

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Reine Herzfrequenzsenkung durch selektive
und spezifische If-Kanal-Hemmung: Möglich-
keits zur Behandlung der stabilen Angina

Schulz R

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2006; 13 (Supplementum A), 6-7*

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

Veranstaltungskalender

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

Reine Herzfrequenzsenkung durch selektive und spezifische If-Kanal-Hemmung: Möglichkeit zur Behandlung der stabilen Angina

R. Schulz

In unserer Arbeit haben wir im Detail das quantitative Verhältnis zwischen regionaler myokardialer Durchblutung und der Funktion in normalem und akut ischämischem Myokard untersucht. Diese Arbeit ergab, daß – im Gegensatz zur gängigen Auffassung der Angebot/Bedarfs-Imbalance als zugrundeliegendem Pathomechanismus der Myokardischämie – Durchblutung und Funktion proportional absinken, es also zu einer Perfusion-Kontraktions-Anpassung kommt. Dieses Perfusion-Kontraktions-Verhältnis bleibt auch bei erhöhter Herzfrequenz erhalten, wenn man sowohl die regionale Durchblutung als auch die Funktion auf den selben Zeitraum mittelt, nämlich auf eine einzelne Herzaktion.

Im normalen Herzen führt eine erhöhte kontraktile Funktion zu einem verstärkten Stoffwechsel und damit auch Nährstoffbedarf. Dieser erhöhte Bedarf wird durch eine erhöhte Sauerstoff-Extraktion aus dem Blut (zu einem kleineren Teil) und durch einen erhöhten koronaren Blutfluß durch Vasodilatation (zu einem größeren Teil) gedeckt. Die Mechanismen bzw. Mediatoren dieser metabolischen Koronardilatation sind nach wie vor nicht klar, aber es kommt in dieser Situation zu einer eindeutigen Perfusions-Kontraktions-Anpassung.

In einer intakten Koronarzirkulation kommt es zu einer metabolischen koronaren Vasodilatation, die den erhöhten Sauerstoffbedarf durch eine Zunahme des koronaren Blutflusses deckt. Da die myokardiale Sauerstoffextraktion aus dem Blut schon unter Ruhebedingungen nahe dem Maximum ist, kann diese unter Belastung nur gering gesteigert werden. Außerdem kommt es noch zusätzlich zu einem gesteigerten Sauerstoffbedarf durch die erhöhte Herzfrequenz und zu einer verkürzten Diastole und damit der Zeit, in der der Großteil der Koronardurchblutung erfolgt. Bei einem intakten Koronar-

gefäßsystem ist die metabolische Vasodilatation stark genug, um den limitierten koronaren Blutfluß durch die verkürzte Diastole zu übertreffen, sodaß der erhöhte Sauerstoffbedarf ausreichend abgedeckt werden kann.

Bei Vorliegen einer schweren Koronarstenose allerdings, wenn die autoregulatorischen Mechanismen der Koronarzirkulation schon unter Ruhebedingungen zur Erhaltung eines normalen Blutflusses voll ausgeschöpft sind, führt jeder Anstieg der Herzfrequenz – oder genauer jede Verkürzung der diastolischen koronaren Perfusionszeit – zu einer Einschränkung des koronaren Blutflusses.

Während Kollateralgefäße auf der einen Seite sicher kardioprotektive Wirkung haben, können sie auch grundlegendes morphologisches Substrat für eine Verschlechterung einer Myokardischämie sein, nämlich dann, wenn ein Steal-Phänomen auftritt. Im Fall einer regionalen myokardialen Ischämie, bei der ein hochgradig stenosierte Koronargefäß über Kollateralen mit intakten oder weniger betroffenen Koronararterien verbunden ist, kommt es zu einem typischen Umverteilungs- oder Steal-Phänomen. Durch metabolische Vasodilatation der mehr oder weniger intakten koronaren Mikrozirkulation kommt es zu einem Abfall des Perfusionsdruckes in den Kollateralen und in der Folge zu einem reduzierten Blutfluß in die poststenotische Mikrozirkulation.

