

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

al ATP-abhängige Kaliumkanäle im
Herz-Kreislauf-System

Gasser R, Gasser S, Hammerl R, Hecking C

Journal für Kardiologie - Austrian Journal

of Cardiology 2003; 10 (Supplementum C), 3-5

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

ATP-abhängige Kaliumkanäle im Herz-Kreislauf-System

R. Gasser, S. Gasser, R. Hammerl, C. Hecking

Kurzfassung: ATP-abhängige Kaliumkanäle stellen eine praktisch ubiquitäre Subpopulation von transmembranären K-Kanälen dar, die sich in den meisten Organen findet und zumeist mit Stoffwechselvorgängen in der einen oder anderen Form assoziiert ist: Am Pankreas sind die K_{ATP} -Kanäle für die Steuerung der Insulinfreisetzung verantwortlich, am Myokard für einige relativ heterogene, allerdings ausschließlich ischämie-assoziierte Prozesse und an den glatten Muskelzellen für den Gefäßwandtonus. In anderen Organen, z. B. in speziellen Regionen des Gehirns, im Darm etc., haben die K_{ATP} -Kanäle ebenfalls entscheidende Funktionen. Sie lassen sich pharmakologisch öffnen und schließen; dafür gibt es Substanzen mit unterschiedlicher Selektivität.

Im Herz-Kreislauf-Bereich stehen vorwiegend K_{ATP} -Kanal-Öffner wie Nicorandil und K_{ATP} -Kanal-Blocker wie Sulfonylharnstoffe zur Diskussion. Eigentlich erwartete Interaktionen sind unspektakulär und ohne klinische Relevanz. Unter den klinischen Studien ist v. a. die IONA-Studie, eine sogenannte Landmark-Studie, hervorzuheben, welche den günstigen Einfluß von Nicorandil auf primäre Endpunkte bei Patienten mit KHK bescheinigt.

Abstract: ATP-Dependent K-Channels in the Cardiovascular System. ATP-dependent K-channels constitute a widely spread subpopulation of transmembrane K-channels, which are activated mainly by a decrease of intracellular ATP. In heart, these channels regulate the action po-

tential duration, the occurrence of ischaemia induced pain and, to some extent, the membrane potential under various conditions. Furthermore, they are responsible for a phenomenon described as ischaemic preconditioning, which leads to anti-ischaemic cardioprotection. They also induce myocardial hibernation. In coronary arteries, the opening of K_{ATP} -channels is the cause of hypoxic vasodilation, a vital response designed to guarantee myocardial perfusion during ischaemia. While certain sulfonylureas may hamper the cardioprotective action of K_{ATP} -channels, openers of these channels such as nicorandil have proven beneficial in ischaemic cardiac disease. **J Kardiolog 2003; 10 (Suppl C): 3–5.**

■ Einleitung

Die Erforschung der akuten Myokardischämie ist nicht neu, bereits im 17. Jahrhundert wurden experimentell Koronarligaturen durchgeführt, wie aus Abbildung 1 ersichtlich ist. Ein etwas modernerer Zugang zu dieser Problematik wird in unserem eigenen Labor (Abb. 2) gepflegt, in welchem seit Jahren Experimente an ischämischen Myokardzellen durchgeführt werden.

Die K_{ATP} -Kanäle wurden 1983 von Noma am Myokard erstmals beschrieben, aber erst 1990 wurde von Gasser und Vaughan-Jones deren Funktion dort aufgeklärt (Abb. 3; [1]). Kurz darauf zeigten Daut und Mitarbeiter, daß K_{ATP} -Kanäle auch am glatten Gefäßmuskel eine entscheidende Bedeutung haben: Sie führen unter ischämischen Bedingungen zu einer Vasodilatation, was vor allem während ischämischer Episoden große Bedeutung hat [2]. In den späten 1990er Jahren wurde mehr und mehr die wichtige Rolle der K_{ATP} -Kanäle im Rahmen des myokardialen Präkonditionierens erkannt (Übersicht in [3]). Diese Erkenntnisse bildeten die Grundlage für die groß angelegte, in Großbritannien durchgeführte IONA-Studie, welche zeigte, daß die Verabreichung von Nicorandil als

„on-top-medication“ bei Patienten mit KHK eine signifikante Senkung der Rate des primären Endpunktes, plötzlicher Herztod + Myokardinfarkt + ungeplante Hospitalisierung als Folge von Thoraxschmerz, um 17 % bewirkte.

