

Herzschutz auf Distanz

Herzferne Konditionierung durch
wiederholtes Aufblasen einer Blutdruckmanschette
verringert Herzmuskelschäden

Von Gerd Heusch, Heinz Jakob und Jürgen Peters

Der akute Herzinfarkt ist mit sieben bis acht Prozent aller Todesfälle trotz aller Fortschritte in Prävention, Diagnostik und Therapie unverändert eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland. Ursache des Herzinfarkts ist fast immer der plötzliche Aufbruch eines atherosklerotischen Plaques in der Wand der Herzkranzgefäße, der zusammen mit einem reaktiv aufgelagerten Blutgerinnsel das Gefäß plötzlich verschließt und so den

Herzmuskel von seiner Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen abschneidet. Während die zugrundeliegende Atherosklerose eine Systemerkrankung der Gefäßwand ist, die mit charakteristischen Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Rauchen, Hochdruck, Diabetes, Hypercholesterolämie u.a.) einhergeht, wird der Aufbruch eines atherosklerotischen Plaques typischerweise durch entzündliche Destabilisierung des Plaques und akute mechanische Belas-

tung (etwa durch Blutdruck- und/oder Herzfrequenzspitzen) ausgelöst. Hält nun der akute Verschluss eines Herzkranzgefäßes für mehr als 30 bis 40 Minuten an, sterben Zellen ab, zunächst in den inneren Herzmuskelschichten und im Zentrum des betroffenen Herzareals. Der Zelltod breitet sich dann mit zunehmender Dauer des Herzkranzgefäßverschlusses schließlich auch in die äußeren Randzonen des betroffenen Herzareals aus. Die einzige



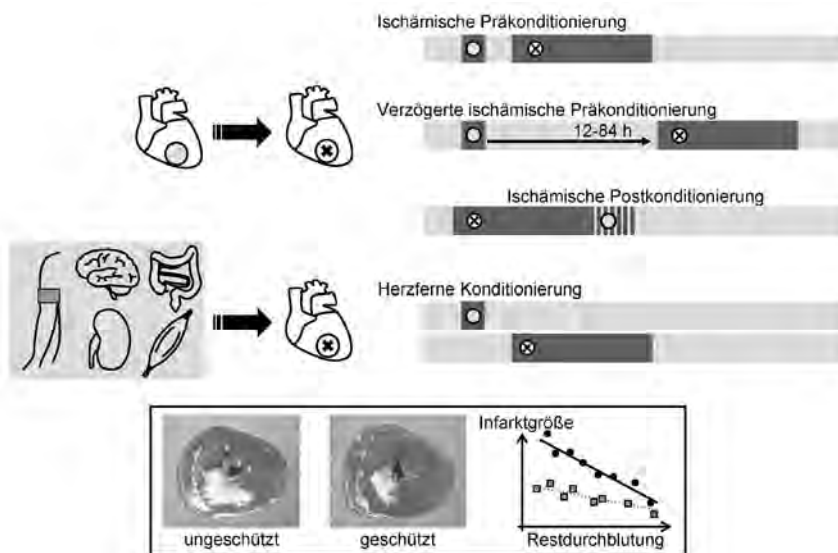
Heinz Jakob. Foto: Klaus Lemke

Möglichkeit, den drohenden Herzinfarkt abzuwenden, dessen Größe zu minimieren und die Herzmuskelzellen vor dem Untergang zu retten, besteht in der schnellstmöglichen Wiedereröffnung des verschlossenen Koronargefäßes. Zunächst paradox mag erscheinen, dass auch die Reperfusion selbst zum Zelltod beiträgt. Die rasche Wiederzufuhr von Sauerstoff-haltigem Blut und Normalisierung des Stoffwechsels gibt stark vorgeschädigten Herzmuskelzellen „den Rest“ und trägt so auch zur letzten Größe des Infarktareals bei. Die Erkenntnis eines solchen Reperfusionsschadens hat zur Entwicklung von Strategien beigetragen, die die Größe eines Herzinfarkts

