Molekulare Selbstverteidigung für Herzen

Endogene Protektion des insuffizienten Herzens gegen Rhythmusstörungen

Christian E. Zaugg[a], Silvia Butz[a], Vania Barbosa[a], Dietlinde John[a], Sergey Driamov[a]

Die drohende Herzinsuffizienz-Epidemie

Die Herzinsuffizienz wird in den nächsten 40 Jahren in vielen Ländern, so auch in der Schweiz, epidemieartige Züge annehmen. Diese erschreckende Prognose leitet sich ab aus dem steigenden Anteil älterer Menschen in vielen Nationen sowie aus der im Alter steigenden Inzidenz der Herzinsuffizienz. So wird sich beispielsweise in der Schweiz die Zahl der über 70jährigen Personen in den nächsten 40 Jahren verdoppeln [1] und mit ihnen die Zahl der Herzinsuffizienzpatienten. Deshalb besteht ein dringender Forschungsbedarf bei der Prävention und Behandlung der Herzinsuffizienz. Dabei gilt die Aufmerksamkeit seit einigen Jahren weniger der Pumpschwäche des insuffizienten Herzens, sondern v.a. den molekularen Prozessen, welche für die Progression der Erkrankung verantwortlich sind. Generell spielen dabei eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie verschiedener Zytokine eine wichtige Rolle. Diese neurohumoralen Faktoren veranlassen molekulare, zelluläre, strukturelle und elektrophysiologische Veränderungen des Herzens, die unter dem Begriff «Remodeling» zusammengefasst werden [2]. Initial mögen solche Remodeling-Prozesse adaptiv und kompensatorisch wirken, über längere Zeit beansprucht, sind sie jedoch maladaptiv und führen langfristig zur Dekompensation. Ausserdem erhöhen diese Prozesse die Anfälligkeit des Herzens für lebensgefährliche Rhythmusstörungen [2–4]. Entsprechend sterben rund die Hälfte aller Herzinsuffizienzpatienten an plötzlichem Herztod, der grösstenteils durch ventrikuläre Tachyarrhythmien verursacht wird (die andere Hälfte stirbt infolge Pumpversagens) [2].

Das Herz verteidigt sich selbst

Unsere Forschung verfolgt das Ziel, die hohe Anfälligkeit des insuffizienten Herzens für lebensgefährliche Arrhythmien zu senken. Dabei nutzen wir neue Erkenntnisse, wonach sich das Herz selbst gegen solche Arrhythmien schützen kann. Es verfügt über endogene antiarrhythmische Mechanismen, sozusagen eine eingebaute Selbstverteidigung gegen Rhythmusstörungen. Es handelt sich dabei um adaptive molekulare Mechanismen, die durch subletale Stressfaktoren ausgelöst werden und das Herz vor einer weiteren, potentiell letalen Belastung schützen. Durch solche adaptive Mechanismen gelingt es dem Herz beispielsweise, eine langanhaltende schwere myokardiale Ischämie wesentlich besser zu tolerieren, wenn es vorher einer oder mehreren kurzen (subletalen) ischämischen Episoden ausgesetzt war. Wie durch einen «Trainingseffekt» konditionieren solche kurze ischämische Episoden das Herz für eine anschliessende lang dauernde Ischämie. Dementsprechend wird dieses Phänomen als *ischämische Präkonditionierung* bezeichnet [5] und konnte bisher in allen untersuchten Spezies inklusive dem Menschen nachgewiesen werden [6]. Dieser Schutz äusserst sich primär in einer dramatischen Verzögerung der Zellnekrose während einer anhaltenden Ischämie [5]. Der Schutz hält etwa drei Tage an und wäre geeignet, ein Herz bei einem chirurgischen Eingriff oder einem Patienten mit instabiler Angina pectoris zu schützen. Eine ischämische Präkonditionierung macht das Herz aber nicht nur resistenter gegen ischämieinduzierte Zellnekrose, sondern auch gegen assoziierte ventrikuläre Arrhythmien [7]. Gerade diese Form des endogenen Schutzes könnte für das insuffiziente Herz von Bedeutung sein, weil dieses aufgrund des erwähnten Remodelings für Arrhythmien besonders anfällig ist. Ein endogener Schutz ist dabei nicht selbstverständlich, da molekulare Mechanismen, welche die Herzin-

[a] Dept. Forschung, Experimentelle Kardiologie, Universitätsspital Basel

Korrespondenz:
PD Dr. Christian Zaugg
Universitätskliniken
Dept. Forschung, Experimentelle Kardiologie
Hebelstrasse 20
CH-4031 Basel

Christian.Zaugg@unibas.ch

suffizienz vorantreiben, eventuell mit denjenigen der ischämischen Präkonditionierung «überlappen» und diese abschwächen. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die molekularen Mechanismen der ischämischen Präkonditionierung weiterhin nicht vollständig geklärt und teilweise kontrovers sind.

