



Nordrhein-Westfälische Akademie
der Wissenschaften und der Künste

www.awk.nrw

ISBN 978-3-00-081416-7

Sammelband zum Symposium „Koronare Herzkrankheit – ein Update“



Sammelband
zum Symposium

„Koronare Herzkrankheit – ein Update“



Sammelband zum Symposium

„Koronare Herzkrankheit –
ein Update“
vom 23. April 2024

Inhalt

Gerd Heusch		
Einführung	_____	05
Dietrich Baumgart		
Präventionskardiologie heute und morgen	_____	13
Mareike Cramer und Malte Kelm		
Strukturelle und metabolische Aspekte der Myokardischämie	_____	27
1. Aktuelle Entwicklungen in der Behandlung des Myokardinfarktes		27
2. Pathophysiologie		29
3. Besonderheiten im Typ 2 Diabetes		31
4. Ausblick		32
Viktoria Backmann, Amir A. Mahabadi und Tienush Rassaf		
Künstliche Intelligenz in der Kardiologie	_____	37
1. Einleitung		37
2. Künstliche Intelligenz		38
3. KI in der Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen		39
3.1 Elektrokardiogramm		39
3.2 Echokardiographie		40
3.3 Computertomographie		42
3.4 Magnetresonanztomographie		43
3.5 Interventionelle Kardiologie		44
4. Risikoprädiktion und Therapieplanung		44
5. Dokumentation, Forschung und Lehre		45
6. Limitationen und Herausforderungen		46
7. Zusammenfassung und Ausblick		47
Petra Kleinbongard und Bernd K. Fleischmann		
Innovative Konzepte zur Verbesserung der Prognose von Patienten mit akutem Herzinfarkt und chronischer Herzinsuffizienz: Kardioprotektion und Myokardregeneration	_____	53
1. Kardioprotektion- mehr als Reperfusion		54
1.1 Der Myokardinfarkt und die Relevanz der Reperfusion		54
1.2 Kardioprotektive Strategien		56
1.3. Zusammenfassung und Perspektiven		66
2. Regenerationsmechanismen im neonatalen und adulten Herzen		67
2.1 Regeneration des Herzens – weiterhin ein großes Thema in der Forschung		67
2.2 Können Stammzellen und Vorläuferzellen aus dem Knochenmark in Herzmuskelzellen ausdifferenzieren, und folgt ein endogener Repair im adulten Säugetierherzen?		68
3. Endogener Repair im neonatalen Mauserherz und die zugrundeliegenden Mechanismen		74
4. Zusammenfassung und Perspektiven		78
Impressum	_____	88

Einführung

Gerd Heusch

Vizepräsident der Nordrhein-Westfälischen Akademie der Wissenschaften und der Künste und Sekretar der Klasse für Naturwissenschaften und Medizin

Das Symposium „Koronare Herzkrankheit – ein Update“ am 23. April 2024 hatte das Ziel, über die enormen Fortschritte im pathophysiologischen Verständnis, in den diagnostischen Verfahren (insbesondere der nicht-invasiven und invasiven Bildgebung), in innovativen medikamentösen und interventionellen Therapieansätzen zu informieren, aber zugleich auch auf die weiter verbleibende Problematik einer gefährlichen Erkrankung mit hoher Mortalität und Morbidität aufmerksam zu machen. In diesem Sinne frischte die Veranstaltung ihre Vorgängerin 2013 auf.¹ Zugleich konnte die Veranstaltung mit vier Rednern aus Nordrhein-Westfalen die beachtliche wissenschaftliche Leistung der Nordrhein-Westfälischen Herz-Kreislaufmedizin in Grundlagenforschung und Klinik darstellen. Auch Prof. Weber, München hat einen besonders steilen Teil seiner beachtlichen wissenschaftlichen Karriere an der RWTH Aachen verbracht; Prof. Thiele, Leipzig ist Präsident der Deutschen Gesellschaft für Herz- und Kreislaufforschung, und diese hat ihren Sitz in Düsseldorf.

Das Herz ist ein erstaunliches Organ. Es pumpt sowohl im rechten als auch im linken Herzen jeweils 70 ml pro Schlag (in Ruhe, beim Erwachsenen); das summiert sich auf mehr als 14 m³/Tag. Obwohl ein gesundes Erwachsenenherz nur weniger als 0,5% des Körpergewichts ausmacht, erhält es unter Ruhebedingungen 5% des Herzzeitvolumens, d.h. es braucht für seine enorme Pumpleistung auch eine hohe Durchblutung für die Versorgung mit Energie. Bei den Nährstoffen ist das Herz wenig wählerisch, aber es ist unbedingt auf eine ausreichende Sauerstoffzufuhr angewiesen, ca. 43 l/Tag (*Abb. 1*). Und diese enorme Pumpleistung sowie die entsprechende Blutversorgung muss auch unter Belastung funktionieren, und das ein Leben von ca. 80 Jahren lang oder noch länger! Für die Gewährleistung der Durchblutung sind die Herzkranzgefäße verantwortlich, die den Herzmuskel in einem engen Netz umschließen und durchdringen (*Abb. 2*). Die Herzkranzgefäße sind jedoch



Abb.1. Pumpvolumen des Herzens, Koronardurchblutung und Sauerstoffverbrauch des Herzens jeweils pro Schlag, pro Minute, pro Tag und pro Jahr.

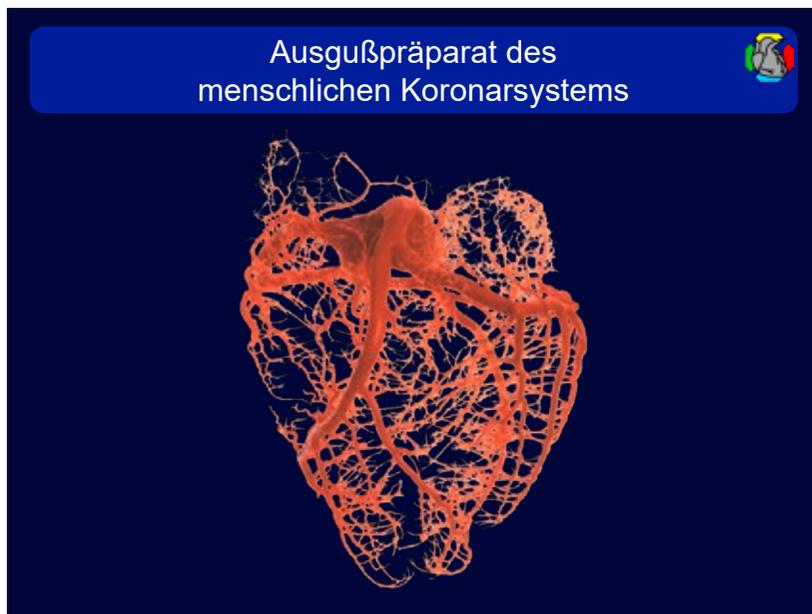


Abb.2. Ausgusspräparat des koronaren Gefäßsystems eines menschlichen Herzens.

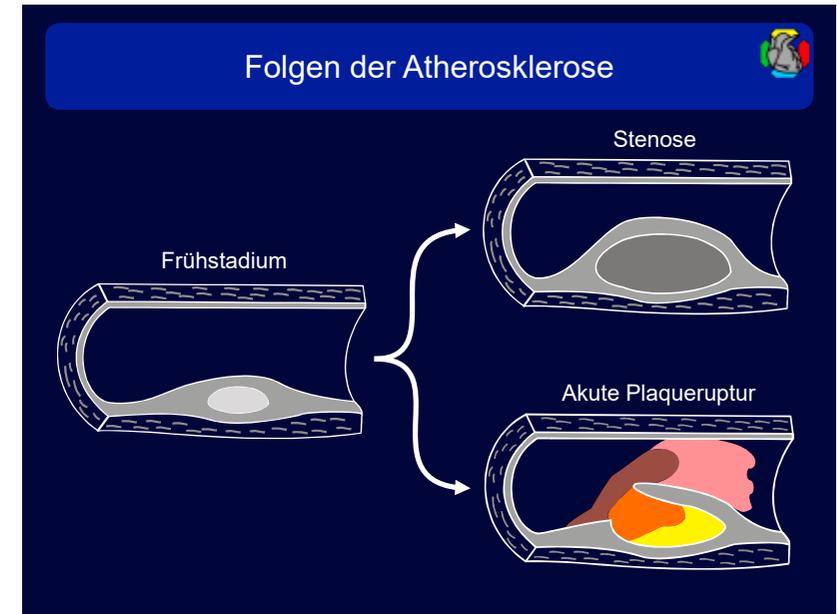


Abb. 3. Die Atherosklerose eines Koronargefäßes entwickelt sich als entzündliche Erkrankung der Gefäßwand über lange Zeiträume. Sie kann dann entweder chronisch progredient das Gefäßlumen einengen und die Durchblutung insbesondere unter Belastung einschränken- ein solches chronisches Koronarsyndrom wird mit Angina oder Luftnot manifest. Ein akutes Koronarsyndrom entsteht durch Aufriss der Plaque mit Freisetzung von fettigem und entzündlichem Material in das Gefäßlumen und infolge dessen thrombotischen Verschlusses – ein solches akutes Koronarsyndrom resultiert in einem drohenden Infarkt oder gar akutem Herztod.

bei vielen Menschen von Atherosklerose betroffen. Atherosklerose ist eine entzündliche Erkrankung der Gefäßwand, die sich über viele Jahre entwickelt. Dafür sind die bekannten Risikofaktoren hoher Blutdruck, hoher Cholesterinspiegel, Rauchen, Diabetes, Bewegungsmangel und Stress verantwortlich; der Atherosklerose kann nur über Prävention durch Lebensstiländerung und Medikamente entgegengewirkt werden. An den Herzkranzgefäßen kann die Atherosklerose eher chronisch, überwiegend gutartig verlaufen, indem die Durchblutung zunehmend vor allem bei Belastung eingeschränkt wird und Symptome wie Angina und Luftnot auftreten – ein chronisches Koronarsyndrom (Abb.3). Die Atherosklerose der Herzkranzgefäße kann sich aber auch beim ersten Ereignis gleich akut und hochgefährlich manifestieren, wenn eine entzündlich veränderte Plaque aufbricht, ihren fettig-entzündlichen Inhalt in das Gefäßlumen freisetzt und dieses verschließt – ein akutes Koronarsyndrom mit drohendem

Infarkt oder gar akutem Herztod, hier hilft nur die rasche interventionelle Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes.^{2,3}

Herz-Kreislauferkrankungen sind weltweit unverändert die häufigste Todesursache; allein die koronare Herzkrankheit ist so häufig Todesursache wie alle Krebserkrankungen zusammen genommen⁴ (Abb.4). In Deutschland hat zwar die Lebenserwartung in den letzten 40 Jahren um mehr als 8 Jahre zugenommen, und dafür ist vor allem die erfolgreiche Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen verantwortlich (Abb.5).^{5,6} Dennoch sind auch in Deutschland noch immer Herz-Kreislauferkrankungen deutlich vor Krebserkrankungen die häufigste Todesursache, allein in 12% aller Todesfälle ist die koronare Herzkrankheit ursächlich verantwortlich (Abb.6) (Statistisches Bundesamt 2023).

Die Zunahme der Lebenserwartung geht nämlich mit zunehmendem Alter der Patienten und Zunahme ihrer Begleiterkrankungen einher, die den Behandlungserfolg erschweren.⁷ Im aktuellen Symposium stellte Prof. Christian Weber die Atherosklerose als eine Erkrankung vor, die zunehmend als entzündliche Erkrankung der Gefäßwand angesehen, aber auch als solche diagnostiziert und behandelt werden kann. Prof. Dietrich

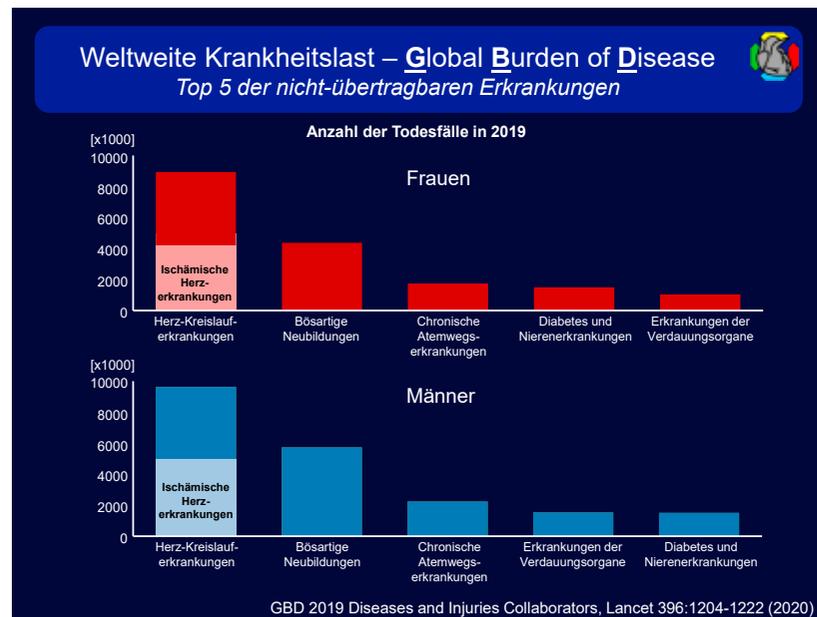


Abb. 4. Mortalität, getrennt für Frauen und Männer, nach Todesursachen weltweit. Die koronare Herzkrankheit allein ist für ebenso viele Todesfälle ursächlich wie alle Krebserkrankungen zusammengenommen.

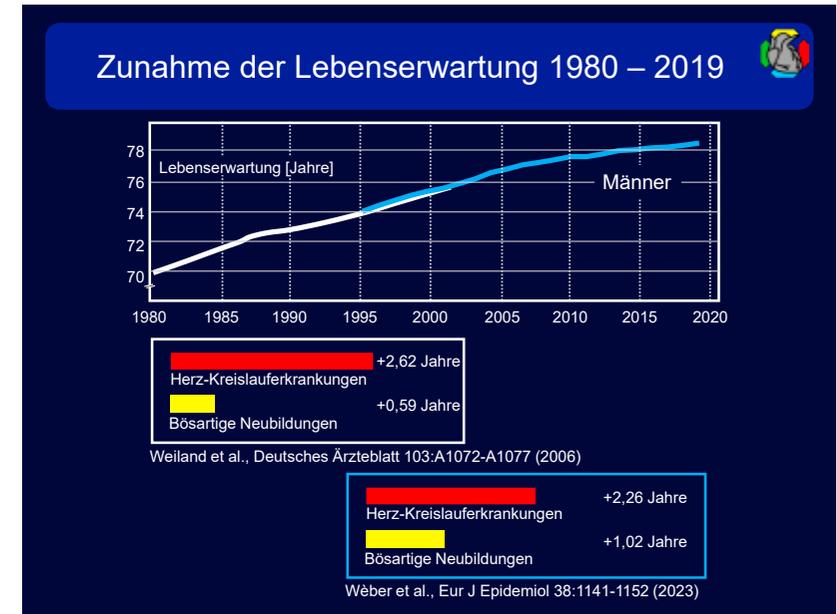


Abb. 5. In Deutschland hat die Lebenserwartung in den letzten 40 Jahren um ca. 8 Jahre zugenommen. Dieser Gewinn an Lebenserwartung ist zum großen Teil einer Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen zuzuschreiben.

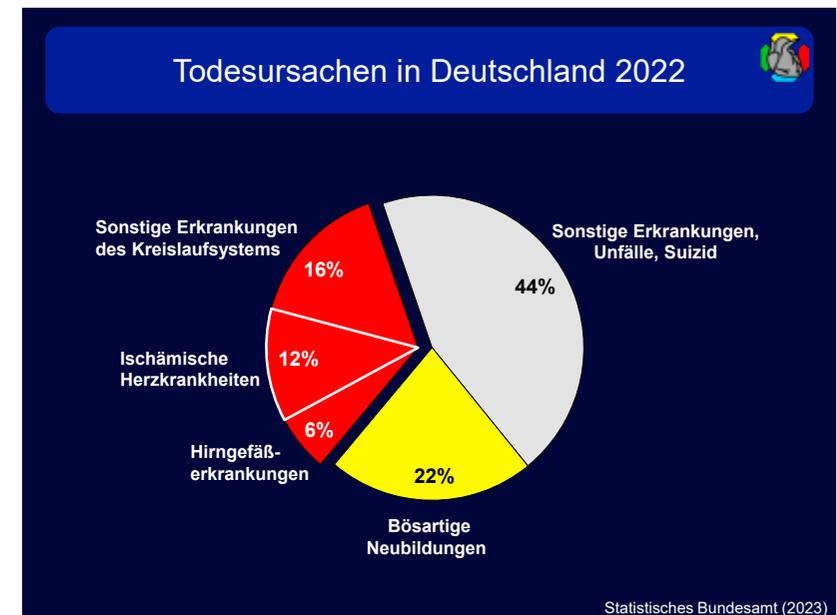


Abb. 6. Todesursachen in Deutschland 2022. Die koronare Herzkrankheit allein macht 12% aller Todesfälle aus.

Baumgart betonte die Notwendigkeit einer Prävention durch Lebensstiländerung und medikamentöse Maßnahmen, um die Atherosklerose und damit die koronare Herzkrankheit frühzeitig und bevölkerungsweit zu bekämpfen. Die Direktoren des Westdeutschen Herz- und Gefäßzentrums, Prof. Tienush Rassaf, und des Herzzentrums Leipzig, Prof. Holger Thiele, zeigten innovative Ansätze zur Diagnostik und Therapie des akuten und chronischen Koronarsyndroms auf. Solche innovativen Ansätze ermöglichen zunehmend eine auf den individuellen Patienten zugeschnittene personalisierte Diagnostik und Therapie der koronaren Herzkrankheit. Prof. Rassaf zeigte auch vielversprechende Ansätze zur Nutzung künstlicher Intelligenz in Früherkennung und Diagnostik auf. Die unverändert hohe Mortalität und Morbidität der koronaren Herzkrankheit macht auch weitere Grundlagenforschung nötig und sinnvoll. Frau Prof. Petra Kleinbongard stellte Ansätze zur Kardioprotektion, einen Schutz des Herzens vor Infarkt über eine rasche Wiederherstellung der Durchblutung hinaus, vor. Prof. Bernd Fleischmann charakterisierte grundlegende zelltherapeutische Ansätze, um verloren gegangenes Herzmuskelgewebe nach einem Infarkt zu regenerieren – trotz vielversprechender Ansätze leider noch Zukunftsmusik. In weiteren 10 Jahren werden wir auf einem Nachfolgesymposium mehr dazu erfahren!

Referenzen

1. Heusch G. (Ed.) Der akute Herzinfarkt. Symposium der Nordrhein-Westfälischen Akademie der Wissenschaften und der Künste: Ferdinand Schöningh, Paderborn 2015.
2. Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nat Rev Cardiol* 2020;12:773–789.
3. Heusch G. Myocardial ischemia/reperfusion: Translational pathophysiology of ischemic heart disease. *MED* 2024;5:10-31.
4. G.B.D. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-1222.
5. Weiland SK, Rapp K, Klenk J, Keil U. Zunahme der Lebenserwartung: Größenordnung, Determinanten und Perspektiven. *Dt Ärzteblatt* 2006;103:A1072-A1077.
6. Weber A, Laversanne M, Nagy P, Kenessey I, Soerjomataram I, Bray F. Gains in life expectancy from decreasing cardiovascular disease and cancer mortality - an analysis of 28 European countries 1995-2019. *Eur J Epidemiol* 2023;38:1141-1152.
7. Ferdinandy P, Andreadou I, Baxter GF, Bøtker HE, Davidson SM, Dobrev D, Gersh BJ, Heusch G, Lecour S, Ruiz-Meana M, Zuurbier CJ, Hausenloy DJ, Schulz R. Interaction of cardiovascular nonmodifiable risk factors, comorbidities and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by pharmacological treatments and ischemic conditioning. *Pharmacol Rev* 2023;75:159-216.

Präventions- kardiologie heute und morgen

Dietrich Baumgart

Das Thema der Krankheitsprävention wurde bereits in den sechziger Jahren von Gerald Caplan formuliert und bestand bereits damals in den 3 Formen der Prävention: Primär-, Sekundär- und tertiärer Prävention.

Lange Zeit wurden Präventionsmaßnahmen zwar grundsätzlich befürwortet, ein konkreter Plan zur Umsetzung und vor allen Dingen auch die Finanzierung blieben vage und ungeklärt.

2008 wurde der Nationale Aktionsplan zur Prävention von Fehlernährung, Bewegungsmangel und Übergewicht und den damit zusammenhängenden Krankheiten „IN FORM“ ins Leben gerufen.

2014 taucht zum ersten Mal auf der Internetseite des Bundesministeriums für Gesundheit der Slogan auf: „Früherkennung rettet Leben“. Auf dieser Internetseite werden Leistungen zur Früherkennung und Vorsorge konkretisiert, und es wird insgesamt für das Thema medizinische Vorsorge geworben.

Die Vorgaben, unter denen Präventionsangebote von den Krankenkassen bezuschusst bzw. übernommen werden, wurden erst im "Leitfaden Prävention – Handlungsfelder und Kriterien des GKV-Spitzenverbandes zur Umsetzung von §§ 20 und 20a SGB V vom 21. Juni 2000 in der Fassung vom 09. Januar 2017" konkretisiert.

Zeitgleich werden aber auch Stimmen gegen Gesundheitsvorsorge laut, da der konkrete Nutzen einzelner Maßnahmen wissenschaftlich nicht belegt ist, der Wert der Prävention in Teilen grundsätzlich infrage gestellt oder sogar als gefährlich eingestuft wird, und die Krankenkassen in ihrem kameralistischen Blick keinen direkten Nutzen erkennen können.

Im Wesentlichen wurden bis zu dem Zeitpunkt primärpräventive Maßnahmen gefördert, da solche Bildungsprojekte recht kosteneffektiv sind und den Steuerzahler und die Krankenkassen relativ wenig Geld kosten.

2018 beschließt dann die Bundesregierung zusammen mit dem gemeinsamen Bundesausschuss die Neugestaltung der Präventionsmedizin durch das Präventionsgesetz.

Hier werden unter anderem Vorsorgeuntersuchungen in Form und Umfang konkretisiert und auch die Finanzierung durch die Kostenträger festgelegt.

2023 titelt die Zeitschrift „Cardiol News“, dass die Situation in Bezug auf die Präventionsmaßnahmen in Deutschland alles andere als zufriedenstellend ist, obwohl in der Zwischenzeit genügen qualitative Studien belegen, dass sowohl eine Lebensstiloptimierung als auch pharmakologische Therapien das Leben verlängern können.

In den Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie von 2021 findet sich eine Landkarte zu den Risiken der kardiovaskulären Mortalität in den jeweiligen europäischen Ländern und Anrainerstaaten des Mittelmeeres⁽¹⁾.

Trotz diverser Anstrengungen im Bereich der kardiovaskulären Prävention befindet sich insbesondere Deutschland nicht im Bereich der Länder mit niedrigstem Risiko so wie Frankreich und Spanien, sondern ist ein Land mit moderat erhöhtem Risiko für eine kardiovaskuläre Mortalität. Wir in Deutschland werden dabei nur noch von den osteuropäischen Ländern und den Maghreb Staaten mit höherem kardiovaskulärem Risiko überholt.

Vor diesem Hintergrund besteht mehr denn je und aktuell dringender Handlungsbedarf, die Risiken für Herz-Kreislauf-Erkrankungen durch Aufklärung und Interventionen substanziell zu reduzieren.

Neben der Verhaltensprävention wird auch auf die Verhältnis-Prävention hingewiesen, denn auch Klima und Umweltfaktoren, Wohnort, soziales Umfeld und Umgebung im Beruf und am Arbeitsplatz spielen eine erhebliche Rolle für die Ausbildung von Herz Kreislaferkrankungen. (Abb. 1)

Obwohl es seit Jahrzehnten Aufklärungskampagnen zu Ernährungs- und Lebensstil gibt, nimmt die Zahl der übergewichtigen Menschen in Deutschland jedes Jahr zu. Offensichtlich erreichen die bisherigen Maßnahmen nicht ihre Adressaten oder werden vielleicht falsch verstanden. Hier bedarf es aus meiner Sicht neuer Anstrengungen, um die Menschen vor potentiell tödlichen oder invalidisierenden Krankheiten zu schützen.

Das digitale Zeitalter hat viele Vorteile gebracht, aber auch den mentalen Druck auf die Menschen drastisch erhöht. Viele Menschen leben unter Zeitdruck und ständiger Erreichbarkeit. Vielfach erkennen wir und die Menschen selbst die Überforderung in gewissen Lebens-

Klima und Umwelt UV-Strahlung Temperatur Umweltkatastrophen	<ul style="list-style-type: none"> • Globale politische Umweltinitiativen voranbringen • Stadt Planung: UV und Hitzeschutz, Schattenplätze schaffen • Frühwarnsystem und Notfallpläne
Beruf und Ausbildung Anforderungen Stress Schadstoffe Exposition Ernährung und Aktivität	<ul style="list-style-type: none"> • Betriebliches Gesundheitsmanagement frühes Risikoscreening (zum Beispiel Mobbing, Überforderung) • gesunde Ernährungsangebote in Kantinen schaffen • Aktivität und Entspannungsangebote während der Arbeitszeit schaffen • Minimierung der Schadstoffe Exposition zum Beispiel durch Einsatz von KI
Wohnort Verkehr Lärm Feinstaub Außen Licht	<ul style="list-style-type: none"> • Stadt Planung: Stete Umwelt freundlich rekonstruieren • Trennung von Schadstoffe Exposition und Leben • Intensivierung einer aktiven Mobilität • Ausbau öffentlicher Verkehrsmittel • Reduktion von nächtlichem außen nicht auf ein Mindestmaß
soziales Umfeld häusliches Umfeld Kollegen	<ul style="list-style-type: none"> • Soziale Netzwerke fördern • Begegnungsräume schaffen • Aktivitätsangebot für Gruppen schaffen • Generation zusammenbringen
Individuelles Verhalten Ernährung Verhalten körperliche Aktivität Schlafverhalten	<ul style="list-style-type: none"> • Wesentliche Aufklärung • individuelle Präventionsstrategien • Verhaltensmanagement Programme • Aktivitätsangebote schaffen • Ernährungsangebot verbessern
Genetische Prädisposition	<ul style="list-style-type: none"> • frühes Risikoscreening • Personalisierte Prävention

Abb. 1. Lebensräume mit jeweiligen Risiken und Interventionsmöglichkeiten, Förderung einer gesunden Lebensweise in verschiedenen Bereichen

situationen nicht und werden darüber hinaus sogar noch von den Mitmenschen gemobbt.

Ein solcher Veränderungsprozess kann sicherlich nicht allein von den Ärzten und den Kostenträgern geleistet werden. Hier braucht es eine aus meiner Sicht politisch geförderte und abgestimmte konzertierte Aktion auf breiter Front, um die multifaktoriellen Aspekte von kardiovaskulären Erkrankungen zu erfassen und nachhaltig zu verändern.

Die Tatsache, dass ein gesunder Lebensstil zu einer enormen Reduktion von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und Bluthochdruck führen, konnte in vielen internationalen Studien in den letzten Jahrzehnten eindrucksvoll belegt werden⁽²⁻⁷⁾

Die Faktoren, die zu einem gesunden Leben beitragen beziehungsweise die insbesondere die Herz-Kreislauf-Erkrankungen verhindern, sind lange Zeit bekannt und werden gebetsmühlenartig wiederholt. Das Rauchen

gehört dabei zu den sicherlich sehr schädigenden Einflüssen, die sowohl Herz-Kreislauf-Erkrankungen als auch Krebs auslösen. Ein normales Gewicht durch gesunde Ernährung sowie eine ausreichende Bewegung sind weitere Schlüsselfaktoren. Das Stressmanagement und der optimale Schlaf sind ebenfalls Faktoren, die zur Vermeidung von Erkrankungen beitragen.