wiederholten kurz andauernden Verschluss eines Koronargefäßes in der unmittelbaren Phase der Reperfusion („staccato Reperfusion“) oder durch langsame graduelle Wiederherstellung der Durchblutung („sanfte Reperfusion“) kann der Herzmuskel geschützt („postkonditioniert“) und ein Infarkt in seiner Ausprägung verringert werden. Dem Schutz des Herzens vor Infarkt, der Kardioprotektion im engeren Sinne, durch verschiedene Algorithmen von Prä- und Postkonditionierung liegt eine komplexe molekulare Signaltransduktion zugrunde, die in vielen Details nur unvollständig verstanden wird. Durch eine wiederholte kurzandauernde Minderdurchblutung

konvergiert. Die an der Oberfläche wirksamen Signalmoleküle sind aus Endothel- oder Herzmuskelzellen freigesetzte Autakoide wie Adenosin und Bradykinin, Neurohormone wie Angiotensin, Noradrenalin und Opioide oder auch Zytokine, die aus Entzündungs- oder Herzmuskelzellen freigesetzt werden, wie Interleukine und Tumor-Nekrose-Faktor α . Die intrazellulären Proteine in dieser Signalkaskade sind im wesentlichen Proteinkinasen, genauer: Proteinkinase C, Proteinkinase G, und andere Kinasen des Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-Systems. Mitochondrien sind nicht nur als Kraftwerke der Zelle, die über die Atmungskette letztlich Energie-tragende Moleküle (ATP) für Kontraktion und Ionenpumpen bereitstellen, sondern als Puffer der intrazellulären Kalziumkonzentration und Bildungsort für Auslöser der intrazellulären Selbstverdauung (Apoptose) auch kritische Elemente für Überleben oder Tod der Herzmuskelzellen.

Sowohl Prä- als auch Postkonditionierungsregime bedingen allerdings bei Katheterinterventionen oder Operationen eine weitere Manipulation des atherosklerotisch veränderten Koronargefäßes und können so ihrerseits traumatisch eine weitere Plaqueläsion mit Freisetzung von Debris verursachen. Besonderes Interesse hat daher der vor einigen Jahren zunächst im Tiermodell erhobene Befund erregt, wonach auch eine wiederholte kurzfristige Minderdurchblutung peripherer Organe, unter anderem von Arm oder Bein, das Herz vor einem Infarkt schützen kann. So verbessert etwa eine wiederholte, jeweils kurzfristige Unterbrechung der Durchblutung eines Armes durch Aufblasen einer Blutdruckmanschette nicht nur die Funktion der Gefäßwand im nicht-betroffenen kontralateralen Arm, sondern kann auch den Herzmuskelschaden reduzieren, der typischerweise mit jeder Herzoperation unter Nutzung der Herz-Lungen-Maschine und indu-



(1) Protokolle einer Kardioprotektion durch Konditionierung. Ischämische Präkonditionierung durch einen (oder mehrere) kurze Zyklen von Koronarverschluss mit Reperfusion vor einem länger dauernden Koronarverschluss reduziert die Infarktgröße (unten links; unten rechts: der Infarkt ist bei jeder gegebenen Restdurchblutung kleiner). Die ischämische Präkonditionierung schützt das Herz auch mit einer Verzögerung von 12 bis 84 Stunden. Ischämische Postkonditionierung verringert den Infarkt durch mehrere kurze Zyklen von Koronarverschluss und Reperfusion unmittelbar nach Wiedereröffnung des Koronargefäßes. Herzferne Konditionierung schützt das Herz vor dem Infarkt durch kurze Minderdurchblutung eines herzfernen Organs.

