herzmuskelschwäche leiden an den Folgen der eingeschränkten Herzleistung. Nicht selten müssen sie in jungen Jahren transplantiert werden. Auch tödliche Herzrhythmusstörungen können auftreten. Erblich bedingte Herzmuskelschwäche wird häufig dominant vererbt: Es besteht ein 50-prozentiges Risiko für Kinder von betroffenen Elternteilen, diese Erkrankung zu bekommen.

Methode

In dieser Studie wurden Patienten aus zwei verschiedenen, sehr großen Familien mit erblich bedingter Herzmuskelschwäche auf Mutationen im Titin-Gen untersucht. Zuvor konnte gezeigt werden, dass ein defektes Gen für eine familiäre Form der Herzmuskelschwäche auf dem langen Arm des menschlichen Chromosoms 2 lokalisiert sein muss. In dieser Region befindet sich auch das Titin-Gen, so dass der Defekt zwischen dem Titin-Defekt und der Herzmuskelschwäche zu vermuten war.

Ergebnis

Bei den betroffenen Patienten der Familien konnten jeweils unterschiedliche Defekte im Titin-Gen nachgewiesen werden. In einem Fall führte die Mutation zu einer Verkürzung des Moleküls auf weniger als die Hälfte. Im zweiten Fall wurde das Zentrum eines Modulbausteins derart verändert, dass eine normale Faltung dieses Elementes unmöglich erscheint. Die jeweiligen Defekte wurden bei allen Erkrankten identifiziert.

Schlussfolgerung

Die Defekte befinden sich in ganz unterschiedlichen Regionen des Riesenmoleküls, obgleich sie zu einer ähnlichen Erkrankung führen können.

Kommentar

Zu klären bleibt, auf welchem Wege geschädigte Titin-Moleküle eine Herzmuskelerkrankung auslösen können und weshalb die Patienten keine Skelettmuskelschwäche aufweisen (obwohl die defekten Titin-Moleküle auch in diesen Muskelzellen zu finden sind).

Publikation

B. Gerull et al. Antisense-mediated exon skipping: a therapeutic strategy for titin-based dilated cardiomyopathy
EMBO Mol Med 2015 Mar 9;7(5):562-76

Über die Preisträgerin

Geboren 1971 in Berlin

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung

Gruppenleiterin und Arbeit an der Erforschung von Mechanismen der Krankheitsentstehung vererbter Herzmuskelerkrankungen am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Berlin-Buch

Derzeitige Tätigkeit

Professorin für Kardiovaskuläre Genetik, Med. Klinik und Poliklinik I, Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz, Universitätsklinikum Würzburg

Warum der Herzmuskel an Masse zulegt – Mechanismus der Hypertrophie-Entstehung identifiziert

Prof. Dr. med. Nina Wettschureck

Hintergrund
Wenn das Herz stärker pumpen muss, passt sich seine Muskulatur der erhöhten Arbeitsbelastung an und legt an Masse zu (Hypertrophie), zum Beispiel bei Bluthochdruck, Herzklappenfehler oder nach einem Herzinfarkt. Die Hypertrophie des Herzmuskels kann zu Herzversagen (Herzinsuffizienz) führen, einer der führenden Todesursachen in der westlichen Welt.
Es wurde
a) ein bestimmter molekularer Mechanismus, der Gq/G11-gekoppelte Signaltransduktionsweg, identifiziert, der eine hohe Bedeutung für die Entwicklung der Hypertrophie hat.
b) ein Mausmodell entwickelt, das sich für die Testung pharmakologischer Substanzen zur Vorbeugung der Herzinsuffizienz nach Hypertrophie eignet.

Thema
Zahlreiche Signaltransduktionswege und molekulare Mechanismen sind an der Entwicklung der Hypertrophie des Herzens beteiligt.

Zu a) Methode
Wachstumsfaktoren wie ras-, JNK/p38- oder Calcineurin/NFAT/CaM-kinase-vermittelte Prozesse sind an der Entstehung der Hypertrophie beteiligt. Für die Anfangsphase scheinen jedoch auto-/parakrine Faktoren wie Endothelin-1, Noradrenalin oder Angiotensin II eine zentrale Bedeutung zu besitzen. Ihre Rezeptoren koppeln an heterotrimere G-Proteine der Familien Gq/11, G12/13 und Gi/o.

Ergebnis
Entsprechend führt die Überexpression des a1-adrenergen Rezeptors, des Angiotensin (AT1)-Rezeptors oder der a-Untereinheit von G-Proteinen der Gq-Familie zur Hypertrophie.

Schlussfolgerung
Dies zeigt, dass die chronische Aktivierung des Gq/11-vermittelten Signaltransduktionsweges hinreichend ist für die Entstehung einer Hypertrophie.

Zu b) Methode
Um zu überprüfen, ob G-Proteine der Gq-Familie auch in vivo essentiell für die Entstehung einer Hypertrophie sind, wurde eine Mauslinie hergestellt, in der die a-Untereinheiten der beiden wichtigsten Vertreter der Gq-Familie, Gq und G11, selektiv im Herzen inaktiviert wurden. Erwachsene Tiere dieser Linie waren klinisch unauffällig und zeigten eine normale Herzfunktion. Um eine Hypertrophie zu erzeugen, wurde die Aorta oberhalb der Nierenarterien operativ auf einen definierten Durchmesser eingeengt.

Ergebnis
Dies führte zu Gewichtszunahme des Herzens um etwa 30 Prozent und typischen Veränderungen im Echokardiogramm sowie bei der Linksherzkatheteruntersuchung. Außerdem kam es zur Reexpression typischer Hypertrophie-assoziierter Gene. Mäuse ohne Gaq/Ga11 zeigten dagegen keine Veränderung des Herzgewichtes; in der Linksherzkatheteruntersuchung zeigte sich eine Tendenz zu erhöhten enddiastolischen Volumina.

Schlussfolgerung
Diese Ergebnisse zeigen, dass der Gq/G11-gekoppelte Signaltransduktionsweg essentiell für die Entstehung der akuten Hypertrophie des Herzmuskels ist und damit einen interessanten Angriffspunkt für die pharmakologische Vermeidung der Hypertrophie und nachfolgenden Herzinsuffizienz bietet.

Kommentar
Das hier beschriebene Mausmodell ist geeignet, die Langzeitfolgen einer ausbleibenden Hypertrophiereaktion in vivo zu untersuchen.

Publikation
Wettschureck N. et al. G13-mediated signaling pathway is required for pressure overload-induced cardiac remodeling and heart failure. Circulation. 2012; 126(16):1972-82

Über die Preisträgerin
Geboren 1971 in Berlin

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Wissenschaftliche Assistentin am Institut für
Pharmakologie der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Derzeitige Tätigkeit
Professorin und Gruppenleiterin Abteilung Pharmakologie,
Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung, Bad Nauheim

Lik, der Liebeskummer-Signalweg, reguliert das embryonale Herzwachstum beim Zebrafisch

Prof. Dr. med. Wolfgang Rottbauer

Hintergrund
Die Herzschwäche ist eine der häufigsten Erkrankungen in Deutschland, die oftmals bereits junge Patienten betrifft und mit einer sehr schlechten Prognose einhergeht. Das menschliche Herz kann sich nach einer Schädigung wie einem Herzinfarkt, einer Herzmuskelentzündung oder einer Herzmuskelerkrankung nicht regenerieren, da die Herzmuskelzellen ihre Teilungsfähigkeit verloren haben. Die molekularen Komponenten, die menschliches Herzwachstum regulieren, sind noch weitestgehend unbekannt, aber für die Entwicklung von Zellersatzverfahren nach Herzschädigung von essentieller Bedeutung.

Thema
Reptin and Pontin antagonistically regulate heart growth in zebrafish embryos

Methode
Es wurde nach neuen Signalwegen gesucht, die speziell die Zellteilung von Herzmuskelzellen regulieren. Daher haben wir die Zebrafischmutante Liebeskummer (lik), die abnorm gesteigertes Herzwachstum zeigt, isoliert. lik kodiert für das Protein Reptin.

Schlussfolgerung
Wir konnten in unseren Arbeiten erstmalig zeigen, dass das Gegenspiel von Reptin und Pontin durch Repression oder Aktivierung ß-Catenin/TCF-abhängiger Transkription embryonales Herzwachstum reguliert.

Kommentar
Das Wissen über den Liebeskummer-Signalweg wird uns helfen, gesundes Herzgewebe nachwachsen zu lassen.