Die American Heart Association hat zuletzt im Jahre 2022 die sogenannten Life Essentials 8 definiert ⁽⁸⁾. In diesen Empfehlungen werden nicht nur die oben genannten Faktoren erwähnt, sondern auch konkretisiert und erweitert. Die moderate körperliche Aktivität sollte dabei mindestens 150 min/Woche betragen. Der Lipidstatus in Form von Cholesterin und Triglyceriden, die Zuckerwerte und vor allem auch die Blutdruckwerte sollten in regelmäßigen Abständen kontrolliert und in Normbereiche zurückgeführt werden. Eine bewusste Ernährung, die am besten mediterraner orientiert sein sollte und damit fleischarm und reich an ungesättigten Fettsäuren sein sollte, wird nachhaltig empfohlen. Auch Phasen von Kalorienreduktion oder Fasten sollten immer wieder in den Ernährungsplan eingebaut werden.

Während das Rauchen in den sechziger und siebziger Jahren als schick und Ausdruck eines gewissen Wohlstandes galt, erkannte man den achtziger und neunziger Jahren die gesundheitsschädliche Wirkungen und begann Mitte der neunziger Jahren mit Aufklärungskampagnen zur Raucherreduktion. Diese entsprechenden Maßnahmen führten dann auch in den folgenden 20 Jahren zu einer deutlichen Reduktion des Rauchverhaltens bei Männern und Frauen. Zu einer Veränderung des Rauchverhaltens führte auch das Verbot des Rauchens in öffentlichen Gebäuden und Restaurants ab 2013.

Diesem Trend entgegen wirkte allerdings die Entwicklung von E-Zigaretten und die Einführung dieser E-Zigaretten in Deutschland im Jahre 2010. Auch die Corona Pandemie führte durch die vermehrte Stresssituation wieder zu einem deutlichen Anstieg des Rauchverhaltens sowohl beim Tabakrauch als auch bei den E-Zigaretten ⁽⁹⁾. (Abb. 2)

Vor dem Hintergrund der lange bekannten wissenschaftlichen Erkenntnisse und den klinischen Erfahrungen mit der Häufigkeit und den Auswirkungen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben die internationalen Fachgesellschaften inzwischen klare Leitlinien zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen definiert ⁽¹⁾.

Letztlich besteht das Ziel darin, das kardiovaskuläre Risiko für einen Herzinfarkt, Schlaganfall oder ein tödliches Ereignis in den nächsten 10 Jahren deutlich zu reduzieren. Dabei ist der erste Schritt, überhaupt ein

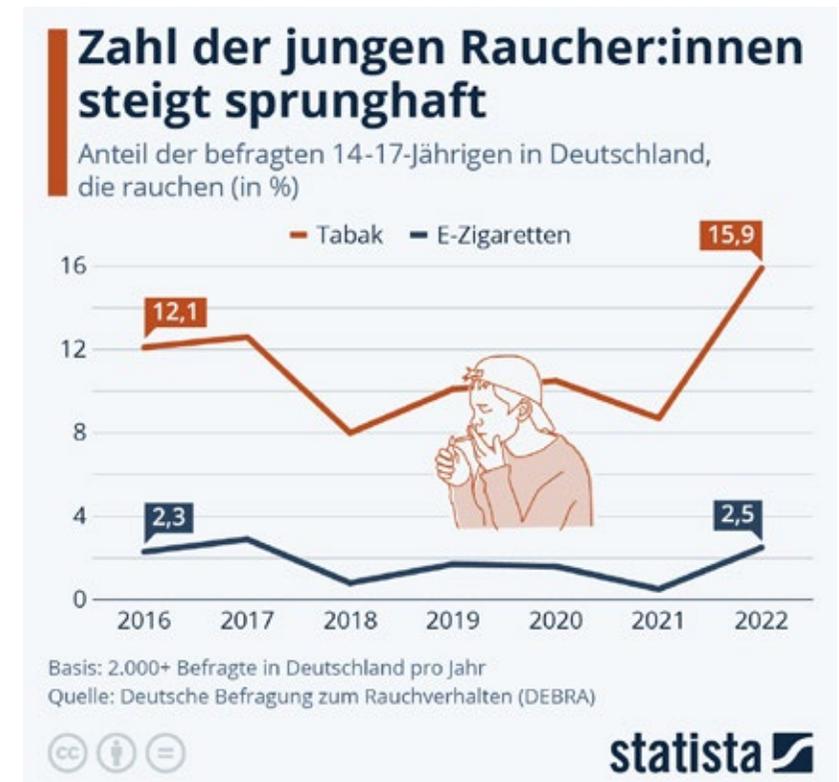


Abb. 2. Zeitliche Entwicklung des Anteils der Raucherinnen und Raucher

kardiovaskuläres Risiko individuell zu definieren. In diesem ersten Schritt sollte der Lebensstil unter Berücksichtigung des Körpergewichts und der physischen Aktivität, den psychosozialen Risikofaktoren und den bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, Blutfette, Blutdruck und Diabetes quantifiziert werden. Unabhängig vom Alter sollte dabei der Blutdruck unter den klar definierten Richtwerten von 140/90 mmHg liegen. Die Werte des LDL Cholesterins sollten unter 100 mg/dl, bei Risikopatienten sogar unter 70 mg/dl, liegen. Auch die Tageszuckerspiegel und der HbA1c-Wert sollte im Normbereich liegen. Zur Berechnung des jeweiligen kardiovaskulären Risikos liegen heutzutage mehrere Risikoscores vor (z.B. Procam, ASCVD oder Euroscore).

Neben einer tabellarischen Form können solche individuellen Risiken für einen Herzinfarkt innerhalb der nächsten 10 Jahre auch leicht durch Eingabe der individuellen Werte am Computer auf den entsprechenden Internetseiten errechnet werden.



Abb. 3. Präklinische und Klinische Phase einer Erkrankung

Solche Risikoeinschätzungen können einfach und effizient dabei helfen, vermeintlich gesunde Personen zu identifizieren, die durchaus ein erhebliches kardiovaskuläres Risiko haben. Dieses Konzept trägt dem Umstand Rechnung, dass der manifesten Erkrankung eine erhebliche Zeit der sogenannten präklinischen Phase vorangeht. (Abb. 3) Besonders die Entwicklung von atherosklerotischen Ablagerungen dauert in der Regel viele Monate bis Jahre oder Jahrzehnte, bis es zu einem späteren Zeitpunkt zu klassischen Symptomen oder dem Herzinfarkt als Erstmanifestation kommt. Es sollte an dieser Stelle noch einmal daran erinnert werden, dass für 40% der Patienten der Herzinfarkt das erste Symptom für die koronare Herzkrankheit ist.

Ziel der Prävention ist es, schwerwiegende medizinische Ereignisse wie den Herzinfarkt oder den Schlaganfall möglichst frühzeitig vorzusehen und natürlich so gut wie möglich zu verhindern. Das ausführliche Gespräch mit dem Patienten über seine medizinische Vorgeschichte, die körperliche Untersuchung und die klassischen Untersuchungsverfahren wie die Ultraschalluntersuchung und das Belastungs-EKG sowie die statistische Risikoabschätzung für einen Herzinfarkt mithilfe der oben genannten Scores waren lange Zeit die einzigen aber auch besten Möglichkeiten solche kardiovaskulären Ereignisse vorauszusagen. Doch selbst bei sehr präziser und fachmännischer Untersuchung konnten manche Herzinfarkte nicht vorausgesagt werden und führten trotz aller Bemühungen immer wieder auch zu tödlichen Ereignissen.

Um die Voraussagewahrscheinlichkeit zu verbessern wurde Anfang der neunziger Jahre die Messung der Koronarverkalkungen durch einen Computertomographen (CT) in den USA eingeführt. Obwohl es zunächst viel Kritik an der Methode und der damit verbundenen Strahlenbelastung gab, hat diese Methode inzwischen auch in Deutschland eine weite Verbreitung gefunden. In den letzten Jahren hat das sogenannte Koronar-CT sogar einen festen Platz in den entsprechenden Leitlinien der internationalen Fachgesellschaften und ist für viele Kardiologen ein wichtiger Baustein bei der Frühdiagnostik der koronaren Herzkrankheit.

Um die Patienten von einer unnötigen Strahlenbelastung zu schützen, hat man Tabellen erstellt, nach denen man die Vortest-Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der KHK für die jeweilige Frau oder den jeweiligen Mann in steigenden Altersgruppen ablesen kann. Dies bedeutet konkret, dass eine 35-jährige Frau ohne Symptome ein sehr niedriges Risiko für eine koronare Herzkrankheit hat und daher auch keine Koronarkalk-Messung zur weiteren Diagnostik benötigt. Der 70-jährige Mann mit typischen Angina pectoris Symptomen braucht ebenfalls keine Koronarkalk-Messung, denn sowohl das Alter als auch die Symptomatik rechtfertigen die direkte Herzkatheteruntersuchung. Männer und Frauen im mittleren Alter mit nicht eindeutigen Symptomen sind dagegen klassisch für eine solche Koronarkalk-Messung geeignet, um das Risiko für einen Herzinfarkt präziser abschätzen zu können. (Abb. 4)

Patients with angina and/or dyspnoea and suspected coronary artery disease

Pre-test probability of coronary artery disease

Age	Typical		Atypical		Non-anginal		Dyspnoea ^a	
	M	W	M	W	M	W	M	W
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

^a In addition to the classic Diamond and Forrester classes, patients with dyspnoea only or dyspnoea as the primary symptom are included. The dark green shaded regions denote the groups in which non-invasive testing is most beneficial (pre-test probability >15%). The light green shaded regions denote the groups with pre-test probability of CAD between 5-15% in which the testing for diagnosis may be considered after assessing the overall clinical likelihood based on modifiers of pre-test probability.

www.escardio.org/guidelines ESC Guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndromes (European Heart Journal 2019; 40:1093/eurheartj/ehz425)

Abb. 4. Vortestwahrscheinlichkeiten bei Patienten mit Verdacht auf eine Koronare Herzkrankheit

Um diese Art der Präzision in der Diagnostik weiter zu erhalten aber gleichzeitig die damit verbundene Strahlendosis zu reduzieren, hat die Industrie eine Computertomografie entwickelt, die auf der Photonenzählmethode basiert. Damit wird nicht nur die Strahlendosis deutlich reduziert, sondern es gelingt auch eine bessere Ortsauflösung und einen verbesserter Bildkontrast zu erreichen. Es gelingt sogar mit dieser Methode, durch den Kalk hindurch zu blicken und dahinterliegende Engstellen zu diagnostizieren. Da sich um eine sehr neue Entwicklung handelt, ist diese Art der Diagnostik derzeit nur speziellen Zentren vorbehalten und bisher nicht flächendeckend verfügbar.

Im Zeitalter der digitalen Vernetzung spielt sicherlich auch das digitale Selbstmonitoring bei der Prävention eine große und zunehmende Rolle. So genannte Smart Watches oder Tracker (wearables) können viele Körperdaten aufzeichnen (biohacking), aggregieren und auch graphisch aufarbeiten, sodass sie den Personen viele nützliche Daten über den Bewegungsablauf, das Schlafverhalten, das Essverhalten und Regenerationszeiten liefern. So sehr diese digitalen Hilfsmittel viele nützliche aber auch in Teilen fragwürdige Analysen liefern, ersetzen sie nicht eine fundierte ärztliche Untersuchung, die in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden sollte. Die Interpretation der jeweiligen Daten ist umso wertvoller, wenn sie in ein Gesamtkonzept eingebettet werden. Hier kann der erfahrene Arzt sicherlich eine schnelle und sichere Einordnung des Risikos herbeiführen und den Patienten entweder beruhigen oder auch zu weiterführenden notwendigen Untersuchungen überweisen. Der Arzt hat vor allen Dingen auch Fachkenntnisse darüber, welche weiterführende Untersuchungen für diesen Patienten individuell geeignet sind, die jeweilige Fragestellung mit größtmöglicher Effizienz zu beantworten.

Wie bei der Wettervorhersage steigt die Präzision der Aussage mit immer mehr messbaren Daten auf den unterschiedlichsten Ebenen. Auch in der Kardiologie haben wir die Voraussage von kardiovaskulären Risiken immer weiter durch Messung biologischer Daten verbessern können. Neben der Zahl der Packungsjahre können wir den Blutdruck, Zucker- und Harnsäurewerte und vor allen den Cholesterinspiegel mit seinen Unterfraktionen präzise quantifizieren und viele dieser Risikofaktoren durch entsprechende Medikamente effektiv senken beziehungsweise optimieren.

Ein Faktor, der sich nicht so leicht quantifizieren lässt, ist der negative Stress auf unsere psychische Verfassung. Zunächst ist Stress ein sehr individuell empfundenes Gefühl, welches durch eine subjektive Bewertung entsteht. Eine berufliche Belastung, z.B. ein Vortrag vor vielen

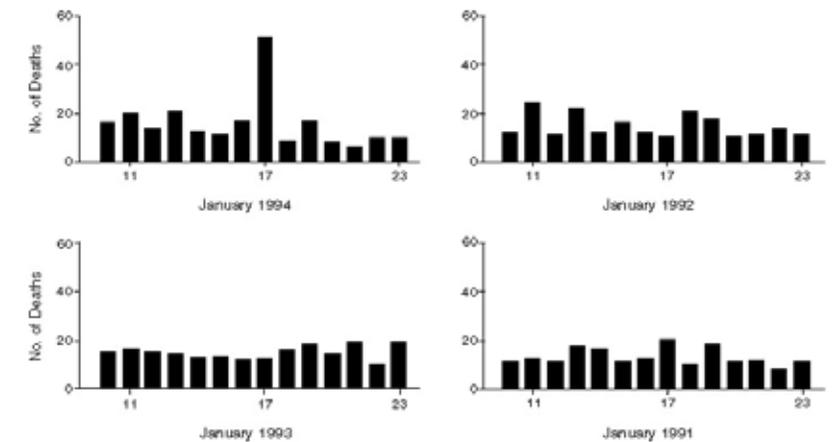


Abb. 5. Tägliche Anzahl der tödlichen Herzinfarkte mit und ohne Erdbeben in San Francisco

Menschen, kann für den einen Menschen eine starke psychische Belastung darstellen, während es für den anderen Menschen zu seiner Berufsroutine gehört und weder zu psychischen noch körperlichen Symptomen führt.

Das spezifische Fach Psychokardiologie hat sich in den letzten 20 Jahren immer stärker entwickelt und erforscht die Auswirkung von psychischen Belastungen auf Herzerkrankungen. Dabei wurde schon frühzeitig klar, dass negativer Stress zu einer Ausschüttung von Adrenalin und anderen Mediatoren führt, die über Gefäßkrämpfe und vermehrter Verklumpung der Thrombozyten zu Ablagerungen in den Arterien bis hin zum Herzinfarkt führen können.

Der sprunghafte Anstieg der tödlichen Herzinfarkte in San Francisco im Jahre 1994 infolge eines erheblichen Erdbebens zeigte die akuten Auswirkungen von existenziellem Stress auf die Herzgesundheit. (Abb. 5)⁽¹⁰⁾ Im Vergleich zu den 3 vorangegangenen Jahren kam es am 17. Januar 1994 durch das Erdbeben zu einer Verdreifung der tödlichen Herzinfarkte, während in den Vorjahren eine relativ gleichbleibende Herzinfarktrate im Januar zu verzeichnen war.

Aber auch chronische Stressbelastungen führen zu einer vermehrten Ausbildung von Gefäßablagerungen und Herzinfarkten. Nach Untersuchungen von Nabi führte chronischer Stress im Verlauf von knapp 20 Jahren zu einer Verdreifung der tödlichen Herzinfarkte gegenüber den Patienten, die über keine oder nur eine geringe Stressbelastung berichteten⁽¹¹⁾.

Aus meiner Sicht und meiner klinischen Erfahrungen ist eine chronische negative Stressbelastung ein mindestens so großer Risikofaktor wie das Cholesterin oder andere klassische Risikofaktoren. Um diesen spezifischen Stressfaktor zu bewerten, fehlen uns bislang noch leicht zugängliche Messverfahren, die diese Belastung spezifisch quantifizieren können. Auf der anderen Seite ist es auch schwierig, Stressbelastungen einfach abzustellen. Gleichzeitig sind viele Patienten auch nicht bereit, sich einer entsprechenden Psychotherapie oder einem mentalen Coaching zu stellen.

In unserem Alltag hat sich die Messung der Herzfrequenzvariabilität bewährt, um Stressbelastungen zu quantifizieren und auch dem Patienten zu visualisieren. Mit dieser speziellen Technik kann die Balance des vegetativen Nervensystems geprüft werden und dem Patienten eine mögliche Stressbelastung vor Augen geführt werden. Gleichzeitig kann durch eine entsprechende Atemübung die Auswirkung eines Entspannungstraining sichtbar gemacht werden. (Abb. 6)

Zusammenfassend können wir aus heutiger Sicht festhalten, dass sich neue Leitlinien zur kardiovaskulären Prävention entwickelt haben, die aber auch entsprechend umgesetzt werden sollten. Dabei geht es einerseits um einen Paradigmenwechsel von der Primärprävention zu einer lebenslangen Prävention. Das Thema Prävention sollte immer wieder in allen Altersgruppen thematisiert werden. Andererseits sollten die Schwerpunkte in der Prävention natürlich sowohl individuell als auch bevölkerungsbezogen angepasst werden. Dies bedeutet, dass die Maßnahmen und Untersuchungen sowie die Empfehlungen für einen 30-jährigen natürlich anders aussehen als bei einem Patienten jenseits der 60.

Das Thema Prävention ist also ein Dauerthema nicht nur für die Bevölkerung, sondern in der Umsetzung auch für die Ärzte. Die Ärzteschaft insbesondere in der Kardiologie hat jedoch erkannt, dass diese umfassende Aufgabe nicht alleine von den Kardiologen geleistet werden kann. Aus diesem Grund bringt man nun die Ausbildung kardiovaskulärer Präventionsassistenten voran, die mit einem speziellen Curriculum in diesem Bereich ausgebildet werden. Sie sollen die Ärzte dabei unterstützen, die Aufklärung über die Risikofaktoren dem Patienten individuell zu vermitteln und bei der Umsetzung entsprechender Maßnahmen zu unterstützen. Dies hat bereits in ersten wissenschaftlichen Untersuchungen gezeigt, dass durch solche zusätzlichen Präventionsmaßnahmen die kardiovaskulären Ereignisse um bis zu 50% gesenkt werden

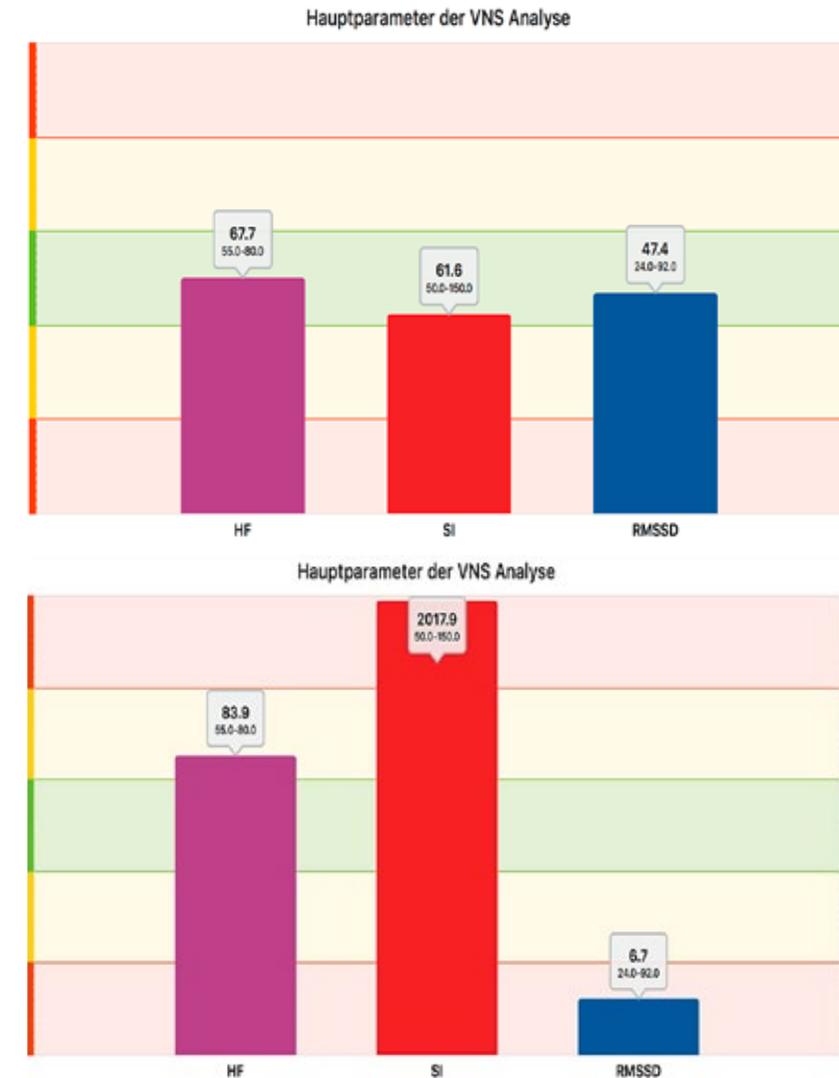


Abb. 6. Herzfrequenzvariabilitätsanalyse, Bild oben: ausgeglichenes vegetatives Nervensystem, Bild unten: Patient unter Stressbelastung

können ⁽¹²⁾. Gleichzeitig erhöhen Präventionsassistenten die Attraktivität und auch die Wirtschaftlichkeit in den Ambulanzen und Praxen.

Diese Art der Weiterentwicklung in der Versorgung der Bevölkerung kann nur begrüßt werden und sollte in den nächsten Jahren flächendeckend umgesetzt werden. Trotz dieser Initiative aus der Kardiologie wird auch diese Maßnahme nicht ausreichen, um die notwendigen Präventionsziele in den nächsten Jahren zu erreichen.

Hier braucht es aus meiner Sicht eine Nationale Initiative und eine konzentrierte Aktion auf unterschiedlichen Ebenen.

Ähnlich wie bei der Darmkrebs Vorsorge könnte man sich eine Öffentlichkeitsarbeit unter Einbeziehung von Politikern und prominenten Vorreitern denken, die für das Thema Prävention in der breiten Öffentlichkeit sensibilisieren. Versicherungsträger könnten bei ihren Versicherten Incentivierungen veranlassen, die erreichte Präventionsziele belohnen. Auch Ärzte Verbände könnten mehr auf die Wichtigkeit von gesundem Lebensstil und Präventionszielen hinweisen.

Beginnen könnte man bereits in den Schulen im Rahmen einer Gesundheitserziehung oder Fortbildungsmaßnahmen zu diesen Themen, die in den social media Kanälen sowie in der Presse und im Fernsehen verstärkt werden könnten. In diesem Zusammenhang liefert eine finnische Studie wichtige Erkenntnisse, die bereits Anfang der neunziger Jahre gesammelt wurden. Bei knapp 900 Jugendlichen im Alter zwischen 12 und 18 Jahren wurde ein besonderes und gezieltes Gesundheitscoaching mit Aufklärung über Ernährung und Bewegung und weitere Risikofaktoren durchgeführt. Nach einem Beobachtungszeitraum von 21 Jahren konnte man bei diesen inzwischen Erwachsenen eine signifikante Reduktion von ca. 30-40% bei den Krankheiten wie Bluthochdruck, metabolisches Syndrom oder Diabetes mellitus feststellen. Die betreuten Teilnehmer der Studie zeigten auch geringere Cholesterin- und Triglyceridwerte sowie eine geringe Dicke der Innenschicht an den Halsschlagarterien, die als Indikator für das Auftreten der Atherosklerose gewertet wird ⁽¹³⁾. Diese Art der sehr frühzeitig einsetzenden Präventionsmaßnahmen wird als „primordiale Prävention“ bezeichnet und wird nach Einschätzungen des namhaften Kardiologen Braunwald als zentrales Element für Präventionsmaßnahmen der Zukunft gewertet ⁽¹⁴⁾. Diese wissenschaftlichen Daten zeigen eindeutig, dass frühzeitig gelernte gesundheitliche Verhaltensmuster im positiven wie im negativen Sinne eine enorme Auswirkungen auf die späteren Lebensjahre, die Prognose und am Ende natürlich auch auf die volkswirtschaftliche Kosten haben werden.

Auch die betriebliche Gesundheitsförderung könnte mehr als bisher auf die Wichtigkeit von Präventionsmaßnahmen in den Bereichen Ernährung, Bewegung und Stressabbau hinweisen. Gesundheitstage und Informationen in Praxen und Krankenhäusern könnten weitere Bausteine sein, um die bekannten Ziele in der Prävention nachhaltig umzusetzen.

Vielfach hat sich in unserer westlichen Welt eine Vollkaskomentalität breitgemacht, nach der man auch durchaus viele Jahre Raubbau an

seinem Körper betreiben kann, während die entstandenen Schäden dann später durch die moderne Medizin wieder geheilt und die entstandenen Kosten durch einen Versicherungsträger aufgefangen werden. Trotz des Fortschritts in der modernen Medizin, sollte beachtet werden, dass nicht alle medizinischen Probleme, auch nicht in der Kardiologie, durch alle Verfahren behoben werden können. Zum Beispiel die Herzschwäche, der Herzinfarkt oder auch der Schlaganfall führen auch heute noch zu erheblichen körperlichen Einschränkungen, die auch im höheren Alter alles andere als erstrebenswert sind.

Kardiovaskuläre Prävention ist nicht nur darauf gerichtet das Leben immer länger zu machen, sondern ist vielmehr darauf fokussiert, die Lebensqualität und Aktivität des Einzelnen bis ins hohe Alter zu erhalten.

