

Die kardiologische Forschung in Deutschland nimmt weltweit einen Spitzenplatz ein. SERVIER Deutschland bietet deutschen Forschungszentren und Nachwuchswissenschaftlern in HERZ die Möglichkeit, über interessante Forschungsergebnisse und Neuentwicklungen auf dem Gebiet der Kardiologie zu berichten.



Universitätsklinikum Marburg

Herzinsuffizienz und kardiale Inflammation als Schwerpunkt der Universitätskardiologie in Marburg



Die Klinik für Innere Medizin-Kardiologie, Angiologie, Internistische Intensivmedizin und Kardioprävention Standort Marburg der fusionierten und privatisierten Universitätsklinikums GmbH Gießen und Marburg umfasst gleichzeitig den Lehrstuhl für Innere Medizin und Kardiologie im Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg (Direktor Prof. Dr. Bernhard Maisch) (Internet: <http://web.uni-marburg.de/herzzentrum/hzz.htm>).

International und national ausgewiesene Forschungsschwerpunkte sind die Erforschung der Kardiomyopathien, die Diagnostik, Pathogenese und Therapie der inflammatorischen und viralen Kardiomyopathien und der Perikarderkrankungen und Veränderungen der Signaltransduktion u.a. durch Zytokine. Diese Projekte werden gefördert u.a. vom BMBF Kompetenznetz Herzinsuffizienz, Eurogene, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der UKGM-Stiftung. Die kardiologische Klinik verfügt über eine Stiftungsprofessur für Molekulare Kardiologie (gefördert durch die Dr. R. Pohl-Stiftung und den Verein zur Förderung der Kardiologie, Marburg), ein molekular kardiologisches Labor, das sich der Pathophysiologie verschiedener Herzinsuffizienzmodelle widmet und mehrere Patente



Professor Dr. Bernhard Maisch

zum Marburger Perikardattacher entwickelt hat, sowie ein Kardiologisch-Immunologisches Labor, das über die komplette Palette immunologischer, immunhistologischer und virologischer Methoden zur Spezialroutinediagnostik der kardialen Inflammation verfügt.

In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Radiologie (Prof. Dr. Klaus Jochen Klose) wird in NICE-MR (Nicht Invasive Cardiale Expertengruppe Marburg) die Funktion und Veränderungen in der Herzfunktion bei dilatativer Kardiomyopathie und inflammatorischen Herzerkrankungen sowie die vergleichende Bildgebung von MRT, Echokardiographie und Myokardbiopsie bei Kardiomyopathien untersucht.

Die C3-Stiftungsprofessur Kardioprävention der Dr. Reinfried Pohl-Stiftung verfolgt im durch Fluktuationen kaum betroffenen mittelhessischen Raum die Epidemiologie und Pathogenese der Atherosklerose und hat eine eigene Theorie zur Lokalisation und Entwicklung der Atherosklerose am Herzen entwickelt. Sie wird mit einem Forschungsprojekt zu Polymorphismen des VLDL-Rezeptors vom Nationalen Genom Forschungsnetz (NGFN) „Obesity and Related Disorders“ gefördert.

Im klinischen Alltag gehören neben diesen Forschungsthemen die interventionelle Therapie der KHK, auch durch

• Universitätsklinikum Gießen und Marburg •

innovative Stents, die ablativ Therapie von Rhythmusstörungen incl. der Kryoablation von Vorhofflimmern und der transfemorale und transapikale Aortenklappenersatz in enger Kooperation mit der Klinik für Herzchirurgie (Direktor Prof. Dr. Rainer Moosdorf) zu den Arbeitsgebieten der kardiologischen Universitätsklinik in Marburg.

