



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-43
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

Pressemitteilung: Abdruck frei nur mit Quellenhinweis „Presstext DGK 04/2015“

Pathologisch erhöhte $K_{2P3.1}$ Kaliumkanalfunktion bietet neuen Behandlungsansatz für Patienten mit chronischem Vorhofflimmern

Dr. Constanze Schmidt, Heidelberg

Die effektive antiarrhythmische Behandlung von Patienten mit chronischem (persistierendem oder permanentem) Vorhofflimmern ist eine besondere Herausforderung im kardiologischen Alltag. Die Aufklärung von pathophysiologischen Prozessen und veränderter Ionenkanalexpression bei Patienten mit Vorhofflimmern (elektrisches „Remodeling“) kann neue therapeutische Ansatzpunkte liefern. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob Vorhofflimmern mit spezifischen elektrischen Veränderungen des Vorhofmyokards einhergeht. Im Fokus der Untersuchung standen die sogenannten Zwei-Porendomänen Kaliumkanäle (K_{2P} Kanäle): sie können das kardiale Aktionspotential repolarisieren und auf diese Weise zu Veränderungen von Aktionspotentialdauer und Refraktärzeit führen. Unter ihnen ist insbesondere der $K_{2P3.1}$ Kanal (auch bezeichnet als TASK-1) von Interesse: er findet sich im menschlichen Herzen fast ausschließlich im Vorhof und bietet daher einen „Vorhof-selektiven“ Angriffspunkt, ohne Gefahr proarrhythmischer ventrikulärer Nebenwirkungen, die mit etablierten Antiarrhythmika assoziiert sind.



Dr. Constanze Schmidt

$K_{2P3.1}$ Ströme sind bei chronischem Vorhofflimmern erhöht

Im Rahmen dieser Studie aus der Elektrophysiologie und Rhythmologie (Leiter: Prof. Dr. D. Thomas) der Abteilung für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Heidelberg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H. A. Katus) wurde in Zusammenarbeit mit der Klinik für Herzchirurgie Heidelberg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. M. Karck), dem Institut für Pharmakologie der Universitätsklinik Essen (Direktor: Prof. Dr. D. Dobrev) und weiteren Partnern an insgesamt 122



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-43
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

Pressemitteilung: Abdruck frei nur mit Quellenhinweis „Presstext DGK 04/2015“

Patienten das elektrische Ionenkanal-Remodeling analysiert. Die Patienten waren im Mittel 68 Jahre alt und wiesen paroxysmales (n=39) bzw. chronisches (n=44) Vorhofflimmern auf. Patienten mit Sinusrhythmus (n=39) dienten als Referenzen. Im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe wurde atriales Gewebe gewonnen und die Ionenkanalexpression auf mRNA- und Proteinebene analysiert. Der $K_{2P3.1}$ Kanal wies in der Sinusrhythmusgruppe im Vergleich aller K_{2P} Kanäle die höchsten Expressionslevel auf. Während paroxysmales Vorhofflimmern keine Veränderung hervorrief, lag in der Patientengruppe mit chronischem Vorhofflimmern eine deutliche Steigerung der $K_{2P3.1}$ Expression um 60% vor. Patch-Clamp-Untersuchungen an isolierten atrialen Kardiomyozyten von Patienten mit chronischem Vorhofflimmern bestätigten eine dreifache Erhöhung des $K_{2P3.1}$ Stromes. Die Hochregulation des repolarisierenden $K_{2P3.1}$ Kanals war mit einer Verkürzung der atrialen Aktionspotentialdauer (APD) um 43% assoziiert. Bei der APD-Verkürzung handelt es sich um einen charakteristischen Befund, durch den das chronische vom paroxysmalen Vorhofflimmern auf zellulärer Ebene unterschieden wird und der durch die Veränderungen der $K_{2P3.1}$ Expression zumindest anteilig erklärt werden kann.