Die Moleküle der Selbstverteidigung

Unsere bisherigen Untersuchungen in gesunden Herzen legen jedenfalls nahe, dass antinekrotische und antiarrhythmische Effekte des Präkonditionierens durch unterschiedliche molekulare Mechanismen vermittelt werden [8]. Der antinekrotische Schutz kann durch mehrere Substanzen ausgelöst werden, die bei Ischämie freigesetzt werden (z.B. Adenosin) und über weitere Signalschritte schliesslich ATP-abhängige K^+-Kanäle in den Mitochondrien öffnen [9]. Dagegen scheint der antiarrhythmische Effekt nach unseren Erkenntnissen primär durch Freisetzung von Bradykinin, Aktivierung von Bradykinin-B_2-Rezeptoren und anschliessender Öffnung von ATP-abhängigen K^+-Kanälen vermittelt zu werden [8]. Im Unterschied zum antinekrotischen Effekt werden beim antiarrhythmischen Effekt jedoch nicht mitochondriale, sondern sarkolemmale K^+-Kanäle geöffnet [8]. Wir nehmen an, dass die Herzmuskelzellen so vor Kalziumüberladung, daraus resultierenden Nachdepolarisationen und somit vor ventrikulären Tachyarrhythmien geschützt werden.

Molekulare Selbstverteidigung für insuffiziente Herzen?

Mit Unterstützung des Schweizerischen Nationalfonds versuchen wir nun, diese Erkenntnisse von gesunden auf insuffiziente Herzen zu übertragen. Dazu untersuchen wir in Tiermodellen, ob mittels ischämischer Präkonditionierung ein endogener antiarrhythmischer Schutz in insuffizienten Herzen ausgelöst werden kann. Zu diesem Zweck verwenden wir in erster Linie ein genetisches Modell, die Dahl-salzsensitive Ratte, die bei entsprechender Diät eine Hypertonie und infolgedessen eine ventrikuläre Hypertrophie und schliesslich eine Herzinsuffizienz entwickelt [10]. Im insuffizienten Zustand werden die Herzen als isoliertes Organpräparat elektrophysiologisch untersucht (Abb. 1). Auf diese Weise können Herzmechanik und Hämodynamik genau gesteuert und kontrolliert werden. Beispielsweise kann der Koronarfluss reduziert werden, um eine standardisierte Ischämie und somit eine kontrollierte Präkonditionierung hervorzurufen. Ebenso können ventrikuläre Arrhythmien gezielt ausgelöst werden (mittels vorprogrammierter elektrischer Stimulation oder durch Ischämie/Reperfusion), um den antiarrhythmischen Effekt der Präkonditionierung zu untersuchen und zu quantifizieren. Um molekulare Mechanismen der antiarrhythmischen Effekte des Präkonditionierens zu identifizieren, leiten wir am schlagenden Herzen Aktionspotenziale ab und visualisieren intrazelluläre Kalziumveränderungen in Echtzeit (mittels Oberflächenfluoreszenz).