Eine erhöhte Herzfrequenz sieht man normalerweise bei aktiviertem sympathischem Nervensystem zum Beispiel unter Belastung oder Streß, und diese wird durch Beta-Adrenorezeptoren vermittelt. Folglich wurden und werden Beta-Blocker zur Behandlung einer Streß-induzierten myokardialen Ischämie verwendet. Die positiven Effekte der Beta-Blokade bei durch Belastung ausgelöster Myokardischämie sind fast ausschließlich auf die Herzfrequenzsenkung zurückzuführen. Wenn diese Herzfrequenzsenkung durch einen atrialen Schrittmacher verhindert wird, nimmt die regionale myokardiale Durchblutung ab und die myokardiale Funktion im

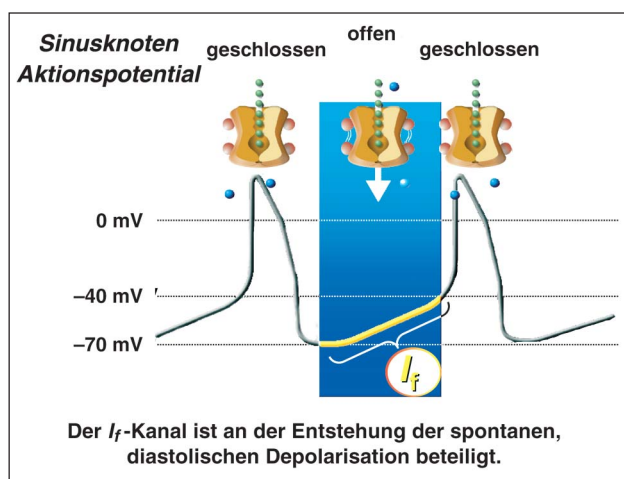


Abbildung 1: If-Kanal: Schlüsselfaktor der Herzfrequenz (mod. nach Di Francesco, Camm. Drugs 2004; 64: 1757–65)

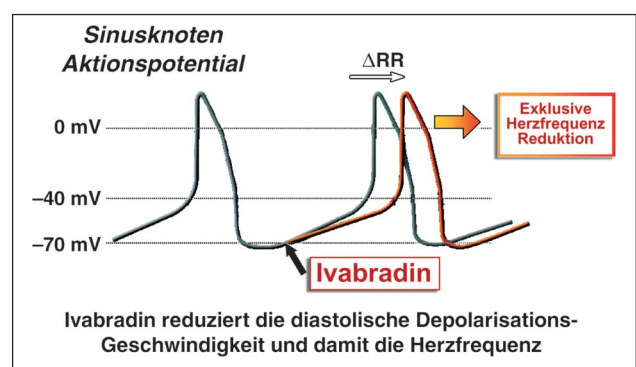


Abbildung 2: Selektive If-Kanal-Hemmung

ischämischen Gebiet sinkt im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle, möglicherweise durch Demaskierung einer alpha-adrenergen Kontraktion der ischämischen koronaren Mikrozirkulation. Der Nachteil der Beta-Blockade, die Inotropie zu reduzieren, ist weitgehend anerkannt. Die Wichtigkeit der alpha-adrenerg vermittelten Vasokonstriktion bei Patienten mit stabiler Angina pectoris oder bei Patienten, die sich einer koronaren Intervention unterziehen, ist allerdings bis heute großteils unterschätzt oder vernachlässigt. Die Vorteile der Herzfrequenzsenkung durch Beta-Rezeptorblockade werden also teilweise durch deren negativ inotropen Effekte und zusätzlich durch eine alpha-adrenerg vermittelte koronare Vasokonstriktion abgeschwächt bzw. ausgeglichen.

Basierend auf dieser Tatsache wurden selektivere bradykardisierende Substanzen, entwickelt. Diese Substanzen senken exklusiv die Herzfrequenz ohne jegliche negativ inotrope Wirkung oder alpha-adrenerg vermittelte Vasokonstriktion. Dementsprechend verbessern diese Substanzen die Durchblutungs-Verteilung im ischämischen Myokard und verbessern folglich die myokardiale Funktion.