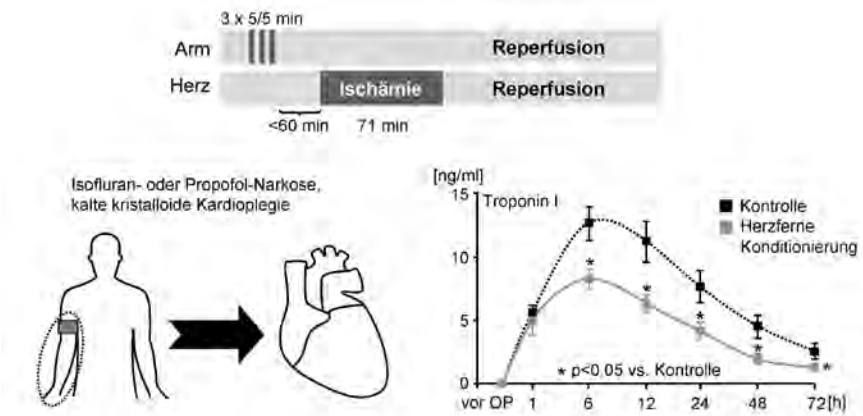
Quelle: Heusch G et al., Cardiovasc Res, 2012; 94, 237-4

verringern (Abb. 1). Durch wiederholten kurzfristigen Verschluss eines Herzkranzgefäßes für jeweils kurze Zeit (Minuten) kann der Herzmuskel auf eine länger andauernde Minderdurchblutung vorbereitet („präkonditioniert“) werden, und der Infarkt wird kleiner. Auch durch

werden Signalmoleküle freigesetzt, die auf Oberflächenrezeptoren der Herzmuskelzellen wirken und unter Vermittlung von G-Proteinen eine intrazelluläre Kaskade von Proteinmodifikationen auslösen, die dann letztlich auf die zellulären Kraftwerke, die Mitochondrien,

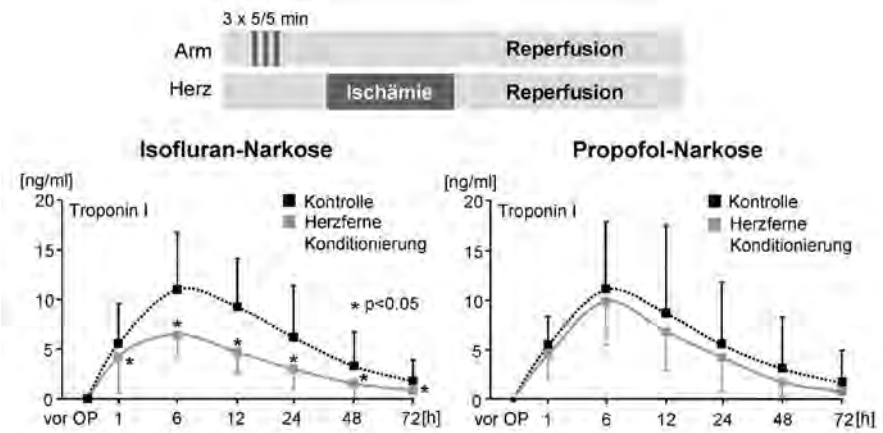
ziertem Herzstillstand verbunden ist. Wiederholtes Aufblasen einer Blutdruckmanschette kann sogar auf dem Transport von Patienten mit akutem Herzinfarkt ins Krankenhaus eingesetzt werden, um den Herzinfarktschaden zu verringern. Unerlässliche Voraussetzung für die Wirkung einer solchen herzfernen Konditionierung ist jedoch grundsätzlich, dass das verschlossene Herzkranzgefäß wiedereröffnet wird. Die Reperfusion ist also janusköpfig – sie induziert einerseits einen Reperfusionsschaden und ist andererseits unbeschadet aller Protektionsmaßnahmen unerlässlich, um den Herzmuskel vor dem Infarkt und dessen Folgen zu retten.

