

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Aktuelles: Ischämische Präkonditionierung des Herzens

Köppel H

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology 2011; 18*

(5-6), 226-227

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

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

Aktuelles: Ischämische Präkonditionierung des Herzens

H. Köppel

■ Zusammenfassung

Unter der ischämischen Präkonditionierung des Herzens versteht man den Umstand, dass kurze ischämische Perioden gefolgt von einer Reperfusion die Myokardiozyten vor einer darauffolgenden deletären Ischämie schützen können. Das Auftreten der ischämischen Präkonditionierung konnte sowohl in Tierversuchen an verschiedenen Spezies demonstriert, daneben aber auch in klinischen Experimenten an Patienten nachvollzogen werden. Eine Reihe molekularer Vorgänge ist dabei für die ischämische Präkonditionierung von Bedeutung, am Ende steht die Aktivierung von ATP-abhängigen Kalium-Kanälen, die die Zelle schützen. Neben der akuten Präkonditionierung gibt es auch eine verspätete Präkonditionierung („delayed preconditioning“ oder „second window of protection“), welche einen protektiven Effekt bis nach 72 Stunden gewährleistet. Ebenso spannend sind das sogenannte „remote preconditioning“, wo Gewebe oder Organe auch entfernt von der präkonditionierten Stelle geschützt werden bzw. das sogenannte „postconditioning“, wo auch noch nach dem ischämischen Ereignis durch eine repetitive Reperfusion/Ischämie die Infarktgröße reduziert werden kann.

■ Einleitung

Der akute Myokardinfarkt aufgrund eines Verschlusses einer Koronararterie stellt eine der häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrieländern dar. Häufig gehen diesem Ereignis kürzere ischämische Episoden voraus, welche den Herzmuskelzellen einen gewissen Schutz vor der folgenden letalen Ischämie bieten. Im Jahr 1986 konnten Murry und Mitarbeiter in ihrer experimentellen Arbeit erstmals dieses Phänomen nachweisen und nannten es „ischämische Präkonditionierung“. In dieser Arbeit verwendeten die Autoren 4 Zyklen einer 5-minütigen Ischämie, welche die Infarktgröße deutlich reduzieren konnte [1]. Seit dieser bahnbrechenden initialen Arbeit konnte das Phänomen der ischämischen Präkonditionierung an vielen verschiedenen Tierspezies experimentell, und auch an Patienten in klinischen Settings nachvollzogen werden.

■ Molekulare Grundlagen der Präkonditionierung

Das klassische „preconditioning“ bietet Schutz für ca. 2–4 Stunden und beruht auf dem Zusammenspiel von Triggern, Mediatoren und Endeffekten. Adenosin bzw. Stimulation der A₁-Rezeptoren wurde von Downey und Mitarbeitern bereits 1991 als einer der wesentlichsten Trigger erkannt [2]. Neben Adenosin können aber auch Bradykinin, Opioide oder Nor-epinephrin als Trigger auftreten, welche zur Aktivierung des Pertussis-sensitiven G-Proteins in der Zellmembran führen [3]. Schließlich können auch freie Sauerstoffradikale als Trigger der Präkonditionierung wirken [4, 5].

