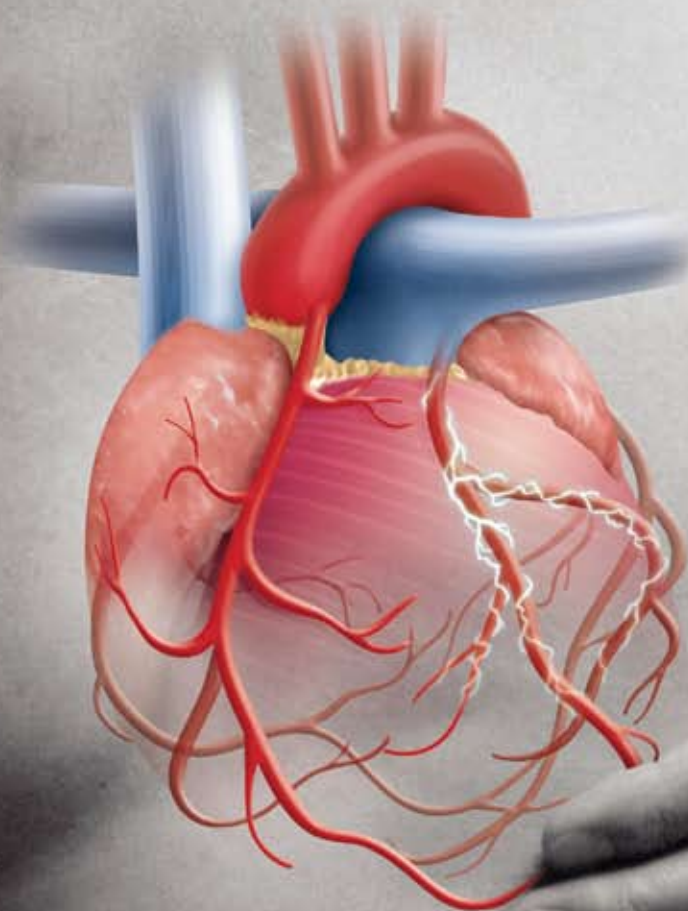


Erforschung eines neuen Wirkstoffs zur Begrenzung des Herzfrequenzanstiegs

Ruhig Blut, mein Herz



Weltweit sterben jährlich 15 Millionen Menschen an den Folgen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Thrombosen, Schlaganfällen und Herzversagen. Dass es soweit kommt, liegt nicht nur an ungesundem Lebenswandel. Schuld daran hat auch eine körpereigene Überreaktion, mit der sich kranke Herzen bei Stress zum Rasen und mitunter sogar aus dem Takt bringen. Forscher von Bayer HealthCare haben jetzt eine Substanz gefunden, die das Herz davor schützen soll, sich mit seinem Übereifer selbst zu schaden.



Herzschmerzen: Bei Anfällen von Angina pectoris läuft die Regulation des Herzschlags aus dem Ruder (l.). Für molekulare Tests reichert Michael Schulz Probensubstanzen über eine Zentrifugation an (rechts o.).

Hätte je ein Ingenieur einen ähnlich leistungsfähigen Motor gebaut, wäre er sich eines Eintrags im Guinness Buch der Rekorde sicher: Hunderttausend Mal am Tag, mehr als 36 Millionen Mal im Jahr treibt unser Herz das Blut durch das rund 100.000 Kilometer lange Netz aus Schlagadern, Venen und feinsten Kapillaren. Zuverlässig versorgt der kräftige Hohlmuskel jedes Organ mit Sauerstoff und Energie.

Wenn jedoch Bluthochdruck, hohe Mengen an Cholesterin oder Zucker sowie Nikotin und andere Gifte jahrelang die Innenwände der Blutgefäße strapazieren, kann dieser Motor vorzeitig Schaden erleiden. Mit der Zeit finden sich dort immer mehr Ablagerungen aus dem Blut, die dazu führen, dass die Arterien sich verengen und versteifen: Bei erhöhtem Sauerstoffbedarf wie zum Beispiel beim Treppensteigen oder Sport können sie sich nicht mehr ausreichend weiten. Es entsteht jene Gefäßverengung, die später zum tödlichen Herz- oder Hirninfarkt führen kann.

Zwar stehen Medizinern heute mehrere Medikamente zur Verfügung, mit denen sich Blutdruck, Blutfettwerte und der Blutzuckerspiegel erfolgreich senken lassen. „In den Köpfen vieler Menschen gilt das Problem der Herz-Kreislauf-Erkrankungen daher als so gut wie gelöst“, sagt Dr. Martin Bechem, Leiter des Instituts für Herz-Kreislauf-Forschung bei Bayer HealthCare in Wuppertal.