Kardiomyopathien

Die „common final pathway“-Hypothese gilt für die Terminalstadien vieler Krankheiten, auch für das Syndrom Herzinsuffizienz. Ihre medikamentöse Therapie mit ACE-Hemmern, Diuretika, Betablockern, ggf. Antiarrhythmika, Digitalis und Antikoagulation wird zwar der gemeinsamen „Endstrecke“ Herzinsuffizienz gerecht, aber nicht den Ursachen. Das haben wir bei der Behandlung der KHK längst begriffen: die Herzinsuffizienz muss vermieden werden, bevor sie durch den Ausfall infarzierter Areale und eines pathologischen Remodelings des vitalen Myokards (=„ischämische Kardiomyopathie“) realisiert wird.

Bei den Kardiomyopathien, die ca. 25 % aller Patienten mit Herzinsuffizienz ausmachen, geben sich noch zu viele Ärzte mit einer phänotypischen oder hämodynamischen Charakterisierung in dilatative, hypertrophische, rechtsventrikuläre oder nicht klassifizierbare Kardiomyopathie zufrieden. Die Marburger Klinik befasst sich seit 18 Jahren mit den Ursachen der Kardiomyopathien. Sie hat an beiden Klassifikationen der World Heart Federation (Richardson et al. 1996, Maisch et al. 2000) und dem Europäischen Scientific Statement (Elliot et al. 2007) mitgewirkt.

Sie ist ein Referenzlabor der World Heart Federation für inflammatorische Kardiomyopathien. Für die Diagnose Myokarditis ist die Endomyokardbiopsie unverzichtbar (Abb. 1), weil sie nicht nur das Infiltrat, die Nekrose und die Ödembildung dokumentiert, sondern die ätiologische Zuordnung zu einer viralen, bakteriellen oder autoimmunen Genese ermöglicht.

Heute ist die Parvo B19-Infektion des Myokards die am häufigsten fassbare mikrobielle Ursache einer inflammatorischen Kardiomyopathie. Parvovirus B19 findet sich allerdings auch ohne Entzündung im Myokard. Hier wird ihre Bedeutung kontrovers diskutiert. Die häufigste Entzündung bei inflammatorischer Kardiomyopathie ist die autoreaktive, nicht virale Form (Tab. 1).

IKARIUS (die INFLAMMATORISCHE DILATATIVE KARDIOMYOPATHIE ALS MANIFESTATION EINER AUTOIMMUNEN DIATHESE) ist die Marburger Antwort auf die Frage, inwieweit es neben den

Prävalenz der Ätiologie bei Patienten mit linksventrikulärer, nicht koronar bedingter Herzinsuffizienz (PCR-basiert)

Untersuchung der Endomyokardbiopsien von 3.345 Patienten über 10 Jahre mittels Immunhistologie und Molekularbiologie

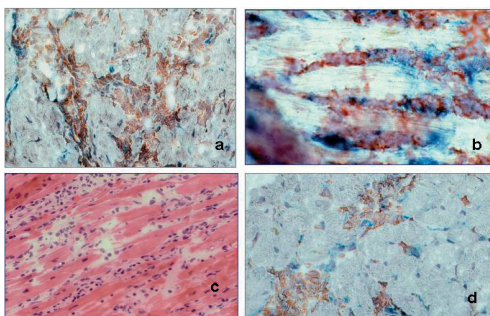
	Inflammation (n = 1.098)		keine Inflammation (n = 2.247)	
	1. EF < 45 %	2. EF > 45 %	3. EF > 45 %	4. EF < 45 %
N =	816	282	1.663	584
LVEDD (mm)	54 ± 10	65 ± 7	51 ± 9	66 ± 11
Virus pos. (%)	1,3	0	0	0,1
Influenza A				
PVB 19	20,4*	33,3**	23,9*	17,6
EV	1,5	2,8	1,1	0,5
ADV	1,5	2,1	1,4	1,2
CMV	3,1	3,9	2,0*	0,8
Borrelia Burgd.	0	0	0,1	0
Autoreaktiv (%)	72,2	57,9		

* = p < 0,05 (group 1 versus 2 or group 3 versus 4)

** = p < 0,05 (group 2 versus 4)

Mod. aus Pankuweit S und Maisch B (2003) Hum Pathol 34: 80-86

Tabelle 1: Prävalenz der mikrobiellen Ätiologie bei inflammatorischer Kardiomyopathie mit zusätzlicher Angabe der autoreaktiven (virusnegativen) Myokarditiden und nicht inflammatorischer Kardiomyopathie.