Referenzen

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group, *Eur Heart J*, 42, 2021, 3227-3337.
2. Roth GA, Mensah GA, Fuster V., *J Am Coll Cardiol*, 76, 2020, 2980-2981
3. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC., *N Engl J Med.*, 343, 2000, 16-22.
4. Chiuve SE, McCullough ML, Sacks FM, Rimm EB. *Circulation*, 114, 2006, 160-7.
5. Chiuve SE, Rexrode KM, D. S, Logroscino G, Manson JE, Rimm EB. *Circulation*, 118, 2008, 947-54.
6. Chiuve SE, Fung TT, Rexrode KM, Donna Spiegelman, JoAnn E Manson, Meir J Stampfer, Christine M Albert *JAMA*, 306, 2011, 62-9.
7. van Dam RM, Li T, Spiegelman D, Franco OH, Hu FB. *BMJ.*, 337, 2008, a1440.
8. Lloyd-Jones, D *Circulation*, 146, 2022, e18-e43
9. Bocksch R, 20.04.2023, Statista
10. Leor J, W K Poole, R A Kloner, *N Engl J Med*, 334, 1996, 413-9.
11. Nabi H, Kivimäki M, Batty GD, Shipley MJ, Britton A, Brunner EJ, Vahtera J, Lemogne C, Elbaz A, Singh-Manoux A., *Eur Heart J.*, 34, 2013, 2697-705.
12. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O, EUROACTION Study Group, *Lancet*, 371, 2008, 1999-2012.
13. Laitinen T, Katja Pahkala, Costan G. Magnussen, Jorma S.A. Viikari, Mervi Oikonen, Leena Taittonen, Vera Mikkilä, Eero Jokinen, Nina Hutri-Kähönen, Tomi Laitinen, Mika Kähönen, Terho Lehtimäki, Olli T. Raitakari and Markus Juonala, *Circulation*, 125, 2012, 1971-1978.
14. Braunwald E, *Eur H J*, 44, 2023, 3307-8

Verfasser

Prof. Dr. med. Dietrich Baumgart
METAMEDICUM – Facharztzentrum, Theodor-Althoff-Str. 47, 45133 Essen
dietrich.baumgart@metamedicum.de

Strukturelle und metabolische Aspekte der Myokardischämie

Mareike Cramer und Malte Kelm

1. Aktuelle Entwicklungen in der Behandlung des Myokardinfarktes

Grundsätzlich werden fünf Typen eines akuten Myokardinfarktes (AMI) unterschieden ^[1]. Die klinisch und prognostisch relevante Form ist der Typ 1 mit einem akuten oder progredienten thrombotischen Verschluss einer Koronararterie, der anhand klinischer EKG Parameter als STEMI oder NSTEMI (non-ST-Hebungs-Infarkt) klassifiziert wird. Die Basis der Therapie stellt die rasche Wiedereröffnung der verschlossenen Kranzarterie im Rahmen einer Katheter-basierten primären koronaren Intervention (pPCI) dar, begleitet von einer adjuvanten gerinnungshemmenden Therapie ^[2]. Dies hat zu Beginn der Jahrtausendwende zu einer drastischen Senkung der Mortalität des AMI auf ca. 4% in randomisierten Studien und ca. 9% in Registern geführt ^[3], allerdings ist es in den letzten 10 Jahren zu einem Stillstand dieses Fortschritts gekommen oder in Teilen von Deutschland zu einem erneuten Anstieg der Sterbeziffern des AMI, insbesondere bei älteren Patienten ^[4]. Immer noch erleiden 25% der Patienten mit AMI ein erneutes koronares Ereignis innerhalb von drei Jahren nach dem Erstereignis ^[5]. Durch konsequente Anwendung der kompletten Revaskularisation, d.h. die zeitgleiche Beseitigung aller Stenosen im AMI durch pPCI, konnten diese Ergebnisse weiter stabilisiert werden ^[6]. Klinisch ungelöste Probleme in diesem Feld der Herz-Kreislauf-Forschung sind aktuell: 1. Die persistierende verbleibende Mortalität mit Stagnation einer weiteren Senkung trotz Leitlinien-gerechter Therapie im akuten Infarkt als auch nachfolgend; 2. Das Auftreten einer Herzinsuffizienz nach AMI (ischämische Herz-erkrankung); 3. Die hohe Sterblichkeit von Patienten mit AMI und begleitenden Schock; 4. Charakteristika des AMI in besonderen Patientenpopulationen ^[7] und deren exakte Risikostratifizierung, z.B. bei Individuen

mit eingeschränkter Glukosetoleranz oder mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 (T2D). Kardiovaskuläre Erkrankungen inklusive AMI und Diabetes waren in 2022 unter den Top 5 Gründen einer eingeschränkten Lebenserwartung. 2050 werden sie unter den Top 3 Gründen sein. (Abb. 1)

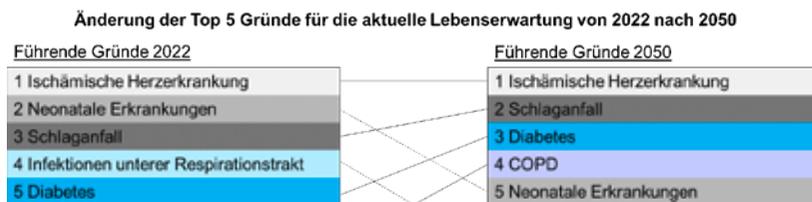


Abb. 1. Gründe für eine Verkürzung der Lebenserwartung in 2022 und projiziert auf 2050. (*modifiziert nach GBD Forecasting Collaborators, The Lancet 2024^[8])

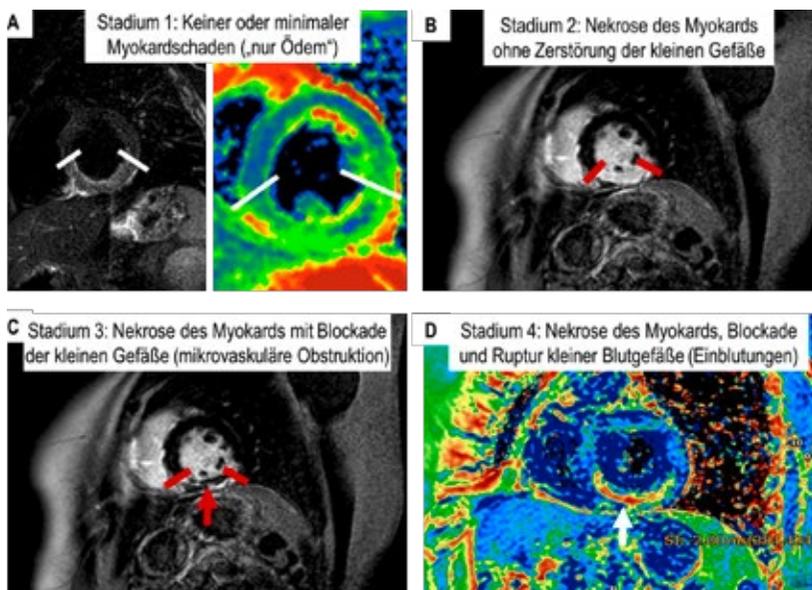


Abb. 2. Darstellung der vier Stadien des AMI mittels CMR. Verschiedene Sequenzen werden genutzt, um Inflammation (weiße Markierung in A), Infarktgröße (rote Markierung in B und C) mikrovaskuläre Obstruktion (roter Pfeil in C, ausgegraut in B zu Visualisierungszwecken) und Einblutung (weißer Pfeil in D) zu visualisieren.

2. Pathophysiologie

Die Blutversorgung des Myokards durch den koronaren Kreislauf unterliegt einer komplexen Autoregulation^[9]. Im Infarkt ist diese aufgehoben, und der Myokardschaden kann sogar im Rahmen der pPCI durch einen Reperfusionsschaden vergrößert werden^[10]. Die Größe des Infarktes ist die Prognose-relevante Größe für die Bestimmung des klinischen Verlaufes nach AMI^[11]. Die Größe eines Infarktes wurde früher durch Auswertung von Veränderungen des EKG und deren Rückbildung, sowie nachfolgend durch laborchemische Parameter abgeschätzt. Alle diese Verfahren sind jedoch mit erheblichen Unschärfen versehen. Neben der Größe des Infarktes in Breite und Tiefe (Transmuralität) sind auch unterschiedliche Schäden in der Textur des Myokards Prognose-bestimmend^[12]. Diese können mit Hilfe der kardialen Magnetresonanztomographie (CMR) präzise erfasst und charakterisiert werden. Letztendlich führte dies erst kürzlich zum Vorschlag einer pathophysiologisch getriebenen Klassifikation von Schweregraden eines Herzinfarktes^[13]. Hier werden vier Stadien unterschieden, die alle mittels CMR visualisiert werden können: 1) keiner oder minimaler Myokardschaden; 2) Nekrose des Myokards ohne Zerstörung der kleinen Gefäße; 3) Nekrose des Myokards mit Blockade der kleinen Gefäße bis hin zu 4) Nekrose des Myokards, Blockade und Ruptur kleiner Blutgefäße, die zu Blutungen in den Herzmuskel führen. (Abb. 2)

Das CMR erlaubt auch bereits eine detailreichere, mikrostrukturelle Analyse der Myokardfasern nach AMI mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung^[14]. Neben der Erfassung der Infarktgröße und den Veränderungen in der Myokardtextur ist die linksventrikuläre (LV) Funktion zum Zeitpunkt des Infarktes von erheblicher klinischer Bedeutung. Auch hier gibt es valide zwei- und v.a. drei-dimensionale Ultraschall- und CMR-basierte Techniken, die eine exakte Erfassung der LV Funktion im akuten Setting erlauben^[15]. So kann zum Beispiel nicht nur die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als Verhältnis zwischen Schlagvolumen zu enddiastolischem Volumen als Prognose-relevanter Parameter bestimmt werden, sondern auch der myokardialen „Strain“, der die komplexe Bewegung des Myokards in drei Raumrichtungen (radial, zirkumferentiell und longitudinal) sowohl global als auch segmental erfasst^[16].

Neben den zuvor genannten drei Einflussgrößen: – Störungen der LV-Funktion, der myokardialen Struktur und Infarktgröße – bestimmen der myokardiale Stoffwechsel und seine Energetik wesentlich den Verlauf eines Infarktes. Bisher war eine therapeutische Manipulation des Myokardstoffwechsels im Infarkt (Glukose, Insulin, Fettsäuren) ohne ge-

LV Funktion vergesellschaftet ist und zur erhöhten Suszeptibilität gegenüber einer Myokardischämie führt^[29,30]. Noch komplexer wird die Situation, da neben dem kardialen Energiestoffwechsel auch systemische Faktoren den Verlauf nach einer Ischämie bestimmen können und es unterschiedliche Diabetes Subtypen gibt, die mit einer besonders schlechten kardiovaskulären Prognose und eingeschränkter kardiovaskulärer Fitness einhergehen^[31, 32]. Dies gilt insbesondere für die Endotypen mit schwerem Insulin-resistenten Diabetes (SIRD) und moderatem Altersdiabetes. Hier konnte bereits gezeigt werden, dass der Anteil von Patienten mit SIRD höher bei AMI-Patienten lag als bei einer Vergleichspopulation^[31]. Die Prognose der einzelnen Diabetes Endotypen mit ihren Besonderheiten im Glukosemetabolismus und potentieller Infarktcharakteristika (z.B. Infarktgröße) ist aktuell jedoch noch nicht ausreichend untersucht. So ist letztlich das komplexe Zusammenspiel von Störungen des Glukosestoffwechsels und den zugrundeliegenden, genetischen und Umweltfaktoren sowie Verhaltensmustern nicht vollständig geklärt^[33].

4. Ausblick

Neue antidiabetische Substanzen, insbesondere SGLT2 Inhibitoren und GLP1 Rezeptor Antagonisten erzielen sowohl im chronischen Koronarsyndrom eine signifikante Senkung koronarer Ereignisse (GLP1-RA), als auch an Episoden von Herzinsuffizienz (SGLT2-I). Dies gilt auch für die chronischen Phasen nach einem Myokardinfarkt. Im akuten Infarkt hingegen scheinen sie bisher ohne therapeutischen Nutzen mit Blick auf Infarktgröße und Outcome^[34-36]. Möglicherweise werden die neuen, hochpotenten zwei- und drei-fach- Rezeptorantagonisten von Inkretinen, also den Hormonen des Darmes, die nach Nahrungsaufnahme Signale der Insulinsekretion an das Pankreas senden, hier neue therapeutische Optionen bieten. Aktuell ist die Mortalität des Diabetikers nach Myokardinfarkt immer noch zwei- bis vier-fach höher als bei einem Nicht-Diabetiker.

Aktuelle und zukünftige Forschungen werden sich auf die Implementierung neuer MRI/MRS basierter und PET Bildgebungstechniken fokussieren, um ein besseres Verständnis des kardialen Stoffwechsels im Menschen während eines Herzinfarktes zu visualisieren und damit hoffentlich auch neue therapeutische Ziele zu entdecken, sowie eine Präzisionsmedizin in den unterschiedlichen Subtypen des Diabetes zu ermöglichen.

Referenzen

1. Thygesen, K., et al., Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*, 2018. 138(20): p. e618-e651.
2. Byrne, R.A., et al., [2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2024. 25(2 Suppl 2): p. e1-e112.
3. Szummer, K., et al., Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J*, 2017. 38(41): p. 3056-3065.
4. Fleck E, Meinertz T, Bestehorn K, Pott A, Rohjans M, Deutscher Herzbericht 2022. 2022. p. 180.
5. Stone, G.W., et al., A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011. 364(3): p. 226-35.
6. Mehta, S.R., et al., Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2019. 381(15): p. 1411-1421.
7. Figtree, G.A., et al., Mortality in STEMI patients without standard modifiable risk factors: a sex-disaggregated analysis of SWEDEHEART registry data. *Lancet*, 2021. 397(10279): p. 1085-1094.
8. Global Burden of Disease Study. Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022-2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*, 2024. 403(10440): p. 2204-2256.
9. Johnson, N.P., K.L. Gould, and B. De Bruyne, Autoregulation of Coronary Blood Supply in Response to Demand: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 2021. 77(18): p. 2335-2345.
10. Heusch, G., Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nat Rev Cardiol*, 2020. 17(12): p. 773-789.
11. Stone, G.W., et al., Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*, 2016. 67(14): p. 1674-83.
12. Lechner, I., et al., Clinical Outcomes Associated With Various Microvascular Injury Patterns Identified by CMR After STEMI. *J Am Coll Cardiol*, 2024. 83(21): p. 2052-2062.
13. Kumar, A., et al., The Canadian Cardiovascular Society Classification of acute atherothrombotic myocardial infarction provides a novel staging scheme based on tissue injury severity. *Eur Heart J*, 2024. 45(12): p. 976-979.
14. Mekkaoui, C., et al., Myocardial Scar Delineation Using Diffusion Tensor Magnetic Resonance Tractography. *J Am Heart Assoc*, 2018. 7(3).
15. Georgieva, L., et al., Consistency of left ventricular ejection fraction measurements in the early time course of STEMI. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2023. 84(1): p. 89-101.
16. Gavara, J., et al., Prognostic Value of Strain by Tissue Tracking Cardiac Magnetic Resonance After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018. 11(10): p. 1448-1457.
17. Honka, H., et al., Therapeutic Manipulation of Myocardial Metabolism: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 2021. 77(16): p. 2022-2039.
18. Rijzewijk, L.J., et al., Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 52(22): p. 1793-9.
19. Goldenberg, J.R., et al., Energetic Basis of Recovered Ejection Fraction in Human Heart Failure. *Circulation*, 2023. 148(24): p. 1976-1978.
20. Sanidas, E.A., et al., Outcomes in diabetic patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute anterior myocardial infarction: results from the INFUSE-AMI study. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014. 83(5): p. 704-10.
21. Reinstadler, S.J., et al., Relationship between diabetes and ischaemic injury among patients with revascularized ST-elevation myocardial infarction. *Diabetes Obes Metab*, 2017. 19(12): p. 1706-1713.
22. Wang, R., et al., Ten-year all-cause death after percutaneous or surgical revascularization in

- diabetic patients with complex coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2021. 43(1): p. 56-67.
23. Eitel, I., et al., Prognostic impact of hyperglycemia in nondiabetic and diabetic patients with ST-elevation myocardial infarction: insights from contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012. 5(6): p. 708-18.
 24. Alegria, J.R., et al., Infarct size, ejection fraction, and mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J*, 2007. 154(4): p. 743-50.
 25. Marso, S.P., et al., Comparison of myocardial reperfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation acute myocardial infarction with versus without diabetes mellitus (from the EMERALD Trial). *Am J Cardiol*, 2007. 100(2): p. 206-10.
 26. Sun, D., et al., Effect of autologous bone marrow mononuclear cells transplantation in diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 2013. 167(2): p. 537-47.
 27. Laichuthai, N., et al., Newly Discovered Abnormal Glucose Tolerance in Patients With Acute Myocardial Infarction and Cardiovascular Outcomes: A Meta-analysis. *Diabetes Care*, 2020. 43(8): p. 1958-1966.
 28. Matsuura, T.R., et al., Ketones and the Heart: Metabolic Principles and Therapeutic Implications. *Circ Res*, 2023. 132(7): p. 882-898.
 29. Jelenik, T., et al., Insulin Resistance and Vulnerability to Cardiac Ischemia. *Diabetes*, 2018. 67(12): p. 2695-2702.
 30. Zweck, E., et al., Impaired Myocardial Mitochondrial Respiration in Humans With Prediabetes: A Footprint of Prediabetic Cardiomyopathy. *Circulation*, 2022. 146(15): p. 1189-1191.
 31. Zaharia, O.P., et al., Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019. 7(9): p. 684-694.
 32. Saatmann, N., et al., Physical Fitness and Cardiovascular Risk Factors in Novel Diabetes Subgroups. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022. 107(4): p. 1127-1139.
 33. Mechanick, J.I., et al., Cardiometabolic-Based Chronic Disease, Adiposity and Dysglycemia Drivers: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 2020. 75(5): p. 525-538.
 34. Butler, J., et al., Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2024. 390(16): p. 1455-1466.
 35. Paolisso, P., et al., Infarct size, inflammatory burden, and admission hyperglycemia in diabetic patients with acute myocardial infarction treated with SGLT2-inhibitors: a multicenter international registry. *Cardiovasc Diabetol*, 2022. 21(1): p. 77.
 36. von Lewinski, D., et al., Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial. *Eur Heart J*, 2022. 43(41): p. 4421-4432.

Verfasser

PD Dr. med. Mareike Cramer

Prof. Dr. med. Malte Kelm

Herz- und Gefäßzentrum, Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie, CARID – Cardiovascular Research Institute Düsseldorf, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

Künstliche Intelligenz in der Kardiologie

Viktoria Backmann, Amir A. Mahabadi und Tienush Rassaf

1. Einleitung

Schon 1950 dachte Alan Turing mit seinem Paper „Computing Machinery and Intelligence“ an die Möglichkeit künstlicher Intelligenz (KI) ^[1]. 20 Jahre später skizzierte William B. Schwartz im New England Journal of Medicine eine mögliche Zukunft, in der Computer die Ärzte unterstützen, beraten und teilweise sogar ersetzen könnten. Allerdings ging er dabei von starr programmierten Programmen aus ^[2]. Doch die zunehmende Rechenleistung birgt heutzutage mit der Nutzung von KI und lernfähigen Algorithmen weit größere Möglichkeiten als das reine Speichern und Wiedergeben von Daten. Daher ist die Einbindung von KI in die Medizin aktuell ein aufstrebendes Forschungsgebiet.

Gerade der Fachbereich der Kardiologie ist aufgrund moderner diagnostischer und therapeutischer Methoden von stetigen Innovationen geprägt. Insbesondere durch die breite Anwendung bildgebender Diagnostik, wie Echokardiographie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT), und die steigende Nutzung von Wearables fallen immense Datenmengen an. Während ein Mensch nur wenige Informationen daraus tatsächlich wahrnehmen und gleichzeitig verarbeiten kann, kann die Datenflut durch die KI innerhalb kürzester Zeit ausgewertet und verknüpft werden. So kann beispielsweise durch die automatische Erkennung von Strukturen in bildgebenden Verfahren der Arbeitsablauf vereinfacht und die für die Analyse aufgewendete Zeit verringert werden. Darüber hinaus beschäftigen sich andere KI-Ansätze mit der Vorhersage von kardiovaskulären Erkrankungen und der Verbesserung der Therapieplanung. Im Interesse der Patientenversorgung und des wissenschaftlichen Arbeitens, aber auch vor dem Hintergrund des demographischen Wandels und des Fachkräftemangels in der Medizin wird so die Nutzung von KI in Zukunft unabdingbar.

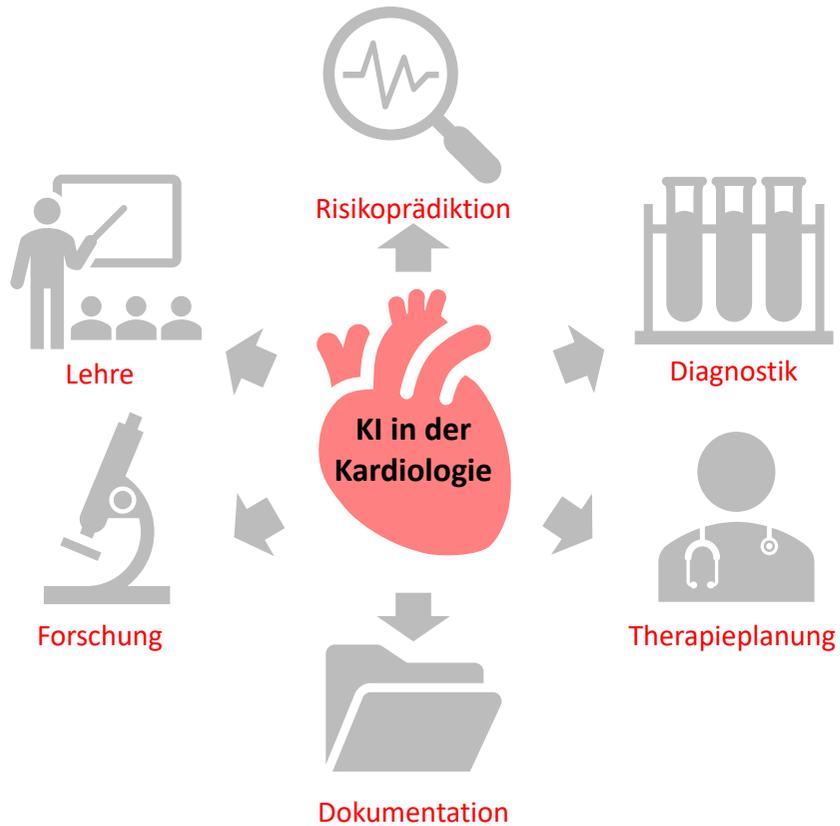


Abb. 1. Einsatzgebiete von künstlicher Intelligenz im Fachgebiet der Kardiologiekonnten.

2. Künstliche Intelligenz

KI beschreibt die Eigenschaft eines Computerprogramms, menschenähnliche „intelligente“ Fähigkeiten zu imitieren. Machine learning ist ein Teilgebiet der KI. Hier kann das System das Erkennen von Mustern in vorhandenen Datensätzen lernen und eigenständig Lösungen komplizierter Probleme finden. Deep learning ist wiederum ein Teilgebiet des Machine learnings, bei dem neuronale Netze genutzt werden, um riesige Datenmengen zu analysieren [3].

Erste rudimentäre KI-Programme wurden Mitte des letzten Jahrhunderts entwickelt und konnten Dame oder Schach spielen [4]. Mittlerweile ermöglicht Machine learning den iRobot Roomba und Deep-Learning wird bei der Bilderkennung von Facebook, selbstfahrenden Autos und Spracherkennungen wie Siri oder Alexa eingesetzt [5].

In der Medizin kann künstliche Intelligenz für das Erkennen von Mustern, die Verbesserung und Auswertung bildgebender Verfahren, Prä-

diktion und Identifikation von Erkrankungen, das Monitoring und auch für klinische Entscheidungsprozesse und die Personalisierung der Behandlung genutzt werden. (Abb. 2)

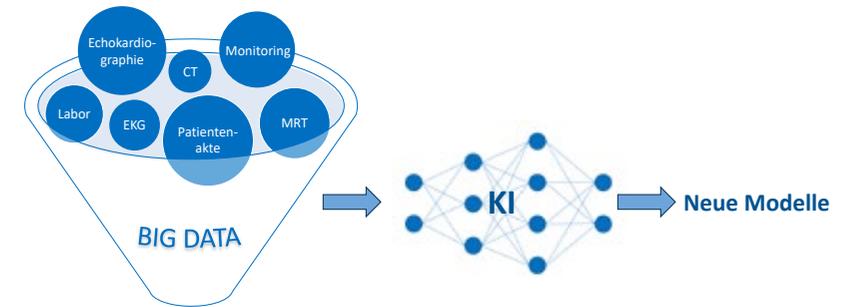


Abb. 2. Flowchart: Nutzung von „Big Data“ durch künstliche Intelligenz

3. KI in der Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen

Aufgrund der großen Menge der im Rahmen der Diagnostik erhobenen Daten eignet sich die Kardiologie besonders gut für den Einsatz von KI. Diese kann die Erhebung der Daten vereinfachen und beschleunigen, ihre Qualität verbessern und mitunter eine automatische Auswertung oder sogar Therapieempfehlungen liefern. Zudem kann die KI die Qualitäts-Lücke zwischen erfahrenen Kardiologen und neueren oder fachfremden Kollegen überbrücken. So zeigten Thompson et. al., dass ein Algorithmus mit einem elektronischen Stethoskop aufgenommene pathologische Herzgeräusche ähnlich gut wie ein erfahrener Kardiologe erkennen kann und damit unerfahrene Ärzte unterstützen könnte [6].

Eine Liste mit von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen KI-Verfahren findet sich unter <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-aiml-enabled-medical-devices>. Im Folgenden genannte Anwendungen sind als Beispiele zu verstehen und beinhalten keine Wertung.

3.1 Elektrokardiogramm

Das Elektrokardiogramm (EKG) ist eine breit verfügbare, auch ambulant durchführbare und kostengünstige Diagnostik. Die fortschreitende Digitalisierung und die Menge der EKG-Daten begünstigen die Möglichkeit einer algorithmischen Auswertung. Der Einsatz von KI wurde daher ausführlicher untersucht. Studien zeigten, dass verschiedene KI-Algorithmen

in der Lage sind, EKGs in normal, abnormal und lebensbedrohlich zu unterteilen ^[7], Arrhythmien auch anhand einzelner Ableitungen zu detektieren und zu unterscheiden ^[8] und Patienten mit Vorhofflimmern anhand eines EKGs im Sinusrhythmus zu erkennen ^[9, 10]. Zudem wurde die Auswertungszeit durch den Einsatz von KI extrem reduziert. So konnten 24 Stunden EKG-Aufzeichnungen in unter einer Sekunde auf das Vorhandensein von Vorhofflimmern hin ausgewertet werden ^[11].

Insbesondere bezüglich der Detektion von Vorhofflimmern ist mit Wearables eine völlig neue Diagnosemöglichkeit gefunden worden, die auch in den aktuellen Leitlinien zu Vorhofflimmern, als eine Aufzeichnung von 30 s mittels 1-Kanal-EKG berücksichtigt wird ^[12-14]. Aber nicht nur Rhythmusereignisse konnten mittels KI-Einsatz durch EKGs ermittelt werden. Es konnten in Studien zudem die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ^[15-17], Elektrolytstörungen ^[18, 19] und strukturelle Herzkrankungen wie beispielsweise eine hochgradige Aortenklappenstenose, eine HOCM oder eine Amyloidose erkannt werden ^[20-22].

Auch die koronare Herzerkrankung stand natürlich im Interesse der Forschung. Machine-learning Modelle konnten anhand von EKG-Daten akute Myokardinfarkte mit Verschluss eines Koronargefäßes auch ohne das Vorhandensein von ST-Streckenhebungen vorhersagen und das Risikoprofil der Patienten einschätzen ^[23].

Viele dieser spezialisierten Modelle müssen noch in externen Kohorten validiert werden. Aber eine KI-gestützte Auswertung von EKG-Daten in Hinblick auf Rhythmusereignisse wird bereits von multiplen Herstellern sowohl für standardisierte 12-Kanal-EKGs als auch für Wearables angeboten und verwendet.

3.2 Echokardiographie

Auch die Echokardiographie ist eine weit verbreitete und kostengünstige, aber zeitaufwändige Diagnostik, deren Qualität vor allem von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist. KI kann durch Mustererkennung die Reproduzierbarkeit und Erkennung pathologischer Veränderungen sowie die Qualität der Daten verbessern und gleichzeitig den zeitlichen Aufwand und damit die Kosten verringern.

Dementsprechend wurden verschiedene Einsatzbereiche für die KI im Rahmen der Echokardiographie untersucht. So können die Inter- und Intra-Operator Inkonsistenz reduziert ^[24], Blickwinkel, Strukturen und Messwerte wie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion schnell und mindestens gleichwertig zu erfahrenen Kardiologen erhoben und Er-

krankungen wie Kardiomyopathien, kardiale Amyloidose oder pulmonale Hypertension automatisch diagnostiziert werden ^[25, 26]. Die KI war dabei deutlich schneller als menschliche Untersucher und konnte so beispielsweise die linksventrikuläre Ejektionsfraktion innerhalb von Sekunden berechnen ^[27]. Auch neuere echokardiographische Parameter wie Global Longitudinal Strain konnten durch Machine learning Software automatisch und innerhalb weniger Sekunden korrekt gemessen werden ^[28, 29].

Aber die Fähigkeiten der KI-Modelle sind nicht nur auf die Berechnung der echokardiographischen Parameter begrenzt, sondern reichen darüber hinaus bis hin zur Diagnosestellung. So konnte in einer Studie mittels KI und Echodaten eine hochgradige Aortenklappenstenose festgestellt werden. Die KI erkannte dabei jeden Patienten mit einer traditionellen hochgradigen Aortenklappenstenose und einer Klappenöffnungsfläche unter 1 cm² und auch die meisten mit einer hochgradigen low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose. Zudem war dieses KI-Modell auch zur Vorhersage der Mortalität geeignet ^[30]. Auch die Detektion einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz war mittels Machine learning möglich ^[31]. Studien konnten zudem zeigen, dass KI auf dem Boden von speckle-tracking-Echokardiographie Hypertrophie im Rahmen einer HCM und Hypertrophie von Athleten auseinander halten ^[32] und Patient mit restriktiver Perikarditis und Patienten mit restriktiver Kardiomyopathie unterscheiden konnte ^[33].

