



Edoardo Bertero (links) und Michael Kohlhaas an der Single-Cell-Force-Anlage im Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg (DZHI).

Dem Herzen die Kraft zurückgeben

Würzburger Wissenschaftler haben eine bislang unbekannte molekulare Schwachstelle für schwere Herzprobleme entdeckt. Ihre grundlegenden Forschungsarbeiten lassen auf neue, präzise ansetzende Therapien hoffen.

Vier bis fünf Liter Blut treibt das Herz in jeder Minute durch unseren Körper. Bei hoher Belastung können es bis zu 30 Liter pro Minute sein – das Herz ist eine Hochleistungspumpe. Seine erstaunliche Arbeitskraft beruht auf einer Solidarleistung hoch spezialisierter Zellen, der Herzmuskelzellen, zehn bis 25 Mikrometer dünn und 50 bis 100 Mikrometer klein. Sechs Milliarden von ihnen sitzen allein in der linken Herzkammer – sie erbringt die größte Pumpleistung. Sobald die Zellen einen elektrischen Impuls erhalten, ziehen sie sich kräftig zusammen, um danach von selbst wieder zu entspannen. Dafür brauchen sie sehr viel Energie, die zellulären Energiespeicher werden deshalb immer schnell und gut gefüllt. Gelingt

das nicht, fehlt dem Herzen die Kraft, Funktionsstörungen und Krankheiten sind die Folge, beispielsweise das „Barth-Syndrom“, eine schwere erbliche Herzmuskelschwäche. Forscher der Universitätsklinik Würzburg haben jetzt den molekularen Mechanismus identifiziert, der dem Barth-Syndrom zugrunde liegt. Die Erkrankung ist selten, das grundlegende Wissen darüber, wie Herzmuskelzellen funktionieren, lässt jedoch auch häufigere Herzschwächen besser verstehen und auf eine effizientere Behandlung hoffen. Gefördert wurde das Würzburger Forschungsprojekt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und von der Deutschen Herztiftung im Rahmen ihrer Margret Elisabeth Strauß-Projektförderung.

Das Barth-Syndrom tritt nur im männlichen Geschlecht auf. Bei den betroffenen Kindern kann das Herz seine Auswurfleistung bei körperlicher Anstrengung nicht steigern, es kommt zu schwerer Luftnot, zusätzlich geschwächt wird das Herz durch Rhythmusstörungen, die zum plötzlichen Herztod führen können. Früher wurden die Kinder meist nicht älter als drei Jahre. Seit Mitte der 1990er-Jahre ist bekannt, dass die Erkrankung auf ein verändertes (mutiertes) Gen zurückzuführen ist, das auf dem X-Geschlechtschromosom liegt. Es ist zuständig für die Produktion von „Tafazzin“, ein Enzym des Zellstoffwechsels. Ohne Tafazzin ist es der Zelle nicht möglich, „Cardiolipin“, ein Fettmolekül, herzustellen – seinen Namen trägt es, weil es erstmals aus dem Herzen (griech. *kardia*) isoliert worden ist.

LEERE SPEICHER

Cardiolipine sind sehr wichtige Moleküle: Sie kommen in den Membranen der Mitochondrien vor, den Kraftwerken der Zellen. Herzmuskelzellen besitzen mehrere Tausend von diesen Zellorganellen: Zu über einem Drittel sind sie mit Mitochondrien vollgepackt. Das Produkt der winzigen innerzellulären Kraftwerke ist ATP (Adenosintriphosphat), eine äußerst energiereiche Verbindung, die universelle Energieversorgung aller Zellen und mithin des gesamten Organismus. Bei Patienten mit Barth-Syndrom kann Cardiolipin nicht oder nicht ausreichend gebildet werden. Fehlt aber Cardiolipin als unerlässlicher Bestandteil der Mitochondrienmembran, können die innerzellulären Kraftwerke den unermüdlich arbeitenden Herzmuskelzellen nicht genug ATP bereitstellen und das Herz kann nicht kraftvoll schlagen.

Früher nahmen die Wissenschaftler an, dass der zelluläre Energiestoffwechsel ohne Cardiolipin durcheinander kommt und infolgedessen „freie Radikale“ entstehen, hochreaktive, sehr aggressive Sauerstoffmoleküle, die Zellen schwer schädigen. Die Würzburger Forscher konnten bei ihren aktuellen Untersuchungen jedoch keine übermäßigen Mengen an freien Radikalen messen. Stattdessen entdeckten sie

einen winzigen, aber folgenschweren Baufehler: In den Membranen der Mitochondrien fehlt ein wichtiger Transportkanal, der „mitochondriale Kalzium-Uniporter“. Normalerweise gelangt durch diesen Kanal Kalzium in das Innere des Mitochondriums – der entscheidende Botenstoff, um die zelluläre Energieproduktion an einen erhöhten Bedarf anzupassen. Ohne Kalzium leeren sich die Energiespeicher der Mitochondrien, die Atmungskette kann nicht geordnet ablaufen, und es wird nicht genügend ATP gebildet. „Das erklärt, warum die Herzen von Patienten mit Barth-Syndrom nicht in der Lage sind, ihre Auswurfleistung bei körperlicher Anstrengung zu erhöhen“, erklärt Edoardo Bertero, Erstautor der Studie. Ebenso wichtig ist die neue Erkenntnis aber auch, um die normale Arbeitsweise des Herzens besser zu verstehen: Sie deckt eine bisher nicht gewürdigte Funktion von Cardiolipin auf – es stabilisiert den Kalzium-Kanal in der Mitochondrienmembran.

Die Entdeckung der Forscher zeigt nicht nur einen neuen Ansatz für die Behandlung des seltenen Barth-Syndroms auf. Auch Patienten mit häufiger auftretenden Formen von Herzschwäche, etwa Kardiomyopathien, könnten davon profitieren. Bei den Kardiomyopathien handelt es sich um eine Gruppe unterschiedlicher, oft genetisch bedingter Erkrankungen, die bislang nur unzureichend zu behandeln sind. Hier könnte sich womöglich die Gabe sogenannter SGLT2-Hemmer als hilfreich erweisen, vermutet der Würzburger Kardiologe Christoph Maack, Mitautor der in der Fachzeitschrift „Circulation“ veröffentlichten Studie: Die Medikamente reduzieren das Natrium in der Zelle, dadurch wird weniger Kalzium aus den Mitochondrien herausgeholt – die Energiespeicher bleiben länger voll und das Herz kann bei erhöhter Belastung besser mithalten.“

cem

FORSCHUNG FÜR DEN PATIENTEN

Mit Ihrer Spende leisten Sie einen wichtigen Beitrag zur Forschung.
Deutsche Herzstiftung
Spendenkonto bei der Frankfurter Volksbank
IBAN: DE97 5019 0000 0000 1010 10

Originalarbeit
Bertero, E. et al.
(2021): Loss of Mitochondrial Ca²⁺ Uniporter Limits Inotropic Reserve and Provides Trigger and Substrate for Arrhythmias in Barth Syndrome Cardiomyopathy. doi: 10.1161/CIRCULATION.121.053755