Nachfolgend kommt es durch Mediatoren zu einer Weiterleitung der Informationskaskade, hier spielt die Proteinkinase C (PKC) die entscheidende Rolle. Bereits 1994 konnte die herausragende Rolle der PKC bei der ischämischen Präkonditionierung identifiziert werden [6]. Durch spezifische Blockade der PKC kann der Effekt der Präkonditionierung völlig aufgehoben werden. Neben der zentralen Rolle, die die PKC einnimmt, wurden aber auch andere Kinasen identifiziert, die bei der Präkonditionierung eine wichtige Rolle spielen. Maulik und Mitarbeiter konnten zeigen, dass durch Genistein, einem breiten Tyrosinkinase-Inhibitor, die Wirkung der Präkonditionierung gehemmt wird [7]. Durch die G-Protein-stimulierte Aktivierung der PKC und anderer Kinasen kommt es zur Ansteuerung von ATP-abhängigen Kaliumkanälen (K_{ATP} -Kanäle). Diese Kanäle nehmen bei der klassischen Präkonditionierung eine zentrale Rolle ein [8]. K_{ATP} -Kanäle kommen sowohl in der Zellmembran selbst vor, daneben sind sie aber auch in der Mitochondrienmembran lokalisiert. Öffnung dieser Kanäle in der Zellmembran führt zu einer Hyperpolarisierung der Zellmembran, durch die Aktionspotenzialverkürzung kommt es zu einem verminderten Kalziumeinstrom in die Zelle, was kardioprotektiv wirkt. Die sarkolemmlen K_{ATP} -Kanäle können physiologisch etwa durch Adenosin geöffnet werden, auch pharmakologisch lässt sich eine Beeinflussung erzielen: Nicorandil etwa, das als Antianginosum eingesetzt wird, setzt zumindest partiell an diesem Wirkmechanismus an und ist auch aus diesem Grund kardioprotektiv. Dieser kardioprotektive Effekt von Nicorandil durch die Öffnung der K_{ATP} -Kanäle konnte auch in klinischen Studien nachvollzogen werden [9]. Für die ischämische Präkonditionierung von entscheidender Bedeutung sind aber besonders die mitochondrialen K_{ATP} -Kanäle. Wie es durch die Öffnung der mitochondrialen K_{ATP} -Kanäle zur Kardioprotektion kommt, ist letztlich noch nicht restlos geklärt. Sicher ist, dass die Öffnung der mito- K_{ATP} -Kanäle die mitochondriale Permeabilität beeinflusst und die Stabilität der Mitochondrien erhöht [10]. Auch die verminderte osmotische Schwellung der Myokardiozyten, eine verminderte Fragilität des Zytoskelettes und eine Beteiligung der Apoptose sowie freier Radikale und des TNF- α werden als zusätzliche Faktoren diskutiert.

■ „Delayed preconditioning“

Neben der klassischen Präkonditionierung gibt es auch das sogenannte „delayed preconditioning“ oder „second window of protection“, das bis zu 72 Stunden nach der Ischämie noch eine schützende Wirkung hat. Auch beim „delayed preconditioning“ spielen als Trigger Adenosin, Bradykinin oder Opioide eine Rolle, daneben wird aber auch eine Beteiligung von NO diskutiert [11]. Als Mediatoren treten wieder in erster Linie die PKC und Kinasen auf. Ähnlich wie bei der klassischen Präkonditionierung gilt der mito- K_{ATP} -Kanal als Endpunkt, daneben spielen aber auch „heat shock“-Proteine (hsp 72i) eine Rolle. Hinweis dafür ist, dass die mRNA, welche für diese Proteine kodiert, beim „delayed preconditioning“ vermehrt

nachweisbar ist [12]. Zusätzliche Endpunkte könnten die Superoxid-Dismutase, die Cyclooxygenase und wiederum NO sein.

■ Klinische Bedeutung

Die myokardiale Präkonditionierung ist ein Vorgang, der experimentell außerordentlich gut untersucht ist, es gibt aber auch klinische Untersuchungen, die seine Bedeutung belegen. In Studien, die im Rahmen von Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt wurden und in denen ein Präkonditionierungsprotokoll verwendet wurde, war ersichtlich, dass EKG-Veränderungen und Enzymauslenkungen deutlich seltener stattfanden [13]. Daneben konnte aber auch während herzchirurgischer Untersuchungen gezeigt werden, dass durch Anwendung eines Präkonditionierungsprotokolls etwa der ATP-Gehalt der Zellen deutlich höher war als in der Kontrollgruppe [14]. Auch Phänomene wie die „walking-through“-Angina können auf die Präkonditionierung zurückgeführt werden [15].