Publikation
Cell. 2002 Nov 27;111(5):661-72

Über den Preisträger
Geboren 1967 in Regensburg

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Medizinischen Klinik III (Kardiologie und Angiologie, Pulmonologie), Universitätsklinikum Heidelberg

Derzeitige Tätigkeit
Ärztlicher Direktor der Klinik für Innere Medizin II (Kardiologie, Angiologie, Pneumologie, Sport- und Rehabilitationsmedizin), Universitätsklinikum Ulm

Ein Bakterien-Protein bremst die Ansiedlung von Leukozyten – neue Wege zur Verhinderung einer Endokarditis

Prof. Dr. med. Triantafyllos Chavakis

Hintergrund
Die Leukozytenrekrutierungskaskade ist der Mechanismus, über den entzündliche Blutzellen das Gefäß verlassen und das entzündete Gewebe infiltrieren. Er trägt zum Verständnis inflammatorischer Erkrankungen wie etwa der Gefäßentzündung bei der Atherosklerose bei. Entzündliche Zellen wie Neutrophile und Monozyten interagieren mit dem Endothel der Gefäßwand. Dadurch wird die Rekrutierung der Leukozyten für das entzündete Gewebe ermöglicht. Beteiligt sind daran beta2-Integrine auf Leukozyten und deren Gegenrezeptor, das Intercellular Cell Adhesion Molecule-1 (ICAM-1). Mit deren Hilfe wird die adhäsive Interaktion auf dem Endothel vermittelt. Staphylococcus aureus (S. aureus) ist einer der häufigsten Erreger von ambulant erworbenen oder nosokomialen Infektionen, unter anderem bei Lungenentzündung, Endokarditis oder in Haut- und Wundinfektionen (etwa nach Operationen). Dabei hat dieses Bakterium multiple Mechanismen entwickelt, um die körpereigene Immunabwehr lahmzulegen oder diese zu seinem Nutzen einzusetzen.

Thema
Staphylococcus aureus extracellular adherence protein serves as anti-inflammatory factor by inhibiting the recruitment of host leucocytes

Methode
S. aureus exprimiert diverse anti-adhäsive, anti-chemotaktische und anti-inflammatorische Faktoren, die die Rekrutierung von Leukozyten in den Ort der Entzündung hemmen können.

Ergebnis
Es wurde einer der ersten anti-adhäsiven, aus dem S. aureus stammenden Faktoren identifiziert. Dieses Molekül, genannt Extracellular Adherence Protein (Eap), bindet spezifisch das endotheliale ICAM-1 und hemmt die beta2-Integrin-abhängige Leukozytenadhäsion an ICAM-1 und dementsprechend ans Endothel. Dieser Befund initiierte mehrere weitere Studien; mittlerweile sind mehrere anti-adhäsive und anti-inflammatorische Faktoren von S. aureus bekannt.

Schlussfolgerung
Unsere Studien zeigen nicht nur einen Mechanismus, wie der S. aureus die körpereigene Immunabwehr hemmen kann, sondern sie haben eine Bedeutung für kardiovaskuläre Infektionen wie z. B. die Endokarditis, bei der S. aureus ein häufiger Erreger ist. Außerdem konnten unsere weiteren Studien demonstrieren, dass Eap an der verzögerten Heilung von S. aureus-infizierten Wunden beteiligt ist.

Kommentar
Die preisgekrönte Arbeit und nachfolgenden Arbeiten konnten teilweise die verzögerte Heilung von mit S. aureus infizierten Wunden erklären, was ein häufiges Problem im postoperativen Verlauf oder beim diabetischen Fußsyndrom darstellt. Abgesehen davon könnte die ICAM-1-inhibitorische und anti-inflammatorische Wirkung von Eap möglicherweise therapeutisch zur Hemmung von Entzündungsprozessen im Gefäßsystem eingesetzt werden.

Publikation
Nat Med. 2002 Jul;8(7):687-93

Über den Preisträger
Geboren 1974 in Athen

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
W2-Professor und Bereichsleiter Vaskuläre Inflammation, Diabetes und Niere, Medizinische Klinik III, Technische Universität Dresden

Derzeitige Tätigkeit
W3-Professor und Direktor der Abteilung klinische Pathobiochemie, Basic Research Coordinator, Technische Universität Dresden

Cathepsin L ist für die endotheliale Progenitor-Zell-induzierte Neovaskularisation notwendig

Dr. PD Carmen Urbich

Hintergrund
Nach einer Ischämie führt die Infusion von endothelialen Progenitorzellen (EPC) zu einer Förderung der Neovaskularisation. Dieser Effekt lässt sich nicht durch Nutzung von reifen Endothelzellen erreichen.

Thema
Cathepsin L ist für die endotheliale Progenitor-Zell-induzierte Neovaskularisation notwendig.

Methoden
Wir wendeten ein Genexpressions-Profiling für endotheliale Progenitorzellen an, um Gene zu identifizieren, die für die Fähigkeit der Zellen zur Neovaskularisation von Bedeutung sein könnten.

Ergebnis
Es fiel auf, dass die Protease Cathepsin L (CathL) in starkem Maß von EPC exprimiert wurde, wenn sie mit EPC in Verbindung kam. Diese Protease war für die Matrix-Degradation notwendig sowie für die Invasion von EPC in vitro. Bei CathL-defizienten Mäusen war die funktionelle Besserung nach einer Ischämie der Hinterläufe beeinträchtigt. Infundierte Progenitorzellen mit CathL-Mangel siedelten sich weder an Stellen mit Ischämie noch an solchen mit vermehrter Neovaskularisierung an.

Schlussfolgerung
Diese Beobachtungen unterstützten das Konzept einer entscheidenden Bedeutung von CathL für die postnatale Neovaskularisierung.
CathL hat eine entscheidende Bedeutung bei der Integration von zirkulierenden EPC in Ischämie-Gewebe und ist notwendig für EPC-vermittelte Neovaskularisierung.

Kommentar
Verstärkte Expression von CathL in reifen Endothelialzellen verstärkt deren Einwanderung und begünstigt die Fähigkeit zur Neovaskularisierung in vivo.

Über die Preisträgerin
Geboren 1973 in Böblingen

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Privatdozentin für das Fach Experimentelle Medizin an der Medizinischen Fakultät der J. W. Goethe-Universität Frankfurt a. M.

Derzeitige Tätigkeit
Quiagen Biotechnologie, Hilden

NAB1 als neuer endogener Inhibitor kardialer Hypertrophie

Dr. rer. nat. Monika Buitrago

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Stefan Hanns Engelhardt

Hintergrund
Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung waren zwar bereits zahlreiche Signalwege bekannt, die eine kardiale Hypertrophie vermitteln. Es herrschte jedoch weitgehend Unklarheit über Mechanismen, die die Hypertrophie von Kardiomyozyten begrenzen.

Thema
The transcriptional repressor Nab1 is a specific regulator of pathological cardiac hypertrophy

Methode
Durch DNA-Array-Analyse identifizierten wir NAB1 als ein bereits in Frühstadien der Herzinsuffizienz verstärkt exprimiertes Gen. NAB1 wird stark im Zellkern adulter Kardiomyozyten exprimiert und wirkt dort als potenter Repressor seines Zieltranskriptionsfaktors Egr-1. Transgene Mäuse mit herzspezifischer Überexpression von NAB1 zeigten zunächst keinen kardialen Phänotyp und ein normales Herzwachstum während der Entwicklung.

Ergebnis
NAB1 inhibierte die pathologische Hypertrophie nach chronischer Drucküberlastung des linken Ventrikels und nach Infusion von Isoproterenol/Phenylephrine. Durch Ausdauertraining induzierte physiologische Hypertrophie blieb in NAB1-transgenen Tieren dagegen gänzlich unbeeinflusst.

Schlussfolgerungen
Wir beschreiben erstmals NAB1 als potenten endogenen Inhibitor kardialer Hypertrophie. NAB1 hemmt spezifisch die pathologische Hypertrophie des Myokards, während die physiologische Hypertrophie unbeeinflusst blieb.

Kommentar
Diese Ergebnisse stellten einen der ersten experimentellen Belege dar, dass physiologische und pathologische kardiale Hypertrophie unterschiedliche Entitäten darstellen.