Doch der Eindruck trügt. Denn der krankhafte Umbau der Blutgefäße schreitet trotzdem fort. Klassisches Anzeichen dafür ist eine Angina pectoris. So bezeichnen Mediziner plötzlich auftretende massive Schmerzen in der Herzgegend, die mit starkem Engegefühl im Brustkorb und Atembeklemmungen einhergehen und oftmals Todesängste auslösen.

Viele Herzkrankheiten bislang kaum therapierbar

Ursache für einen solchen Anfall ist eine akute Unterversorgung des Herzmuskels mit Sauerstoff und Nährstoffen, die bei erhöhter körperlicher oder psychischer Belastung auftritt. Schreitet die Krankheit fort, kann es auch aus heiterem Himmel zu Attacken kommen – sogar dann, wenn die Betroffenen ruhig im Sessel sitzen.

Und nicht nur das. Zunehmend steigt auch die Gefahr für Thrombosen, Herzinsuffizienz sowie Herzrhythmusstörungen und das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden. „An dieser Stelle“, sagt Bechem, „fehlen bis heute optimale Therapien.“ Denn nicht nur Infarktschäden am Herzmuskelgewebe sind bis heute irreparabel. Auch bei bestimmten Arrhythmien, durch die das Herz aus dem Takt gerät und zu rasen beginnt, so Bechem, „wissen Ärzte eigentlich bis heute nicht, wie sie diese Patienten behandeln sollen“.

Herz-Kreislauf-Test: Dr. Thomas Krahn untersucht, wie sich der neue Adenosin-Ersatzstoff auf die körperliche Leistungsfähigkeit einer Maus mit Herzschwäche auswirkt.



62
Herzrasen

Das, hofft Bechem, könnte sich dank eines neuen Wirkstoffs von Bayer HealthCare bald ändern. Mithilfe der Bayer-eigenen Substanzbibliothek, die seit den 90er-Jahren konsequent aufgebaut wurde und heute rund 1,7 Millionen Molekülverbindungen umfasst, hat das Team um den Biologen Dr. Thomas Krahn und den Chemiker Dr. Thomas Krämer eine Substanz entwickelt, die einen krankhaften Anstieg der Herzfrequenz bei Angina-pectoris-Patienten verhindert. Und manches spricht inzwischen dafür, dass die Substanz nicht nur besser verträglich ist als die bisher verfügbaren Mittel, betont Bechem. „Sie scheint sich auch gegen die eigentlichen Todesursachen von Herz-Kreislauf-Patienten wie Herzinfarkt, Arrhythmien und Herzversagen zu richten.“

Denn die Fehlsteuerung der Herzfrequenz spielt von Beginn an eine maßgebliche Rolle bei der Entstehung von Herzkomplikationen. Wie Mediziner heute wissen, läuft die Regulation des Herzschlags von Angina-pectoris-Patienten schon bei leichter Anstrengung plötzlich aus dem Ruder. Dabei ist das, was vor dem Anfall passiert, zunächst durchaus sinnvoll: Wann immer dem Körper eine erhöhte Leistung abverlangt wird, benötigen die Muskeln und Organe mehr Sauerstoff als sonst. Das Herz kommt diesem Bedarf nach, indem es innerhalb kürzester Zeit schneller und kräftiger schlägt. Pro Zeiteinheit gelangt dadurch mehr sauerstoffreiches Blut zu den Zellen des gesamten Organismus.

Normalerweise ist eine Steigerung der Pumpleistung für das Herz kein



Problem. Denn sobald es stärker schlägt, weiten sich die Herzkranzgefäße, die den Pumpmuskel mit sauerstoffreichem Blut versorgen.

Schwierig wird es jedoch, wenn die Herzkranzgefäße – wie bei fortgeschrittener Arteriosklerose – zu stark verengt und unelastisch sind. Schon bei geringer zusätzlicher Anstrengung muss das Herz dann umso stärker pumpen, um genug Sauerstoff in seine eigenen Zellen zu bringen. Dadurch, dass es schneller schlägt, verbraucht es jedoch auch deutlich mehr Sauerstoff als sonst.

Teufelskreis führt zum Angina-pectoris-Anfall

Zudem hat das Herz bei einem schnellen Puls weniger Zeit pro Schlag, von frischem Blut durchströmt zu werden, als bei einem ruhigen Puls. Das liegt daran, dass das Herz nur in der Phase ausreichend durchblutet wird, in der es sich entspannt und weitet. Weil sich die Gefäße eines arteriosklerotisch veränderten Herzens jedoch kaum noch weiten können, kommt nur wenig Sauerstoff in den Zellen an. Der Organismus nimmt den Mangel als akute Bedrohung wahr und schüttet daraufhin große Mengen der Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin aus.