Akute Myokarditis (a, b, c) Chronische Myokarditis (d)

Abbildung 1: Linksventrikuläre Endomyokardbiopsie einer akuten Myokarditis

- (a) Infiltrat mit CD45Ro markierten aktivierten Lymphozyten, Zellzahl 140/mm² (x 400); (b) Detailvergrößerung mit zytotoxischen T-Lymphozyten (x 800); (c) Hämatoxilin-Eosin-Färbung mit Infiltrat, Ödem und Nekrose (x 400), (d) Chronische Myokarditis, Zellzahl (> 14/mm²)

bekanntesten monogenen Formen einer dilatativen Kardiomyopathie auch eine familiäre Prädisposition zur Inflammation, und damit auch zur inflammatorischen Kardiomyopathie gibt und in welchem Umfang diese durch externe Faktoren moduliert wird (BMBF-Netz Herzinsuffizienz Maisch/Pankuweit).

In MAGIKA (MANAGEMENT DER INFLAMMATORISCHEN KARDIOMYOPATHIE) bearbeiten wir die Epidemiologie und Therapie der dilatativen Kardiomyopathie. In ESETCID (EUROPEAN STUDY OF EPIDEMIOLOGY AND TREATMENT OF CARDIAC INFLAMMATORY DISEASE) werden seit vielen Jahren doppelt blind randomisiert und Placebo-kontrolliert Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie behandelt und 8 Jahre nachverfolgt.

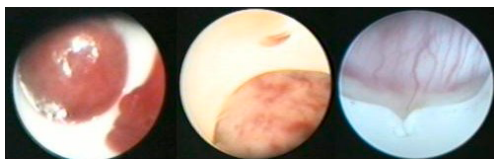
• Universitätsklinikum Gießen und Marburg •

Die Arbeitsgruppe NICE-MR (Nicht-invasive Cardiale Expertengruppe Marburg – Magnetresonanztomographie [MRT]; Alter, Klose, Maisch, Romminger) untersucht Funktion und Morphologie mittels MRT-Kriterien bei Herzmuskelerkrankungen, so bei dilatativer und inflammatorischer Kardiomyopathie.

Zytokine spielen in der Amplifikation oder Down-Regulation von proinflammatorischen Prozessen eine entscheidende Rolle. STAT (SIGNAL TRANSDUCER AND ACTIVATOR OF TRANSCRIPTION) Proteine, von denen bislang 7 bekannt sind (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, and STAT6) vermitteln im Verbund mit Januskinasen (JAK) auch bei Inflammation und Infektion diese Signale in den Zellkern, binden an sequenzspezifische DNS und modulieren deren Expression (Meyer, DFG-Projekt).

Perikarderkrankungen

Entzündliche und neoplastische Perikardergüsse werden seit 18 Jahren im Perikardioskopieregister der Marburger Klinik (PERISKOPE MR) mit ähnlichen immunologischen und molekularen Methoden wie die Myokarditis untersucht.



a) fibrinöse Epikarditis b) maligne Epikarditis c) vermehrte perikardiale Injektion bei Perikarderguss

Abbildung 2: Perikardioskopie

a) fibrinöse Form; b) maligne, hämorrhagische Fibrinisierung; c) vermehrte perikardiale Injektion bei reiner Perikarditis.

Nach der Diagnostik von Perikardzytologie und Epi- und Perikardbiopsie kann bei virusnegativer, autoreaktiver Perimyokarditis eine intraperikardiale Triamcinolontherapie erfolgen. Der transkutane perikardiale Zugang kann auch bei nur kleinen Ergüssen mit einer Touhy-Nadel oder mittels des Marburger Perikardattachers erfolgen.