Publikation
Nature Medicine 11, 837 - 844 (2005)

Über die Preisträgerin
Dr. rer. nat. Monika Buitrago
Geboren 1974 in Bad Brückenau

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Würzburg

Derzeitige Tätigkeit
DFG-Forschungszentrum für Experimentelle Biomedizin,
Bayerische Julius-Maximilians-Univerität Würzburg

Über den Preisträger
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Stefan Hanns Engelhardt
Geboren 1969 in München

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung:
Professor für Pharmakologie in Würzburg

Derzeitige Tätigkeit
Professor an der Technischen Universität München,
Institut für Pharmakologie und Toxikologie

Der Apopotose-Repressor-mit-CARD vermittelt Kardioprotektion bei biomechanischem Stress und Myokardinfarkt

Dr. med. Stefan Donath

Hintergrund
Aufgrund der eingeschränkten kardialen Regenerationsfähigkeit führt Herzmuskelzellverlust zu einer Abnahme der Pumpfunktion und nachfolgendem Herzversagen. Welche kardioprotektiven Faktoren auf molekularer Ebene einer Maladaptation entgegenwirken können, ist noch weitgehend unklar. Der Apoptose-Repressor-mit-CARD (ARC) wird primär in terminal differenzierten Geweben wie Herz und Hirn exprimiert. ARC ist einzigartig im Herz, da nur ARC spezifisch sowohl beide apoptotischen Signalwege als auch nekrotischen Zelltod inhibieren kann.

Thema
Apoptosis repressor with caspase recruitment domain is required for cardioprotection in response to biomechanical and ischemic stress

Methode
Wir generierten ARC-defiziente Mäuse (ARC-/-), die sich normal entwickelten und unter basalen Bedingungen keine Veränderungen in der Herzmorphologie und -funktion aufwiesen. Unter chronischer Druckbelastung durch thorakale Aortenkonstriktion (TAB) bildeten ARC-/- Mäuse eine verstärkte Kardiomyopathie aus, die durch eine Abnahme der Pumpfunktion (Echo, ARC-/- TAB vs. WT TAB, $P<0.01$), progressive LV-Dilatation (Echo: ARC-/- TAB vs. WT TAB, $P<0.05$) und eine verstärkte myokardiale Fibrosierung (Masson-Trichrom-Färbung, RT-PCR) gekennzeichnet war. Des Weiteren führte Ischämie-Reperfusion (I/R) bei ARC-/-Mäusen verglichen mit WT-Kontrollen zu um 50 % größeren Herzinfarkten (Evans Blue/TTC-Färbung: ARC-/- I/R vs. WT I/R, $P<0.01$).

Ergebnis
Ursächlich für die gesehenen Befunde zeigte sich in beiden kardialen Stressmodellen ein signifikanter Anstieg der Apoptoserate in ARC-/- Mäusen (in situ DNA Ligase Assay). Ein Einfluss von ARC auf klassische Hypertrophie-assoziierte Wachstumskaskaden konnte dabei in vivo und in vitro weitgehend ausgeschlossen werden (Herzgewichte, RT-PCR, Kardiomyozytenlänge und -fläche, in-vitro-Modell Angiotensin II-induzierter Hypertrophie). Die klinische Relevanz der im Mausmodell erhobenen Befunde wurde durch stark reduzierte myokardiale ARC-Proteinspiegel terminal herzinsuffizienter Patienten belegt (Western Blot).

Schlussfolgerung
Unsere Arbeit identifiziert einen gewebespezifischen Faktor, der in der Herzinsuffizienz herunterreguliert wird und zur Kardioprotektion bei Druckbelastung und Ischämie benötigt wird. Darüber hinaus belegt das in dieser Arbeit verwendete Modellsystem eine kausale Rolle der Apoptose in der Pathogenese der Herzinsuffizienz, da Wachstums-assoziierte Veränderungen weitgehend ausgeschlossen werden konnten.

Kommentar
ARC vermittelt Kardioprotektion bei biomechanischem Stress und Myokardinfarkt.

Publikation
Donath S., Li P. et al. Apoptosis repressor with caspase recruitment domain is required for cardioprotection in response to biomechanical and ischemic stress. Circulation 2006;113:1203-1212

Über den Preisträger
Geboren 1973 in Hannover

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Arbeitsgruppenleiter am Max-Delbrück-Centrum (MDC) für Molekulare Medizin

Derzeitige Tätigkeit
Niederlassung als Kardiologe, Kardiologische Gemeinschaftspraxis
Donath und Schröder, Berlin

Regeneration des embryonalen Herzens der Maus

Dr. med. Jörg-Detlef Drenckhahn

Hintergrund
Das adulte menschliche Herz kann im Gegensatz zu einigen anderen Organen geschädigtes Gewebe nicht oder nur sehr begrenzt durch neue, gesunde Zellen ersetzen, so dass verschiedene Herzerkrankungen mit einem irreversiblen Verlust von Herzmuskelzellen einhergehen. Im Tiermodell, dem embryonalen Mausherz, konnte gezeigt werden, dass es eine erstaunliche Regeneration von Herzgewebe gibt: Selbst wenn nach der Hälfte der embryonalen Entwicklungszeit etwa 50 Prozent der Zellen des Herzens funktionell defekt sind, ist die Population der gesunden Zellen in der Lage, dies zu kompensieren und bis zur Geburt ein voll funktionstüchtiges Herz aufzubauen. Dies geschieht in erster Linie über eine erhöhte Zellteilungsrate in den gesunden Zellen, die somit die defekten Zellen verdrängen und deren Anteil am Aufbau des Herzens kurz vor der Geburt auf nur noch zehn Prozent reduzieren.

Thema
Compensatory growth of healthy cardiac cells in the presence of diseased cells restores tissue homeostasis during heart development.

Methode
Das neugeborene Mausherz kann eine Schädigung des Herzmuskels komplett regenerieren, wobei diese Fähigkeit nach den ersten Lebenstagen verloren geht (Porrello et al. 2011. Science 331:1078-1080). Molekulare und zelluläre Mechanismen dieser prä- bzw. perinatalen Herzregeneration wurden identifiziert.

Ergebnis
Das embryonale Herz kann als Vorlage für die Regeneration im adulten Herzen angesehen werden, da im Embryo sämtliche Schritte zur Bildung von Herzmuskelgewebe ablaufen. Die Reaktivierung dieser embryonalen Mechanismen zur Neubildung von Herzmuskelzellen im erwachsenen Herzen stellt daher ein interessantes Therapiekonzept bei verschiedenen Herzerkrankungen dar.

Schlussfolgerung
Ein weiteres kardiologisches Forschungsgebiet könnte Konsequenzen bei einer gestörten Herzentwicklung für das postnatale Herz haben. Eine beeinträchtigte pränatale Entwicklung trägt zur Entstehung chronischer Erkrankungen im Erwachsenenalter bei. Dieses „Fetal Programming" bewirkt, dass intrauterine Wachstumsstörungen das Risiko für Herzerkrankungen, Bluthochdruck oder Schlaganfall im Verlauf des Lebens erhöhen. Die zugrundeliegenden Mechanismen dieser veränderten Krankheitsdisposition sind weitgehend unklar, was angesichts der Vielzahl von pränatalen Störfaktoren (z. B. mütterliche Mangelernährung bzw. Alkohol- oder Medikamentenkonsum, Fehlfunktion der Placenta) sowie Frühgeburten mit reduziertem Geburtsgewicht eine detaillierte Erforschung nötig macht.

Kommentar
Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass sich ein funktionstüchtiges Herz aus nur 50 % der embryonal angelegten Herzzellen bilden kann, ohne dass es zu schwerwiegenden Folgen im weiteren Verlauf des Lebens kommt. Mit Hilfe der embryonalen Herzregeneration als Modell für eine gestörte kardiale Entwicklung können Anpassungsmechanismen untersucht werden, die dem postnatalen Herzen zur Kompensation von embryonalen bzw. fetalen Entwicklungsstörungen zur Verfügung stehen, um eine normale Herzfunktion bis ins Alter zu gewährleisten. Diese Forschungsarbeiten tragen zum Verständnis und möglicherweise auch zur Prävention von pränatal angelegten Herzerkrankungen bei.

Publikation
Drenckhahn, J. D., Dev Cell. 2008 Oct;15(4):521-33

Über den Preisträger
Geboren 1972 in Preetz

Tätigkeit zum Augenblick der Preisverleihung
Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin, Berlin-Buch, in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Ludwig Thierfelder; Leitung des Forschungsschwerpunktes „Heart development and cardiac repair"

Derzeitige Tätigkeit
Leiter des Forschungslabors, Pädiatrische Kardiologie, Universität Münster

Entstehung von Bindegewebe trägt zur Herzinsuffizienz bei – MiR-21 ist an der kardialen Fibroseentstehung beteiligt

Dr. Carina Groß | Prof. Dr. Dr. med. Thomas Thum

Hintergrund
MicroRNAs (miRNA) sind kleine, aus nicht-kodierenden Nukleotiden bestehende Moleküle, welche die Genexpression regulieren. Microarray-basierte miRNA-Analysen zeigen sowohl in verschiedenen Tiermodellen der Herzinsuffizienz als auch beim Patienten eine starke Hochregulation von miR-21 im linksventrikulären Myokard.