Ab einem bestimmten Punkt schaukelt sich der Prozess bei Angina-pectoris-Kranken dann so weit hoch, dass es zum Anfall kommt. „Das Herz manövriert sich unter Belastung quasi selbst in den Zustand einer akuten Sauerstoffnot hinein“, erläutert Krahn.

Wie es genau zur Attacke kommt, ist noch unklar. Fest steht nur, so die Erfahrung des Kardiologie-Professors Erland Erdmann von der Universitätsklinik Köln, dass „die Schmerzen oftmals so bösartig sind, dass die Patienten glauben, es gehe jetzt zu Ende“. Und nicht nur das. „Jeder Angina-pectoris-Anfall führt auch zu einer Schädigung und sogar zum Verlust von Herzmuskelzellen.“

Vor wenigen Jahren hatte Thomas Krahn eine Idee: Er machte sich auf die Suche nach einer Substanz, die den fatalen Anstieg der Herzfrequenz bei Angina-pectoris-Patienten auf nahezu natürliche Weise verhindern könnte und sich damit in ihrer Wirkung deutlich von den bekannten Therapien abheben würde.

Der körpereigene Schutzmechanismus ist seit langem bekannt: Bereits 1929 hatten Forscher die Substanz Adenosin entdeckt, die unter anderem die Herzfrequenz senkt, wenn die spe-

zifischen Rezeptoren im Herzen aktiviert werden. Heute wissen die Mediziner auch, wie das funktioniert: Vor allem im Reizleitungssystem des Herzmuskels mit dem so genannten Sinus- und Atrioventrikularknoten sitzen große Mengen von Adenosin-Typ-I-Bindungsstellen, die spezifisch auf das Molekül Adenosin reagieren. Sobald der Botenstoff freigesetzt wird und an diese Typ-I-Rezeptoren „andockt“, drosselt er den Herzschlag.

Körpereigene Substanz äußerst instabil

Seit Jahrzehnten versuchen Wissenschaftler daher, Adenosin für die Behandlung von Herzleiden nutzbar zu machen. Doch die Sache hat mehrere Haken. Adenosin ist nicht nur extrem kurzlebig – bereits nach wenigen Sekunden ist ein Großteil der Moleküle im Körper abgebaut. Es ist auch ungeeignet für eine Verabreichung als Pille.

Automatischer Helfer: Ein Pipettierroboter ist bei der Suche nach potenziellen Wirkstoffen gegen Angina pectoris unentbehrlich.

Das Entspannungsmolekül

Das kleine Molekül Adenosin ist ein wahres Multitalent. Es ist nicht nur Bestandteil des universellen Zell-Brennstoffs Adenosin-Triphosphat (ATP). Es ist auch an der Regulation von fast jeder menschlichen Körperzelle beteiligt. Zudem verfügt der menschliche Körper über vier verschiedene Rezeptortypen, die durch Adenosin stimuliert werden. Je nach Art der Zelle und des Rezeptors vermittelt der Botenstoff daher unterschiedliche Reaktionen.