Darüber hinaus kann die KI auch im Bereich der Echokardiographie die Lücke zwischen erfahrenen und unerfahrenen Untersuchern schließen. So zeigte sich, dass die Fläche unter der Receiver Operating Characteristics Kurve bezogen auf die Detektion von Wandbewegungsstörungen für einen Deep Learning Algorithmus und erfahrene Untersucher ähnlich war, während unerfahrene Untersucher ein schlechteres Ergebnis erzielten ^[34].

Bereits Anfang 2020 wurde die erste KI-basierte Software „Caption Guidance“ für die Echokardiographie von der FDA zugelassen, die die Untersucher durch die Akquise der Bilder und die Haltung und Bewegung des Ultraschallkopfes leitet. Die KI war dabei darauf trainiert, zwischen akzeptabler und inakzeptabler Bildqualität zu unterscheiden ^[35]. Mittlerweile gibt es verschiedene Softwares unterschiedlicher Hersteller mit unterschiedlichen Funktionen inklusive automatischer Messungen auf dem Markt. Gerade die Algorithmen, die über die Bildakquise und reine Auswertung der Bilddaten hinausgehen und die Ärzte hinsichtlich Diagnose und Therapieoptionen unterstützen können, müssen aber meist noch an breiten und externen Datensätzen validiert werden.

3.3 Computertomographie

Die kardiale CT erbringt eine Fülle von Daten, deren manuelle Auswertung oft zeitaufwändig ist. KI kann hier helfen, die Bildqualität zu verbessern, die Strahlendosis, Kontrastmittelmenge und Zeit der Untersuchung zu reduzieren, Strukturen zu erkennen, Messungen durchzuführen und die Risikostratifizierung und Prognoseeinschätzung zu verbessern.

Aufgrund der Fähigkeiten zur Mustererkennung bietet KI entscheidende Vorteile: Deep Learning Algorithmen können Bilder rekonstruieren und somit zu einer verringerten Strahlungsdosis und besserer Bildqualität führen ^[36-38]. Deep reinforcement learning kann anatomische Strukturen wie beispielsweise Koronararterien oder Herzklappen erkennen, feststellen, ob gewisse Landmarken im Sichtfeld enthalten sind oder fehlen, und die Analysezeit auf Sekunden reduzieren ^[39-41]. Durch diese Mechanismen können die Daten für die weitere Analyse durch menschliche Untersucher vorbereitet werden.

Ein wichtiger Einsatzbereich der kardialen Computertomographie ist die Untersuchung der Koronararterien. Diese wird durch die Bewegung des Herzens und damit einhergehende Bewegungsartefakte erschwert. KI kann diese Artefakte korrigieren, damit die Bildqualität deutlich verbessern und eine Auswertung ermöglichen ^[42, 43]. Zur Evaluation der Koronararterien wird unter anderem die Kalklast erfasst. Dieses Verfahren ist bei manueller Auswertung zeitaufwändig. Mehrere Studien konnten zeigen, dass eine Automatisierung und damit deutliche Beschleunigung des Kalkscorings durch KI möglich ist ^[44, 45], sodass heute häufig automatische Analysen durchgeführt werden und die Auswertungszeit enorm reduziert wird.

KI kann aber über die reine Feststellung des Kalkscores hinausgehen. So zeigte eine Studie, dass ein Machine learning Modell auf dem Boden von klinischen Eigenschaften und dem Kalkscore die Wahrscheinlichkeit einer obstruktiven koronaren Herzerkrankung (KHK) adäquat vorher-sagen kann ^[46]. Mehrere Studien haben mittels Deep Learning Analysen von CT-Daten Patienten mit signifikanten Koronarstenosen identifiziert ^[47]. Hier sind aber weitere Validierungen mit externen Datensätzen nötig. Zur Beurteilung der Relevanz von Koronarstenosen wird mitunter die Messung der Fractional Flow Reserve (FFR) eingesetzt. Diese wird invasiv unter pharmakologischer Vasodilatation gemessen, wodurch die Untersuchungszeit steigt und unerwünschte systemische Nebenwirkungen von Adenosin auftreten können. Mehrere Ansätze verfolgen daher das Ziel, die FFR durch KI als CT-FFR zu erfassen ^[47], um eine unnötige invasive Koronarangiographie mit möglichen Komplikationen zu vermeiden.

Ein weiteres prognostisch relevantes Gewebe stellt das epikardiale Fett dar, das mit KHK, Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen assoziiert ist. Auch hier dauert die manuelle Erfassung mehrere Minuten, während eine automatische KI-gesteuerte Analyse innerhalb von Sekunden präzise möglich ist ^[47].

Viele der angesprochenen KI-Modelle wurden leider mit kleinen Datensätzen trainiert oder sind an das jeweils verwendete CT-Equipment gebunden, sodass eine Generalisierung oft nur eingeschränkt möglich ist. Um diese Limitationen zu durchbrechen braucht es weitere Validierungen durch externe und multizentrische Datensätze. Nichtsdestotrotz sind heute schon KI-unterstützte CT-Anwendungen in der klinischen Routine im Einsatz.

3.4 Magnetresonanztomographie

Ein weiteres bildgebendes Verfahren der kardialen Diagnostik stellt die MRT dar. Auch hier ist die KI zur Automatisierung der Prozesse, Verbesserung der Qualität, Diagnose und Prädiktion geeignet.

Algorithmen können qualitativ gute Bilder der verschiedenen für die Analysen notwendigen Ansichten auswählen, sowie inkomplette Scans erkennen und von der Analyse ausschließen ^[48-50]. Andere können durch super-resolution deep-learning eine ausreichende Aufnahme in unter einer Minute ermöglichen ^[51]. Die Erfassung der linksventrikulären Ejektionsfraktion dauert manuell bis zu 20 Minuten, während eine automatisierte Erfassung deutlich schneller abläuft ^[52, 53]. Zudem konnte eine deep-learning Technologie Bilder generieren, die eine Gadolinium-Kontrastmittel-Gabe nachahmen und die gesamte Untersuchungszeit dadurch auf 15 Minuten verkürzen ^[54].

Auch bezüglich der Magnetresonanztomographie gehen KI-Algorithmen über die Verbesserung des Ablaufs, der Qualität und „simple“ Messungen hinaus. So konnten Algorithmen Patienten mit und ohne pulmonale arterielle Hypertonie anhand von MRT-Aufnahmen innerhalb weniger Sekunden unterscheiden und darüber hinaus auch das Outcome der Patienten abschätzen ^[55, 56]. Auch die Diagnose und Einschätzung der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) kann durch KI verbessert werden: So können die maximale Wanddicke oder die Masse des linken Ventrikels mittels KI präzise gemessen ^[57, 58] und anhand von MRT-Bildern sogar unterschiedliche genetische Varianten von HOCM-Patienten unterschieden werden ^[59].

Auch hier gilt wieder, dass in vielen Fällen eine Validierung durch externe und diverse Kohorten nötig ist. Dennoch sind aktuell schon einige KI-basierte Softwares zur MRT-Auswertung im Handel.

3.5 Interventionelle Kardiologie

Nicht nur in der diagnostischen Bildgebung kann KI unterstützen. Auch bei der interventionellen Herzkatheteruntersuchung ist sie hilfreich. So kann sie die Bilderfassung und -qualität verbessern sowie die Strahlungsdosis und die Untersuchungszeit verringern. Darüber hinaus kann sie zur Erfassung von Stenosen, Beschreibung von Plaques und zur Risikostratifizierung eingesetzt werden, als „Coronary roadmap“ die Navigation erleichtern, durch virtuelle Berechnung der FFR die unnötige Gabe von Medikamenten verhindern und letztendlich durch Evaluation der Stentexpansion die Therapie optimieren ^[60, 61].

Auch im Bereich der interventionellen Rhythmologie kann KI eingesetzt werden. So konnte sie als „virtual-heart technology“ die Ablation von infarkt-assoziierten ventrikulären Tachykardien durch akkurate Identifikation der optimalen Ablations-Ziele unterstützen ^[62].

4. Risikoprädiktion und Therapieplanung

Neben dem Einsatz in Diagnostik und Intervention gibt es Ansätze, die KI auch zur Risikoprädiktion und Therapieplanung einzusetzen. Für eine individualisierte Therapie ist die Einschätzung des Risikos des einzelnen Patienten essenziell. KI kann dabei durch das Lernen anhand großer Datenbanken verborgene Muster erkennen und helfen, die passenden Patienten den jeweils besten Therapieoptionen zuzuführen.

Die Detektion von Vorhofflimmern mittels KI wurde bereits oben beschrieben, doch Algorithmen konnten auch ohne EKGs anhand der aus Patientenakten verfügbaren Daten zum Alkoholkonsum, Blutdruck, BMI, Cholesterin und Rauchverhalten die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Vorhofflimmern abschätzen ^[63]. Eine Studie erreichte mittels KI-Algorithmus eine höhere Genauigkeit bei der Vorhersage der KHK als der Framingham risk score ^[64]. Eine andere berichtete, dass ein Deep-learning-Algorithmus die KHK anhand eines Fotos vom Gesicht erkennen konnte ^[65]. Neben der Vorhersage von Erkrankungen kann KI auch zur Entscheidungsfindung bezüglich der weiteren Abklärung in Risikokohorten eingesetzt werden. Das „Anatomical vs. Stress testing decision Support Tool (ASSIST)“ konnte beispielsweise Patienten mit stabiler Angina pectoris, die von einer CT-Untersuchung profitierten, von denen unter-

scheiden, bei denen eine Stress-Testung besser geeignet war ^[66].

Ein weiterer Algorithmus konnte die In-Hospital-Mortalität von Patienten, die eine interventionelle Mitralklappenreparatur erhielten, vorhersagen ^[67]. Dieses Model muss durch externe Daten validiert werden, könnte aber die Entscheidungsfindung und Therapieplanung zukünftig beeinflussen. Auch die Mortalität von Patienten, die eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) erhielten, konnten KI-Algorithmen vorhersagen. Somit könnte in Zukunft die Auswahl von Patienten, die von einer CRT profitieren würden, erleichtert werden ^[68, 69]. Eine andere Studie konnte ähnliche Ergebnisse bei Herzinsuffizienzpatienten zeigen: Machine-learning konnte das Outcome vorhersagen und in einer Cluster-Analyse vier verschiedene Phänotypen mit unterschiedlichem Therapieansprechen identifizieren ^[70].

Auch auf der Intensivstation können KI-Algorithmen auf das Monitoring angewendet werden und die Häufigkeit falscher Alarmer reduzieren, Arrhythmien erkennen und beispielsweise Hypotonien mit einigen Minuten Vorlauf vorhersagen ^[71, 72].

Insgesamt können KI-Algorithmen aufgrund der Möglichkeit, viele Daten zu verknüpfen und auszuwerten, versteckte Muster erkennen und dadurch die Risikostratifizierung verbessern. Somit kann in Zukunft eine noch individuellere Therapie mit besseren Outcomes für den einzelnen Patienten möglich sein.

5. Dokumentation, Forschung und Lehre

Aber auch abseits der direkten Patientenversorgung kann KI die aktuelle Arbeitsweise von Ärzten revolutionieren. So gibt es mehrere KI-gestützte Programme, die die Dokumentation erleichtern und beschleunigen. In Zukunft könnten digitale Assistenten am Patientenbett die Patienten mit dem Behandlungsteam vernetzen und das shared decision making sowie die Patientenzufriedenheit verbessern ^[52].

Gleichfalls kann KI in der Grundlagenforschung verwendet werden, um beispielsweise große Genetik-Datenbanken zu analysieren und neue Genotypenvarianten mit Einfluss auf das Risiko für kardiovaskulärer Erkrankungen zu finden und so eine individuelle Behandlung zu ermöglichen ^[73].

Ebenso kann KI in der Ausbildung und Lehre verwendet werden, um auch Anfängern, wie oben beschrieben, reproduzierbare Analysen von bildgebenden Verfahren zu ermöglichen und Hilfen für die Auswertung der Untersuchungen zu stellen ^[74].

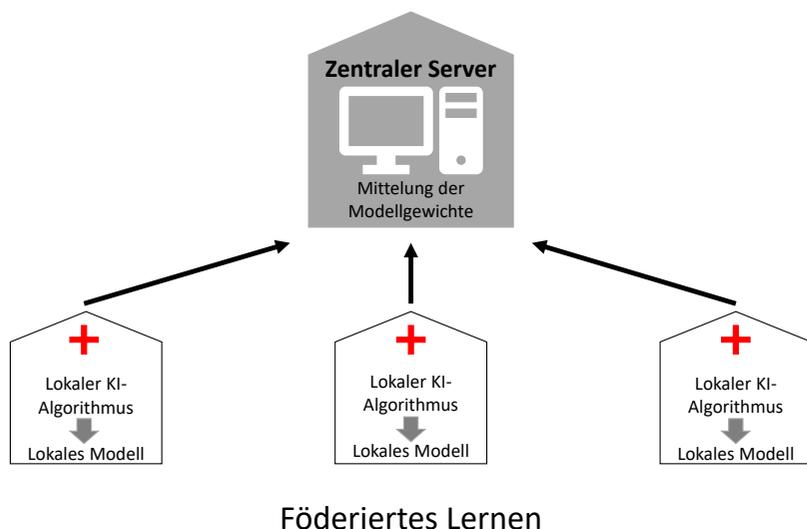


Abb. 3. Schema des föderierten Lernens: Das KI-Verfahren wird kollaborativ trainiert die zu Grunde liegenden Daten verbleiben an den jeweiligen Kliniken. Die einzelnen Modellgewichte werden an einen zentralen Server geschickt und gemittelt.

6. Limitationen und Herausforderungen

Viele der spezielleren Einsatzgebiete von KI in der kardiovaskulären Medizin sind bisher nur in einzelnen Studien untersucht worden und unter anderem an spezielle Geräte, Datensätze oder Populationen geknüpft. Damit eine breite Anwendung der Algorithmen möglich ist, müssen diese an diversen externen Kohorten und Datensätzen validiert werden. Dies ist in der Realität meist schwierig, da dazu eine enge und im besten Fall auch internationale Zusammenarbeit verschiedener Kliniken von Nöten ist und dennoch Datenschutzregeln und ethische Vorgaben gewahrt werden müssen. Nur mit großen Datensätzen kann aber eine breite Generalisierungsfähigkeit ermöglicht werden, um die Algorithmen im klinischen Alltag mit einem breiten Spektrum an Daten verwenden zu können.

Das multizentrische Training und die Validierung von KI-Verfahren könnten beispielsweise durch föderiertes Lernen ermöglicht werden. Hierbei bleiben die Daten an den verschiedenen Kliniken, das KI-Modell kann daran aber kollaborativ trainiert werden. Dabei wechseln also nicht die Daten, sondern der Algorithmus selbst den Standort. Die einzelnen Modellgewichte werden an einem zentralen Server zusammengeführt und gemittelt. Für eine solche Zusammenarbeit ist allerdings eine standardisierte Datenspeicherung notwendig ^[74]. (Abb. 3)

7. Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend ist die Kardiologie gerade durch die datenreichen diagnostischen Verfahren und den hohen Innovationsdrang ein optimaler Fachbereich für die Anwendung von KI. Einige Anwendungen werden bereits im klinischen Alltag verwendet, oder sind wie beispielsweise die Vorhofflimmer-Diagnostik durch Wearables schon in die Leitlinien eingezogen.

Dennoch gibt es noch viel unerfülltes Potential bezüglich der Anwendung von KI in der klinischen Praxis. Viele der oben genannten Modelle und Algorithmen benötigen eine externe und multizentrische Validierung anhand großer Datensätze, um in einem breiten Anwendungsbereich zu funktionieren. Daher sind Kollaborationen nötig, um das volle Potential von KI in der kardiovaskulären Medizin auszuschöpfen und in Zukunft eine weitere Verbesserung der individuellen Patientenversorgung zu erreichen.

Referenzen

1. Turing, A.M., Computing machinery and intelligence (1950). 2021.
2. Schwartz, W.B., Medicine and the computer. The promise and problems of change. N Engl J Med, 1970. 283(23): p. 1257-64.
3. Haverkamp, W., N. Strodthoff, and C. Israel, [Artificial intelligence-based ECG analysis: current status and future perspectives-Part 1 : Basic principles]. Herzschrittmacherther Elektrophysiol, 2022. 33(2): p. 232-240.
4. Muggleton, S.H. Logic and Learning: Turing's legacy. in Machine Intelligence 13. 1992. Citeseer.
5. Krittanawong, C., et al., Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine. J Am Coll Cardiol, 2017. 69(21): p. 2657-2664.
6. Thompson, W.R., et al., Artificial Intelligence-Assisted Auscultation of Heart Murmurs: Validation by Virtual Clinical Trial. Pediatr Cardiol, 2019. 40(3): p. 623-629.
7. Kannathal, N., et al., Classification of cardiac patient states using artificial neural networks. Exp Clin Cardiol, 2003. 8(4): p. 206-11.
8. Hannun, A.Y., et al., Cardiologist-level arrhythmia detection and classification in ambulatory electrocardiograms using a deep neural network. Nat Med, 2019. 25(1): p. 65-69.
9. Attia, Z.I., et al., An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. Lancet, 2019. 394(10201): p. 861-867.
10. Christopoulos, G., et al., Artificial Intelligence-Electrocardiography to Predict Incident Atrial Fibrillation: A Population-Based Study. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2020. 13(12): p. e009355.
11. Andersen, R.S., A. Peimankar, and S. Puthusserypady, A deep learning approach for real-time detection of atrial fibrillation. Expert Systems with Applications, 2019. 115: p. 465-473.
12. Bumgarner, J.M., et al., Smartwatch Algorithm for Automated Detection of Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol, 2018. 71(21): p. 2381-2388.
13. Veltmann, C., et al., Wearable-basierte Detektion von Arrhythmien. Der Kardiologe, 2021. 15(4): p. 341-353.
14. Dörr, M., et al., The WATCH AF Trial: SmartWATCHes for Detection of Atrial Fibrillation. JACC Clin Electrophysiol, 2019. 5(2): p. 199-208.

15. Adedinsowo, D., et al., Artificial Intelligence-Enabled ECG Algorithm to Identify Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction Presenting to the Emergency Department With Dyspnea. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020. 13(8): p. e008437.
16. Attia, Z.I., et al., Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligence-enabled electrocardiogram. *Nat Med*, 2019. 25(1): p. 70-74.
17. Yao, X., et al., Artificial intelligence-enabled electrocardiograms for identification of patients with low ejection fraction: a pragmatic, randomized clinical trial. *Nat Med*, 2021. 27(5): p. 815-819.
18. Lin, C., et al., Point-of-care artificial intelligence-enabled ECG for dyskalemia: a retrospective cohort analysis for accuracy and outcome prediction. *NPJ Digit Med*, 2022. 5(1): p. 8.
19. Kwon, J.M., et al., Artificial intelligence for detecting electrolyte imbalance using electrocardiography. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2021. 26(3): p. e12839.
20. Cohen-Shelly, M., et al., Electrocardiogram screening for aortic valve stenosis using artificial intelligence. *Eur Heart J*, 2021. 42(30): p. 2885-2896.
21. Ko, W.Y., et al., Detection of Hypertrophic Cardiomyopathy Using a Convolutional Neural Network-Enabled Electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*, 2020. 75(7): p. 722-733.
22. Grogan, M., et al., Artificial Intelligence-Enhanced Electrocardiogram for the Early Detection of Cardiac Amyloidosis. *Mayo Clin Proc*, 2021. 96(11): p. 2768-2778.
23. Al-Zaiti, S.S., et al., Machine learning for ECG diagnosis and risk stratification of occlusion myocardial infarction. *Nat Med*, 2023. 29(7): p. 1804-1813.
24. Alsharqi, M., et al., Artificial intelligence and echocardiography. *Echo Res Pract*, 2018. 5(4): p. R115-r125.
25. Zhang, J., et al., Fully Automated Echocardiogram Interpretation in Clinical Practice. *Circulation*, 2018. 138(16): p. 1623-1635.
26. Ouyang, D., et al., Video-based AI for beat-to-beat assessment of cardiac function. *Nature*, 2020. 580(7802): p. 252-256.
27. Cannesson, M., et al., A novel two-dimensional echocardiographic image analysis system using artificial intelligence-learned pattern recognition for rapid automated ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 49(2): p. 217-26.
28. Knackstedt, C., et al., Fully Automated Versus Standard Tracking of Left Ventricular Ejection Fraction and Longitudinal Strain: The FAST-EFs Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 66(13): p. 1456-66.
29. Salte, I.M., et al., Artificial Intelligence for Automatic Measurement of Left Ventricular Strain in Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021. 14(10): p. 1918-1928.
30. Playford, D., et al., Enhanced Diagnosis of Severe Aortic Stenosis Using Artificial Intelligence: A Proof-of-Concept Study of 530,871 Echocardiograms. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020. 13(4): p. 1087-1090.
31. Moghaddasi, H. and S. Nourian, Automatic assessment of mitral regurgitation severity based on extensive textural features on 2D echocardiography videos. *Comput Biol Med*, 2016. 73: p. 47-55.
32. Narula, S., et al., Machine-Learning Algorithms to Automate Morphological and Functional Assessments in 2D Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 2016. 68(21): p. 2287-2295.
33. Sengupta, P.P., et al., Cognitive Machine-Learning Algorithm for Cardiac Imaging: A Pilot Study for Differentiating Constrictive Pericarditis From Restrictive Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2016. 9(6).
34. Kusunose, K., et al., A Deep Learning Approach for Assessment of Regional Wall Motion Abnormality From Echocardiographic Images. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020. 13(2 Pt 1): p. 374-381.
35. McKinney, J. FDA Authorizes Marketing of First Cardiac Ultrasound Software That Uses Artificial Intelligence to Guide User. 2020 [cited 2024 21.06.2024]; Available from: [https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-first-cardiac-ultrasound-](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-first-cardiac-ultrasound-software-uses-artificial-intelligence-guide-user)
- software-uses-artificial-intelligence-guide-user.
36. Tatsugami, F., et al., Deep learning-based image restoration algorithm for coronary CT angiography. *Eur Radiol*, 2019. 29(10): p. 5322-5329.
37. Wang, M., et al., A deep-learning reconstruction algorithm that improves the image quality of low-tube-voltage coronary CT angiography. *Eur J Radiol*, 2022. 146: p. 110070.
38. Benz, D.C., et al., Validation of deep-learning image reconstruction for coronary computed tomography angiography: Impact on noise, image quality and diagnostic accuracy. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2020. 14(5): p. 444-451.
39. Ghesu, F.C., et al., Towards intelligent robust detection of anatomical structures in incomplete volumetric data. *Med Image Anal*, 2018. 48: p. 203-213.
40. Otgonbaatar, C., et al., Improvement in Image Quality and Visibility of Coronary Arteries, Stents, and Valve Structures on CT Angiography by Deep Learning Reconstruction. *Korean J Radiol*, 2022. 23(11): p. 1044-1054.
41. De Santis, D., et al., Deep learning image reconstruction algorithm: impact on image quality in coronary computed tomography angiography. *Radiol Med*, 2023. 128(4): p. 434-444.
42. Zhang, L., et al., Motion artifact removal in coronary CT angiography based on generative adversarial networks. *Eur Radiol*, 2023. 33(1): p. 43-53.
43. Deng, F., et al., Image restoration of motion artifacts in cardiac arteries and vessels based on a generative adversarial network. *Quant Imaging Med Surg*, 2022. 12(5): p. 2755-2766.
44. Martin, S.S., et al., Evaluation of a Deep Learning-Based Automated CT Coronary Artery Calcium Scoring Algorithm. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020. 13(2 Pt 1): p. 524-526.
45. Ihdayhid, A.R., et al., Evaluation of an artificial intelligence coronary artery calcium scoring model from computed tomography. *Eur Radiol*, 2023. 33(1): p. 321-329.
46. Al'Aref, S.J., et al., Machine learning of clinical variables and coronary artery calcium scoring for the prediction of obstructive coronary artery disease on coronary computed tomography angiography: analysis from the CONFIRM registry. *Eur Heart J*, 2020. 41(3): p. 359-367.
47. Tatsugami, F., et al., Recent advances in artificial intelligence for cardiac CT: Enhancing diagnosis and prognosis prediction. *Diagn Interv Imaging*, 2023. 104(11): p. 521-528.
48. Vergani, V., et al., Deep Learning for Classification and Selection of Cine CMR Images to Achieve Fully Automated Quality-Controlled CMR Analysis From Scanner to Report. *Front Cardiovasc Med*, 2021. 8: p. 742640.
49. Tarroni, G., et al., Learning-Based Quality Control for Cardiac MR Images. *IEEE Trans Med Imaging*, 2019. 38(5): p. 1127-1138.
50. Tan, L.K., et al., Fully automated segmentation of the left ventricle in cine cardiac MRI using neural network regression. *J Magn Reson Imaging*, 2018. 48(1): p. 140-152.
51. Küstner, T., et al., Deep-learning based super-resolution for 3D isotropic coronary MR angiography in less than a minute. *Magn Reson Med*, 2021. 86(5): p. 2837-2852.
52. Koulaouzidis, G., et al., Artificial Intelligence in Cardiology-A Narrative Review of Current Status. *J Clin Med*, 2022. 11(13).
53. Bhuva, A.N., et al., A Multicenter, Scan-Rescan, Human and Machine Learning CMR Study to Test Generalizability and Precision in Imaging Biomarker Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2019. 12(10): p. e009214.
54. Zhang, Q., et al., Toward Replacing Late Gadolinium Enhancement With Artificial Intelligence Virtual Native Enhancement for Gadolinium-Free Cardiovascular Magnetic Resonance Tissue Characterization in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*, 2021. 144(8): p. 589-599.
55. Swift, A.J., et al., A machine learning cardiac magnetic resonance approach to extract disease features and automate pulmonary arterial hypertension diagnosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021. 22(2): p. 236-245.
56. Dawes, T.J.W., et al., Machine Learning of Three-dimensional Right Ventricular Motion Enables Outcome Prediction in Pulmonary Hypertension: A Cardiac MR Imaging Study. *Radiology*, 2017.

283(2): p. 381-390.

57. Augusto, J.B., et al., Diagnosis and risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy using machine learning wall thickness measurement: a comparison with human test-retest performance. *Lancet Digit Health*, 2021. 3(1): p. e20-e28.
58. Fahmy, A.S., et al., Automated Cardiac MR Scar Quantification in Hypertrophic Cardiomyopathy Using Deep Convolutional Neural Networks. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018. 11(12): p. 1917-1918.
59. Wang, J., et al., Radiomic Analysis of Native T1 Mapping Images Discriminates Between MYH7 and MYBPC3-Related Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Magn Reson Imaging*, 2020. 52(6): p. 1714-1721.
60. Chu, M., et al., Advances in Diagnosis, Therapy, and Prognosis of Coronary Artery Disease Powered by Deep Learning Algorithms. *JACC Asia*, 2023. 3(1): p. 1-14.
61. Piayda, K., et al., Dynamic coronary roadmapping during percutaneous coronary intervention: a feasibility study. *Eur J Med Res*, 2018. 23(1): p. 36.
62. Prakosa, A., et al., Personalized virtual-heart technology for guiding the ablation of infarct-related ventricular tachycardia. *Nat Biomed Eng*, 2018. 2(10): p. 732-740.
63. Sekelj, S., et al., Detecting undiagnosed atrial fibrillation in UK primary care: Validation of a machine learning prediction algorithm in a retrospective cohort study. *Eur J Prev Cardiol*, 2021. 28(6): p. 598-605.
64. Zellweger, M.J., et al., A new memetic pattern based algorithm to diagnose/exclude coronary artery disease. *Int J Cardiol*, 2014. 174(1): p. 184-6.
65. Lin, S., et al., Feasibility of using deep learning to detect coronary artery disease based on facial photo. *Eur Heart J*, 2020. 41(46): p. 4400-4411.
66. Oikonomou, E.K., et al., A phenomapping-derived tool to personalize the selection of anatomical vs. functional testing in evaluating chest pain (ASSIST). *Eur Heart J*, 2021. 42(26): p. 2536-2548.
67. Hernandez-Suarez, D.F., et al., Machine-Learning-Based In-Hospital Mortality Prediction for Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States. *Cardiovasc Revasc Med*, 2021. 22: p. 22-28.
68. Tokodi, M., et al., Machine learning-based mortality prediction of patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the SEMMELWEIS-CRT score. *Eur Heart J*, 2020. 41(18): p. 1747-1756.
69. Cikes, M., et al., Machine learning-based phenogrouping in heart failure to identify responders to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*, 2019. 21(1): p. 74-85.
70. Ahmad, T., et al., Machine Learning Methods Improve Prognostication, Identify Clinically Distinct Phenotypes, and Detect Heterogeneity in Response to Therapy in a Large Cohort of Heart Failure Patients. *J Am Heart Assoc*, 2018. 7(8).
71. Bollepalli, S.C., et al., Real-Time Arrhythmia Detection Using Hybrid Convolutional Neural Networks. *J Am Heart Assoc*, 2021. 10(23): p. e023222.
72. Hatib, F., et al., Machine-learning Algorithm to Predict Hypotension Based on High-fidelity Arterial Pressure Waveform Analysis. *Anesthesiology*, 2018. 129(4): p. 663-674.
73. Aroundas, A.A., et al., Use of Artificial Intelligence in Improving Outcomes in Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2024. 149(14): p. e1028-e1050.
74. Engelhardt, S., et al., Künstliche Intelligenz in der kardialen Bildgebung. *Aktuelle Kardiologie*, 2023. 12(06): p. 459-466.