Wir haben in den letzten Jahren im Universitätsklinikum Essen bei Patienten, die sich einer koronaren Bypass-Operation unter Nutzung der Herz-Lungen-Maschine und damit einem Stillstand und einer Minderdurchblutung des Herzens unterzogen, die Auswirkung einer herzfernen Konditionierung auf die Herzschädigung durch eben diesen operativen Eingriff untersucht. Nach Einleitung der Anästhesie wurde bei einer Gruppe von Patienten der linke Arm dreimal für je fünf Minuten durch Aufblasen einer Blutdruckmanschette minderdurchblutet, eine andere Gruppe von Patienten ohne dieses Manöver diente als Kontrolle. Der weitere Verlauf der Operation war zwischen den beiden Gruppen ansonsten nicht unterschiedlich; die Herzmuskelschädigung wurde über die postoperative Freisetzung des Markerenzym Troponin I erfasst und war bei den Patienten mit herzferner Konditionierung um 40 Prozent signifikant vermindert (Abb. 2). Bemerkenswerterweise fiel bei diesen Patienten auch die postoperative Verminderung der Nierenfunktion etwas geringer aus, ein Hinweis auf einen organübergreifenden Schutz durch herzferne Konditionierung. Inzwischen liegen auch erste Daten über das längerfristige Schicksal dieser Patienten vor: über vier Jahre betrachtet verstarben sechs von 150 der Patienten in der Kontrollgruppe,



(2) Drei Zyklen von je 5 Minuten Drosselung der Durchblutung mit einer Blutdruckmanschette vor Beginn einer Herzoperation unter Nutzung der Herzlungenmaschine und Herzstillstand reduzieren die Herzschädigung, die über die Troponin I-Freisetzung im postoperativen Verlauf über 72 Stunden gemessen wird.

Quelle: Thielmann M et al., Basic Res Cardiol, 2010; 105: 657–64



(3) Drei Zyklen von je 5 Minuten Drosselung der Durchblutung mit einer Blutdruckmanschette vor Beginn einer Herzoperation unter Nutzung der Herzlungenmaschine und Herzstillstand reduzieren die Herzschädigung, die über die Troponin I-Freisetzung im postoperativen Verlauf über 72 Stunden gemessen wird. Dieser Schutz ist nur unter Anästhesie mit Isofluran, nicht aber unter Anästhesie mit Propofol nachweisbar.

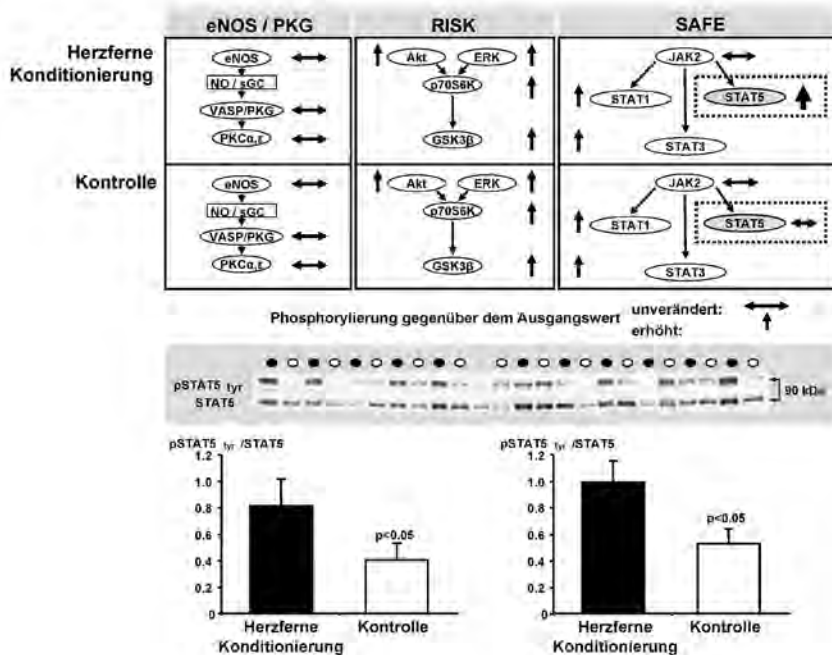
Quelle: Kottenberg E et al., Acta Anaesth Scand 2012; 50: 30–38

aber nur einer in der Gruppe mit herzferner Konditionierung.