■ Öffnung von K_{ATP} -Kanälen

Die Öffnung von K_{ATP} -Kanälen wird einerseits durch den Abfall von ATP im Zellinneren der glatten Muskelzelle der Arterien während der Ischämie bedingt, andererseits durch eine Anzahl weiterer Faktoren, wie durch einen Abfall des pH-Wertes, verschiedene Nukleotide, Metaboliten des Glukosestoffwechsels, Adenosin und andere. Die Öffnung von K_{ATP} -

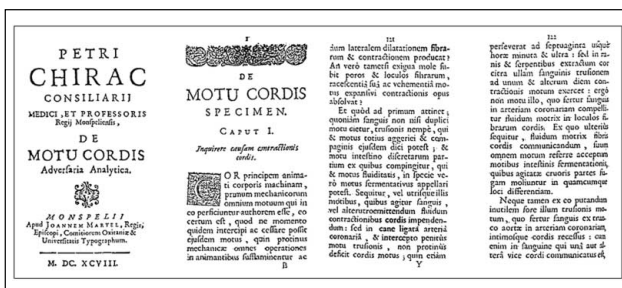


Abbildung 1: Faksimile eines Originaltextes aus dem Jahr 1698, in welchem auf Seite 121 in den letzten 4 Zeilen die Auswirkung der Ligatur einer Koronararterie bei einem Hund beschrieben wird

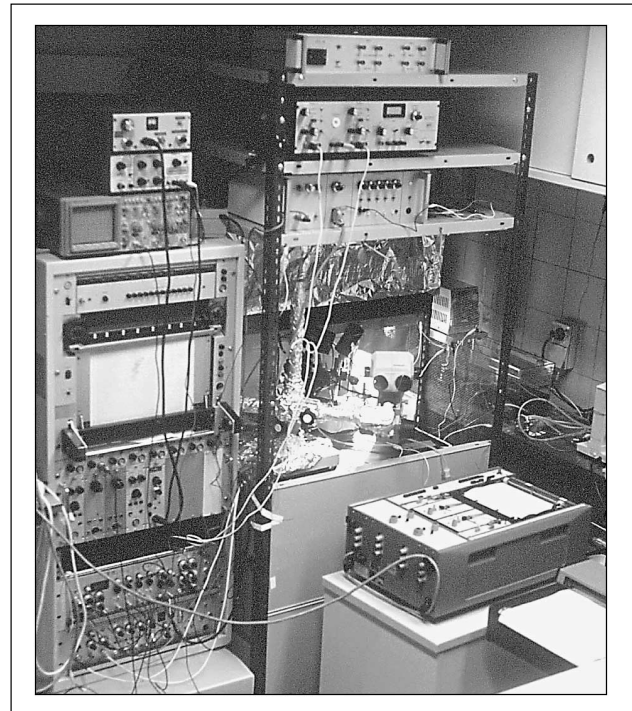


Abbildung 2: Modernes Forschungslabor (Medizinische Univ.-Klinik Graz, AG Exp. Herz-Kreislauf-Forschung) zur Untersuchung der Bedeutung von transmembranären Ionenbewegungen während Ischämie

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Graz, AG für Experimentelle Herz-Kreislauf-Forschung

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. DD.R. Robert Gasser, Medizinische Universitätsklinik Graz, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz; E-Mail: robert.gasser@unigraz.at

Kanälen bewirkt einen erhöhten K-Ausstrom bzw. eine erhöhte Leitfähigkeit der Zellmembran für K⁺-Ionen, was verschiedene Effekte haben kann (Abb. 3).

■ Kardioprotektion durch Öffnung ATP-abhängiger Kaliumkanäle

Ausstrom durch K_{ATP}-Kanäle am Kardiomyozyten

1. **Verkürzung des Aktionspotentials:** Die Öffnung ATP-abhängiger K-Kanäle am Myokard führt zu einer Verkürzung des Aktionspotentials [1] (Abb. 3, 4) und somit zu einer Verkürzung der Plateauphase desselben. In Summe wird daher die Öffnungsdauer der spannungsabhängigen Ca²⁺-Kanäle des Myokards verkürzt, der Nettoeinstrom von Ca²⁺ in das Zytoplasma der Myokardzelle vermindert, wodurch weniger freies Ca²⁺ für die kontraktile Funktion zur Verfügung steht und O₂ eingespart werden kann. Dadurch wird das Myokard in entsprechender Weise geschützt.
2. **K-Akkumulation im Extrazellulärraum:** Wie in Abbildung 4 gut dokumentiert, kommt es während einer ischämischen Episode durch Öffnen von K_{ATP}-Kanälen zur Akkumulation von K⁺-Ionen. Ein Anstieg der Konzentration von K⁺ im Gewebe führt zu einer Erregung der freien Nervenendigungen und in der Folge zum typischen Angina-pectoris-Schmerz. Dieser wiederum löst einen sofortigen Stopp aller körperlichen Anstrengungen aus und wirkt

durch die damit verbundene Verringerung der Herzarbeit kardioprotektiv.