Die Erregungsbildung im Herzen geht vom primären Schrittmacher, dem Sinusknoten, aus. Von dort breitet sich der Impuls über die Vorhöfe zum AV-Knoten und weiter in die Kammern aus. Im Gegensatz zu den Myozyten, den Zellen des Arbeitsmyokards, kommt es im Sinusknoten nach erfolgter Repolarisation zu einer spontanen diastolischen Depolarisation bis zu einem Schwellenpotential von ca. -40 mV, wodurch dann ein Aktionspotential ausgelöst und weitergeleitet wird. Diese spontane Depolarisation erfolgt durch den Einstrom von positiven Natrium- und Kalium-Ionen durch den sogenannten If-Kanal. Es ist ausschließlich dieser Kanal, der die Anstiegssteilheit der diastolischen Depolarisationskurve und damit die Herzfrequenz bestimmt. Durch selektive Hemmung dieses If-Kanals kommt es zu einer exklusiven Herzfrequenzsenkung (Abb. 1–4). Ivabradin, ein selektiver und spezifischer If-Ka-

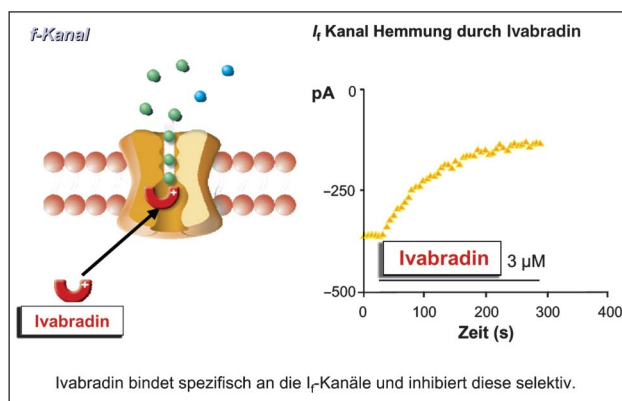


Abbildung 3: Spezifische Bindung von Ivabradin (mod. nach DiFrancesco D et al. Drugs. 2004; 64: 1757–65)

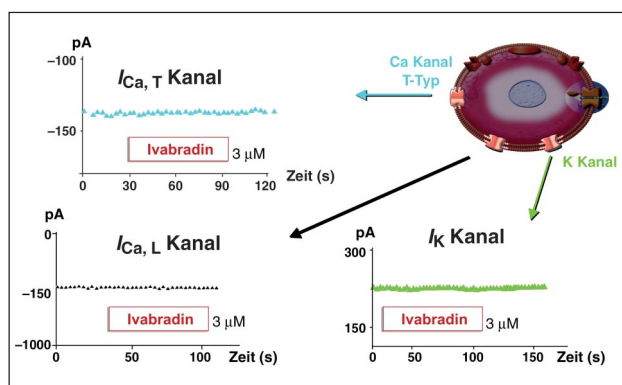


Abbildung 4: Keine Wechselwirkung von Ivabradin mit anderen Ionen-Kanälen (mod. nach Bols P et al. Br J Pharmacol 1996; 118: 1051–7)

nal-Hemmer, ist die einzige, z. Zt. klinisch verfügbare, exklusiv herzfrequenzsenkende Substanz, und man konnte vor kurzem auch ihre anti-ischämische Wirksamkeit bei Patienten mit chronisch stabiler Angina in klinischen Studien be-

Prof. Dr. med. Rainer Schulz

1983 bis 1991 Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf. 1987/88 im Rahmen eines Stipendiums der Boehringer-Ingelheim-Stiftung Aufenthalt im Seaweed Canyon Laboratory, Division of Cardiology (Dr. J. Ross Jr.), University of California, San Diego. Von 1991 bis 1992 Arzt im Praktikum als Stipendiat der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie/ Herz- und Kreislaufforschung im Institut für Pathophysiologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen. 1992 Approbation als Arzt; Promotion mit dem Thema „Rekrutierung einer inotropen Reserve in einem akut ischämischen Myokardareal: Untersuchungen am narkotisierten Schwein“ (Note: summa cum laude); Preis des Rektors für die Dissertation.

1994 Young Investigator Award der European Society of Cardiology, Sophia Antipolis. Von 1995 bis 1997 Wissenschaftlicher Assistent (C1) im Institut für Pathophysiologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen. 1996 Facharzt für Physiologie; Venia legendi für das Fach Physiologie und Pathophysiologie. 1999 Fraenkel-Preis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie/ Herz- und Kreislaufforschung. Von 1997 bis 2001 Oberassistent (C2) im Institut für Pathophysiologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen. Seit 2001 C3-Professor für Pathophysiologie im Institut für Pathophysiologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen. 2002 Franz-Groedel-Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie/ Herz- und Kreislaufforschung.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Rainer Schulz
Institut für Pathophysiologie, Universitätsklinikum Essen
D-45122 Essen, Hufelandstraße 55
E-mail: rainer_schulz@uni-essen.de



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](#)