Im Rahmen unserer Untersuchungen stellte sich zudem heraus, dass von zwei typischerweise eingesetzten Anästhesieverfahren eines, nämlich die Narkose mit dem intravenösen Anästhetikum Propofol, bekannt geworden im Zusammenhang mit dem Tod der Popikone Michael Jackson, der Kardioprotektion durch herzferne Konditionierung im Wege steht. Herzferne Konditionierung unter dem Inhalationsanästhetikum Isofluran ist hingegen wirksam (Abb. 3).

Es kommt also auch ganz wesentlich auf die Anästhesie an.

Die zuvor erwähnte Signaltransduktion ist bisher nahezu ausschließlich in verschiedenen tierexperimentellen und ex vivo-Ansätzen analysiert worden, eine Übertragung auf das menschliche Herz steht noch aus. Wir haben daher unser Studienprogramm genutzt, um bei einem Teil der Patienten mit und ohne herzferne Konditionierung eine kleine Gewebeprobe aus dem von der Bypassoperation betroffenen Herzmuskelareal jeweils vor und nach dem Herzstillstand mit



(4) Verschiedene kardioprotektive Signalwege bei Patienten mit herzferner Konditionierung im Vergleich zu Patienten, die keine herzferne Konditionierung erfahren haben. Der Signalweg, der über vermehrte Synthese von Stickoxid (NO) und die Proteinkinasen G und C signalisiert, ist unverändert (Pfeile waagrecht). Das RISK-Programm ist bei beiden Patientengruppen aktiviert (Pfeile nach oben). Beim SAFE-Programm unterscheidet sich die Aktivierung von STAT 5 zwischen beiden Patientengruppen: STAT 5 ist bei Patienten mit herzferner Konditionierung aktiviert, in der Kontrollgruppe dagegen nicht. Unten: Originaldaten der STAT 5-Aktivierung im Western-Blot. Die Säulen geben den Unterschied in der STAT 5-Aktivierung zwischen beiden Patientengruppen bei Testung mit einem polyklonalen (links) und einem monoklonalen (rechts) Antikörper wieder. Quelle: Heusch G et al., *Circ Res* 2012; 110: 111–5

Minderdurchblutung zu entnehmen und auf Signalproteine zu untersuchen. Proteine, die Stickoxid (NO) synthetisieren und darauf reagieren (Proteinkinase G), waren in beiden Patienten-Gruppen vor und nach ischämischem Herzstillstand unverändert. Die Proteine des RISK-Programms wurden in beiden Patienten-Gruppen in vergleichbarem Ausmaß aktiviert. Nur ein Protein unterschied sich zwischen Patienten mit und ohne herzferne Konditionierung: STAT 5 war bei Patienten ohne herzferne Konditionierung vor und nach ischämischem Herzstillstand unverändert, dagegen bei Patienten mit herzferner Konditionierung in der Reperfusion signifikant aktiviert (Abb. 4). STAT 5 ist damit das erste Signalmolekül, das am menschlichen Herzen mit Kardioprotektion assoziiert werden kann; ein Nachweis für seine kausale Bedeutung steht indes

noch aus, würde aber ein weites Feld für neue therapeutische Entwicklungen eröffnen.

