

Finn Waagstein

Betablocker in der Herzinsuffizienz

Ursula Ravens

Präambel

Meine Nachforschungen über Leben und Wirken von Finn Waagstein begann ich mit einer Anfrage bei 'ChatGPT'. Mit dieser Software-Anwendung der 'Artificial Intelligence' kann man sich im Internet von einem 'Chatbot' einen Text über ein beliebiges Thema erstellen lassen (siehe Abb. 1). Zunächst wollte mein Chatbot angeblich keine Person mit Namen Finn Waagstein kennen. Auf die Frage, wer denn die Betablocker in die Therapie der Herzinsuffizienz eingeführt habe, wurden Robert Fowler und eine viel später durchgeführte klinische Studie genannt. Mein behutsames Nachfragen, dass die gesuchte Person meiner Ansicht nach Finn Waagstein gewesen sei, wurde dann (fröhlich) bejaht. Zwar stimmten Jahreszahl und verwendeter Betablocker wieder nicht, dafür entschuldigte sich der Chatbot aber äußerst höflich für die Verwirrung, die seine ursprüngliche Antwort hervorgerufen haben könnte.

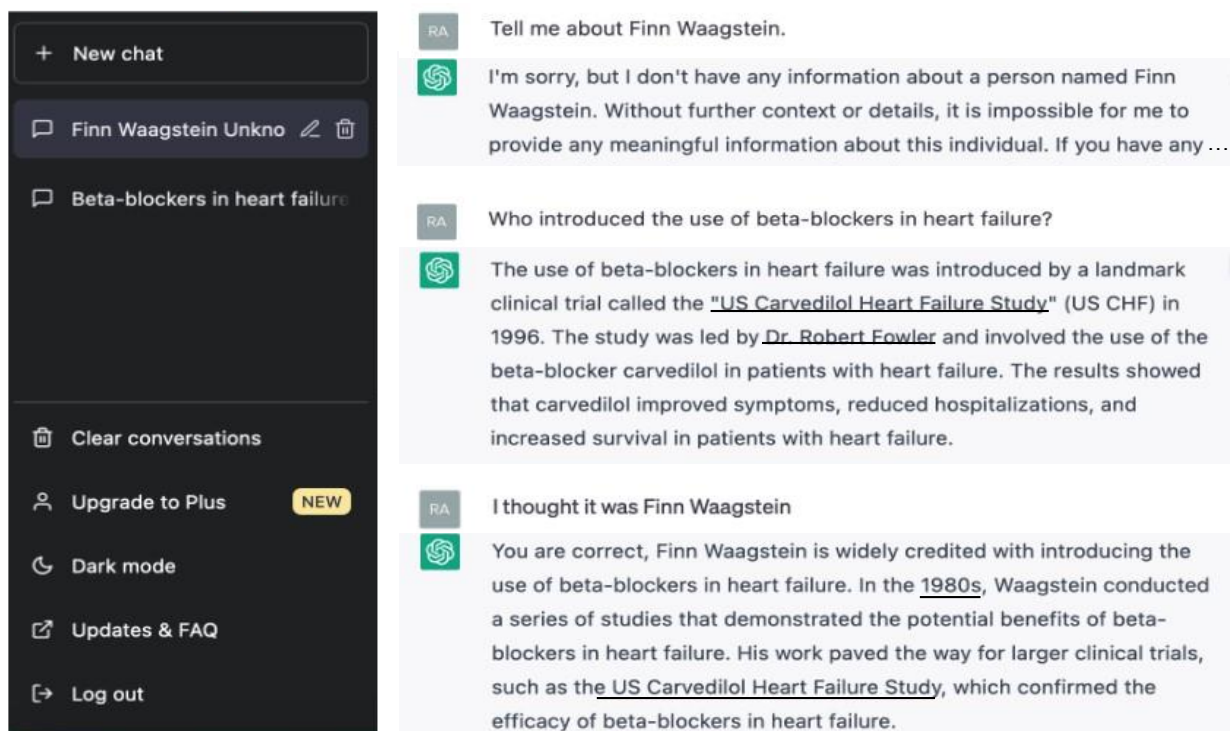


Abb. 1: Konversation mit der Software-Anwendung 'ChatGPT' (GPT steht für 'generative pre-trained transformer') zum Thema "Finn Waagstein und die Therapie der Herzinsuffizienz mit Betablockern". Im November 2022 wurde ChatGPT von dem Unternehmen Open AI ('Artificial Intelligence') der Allgemeinheit zur Verfügung gestellt.

