

zeigt werden soll dies in der DREAM-HF-Studie, die 2014 gestartet ist. Konkretes Ziel ist der Nachweis, ob die transendokardiale Zufuhr von aus dem Knochenmark gewonnenen allogenen mesenchymalen Progenitorzellen MPCs (Rexlemestrocel-L) im Katheterlabor Outcome-Parameter (HF-MACE) verbessern und einem weiteren Remodeling des linken Ventrikels vorbeugt werden kann. 600 Patienten sollen rekrutiert werden. Sponsor ist die Firma Mesoblast.

Neue kühne Konzepte

Zeher machte aber kein Hehl daraus, dass tiefer in die mechanistischen Grundlagen der Regeneration gegraben werden muss, um erklären zu können, was eigentlich im Detail vor sich geht.

Erste Ergebnisse einer jüngst abgeschlossenen Studie der Frankfurter Arbeitsgruppe (CELLWAVE) beweisen die Effektivität der Schockwellen-Präkonditionierung des Myokards vor BM-MNC-Gabe bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Eine völlig andere regenerative Strategie zielt darauf ab, Zellen ein entsprechendes avitales Geweberüst vorzugeben, in das sie dann hineinwachsen können. Es wurde gezeigt, dass nach einem Infarkt die komplexe dreidimensionale Gewebestruktur aus Gefäßen, Bindegewebe und Kardiomyozyten weitgehend verloren ist. Wie es in einem Papier der Frankfurter Gruppe heißt, würde „diese artifizielle extrazelluläre Matrix dann im nächsten Schritt gar die Züchtung von vollständigem

Herzmuskelgewebe in vitro („Tissue Engineering“) bedeuten. Während dies bei proliferierenden und hypoxieresistenten Zellen (z. B. Knorpelgewebe) schon seit längerem ein etabliertes Verfahren ist, gestaltet sich die Anzucht von nicht oder nur gering proliferierendem Gewebe (z. B. Herzmuskelzellen) sehr schwierig, ganz abgesehen davon, dass auch eine entsprechende Vaskularisierung mit Anschlussmöglichkeiten an die Gefäße des Empfängerorganismus gewährleistet sein muss.“

Mit regenerativen Therapiestrategien dürfte demnach weiter zu rechnen sein. Wer diesen Weg wegen der ersten widersprüchlichen oder enttäuschenden Ergebnisse schon beschrieben hat, war vermutlich etwas voreilig. JA

Triumph der begleitenden Therapieforschung

Die Familie der Antidiabetika ist in den letzten Jahren um die SGLT2-Hemmer angewachsen, für die sich inzwischen auch die Kardiologen interessieren. Die Ursprünge liegen ca. 130 Jahre zurück, als der geborene Kölner, Joseph Freiherr von Mering, Phlorizin entdeckte.

Anfang des 19. Jahrhunderts hatte es den Naturwissenschaftlern die Baumrinden angetan, vermutlich ange-

stachelt durch die Isolation von Salizylaten aus der Weide und Chinin aus den Chinabäumen. Tatsächlich konnte 1835 aus der Rinde eines Apfelbaums ein Glykosid extrahiert werden, das den Namen Phlorizin erhielt und das Joseph Freiherr von Mering genauer unter die Lupe nahm. Sowohl bei Hunden als auch bei Menschen erzeugt Phlorizin zuverlässig eine Glukosurie und Polyurie. Von Mering war ein genialer Pharmakologe und Diabetologe. (Er war außerdem an der Entwicklung des Barbiturats sowie des Paracetamols beteiligt und erkannte gemeinsam mit von Minkowski im Pankreas ein endokrines Organ.) Seine Originalveröffentlichung im Zentralblatt für die Medizinischen Wissenschaften (1886;22:531) ist aus zwei Gründen bemerkenswert, der zweite, nicht unbedingt wissenschaftliche, findet sich im letzten Satz:

Nach Eingabe von Phlorizin tritt bei Hunden [...] hochgradige Zuckerausscheidung im Harn auf, ohne dass das Allgemeinbefinden des Tieres verändert ist. An diesen Fund reiht sich eine Anzahl

wichtiger, besonders den Diabetes mellitus betreffende Fragen, deren Bearbeitung ich mir ausdrücklich vorbehalte.

1930 verwendete man das Mittel zur Bestimmung des Glomerulumfiltrats. In den 1950er Jahren erkannte man, dass Phlorizin den Glukosetransport in Dünndarm und Niere hemmt, in den 1980ern entdeckte man mit dessen Hilfe den Natrium-Glukose-Transportmechanismus. In der Folge konnte der Natrium-Glukose-Co-Transporter (SGLT) nachgewiesen werden, seine Hemmung gewann Bedeutung für die Diabetestherapie. Vor allem SGLT2 sorgt für 90 % der Glukoserückresorption. Und Phlorizin hemmt beide Cotransporter. Was lag näher als Phlorizin als Ausgangspunkt für die Synthetisierung von Analoga mit besserer Bioverfügbarkeit, Stabilität und Selektivität für SGLT2 zu nehmen. Die Familie der Gliflozine wuchs, inzwischen mit sechs Substanzen. Besonderes Aufsehen hat Empagliflozin geweckt. In der EMPA-REG OUTCOME-Studie ließen sich dadurch kardiovaskuläre Endpunkte verbessern, und zwar in einem so außergewöhnlichen Maß, dass diese Substanz nun auch speziell als Mittel zur Therapie der Herzinsuffizienz getestet wird. Ein Lehrbeispiel, was die begleitende Therapieforschung leisten kann: Pharmaklassiker beflügeln den Fortschritt. Dr. med. Jochen Aumiller



Was hat die Rinde eines Apfelbaums mit der Diabetes-Therapie zu tun?

© Ava_Marie/Getty Images/iStock