Zelluläre antiarrhythmische Effekte einer $K_{2P3.1}$ Blockade

Die Verkürzung der atrialen Refraktärzeit ist bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern eine Grundvoraussetzung für elektrisches Reentry (Wiedereintrittserregungsleitung) und für die Aufrechterhaltung der Arrhythmie (Abbildung 1). Es wurde daher an atrialen Kardiomyozyten von Patienten mit chronischem Vorhofflimmern überprüft, ob durch die Hemmung des $K_{2P3.1}$ -Kanals mit einem experimentellen Antiarrhythmikum (A293) die pathologischen elektrischen Veränderungen „korrigiert“ werden können. Tatsächlich führte die Behandlung mit A293 *in vitro* zu einer Verlängerung der APD um 58%, welche damit auf das Niveau von Patienten mit Sinusrhythmus zurückgeführt wurde (Abbildung 1).

Therapeutische Konsequenzen

Die patientenspezifische Optimierung der Rhythmuskontrolle erfordert das Eingreifen in pathophysiologische Prozesse des Vorhofflimmerns zur gezielten „Korrektur“ des pathologischen Remodeling. Aus klinischer Sicht ist folglich die Beeinflussung der $K_{2P3.1}$ -Funktion durch Antiarrhythmika vielversprechend. Neue spezifische Inhibitoren befinden sich derzeit in der Entwicklung. Das Konzept einer Mechanismus-basierten Rhythmuskontrolle bei chronischem Vorhofflimmern in Form einer spezifischen $K_{2P3.1}$ -Blockade (Abbildung 1) muss in zukünftigen Studien am Tiermodell überprüft werden.



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-43
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

Pressemitteilung: Abdruck frei nur mit Quellenhinweis „Presstext DGK 04/2015“

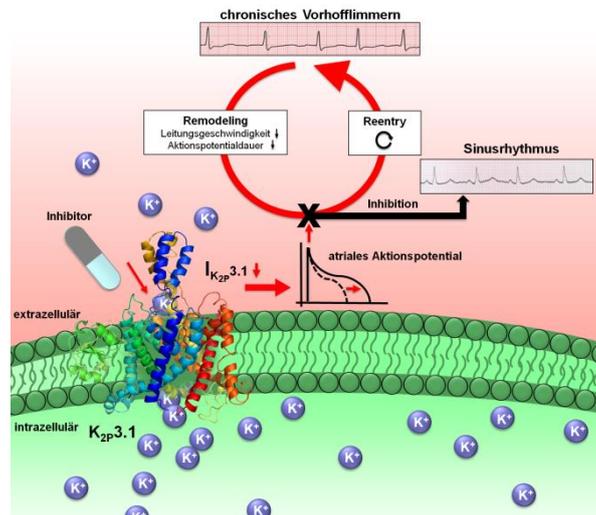


Abbildung 1: Chronisches Vorhofflimmern ist mit atrialer Aktionspotentialverkürzung und erhöhter K_{2P3.1}-Expression assoziiert. Das elektrische Remodeling führt zum Reentry und einer weiteren Chronifizierung der Arrhythmie. Ein Durchbrechen des Circulus vitiosus durch K_{2P3.1}-Inhibition und Verlängerung des Aktionspotentials bietet einen neuen Ansatzpunkt für die antiarrhythmische Therapie des chronischen Vorhofflimmerns.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. (DGK) mit Sitz in Düsseldorf ist eine gemeinnützige wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaft mit mehr als 9000 Mitgliedern. Sie ist die älteste und größte kardiologische Gesellschaft in Europa. Ihr Ziel ist die Förderung der Wissenschaft auf dem Gebiet der kardiovaskulären Erkrankungen, die Ausrichtung von Tagungen, die Aus-, Weiter- und Fortbildung ihrer Mitglieder und die Erstellung von Leitlinien. Weitere Informationen unter www.dgk.org.