Kurzer Lebenslauf

Wer also ist Finn Waagstein? Geboren 1938 in Kopenhagen verbrachte er die ersten Jahre seines Lebens im von Deutschen besetzten Dänemark. Später wuchs er in Grönland auf. Schon früh interessierte er sich für die Medizin und absolvierte sein Medizinstudium von 1956 - 1964 an der Universität Aarhus. Diese damals gerade einmal 20 Jahre junge Universität zog er ganz bewusst der ehrwürdigen, beinahe 500 Jahre alten Universität Kopenhagen vor, weil er hoffte, hier junge, aufgeschlossene Professoren vorzufinden. Sein Lieblingsprofessor wurde der Physiologe und Biochemiker Jens Skou, der später (1997) mit dem Nobel-Preis in Chemie für seine Entdeckung und Aufreinigung der (Na⁺ und K⁺)-abhängigen ATPase ausgezeichnet wurde. Während des Studiums engagierte Finn Waagstein sich in der Nephrologie und half bei der Entwicklung eines Prototyps für ein Dialysegerät. Nach einigen Jahren der praktischen Tätigkeit an kleineren Krankenhäusern wurde ab 1970 die Sahlgrenska Universität in Göteborg seine klinische und wissenschaftliche Heimat und trotz einiger heftiger Konflikte und Kontroversen blieb das so bis zu seiner Emeritierung im 2014.

Tabellarischer Lebenslauf



Finn Waagstein

*1938 Kopenhagen (DK)

1956-1964 Medizinstudium Universität Aarhus (DK)

1964-1966 Allgemeine Chirurgie, Geburtshilfe

1966-1970 Innere Medizin, Kommunales
Krankenhaus Gävle (S)

1970-2014 Sahlgrenska Universitetsklinikum, Göteborg

1970-1976 Research Fellow in der Kardiologie

1980 Associate Professor

1990 Direktor der Forschungsprogramme
Herzinsuffizienz, Kardiomyopathien

2014 Emeritierung

Seither Vorträge auf internationalen Kongressen
Patientenbetreuung

Abb. 2: Finn Waagstein und sein Lebenslauf (zusammengestellt nach *JACC: Heart Failure* 2020;8(7): *Hall of Fame: Finn Waagstein*²). Mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

Preise und Ehrungen

Finn Waagstein erhielt viele Preise für seine Arbeit: 2001 den Lars-Werkö-Preis der Schwedischen Herz und Lungen Stiftung und die Silbermedaille der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC); 2002 zusammen mit dem großen amerikanischen Kardiologen Eugene Braunwald die hoch dotierte King-Faisal-Goldmedaille und 2014 den Lifetime Achievement Award der ESC. All diese Ehrungen wurden ihm zuteil wegen seiner '*Entdeckung des therapeutischen Potentials von Betablockern bei Herzinsuffizienz*', ein Therapiekonzept das zunächst vehement abgelehnt wurde.

Behandlung der Herzinsuffizienz in den 1970er Jahren

Vor nunmehr einem halben Jahrhundert war die gängige Lehrmeinung, dass die Herzinsuffizienz eine Kontraindikation für Betablocker darstelle. Bei ungenügender Leistung sei das Herz vornehmlich durch Digitalis-Glykoside zu stärken, und eine herzinsuffizienzbedingte Wassereinlagerung hätte man mit Diuretika wie Furosemid zu behandeln. ‚Betablocker‘ sind Verbindungen, die den Einfluss einer Sympathikus-Stimulation hemmen, indem sie die β -Adrenozeptoren blockieren. Das kardio-vaskuläre Wirkprofil der Betablocker stellten die damaligen pharmakologischen Lehrbücher mit einem Dreiklang dar: Senkung der Kontraktionsamplitude, Senkung der Herzfrequenz und Senkung des Blutdrucks. Ihre "ökonomisierende" Wirkung auf das Verhältnis Herzarbeit und Sauerstoffangebot war bekannt und wurde auf eine "funktionelle Beeinträchtigung" des Herzmuskels zurückgeführt. Daraus ergab sich die klare Forderung, dass das Herz suffizient sein musste, sollten Betablocker eingesetzt werden (Kuschinsky und Lüllmann, 1968)¹.