3. **Akutes Hibernieren:** Indirekter Schutzmechanismus, bei dem sich das Herz in eine Art Winterschlaf begibt. Am Anfang dieses Prozesses steht vermutlich die Öffnung von K_{ATP}-Kanälen mit dem unter Punkt 1 genannten Wirkmechanismus [4]. Die Verminderung des intrazellulären Kalziums, das als Second Messenger für das myokardiale Wachstum eine wichtige Rolle spielt, führt mit der Zeit zu ultrastrukturellen Anpassungen an die bestehende Ischämie. Dabei verfällt das langzeit-ischämische Myokard in eine Art Winterschlaf, welcher den Sauerstoffverbrauch vermindert und so das Myokard schützt.
4. **Präkonditionierung:** Kurze Episoden myokardialer Ischämie schützen das Myokard gegen nachfolgende Ischämie. Die Bedeutung des Phänomens wurde in zahlreichen Tierexperimenten gezeigt [3]. Präkonditionierung verbessert die myokardiale Funktion nach Ischämie und Reperfusion und reduziert ausgedehnte Nekrosen, welche unter Ischämie entstehen. Weiters werden lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien während und nach Ischämie reduziert. Daß der Adenosinrezeptor in diesem Zusammenhang eine Rolle spielt, ist bekannt. Die Hypothese beruht auf der Beobachtung, daß spezifische Adenosin (A1)-Rezeptoren den Effekt des Präkonditionierens simulieren können, während Antagonisten des Rezeptors den Effekt blockieren. Der protektive Effekt von Adenosin wird weitgehend durch Öffnung ATP-abhängiger K-Kanäle erreicht. Der Schutz, der durch Adenosin selbst, aber auch durch Adenosinrezeptoragonisten entsteht, kann durch die Blockade ATP-abhängiger Kaliumkanäle vollständig aufgehoben

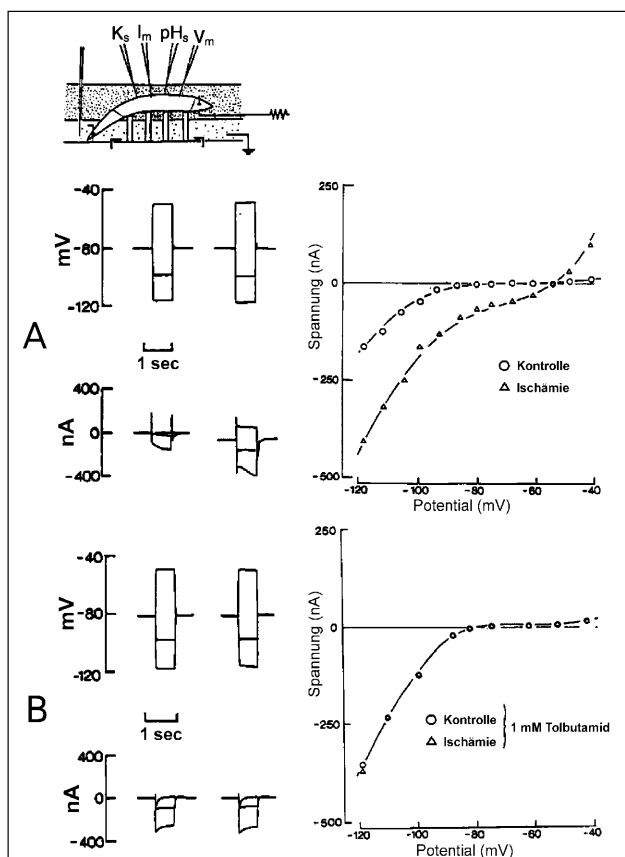


Abbildung 3: A: Erhöhung der transmembranären Leitfähigkeit für Kalium durch Öffnung ATP-abhängiger K-Kanäle in einer isolierten Schafs-Purkinjefaser während einer ischämischen Episode. B: Dieselbe experimentelle Konstellation zeigt, daß unter Blockade von K_{ATP}-Kanälen keine Erhöhung der transmembranären K-Leitfähigkeit zustandekommt