Verfasser

Viktoria Backmann

Univ.-Prof. Dr. med. Amir A. Mahabadi,

Univ.-Prof. Dr. med. Tienush Rassaf

Klinik für Kardiologie und Angiologie, Westdeutsches Herz- und Gefäßzentrum,

Universitätsmedizin Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen

Innovative Konzepte zur Verbesserung der Prognose von Patienten mit akutem Herzinfarkt und chronischer Herzinsuffizienz: Kardioprotektion und Myokardregeneration

Petra Kleinbongard und Bernd K. Fleischmann

Der Begriff „Kardioprotektion“ umfasst alle Strategien, die dazu beitragen, das Herz zu schützen, indem sie einen Schaden des Herzens verhindern oder verringern. Schäden, die durch einen Myokardinfarkt (Myokardischämie und Reperfusion) verursacht werden, äußern sich in Form von Herzrhythmusstörungen, einer Verschlechterung der Pumpfunktion des Herzens und der koronaren Durchblutung sowie dem Zelltod. Arrhythmien, Beeinträchtigungen der kontraktilen Funktion und der koronaren Durchblutung können entweder reversibel oder irreversibel sein. Irreversibel ist dagegen immer der Zelltod, der letztlich das Ausmaß des Myokardinfarktes bestimmt. Trotz moderner Therapie des akuten Myokardinfarktes, die eine rasche Reperfusion und eine pharmakologische Begleittherapie einschließt, liegt die Ein-Jahres-Sterblichkeit nach akutem Myokardinfarkt in großen europäischen Registern weiterhin zwischen 15 und 21%.^{1,2} Somit besteht – auch heute noch – Bedarf an kardioprotektiven Strategien, die über die moderne Therapie hinausgehen.^{3,4} Im engeren Sinne wird der Begriff Kardioprotektion dann verwendet, wenn der irreversible Schaden, also die Infarktgröße nach einem Myokardinfarkt verringert wird.⁴ Die Größe des irreversiblen Schadens nach einem Myokardinfarkt hat maßgeblichen Einfluss auf die Heilungs- und Umbauprozesse im Herzen und damit auch die langfristige Prognose des Patienten.⁵ Das Ausmaß des irreversibel geschädigten Herzmuskelgewebes entspricht dem Bereich, in dem kontraktiles Myokard durch nicht-kontraktilen Bindegewebe ersetzt ist. Im Falle größerer Myokardinfarkte führt dies häufig zu einer Pumpfunktionsstörung und in der Folge zu einer Herzinsuffizienz. Die Herz-

insuffizienz zählt zu den häufigsten Erkrankungen im Alter. Bei ca. 20% der Personen, die das 65. Lebensjahr erreicht haben, wird eine Herzinsuffizienz diagnostiziert; sie ist der häufigste Grund für einen Krankenhausaufenthalt bei Patientinnen und Patienten dieser Altersgruppe. Etwa die Hälfte dieser Patientinnen und Patienten verstirbt innerhalb von fünf Jahren nach dem ersten Krankenhausaufenthalt an dieser Erkrankung. Nach Ausschöpfen der verfügbaren invasiven und kardiochirurgischen Maßnahmen bleibt nur noch symptomatische Behandlung als die einzige Option für diese Patientinnen und Patienten; dieses Stadium ist mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität verbunden. Da viel zu wenige Spenderorgane für eine Herztransplantation zur Verfügung stehen und die linksventrikulären Assist-Systeme nur übergangsweise die Pumpfunktion des insuffizienten Herzens unterstützen können, ist die Regeneration des Herzmuskelgewebes, die sogenannte „Myokardregeneration“, eine vielversprechende Alternative. Die zugrundeliegende Idee ist eine Neubildung von Herzmuskelzellen, um das Bindegewebe durch kontraktiles Gewebe zu ersetzen und die Pumpfunktion zu steuern.

Um neue innovative kardioprotektive Strategien zu entwickeln und bestehende zu verbessern, ist eine genaue Kenntnis der zugrundeliegenden molekularen und zellulären Mechanismen der bisher bekannten Strategien relevant. Ebenso ist eine genaue Kenntnis der zugrundeliegenden molekularen und zellulären Mechanismen für die Entwicklung geeigneter regenerativer Therapien des Herzmuskels erforderlich. Im Folgenden werden sowohl die Hintergründe als auch die aktuellen Entwicklungen zu den Themenschwerpunkten „Kardioprotektion“ und „Myokardregeneration“ – jeweils fokussiert auf die Forschungsschwerpunkte der Autoren – besprochen und diskutiert.

1. Kardioprotektion- mehr als Reperfusion

1.1. Der Myokardinfarkt und die Relevanz der Reperfusion

Nach dem Verschluss einer Koronararterie, typischerweise durch einen Thrombus, breitet sich die Ischämie im Myokard wie eine Welle aus. Die daraus resultierende räumliche Progression des irreversiblen ischämischen Zelltods (das Infarktareal) im Herzmuskel wurde erstmalig in den späten 1970er Jahren beschrieben. Der Zelltod beginnt in der subendokardialen Region (innerste Schicht des Herzmuskels) und breitet sich im Laufe der Zeit in Richtung der subepikardialen Region (äußerste Schicht) aus. Mit Dauer des Koronarverschlusses dehnt sich

das infarzierte Areal aus: während nach einer Ischämie von 40 Minuten das infarzierte Areal hauptsächlich subendokardial begrenzt ist, wird dieses mit zunehmender Dauer des Verschlusses transmural (die gesamte Herzwand ist betroffen). Im experimentellen Modell am Hund ist nach mehr als 6 Stunden das gesamte Risikoareal infarziert.⁶ Das Verständnis dieses Wellenfrontphänomens stellte eine entscheidende Grundlage für die Entwicklung kardioprotektiver Maßnahmen zur Begrenzung der Infarktgröße und zur Verbesserung der Therapie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt dar. Die rasche Reperfusion, also die Gefäßwiedereröffnung, stellt dabei einen wesentlichen Faktor zur Rettung des Myokards dar. Die Beobachtung, dass eine Reperfusion nach dreistündigem Koronarverschluss die Infarktgröße bei einem Hund reduziert, wurde von J. Ross maßgeblich geprägt und war in den 1970er Jahren eine bahnbrechende Erkenntnis.^{7,8} Diese Erkenntnis wurde rasch in die Klinik transferiert: In den späten 1970er Jahren führten Chazov et al.⁹ und kurz darauf Rentrop et al.¹⁰ die sogenannte Thrombolysetherapie ein. Diese zielt darauf ab, den Thrombus, der das Koronargefäß verschließt, enzymatisch (mit Fibrinolytika) aufzulösen, um die Durchblutung in den Herzkranzgefäßen wiederherzustellen. Die Ergebnisse der GISSI-Studie belegten schließlich den Nutzen der Reperfusion durch Thrombolysetherapie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Fast gleichzeitig wurde die mechanische Reperfusion durch perkutane transluminale Koronarangioplastie und nachfolgend durch Stenting entwickelt.¹¹ Die primäre perkutane Koronarintervention (primäre PCI) stellt zweifelsfrei bis heute den Goldstandard in der Therapie des akuten Myokardinfarkts dar.^{4,12} Die Thrombolysetherapie und die interventionelle Reperfusion durch die primäre PCI hat in den vergangenen vier Jahrzehnten zu einer deutlichen Reduktion der Mortalität bei akutem Myokardinfarkt geführt. Dennoch ist, wie schon erwähnt, die Ein-Jahres-Sterblichkeit nach akutem Myokardinfarkt mit bis zu 15-21% immer noch hoch.^{1,2} Die Größe des Infarkts nach einem wiedereröffneten akuten Myokardinfarkt bestimmt maßgeblich die Prognose des Patienten.⁵ Da die Infarktgröße ein binäres Ereignis ist, Überleben der Herzmuskelzellen oder eben nicht, ist die Infarktgröße nicht nur für den Patienten von prognostischer Relevanz, sondern stellt auch den robustesten Endpunkt aller experimentellen und klinischen Studien zur Kardioprotektion dar. Die kardioprotektiven Strategien zielen folglich darauf ab, die Größe des Infarkts zu reduzieren.¹³

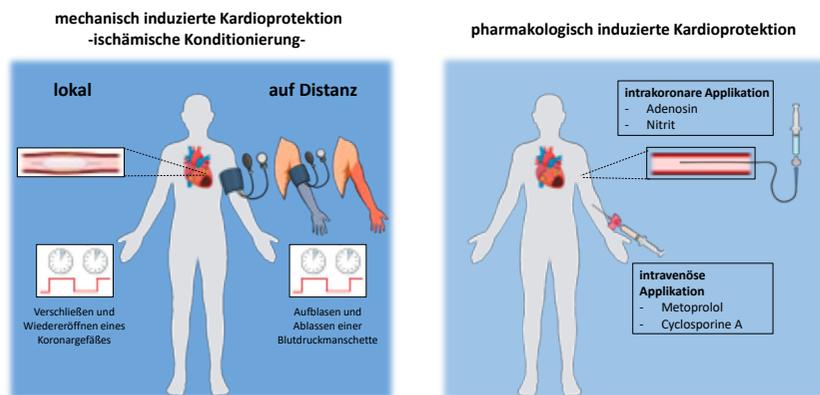


Abb. 1. Übersicht der in experimentellen und klinischen Studien untersuchten kardioprotektiven Strategien: Schematische Darstellung typischer Protokolle der mechanisch induzierten Kardioprotektion, der ischämischen Konditionierung – lokal am Herzen und auf Distanz (links) und der Kardioprotektion, die durch z.B. intravenös verabreichte Medikamente induziert werden kann (rechts); modifiziert nach Heusch, 2020.¹⁴

1.2 Kardioprotektive Strategien

Kardioprotektion kann durch Rekrutierung körpereigener, d.h. endogener Mechanismen erreicht werden, die durch mechanisch-physikalische oder pharmakologische Interventionen aktiviert werden können (Abb 1).^{4,14}

– mechanische Interventionen

Das klassische Paradigma der Kardioprotektion ist die sogenannte ischämische Konditionierung; dieses Phänomen wurde erstmalig im Jahr 1986 von Murry et al. beschrieben.¹⁵ Unter ischämischer Konditionierung versteht man den kurzzeitigen und wiederholten Verschluss und die Wiedereröffnung eines Koronargefäßes (Abb 1) vor einer anhaltenden myokardialen Ischämie mit Reperfusion, die zu einem Infarkt führt. Die ischämische Konditionierung an sich resultiert nicht in einer Schädigung des Myokards, im Gegenteil: dieser Stimulus rekrutiert ein endogen verfügbares, komplexes molekulares Selbstschutzprogramm im Herzen, sodass das zeitliche und räumliche Fortschreiten des Infarkts verzögert, und bei rechtzeitiger Reperfusion die resultierende Infarktgröße verringert wird. Das Phänomen „ischämische Konditionierung“ gewann an Bedeutung, als Downey et al. die Bildung und Aktivierung von Signalmolekülen identifizierten,¹⁶ die für die Verringerung der Infarktgröße durch ischämische Präkonditionierung kausal sind. Seitdem wurden unzählige Signalwege in verschiedenen Spezies, Modellen und Präparaten identi-

fiziert, wie z.B. Kalzium, Stickstoffmonoxid, reaktive Sauerstoffspezies, Autakoide (endothelial gebildete vasoaktive Gewebshormone mit parakriner oder autokriner Wirkung), Hormone, Neurotransmitter und Zytokine (regulatorische Peptide oder Proteine, die der Signalübertragung zwischen Zellen dienen und deren Proliferation und Differenzierung steuern), die Ionenkanäle und intrazelluläre Enzyme in verschiedenen subzellulären Kompartimenten aktivieren, um letztlich verschiedene Arten des Zelltods zu verzögern, und mit der Wirksamkeit der ischämischen Konditionierung in Verbindung gebracht werden.^{17,18} Das ursprüngliche Konditionierungsparadigma der ischämischen Präkonditionierung (durchgeführt vor einer anhaltenden myokardialen Ischämie mit Reperfusion) wurde Jahre später auch als sogenannte Postkonditionierung, die direkt mit der Reperfusion nach einer anhaltenden myokardialen Ischämie durchgeführt wird, erfolgreich erweitert. Das ischämische Konditionierungsmanöver kann jedoch nicht nur direkt am Herzen, sondern auch an einem vom Herzen entfernten Organ/Gewebe durchgeführt werden, die ischämische Konditionierung auf Distanz (remote ischemic conditioning, RIC, Abb 1). Heute wissen wir, dass die Kardioprotektion durch RIC Teil einer systemischen Organ-zu-Organ-Reaktion ist. Der Schutz kann in einer Reihe von Organen und Geweben ausgelöst werden, wobei nicht nur Zyklen von Ischämie und Reperfusion, sondern auch eine periphere sensorische neuronale Aktivierung, elektrisch oder pharmakologisch, sowie ein mechanisch ausgelöstes Trauma als Reize funktionieren. Die Übertragung vom Ursprungsorgan/-gewebe erfolgt neuronal und humoral, und es kann nicht nur das Herz, sondern auch eine Reihe anderer Organe und Gewebe geschützt werden (Abb 2).¹⁸ Während die Grundlagenforschung der unterschiedlichen ischämischen Konditionierungsmaßnahmen in nahezu allen durchgeführten Untersuchungen einen Herzschutz in verschiedenen Spezies nachweisen konnte, war die Umsetzung zum Nutzen von Patienten mit akutem Myokardinfarkt weitgehend enttäuschend. Die attraktivste ischämische Konditionierungsmaßnahme, die bei Patienten eingesetzt werden kann, ist jedoch sicherlich RIC. RIC kann durch wiederholte kurze Zyklen von Ischämie/Reperfusion der Extremitäten zum Beispiel durch Aufblasen/Ablassen einer Blutdruckmanschette am Oberarm oder Oberschenkel ausgelöst werden, und dies sogar während akutem Myokardinfarkt (Abb 1).¹⁸ Diese kurzen Zyklen der Ischämie/Reperfusion der Extremität verursachen an sich keinen Gewebeschaden, sodass diese ischämische Konditionierung nicht nur sicher, sondern auch einfach anzuwenden und auszulösen ist. Erste kleinere Proof-of-Concept-Studien

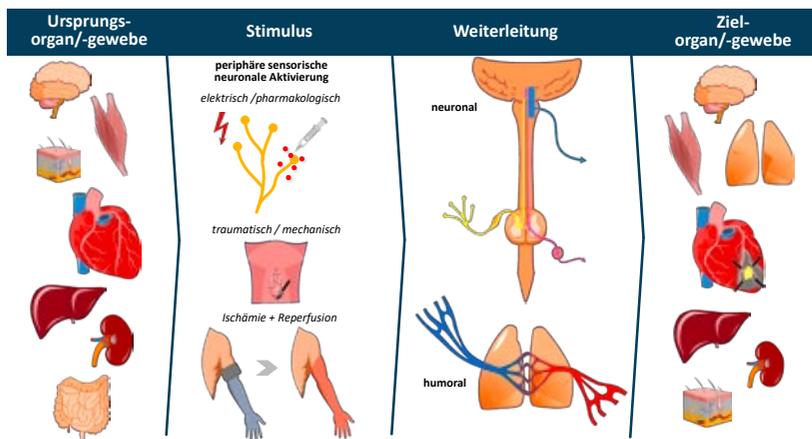


Abb. 2. Konditionierung auf Distanz – ein systemisches Phänomen: Zusammenfassung der neuronalen und humoralen Signalübertragung vom Ursprungsorgan/-gewebe, in dem der Reiz wirkt, hin zum Zielorgan, in dem der Schutz ausgelöst wird; modifiziert nach Kleinbongard et al. 2017.¹⁸

bei Patienten, die sich einer kardiovaskulären Operation unterzogen haben, berichteten eine Verringerung der Freisetzung des Biomarkers Troponin, was auf eine verminderte Schädigung des Herzens hinwies.^{19,20} Die nachfolgenden größeren Phase-III-Studien waren jedoch in Bezug auf die Troponin-Freisetzung und das klinische Ergebnis, die Prognose der Patienten, neutral.¹⁴ Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (ST-Segment-Hebungsinfarkt), die einer PCI unterzogen wurden, war der Herzinfarkt in einer ersten Studie (CONDI 1) bei Patienten mit RIC kleiner als ohne RIC.²¹ Die nachfolgenden Studien waren jedoch nicht eindeutig. Die größere ERIC-PPCI/CONDI 2-Studie war neutral.¹⁴ Es wird diskutiert, dass diese heterogenen Ergebnisse möglicherweise auf die verschiedenen und individuell sehr unterschiedlich ausgeprägten Komorbiditäten und Komedikationen der Patienten zurückzuführen sind. Während es im Experiment solide Hinweise für die Interaktion von RIC mit einzelnen Komorbiditäten und Komedikationen gibt, ist die klinische Evidenz aus retrospektiven Analysen der begrenzten Anzahl klinischer Daten weniger klar.^{22,23} Der beste Nachweis einer Interaktion liegt für Thrombozytenaggregationshemmer vor; diese können den Transfer der kardioprotektiven Faktoren vermindern und/oder sind per se kardioprotektiv und schränken damit möglicherweise das Potenzial für einen weiteren Schutz ein.²⁴ In diesem Kontext darf jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass ein optimaler Algorithmus für den konditionierenden Stimulus (Dauer und Anzahl der Ischämie-/Reperfusionenzyklen sowie deren zeitlicher Abstand

zur Indexischämie) bislang nicht stringent untersucht oder gar etabliert wurde. Klinische Studien oder Studien an Probanden zur Ermittlung eines optimalen Konditionierungsalgorithmus gibt es überhaupt nicht. In nur wenigen experimentellen Studien konnte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Konditionierungsreiz und der Größe der Infarktgröße festgestellt werden. Diese experimentellen Studien deuten darauf hin, dass das Ausmaß der kardioprotektiven Wirkung von RIC maßgeblich von der Gewebsmenge, die stimuliert wird, abhängt: im Experiment lässt sich die Infarktgröße durch RIC an zwei Extremitäten stärker reduzieren als durch RIC an einer Extremität.²⁵ In gewisser Weise bestätigen die Ergebnisse aus den klinischen Studien diese Dosis-Wirkungsbeziehung. Bei Patienten, die sich einem Mitralklappenersatz unterziehen mussten, zeigte die Kombination aus RIC an Arm und Bein eine stärkere kardioprotektive Wirkung als RIC an nur einem Arm.²⁶ Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ist eine ähnliche Tendenz zu erkennen. Die oben erwähnte ERIC-PPCI/CONDI-2-Studie,²⁷ die RIC am Oberarm durchgeführt hat, war neutral. Die RIC-STEMI-Studie hingegen,²⁸ bei der RIC am Oberschenkel durchgeführt wurde, erzielte eine mit RIC einhergehende verringerte Sterblichkeit und Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz.

Die Grundlagenforschung zur ischämischen Konditionierung auf Distanz und ihren Signalwegen hat bislang eine Fülle von grundlegenden Erkenntnissen hervorgebracht. Grundsätzlich erfolgt die Signalübertragung vom herzfernen Gewebe zum Herzen über Nervenbahnen (neuronal) und über das zirkulierende Blut (humoral) (Abb 2). Im Herzen werden dann durch verschiedene Signalmoleküle, Rezeptor-abhängig oder -unabhängig zytosolische Signalkaskaden aktiviert. Die verschiedenen Signalkaskaden können in drei Hauptkaskaden unterteilt werden, den sogenannten RISK-Signalweg (Reperfusion Injury Salvage Kinase Signalweg), den SAFE-Signalweg (Survivor Activating Factor Enhancement Signalweg) und einen Signalweg, der im Zentrum des Signalweges die Proteinkinasen C und G sowie Stickstoffmonoxid einschließt. Gemeinsam ist diesen Signalwegen, dass sie auf die Mitochondrien, die Kraftwerke der Zelle, einwirken und deren Funktion verändern (Abb 3).^{18,29} Trotz dieser grundsätzlichen Erkenntnisse und der vielen vorklinischen Studien, meist an Nagern, sind die Mechanismen und die Signalübertragung noch nicht vollständig verstanden. Wir versuchen, experimentelle Klein- und Großtiermodelle zu verwenden, die die Situation beim Menschen so gut wie möglich widerspiegeln, um letztlich die Reproduzierbarkeit und Übertragbarkeit der Kardioprotektion aus präklinischen Studien hin zu klinischen Studien zu verbessern.

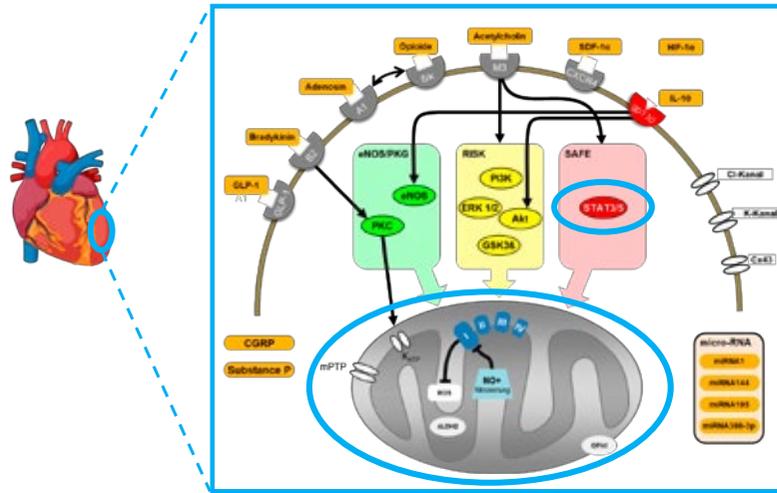


Abb. 3. Übersicht der myokardialen, kardioprotektiven Signaltransduktion: eNOS/PKG-Weg in grün, RISK-Weg in gelb und SAFE-Weg in rot. I,II,III, IV mitochondriale Atmungskettenkomplexe I,II,III, IV; δ/κ δ - und κ -Opioidrezeptoren; A1 Adenosinrezeptor A1; ALDH2 Aldehyddehydrogenase 2; Akt Protein-kinase B; B2 Bradykininrezeptor B2; CGRP Calcitonin Gene-Related Peptide; CX43 Connexin43; CXCR4 Chemokin-4-Rezeptor; eNOS endotheliale Stickoxid-Synthase; ERK 1/2 extrazellulär-regulierte Kinasen 1/2; GLP-1 glucagon-like peptide-1 und sein Rezeptor; gp130 Glykoprotein130; GSK3 β Glykogensynthase-Kinase β ; HIF-1a hypoxia-inducible factor-1a; IL-10 Interleukin-10; KATP ATP-abhängiger Kaliumkanal; M3 Muscarinrezeptor M3; miRNA microRNA; mPTP mitochondriale Permeabilitätsübergangspore; NO Stickstoffmonoxid; OPA1 dynaminähnliches 120 kDa-Protein; Pl3K Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase; PKC Proteinkinase C; PKG Proteinkinase G; RISK Reperfusion injury salvage kinases; ROS reactive oxygen species; SAFE survivor activating factor enhancement; SDF-1a stromal cell-derived factor-1a; STAT signal transducer and activator of transcription; in blau hervorgehoben die Signale, die im Großtiermodell Schwein oder im Menschen relevant zu sein scheinen; modifiziert nach Kleinbongard et al. 2017.¹⁸

Wir verwenden so oft wie möglich das Großtiermodell Schwein. Anders als bei Nagern sind Herzgröße, Herz- und Koronar Anatomie, und Hämodynamik denen des Menschen sehr ähnlich.³⁰ Und in der Tat scheint auch bei der Signaltransduktion der ischämischen Konditionierung eine größere Ähnlichkeit zwischen Schwein und Mensch vorzuliegen als zwischen Nagern und Mensch.¹⁸ Die mit dem Schutz assoziierten und zugrundeliegenden Signale im Myokard von Patienten mit akutem Myokardinfarkt zu analysieren, ist kaum möglich. In der Herzchirurgie besteht jedoch die Möglichkeit, menschliche Myokardproben zu erhalten, sofern eine ethische Genehmigung vorliegt und die Patienten ihr Einverständnis erklären. In linksventrikulären Biopsien von Patienten konnten wir keine der im Tiermodell identifizierten relevanten intrazellulären Signale bestätigen. Die Phosphorylierung und damit Aktivierung des

Signalproteins STAT5 (Signal Transducer and Activator of Transcription 5) konnte im humanen Myokard in einen Zusammenhang mit der herzfernen ischämischen Konditionierung gebracht werden.^{31,32} Bei Schweinen ist die Protein-Isoform STAT3 kausal an der Kardioprotektion durch ischämische Konditionierung beteiligt (Abb 3).³³⁻³⁵ Das Signalprotein STAT, weder STAT3 noch STAT5, scheint bei Nagern allerdings kaum für den Schutz durch ischämische Konditionierung relevant zu sein. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, experimentelle Modelle zu wählen, die die Situation im Menschen so gut wie möglich abbilden. Während Routine-Herzoperationen und ohne Risiko für die Patienten werden bei manchen Patienten Anhänge des rechten Herzvorhofs entnommen. Wir haben dieses humane Myokardgewebe verwendet, um funktionelle Parameter ex vivo zu identifizieren, die den RIC induzierten Schutz widerspiegeln. Im humanen Myokardgewebe des Herzvorhofs konnten wir neben der oben erwähnten Spezies-spezifischen myokardialen Signalübertragung auch die Mitochondrien als Endeffektoren kardioprotektiver Signaltransduktion identifizieren (Abb 4, links). Parallel zur verbesserten Mitochondrien-Funktion war ex vivo die kontraktile Funktion von isolierten kardialen Muskelbündeln verbessert (Abb 4, rechts).³⁶

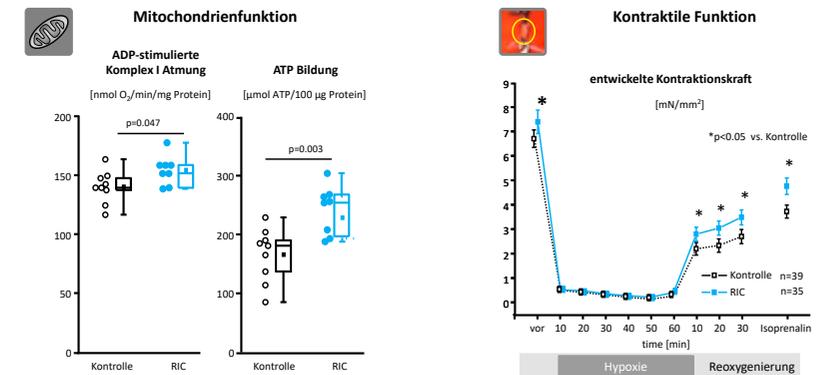


Abb. 4. Die ischämische Konditionierung auf Distanz geht auch im menschlichen Myokard mit einer verbesserten Mitochondrienfunktion und Kraftentwicklung von Herzmuskeltrabekel einher: Bei Patienten mit herzferner ischämischer Konditionierung (RIC, hellblaue Symbole) sind im Vergleich zu Patienten, die ein Kontroll-Manöver erhalten haben (weiße Symbole), die Funktion isolierter Mitochondrien (links) und Kraftentwicklung (rechts) rechtsatrialer Trabekel verbessert. Die Unterschiede zwischen RIC und Kontrolle wurden mit einem ungepaarten Student t-Test (links) oder mit einer 2-Wege (Gruppe, Zeit) ANOVA für wiederholte Messungen, gefolgt von einem Fisher-Test analysiert (rechts). * $P < 0,05$, RIC vs. Kontrolle; modifiziert nach Kleinbongard et al. 2018.³⁶