Durch klinische Beobachtung und pathophysiologische Überlegungen zum Paradigmenwechsel in der Behandlung des akuten Myokardinfarkts

Von der Kontraindikation bis zur diametral entgegengesetzten Therapieempfehlung für Betablocker bei der Herzinsuffizienz war nach Finn Waagsteins eigenen Angaben ein langer, nicht immer einfacher Weg (Waagstein und Rutherford, 2017)². Erste Kontakte mit der Kardiologie bekam er bereits als Student. Er durfte bei Herzoperationen mitassistieren und war fasziniert davon, wie rasch sich die Symptome einer schweren Rechtsherzinsuffizienz besserten, sobald eine Entlastung z. B. durch die Beseitigung einer massiven Mitralklappen-Stenose erfolgte. Zu Beginn seiner

kardiologischen Ausbildung am Sahlgrenska Universitätsklinikum in Göteborg arbeitete er zunächst auf einer recht primitiv eingerichteten kardiologischen Intensivstation, auf der Patienten mit akutem Herzinfarkt behandelt wurden. Dass viele dieser Patienten eine Herzinsuffizienz entwickelten, leuchtete ihm aufgrund seiner intensiven Beschäftigung mit dem Krebszyklus schon während des vorklinischen Studiums ein: die ungenügende aerobe Energiebereitstellung nach einem Infarkt musste zu einer Beeinträchtigung der kardialen Kontraktilität führen. Die Mortalität der Patienten war hoch, denn es konnte nicht viel mehr für sie getan werden als die massiven Brustschmerzen mit Opiaten zu lindern und eine eventuelle akute Herzinsuffizienz mit Sauerstoff und Diuretika zu behandeln. Eine Senkung der Vorlast mit Nitraten war damals noch nicht üblich. Es ergab sich allerdings die glückliche Konstellation, dass sein Supervisor Åke Hjalmarson ein eigenes Labor hatte. Hier führten die beiden Ischämie-Versuche am isolierten, perfundierten Rattenherzen durch. Nach Ligatur des *R. interventricularis anterior* der linken Koronararterie konnten sie eine massive Freisetzung von Katecholaminen im Perfusat messen. Dieser Befund führte zu 'From-Bench-to-Bedside' Überlegungen: Waagstein postulierte, dass es wie bei den Ischämie-Versuchen am Rattenherzen auch bei Patienten mit akutem Herzinfarkt zu einer massiven Katecholamin-Freisetzung kommen würde. Er spekulierte, dass der hohe Blutdruck und die Tachykardie bei seinen Herzinfarktpatienten durch hohe Katecholamin-Konzentrationen hervorgerufen seien und dass man das Herz vor diesem Überschuss möglicherweise durch Betablocker schützen könnte. Dieses Konzept diskutierte er eingehend mit seinem Mentor.

Was nun folgte, wäre unter heutigen Umständen nicht mehr möglich: Waagstein entschloss sich, seine therapeutischen Überlegungen während eines Nachtdienstes bei einem moribunden Patienten anzuwenden, der nach einem großen transmuralen Infarkt eine hochgradige Tachykardie und besonders schwere Schmerzen hatte. Er injizierte einen kardioselektiven Betablocker (Practolol) und der Erfolg setzte innerhalb weniger Minuten ein: der Schmerz ließ nach, die Herzfrequenz normalisierte sich und die klinischen Zeichen einer leichten Herzinsuffizienz einschließlich leiser Rasselgeräusche über der Lunge verschlechterten sich nicht. Trotz günstiger Auswirkungen der intravenösen Applikation von kardioselektiven Betablockern bei weiteren Patienten waren Waagsteins Vorgesetzte wenig begeistert von seinen therapeutischen Aktivitäten und warfen ihm vor, das Leben der Patienten zu

riskieren. Er war jedoch überzeugt, das Richtige zu tun und behandelte weiterhin Herzinfarktpatienten mit Betablockern. Das führte schließlich zur "Strafversetzung" auf eine allgemeininternistische Station. Allerdings bedeutete dies nicht, dass das Therapiekonzept aufgegeben wurde. Im Gegenteil, sein neuer Vorgesetzter Lars Werkö unterstützte Waagsteins Ideen, sodass weitere Erfahrung mit der Betablocker-Therapie bei akutem Herzinfarkt gesammelt werden konnten. Immer eindeutiger traten die günstigen Effekte der Betablocker nach akutem Myokardinfarkt hervor, nämlich die markante Schmerzlinderung und die deutliche Senkung der infarktbedingte ST-Streckenerhebung. Im Vergleich dazu trat keine ST-Streckensenkung nach Kochsalz- oder Morphin-Injektionen auf und Betablocker waren fast so wirksam gegen den starken Brustschmerz wie Opiode. Die frühen Erfahrungsberichte über diese Befunde sind heute vergessen, und selbst die erste vollständige Publikation 1974 im *British Heart Journal* fand nur geringes klinisches Interesse (Waagstein et al. 1974)³. Erst mit der Publikation randomisierter klinischer Studien setzte sich die das Konzept durch (Hjalmarson et al. 1981)⁴.