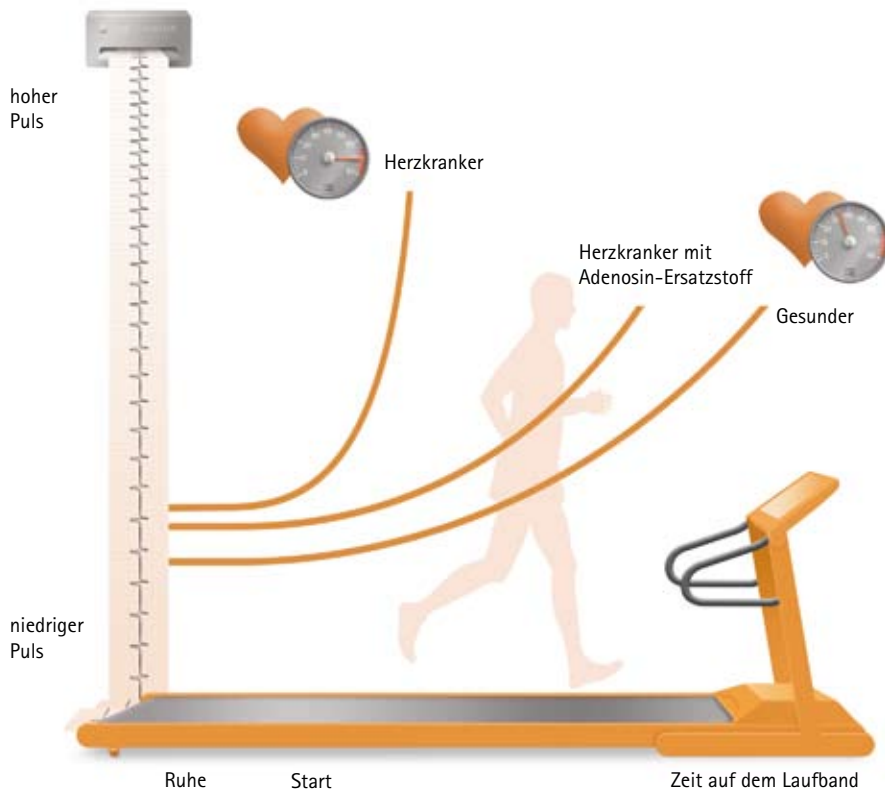
Eine davon kann jeder Mensch auf einfache Weise selbst ausprobieren: Er muss nur Kaffee, Cola oder Tee trinken. Denn das in diesen Getränken enthaltene Koffein besetzt dieselben Rezeptoren wie Adenosin. Sind die Bindungsstellen nach dem Genuss einer starken Tasse Kaffee blockiert, kann das körpereigene Beruhigungsmittel seine Wirkung nicht mehr entfalten. Deshalb machen Espresso, Capuccino & Co munter und wach.

Auch für den umgekehrten Effekt gibt es ein bekanntes Hausmittelchen. Wie Forscher der Universität Bonn durch Versuche an Ratten herausgefunden haben, enthält Baldrian-Extrakt Substanzen, die an Adenosin-Rezeptoren im Gehirn binden. Anders als Koffein imitieren diese Stoffe jedoch die Wirkung des echten Botenstoffs: Sie verändern die Hirnströme, indem sie jene Wellen reduzieren, die bei Nervosität verstärkt auftreten. Der Körper wird ruhiger und entspannt.

Auf diese Erkenntnis ist der Homo sapiens, wie im Fall von Kaffee, freilich schon lange vor der Entwicklung moderner Messtechniken und der Pharmakologie gestoßen: Schon Hippokrates wusste, dass Baldrian beruhigt. Und den Selbsttest mit Koffein – den machen die meisten von uns jeden Morgen.

Wirkt nur bei Bedarf

Der neue Adenosin-Ersatzstoff bremst den fatalen Anstieg der Herzfrequenz, der den Puls von Angina-pectoris-Patienten schon bei geringer Anstrengung zum Rasen bringt. Dabei wirkt die Substanz wie eine Art Drehzahlbegrenzer: Sie hemmt den Anstieg auf ungesund hohe Herzfrequenzen und soll so die Patienten bei körperlichen Aktivitäten schützen. Auf eine normale Ruhefrequenz hat die Substanz nach den bisherigen Ergebnissen keinen Effekt.



Synthese: Dr. Nicole Diedrichs und Dr. Thomas Krämer haben den Adenosin-Ersatzstoff für Experimente im Labor synthetisiert.



Denn sobald Adenosin in den Magen gelangt, wird es zerstört. Pharmafirmen ist es aus diesem Grund bisher noch nicht gelungen, Adenosin-Präparate auf den Markt zu bringen. Erst recht gibt es kein spezifisches Präparat, das in Tablettenform verabreicht die Adenosin-Typ-I-Rezeptoren aktiviert. Alle bisher bekannten Präparate müssen intravenös gespritzt werden und sind nur für den kurzzeitigen Einsatz geeignet.

Herz-Kreislauf-Wirkstoff in Rekordzeit gefunden

Mithilfe der von Bayer entwickelten molekularen Screening-Technologie entdeckte das Forscherteam jedoch vor wenigen Jahren eine neue Substanzklasse, die den Einfluss von Adenosin auf die Herzfrequenz nahezu ideal imitiert: Sie heftet sich hochspezifisch nur an jene Rezeptoren, die die Herzfrequenz beeinflussen, wirkte bereits in geringsten Konzentrationen und war erst nach Minuten zur Hälfte abgebaut. Das Beste daran aber war: Die Forscher waren auf den ersten Typ-I-spezifischen Adenosin-Ersatzstoff gestoßen, der strukturell nicht mit Adenosin verwandt ist und sich oral verabreichen lässt.