Mit Hilfe der transkutanen Perikardioskopie (Abb. 2) werden bei kleinen und großen Perikardergüssen epi- und perikardiale Biopsien entnommen, die zusammen mit zytologischen Befunden eine ätiologische Zuordnung zur malignen, viralen, bakteriellen und autoreaktiven Ergussformen gestatten. Inzwischen ist es möglich, auch sehr kleine Ergüsse zu punktieren und Epikard und Perikard zu visualisieren. Hierfür wurden u.a. auch der Marburg Attacher (Rupp/Maisch Patente angemeldet; WO/2008/071367) entwickelt, der den Zugang zum Perikard auch ohne Perikarderguss ermöglicht (<http://carditis.com>).

Prof. Maisch ist der Chairman der Task Force der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft, unter dessen Federführung die erste Leitlinie zum „Management of Pericardial Diseases“ der European Society of Cardiology“ veröffentlicht wurde. Er ist „Lead Author“ des entsprechenden Kapitels der ESC-Textbooks of Cardiology und Herausgeber des Buches „Interventional Pericardiology“ (Springer Verlag 2009, im Druck).

Atherosklerose, Adipositas, Genetik und Inflammation

Im Rahmen der „Marburger Präventionsallianz“ werden Aktivitäten wie die Aktion „Kampf dem Herztod“ sowie Informationsveranstaltungen zum Thema „Herzinfarkt“ für Ärzte und Patienten durchgeführt. Es besteht eine Kooperation mit den in der „Kardiologie Plattform Hessen“ organisierten niedergelassenen Kardiologen, wobei hier im Rahmen des MAIN-Registers aktuelle Versorgungsaspekte wissenschaftlich aufgearbeitet werden. Des Weiteren werden die hausinternen Daten unserer KHK-Patienten in Quer- und Längsschnittuntersuchungen ständig analysiert, wobei uns der kleinräumige, von Fluktuationen wenig betroffene mittelhessische Raum zu Gute kommt.

Dies ist vor allem für genetische Analysen von Interesse, wobei Marburg sich als Schwerpunktzentrum mit genetisch bedingten Fettstoffwechselstörungen beschäftigt. Dabei werden Defekte des LDL-Rezeptors aufgeklärt, die zu schweren Störungen des LDL-Cholesterinstoffwechsels führen und damit letztendlich zu Atherosklerose und Herzinfarkt. Doch auch andere Rezeptoren des Lipidstoffwechsels werden in Marburg aktiv erforscht. So wird das Gen des VLDL-Rezeptors, der zur LDL-Superfamilie gehört, mit Unterstützung des NGFN (Nationalen Genomforschungsnetz) „Obesity and Related Disorders“ und der Dr. R. Pohl Stiftungsprofessur für Kardioprävention als Kandidatengen (J. Schäfer) für Adipositas und KHK untersucht.

Pathogenese vaskulärer Kalzifizierungen

Experimentelle Studien und in vivo-Daten der letzten Jahre haben gezeigt, dass eine Reihe von aktiven Pathomechanismen zu vaskulären Kalzifizierungen der Gefäßintima (bei der Atherosklerose) und der Gefäßmedia (M. Mönckeberg) führen, die über die passive Präzipitation von Mineral in der Gefäßwand hinausgehen.

Insbesondere werden Parallelen und gemeinsame Pathomechanismen zwischen vaskulären Kalzifizierungen und der Osteoporose untersucht (DFG Schoppet).

In diesem Zusammenhang kommt dem RANKL/RANK/Osteoprotegerin-System, ein essentielles Zytokinsystem in der Knochenhomöostase, eine wichtige Rolle zu. □

Kontaktadresse

Prof. Dr. Bernhard Maisch
 Direktor der Klinik für Innere Medizin-Kardiologie, UKGM GmbH, Standort Marburg und Lehrstuhl für Innere Medizin-Kardiologie der Philipps-Universität

Baldingerstraße, 35043 Marburg
 Tel: +49 6421 5866462, Fax: +49 6421 5868954
 email: Bernhard.Maisch@med.uni-marburg.de, maisch@staff.uni-marburg.de