Thema
Depression des kardialen ERK-Signalwegs durch MicroRNA-vermittelte Inhibition von Sprouty1

Methode
Durch Manipulation der miR- 21-Expression in verschiedenen kultivierten kardialen Zellen, in vivo durch Generation transgener Mäuse mit herzspezifischer Überexpression der miR-21 sowie durch Druckbelastung des linken Ventrikels mittels Aortenkonstriktion konnten wir nachweisen, dass miR-21 an der kardialen Fibroseentstehung beteiligt ist.

Ergebnis
Es zeigte sich, dass miR-21 an der Kontrolle des kardialen Remodelings während der Entwicklung einer Herzinsuffizienz beteiligt ist. Mechanistisch konnten wir Sprouty1, einen Inhibitor des Erk-MAP-Kinase-Signalwegs, als miR-21-Target identifizieren. MiR-21 und Sprouty1 waren exklusiv in kardialen Fibroblasten koexprimiert. Durch Derepression des Erk-MAP-Kinase-Signalwegs in kardialen Fibroblasten führte miR-21 zu einer verstärkten myokardialen Fibrose und eingeschränkter Funktion nach Druckbelastung des linken Ventrikels. Durch intravenöse Applikation eines spezifischen miR-21-Antagonisten („Antagomir") konnte eine Hochregulation der miR-21-Expression mit nachfolgender kardialer Fibrosierung und Dysfunktion verhindert werden.

Schlussfolgerung
MicroRNA-basierte Ansätze könnten zukünftig zu einer verbesserten Therapie der Herzinsuffizienz führen.

Kommentar
Unsere Arbeiten erfolgten in Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen von Prof. Dr. Johann Bauersachs (Hannover) und Prof. Stefan Hanns Engelhardt (München). Mittlerweise konnte in anderen Arbeitsgruppen gezeigt werden, dass die Abschaltung der miR-21 zu einer Verhinderung der Fibrose auch in vielen anderen Organen wie Lunge oder Niere führt. Die Abschaltung der miR-21 als Masterregulator der Fibrose könnte daher in vielen Organsystemen, die von einer Fibrose befallen sind, ein neuer erfolgversprechender Therapieansatz sein.

Publikation
Circulation 2007;116:258-267

Über die Preisträgerin
Dr. Carina Groß
Geboren 1978 in Aachen

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Abteilung Pharmakologie und Toxikologie, Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Derzeitige Tätigkeit
Universitätsklinikum Würzburg
Rudolf-Virchow-Zentrum

Über den Preisträger
Prof. Dr. Thomas Thum
Geboren 1974 in Hildesheim

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Junior Research Group Leader "Cardiac Wounding and Healing"; Interdisciplinary Center for Clinical Research (IZKF), Julius-Maximilians-Universität, Würzburg

Derzeitige Tätigkeit
Director of the Institute for Molecular and Translational Therapeutic Strategies (IMTTS) Medizinische Hochschule Hannover
(Visiting Professor Imperial College London, Molecular and Cellular Cardiology)

Eine Unterbrechung von funktionalen Wechselwirkungen zwischen Plättchen-Chemokinen hemmt die Atherosklerose bei hyperlipidämischen Mäusen

PD Dr. Rory Koenen

Hintergrund
Die Atherosklerose besteht unter anderem in einer chronischen Entzündung der Arterienwand, die von der Chemokin-getriebenen Aktivierung mononuklearer Zellen aufrechterhalten wird. Aktivierte Blutplättchen sind in der Lage, mit Chemokinen Synergien zu entwickeln, die das Fortschreiten einer Atherosklerose verstärken. Ein Beispiel ist die Einlagerung von Chemokin Platelet Factor (PF4, auch bekannt als CXCL4 und RANTES/CCL5) in die Zellwand, was das Verweilen der Monozyten im entzündeten Endothel begünstigt.

Thema
Disrupting functional interactions between platelet chemokines inhibits atherosclerosis in hyperlipidemic mice

Methode
Homo-Oligomerisation zur Aktivierung der Funktionen des CCL5 und Chemokin-Hetero-merisation als Regulationsmechanismus für eine Modulation von CXCL8- und CXCL4-Aktivitäten zwecks Verstärkung eines Verbleibs der Monozyten, der aus den Wechselwirkungen von CCL5-CXCL4-Interaktionen im hyperlipidämischen Tiermodell resultiert.

Ergebnis
Der CCL5-Antagonist Met-RANTES verringert die durch Fettzufuhr ausgelöste Atherosklerose im Tiermodell. Gleichzeitig ist der CCL5-Antagonismus möglicherweise nicht therapeutisch nutzbar. Die Studiendaten legen den Schluss nahe, dass die direkte CCL5-Blockade auch das System der Immunantwort beeinträchtigen kann. Es käme zu einer Verzögerung der Virus-Clearance durch Makrophagen und die normale T-Zell-Funktion wäre beeinträchtigt.
Hier definierten wir strukturelle Fähigkeiten von CCL5-CXCL4-Heteromeren und konstruierten stabile Peptid-Inhibitoren, die spezifisch die proinflammatorischen CCL5-CXCL4-Wechselwirkungen unterbrochen haben. Dadurch wurde die Monozyten-Rekrutierung abgeschwächt und die Atherosklerose verringert, ohne dass es zu den erwähnten Effekten auf das Immunsystem gekommen ist.

Kommentar
Die Ergebnisse verweisen auf die In-vivo-Bedeutung von Chemokin-Rezeptor-Heteromeren und zeigen das Potential von gezielter Heteromer-Bildung, um therapeutische Effekte zu erzielen.

Publikation
Nature Medicine 15, 97 - 103 (2009)
Published online: 4 January 2009 | doi:10.1038/nm.1898

Über den Preisträger
Geboren 1976 in Brunssum

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Wissenschaftlicher Mitarbeiter am CARIM, Abteilung Biochemie, Universiteit Maastricht

Derzeitige Tätigkeit
Kardiovaskuläre Biochemie, Institut für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten, Poliklinik, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Können sich Kardiomyozyten regenerieren?

Dr. med. PhD Olaf Ingmar Bergmann

Hintergrund

Herzerkrankungen gehören bei Erwachsenen und Kindern zu den häufigsten Ursachen von Morbidität und Mortalität. In der Pathogenese vieler Erkrankungen kommt es zu einem typischen Verlust von funktionellen Kardiomyozyten, was zur Herzinsuffizienz führt. Bisher geht man davon aus, dass Kardiomyozyten postnatal nicht mehr zur Erneuerung fähig sind. Unklar ist auch, ob wir ab der Geburt nur über eine begrenzte Zahl von Kardiomyozyten verfügen, ob solche angelegt sind oder ob im späteren Leben neue entstehen.

Methode

Wir untersuchten die Fähigkeit des menschlichen Herzens. Kardiomyozyten zu generieren, indem wir Zellen mit dem Radiokarbon-Isotop C14 (carbon-14) markierten und dies in die DNA integriert haben, um das Alter von Kardiomyozyten bestimmen zu können. Dieses Isotop wurde durch die Kernwaffenversuche während des Kalten Krieges bekannt. Genutzt wurde kardiales Troponin T und I sowie perizentriolares Protein 1 (PCM-1) als spezifischer Marker zur Isolierung von Nuklei von Kardiomyozyten mittels Flow-Zytometrie.

Ergebnisse

Wir konnten beobachten, dass sich Kardiomyozyten erneuern, wobei es im Alter von 25 Jahren zu einer graduellen Abnahme dieser Fähigkeit um etwa ein Prozent jährlich kommt. Im Alter von 75 Jahren kommt es zu einer Abnahme dieser Fähigkeit auf 0,45 Prozent. Weniger als 50 Prozent der Kardiomyozyten werden während einer normalen Lebensspanne durch neue ersetzt, wie in einem mathematischen Modell berechnet wurde.

Schlussfolgerung

Die Fähigkeit des Herzens eines Erwachsenen, neue Kardiomyozyten zu generieren, legt die Vermutung nahe, dass es sinnvoll sein könnte, an der Entwicklung therapeutischer Strategien zu arbeiten, die diesen Prozess beim Auftreten einer pathologischen Situation simulieren. Nach einem Herzinfarkt kommt es zur Bildung von funktionslosem Narbengewebe und das kardiale Remodeling trägt zusätzlich zu einer kardialen Dysfunktion bei.