Summary

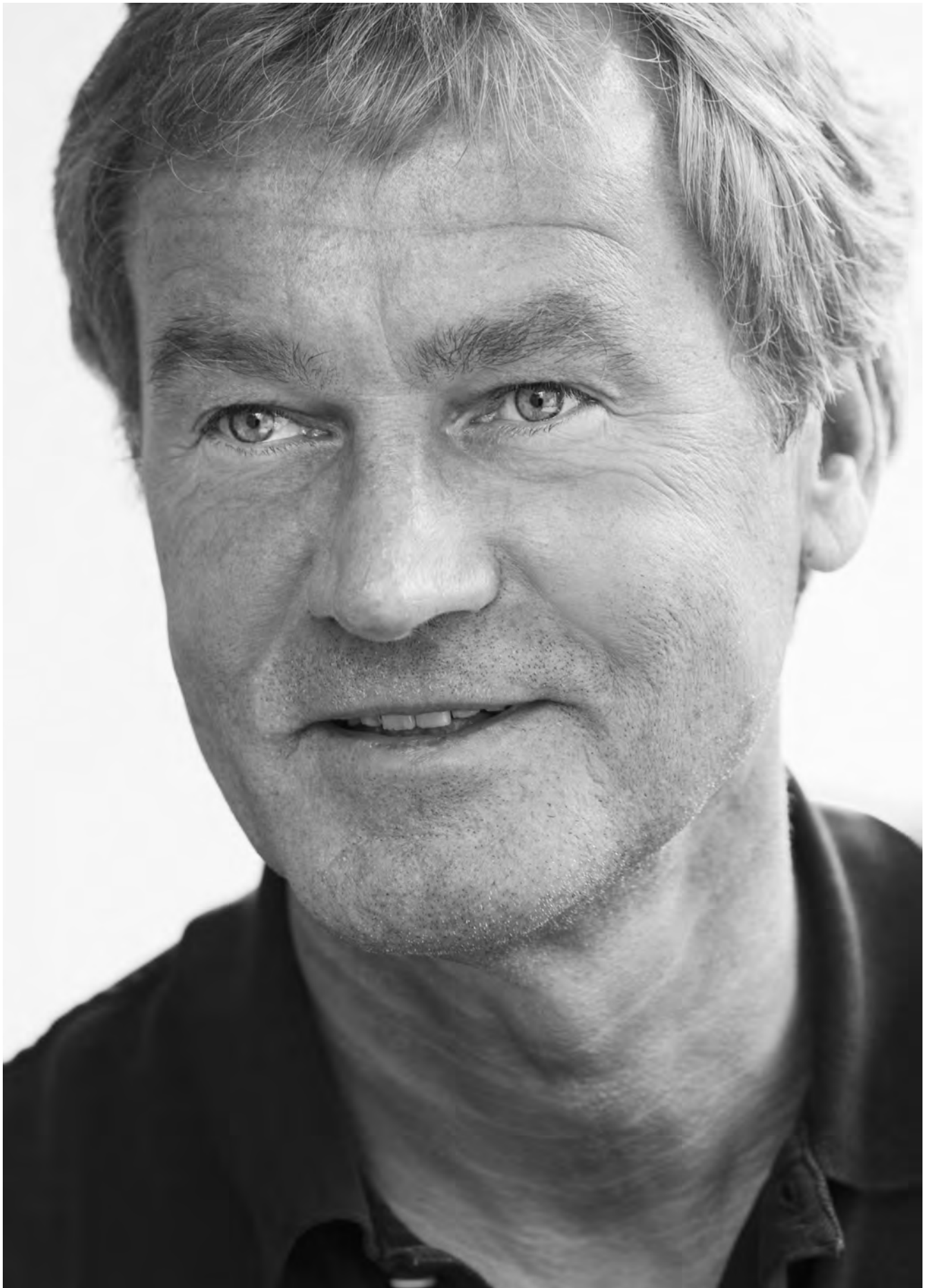
The only way to rescue myocardium from impending acute infarction is timely reperfusion of the occluded coronary artery. However, reperfusion comes at a price and adds an additional component of irreversible injury to that incurred during the preceding ischemia. Such reperfusion injury can be largely attenuated by conditioning strategies, i.e. short cycles of coronary occlusion/reperfusion preceding (ischemic preconditioning) or following (ischemic postconditioning) a sustained period of coronary occlusion. Conditioning

protocols recruit a complex signaling transduction which is currently incompletely understood. Recent experimental and clinical studies suggest that even ischemia/reperfusion of a distant organ can protect the myocardium from infarction. In fact, we have demonstrated that three cycles of 5 min ischemia/5 min reperfusion of the left arm by inflation/deflation of a blood pressure cuff reduce myocardial damage in patients undergoing coronary artery bypass grafting under ischemic cardioplegic arrest. Notably, such protection is only operative during isoflurane, but not during propofol anesthesia. Recently, we have identified the activation of a molecular signal (STAT 5) to be associated with the observed cardioprotection. These investigations open a new avenue for the development of cardioprotective strategies in humans.