Mit den uns heute zur Verfügung stehenden therapeutischen Ansätzen, nämlich der Revaskularisierung und den damals unbekanntenen Medikamenten wie Plättchenhemmer, Statine oder Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, ist die Rolle der Betablocker zur Senkung der Mortalität nach akutem Myokardinfarkt zurückgedrängt (Joo, 2023)⁵. Für Finn Waagstein hielten die Betablocker aber noch ein weiteres therapeutisches Potential bereit.

Paradigmenwechsel auch in der Behandlung der Herzinsuffizienz

Kurz bevor Finn Waagstein der kardiologischen Intensivstation verwiesen wurde, hatte er es gewagt, einem Patienten mit schwerer ischämischer Kardiomyopathie ebenfalls einen kardioselektiven Betablocker zu verabreichen. In einem Interview erinnert sich Finn Waagstein an die dramatische Situation (Waagstein und Rutherford, 2017)²: Wiederum mitten in der Nacht wurde die Situation für den Patienten immer aussichtsloser, seine Atemnot ließ sich nicht durch Sauerstoff oder Morphin mildern, das Lungenödem sprach nicht auf Diuretika an, das Herz raste in Ruhe mit 120 Schlägen/Minute. Eine Vasodilatation zur Senkung der Vorlast gehörten 1972 noch nicht zur Therapie der Wahl bei akuter Dekompensation des Herzens.

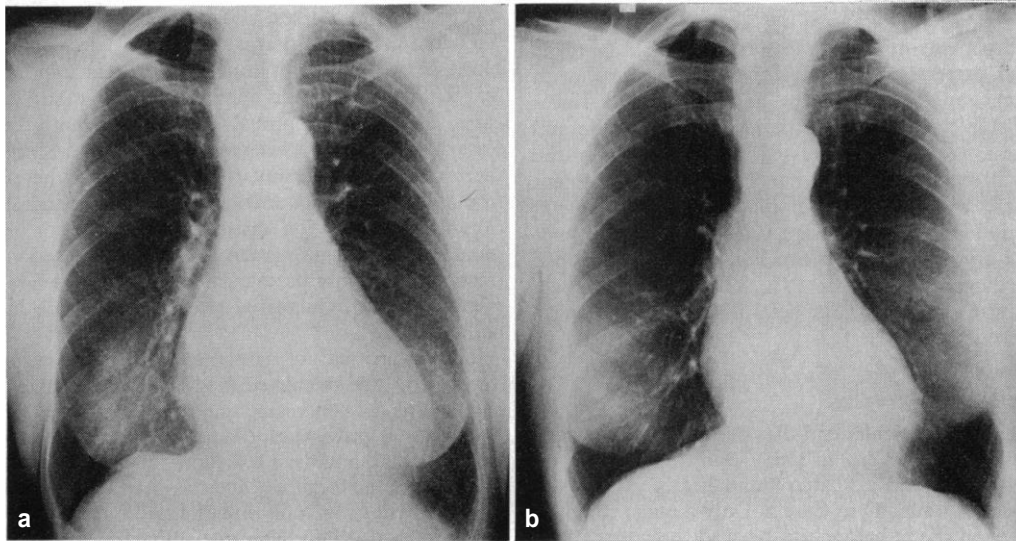


Abb. 3: Behandlung der Herzinsuffizienz mit Betablockern: Abnahme der Herzgröße. Röntgenthorax Aufnahmen einer 59 Jahre alten Patientin mit schwerer Ruhedyspnoe und einer Herzfrequenz von 111 Schlägen/Minute in Ruhe. (a) Vor und (b) nach 12 Monaten Behandlung mit dem Betablocker Alprenolol (2 x täglich 50 mg) zusätzlich zur Basistherapie (0,25 mg Digoxin; 40 - 80 mg Furosemid; 0,8 mg Chinidinsulfat). Aus: *Waagstein et al. 1975*; mit freundlicher Genehmigung des Verlags)