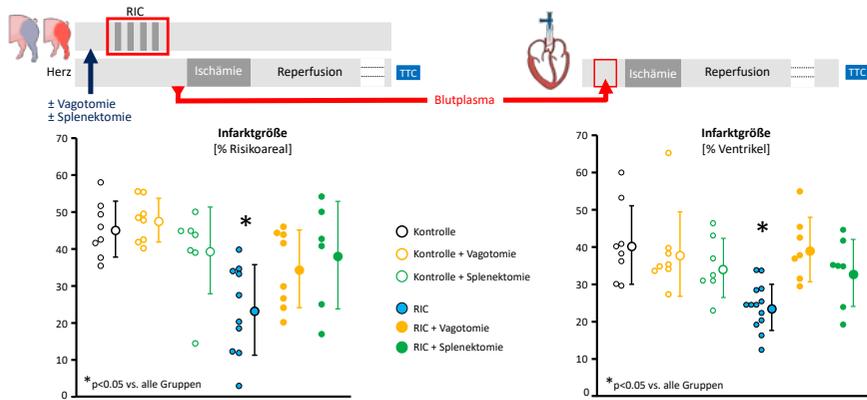


Abb. 5. Der Signaltransfer der ischämischen Konditionierung auf Distanz ist im Experiment von Vagus und Milz abhängig: Die herzferne ischämische Konditionierung (RIC, hellbau) reduziert die Infarktgröße im Schwein; Vagotomie (gelb) und Splenektomie (grün) heben den Effekt auf (links). Die Infusion von Schweineplasma, das nach RIC abgenommen wird, in ein isoliert perfundiertes Rattenherz reduziert dessen Infarktgröße (rechts). Dieser Schutz ist aufgehoben, wenn bei dem Schwein vor RIC eine Vagotomie oder Splenektomie durchgeführt wurde; die Unterschiede zwischen RIC und allen anderen dargestellten Gruppen wurden mit einer 1-Wege (Gruppe) ANOVA, gefolgt von einem Fisher-Test analysiert. * $p < 0,05$; modifiziert nach Lieder et al. 2018.³⁷

In Studien an Ratten und Schweinen haben wir mehr Details zur kardioprotektiven Signaltransduktion erhalten. Unter Beteiligung des Vagus werden in der Milz humorale kardioprotektive Faktoren freigesetzt, die an der Verringerung der Infarktgröße durch RIC beteiligt sind.³⁷ In Schweinen wurde die kardioprotektive Wirkung von RIC sowohl durch bilaterale zervikale Vagotomie als auch durch Milzentnahme, jeweils vor dem RIC Manöver, aufgehoben (Abb 5). Aus früheren Studien war bereits bekannt, dass eine humorale Übertragung der Kardioprotektion zwischen verschiedenen Spezies möglich ist, der im Schwein durch RIC induzierte Schutz kann auf ein isoliert perfundiertes Rattenherz übertragen werden.³⁸⁻⁴⁰ Diese humorale Signalübertragung war aufgehoben, wenn beim Schwein vor dem RIC Manöver eine Vagotomie oder Splenektomie durchgeführt wurde (Abb 5). Das Vagomimetikum Carbachol resultierte in der isoliert perfundierten Rattenmilz in einer Freisetzung von kardioprotektiven Faktoren. Somit scheint die Milz ein unverzichtbares Relaisorgan für die kardioprotektive Signaltransduktion von RIC zu sein.^{37,41} Vor kurzem ist es uns gelungen, diese Vagus-Milzachse auch beim Menschen zu bestätigen.⁴² Bekannt war, dass die nicht-invasive elektrische Stimulation des Ohrknorpels (auriculare Tragus Stimulation, ATS) bei Patienten mit Myokardinfarkt nicht nur die Infarktgröße reduziert, es

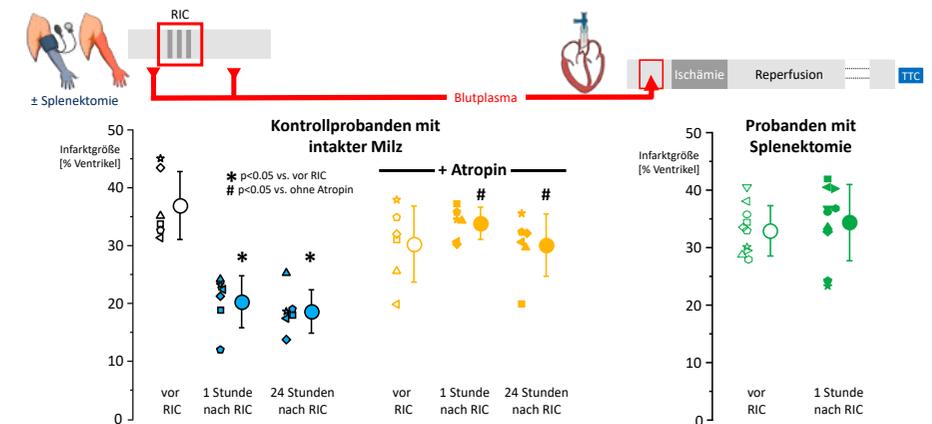


Abb. 6. Vagus und Milz spielen beim Menschen ebenfalls eine Schlüsselrolle für den Signaltransfer der ischämischen Konditionierung auf Distanz: Die Infusion von humanem Plasma, das nach RIC abgenommen wird, in ein isoliert perfundiertes Rattenherz reduziert dessen Infarktgröße (links). Dieser Schutz ist aufgehoben, wenn die Probanden vor RIC Atropin bekommen haben oder wenn RIC bei Probanden mit vorheriger Splenektomie durchgeführt wurde; die Unterschiede zwischen RIC und allen anderen dargestellten Gruppen wurden mit einer 2-Wege (Gruppe, Atropin) ANOVA, gefolgt von einem Fisher-Test analysiert. * $p < 0,05$; modifiziert nach Lieder et al. 2024.⁴²

In dem Kontext der von uns im Rahmen der Kardioprotektion identifizierten „Vagus-Milz Achse“ sind verschiedene Aspekte noch besonders spannend:⁴¹ 1) In der aus westlicher Perspektive sehr empirischen Traditionellen Chinesischen Medizin stehen Milz und Herz über Meridiane in enger Verbindung. 2) Die Entfernung der Milz steigerte bei Veteranen des Zweiten Weltkriegs die Sterblichkeit nach akutem Herzinfarkt – ebenfalls eine empirische Beobachtung.^{44,45} 3) Eine mechanistische Interaktion zwischen Milz und Herz wurde von Herman Rein und seinen Mitarbeitern schon vor fast 70 Jahren beschrieben. In einer Studie an Hunden mit Koronarokklusion konnte beispielsweise durch eine elektrische Stimulation der Milznerven die ventrikuläre Pumpfunktion des Herzens innerhalb weniger Minuten wiederhergestellt werden.⁴⁶ 4) Erst nach Jahrzehnten wurde der Rolle der Milz bei Myokardischämie erneut Aufmerksamkeit gewidmet: Peter Libby, Matthias Nahrendorf und Filip Swirski identifizierten die Milz als Reservoir für entzündliche Monozyten/Makrophagen,⁴⁷ und als solches spielt die Milz also auch eine zentrale Rolle bei der Entzündungsreaktion im Myokard nach einem Herzinfarkt.⁴⁸ Aktuell lässt sich somit festhalten, dass die Milz eine komplexe und sogar ambivalente Rolle beim akuten Myokardinfarkt zu spielen scheint. Allerdings sind viele Details noch nicht hinreichend erforscht.

– pharmakologische Interventionen

Pharmakologische Ansätze, bei denen Substanzen eingesetzt werden, die mit der Signaltransduktion der ischämischen Konditionierung in Zusammenhang stehen, wie z. B. Adenosin (als bekannter extrazellulärer kardioprotektiver Mediator) oder Cyclosporin (verbessert die Mitochondrienfunktion) haben, nach ersten vielversprechenderen Daten, nicht zu einer robusten Verringerung der Infarktgröße und einem besseren klinischen Ergebnis bei Patienten mit reperfundiertem akutem Myokardinfarkt geführt.¹²

Kürzlich wurde jedoch ein vielversprechender Ansatz der pharmakologisch induzierten Kardioprotektion vorgestellt. Schon lange ist das Konzept bekannt, dass eine pharmakologische Blockade der Beta-rezeptoren bei akutem Myokardinfarkt einen Herzschutz vermitteln kann. Konzeptionell wurde dies auf die β_1 -Rezeptor abhängige Verringerung der Herzfrequenz zurückgeführt; einzelne Betablocker scheinen jedoch nicht spezifisch für β_1 -Rezeptoren zu sein, somit werden kardioprotektive, nichtkanonische Wirkungen in Betracht gezogen (Abb 7).⁴⁹ Für den Betablocker Metoprolol wurde eine Reduktion der Interaktion von Neuro-

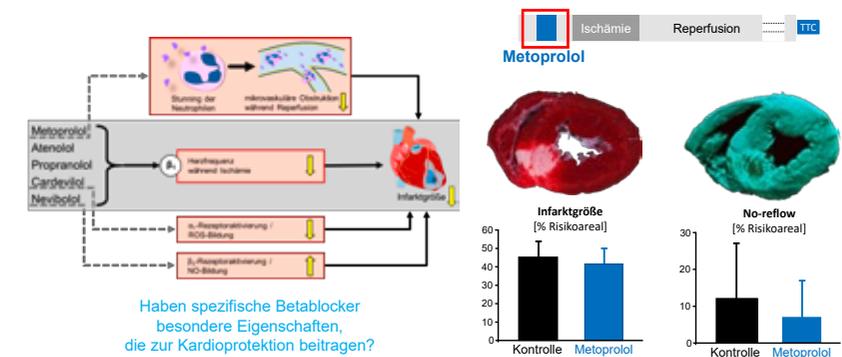


Abb. 7. Pharmakologische Kardioprotektion durch frühe Metoprololgabe? Schematische Darstellung links: Die Hauptwirkung von Betablockern ist der Antagonismus von Katecholaminen an Beta-1-Adrenozeptoren, die mit einer Senkung der Herzfrequenz und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs einhergehen. Spezifische Betablocker haben zusätzliche nicht-kanonische Eigenschaften, die zur Kardioprotektion beitragen können. Originaldaten rechts: Im Großtiermodell Schwein ist durch Metoprolol weder die Infarktgröße noch der mikrovaskuläre Schaden (no-reflow) reduziert; modifiziert nach Heusch&Kleinbongard 2020⁴⁹ und Kleinbongard et al. 2023⁵⁶.

philen und Blutplättchen beschrieben,⁵⁰ die dazu beitragen kann, dass nicht nur die Infarktgröße, sondern auch der mikrovaskuläre Schaden während eines akuten Myokardinfarkts begrenzt wird. Die koronare Mikrozirkulation stellt neben der Infarktgröße eine wichtige Zielstruktur für neue Therapieansätze dar.⁵¹ Die mikrovaskuläre Obstruktion nach akutem Myokardinfarkt bestimmt nämlich unabhängig von der Infarktgröße die Patientenprognose. Somit waren die ersten klinischen Daten aus der METOCARD-CNIC-Studie tatsächlich ermutigend: Metoprolol, wenn frühzeitig während akutem Myokardinfarkt gegeben, verringerte nicht nur die Infarktgröße, sondern auch die mikrovaskuläre Obstruktion.^{52,53} Auch die Prognose der Patienten, die Metoprolol zusätzlich zur Standardtherapie erhalten hatten, war deutlich verbessert.^{52,53} Die größere nachfolgende Studie, die EARLY-BAMI Studie, konnte diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigen.⁵⁴ Interessant ist, dass die Kardioprotektion durch Metoprolol nicht nur in klinischen Studien, sondern auch auf präklinischer Ebene nicht robust ist. Erste präklinischen Studien am Schwein wiesen eine deutliche Infarktgrößenreduktion durch Metoprolol nach.^{52,55} Wir konnten jedoch, ebenfalls am Schwein, keine kardioprotektive Wirkung von Metoprolol feststellen, weder die Infarktgröße noch der mikrovaskuläre Schaden waren verringert (Abb 7).⁵⁶ Die divergierenden Resultate auf präklinischer

Ebene lassen sich möglicherweise auf subtile Unterschieden zwischen den verwendeten Tiermodellen zurückführen. Aber genau diese Unterschiede reflektieren möglicherweise wesentlich besser die Realität in klinischen Studien und noch stärker die klinische Praxis. Mehr Heterogenität in der präklinischen Forschung scheint also die Robustheit der Ergebnisse zu verbessern. Bislang hat man präklinische Studien als grundsätzlich reduktionistisch und mechanistisch angesehen. Diese mechanistischen Studien haben sicherlich ihren Stellenwert, diese sollten jedoch ganz am Anfang der Analysen stehen. Bevor jedoch klinische Studien durchgeführt werden, sollten auch in präklinischer Forschung multizentrische Studien erfolgen, um initial motivierende Ergebnisse aus einzelnen Zentren unabhängig und damit deutlich robuster zu bestätigen.⁵⁷

1.3. Zusammenfassung und Perspektiven

Mit Ausnahme der raschen Reperfusion, die bis heute der Goldstandard jeder klinischen Infarkttherapie ist, ist bislang keiner der zunächst vielversprechenden präklinischen Ansätze zur Verringerung der Infarktgröße erfolgreich in die klinische Praxis umgesetzt worden. Es gibt sowohl zur mechanisch induzierte Kardioprotektion als auch zur pharmakologisch induzierten Kardioprotektion positive klinische Proof-of-Concept-Studien, die aber jeweils nicht in weiteren Studien bestätigt werden konnten.

In klinischen Studien versucht man die Hindernisse für die Umsetzung der Kardioprotektion zu umgehen, indem man sowohl den Stimulus versucht zu verstärken als auch die Patientenauswahl besser zu überdenken. Es gibt ein Zeitfenster, in dem Kardioprotektion nur wirksam sein kann. Bei einer kurzen Dauer vom Auftreten der Symptome bis zur Reperfusion ist kein zusätzlicher Schutz erforderlich, der Schaden ist klein. Bei einer zu langen Dauer des Koronarverschlusses ist kein Myokard mehr vorhanden, welches gerettet werden kann. Die genauen Grenzen des „mittleren“ Zeitfensters, in dem Kardioprotektion sinnvoll und möglich scheint, sind jedoch unklar. Die Patientenselektion ist somit wichtig; nur Patienten, die wirklich einen Schutz zusätzlich zur Reperfusion benötigen, werden in die momentan laufenden Studien zur Kardioprotektion aufgenommen. Aktuell laufen unterschiedliche klinische Studien: Studien an Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die aufgrund verzögerter und/oder unvollständiger Reperfusion oder aufgrund hämodynamischer Komplikationen zusätzliche kardioprotektive Maßnahmen benötigen (RIP-HIGH (NCT04844931); RIC-Afrika⁵⁸) sowie Studien an Patienten, die sich einem elektiven herzchirurgischen Eingriff unterziehen, bei denen

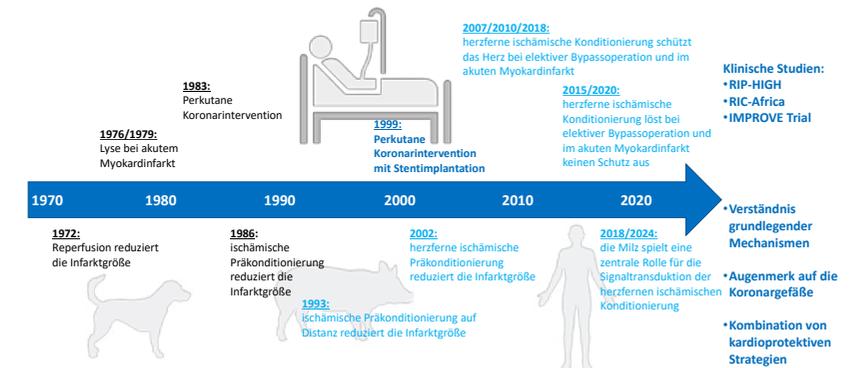


Abb. 8. Meilensteine der Kardioprotektion nach der Etablierung des heutigen Goldstandards in der Klinik: die perkutane Koronarintervention mit Stentimplantation; modifiziert nach Heusch, 2023.¹²

die kardioprotektive Stimulationsstärke durch mehrfach Wiederholungen des RIC Manövers erhöht wird (IMPROVE Trial).⁵⁹ Die Vagusstimulation, die beim Menschen durch ATS durchgeführt werden kann, verdient weitere Untersuchungen. Auf experimenteller Ebene sind wir noch weit davon entfernt, die grundlegenden Mechanismen der Kardioprotektion zu verstehen, auch hier sollten wir dem Schutz der Koronargefäße mehr Aufmerksamkeit schenken. Wir sollten versuchen, den oder die maximalen kardioprotektiven Stimuli zu identifizieren, um sie dann in die Klinik zu übertragen (Abb 8).

2. Regenerationsmechanismen im neonatalen und adulten Herzen

2.1 Regeneration des Herzens – weiterhin ein großes Thema in der Forschung

Die zugrundeliegende Idee der Regeneration des Herzens ist, terminal differenzierte Herzmuskelzellen wieder zur Zellteilung anzuregen, um das Narbengewebe durch Muskelzellen zu ersetzen und dadurch die Pumpfunktion des Herzens deutlich zu verbessern. Dieser experimentelle Ansatz wird auch als „endogener Repair“ bezeichnet.⁶⁰ Alternativ gibt es auch die Idee des exogenen Repair's, die darauf basiert, dass in das geschädigte Myokard (z.B. die Narbenregion nach Herzinfarkt) kontraktile (Herzmuskel-)Zellen transplantiert werden, um die Kontraktilität des Herzens wieder zu verbessern.⁶¹ Hierfür erscheinen kontraktile Zellen, die elektrisch mit dem nativen Herzgewebe via Connexine koppeln können, am besten geeignet.^{62,63} Insbesondere humane induzierte pluripotente Stammzellen (hiPSCs), die in Herzmuskelzellen ausdifferenziert werden

können, besitzen die hierfür erforderlichen zellbiologischen und physiologischen Eigenschaften.^{62,64-68} Es kommen unterschiedliche Ansätze in aktuellen klinischen Studien zum Einsatz, einerseits die Injektion von hiPSC-abgeleiteten Herzmuskelzellen, sowie auch die Transplantation von kleinen Gewebeschichten bzw. Gewebepflastern aus diesen Zellen⁶⁹⁻⁷¹ bei Patienten/-innen mit Herzinsuffizienz. Interessant wird es sein zu sehen, ob in diesen Studien Hinweise für eine aktive linksventrikuläre Funktionsverbesserung zu beobachten sind, insbesondere da bisher die elektrische Kopplung der multizellulären Transplantate mit dem nativen Myokard noch nicht eindeutig nachgewiesen ist.

2.2 Können Stammzellen und Vorläuferzellen aus dem Knochenmark in Herzmuskelzellen ausdifferenzieren, und folgt ein endogener Repair im adulten Säugetierherzen?

Über viele Jahre hinweg ein sehr kontrovers diskutiertes Thema: können hämatopoetische Stamm- und Progenitorzellen in funktionelle Herzmuskelzellen transdifferenzieren? Die zugrundeliegende zellbiologische Idee ist, dass die jeweilige Gewebeumgebung das Differenzierungspotential von Stammzellen determiniert und diese deshalb im Herzen nach einem Herzinfarkt funktionelle Herzmuskelzellen ausbilden können, wie in einer viel beachteten Arbeit aus dem Jahr 2001 behauptet wurde.⁷² Diese spannende Hypothese erschien auch für die klinische Behandlung des Herzinfarkts sehr praktikabel und vielversprechend; erste klinische Berichte und Studien erschienen bereits kurz nach Veröffentlichung der o.g. Arbeit, obwohl kein molekularer Mechanismus bekannt war.⁷³⁻⁷⁵ Die Arbeitsgruppe von S.E. Jacobsen vom Stammzellinstitut der Universität Lund in Schweden hat sich zusammen mit meiner Arbeitsgruppe dieser interessanten Fragestellung gewidmet. Die direkte Injektion von genetisch markierten Knochenmarkszellen in den akuten Myokardinfarkt von Mäusen zeigte, dass sich nur wenige Zellen in das geschädigte Myokardareal integrieren und sich offensichtlich keine neuen Herzmuskelzellen im Narbenbereich bildeten. Deshalb wurden als nächstes die Mäuse bestrahlt und das Knochenmark mit transgenem Knochenmark rekonstituiert. Alle Knochenmark-abgeleiteten Zellen waren in diesen Mäusen grün markiert, um beobachten zu können, ob nach einem Herzinfarkt grüne Herzmuskelzellen aus diesen Knochenmarkszellen entstehen. Nach Induktion eines experimentellen Herzinfarkts und Gabe eines Zytokincocktails zur Mobilisierung von Knochenmarkszellen wurden die Mäuse zwei bis vier Wochen später getötet und die Herzen

mit einer Vielzahl unterschiedlicher Methoden analysiert. Die Ergebnisse zeigten, dass das Infarktareal sowie die sogenannte „Übergangszone“ zum nativen Myokard von vielen runden, grün-fluoreszierenden Zellen besiedelt war. Immunhistochemische Färbungen belegten jedoch, dass die grün fluoreszierenden Zellen weiterhin ihren hämatopoietischen Zellcharakter beibehielten und weder in Herzmuskel- noch Gefäßzellen ausdifferenzierten (**Abb 9**); ganz selten wurde vereinzelt eine grüne Herzmuskelzelle beobachtet.⁷⁶ Wir führten deshalb diese Experimente auch mit zwei transgenen Mausmodellen durch und beobachteten, dass die wenigen grünen Herzmuskelzellen durch die Fusion einer Herzmuskel- mit einer Knochenmarkszelle entstanden. Diese sowie eine Vielzahl weiterer

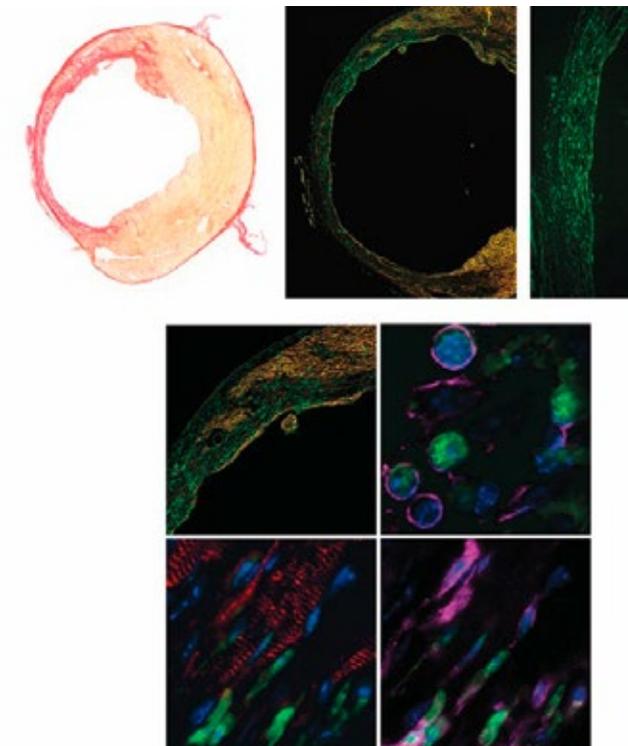


Abb. 9. Blutzellen transdifferenzieren im infarzierten Herz nicht in Herzmuskelzellen: Das Bild zeigt ein kryoinfarziertes Mauserz (Sirius-Rot-Färbung, oben, links), Zytokinstimulation führt zur Integration von EGFP+ Zellen in die Infarkt Narbe und die Übergangszone des Herzinfarkts (oben, Mitte und rechts). Immunhistochemische Färbung der Zellen zeigt, dass die EGFP+ Zellen im Herzen hämatopoietische Zellen (CD45+) bleiben, es wird keine Transdifferenzierung in Herzmuskelzellen beobachtet (alpha-actinin Färbung, rot, unten, links); aus Kolossov et al. 2006.⁷⁶

detaillierter Befunde belegten, dass hämatopoetische aus dem Knochenmark stammende Zellen nach einem Herzinfarkt das Infarktareal und daran angrenzende Bereiche zwar besiedeln, aber nicht in Herzmuskelzellen transdifferenzieren können.⁷⁷ Entsprechende Befunde wurden auch von amerikanischen Arbeitsgruppen veröffentlicht.^{78,79} Diese experimentellen Befunde untermauerten die Sicht, dass hämatopoetische Zellen in ihrer lineage bleiben und kein großes Differenzierungspotential haben.⁸⁰ Somit war die Kontroverse bzgl. der Plastizität adulter Stammzellen und ihres Potentials, in andere somatische Zellen transdifferenzieren zu können, weitgehend beigelegt. Trotzdem folgten eine Vielzahl von klinischen Studien zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts und weiterer kardialer Erkrankungen mit Hilfe der systemischen bzw. auch der lokalen (intrakoronaren) Gabe von autologen Knochenmarkszellen, obgleich das wissenschaftliche Verständnis der zugrundeliegenden biologischen Prozesse weiterhin relativ unbekannt war. Diese Studien ergaben teilweise widersprüchliche Ergebnisse, in vielen wurde eine gering ausgeprägte Funktionsverbesserung beobachtet.^{81,82} Wissenschaftliche Untersuchungen in der Folgezeit wiesen darauf hin, dass evtl. parakrine Faktoren, die von den Zellen im geschädigten Herz freigesetzt werden, eine moderate Verbesserung der Angiogenese und evtl. des Überlebens von Kardiomyozyten z.B. in der Randzone des Myokardinfarkts bewirken können. Trotzdem hat sich bis heute dieser zelluläre Therapieansatz nicht als Routinebehandlung im Falle von schweren kardialen Erkrankungen durchgesetzt, zumal die Applikationsform, der Zelltyp und die Zellzahl, die einmalige versus die mehrmalige Gabe etc. weiterhin nicht endgültig geklärt sind.⁸³⁻⁸⁶

Unsere Arbeitsgruppe hat sich in der Folgezeit für die Plastizität weiterer knochenmarksabgeleiteter Zellen interessiert. Wir haben dies getestet, indem wir in das infarzierte adulte Mausherz entweder Knochenmarkszellen oder aufgereinigte multipotente mesenchymale Stammzellen (MSCs) injiziert und das zelluläre Schicksal zu unterschiedlichen Zeiten nach der Zellinjektion mit einer Vielzahl unterschiedlicher Methoden analysiert haben. Das Interesse an MSCs war auch dadurch motiviert, dass bereits damals die intrakardiale Gabe dieser Zellen als therapeutischer Ansatz von Herzerkrankungen propagiert wurde; diese Idee und auch entsprechende klinische Studien werden bis heute verfolgt.^{87,88} Unsere Befunde ergaben keine Hinweise auf eine Transdifferenzierung der MSCs in Herzmuskel- und Gefäßzellen, ganz im Gegenteil konnte in den MSC-injizierten Mausherzen teilweise eine Knochenbildung beobachtet werden (**Abb 10**).⁸⁹

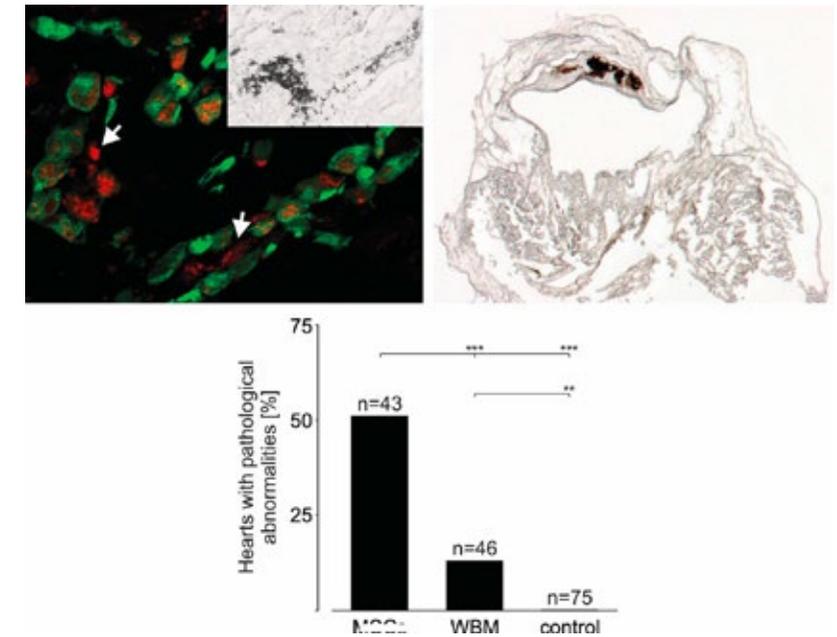


Abb. 10. MSC-abhängige Knochenbildung nach Injektion von Knochenmarkszellen in das kryoinfarzierte Mausherz: Osteocalcinfärbungen zeigen, dass die injizierten Knochenmarkszellen für die Knochenbildung im Infarktareal verantwortlich sind (oben, links); infarziertes Herz nach Injektion von Knochenmarkszellen und ausgedehnter Knochenbildung (van Kossa Färbung, oben, rechts). Die Statistik zeigt eine relativ häufige Knochenbildung im infarzierten Mausmyokard nach Injektion von MSCs oder Knochenmarkszellen (unten); aus Breitbach et al. 2007.⁸⁹

Diese Befunde waren sehr spannend, da sie zeigten, dass MSCs aus dem Knochenmark trotz einer neuen Umgebung im Herzen ihr natürliches mesenchymales Differenzierungspotential beibehalten, d.h. diese Befunde widersprechen der Annahme, dass das Differenzierungspotential von Stammzellen primär von der Gewebeumgebung determiniert wird.