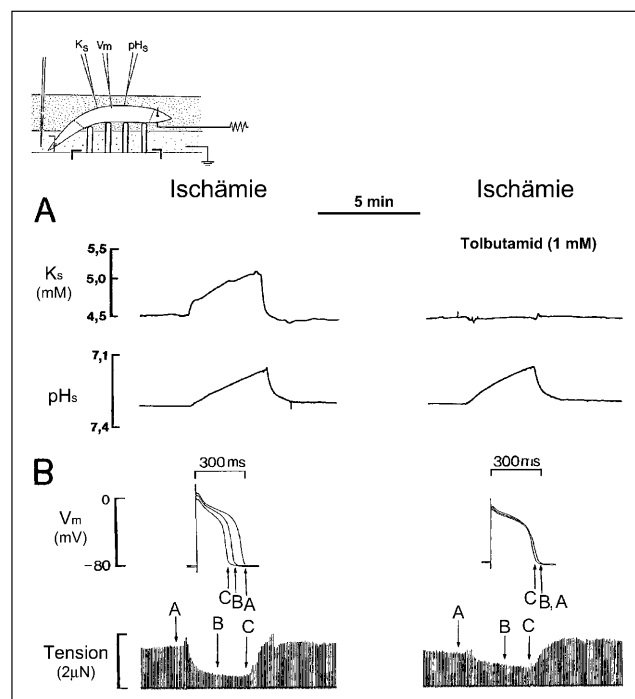


Abbildung 4: A: K-Ausstrom und Azidifizierung der Zelloberfläche während einer ischämischen Episode, daneben Hemmung des ischämiebedingten K-Ausstromes durch den K_{ATP}-Kanal-Blocker Tolbutamid. B: Verkürzung des Aktionspotentials durch Öffnung ATP-abhängiger Kaliumkanäle während Ischämie mit konsekutiver Reduktion der kontraktilen Kraft (Tension); daneben: Hemmung der Aktionspotentialverkürzung und weitgehender Erhalt der kontraktilen Kraft während Ischämie in der Gegenwart eines K_{ATP}-Kanal-Blockers (Tolbutamid); Präparat: Schafs-Purkinjefaser

ben werden. Weiters wurde in diesem Zusammenhang eine Verbindung des Adenosinrezeptors und des K_{ATP} -Kanals über das Pertussis-sensitive Inhibitorprotein (Gi) vorgeschlagen.

K-Ausstrom durch K_{ATP} -Kanäle an der glatten Muskelzelle

Die K_{ATP} -Kanal-induzierte Vasodilatation beruht auf dem Phänomen, daß in der glatten Gefäßmuskulatur der Gefäßtonus über langsame Ca^{2+} -Kanäle gesteuert wird, welche membran-spannungsabhängig sind. Das Membranpotential wird hier wiederum zu einem guten Teil durch die transmembranäre K-Leitfähigkeit gesteuert. Steigt diese an, ist nach der Goldman-Gleichung mit einer Hyperpolarisation zu rechnen, welche wiederum zu einem verminderten Ca^{2+} -Einstrom führt; der dadurch erzeugte Abfall freien intrazellulären Kalziums führt zu einer Verminderung des Gefäßwandtonus und in der Folge zu einer Vasodilatation (Abb. 5). An den Koronararterien bewirkt dies eine Koronardilatation und eine Mobilisierung der koronaren Reserve im ischämischen Areal, während in der Peripherie dadurch eine Senkung des peripheren Widerstandes erzeugt wird. Beides wirkt sich bei akuter Ischämie protektiv aus [2, 5, 6].

Alle oben genannten Mechanismen hängen – obwohl sehr heterogen – mit antiischämischer Kardioprotektion zusammen und werden durch K_{ATP} -Kanäle gesteuert. Kardial wirk-

same K_{ATP} -Kanalöffner unterstützen während ischämischer Ereignisse wesentliche kardioprotektive Mechanismen. Diese Mechanismen sind:

- Reflektorische Koronardilatation
- Lokale Reduktion der Kontraktilität (O_2 -Einsparung)
- Hibernation
- Präkonditionierung

Auf diesen Überlegungen begründete sich die Entscheidung zur Durchführung der IONA-Studie, welche den günstigen Einfluß von Nicorandil auf primäre Endpunkte bei Patienten mit KHK bestätigt.

