

Ein schwaches Herz ist schlecht für's Hirn

Forschende des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) und des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) finden Hinweise auf gestörte Genaktivität im Gehirn infolge von Herzproblemen. Veröffentlicht im Fachjournal „EMBO Molecular Medicine“.

- Gemeinsame Pressemitteilung des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) -

(DZNE/umg) Herzprobleme haben eine gestörte Genaktivität in der Gedächtniszentrale des Gehirns zur Folge, woraus sich kognitive Einbußen entwickeln. Forschende des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) und des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) kommen zu dieser Einschätzung auf der Grundlage von Laborstudien. Sie sind der Ansicht, damit eine mögliche Ursache für das erhöhte Demenzrisiko bei Menschen mit Herzproblemen gefunden zu haben. Bei Mäusen milderte ein die Genaktivität beeinflussendes Medikament die geistigen Ausfallerscheinungen. In diesen Ergebnissen sehen die beteiligten Fachleute mögliche Ansatzpunkte für Therapien. Die Studiendaten sind im Fachjournal „EMBO Molecular Medicine“ veröffentlicht.

In Deutschland sind rund vier Millionen Menschen von einer sogenannten [Herzinsuffizienz](#) betroffen: Ihr Herzmuskel ist zu schwach, um ausreichend Blut durch den Körper zu pumpen und daher krankhaft vergrößert. Körperliche Fitness und Lebensqualität leiden darunter. Überdies haben die betroffenen Personen ein erhöhtes Risiko, eine Demenz zu entwickeln. „Bei Menschen mit kardiologischen Problemen und insbesondere einer Herzschwäche kann es zu merklichen kognitiven Defiziten und erhöhtem Risiko für eine Alzheimer-Erkrankung kommen. Mögliche Gründe sind unter anderem die beeinträchtigte Blutversorgung des Gehirns und Störungen des Hippocampus, das ist die Schaltzentrale des Gedächtnisses“, erläutert André Fischer, Forschungsgruppenleiter am DZNE-Standort Göttingen und Professor an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der UMG. „Es fehlen jedoch Therapien, um kognitive Defizite bei Menschen mit Herzproblemen wirksam zu behandeln. Denn es ist völlig unklar, welche Fehlfunktionen in den Nervenzellen überhaupt ausgelöst werden. Dazu gab es bislang keine Daten.“

Gestresste Zellen

Ein Team um Prof. André Fischer und Prof. Karl Toischer, Klinik für Kardiologie und [Pneumologie](#) der UMG und DZHK-Standort Göttingen, präsentiert dazu nun erstmals Befunde. Die Forscherinnen und Forscher beobachteten bei Mäusen, dass sich infolge von Herzproblemen eine Beeinträchtigung der Genaktivität im Hippocampus entwickelte. „In Gedächtnistests schnitten die Mäuse mit Herzschwäche deutlich schlechter ab als ihre gesunden Artgenossen“, erläutert Fischer. Wir haben daraufhin die Nervenzellen des Hippocampus untersucht. Bei den Mäusen mit Herzschwäche haben wir in den Nervenzellen erhöhte Stresssignale und eine veränderte Genaktivität festgestellt.“

Enge Wicklungen

Das Erbgut einer Maus - und auch des Menschen - umfasst jeweils rund 20.000 Gene. In jeder [Zelle](#) ist allerdings immer nur ein Teil davon aktiv, sozusagen eingeschaltet. Wobei dies kein simpler An-

oder Auszustand ist: Die Aktivität kann stark oder weniger stark ausfallen. Dies hängt unter anderem davon ab, wie eng die [DNA](#) – jenes fadenförmige Molekül, das die Erbinformationen trägt – gewickelt ist und wie zugänglich die darauf liegenden Gene somit sind. Bei der Maus wie auch beim Menschen ist die [DNA](#) jeweils über einen Meter lang. Doch in einer [Zelle](#) ist das Molekül dermaßen komprimiert, dass es in einen Zellkern hineinpasst. „Gene können nur dann aktiv sein, wenn sie der Maschinerie der Zelle zugänglich sind. Dazu muss die DNA an den entsprechenden Stellen etwas lockerer gewickelt sein. Ähnlich wie bei einem Garnknäuel, aus dem Schlaufen herausragen“, sagt André Fischer. Bei Mäusen mit Herzproblemen, so das Ergebnis der aktuellen Studie, war die DNA in Nervenzellen enger gewickelt als bei gesunden Artgenossen. Diverse Gene, die für die Funktion des Hippocampus von Bedeutung sind, waren daher weniger aktiv als bei gesunden Tieren.

Medikament besserte Gedächtnis

Als Ursache für die enge Wicklung identifizierten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler chemische Veränderungen an den Histonen. Dies sind spezielle Eiweißstoffe: Sie fungieren gewissermaßen als Garnrollen, um die sich die DNA herumschlängelt. Fischers Arbeitsgruppe befasst sich schon länger mit den Histonen und anderen Akteuren, die die Genaktivität beeinflussen – im Fachjargon werden sie „epigenetische Mechanismen“ genannt. In diesen Zusammenhang untersuchen die Forschenden auch Wirkstoffe und haben in vorherigen Untersuchungen zeigen können, dass das Krebsmedikament „Vorinostat“ genetische und altersbedingte Gedächtnisprobleme bei Mäusen lindern kann. Im Rahmen einer klinischen Studie des DZNE wird Vorinostat inzwischen für die Therapie von Menschen mit Alzheimer untersucht. In der aktuellen Studie verabreichten nun die Forschenden diesen Wirkstoff an Mäuse mit Herzschwäche. Fazit: Die [Pumpleistung](#) des Herzens änderte sich nicht wesentlich, dafür verbesserte sich die Gedächtnisleistung.

Interdisziplinäre Kooperation

„Vorinostat wirkt erwiesenermaßen auf die Histone und somit auf die Genaktivität. Unsere Studie gibt damit erste Hinweise auf die molekularen Vorgänge, die bei Herzproblemen zur kognitiven Störungen beitragen und sie zeigt mögliche Ansatzpunkte für die Therapie“, kommentiert Fischer die Ergebnisse. „Tatsache ist allerdings, dass wir noch nicht verstehen, warum infolge der [Herzinsuffizienz](#) die Genaktivität im Hippocampus gestört ist. Welche Rolle spielt die mangelhafte Blutversorgung des Gehirns? Werden vom kranken Herzen vielleicht Stoffe freigesetzt, die auf die Histone wirken? Das wollen wir an Patienten mit Herzproblemen untersuchen. Wie auch bei unserer aktuellen Studie, an der Fachleute aus den Neurowissenschaften und der Herzforschung mitgewirkt haben, möchten wir diese Fragen interdisziplinär angehen.“

Originalveröffentlichung

Epigenetic gene-expression links heart failure to memory impairment, Rezaul Islam et al., *EMBO Molecular Medicine* (2021), DOI: 10.15252/emmm.201911900; URL: <https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/emmm.201911900>

Über das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)

Das DZNE erforscht sämtliche Aspekte neurodegenerativer Erkrankungen (wie beispielsweise Alzheimer, [Parkinson](#) und ALS), um neue Ansätze der [Prävention](#), Therapie und Patientenversorgung zu entwickeln. Durch seine zehn Standorte bündelt es bundesweite Expertise innerhalb einer Forschungsorganisation. Das DZNE kooperiert eng mit Universitäten, Universitätskliniken und anderen Institutionen auf nationaler und internationaler Ebene. Das DZNE ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft. Web: www.dzne.de