Aufgrund der oben genannten Befunde haben sich viele Arbeitsgruppen gefragt, ob das adulte Herz in Säugetieren überhaupt regenerieren kann. In der Tat ist nach einem großen Herzinfarkt und schwerer Herzinsuffizienz die klinische Prognose schlecht, dies spricht gegen eine ausgeprägte Regenerationsfähigkeit terminal differenzierter Herzmuskelzellen. Dieser Frage hat sich die Arbeitsgruppe von J. Frisen am Karolinska Institut in Stockholm (Schweden) gewidmet; sie hat die C14-Datierungsmethode weiterentwickelt und eingesetzt, um aus Herzgewebe von verstorbenen Menschen Zellkerne aus Herzmuskelzellen zu gewinnen und

mit Hilfe der C14-Bestimmung das biologische Alter von Herzgewebe zu bestimmen.⁹⁰ Diese eleganten Analysen zeigten, dass die untersuchten Herzen jünger als das Alter der Verstorbenen waren; mit mathematischen Modellen ergab sich, dass sich im Laufe eines Lebens ca. 50% der gesamten Herzmuskelzellen in unserem Körper erneuern können, diese Neubildungsfrequenz ist höher in frühen Lebensjahren und nimmt danach dramatisch ab.^{91,92} Die zelluläre Quelle für postnatal neuentstehende Kardiomyozyten ist weiterhin unklar. Experimentelle Studien an Nagern und auch menschlichen Herzen postulierten, dass im Herzen c-kit- und/oder Sca1-positive Stammzellen vorliegen, die insbesondere nach Schädigung neue Herzmuskelzellen bilden können. Eine Vielzahl von Studien belegen unter Verwendung von anspruchsvollen transgenen Mausmodellen, dass weder c-kit-noch Sca1-positive Zellen im Herzen funktionelle Herzmuskelzellen nach kardialer Schädigung bilden können.⁹³⁻¹⁰⁰ Es ist also davon auszugehen, dass residente Kardiomyozyten und keine Stammzellen im Herzen der Ursprung für die neu entstehenden Herzmuskelzellen sind.¹⁰¹ Weitere Studien zeigten, dass insbesondere Endothelzellen und Fibroblasten im menschlichen Herz sich stark erneuern, während die Zahl an Herzmuskelzellen von Geburt an weitgehend konstant bleibt.¹⁰² Diese Befunde belegen, dass das erwachsene Herz des Säugetiers nicht regenerieren kann, und dass deshalb die Thematik des endogenen und exogenen Repair's von höchster Relevanz ist.

Aufgrund der oben genannten Befunde ist es überraschend, dass in vielen experimentellen Studien eine ausgeprägte Zellzyklusaktivität von Herzmuskelzellen im adulten Herz der Maus/der Ratte propagiert wird; dies scheint mit dem komplizierten Zellzyklus von Herzmuskelzellen in Zusammenhang zu stehen. Neben der klassischen Zellzyklusaktivität, die zur Zellteilung führt, weisen Herzmuskelzellen auch eine atypische Zellzyklusaktivität in Form einer azytokinetischen Mitose und einer Endoreduplikation auf.¹⁰³ Die erste besteht in einer Dopplung der Kerne, ohne dass das Zytosol sich teilt. In der Maus haben die Kardiomyozyten postnatal einen Zellkern, innerhalb von wenigen Tagen werden über 90% aller Herzmuskelzellen zweikernig. Das zweite Phänomen wird auch Polyploidie genannt, dies heißt eine Zunahme des DNA-Gehalts ohne Kern- und Zellteilung.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Beide Phänomene, die auch in Leberzellen vorkommen, führen dazu, dass klassische Zellzyklusmarker positiv sind, und von wissenschaftlichen Gruppen als Proliferation und/oder Zellteilung von Kardiomyozyten interpretiert wurden. Aufgrund dieser

unklaren Datenlage haben wir ein transgenes ES-Zell und Mausmodell etabliert, in dem ein Marker des kontraktiven Rings, eine Komponente der Zellzyklusmaschinerie, nämlich Anilin die Expression eines fluoreszenten Proteins (EGFP) treibt.¹⁰⁷ Die Idee dieses transgenen Mausmodells, in dem die Anilin-Expression von einem unspezifischen Promotor getrieben wird, bestand darin, dass die subzelluläre Lokalisation von EGFP die jeweilige Zellzyklusphase, inklusive der Zellteilung markieren kann. Darüber hinaus wird das Anilin-EGFP Protein durch einen spezifischen Komplex (CDH1-APC) im Proteasom abgebaut, so dass Zellen bei ihrem Wiedereintritt in den Zellzyklus, erneut den transgenen Marker exprimieren.¹⁰⁷ Unsere Ergebnisse in transgenen Mäusen zeigten, dass das embryonale Herz in der Tat eine hohe Zellteilungsaktivität in Herzmuskelzellen aufweist. Dies wurde mit Hilfe von Echtzeitaufnahmen und auch mit hochauflösenden mikroskopisch analysierten Herzschnitten belegt, in denen unterschiedliche EGFP-Anilinlokalisationen in Übereinstimmung mit Herzmuskelzellteilungen beobachtet wurden (**Abb 11**). Wir haben auch unter Verwendung dieses transgenen Modells das regenerative Potenzial in erwachsenen Mausherzen untersucht; hierfür wurden Herzinfarkte induziert und zu unterschiedlichen Zeiten danach die Anilin-EGFP Expression und Lokalisation im nativen Myokard, in der Übergangzone und auch im Infarktareal untersucht. Wir konnten ausschließlich in der Übergangzone zum Infarkt EGFP-positive Herzmuskelzellen detektieren, es konnten aber keine typischen Signale für die späten Phasen des Zellzyklus, d.h. für Zellteilung, beobachtet werden. Darüber hinaus wurde der DNA-Gehalt in den Zellkernen von EGFP-positiven Herzmuskelzellen quantifiziert; diese ergaben einen deutlich erhöhten Wert, in Einklang mit Polyploidie. Dieser Befund ist in Übereinstimmung mit früheren elektronenmikroskopischen Analysen menschlicher Herzen mit Myokardinfarkt; in diesen wurden im Bereich der Übergangzone zum Infarkt Herzmuskelzellen identifiziert, die typische morphologische Charakteristika für Polyploidie aufwiesen. Zusammenfassend ergaben unsere Untersuchungen am adulten, infarzierten Herzmuskelgewebe der Maus, dass Herzmuskelzellen präferenziell in der Übergangzone wieder in den Zellzyklus eintreten, aber keine neuen Herzmuskelzellen bilden, sondern ihren DNA-Gehalt erhöhen. Interessanterweise zeigten Untersuchungen in einem transgenen Zebrafischmodell, dass die Induktion von Polyploidie in Herzmuskelzellen die Regenerationsfähigkeit des Herzens nach Schädigung deutlich reduziert.¹⁰⁸

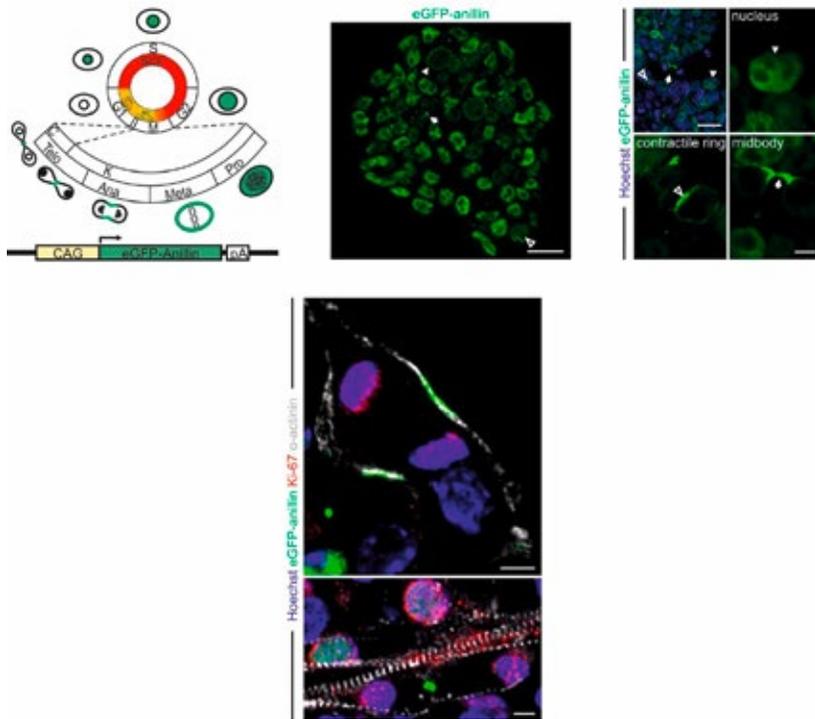


Abb. 11. Transgenes Model zum Zellzyklusmonitoring: Schema des transgenen Konstrukts und der verschiedenen subzellulären Positionen des EGFP als transgener Marker; dieser ermöglicht die Identifizierung von unterschiedlichen Zellzyklusstadien (li, oben): Pluripotente Zellen der Maus; alle Zellen proliferieren und zeigen unterschiedliche EGFP Lokalisationssignale und verschiedene Zellzyklusstadien (oben, Mitte und rechts). Proliferierende Herzmuskelzellen; dies wird ersichtlich anhand der EGFP-Lokalisation im kontraktilem Ring und im Mittelkörper, die Querstreifung von Herzmuskelzellen wird durch alpha-actinin Färbung markiert, die Proliferation durch Kernfärbung mit dem Marker Ki-67; aus Hesse et al. 2012.¹⁰⁷

3. Endogener Repair im neonatalen Mauserz und die zugrundeliegenden Mechanismen

Da das adulte Mauserz, wie oben erläutert, kein geeignetes Modell zur Untersuchung kardialer Regenerationsmechanismen nach Schädigung darstellt, haben wir uns als nächstes dem neonatalen Schädigungsmodell in der Maus gewidmet. In Analogie zum Zebrafischherz,¹⁰⁹ in dem eine komplette Herzregeneration nach Teilresektion beschrieben ist, wurden vor wenigen Jahren verschiedene kardiale Schädigungsmodelle in der neonatalen Maus etabliert.¹¹⁰ Diese beruhen ähnlich dem Zebrafisch entweder auf einer partiellen Herzspitzenresektion,¹¹¹ einem Kryoinfarkt⁹⁴ oder der Ligation des linken descendierenden Asts der Koronararterie.¹¹² Diese Schädigungsmodelle haben Vor- und Nachteile, häufig eine relativ

hohe Sterblichkeitsrate, einen unterschiedlichen Grad an kardialer Regeneration,¹¹³ und sind technisch sehr anspruchsvoll, was die korrekte Durchführung, Vergleichbarkeit und die Interpretation der Befunde deutlich erschwert. Allen Schädigungsmodellen gemein ist die Annahme, dass die Regeneration des neonatalen Herzens auf der Teilung residenter Herzmuskelzellen beruht, aber diese bereits kurz nach der Geburt (nach Tag 7) endet. Nach Herzschädigung zu diesem Zeitpunkt wird Narbenbildung, kompensatorische Hypertrophie des Restmyokards und pathologisches Remodeling des Herzens beobachtet.

Unsere Arbeitsgruppe stellte sich die Frage, ob die Zellteilung von Herzmuskelzellen eindeutig von den bereits oben genannten atypischen Zellzyklusaktivitäten unterschieden werden kann. Hierfür haben wir hochauflösende Zweiphotonenmikroskopie an postnatalen atrialen und ventrikulären Herzschnitten verschiedenen Alters von doppelt transgenen Mauserzen durchgeführt; neben Anilin-EGFP sind die Herzmuskelzellen durch die Expression des fluoreszierenden Markers mCherry im Zellkern markiert.¹¹⁴ Diese Untersuchungen zeigten, dass der EGFP-markierte kontraktile Ring sowie die neu entstehenden Zellkerne sehr unterschiedlich zwischen einer sich teilenden Herzmuskelzelle und einer Zelle, in der sich nur der Zellkern verdoppelt, positioniert sind. Das doppelt transgene Model ermöglicht es uns, mit Hilfe dieser Parameter eindeutig die kardiale Zellteilung von der atypischen kardialen Zellzyklusaktivität zu unterscheiden. Dies ist wichtig, da wir festgestellt haben, dass klassische „Zellteilungsmarker“, nämlich pHH3 sowie Aurora B Kinase, auch im Falle einer azytokinetischen Mitose Herzmuskelzellen markieren.¹¹⁵ Diese Befunde dokumentieren, wie schwierig es ist, die Zellteilung von Kardiomyozyten eindeutig nachzuweisen, und erklären auch die Diskrepanz bzgl. der Proliferation und Regeneration von Herzmuskelzellen im neonatalen und adulten Herzen zwischen den verschiedenen experimentellen Untersuchungen.

Wie bereits erwähnt, haben auch die aktuellen neonatalen Schädigungsmodelle in der Maus einige technische Nachteile: Zwar hat sich die Ligation der descendierenden linken Koronararterie (LAD) als Modell durchgesetzt, aber auch dieser Ansatz hat eine Reihe technischer Einschränkungen. Die Ligation der LAD ist technisch sehr anspruchsvoll, so dass dieses Verfahren wenigen Labors mit Expertise in mikrochirurgischen Verfahren vorbehalten ist. Ferner sind die Läsionen relativ klein und aufgrund der anatomischen Variabilität der Anlage der Koronargefäße nicht gut reproduzierbar. Darüber hinaus sollte innerhalb der

ersten 24 Stunden nach der Operation eine Echokardiographie durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass eine Herzschädigung erfolgt ist, da die Ligatur abrutschen kann.¹¹⁶ Aufgrund dieser biologischen und technischen Einschränkungen des LAD-Modells haben wir ein alternatives, technisch weniger anspruchsvolles und gut reproduzierbares kardiales ischämisches Schädigungsmodell in der neugeborenen Maus etabliert. Bei diesem Modell wird die Wurzel der linken Koronararterie komplett verödet, die Schädigung kann anhand der Farbänderung des Myokards umgehend objektiviert werden. Dieses Verfahren ist technisch relativ einfach, da das Gefäß gut sichtbar ist und keine Ligatur des Gefäßes mit einem Faden erforderlich ist; deshalb kann dieses Modell auch in weniger erfahrenen Labors durchgeführt werden. Die resultierende Herzschädigung ist in 1 und 3 Tage alten Mäusen sehr groß, ca. 40% des linken Ventrikels sind initial betroffen. Interessanterweise kommt es in den 1 Tag alten Mäusen initial zu einer ausgeprägten Herzinsuffizienz, innerhalb von ca. 5 Tagen erfolgt echokardiographisch jedoch eine deutliche Funktionsverbesserung, die mit einer weitgehenden Regeneration der Herzmuskulatur einhergeht. Drei Monate nach der Läsion konnte nur noch eine ganz kleine fibrotische Narbe im linken Ventrikel dieser Mäuse gefunden werden, d.h. die kardiale Regeneration und/oder das kompensatorische Wachstum des Herzens ermöglichen eine nahezu komplette Wiederherstellung des schwer geschädigten Organs. Ganz anders verhalten sich die infarzierten 3 Tage alten Mäuse, zwar ist die initiale Schädigung ähnlich den 1 Tag alten Mäusen, in der Folgezeit vergrößert sich die Schädigung aber und es kommt zu einer ausgeprägten Herzinsuffizienz, weshalb ein Großteil der Tiere ca. eine Woche nach Schädigung getötet werden musste. Umfangreiche zellbiologische Analysen unter Verwendung verschiedener Zellzyklusmarker sowie des transgenen EGFP-Anilin Mausmodells zeigten, dass es in den P1-Mäusen zu einer starken Erhöhung der Zellzyklusaktivität und Zellteilung von Herzmuskelzellen kommt; dies ist in den 3 Tag alten Mäusen sehr viel geringer ausgeprägt. Interessanterweise ist in den 1 Tag alten Mäusen auch eine beschleunigte Zweikernigkeit der Herzmuskelzellen zu beobachten (Abb 12).¹¹⁶ Damit belegen unsere Befunde, dass beide Prozesse, nämlich die beschleunigte Zellteilung und Zweikernigkeit von Herzmuskelzellen für die kardiale Regeneration nach neonataler Herzschädigung eine wichtige Rolle spielen und adressieren damit eine lang bestehende Kontroverse im Feld, da entweder beschleunigte Zellteilung oder Zweikernigkeit von Herzmuskelzellen als Mechanismus der kardialen Regeneration vorgeschlagen wurden.^{110,117-119} Ein besonders

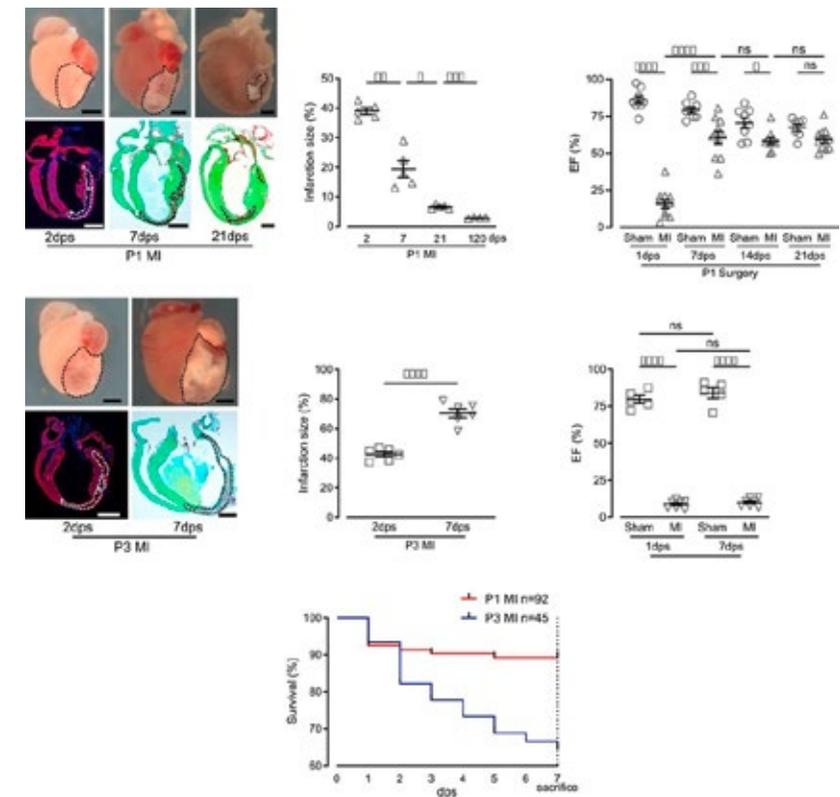


Abb. 12. Herzregeneration nach Kauterisation des Truncus der linken Koronararterie im neonatalen Herzen: In Mäusen, die am Tag 1 nach der Geburt infarziert werden, ist morphologisch (oben links und Mitte) und echokardiographisch (oben, rechts) eine schnelle Regeneration mit weitgehender Normalisierung der Herzfunktion zu beobachten. In Mäusen, die am Tag 3 nach Geburt infarziert werden, ist die initiale Schädigung gleich groß wie an P1, in den Folgetagen nimmt die Infarktgröße zu, und es ist keine Funktionsverbesserung zu beobachten (Mitte). Die ausgeprägte Herzinsuffizienz resultiert in einer hohen Sterblichkeit der P3 Tiere innerhalb einer Woche nach der Operation; aus Hu et al. 2024.¹¹⁶

spannender Befund war, dass im nicht geschädigten rechten Ventrikel eine ausgeprägte adaptative Antwort zu beobachten war, nämlich eine vermehrte Zellteilung und beschleunigte Zweikernigkeit von Herzmuskelzellen sowie eine verstärkte Neubildung von Gefäßen. Hochauflösende funktionelle echokardiographische Analysen wiesen darauf hin, dass der Funktionserhalt des rechten Ventrikels für die Regeneration des neonatalen Herzens besonders wichtig ist. In den 3 Tag alten Mäusen war dies nicht der Fall, es kam dort innerhalb weniger Tage zu einer globalen Herzinsuffizienz, von der sich die Mäuse nicht erholten.¹¹⁶ In unserer

Arbeitsgruppe erfolgen zurzeit weitere Untersuchungen, um Mechanismen und insbesondere Signale zu identifizieren, die für die Regeneration neonataler Herzmuskelzellen verantwortlich sind. Diese Untersuchungen sind sehr spannend, da die Identifikation solcher Mechanismen im adulten Mausherz zu testen sind und langfristig auch von translationaler Relevanz für das menschliche Herz sein könnten. Eine der großen Herausforderungen wird es aber sein, postnatale Signalwege, die die Zellzyklusaktivität und Zellteilung von Kardiomyozyten induzieren können, gezielt abzuschalten. Die experimentelle Manipulation des sogenannten Hippo-Signalwegs deutet z.B. darauf hin, dass eine kontinuierliche Aktivierung solcher Signalwege zu einer pathologischen Vergrößerung des Myokards mit Hypertrophie und/oder Herzrhythmusstörungen führen kann. Das heißt, nicht nur Identifikation geeigneter Signalwege, aber auch die gezielte Gentherapie im Herzmuskel sowie das gezielte Abschalten erscheinen sehr wichtige experimentelle Maßnahmen, um gezielt therapeutisch intervenieren zu können.^{120,121}

4. Zusammenfassung und Perspektiven

Zusammenfassend kann für den endogenen Repair im adulten Herzen festgestellt werden, dass hämatopoietische Stamm- und Progenitorzellen nicht in Herzmuskel- und Endothelzellen transdifferenzieren. Unsere Studien mit MSCs belegen ferner, dass das Differenzierungsverhalten dieser multipotenten Stammzellen durch eine andere Zell- und Organumgebung nicht beeinflusst wird. Dies bedeutet, dass die Plastizität adulter Stammzellen eingeschränkt ist. Analysen mit einem transgenen Mausmodell weisen ferner nach, dass eine Schädigung im adulten Mausherz keine erhöhte Zellteilung von Herzmuskelzellen bewirkt, d.h. das regenerative Potential von adulten Herzmuskelzellen ist gering. Im Gegensatz dazu kann das neonatale Herz in einem sehr kurzen postnatalen Fenster nach Schädigung regenerieren, dies ist auf eine erhöhte Zellteilung residenter Kardiomyozyten, auf eine beschleunigte Zweikernigkeit dieser Zellen sowie Angiogenese zurückzuführen. Wir konnten diese Befunde mit Hilfe eines neuen kardialen Schädigungsmodells und transgener Mausmodelle erheben. Die atypische Zellzyklusaktivität von Herzmuskelzellen erschwert die Unterscheidung zwischen Zellteilung und inkompletter Zellzyklusaktivität und erklärt zum Teil die stark divergierenden Befunde bzgl. kardialer postnataler und adulter Regeneration. In unserem neuen postnatalen Schädigungsmodell wurde die wichtige Rolle adaptativer Mechanismen im nicht geschädigten rechten

Ventrikel offensichtlich; dies deutet darauf hin, dass beide Herzkammern eine ausgeprägte Plastizität besitzen. Wir haben einen prompten Anstieg des pulmonalen Drucks nach Kauterisierung der linken Koronararterie beobachtet und vermuten deshalb mechanische Signale, die die Antwort des rechten Ventrikels bewirken. Wir versuchen zurzeit entsprechende mechanobiologische Signale zu identifizieren, die in den Herzmuskelzellen den Zellzyklus und die Zellteilung induzieren können. Langfristig hoffen wir neue Mechanismen des endogenen kardialen Repair's zu identifizieren, die auch die Zellzyklusaktivität und die Regenerationsfähigkeit adulter Herzmuskelzellen stimulieren können.

Referenzen

1. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, James S, Kellerth T, Lindahl B, Ravn-Fischer A, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J.* 2017;38:3056-3065. doi: 10.1093/eurheartj/ehx515
2. Blöndal M, Ainla T, Eha J, Löiveke P, Marandi T, Saar A, Veldre G, Edfors R, Lewinter C, Jernberg T, et al. Comparison of management and outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction patients in Estonia, Hungary, Norway, and Sweden according to national ongoing registries. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2022;8:307-314. doi: 10.1093/ehjqcc/qcaa098
3. Heusch G, Gersh BJ. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge. *Eur Heart J.* 2017;38:774-784. doi: 10.1093/eurheartj/ehw224
4. Heusch G. Myocardial ischemia/reperfusion: Translational pathophysiology of ischemic heart disease. *MED.* 2024;5:10-31. doi: 10.1016/j.medj.2023.12.007
5. Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman EM, Maehara A, Eitel I, Granger CB, Jenkins PL, et al. Relationship between infarct size and outcomes following primary PCI: Patient-level analysis from 10 randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1674-1683. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.069
6. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs. duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation.* 1977;56:786-794. doi: 10.1161/01.CIR.56.5.786
7. Ginks WR, Sybers HD, Maroko PR, Covell JW, Sobel BE, Ross Jr. J. Coronary artery reperfusion. II. Reduction of myocardial infarct size at 1 week after the coronary occlusion. *J Clin Invest.* 1972;51:2717-2723. doi: 10.1172/JCI107091
8. Maroko PR, Libby P, Ginks WR, Bloor CM, Shell WE, Sobel BE, Ross Jr. J. Coronary artery reperfusion. I. Early effects on local myocardial function and the extent of myocardial necrosis. *J Clin Invest.* 1972;51:2710-2716. doi: 10.1172/JCI107090
9. Chazov EI, Matveeva LS, Mazaev AV, Sargin KE, Sadovskaia GV, Ruda MI. Intracoronary administration of fibrinolytic in acute myocardial infarct. *Ter Arkh.* 1976;48:8-19.
10. Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Wiegand V, Kosterling H, Oster H, Leitz K. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol.* 1979;2:354-363. doi: 10.1002/clc.4960020507
11. (GISSI) Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico. Effectiveness

of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction *Lancet*. 1986;1:397-402.