Kommentar

Diese Beobachtungen weisen auf die Möglichkeit einer therapeutischen Ausnutzung physiologischer Erneuerung von Kardiomyozyten durch ein besseres Verständnis des Prozesses hin, der die kardialen Veränderungen und die Regeneration nach einem Herzinfarkt moduliert.

Publikation

Bergmann O*, Bhardwaj RD*, Bernard S, Zdunek S et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. Science 2009.324(5923):98-102.

Über den Preisträger

Geboren 1977 in Berlin

Derzeitige Tätigkeit

Department of Cell and Molecular Biology
Karolinska Institute, Stockholm, Schweden

Vor- und Nachlast im Herzen führen unabhängig zu einem lastspezifischen Remodeling

PD Dr. med. Karl Toischer

Hintergrund
Die mechanische Last des Herzens führt zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Dabei kann zwischen zwei Lastformen unterschieden werden: Nachlast und Vorlast. Nachlast wirkt in der Systole, und eine Erhöhung tritt zum Beispiel bei einer Aortenstenose auf. Vorlast wirkt in der Diastole, und eine Erhöhung tritt z. B. bei einer Aortenklappen- bzw. Mitralklappeninsuffizienz auf.

Thema
Differential cardiac remodeling in preload versus afterload

Methode
In dieser Arbeit wurden die Effekte der unterschiedlichen Lastformen auf die Hypertrophie und Herzinsuffizienzentwicklung in einem murinen Druckbelastungsmodell (TAC) und einem Volumenbelastungsmodell (aortokavaler Shunt) untersucht.
Initial wurde die Wandspannung gemäß dem Laplace-Gesetz bestimmt. Im TAC-Model kam es zu einer deutlichen Steigerung der systolischen Wandspannung (Nachlast) und zu einer geringen Steigerung der diastolischen Wandspannung (Vorlast). Im Shunt-Model war nur die diastolische Wandspannung (Vorlast) erhöht. Die gesamte Wandspannung über den kardialen Kontraktionszyklus war in beiden Modellen vergleichbar erhöht. Somit sind Unterschiede zwischen den Modellen nicht auf eine unterschiedliche Belastung zurückzuführen, sondern sind lastspezifische Effekte.

Ergebnis
Nach sieben Tagen war das Ausmaß der konzentrischen Hypertrophie im TAC und der exzentrischen Hypertrophie vergleichbar. Die kontraktile Funktion nach acht Wochen und die Überlebensrate waren signifikant besser im Shunt verglichen mit TAC. Im TAC zeigten sich Fibrose, Inflammation und eine deutlich erhöhte Apoptoserate. Eine Untersuchung der bekannten Signalmechanismen zeigte eine selektive Aktivierung der Calcium/Calmodulin-Kinase IIδ(CaMKIIδ im TAC. Die Aktivierung der elektromechanischen Kopplung zeigte ebenfalls CaMKII-spezifische Veränderungen. Die Bedeutung der CaMKIIδ für die Herzinsuffizienzentwicklung wurde an CaMKII-Knockout-Mäusen weiter untersucht. In diesen zeigte sich sieben Tage nach TAC eine reduzierte Apoptoserate. Im Shunt zeigte sich eine Aktivierung des Akt-Signalweges und lediglich eine gering erhöhte Apoptoserate, aber keine Fibrose, Inflammation und eine normal elektromechanische Kopplung. Linksventrikuläres BNP war nur im TAC, nicht aber im Shunt erhöht. Die Unterschiede zwischen TAC und Shunt zeigten sich auch im mRNA- und microRNA-Expressionsprofil.

Schlussfolgerung
Diese Ergebnisse zeigen, dass Vorlast und Nachlast unterschiedlich vom Herzen detektiert werden und es zu lastspezifischen Veränderungen kommt. Dies sollte in der Erforschung und ggf. in Zukunft auch in der Therapie der Herzinsuffizienz berücksichtigt werden.

Publikation
Toischer K, Rokita AG, Unsöld B et. al. Differential cardiac remodeling in preload versus afterload, Circulation 2010;122:993-1003

Über den Preisträger
Geboren 1978 in Ulm

Derzeitige Tätigkeit
Privatdozent an der Georg-August-Universität Göttingen, Abt. Kardiologie und Pneumologie, Universitätsmedizin

Das HDL-Cholesterin von Patienten mit koronarer Herzkrankheit verliert seine endothelialen antiinflammatorischen Effekte

Dr. med. Christian Besler

Hintergrund
Niedrige Plasmakonzentrationen des High density lipoprotein (HDL)-Cholesterins sind ein wesentlicher Prädiktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK). Neben der Vermittlung des reversen Cholesterintransportes übt HDL direkte endothelprotektive Effekte wie die Stimulierung der endothelialen Stickstoffmonoxid (NO)-Produktion aus. Therapieansätze zur Steigerung des HDL-Cholesterins bei Patienten mit KHK werden aktuell in umfangreichen Studienprogrammen untersucht. Ein Anheben des HDL-Cholesterins mit dem CETP-Inhibitor Torcetrapib führte jedoch zu einer erhöhten Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, was die Frage nach der Funktionalität des HDL bei Patienten mit KHK aufgebracht hat.

Thema
Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease

Methoden
In-vivo-Re-Endothelialisierungsmodell der Nacktmaus mit HDL von Patienten mit KHK. Mechanistisch war der Verlust der Reparaturfähigkeit zumindest teilweise auf eine LOX-1-vermittelte Aktivierung der endothelialen Proteinkinase CßII und eine nachfolgende Hemmung eNOS-aktivierender Signaltransduktionswege durch HDL von Patienten mit KHK zurückzuführen. Eine verminderte Paraoxonase 1-Aktivität im HDL von Patienten mit KHK konnte zudem als molekularer Mechanismus identifiziert werden, der über eine Steigerung des Malondialdehyd-Gehalts (einem Lipid-Peroxidationsprodukt) im HDL zu einer Aktivierung der endothelialen Proteinkinase CßII beiträgt.

Ergebnis
Das HDL von Patienten mit KHK besaß nicht mehr die Kapazität, die endotheliale Reparatur zu stimulieren. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass HDL von Patienten mit stabiler KHK und akutem Koronarsyndrom – im Gegensatz zu HDL von gesunden Probanden – nicht in der Lage ist, die endotheliale NO-Produktion zu stimulieren, und aus diesem Grund wichtige antiinflammatorische Effekte verliert.

Schlussfolgerung
Die vorliegende Arbeit zeigt erstmals den Verlust der direkten endothel-protektiven Eigenschaften des HDL bei Patienten mit KHK auf und identifiziert einen Mechanismus, über den das HDL bei Patienten mit KHK dysfunktional wird. Diese Befunde haben wesentlichen Einfluss auf die Entwicklung HDL-steigernder Therapieansätze, da nur das Anheben eines vasoprotektiven HDL bei Patienten mit KHK zu einem klinischen Nutzen führen kann. Die im Rahmen der Studie entwickelten Bioassays bieten eine Möglichkeit, die Funktionalität des „on-treatment" HDL zu testen und können so zu einer besseren Charakterisierung HDL-orientierter Therapiestrategien bei Patienten mit KHK führen.

Publikation
J Clin Invest. 2011 Jul; 121(7):2693-708. doi: 10.1172/JCI42946. Epub 2011 Jun 23., Diese Arbeit wurde bis Sommer 2017 von mehr als 300 anderen wissenschaftlichen Publikationen zitiert.

Über den Preisträger
Geboren 1981 in Schwerte

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Postdoktorat in Zürich

Derzeitige Tätigkeit
Kardiovaskuläre Forschung, Physiologisches Institut, Universitätsspital Zürich, Schweiz

Analyse der Regeneration von Herzmuskelzellen beim Zebrafisch bei der Sox9a-regulierten Gen-Expression

Dr. Dr. rer. nat Gilbert Weidinger

Hintergrund
Im Gegensatz zu Menschen, bei denen der Untergang von Herzmuskelzellen zum Beispiel durch Herzinfarkt zu Narbenbildung und permanenter Schädigung des Herzmuskels führt, können Zebrafische Läsionen des Herzens vollständig durch Neubildung von Herzmuskelzellen regenerieren. Die molekularen Mechanismen, die dieser Fähigkeit zugrunde liegen, sind so gut wie vollständig unbekannt.

Thema
Analysis of Sox9a-regulated gene expression in regenerating zebrafish cardiomyocytes.