Dass die Suche nach dem Grundgerüst des neuen Medikaments bereits nach wenigen Wochen zum Erfolg führte, begeistert Krahn noch heute:

Zellversuch: Dr. Barbara Albrecht untersucht an kultivierten Zellen, ob der neue Adenosin-Ersatzstoff die gewünschten Effekte erzielt.

„Das war ein super Glücksfall – wie ein Sechser im Lotto.“ Nur zwei Monate nach Entdeckung der so genannten Leitstruktur konnten die Bayer-Forscher ihr erstes strategisches Projekt starten. Zum Vergleich: In anderen Fällen durchforsten Wissenschaftler ihre Substanzbibliotheken oft über Monate oder gar Jahre bis sie – wenn überhaupt jemals – einen geeigneten Kandidaten finden.

Inzwischen haben die Chemiker des Forscherteams freilich auch an ihrem Kandidaten weiter „gefeilt“. Durch mehrere kleine Veränderungen am Molekülaufbau konnten sie die Lebensdauer im menschlichen Körper von wenigen Minuten auf viele Stunden verlängern. Zudem haben zahlreiche Experimente im Labor die Wirksamkeit der neuen Substanz gezeigt.

Wirkstoff zeigt sein Potenzial auf dem Heimtrainer

Vor einigen Monaten konnte daher – nach den obligatorischen Untersuchungen zur Sicherheit und Verträglichkeit an gesunden Probanden – mit den ersten klinischen Versuchen an Patienten begonnen werden. Dabei bekamen jeweils mehrere Angina-pectoris-Patienten eine bestimmte Dosis des Medikaments verabreicht und wurden dann einem klassischen Belastungstest unterzogen: Die Patienten mussten sich auf ein Fahrrad-Ergome-

ter setzen und so lange strampeln, bis Zeichen der Angina auftraten. Anschließend verglichen die Forscher die dabei erreichte Herzfrequenz der Testpersonen mit beziehungsweise ohne Medikament sowie die Zeit, die diese durchgehalten hatten.

Erste Untersuchungen an Patienten liefen hervorragend

Und siehe da: Die Ergebnisse aus diesen ersten Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Patienten mit dem Adenosin-Ersatzstoff BAY 68-4986 niedrigere Herzfrequenzen aufwiesen und auch deutlich länger durchhalten konnten. Während die Patienten ohne Medikament wie erwartet nur kurz in die Pedale traten, bis erste Anzeichen der Angina auftraten, schafften sie mit dem neuen Präparat bereits nach Einmalgabe deutlich mehr.

Umso zufriedener ist die Projektleiterin Dr. Maria-Luisa Rodriguez von Bayer HealthCare mit dem klaren Ergebnis. „Normalerweise gilt bei dieser Art von Test: Schon wenn die Patienten nur 30 Sekunden länger strampeln können, wird das als klarer Wirksamkeitsnachweis gewertet. Dass wir diesen Effekt bereits mit der geringsten Dosierung und Einmalgabe erreicht haben, macht uns natürlich sehr optimistisch.“

Anders als die bisher häufig gegen Angina pectoris verabreichten Beta-

blocker scheint das neue Bayer-Präparat zudem weder müde zu machen noch die Herzfrequenz generell zu dämpfen. Vielmehr hemmt der neue Wirkstoff ausschließlich den Anstieg der Herzfrequenz bei Belastung. Und zwar umso stärker, je höher die Ausgangsfrequenz ist. Der Ruhepuls dagegen bleibt unverändert.

Weitere Studien müssen nun zeigen, ob sich die neue Bayer-Substanz auch in größeren klinischen Testreihen bewährt. Sollte sie jedoch auch die nächsten Hürden so erfolgreich nehmen, dürfte es an Nachfrage nicht mangeln, denn viele der Medikamente, die bisher zur Behandlung von Angina pectoris eingesetzt werden, verlieren nach einer Weile ihre Wirkung. „Deswegen ist jedes neue Medikament, das wir haben, wertvoll“, sagt der Kölner Kardiologe Erland Erdmann.



www.dgk.org

Die deutsche Gesellschaft für Kardiologie informiert über Leitlinien für Diagnose und Therapie sowie zum Stand der Herz-Kreislaufforschung.

Todesursachen in Europa

Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen heute in der Europäischen Union – wie auch in den USA – die Statistik über die Todesursachen an. Eine geringe Kindersterblichkeit und die erfolgreiche Eindämmung von Infektionskrankheiten lassen die Menschen älter werden. Damit treten Krebs- und vor allem Herz-Kreislauf-Erkrankungen stärker in den Vordergrund, die unter anderem durch Rauchen und falsche Ernährungsgewohnheiten begünstigt werden.