12. Heusch G. Cardioprotection and its translation: A need for new paradigms? Or for new pragmatism? An opinionated retro- and perspective. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2023. doi: 10.1177/10742484231179613
13. Bøtker HE, Hausenloy D, Andreadou I, Antonucci S, Boengler K, Davidson SM, Deshwal S, Devaux Y, Di Lisa F, Di Sante M, et al. Practical guidelines for rigor and reproducibility in preclinical and clinical studies on cardioprotection. *Basic Res Cardiol*. 2018;113:39. doi: 10.1007/s00395-018-0696-8
14. Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:773-789. doi: 10.1038/s41569-020-0403-y
15. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74:1124-1136. doi: 10.1161/01.CIR.74.5.1124
16. Downey JM. The role of kinases in ischemic preconditioning. *J Mol Cell Cardiol*. 1997;29:A4.
17. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res*. 2015;116:674-699. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305348
18. Kleinbongard P, Skyschally A, Heusch G. Cardioprotection by remote ischemic conditioning and its signal transduction. *Pflügers Arch - Eur J Physiol*. 2017;469:159-181. doi: 10.1007/s00424-016-1922-6
19. Thielmann M, Kottenberg E, Boengler K, Raffelsieper C, Neuhäuser M, Peters J, Jakob H, Heusch G. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial injury after coronary artery bypass surgery with crystalloid cardioplegic arrest. *Basic Res Cardiol*. 2010;105:657-664. doi: 10.1007/s00395-010-0104-5
20. Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, Wendt D, Gedik N, Pasa S, Price V, Tsagakis K, Neuhäuser M, Peters J, et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2013;382:597-604. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61450-6
21. Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Böttcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, Munk K, Andersen NH, Hansen TM, Trautner S, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*. 2010;375:727-734. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62001-8
22. Kleinbongard P, Bøtker HE, Ovize M, Hausenloy DJ, Heusch G. Co-morbidities and co-medications as confounders of cardioprotection - does it matter in the clinical setting? *Br J Pharmacol*. 2020;177:5252-5269. doi: 10.1111/bph.14839
23. Ferdinandy P, Andreadou I, Baxter GF, Bøtker HE, Davidson SM, Dobrev D, Gersh BJ, Heusch G, Lecour S, Ruiz-Meana M, et al. Interaction of cardiovascular nonmodifiable risk factors, comorbidities and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by pharmacological treatments and ischemic conditioning. *Pharmacol Rev*. 2023;75:159-216. doi: 10.1124/pharmrev.121.000348
24. Lieder HR, Tsoumani M, Andreadou I, Schrör K, Heusch G, Kleinbongard P. Platelet-mediated transfer of cardioprotection by remote ischemic conditioning and its abrogation by aspirin, but not by ticagrelor. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2023; 37:865-876 doi: 10.1007/s10557-022-07345-9
25. Lieder HR, Irmert A, Kamler M, Heusch G, Kleinbongard P. Sex is no determinant of cardioprotection by ischemic preconditioning in rats, but ischemic/reperfused tissue mass is for remote ischemic preconditioning. *Physiol Rep*. 2019;7:e14146. doi: 10.14814/phy2.14146
26. Wu Q, Gui P, Wu J, Ding D, Purusram G, Dong N, Yao S. Effect of limb ischemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing mitral valve replacement surgery. A randomized controlled trial. *Circ J*. 2011;75:1885-1889. doi: 10.1253/circj.CJ-10-1130
27. Hausenloy DJ, Kharbanda RK, Møller UK, Ramlall M, Aarøe J, Butler R, Bulluck H, Clayton T, Dana A, Dodd M, et al. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients

with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394:1415-1424. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32039-2

28. Gaspar A, Lourenço AP, Álvares Pereira M, Azevedo P, Roncon-Albuquerque Jr R, Marques J, Leite-Moreira AF. Randomized controlled trial of remote ischemic conditioning in ST-elevation myocardial infarction as adjuvant to primary angioplasty (RIC-STEMI). *Basic Res Cardiol*. 2018;113:14. doi: 10.1007/s00395-018-0672-3.
29. Boengler K, Eickelmann C, Kleinbongard P. Mitochondrial kinase signaling for cardioprotection. *Int J Mol Sci*. 2024;25:4491. doi: 10.3390/ijms25084491
30. Heusch G, Skyschally A, Schulz R. The in-situ pig heart with regional ischemia/reperfusion - ready for translation. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50:951-963. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.02.016
31. Heusch G, Musiolik J, Kottenberg E, Peters J, Jakob H, Thielmann M. STAT5 activation and cardioprotection by remote ischemic preconditioning in humans. *Circ Res*. 2012;110:111-115. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.259556
32. Gedik N, Krüger M, Thielmann M, Kottenberg E, Skyschally A, Frey UH, Cario E, Peters J, Jakob H, Heusch G, et al. Proteomics/phosphoproteomics of left ventricular biopsies from patients with surgical coronary revascularization and pigs with coronary occlusion/reperfusion: remote ischemic preconditioning. *Sci Rep*. 2017;7:7629. doi: 10.1038/s41598-017-07883-5
33. Skyschally A, Gent S, Amanakis G, Schulte C, Kleinbongard P, Heusch G. Across-species transfer of protection by remote ischemic preconditioning with species-specific myocardial signal transduction by reperfusion injury salvage kinase and survival activating factor enhancement pathways. *Circ Res*. 2015;117:279-288. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.306878
34. Kleinbongard P, Skyschally A, Gent S, Pesch M, Heusch G. STAT3 as a common signal of ischemic conditioning: a lesson on "rigor and reproducibility" in preclinical studies on cardioprotection. *Basic Res Cardiol*. 2018;113:3. doi: 10.1007/s00395-017-0660-z
35. Kleinbongard P. Perspective: mitochondrial STAT3 in cardioprotection. *Basic Res Cardiol*. 2023;118:32. doi: 10.1007/s00395-023-01003-3
36. Kleinbongard P, Gedik N, Kirca M, Stoian L, Frey U, Zandi A, Thielmann M, Jakob H, Peters J, Kamler M, et al. Mitochondrial and contractile function of human right atrial tissue in response to remote ischemic conditioning. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009540. doi: 10.1161/JAHA.118.009540
37. Lieder HR, Kleinbongard P, Skyschally A, Hagelschuer H, Chilian WM, Heusch G. Vago-splenic axis in signal transduction of remote ischemic preconditioning in pigs and rats. *Circ Res*. 2018;123:1152-1163. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313859
38. Skyschally A, Kleinbongard P, Lieder HR, Gedik N, Stoian L, Amanakis G, Elbers E, Heusch G. Humoral transfer and intra-myocardial signal transduction of protection by remote ischemic preconditioning in pigs, rats, and mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315:H159-H172. doi: 10.1152/ajpheart.00152.2018
39. Lieder HR, Skyschally A, Heusch G, Kleinbongard P. Plasma from remotely conditioned pigs reduces infarct size when given before or after ischemia to isolated perfused rat hearts. *Pflügers Arch - Eur J Physiol*. 2019;471:1371-1379. doi: 10.1007/s00424-019-02314-y
40. Lieder HR, Skyschally A, Sturek M, Heusch G, Kleinbongard P. Remote ischemic conditioning in Ossabaw minipigs induces the release of humoral cardioprotective triggers, but the myocardium does not respond with reduced infarct size. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022;323:H1365-H1375. doi: 10.1152/ajpheart.00580.2022
41. Heusch G. The spleen in myocardial infarction. *Circ Res*. 2019;124:26-28. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314331
42. Lieder H, Paket U, Skyschally A, Rink AD, Baars T, Neuhäuser M, Kleinbongard P, Heusch G. Vago-splenic signal transduction of cardioprotection in humans. *Eur Heart J*. 2024;45:3164-3177
43. Yu L, Huang B, Po SS, Tan T, Wang M, Zhou L, Meng G, Yuan S, Zhou X, Li X, et al. Low-level tragus stimulation for the treatment of ischemia and reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: A proof-of-concept study. *JACC Cardiovasc Interv*.

- 2017;10:1511-1520. doi: 10.1016/j.jcin.2017.04.036
44. Robinette CD, Fraumeni JF, Jr. Splenectomy and subsequent mortality in veterans of the 1939-45 war. *Lancet*. 1977;2:127-129. doi: 10.1016/s0140-6736(77)90132-5
45. Rein H. The role of the spleen and liver in coronary or hypoxic myocardial insufficiency. *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*. 1951;253:435-458. doi: 10.1007/BF00370032
46. Rein H. Über ein Regulationssystem "Milz-Leber" für den oxydativen Stoffwechsel der Körpergewebe und besonders des Herzens. *Naturwissenschaften*. 1949;36:260-268.
47. Swirski FK, Nahrendorf M, Etzrodt M, Wildgruber M, Cortez-Retamozo V, Panizzi P, Figueiredo JL, Kohler RH, Chudnovskiy A, Waterman P, et al. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science*. 2009;325:612-616. doi: 10.1126/science.1175202
48. Emami H, Singh P, MacNabb M, Vucic E, Lavender Z, Rudd JH, Fayad ZA, Lehrer-Graiwer J, Korsgren M, Figueroa AL, et al. Splenic metabolic activity predicts risk of future cardiovascular events: Demonstration of a cardioplenic axis in humans. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:121-130. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.10.009
49. Heusch G, Kleinbongard P. Is metoprolol more cardioprotective than other beta-blockers? *Eur Heart J*. 2020;41:4441-4443. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa764
50. Garcia-Prieto J, Villena-Gutierrez R, Gomez M, Bernardo E, Pun-Garcia A, Garcia-Lunar I, Crainiciuc G, Fernandez-Jimenez R, Sreeramkumar V, Bourio-Martinez R, et al. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size. *Nat Commun*. 2017;8:14780. doi: 10.1038/ncomms14780
51. Heusch G. Coronary microvascular obstruction: the new frontier in cardioprotection. *Basic Res Cardiol*. 2019;114:45. doi: 10.1007/s00395-019-0756-8
52. Ibanez B, Prat-Gonzalez S, Speidl WS, Vilahur G, Pinero A, Cimmino G, Garcia MJ, Fuster V, Sanz J, Badimon JJ. Early metoprolol administration before coronary reperfusion results in increased myocardial salvage: analysis of ischemic myocardium at risk using cardiac magnetic resonance. *Circulation*. 2007;115:2909-2916. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.679639.
53. Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V, Pizarro G, Fernandez-Friera L, Mateos A, Fernandez-Ortiz A, Garcia-Ruiz JM, Garcia-Alvarez A, Iniguez A, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: The effect of metoprolol in cardioprotection during an acute myocardial infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation*. 2013;128:1495-1503. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003653
54. Roolvink V, Ibanez B, Ottervanger JP, Pizarro G, van Royen N, Mateos A, Dambrink JHE, Escalera N, Lipsic E, Albarran A, et al. Early administration of intravenous beta blockers in patients with ST-elevation myocardial infarction before primary PCI. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2705-2715. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.522
55. Lobo-Gonzalez M, Galan-Arriola C, Rossello X, Gonzalez-Del-Hoyo M, Vilchez JP, Higuero-Verdejo MI, Garcia-Ruiz JM, Lopez-Martin GJ, Sanchez-Gonzalez J, Oliver E, et al. Metoprolol blunts the time-dependent progression of infarct size. *Basic Res Cardiol*. 2020;115:55. doi: 10.1007/s00395-020-0812-4
56. Kleinbongard P, Lieder H, Skyschally A, Heusch G. No robust reduction of infarct size and no-reflow by metoprolol pretreatment in adult Göttingen minipigs. *Basic Res Cardiol*. 2023;118:23. doi: 10.1007/s00395-023-00993-4
57. Lecour S, Andreadou I, Bøtker HE, Davidson SM, Heusch G, Ruiz-Meana M, Schulz R, Zuurbier CJ, Ferdinandy P, Hausenloy DJ, et al. IMPROVING Preclinical Assessment of Cardioprotective Therapies (IMPACT) criteria: guidelines of the EU-CARDIOPROTECTION COST Action. *Basic Res Cardiol*. 2021;116:52. doi: 10.1007/s00395-021-00893-5
58. Likhna K, Hausenloy DJ, Ali AS, Bajaber A, Calver A, Mutyaba A, Mohamed AA, Kiggundu B, Chishala C, Variava E, et al. Remote ischaemic conditioning in STEMI patients in Sub-Saharan AFRICA: Rationale and Study Design for the RIC-AFRICA Trial. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2023;37:299-305. doi: 10.1007/s10557-021-07283-y
59. Yan Y, Zhao C, Niu J, Yan P, Li J, Wang D, Li G. Rationale and design of the IMPROVE Trial: A multicenter, randomized, controlled, open-label, blinded-endpoint trial assessing the efficacy of remote ischemic conditioning in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Adv Ther*. 2024;41:3003-3012. doi: 10.1007/s12325-024-02836-7
60. Lin Z, Pu WT. Strategies for cardiac regeneration and repair. *Science translational medicine*. 2014;6:239rv231. doi: 10.1126/scitranslmed.3006681
61. Aurora AB, Porrello ER, Tan W, Mahmoud AI, Hill JA, Bassel-Duby R, Sadek HA, Olson EN. Macrophages are required for neonatal heart regeneration. *J Clin Invest*. 2014;124:1382-1392. doi: 10.1172/JCI72181
62. Eschenhagen T, Ridders K, Weinberger F. How to repair a broken heart with pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2022;163:106-117. doi: 10.1016/j.yjmcc.2021.10.005
63. Roell W, Lewalter T, Sasse P, Tallini YN, Choi BR, Breitbart M, Doran R, Becher UM, Hwang SM, Bostani T, et al. Engraftment of connexin 43-expressing cells prevents post-infarct arrhythmia. *Nature*. 2007;450:819-824. doi: 10.1038/nature06321
64. Madonna R, Van Laake LW, Davidson SM, Engel FB, Hausenloy DJ, Lecour S, Leor J, Perrino C, Schulz R, Ytrehus K, et al. Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group Cellular Biology of the Heart: cell-based therapies for myocardial repair and regeneration in ischemic heart disease and heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:1789-1798. doi: 10.1093/eurheartj/ehw113
65. Madonna R, Van Laake LW, Bøtker HE, Davidson SM, De Caterina R, Engel FB, Eschenhagen T, Fernandez-Aviles F, Hausenloy DJ, Hulot JS, et al. ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart: Position paper for cardiovascular research: tissue engineering strategies combined with cell therapies for cardiac repair in ischaemic heart disease and heart failure. *Cardiovasc Res*. 2019;115:488-500. doi: 10.1093/cvr/cvz010
66. Fujita B, Zimmermann WH. Myocardial tissue engineering strategies for heart repair: current state of the art. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;27:916-920. doi: 10.1093/icvts/ivy208
67. Zhang J, Bolli R, Garry DJ, Marban E, Menasché P, Zimmermann WH, Kamp TJ, Wu JC, Dzau VJ. Basic and translational research in cardiac repair and regeneration: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:2092-2105. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.019
68. Zimmermann WH. Remuscularization of the failing heart. *J Physiol*. 2017;595:3685-3690. doi: 10.1113/JP273098
69. Menasché P. Cell therapy with human ESC-derived cardiac cells: Clinical perspectives. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:601560. doi: 10.3389/fbioe.2020.601560
70. Desgres M, Menasché P. Clinical translation of pluripotent stem cell therapies: Challenges and considerations. *Cell Stem Cell*. 2019;25:594-606. doi: 10.1016/j.stem.2019.10.001
71. Menasché P. Human PSC-derived cardiac cells and their products: therapies for cardiac repair. *J Mol Cell Cardiol*. 2023;183:14-21. doi: 10.1016/j.yjmcc.2023.08.002
72. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;410:701-705. doi: 10.1038/35070587
73. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Gattermann N, Hernandez A, Sorg RV, Kogler G, Wernet P. Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001;126:932-938. doi: 10.1055/s-2001-16579-2
74. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Köstering M, Hernandez A, Sorg RV, Kogler G, Wernet P. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation*. 2002;106:1913-1918. doi: 10.1161/01.cir.0000034046.87607.1c
75. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Muller HW, Wernet P. Stem cell therapy in acute myocardial infarction. *Med Klin (Munich)*. 2003;98 Suppl 2:14-18.
76. Kolossov E, Bostani T, Roell W, Breitbart M, Pillekamp F, Nygren JM, Sasse P, Rubenchik O,

- Fries JW, Wenzel D, et al. Engraftment of engineered ES cell-derived cardiomyocytes but not BM cells restores contractile function to the infarcted myocardium. *J Exp Med*. 2006;203:2315-2327. doi: 10.1084/jem.20061469
77. Nygren JM, Jovinge S, Breitbach M, Säwen P, Röhl W, Hescheler J, Taneera J, Fleischmann B, Jacobsen SEW. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nat Med*. 2004;10:494-501. doi: 10.1038/nm1040
78. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, Pasumarthi KBS, Virag JIB, S.H., Poppa V, Bradford G, et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature*. 2004;428:664-668. doi: 10.1038/nature02446
79. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL, Robbins RC. Haematopoietic stem cells adopt nature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature*. 2004;428:668-673. doi: 10.1038/nature02460
80. Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL, Weissman IL. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science*. 2002;297:2256-2259. doi: 10.1126/science.1074807
81. Assmus B, Honold J, Schachinger V, Britten MB, Fischer-Rasokat U, Lehmann R, Teupe C, Pistorius K, Martin H, Abolmaali ND, et al. Transcatheter transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:1222-1232. doi: 10.1056/NEJMoao51779
82. Schächinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, Yu J, Corti R, Mathey DG, Hamm CW, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:1210-1221. doi: 10.1056/NEJMoao60186
83. Chien KR, Frisen J, Fritsche-Danielson R, Melton DA, Murry CE, Weissman IL. Regenerating the field of cardiovascular cell therapy. *Nat Biotechnol*. 2019;37:232-237. doi: 10.1038/s41587-019-0042-1
84. Menasché P. Cell therapy trials for heart regeneration - lessons learned and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15:659-671. doi: 10.1038/s41569-018-0013-0
85. Murry CE, Field LJ, Menasché P. Cell-based cardiac repair. Reflections at the 10-year point. *Circulation*. 2005;112:3174-3183. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.546218
86. Chien KR. Stem cells: Lost in translation. *Nature*. 2004;428:607-608. doi: 10.1038/nature02500
87. Guo Y, Yu Y, Hu S, Chen Y, Shen Z. The therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cardiovascular diseases. *Cell Death Dis*. 2020;11:349. doi: 10.1038/s41419-020-2542-9
88. White IA, Sanina C, Balkan W, Hare JM. Mesenchymal stem cells in cardiology. *Methods Mol Biol*. 2016;1416:55-87. doi: 10.1007/978-1-4939-3584-0_4
89. Breitbach M, Bostani T, Roell W, Xia Y, Dewald O, Nygren JM, Fries JW, Tiemann K, Bohlen H, Hescheler J, et al. Potential risks of bone marrow cell transplantation into infarcted hearts. *Blood*. 2007;110:1362-1369. doi: 10.1182/blood-2006-12-063412
90. Johansson CB, Momma S, Clarke DL, Risling M, Lendahl U, Frisen J. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. *Cell*. 1999;96:25-34. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80956-3
91. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabe-Heider F, Walsh S, Zupicich J, Alkass K, Buchholz BA, Druid H, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*. 2009;324:98-102. doi: 10.1126/science.1164680
92. Bergmann O, Zdunek S, Frisen J, Bernard S, Druid H, Jovinge S. Cardiomyocyte renewal in humans. *Circ Res*. 2012;110:e17-18; author reply e19-21. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.259598
93. Tallini YN, Greene KS, Craven M, Spealman A, Breitbach M, Smith J, Fisher PJ, Steffey M, Hesse M, Doran RM, et al. c-kit expression identifies cardiovascular precursors in the neonatal heart. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:1808-1813. doi: 10.1073/pnas.0808920106
94. Jesty SA, Steffey MA, Lee FK, Breitbach M, Hesse M, Reining S, Lee JC, Doran RM, Nikitin AY, Fleischmann BK, et al. c-kit+ precursors support postinfarction myogenesis in the neonatal, but not adult, heart. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:13380-13385. doi: 10.1073/pnas.1208114109
95. Hesse M, Fleischmann BK, Kotlikoff MI. Concise review: The role of C-kit expressing cells in heart repair at the neonatal and adult stage. *Stem Cells*. 2014;32:1701-1712. doi: 10.1002/stem.1696
96. Soonpaa MH, Lafontant PJ, Reuter S, Scherschel JA, Srour EF, Zaruba MM, Rubart-von der Lohe M, Field LJ. Absence of cardiomyocyte differentiation following transplantation of adult cardiac-resident Sca-1+ cells into infarcted mouse hearts. *Circulation*. 2018;138:2963-2966. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035391
97. Zaruba MM, Soonpaa M, Reuter S, Field LJ. Cardiomyogenic potential of C-kit+ expressing cells derived from neonatal and adult mouse hearts. *Circulation*. 2010;121:1992-2000. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909093
98. Neidig LE, Weinberger F, Palpant NJ, Mignone J, Martinson AM, Sorensen DW, Bender I, Nemoto N, Reinecke H, Pabon L, et al. Evidence for minimal cardiogenic potential of stem cell antigen 1-positive cells in the adult mouse heart. *Circulation*. 2018;138:2960-2962. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035273
99. Vagnozzi RJ, Sargent MA, Lin SJ, Palpant NJ, Murry CE, Molkentin JD. Genetic lineage tracing of Sca-1(+) cells reveals endothelial but not myogenic contribution to the murine heart. *Circulation*. 2018;138:2931-2939. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035210
100. van Berlo JH, Kanisicak O, Maillet M, Vagnozzi RJ, Karch J, Lin SC, Middleton RC, Marban E, Molkentin JD. c-kit+ Cells minimally contribute cardiomyocytes to the heart. *Nature*. 2014;509:337-341. doi: 10.1038/nature13309
101. Lazar E, Sadek HA, Bergmann O. Cardiomyocyte renewal in the human heart: insights from the fall-out. *Eur Heart J*. 2017;38:2333-2342. doi: 10.1093/eurheartj/ehx343
102. Bergmann O, Zdunek S, Felker A, Salehpour M, Alkass K, Bernard S, Sjöström SL, Szewczykowska M, Jackowska T, Dos Remedios C, et al. Dynamics of cell generation and turnover in the human heart. *Cell*. 2015;161:1566-1575. doi: 10.1016/j.cell.2015.05.026
103. Hesse M, Welz A, Fleischmann BK. Heart regeneration and the cardiomyocyte cell cycle. *Pflügers Arch*. 2018;470:241-248. doi: 10.1007/s00424-017-2061-4
104. Soonpaa MH, Field LJ. Survey of studies examining mammalian cardiomyocyte DNA synthesis. *Circ Res*. 1998;83:15-26. doi: 10.1161/01.res.83.1.15
105. Soonpaa MH, Field LJ. Assessment of cardiomyocyte DNA synthesis in normal and injured adult mouse hearts. *Am J Physiol*. 1997;272:H220-H226. doi: 10.1152/ajpheart.1997.272.1.H220
106. Soonpaa MH, Kim KK, Pajak L, Franklin M, Field LJ. Cardiomyocyte DNA synthesis and binucleation during murine development. *Am J Physiol*. 1996;271:H2183-H2189. doi: 10.1152/ajpheart.1996.271.5.H2183
107. Hesse M, Raulf A, Pilz GA, Haberlandt C, Klein AM, Jabs R, Zaehres H, Fugemann CJ, Zimmermann K, Trebicka J, et al. Direct visualization of cell division using high-resolution imaging of M-phase of the cell cycle. *Nat Commun*. 2012;3:1076. doi: 10.1038/ncomms2089
108. Gonzalez-Rosa JM, Sharpe M, Field D, Soonpaa MH, Field LJ, Burns CE, Burns CG. Myocardial polyploidization creates a barrier to heart regeneration in zebrafish. *Dev Cell*. 2018;44:433-446 e437. doi: 10.1016/j.devcel.2018.01.021
109. Poss KD, Wilson LG, Keating MT. Heart regeneration in zebrafish. *Science*. 2002;298:2188-2190. doi: 10.1126/science.1077857
110. Mahmoud AI, Porrello ER, Kimura W, Olson EN, Sadek HA. Surgical models for cardiac regeneration in neonatal mice. *Nat Protoc*. 2014;9:305-311. doi: 10.1038/nprot.2014.021
111. Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, Hill JA, Richardson JA, Olson EN, Sadek HA. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart. *Science*. 2011;331:1078-1080. doi: 10.1126/science.1200708
112. Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, Johnson BA, Grinsfelder D, Canseco D, Mammen

PP, Rothermel BA, Olson EN, Sadek HA. Regulation of neonatal and adult mammalian heart regeneration by the miR-15 family. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:187-192. doi: 10.1073/pnas.1208863110

113. Andersen DC, Ganesalingam S, Jensen CH, Sheikh SP. Do neonatal mouse hearts regenerate following heart apex resection? *Stem Cell Reports*. 2014;2:406-413. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.02.008

114. Raulf A, Horder H, Tarnawski L, Geisen C, Ottersbach A, Roll W, Jovinge S, Fleischmann BK, Hesse M. Transgenic systems for unequivocal identification of cardiac myocyte nuclei and analysis of cardiomyocyte cell cycle status. *Basic Res Cardiol*. 2015;110:33. doi: 10.1007/s00395-015-0489-2

115. Hesse M, Doengi M, Becker A, Kimura K, Voeltz N, Stein V, Fleischmann BK. Midbody positioning and distance between daughter nuclei enable unequivocal identification of cardiomyocyte cell division in mice. *Circ Res*. 2018;123:1039-1052. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312792

116. Hu T, Malek Mohammadi M, Ebach F, Hesse M, Kotlikoff MI, Fleischmann BK. Right ventricular cardiomyocyte expansion accompanies cardiac regeneration in newborn mice after large left ventricular infarcts. *JCI insight*. 2024;9:e176281. doi: 10.1172/jci.insight.176281

117. Zebrowski DC, Jensen CH, Becker R, Ferrazzi F, Baun C, Hvidsten S, Sheikh SP, Polizzotti BD, Andersen DC, Engel FB. Cardiac injury of the newborn mammalian heart accelerates cardiomyocyte terminal differentiation. *Sci Rep*. 2017;7:8362. doi: 10.1038/s41598-017-08947-2

118. Sadek HA, Martin JF, Takeuchi JK, Leor J, Nie Y, Giacca M, Lee RT. Multi-investigator letter on reproducibility of neonatal heart regeneration following apical resection. *Stem Cell Reports*. 2014;3:1. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.06.009

119. Kotlikoff MI, Hesse M, Fleischmann BK. Comment on "Do neonatal mouse hearts regenerate following heart apex resection"? *Stem Cell Reports*. 2014;3:2. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.06.010

120. Meng F, Xie B, Martin JF. Targeting the Hippo pathway in heart repair. *Cardiovasc Res*. 2022;118:2402-2414. doi: 10.1093/cvr/cvab291

121. Gabisonia K, Prosdocimo G, Aquaro GD, Carlucci L, Zentilin L, Secco I, Ali H, Braga L, Gorgodze N, Bernini F, et al. MicroRNA therapy stimulates uncontrolled cardiac repair after myocardial infarction in pigs. *Nature*. 2019;569:418-422. doi: 10.1038/s41586-019-1191-6

Verfasser

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Petra Kleinbongard, Abteilung für Kardioprotektion, Institut für Pathophysiologie, Westdeutsches Herz und Gefäßzentrum, Universitätsklinikum Essen
Univ.-Prof. Dr. med. (I) Bernd K. Fleischmann, Institut für Physiologie I, Medizinische Fakultät, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Impressum

Herausgeber
Nordrhein-Westfälische Akademie
der Wissenschaften und der Künste
Palmenstraße 16
40217 Düsseldorf
0211 / 617 34 - 0
praesidialbuero@awk.nrw.de
www.awk.nrw
Stand: Dezember 2024

ISBN 978-3-00-081416-7