Methoden
Unsere Vorarbeiten zeigen, dass die Expression eines Mitglieds der Sox-Familie von Transkriptionsfaktoren (Sox9a) im regenerierenden Zebrafischherzen spezifisch aktiviert wird. Sox9 trägt zum Erhalt von Stamm- und Vorläuferzellpopulationen in der Homöostase und Reparatur des Nervensystems und der intestinalen Organe bei. Eine Funktion in Entwicklung oder Reparatur des Myokards ist jedoch nicht beschrieben. Eine Subpopulation von endokardialen, myokardialen und epikardialen Zellen exprimiert Sox9a im regenerierenden Herzen. Interessanterweise führt die Überexpression eines dominant-negativen Sox9a-Konstrukts zu einer Beeinträchtigung der Herzregeneration und einer Blockade der Proliferation von Herzmuskelzellen.

Ziel
In diesem Projekt sollen die molekularen Mechanismen aufgeklärt werden, durch die die Sox9a-Herzregeneration und spezifisch die Neubildung von Herzmuskelzellen reguliert wird. Mithilfe von Next-Generation-Sequencing ist geplant: erstens das regenerationsspezifische Transkriptom von Herzmuskelzellen zu charakterisieren und zweitens Sox9a-Zielgene zu identifizieren. Diese Daten werden eine wichtige Basis für die Aufklärung der molekularen Mechanismen der myokardialen Regeneration bilden.

Über den Preisträger
Geboren 1970 in Salzburg

Derzeitige Tätigkeit
Professor am Institut für Biochemie und Molekulare Biologie, Medizinische Fakultät, Universität Ulm

Das Eiweiß-Molekül S100A1 ist an der Heilung nach Herzinfarkt beteiligt

Dr. med. David Rohde

Hintergrund
Beim akuten Myokardinfarkt geht funktionelles Herzmuskelgewebe unwiderruflich verloren. In der Folge leitet ein ungünstiger Heilungsverlauf häufig die Ausbildung einer chronischen Herzinsuffizienz ein. Die hierbei relevanten molekularen Mechanismen sind bisher nur unvollständig aufgeklärt.

Thema
Einfluss des Proteins S100A1 auf den Heilungsverlauf nach Myokardinfarkt

Methode
Es wurden Blutproben von Herzinfarkt-Patienten untersucht. Zudem kamen im Mausmodell und an isolierten Herzzellen mikroskopische, biochemische und molekularbiologische Analyseverfahren zur Anwendung.

Ergebnis
Im Blut von Patienten mit Myokardinfarkt wurden deutlich erhöhte Konzentrationen des Eiweißmoleküls S100A1 gefunden. In Mäusen konnte dies durch den chirurgischen Verschluss einer Herzkranzarterie herbeigeführt werden. Weiterführende Analysen zeigten, dass S100A1 von geschädigten Herzmuskelzellen freigesetzt und von benachbarten Bindegewebszellen aufgenommen wird. Diese Fibroblasten sind unmittelbar nach einem Herzinfarkt für die Wundheilung von großer Bedeutung und produzierten nach Aufnahme von S100A1 vermehrt entzündungsregulierende Botenstoffe. Wurde die Wirkung von S100A1 blockiert, führte dies zu einem ungünstigen Heilungsverlauf mit erhöhter Mortalität.

Schlussfolgerung
Es konnte gezeigt werden, dass bei Herzinfarkt-Patienten S100A1 aus geschädigten Herzmuskelzellen freigesetzt wird. Im Mausmodell führte dies über eine Modulation der Entzündungsreaktion zu einem optimierten Heilungsverlauf.

Kommentar
Ob sich aus diesem bisher unbekannten Mechanismus neue Therapien entwickeln lassen, wird derzeit in weiterführenden Studien untersucht.

Publikation
Rohde D, Katus HA, Most P et al. S100A1 is released from ischemic cardiomyocytes and signals myocardial damage via Toll-like receptor 4, EMBO Mol Med 2014; 6(6): 778-94

Über den Preisträger
Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinik für Innere Medizin III der Universitätsklinik Heidelberg.

Derzeitige Tätigkeit
Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
Universitätsklinikum Heidelberg

Center for Systems Biology
Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School,
Boston, USA

Gene regulieren den Umbau des Herzens – ein Schlüssel-Gen wurde entdeckt

Dr. Shashi Kumar Gupta

Hintergrund
Das pathologische Wachstum von Kardiomyozyten, ein Kennzeichen kardialen Remodellings, ist eine wesentliche Determinante für die Entstehung einer Herzinsuffizienz. Den MicroRNAs, kleinen nicht-kodierenden RNA-Molekülen, fällt eine Schlüsselrolle bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen zu.

Thema
Identifizierung individueller MicroRNAs, die am kardialen Remodelling beteiligt sind.

Methode
Entwicklung einer funktionellen MicroRNA-Bibliothek auf der Grundlage eines Screenings von Kardiomyozyten eines neonatalen Tiermodells. Gemessen wurden Zellgröße und BNP-Sekretion, beides Marker einer Herzhypertrophie.

Ergebnis
MiR-212/132-Cluster erwiesen sich als starke Auslöser einer Kardiomyozytenhypertrophie und als Hemmer einer kardialen Autophagie. Die kardial spezifische Überexpression von MiR-212/132 führte zu einer massiven Hypertrophie und zum Tod infolge von Herzinsuffizienz. Im Gegensatz dazu schützte eine systemische oder pharmakologische Hemmung vor dem pathologischen Remodelling als Antwort auf eine Druck-Überlastung im Mausherzen.

Schlussfolgerung
Diese Erkenntnis beleuchtet das therapeutische Potential des MiR-212/132-Clusters zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Zukunft.

Kommentar
Die miR-212/132-Familie reguliert sowohl die kardiale Herzhypertrophie als auch die Kardiomyozyten-Autophagie.

Publikation: Nature Communications 2012 Sep 3

Über den Preisträger
Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
PhD-Student

Derzeitige Tätigkeit
Academic Spin-off „Cardio Pharmaceuticals" (Labor Prof. Thomas Thum)
Post-Doctoral Fellow, DFG-Stipendium, Medizinische Hochschule Hannover

Funktionelle Untersuchung der Proteinkinasen PKA und CaMKII für die Ca2+-Homöostase in der menschlichen Herzinsuffizienz

PD Dr. med. Thomas Fischer

Hintergrund
Der intrazelluläre Kalziumstoffwechsel und die elektromechanische Kopplung sind in der Herzinsuffizienz tiefgreifend alteriert. Diesen Veränderungen zu Grunde liegende Pathomechanismen sind nur zum Teil aufgeklärt. Im Rahmen des Projektes sollte die Funktion von Proteinkinasen bei der Dysregulation des Ca2+-Stoffwechsels funktionell an menschlichen Herzmuskelzellen untersucht werden

Thema
Isolation von menschlichen Herzmuskelzellen; eplifluoreszenz- und konfokalmikroskopische Messungen des Ca2+-Stoffwechsels

Methode
Western Blots

Ergebnis
Die CaMKII ist über eine vermehrte Phosphorylierung des Ryanodin-Rezeptors Typ 2 (RyR2) entscheidend an einer Dysregulation der Ca2+-Homöostase an der menschlichen Herzinsuffizienz beteiligt.

Schlussfolgerung
Eine medikamentöse Inhibition der CaMKII könnte in der Herzinsuffizienz positive Einflüsse auf Inotropie und Rhythmusstabilität entfalten.

Publikation
Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II and protein kinase A differentially regulate sarcoplasmic reticulum Ca2+ leak in human cardiac pathology. Fischer TH, Herting J, Tirilomis T, Renner A, Neef S, Toischer K, Ellenberger D, Förster A, Schmitto JD, Gummert J, Schöndube FA, Hasenfuss G, Maier LS, Sossalla S. Circulation. 2013 Aug 27;128(9):970-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001746. Epub 2013 Jul 19.