Anmerkungen/Literatur

Wir danken unseren leitenden MitarbeiterInnen Frau PD Dr. rer. nat. Petra Kleinbonnigard, Frau PD Dr. med. Eva Kottenberg und Herrn PD Dr. med. Matthias Thielmann, die die oben skizzierten Studien realisieren.

- 1) Botker, HE, Kharbanda, R, Schmidt, MR, Bottcher, M, Kaltoft, AK, Terkelsen, CJ, Munk, K, Andersen, NH, Hansen, TM, Trautner, S, Lassen, JF, Christiansen, EH, Krusell, LR, Kristensen, SD, Thuesen, L, Nielsen, SS, Rehling, M, Sorensen, HT, Redington, AN, Nielsen, TT. Remote ischaemic preconditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*. 2010;375:727–734.
- 2) Hausenloy, DJ, Mwamure, PK, Venugopal, V, Harris, J, Barnard, M, Grundy, E, Ashley, E, Vichare, S, Di Salvo, C, Kolvelkar, S, Hayward, M, Keogh, B, MacAllister, RJ, Yellon, DM. Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370:575–579.
- 3) Heusch, G. Cardioprotection – chances and challenges of its translation to the clinic. *Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60916-7.
- 4) Heusch, G, Boengler, K, Schulz, R. Cardioprotection: nitric oxide, protein kinases, and mitochondria. *Circulation*. 2008;118:1915–1919.



Gerd Heusch. Foto: Max Greve



- 5) Heusch, G, Musiolik, J, Kottenberg, E, Peters, J, Jakob, H, Thielmann, M. STAT5 activation and cardioprotection by remote ischemic preconditioning in humans. *Circ Res.* 2012;110:111–115.
- 6) Kottenberg, E, Thielmann, M, Bergmann, L, Heine, T, Jakob, H, Heusch, G, Peters, J. Protection by remote ischaemic preconditioning during coronary artery bypass grafting with isoflurane but not with propofol anesthesia – a clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56:30–38.

Die Autoren

Gerd Heusch (Jahrgang 1955) studierte Medizin an den Universitäten Düsseldorf und Bonn. Nach Promotion und Wehrdienst als Stabsarzt war er 1980 bis 1985 Assistent am Physiologischen Institut der Universität Düsseldorf bis zu seiner Habilitation für Physiologie. Von 1985 bis 1986 war er mit einem Ausbildungsstipendium der DFG Research Cardiologist an der University of California, San Diego; von 1987 bis 1989 war er als Heisenberg-Stipendiat am Physiologischen Institut und in der Kardiologischen Klinik der Universität Düsseldorf tätig. Seit 1989 ist er Professor und Direktor des Instituts für Pathophysiologie am Universitätsklinikum Essen; mehrere Rufe in die USA (Loyola University/Chicago, Texas A&M/College Station, USA/Mobile) lehnte er ab. Heusch legt mehr als 400 Original- und Übersichtsarbeiten in angesehenen Zeitschriften zu den Themen Koronardurchblutung, Herzinfarkt und Herzinsuffizienz vor. Er ist Herausgeber von *Basic Research in Cardiology* und Mitglied des editorial board von *Circulation*, *Circulation Research*, *Journal of the American College of Cardiology*, *European Heart Journal* und vieler anderer Journale. Heusch ist Ehrendoktor der Medizinischen Akademie Nishnij Nowgorod und Ehrenprofessor des Tangshan Medical College. Er ist Fellow des Royal College of Physicians und ordentliches Mitglied der Nordrhein-Westfälischen Akademie der Wissenschaften und der Künste. Er war von 2002 bis 2005 Präsident der European Section der International Society for Heart Research und von 2007 bis 2009 Präsident der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Er ist zur Zeit Sprecher des Fachkollegiums Medizin der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Gerd Heusch hat zahlreiche Preise und Auszeichnungen erhalten, unter anderem den Keith-Reimer-Preis der International Society for Heart Research, den Paul-Morawitz-Preis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und den William-Harvey-Preis der European Society of Cardiology. Er ist Träger des Bundesverdienstkreuzes am Bande.