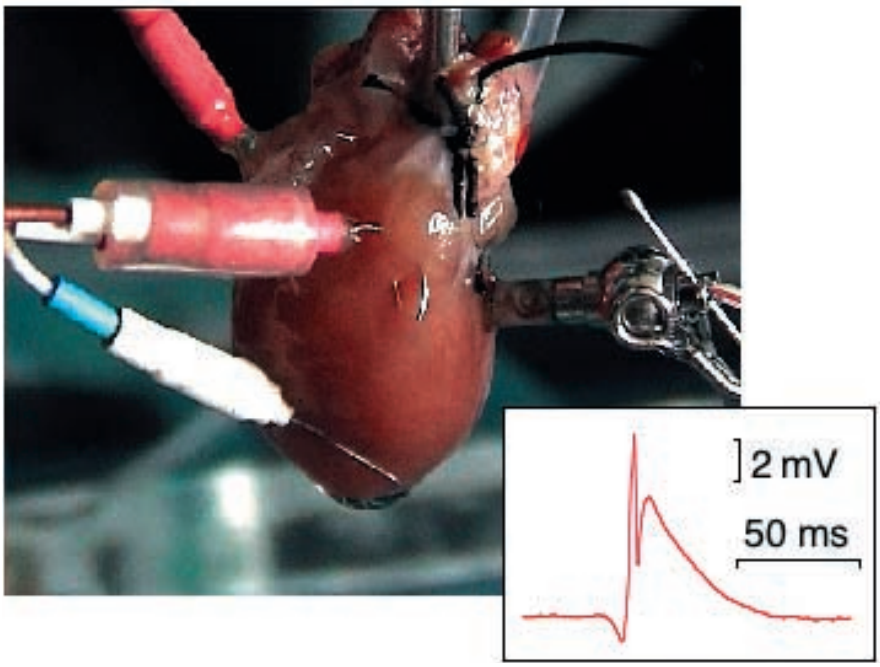

Abbildung 1.
Isoliertes, schlagendes Rattenherz zur Untersuchung endogener antiarrhythmischer Schutzmechanismen. Das Herz, das in der Längsachse etwa 15 mm misst, wird retrograd durch die Aorta mittels einer kristallinen Blutersatzlösung perfundiert. Der transparente Katheter dient der Messung des linksventrikulären Drucks. Diverse implantierte Elektroden liefern elektrokardiographische Ableitungen oder dienen der computergesteuerten elektrischen Stimulation des Herzens. Die Kontaktelektrode (rechts) erlaubt die Ableitung von monophasischen Aktionspotenzialen am schlagenden Herzen (kleine Abbildung rechts unten).

Durch Aufklärung des Mechanismus des endogenen Schutzes könnte es schliesslich gelingen, die *ischämische* durch eine *pharmakologische* Präkonditionierung zu ersetzen. Idealerweise könnte ein schützendes Pharmakon verabreicht werden, welches die gleichen protektiven molekularen Mechanismen aktiviert, ohne dass das Herz ischämisch würde. Ein solches Pharmakon könnte die molekulare Selbstverteidigung des Herzens aktivieren und die endogenen Schutzschilder für Tage hoch halten, auch wenn es selbst nicht mehr in der Zirkulation weilt.

Zusammenfassend ist es also unser Ziel zu erforschen, wie sich das Herz selbst gegen Arrhythmien verteidigt und wie wir diesen endogenen Schutz therapeutisch aktivieren und klinisch nutzen können. Dieses Verständnis soll dazu beitragen, die hohe Arrhythmieanfälligkeit des insuffizienten Herzens eines Tages medikamentös zu reduzieren.

Danksagung

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds (Projekt-Nr. 3200-068259), der Schweizerischen Herzstiftung, der Universität Basel sowie den Profesoren. M. Pfisterer, P. Buser und S. Osswald (Abteilung für Kardiologie, Universitätskliniken Basel) für die Unterstützung unserer Forschung.

Literatur

1 Swiss Federal Statistics Office. 2001.
2 Katz AM. Physiology of the heart. 3rd ed. New York: Raven Press; 2001.
3 Zaugg CE, Buser PT. When calcium turns arrhythmogenic: intracellular calcium handling during the development of hypertrophy and heart failure. Croat Med J 2001;42: 24–32.
4 Zaugg CE, Wu ST, Lee RJ, Wikman-Coffelt J, Parmley WW. lntracellular Ca2+ handling and vulnerability to ventricular fibrillation in spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1997;30:461–7.
5 Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986;74: 1124–36.
6 Yellon DM, Dana A. The preconditioning phenomenon: A tool for the scientist or a clinical reality? Circ Res 2000;87:543–50.
7 Vegh A, Komori S, Szekeres L, Parratt JR. Antiarrhythmic effects of preconditioning in anaesthetised dogs and rats. Cardiovasc Res 1992;26:487–95.
8 Bellahcene M, Traub D, Ziegler A, Barbosa V, Buser PT, Zaugg CE. Bradykinin B2 receptors and sarcolemmal ATP-sensitive K+ channels mediate antiarrhythmic effects of ischemic preconditioning in rat hearts. Circulation 2001;104:1088.
9 Murata M, Akao M, O'Rourke B, Marban E. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels attenuate matrix Ca(2+) overload during simulated ischemia and reperfusion: possible mechanism of cardioprotection. Circ Res 2001;89:891–8.
10 Nagata K, Liao R, Eberli FR, Satoh N, Chevalier B, Apstein CS, et al. Early changes in excitation-contraction coupling: transition from compensated hypertrophy to failure in Dahl salt-sensitive rat myocytes. Cardiovasc Res 1998;37: 467–77.