Über den Preisträger
Arbeitsgruppenleiter und Oberarzt
AG Kardiovaskuläre experimentelle Elektrophysiologie und Bildgebung,
Herzzentrum Universitätsmedizin Göttingen

Wie Veränderungen an Makrophagen zur Atherosklerose beitragen

Prof. Dr. Christian Albert Gleißner

Hintergrund
Die Atherosklerose und ihre Folgen – vor allem Herzinfarkte und Schlaganfälle – sind nach wie vor die wichtigste Todesursache in Deutschland und den industrialisierten Ländern. Eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der Atherosklerose spielen Monozyten: Diese Immunzellen wandern in die Gefäßwände ein, reifen zu Makrophagen, locken weitere Entzündungszellen an und nehmen Fett und Cholesterin auf. Die Gefäßwand verdickt, es bilden sich gefährliche Plaques. In der Folge kommt es zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall. Bei etwa 3000 Patienten konnten wir zeigen, dass hohe Plasmaspiegel des Galectin-3 bindenden Proteins „LGALS3BP" mit einer erhöhten Rate von Herz-Kreislauf-Todesfällen assoziiert sind. Diese Beobachtung war unabhängig von anderen Risikofaktoren der Patienten. Hieraus ergab sich die Frage, inwieweit LGALS3BP möglicherweise ungünstige Effekte auf Makrophagen besitzt.

Thema
Molekulare Mechanismen der LGALS3BP-induzierten Makrophagenmodulation

Methode
In drei unabhängigen Screening-Experimenten haben wir die den LGALS3BP-Effekten zugrundliegenden molekularen Mechanismen in humanen Makrophagen untersucht. Spezifisch wurden in aus dem Blut isolierten Monozyten und Makrophagen dazu Signaltransduktionswege, Transkriptionsfaktoren und miRNAs mittels spezifischer Arrays gemessen.

Ergebnis
Als gemeinsame Signatur aller drei Ansätze konnten wir eine signifikante Induktion der Tumor-Nekrose-Faktor-α-Expression (TNF-α) durch LGALS3BP in humanen Makrophagen feststellen. Funktionelle Experimente mit Blockade der Transkriptionsfaktoren ERK, C/EBP, Ets1 und SP1 (durch siRNA bzw. blockierende Antikörper) zeigten, dass der wesentliche Signalweg ERK und SP1 involviert. Daneben deuteten korrelative Analysen an, dass LGALS3BP die miRNAs let-7g, miR-146b und miR-187 herunterreguliert, die ihrerseits die TNF-α-Expression supprimieren.

Schlussfolgerung
Wir zeigen erstmals, dass LGALS3BP in humanen Makrophagen TNF-α induziert. Neben der Aufklärung der potentiell zugrundeliegenden Signaltransduktion konnten wir durch die gewählten Screening-Ansätze weitere miRNAs identifizieren, die nun in weiteren Arbeiten untersucht und validiert werden.

Publikation
Gleissner et al. Atherosclerosis 260 (2017) 121-129
Galectin-3 binding protein, coronary artery disease and cardiovascular mortality: Insights from the LURIC study

Über den Preisträger
Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Leiter der Kardiologischen Wachstation, Universitätsklinikum Heidelberg

Derzeitige berufliche Tätigkeit
Stv. Chefarzt Kardiologie Eberbach und Leiter Atherosklerose-Ambulanz und Pneumologie, Universitätsklinikum Heidelberg

Wie zelluläre Mechanismen zum Entstehen von Vorhofflimmern beitragen

Prof. Dr. Jordi Heijman | Prof. Dr. med. Niels Voigt

Hintergrund
Vorhofflimmern („atrial fibrillation", AF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung in der klinischen Praxis und mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. Die unkoordinierte Erregung der Vorhöfe begünstigt die Entwicklung von Thromboembolien und Schlaganfällen. Die gegenwärtig eingesetzten Antiarrhythmika sind selten effektiv und haben erhebliches proarrhythmisches Potential. Während AF anfangs nur episodenhaft als paroxysmales AF auftritt, begünstigt die Arrhythmie selbst einen progredienten Verlauf bis hin zum persistierenden chronischen AF, welches therapeutisch sehr schwer zu unterbrechen ist. Bislang gibt es zwar umfangreiche Studien zu den zellulären Mechanismen bei Patienten mit chronischem AF, aber die zelluläre Pathophysiologie bei Patienten mit paroxysmalem AF ist weitgehend unbekannt.

Thema
Zelluläre und molekulare Mechanismen der Arrhythmogenese bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern.

Methoden
Herzmuskelzellen aus Proben des rechten Vorhofes von Patienten mit normalem Herzrhythmus (Sinusrhythmus) oder paroxysmalem AF wurden isoliert und mittels simultanen Messungen von intrazellulärem Calcium (Ca2+, Epifluoreszenzmikroskopie) und elektrischer Aktivität (Patch-Clamp-Technik) untersucht.

Ergebnis
Eine Verkürzung der elektrischen Erregungsdauer (Aktionspotentialdauer), die bei Patienten mit chronischem AF zum Aufrechterhalten der Arrhythmie beiträgt, war bei Patienten mit paroxysmalem AF nicht nachweisbar. Hingegen fanden die Autoren bei Patienten mit paroxysmalem AF Hinweise auf die Entwicklung von spontanen elektrischen Entladungen (ektoper Aktivität), die auf einer erhöhten Inzidenz spontaner Ca2+-Freisetzungen aus intrazellulären Speichern (sarkoplasmatisches Retikulum, SR) über spezifische Kanäle, sog. Ryanodin-Rezeptorkanäle (RyR2), beruhen. Als Ursache konnte eine erhöhte Expression von RyR2 und eine erhöhte Ca2+-Beladung der intrazellulären Speicher identifiziert werden. Ein von der Arbeitsgruppe neu entwickeltes Computermodell der humanen Vorhofherzmuskelzelle konnte diesen kausalen Zusammenhang bestätigen.

Schlussfolgerung
Die vorgestellten Ergebnisse stellen den ersten direkten Beweis für eine wichtige Rolle der Ca2+-abhängigen ektopen Aktivität bei der Arrhythmogenese in Patienten mit paroxysmalem AF dar. Da sich die aufgedeckten molekularen Mechanismen deutlich von denen bei Patienten mit chronischem AF unterscheiden, stellen sie einen potenziellen pharmakologischen Angriffspunkt zur spezifischen Therapie von paroxysmalem Vorhofflimmern dar.

Publikation
Voigt N, Heijman J et al. Circulation, 129 (2): 145-56.
Cellular and Molecular Mechanisms of Atrial Arrhythmogenesis in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation

Über den Preisträger
Prof. Dr. med. Niels Voigt

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Duisburg-Essen

Derzeitige Tätigkeit
W2-Professor für Molekulare Pharmakologie am Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsmedizin, Göttingen

Über den Preisträger
Assistant Professor Dr. Jordi Heijman

Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Duisburg-Essen

Derzeitige Tätigkeit
Dept. of Cardiology, CARIM School for Cardiovascular Diseases, Maastricht University, Niederlande

Residente Makrophagen aus der Adventitia schützen vor der Bildung von Plaques bei Atherosklerose – zirkulierende Makrophagen aus Monozyten tragen zur Plaquebildung bei

Dr. med. Ingo Hilgendorf

Hintergrund
Plaquebildung in Herzkranzgefäßen führt zu belastungsabhängigen Brustschmerzen (Angina pectoris) und Herzinfarkten. Ursächlich an der Plaquebildung beteiligt sind Makrophagen – Fresszellen, die in der Gefäßwand Fetteinlagerungen aufnehmen. Bisher ist man davon ausgegangen, dass die Plaquemakrophagen von einwandernden Monozyten aus dem Blut abstammen. Unsere Vorarbeiten an Mausmodellen zeigen jedoch, dass Gefäße von einer Außenhaut (Adventitia) umzogen sind, die bereits vor der Geburt Makrophagen enthält, welche bis ins Erwachsenenalter überdauern. Diesen Zellen kommt wahrscheinlich eine Schutzfunktion zu, es ist allerdings unbekannt, inwiefern sie sich an der Plaquebildung direkt oder indirekt beteiligen.

Thema
Die Funktion von Adventitia-Makrophagen bei der Plaquebildung

Methode
Kombiniertes Mausmodell aus Makrophagen-spezifisch induzierbarem Fluoreszenzfarbstoff und cholesterinabhängiger Atherosklerose

Ergebnis
Makrophagen stammen auf Seiten der Innenhaut im wachsenden Plaque von zirkulierenden Vorläufern, den Monozyten, ab, aber nicht von ortsansässigen (residenten) Makrophagen der Außenhaut. Deren Zahl nimmt mit Fortschreiten der Atherosklerose zwar zu, allerdings kaum bedingt durch Einwanderung von Monozyten. Vielmehr vermehren sich die Zellen durch lokale Zellteilung. Aktuell entwickeln wir ein Modell, diese residenten Makrophagen der Außenhaut selektiv zu entfernen, um ihren funktionellen Beitrag besser verstehen zu können.

