

WISSEN AKTUELL



SGK-Kongress 2016, Lausanne: Andreas Grüntzig Memorial Lecture 2016

Energiemetabolismus bei Herzkrankheit: Ist er klinisch relevant?

Der Andreas Grüntzig Preis zu Ehren des verstorbenen Schweizer Pioniers des Ballonkatheters Andreas Grüntzig wurde dieses Jahr an Prof. Dr. med. René Lerch, Genf, verliehen. Seine Memorial Lecture widmete sich dem Energiemetabolismus bei Herzkrankheit.

Die Tatsache, dass ein «Metaboliker» einen Preis aus dem Gebiet der invasiven Kardiologie erhält, ist eine Auszeichnung an sich. René Lerch hat dies mit seiner hervorragenden Forschung über die Jahrzehnte mehr als verdient. Er war zudem gleichzeitig mit Andreas Grüntzig im Jahre 1974 an der Medizinischen Poliklinik im Laboratorium für Herzstoffwechsel tätig und kennt also die Entwicklung der Ballondilatation aus nächster Nähe. Im Gegensatz zu seinem Kollegen widmete sich René Lerch in seiner Forschungstätigkeit dem Energiestoffwechsel bei Herzkrankheiten.

Myocardial Stunning

Der Ausgangspunkt des Forschungsgebiets von Prof. Lerch war die folgende Beobachtung in seiner Doktorarbeit: Obschon der Creatinphosphatase-Gehalt im Myokard bei Hunden in der Reperusionsphase nach Myokardinfarkt höher war als in der Kontrolle, erholte sich die Myokardfunktion nicht vollständig. Damals herrschte Skepsis über das Konzept, dass sich die Myokardfunktion nicht unmittelbar nach der Reperfusion erholen würde. Dies äusserte sich in der Tatsache, dass die erste Publikation zurückgewiesen wurde. Die reversible Senkung der Funktion der Herzkontraktion nach Reperfusion, die nicht auf Gewebeschaden oder verminderten Blutfluss zurückzuführen ist, das «myocardial stunning», ist heute allgemein anerkannt.

Metabolismus Imaging

Im Verlaufe der Arbeiten zeigte sich immer mehr, dass das linksventrikuläre Remodeling mit einem Shift vom Fettsäure- zum



Prof. R. Lerch

Glukose-Metabolismus für die Energieproduktion verbunden ist. René Lerch untersuchte deshalb, ob das linksventrikuläre Remodeling mit oder ohne Late-onset Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt mit regionalen Veränderungen in der Expression von regulatorischen Proteinen des Glucose und des Fettsäurestoffwechsels assoziiert ist. Es zeigte sich, dass bei Ratten nach Myokardinfarkt die Progression vom kompensierten Remodeling zur offenen Herzinsuffizienz mit einer Upregulation von GLUT-1 und einer Downregulation von MCAD sowohl in der Peri-Infarkt Region als auch im Septum assoziiert ist. Dabei war das Metabolismus-Imaging mit Positronemissionstomographie unabdingbar.

Metabolismus und Reperfusion

Myokardiale Reperfusion kommt in einer Reihe von klinischen Zuständen vor, die instabile Angina, thrombolytische Therapie oder perkutane transluminale Angioplastie während eines sich entwickelnden Myokardinfarkts und kardioplegischen Stillstands während der Herzchirurgie instabiler Angina, thrombolytischer Therapie oder perkutaner transluminaler Angioplastie umfassen. Der Übergang vom ischämischen zum postischämischen Zustand ist mit einer Anzahl funktioneller, morphologischer, ionischer und metabolischer Veränderungen verbunden. Dabei kommt es zu einer Substratkompetition zwischen Glucose und Palmitat. Der Beitrag verschiebt sich während der Reperfusion zu Gunsten von Glukose. Der relative Beitrag von Fettsäuren und Glucose zum oxidativen Stoffwechsel war während der ersten Stunde der Reperfusion entweder unverändert oder es gab eine Verschiebung in Richtung einer erhöhten Glucose-Oxidation. Mehrere Beobachtungen legen nahe, dass die Glucoseverwertung während der Reperfusion für das Überleben des Myokards wesentlich sein kann.

Das metabolische Remodeling bei Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz ist mit einem Herunterregulieren des Fettsäure-Oxidationswegs im ventrikulären Myokard verbunden. Da Angiotensin II bei phänotypischen Änderungen, die mit einer Herzinsuffizienz einhergehen, eine kritische Rolle spielt, untersuchte der Preisträger die Wirkung einer chronischen Angiotensin II Stimulation auf den Fettsäureoxidations-Stoffwechselweg in transgenen Mäusen mit gezielter Überexpression von Angiotensinogen im Myokard. Die Hälfte der Mäuse entwickelte eine kompensierte Hypertrophie, die andere Hälfte eine Herzinsuffizienz. Die Mäuse mit Herzinsuffizienz zeigten eine Verschiebung von der Fettsäureoxidation zur Glukoseoxidation, während sich bei den Mäusen mit kompensierter Hypertrophie keine Änderung ergab.

Normales Myokard passt sich einer erhöhten Nahrungsfettsäureversorgung durch Hochregulation regulatorischer Proteine des Fettsäureoxidations- Stoffwechselwegs an. Eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz ist aber mit einer Reduktion von regulatorischen Proteinen der Fettsäureoxidation verbunden. Es stellt sich daher

die Frage ob das Myokard in der Lage ist, sich einer erhöhten Fettsäure Aufnahme anzupassen und ob eine entsprechende Lipidakkumulation, die Myokarddysfunktion potenziell erschweren könnte. Während bei Wildtyp-Mäusen keine Lipidakkumulation oder Kontraktions-Dysfunktion festgestellt wurde, waren Herzen von transgenen Mäusen mit Angiotensinüberexpression im Myokard nicht in der Lage gegen Überfütterung mit Fetten durch Hochregulierung von Fettsäureoxidationsproteinen und Verbesserung der Palmitat-oxidation zu reagieren. Die Überfütterung führte zu einer Akkumulation von Triglyceriden und Ceramid im Myokard und damit zu einer Verschlimmerung der kontraktile Dysfunktion.

Die Ausführungen des Preisträgers gaben einen sehr eindrücklichen Überblick über seine klinische Forschungstätigkeit im Bereich des Energiestoffwechsels bei Herzkrankheit und dessen klinische Relevanz.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Symposium zur Verleihung des Andreas Grüntzig Preises anlässlich der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie 2016, Lausanne