Jürgen Peters (Jahrgang 1954) studierte Humanmedizin an den Universitäten Bochum und Essen. Er promovierte mit einem retinologischen Thema bei Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. mult. Meyer-Schwickerath. Peters

war Wissenschaftlicher Mitarbeiter/Assistenzarzt in anästhesiologischen Instituten an den Städtischen Kliniken Duisburg und der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, dort Facharzt 1984, später Erwerb der Zusatzbezeichnungen für Intensivmedizin sowie Schmerztherapie. Von 1985 bis 1987 war er Attending Anesthesiologist und Assistant Professor am Johns Hopkins Hospital und University Medical School, von 1987 bis 1995 waren die Abteilungen für experimentelle und klinische Anästhesiologie an der Universität Düsseldorf seine Stationen. Habilitation 1990 über mechanische kardiopulmonale Interaktionen. Seit 1996 ist Jürgen Peters Professor für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Universität Duisburg-Essen und Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Universitätsklinikum Essen. Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte sind die kardiopulmonale Mechanik, die neurohumorale Kreislaufregulation, das akute Lungenversagen sowie deren genetische Determinanten.

Heinz Jakob (Jahrgang 1953) studierte Medizin an den Universitäten Freiburg, Berlin, Stanford und München. Nach der Promotion war er von 1980 bis 1982 Assistenzarzt am Deutschen Herzzentrum München gefolgt von einer Research Fellowship an der University of Chicago von 1982 bis 1983. Von 1983 bis 1985 folgte die allgemein chirurgische Ausbildung an den Universitätsklinikum Basel und Mainz. Von 1985 bis 1992 war Jakob zunächst als Assistenzarzt an der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie an der Johannes Gutenberg Universität Mainz tätig, ab 1987 nach Qualifikation als Facharzt für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie als Oberarzt. Die Habilitation folgte 1991 und der Wechsel auf die leitende Oberarztposition am Universitätsklinikum Heidelberg ab 1992. Seit 1999 ist Jakob Direktor der Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie am Universitätsklinikum Essen. Schwerpunkte seiner klinischen Tätigkeit waren der Aufbau der thorakalen Organtransplantation inklusive eines Kunstherzprogramms, der Ausbau der endoskopischen Herzchirurgie und die Weiterentwicklung der thorakalen Aorten-chirurgie. Wissenschaftliche Schwerpunkte sind die Entwicklung neuartiger Hybrid-Gefäßprothesen (Innovationspreis des Landes Baden-Württemberg 2009), translationale Forschung zum Thema Ischämie-Reperfusion, und DFG-geförderte Studien zur simultanen chirurgischen Behandlung von Carotis- und Koronarstenosen. Jakob ist Mitglied zahlreicher deutscher und amerikanischer Fachgesellschaften und seit 2001 Fellow der European Association of Thoracic and Cardiovascular Surgery.

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Dieser Text wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt. Die hier veröffentlichte Version der E-Publikation kann von einer eventuell ebenfalls veröffentlichten Verlagsversion abweichen.

DOI: 10.17185/duepublico/70505
URN: urn:nbn:de:hbz:464-20190823-113340-2

Erschienen in: UNIKATE 44 (2013), S. 76-83

Alle Rechte vorbehalten.