Schlussfolgerung
In der atherosklerotischen Gefäßwand sammeln sich Makrophagen unterschiedlicher Herkunft an. Auf der Innenseite zum Blutstrom hin reichern sich Makrophagen an, die von Blutzellen abstammen und das Plaquewachstum antreiben. Auf der Außenseite der Gefäße, der Adventitia, finden sich hingegen Makrophagen, die bereits vor der Geburt angelegt sind und vermutlich die Erkrankung eindämmen.

Kommentar
Unterschiedliche Ursprünge der Makrophagen geben Hinweise auf unterschiedliche Funktionen bei der Entwicklung der Atherosklerose.

Publikation
Sherine Ensan et al. Self-renewing resident arterial macrophages arise from embryonic CX3CR1+ precursors and circulating monocytes immediately after birth, Nat Immunol 17, 159–168 (2016)

Über den Preisträger
Derzeitige Tätigkeit
Oberarzt und Emmy-Noether-Nachwuchsgruppenleiter
Klinik für Kardiologie und Angiologie I, Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen

Neu entdeckte Kaliumkanäle sind als molekularer Mechanismus an der Entstehung von Vorhofflimmern beteiligt

Dr. med. Constanze Schmidt

Hintergrund
Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung mit steigender Prävalenz und Inzidenz. Derzeit zur Verfügung stehende therapeutische Optionen zeigen mangelnde Effizienz, da sie wenig spezifisch wirken. Grund hierfür ist ein unzureichendes Verständnis über die dem Vorhofflimmern zugrundeliegenden molekularen und pathophysiologischen Mechanismen. Die Zwei-Porendomänen (K_{2P}) Kaliumkanäle sind eine jüngst entdeckte Familie von Kaliumkanälen. Über ihre kardiale Bedeutung war nach dem aktuellen Stand der Forschung wenig bekannt.

Thema
Upregulation of K_{2P}3.1 K+ current causes action potential shortening in patients with chronic atrial fibrillation

Methoden
Zur Untersuchung der kardialen Relevanz und Regulation von K_{2P}-Kanälen bei der Entstehung von Vorhofflimmern wurden rechts- und linksatriale Gewebeproben sowie isolierte humane Kardiomyozyten von Patienten mit paroxsysmalem und chronischen Vorhofflimmern sowie von Patienten mit Sinusrhythmus untersucht. Durch Polymerase-Kettenreaktion in Echtzeit (Real-Time-PCR) wurde die kardiale Ionenkanalexpression quantifiziert und Proteinkonzentrationen wurden gemessen. Zur funktionellen Charakterisierung wurden Membranströme und Aktionspotentiale humaner Kardiomyozyten mittels Patch-Clamp-Untersuchungen gemessen.

Ergebnis
Die K_{2P}-Kaliumkanäle wurden als wichtige Regulatoren der kardialen Erregungsleitung identifiziert. Hierbei zeigte im Besonderen der K_{2P}3.1 (TASK-1) in Kardiomyozyten von Patienten mit Vorhofflimmern eine starke Überexpression im Vergleich zu Sinusrhythmuspatienten. Mittels funktioneller Patch-Clamp-Untersuchungen an humanen Kardiomyozyten von Vorhofflimmerpatienten zeigte sich durch die erhöhten TASK-1-Ströme eine korrelierende maßgebliche Aktionspotentialverkürzung. Eine pharmakologische TASK-1-Stromblockade normalisierte dabei die verkürzte Aktionspotentialdauer im Vorhofflimmern auf Werte von Sinusrhythmuspatienten.

Schlussfolgerung
Die Daten zeigen die kardiale Relevanz der K_{2P}-Kanäle im humanen Herzen auf. Bei Vorhofflimmerpatienten trägt eine Erhöhung des atrial-selektiven TASK-1-Stroms somit maßgeblich zur Verkürzung der Aktionspotentialdauer bei. Durch pharmakologische Inhibition des TASK-1-Stroms wird dieser Effekt der Verkürzung kompensiert.

Kommentar
Der TASK-1-Kaliumkanal stellt ein wichtiges, bisher nicht bekanntes vorhofspezifisches Therapieziel für eine pharmakologische Suppression von Vorhofflimmern dar.

Publikation
Schmidt C, Wiedmann F, Voigt N, Zhou XB, Heijman J, Lang S, Albert V, Kallenberger S, Ruhparwar A, Szabò G, Kallenbach K, Karck M, Borggrefe M, Biliczki P, Ehrlich JR, Baczkò I, Lugenbiel P, Schweizer PA, Donner BC, Katus HA, Dobrev D*, Thomas D* (2015) Upregulation of K_{2P}3.1 K+ Current Causes Action Potential shortening in Patients with Chronic Atrial Fibrillation. Circulation 132(2):82-92.

Über die Preisträgerin
Tätigkeit zum Zeitpunkt der Preisverleihung
Assistenzärztin und wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik Heidelberg

Derzeitige berufliche Tätigkeit
Fachärztin für Innere Medizin und wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik Heidelberg

RNA-Editing auf einer Haarnadelstruktur sorgt für eine veränderte Genexpression bei Patienten mit Atherosklerose

Prof. Dr. Konstantinos Stellos

Hintergrund
Dass sich die Genexpression bei Kranken von der bei Gesunden unterscheidet, ist bekannt. Wenig erforscht sind die Faktoren, die dazu beitragen. Veränderungen in der Expression von Genen können zum pathologischen Bild einer Atherosklerose der Karotiden, der Koronarien oder eines Aortenaneurysmas beitragen. Adenosin-zu-Inosin-RNA-Editing, katalysiert durch die Familie der Andenosin-Desaminasen, ist an der epitranskriptomischen Regulation des RNA-Metabolismus beteiligt. Nichtsdestotrotz ist die Funktion von Adenosin-zu-Inosin-RNA-Editing bei vaskulären Erkankungen unbekannt.

Thema
Adenosine-to-inosine RNA editing controls cathepsin S expression in atherosclerosis by enabling HuR-mediated post-transcriptional regulation

Methode
Nachweis, dass in Patienten die Expression von Kathepsin S, einem Enzym, das unter anderem die Zellmigration ermöglicht, durch RNA-Modifizierungen gesteuert und gesteigert wird.

Ergebnis
In der Arbeit konnte gezeigt werden, dass Kathepsin-S-mRNA (CTSS), welche für eine Zysteinprotease assoziiert mit der Angiogenese und der Atherosklerose kodiert, stark durch RNA-Editing in humanen Endothelzellen reguliert wird. Zwei Insertionssequenzen, die AluJO- und AluSx+-Region, formen eine lange Haarnadelstruktur. Diese wird von ADAR1 als Substrat für das RNA-Editing erkannt und genutzt. RNA-Editing ermöglicht die Rekrutierung des stabilisierenden RNA-Bindeporteins humanes Antigen-R (HuR) an die 3´UTR des CTSS-Transskripts. Hierdurch wird die Stabilität der CTSS-mRNA und Expression reguliert. In Endothelzellen induziert die Überexpression von ADAR1 oder die Hypoxie oder weiter die Stimulierung mit den inflammatorischen Zytokinen Interferon-Gamma und Tumornekorsefaktor-alpha eine erhöhte RNA-Editing-Rate von CTSS-RNA. Dies resultiert folglich in einer erhöhten Kathepsin-S-Expression.

Schlussfolgerung
Die Mengen an ADAR1 und die Rate an CTSS-RNA-Editing assoziieren mit den Veränderungen der Kathepsin-S-Expression bei Patienten mit atherosklerotischer Arterienerkrankung, subklinischer Atherosklerose, Koronararterienerkrankungen, Aortenaneurysma und fortgeschrittener Atherosklerose der Karotiden.

Kommentar
Die gewonnenen Erkenntnisse zeigen einen neuen genregulatorischen Mechanismus auf und tragen zum Verständnis der Pathogenese der Atherosklerose bei. Ein bis dahin unbekannter Einfluss von RNA-Editing bei der Genexpression der Atherosklerose konnte aufgedeckt werden.

Publikation
Nature Medicine 22, 1140–1150, (2016)

Über den Preisträger
Derzeitige Tätigkeit
Kardiologe und Arbeitsgruppenleiter im Institut für Kardiovaskuläre Regeneration, Medizinische Klinik III/Kardiologie, Goethe-Universität Frankfurt a. M.

Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Impressum
Herausgegeben von der Oskar-Lapp-Stiftung zum 25-jährigen Bestehen.

Printed in Germany
© Oskar-Lapp-Stiftung, Stuttgart

Oktober 2017
Gestaltung und Satz: AVS Werbe- und Veranstaltungsagentur, Stuttgart

OSKAR-LAPP STIFTUNG