Interessante Phänomene, die jedoch bis heute nicht genau aufgeklärt wurden, sind das „remote preconditioning“, wo Organe und Gewebe auch an entfernten Stellen des Körpers geschützt werden können, z. B. wenn man mittels Blutdruckmanschette im Sinne eines Präkonditionierungs-Protokolls eine Ischämie am Arm erzeugt. Auch das sogenannte „postconditioning“, wo nach einer längeren Ischämie durch ein Präkonditionierungsprotokoll etwa die Infarktgröße reduziert werden kann, ist auf molekularer Ebene noch wenig verstanden.

■ Konklusion

Die myokardiale Präkonditionierung ist ein Phänomen, durch das der Herzmuskel durch kurze repetitive Ischämien vor einer folgenden längeren Ischämieepisode geschützt werden kann. Neben der klassischen Präkonditionierung, die für etwa 2–4 Stunden einen schützenden Effekt hat, gibt es auch das

„delayed preconditioning“ („second window of protection“), welches zwar schwächer ist, dafür aber bis 72 Stunden wirksam ist. Eine entscheidende Rolle in der Präkonditionierung spielen ATP-abhängige Kaliumkanäle sowohl in der äußeren Zellmembran als auch in der Mitochondrienmembran.

Literatur:

1. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124–36.
2. Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM, Stanley AWH, Olsson RA, Downey JM. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 1991; 84: 350–6.
3. Banerjee A, Locke-Winter C, Rogers KB, Mitchell MB, Brew EC, Cairns CB, Bensard DD, Harken AH. Preconditioning against myocardial dysfunction after ischemia and reperfusion by an α_1 adrenergic mechanism. *Circ Res* 1993; 73: 656–70.
4. Tritto I, D'Andrea D, Eramo N, Scognamiglio A, De Simone C, Violante A, Esposito A, Chiariello M, Ambrosio G. Oxygen radicals can induce preconditioning in rabbit hearts. *Circ Res* 1997; 80: 743–8.
5. Baines CP, Goto M, Downey JM. Oxygen radicals released during ischemic preconditioning contribute to cardioprotection in the rabbit myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 207–16.
6. Ytrehus K, Liu Y, Downey JM. Preconditioning protects ischemic rabbit heart by protein kinase C activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1994; 266: H1145–H1152.
7. Maulik N, Yoshida T, Zu Y-L, Sato M, Banerjee A, Das DK. Ischemic preconditioning triggers tyrosine kinase signalling: a potential role for MAPKAP kinase 2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1998; 275: H 1857–H1864.
8. Gosh S, Standen N, Galinanes M. Evidence for mitochondrial KATP channels as effectors of human myocardial preconditioning. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 934–40.
9. The IONA study group. Effects of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the impact of nicorandil in angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269–75.
10. Hausenloy DJ, Maddock HL, Baxter GF, Yellon DM. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm in myocardial preconditioning. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 534–43.
11. Bolli R. The late phase of preconditioning. *Circ Res* 2000; 87: 972–83.
12. Dillmann WH, Mehta HB, Barrioux A, Guth BD, Neely WE, Ross JJ. Ischemia of the dog heart induces the appearance of a cardiac mRNA coding for a protein with migration characteristics similar to the heat shock/stress protein 71. *Circ Res* 1968; 59: 110–4.
13. Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, Hirshfeld JW Jr, Herrmann HC, Laskey WK. Adaption to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical, hemodynamic and metabolic features. *Circulation* 1990; 82: 2044–51.
14. Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993; 342: 276–7.
15. Okazaki Y, Kodama K, Sato H, Kitakaze M, Hirayama A, Inoue M. Attenuation of increased regional myocardial oxygen consumption during exercise as a major cause of warm-up. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1597–604.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Doz. Dr. Herwig Köppel
Zentrum für ambulante Rehabilitation Graz
A-8020 Graz, Eggenbergerstraße 7
E-Mail: herwig.koeppel@pva.sozvers.at

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