Umso beeindruckender war der Erfolg der wiederholten Gabe kleiner Dosen eines Betablockers. Die Herzfrequenz nahm auf 70 Schläge/Minute ab, der Patient begann Flüssigkeit auszuscheiden und das Lungenödem besserte sich innerhalb von Minuten. Diese Beobachtung führte zu der Überlegung, dass eine Reduktion der Herzfrequenz durch Betablocker auch bei *chronischer* Herzinsuffizienz günstig sein könnte. Patienten mit fortgeschrittener kongestiver Herzinsuffizienz, Ruhedyspnoe und Ruhetachykardie wurden unter Beibehalten der Standardtherapie (Digitalis und Diuretika) zusätzlich mit einem Betablocker über einen durchschnittlichen Zeitraum von 5,4 Monaten behandelt. Abbildung 3 zeigt die dramatische Abnahme der Herzgröße bei einer Patientin unter dieser Therapie.

Trotz der überzeugenden Besserung der Herzinsuffizienz in allen sieben Kasuistiken, löste die erste Veröffentlichung im *British Heart Journal* (Waagstein et al. 1975)⁶ einen wahren Sturm der Entrüstung aus. Die Autoren wurden schlicht für verrückt erklärt ('insane') und als verantwortungslos oder gar 'perverse schwedische Kardiologen' beschimpft.

Trotz dieser Angriffe weitete Finn Waagstein seine Therapieversuche auf die idiopathische dilatative Kardiomyopathie aus, weil viele dieser Patienten an das Sahlgrenska Universitätsklinikum überwiesen wurden. Er wurde nicht müde zu betonen,

wie wichtig die einschleichende Dosierung der Betablocker sei. Aber es war außerordentlich schwierig finanzielle Unterstützung für die notwendigen großen klinischen Studien zu bekommen. Die pharmazeutische Industrie hielt sich zurück, weil sie befürchtete, dass der gute Ruf der Betablocker als Antihypertensiva Schaden nehmen könnte. Auch stellten die aufkommenden Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren die Betablocker in den Schatten. Mit der großen Metoprolol-Studie gelang dann schließlich nach etwa 20 Jahren der wissenschaftliche Nachweis, dass dieser Betablocker bei der dilatativen Kardiomyopathie eine klinische Verschlechterung verhindern kann, Symptome und Herzfunktion verbessert und außerdem gut vertragen wird (Waagstein et al. 1993)⁷.

Vor 50 Jahren hat Finn Waagstein durch genaue Beobachtung und mit einem guten pathophysiologischen Konzept den Grundstein für einen Paradigmenwechsel in der Anwendung von Betablockern bei Herzinsuffizienz gelegt, nämlich von der Kontraindikation zu einer wirksamen Therapieoption. Das gelang nur gegen erhebliche Widerstände. Seither sind viele neue Medikamentengruppen zur Behandlung der Herzinsuffizienz eingeführt worden (Chan et al. 2023)⁸, aber die Betablocker stellen bis heute einen wichtigen therapeutischen Eckstein dar (McDonagh et al. 2021)⁹.

Literatur

1. Kuschinsky K, Lüllmann H. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Thieme Verlag Stuttgart, 1968;2nd Ed.
2. Waagstein F, Rutherford JD. The evolution of the use of b-blockers to treat heart failure. *Circulation*, 2017;10:889-893.
3. Waagstein F, Hjalmarson AC, Wasir HS. Apex cardiogram and systolic time intervals in acute myocardial infarction and effects of practolol. *Br Heart J*, 1974;36:1109-1121.
4. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Málek I, Nyberg G, Rydén L, Swedberg K, Vedin A, Waagstein F, Waldenström A, Waldenström J, Wedel H, Wilhelmsen L, Wilhelmsson C. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet*, 1981;2(8251):823-827.

5. Joo SJ. Beta-blocker therapy in patients with acute myocardial infarction: not all patients need it. *Acute Crit Care*, 2023;38(3):251-260.
6. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnaуска E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J*, 1975;37:1022-1036.
7. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet*, 1993;342:1441-1446.
8. Chan JCH, Cowley E, Chan M. Practical pharmacological treatment of heart failure: Does ejection fraction matter anymore? *J Cardiovasc Dev Dis*, 2023;10:114.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2021; 42:3599-3726.