Nicorandil ist das einzige vasodilatativ wirksame Antianginosum, für das bei stabiler Angina pectoris eine positive Beeinflussung harter Endpunkte nachgewiesen wurde.

Literatur

1. Gasser R, Vaughan-Jones RD. Mechanism of potassium efflux and action potential shortening during ischemia in isolated mammalian cardiac muscle. *J Physiol* 1990; 431: 713–41.
2. Daut J, Willibald M-R, Beckerath N, Mehrke G, Günther K, Goedel-Meinen L. Hypoxic dilation of coronary arteries is mediated by ATP-sensitive potassium channels. *Science* 1990; 247: 1341–4.
3. Gasser R, Köppel H, Klein W. Bedeutung von K_{ATP} -Kanälen wie Nicorandil im Zusammenhang mit Präkonditionieren des Myocards. *Jatros Cardiologie* 1998; 2: 12–4.
4. Gasser R, Furian C, Grisold M, Dusleag J, Klein W. Myocardial hibernation. *Lancet* 1992; 340: 796–7.
5. Standen N, Quayle JM, Davies NW, Brayden JE, Huang Y, Nelson MT. Hyperpolarising vasodilators activate ATP-sensitive K-channels in arterial smooth muscle. *Science* 1989; 245: 177–80.
6. Gasser R, Klein W, Kickenweiz E. Vasodilatory response to hypoxia and simulated ischemia is mediated by ATP-sensitive K-channels in guinea pig thoracic aorta. *Angiology* 1993; 44: 228–40.

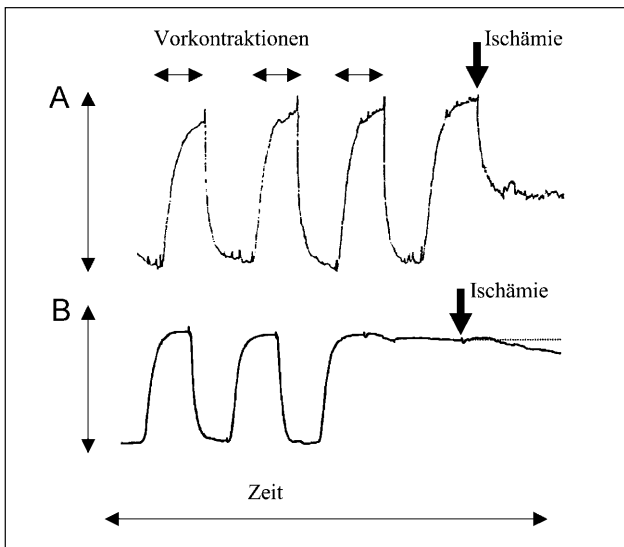
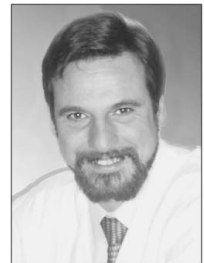


Abbildung 5: Vorkontrahierte Schweinekoronararterienstreifen werden einer Ischämie ausgesetzt. Es kommt zur Vasodilatation (A). In Gegenwart des K_{ATP} -Kanal-Inhibitors Tolbutamid ist diese Vasodilatation aufgehoben (B).

ao. Univ.-Prof. DDr. med. Robert Gasser

Geboren in Lienz, Promotion 1984 zum Dr. med. an der Universität Innsbruck, 1990 PhD-Promotion an der University of Oxford, UK. Habilitation 1993 in Innerer Medizin/Kardiologie an der Universität Graz. Seit 1997 ao. Univ.-Prof. für Innere Medizin/Kardiologie an der Universität Graz und Facharzt für Innere Medizin, Kardiologie und Intensivmedizin. Vier Jahre Herzphysiologie an den Universitäten Oxford (UK) und Freiburg i. Br. (D); sonstige Arbeits- und Forschungsaufenthalte: University of Cape Town (Südafrika), Stanford University (USA), Universität Innsbruck. Autor von rund 400 Publikationen (200 Impact-Punkte) und 8 Büchern. Mehrere internationale Forschungspreise, Stipendien und Auszeichnungen (u. a. Erwin-Schrödinger-Stipendium, Fellowship Royal Society London, Bayer-Forschungspreis etc.).



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung