

Oorsigartikel

Katesjolamiene — beskermers en beskadigers van die hart

C. M. L. STEINMANN

Summary

Catecholamine activation enhances the inotropy of the heart by increasing the sarcolemmal influx of Ca^{2+} . This increased influx is counteracted by an increased sarcolemmal efflux and sarcoplasmic reticulum uptake of Ca^{2+} . Thus the intracellular milieu is protected against a gradual rise in Ca^{2+} concentration. However, under conditions of continuous, excessive catecholamine release, the heart's potential to remove Ca^{2+} from the cytosol might become exhausted. This might be caused by a Ca^{2+} -dependent exhaustion of high-energy phosphates. As a result of this, Ca^{2+} overload of the myocytes and eventually a decrease in the pump function of the heart might occur. This paradox has implications for the clinical management of ischaemic heart disease.

S Afr Med J 1989; 76: 31-33.

Hierdie oorsig is 'n bespreking van die oënskynlik paradoksale invloed van katesjolamiene op die Ca^{2+} -homeostase van die hartspier. Aan die een kant kan 'n verhoogde katesjolamiën-afskieding, byvoorbeeld tydens oefening, die hartspier se inotropie (kontraktiliteit, sametrekbaarheid) stimuleer deur sarkolemmale Ca^{2+} -invloei te verhoog, sonder dat Ca^{2+} intrasellulêr ophoop. Aan die ander kant kan langdurige, oormatige katesjolamiënaktivering aanleiding gee tot beskadiging van die hartspier. Die teorie van Fleckenstein¹ dat die katesjolamiën-

Departement Geneeskundige Fisiologie en Biochemie, Universiteit van Stellenbosch, Parowallei, KP

C. M. L. STEINMANN, PH.D.

Aanvaar 2 Sept 1988.

geïnduseerde beskadiging die gevolg is van Ca^{2+} -oorbelading van die hartselle, is tans die mees aanvaarde teorie.

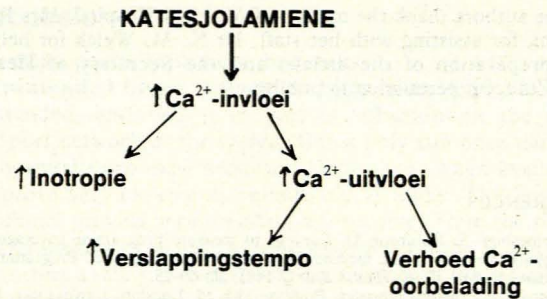
Katesjolamiënbinding aan β_1 -reseptore op die buite-oppervlakte van selmembrane van hartspiersele veroorsaak dat die hartspier kragtiger en vinniger saamtrek en ook vinniger verslap;² die maksimum sametrektingspoed, tempo van toename van isometrieë spanning en piek-spanning neem toe; terwyl 'n verlaging in tyd tot by piek-spanning en tyd tot halfverslapping waargeneem word.^{3,4} Die positiewe inotropie invloed word bemiddel deur 'n sikliese AMP-afhanklike toename in Ca^{2+} -invloei deur die selmembrane.² Die verhoogde invloei lei tot 'n hoër Ca^{2+} -konsentrasie in die sitosol tydens die same-trekingsfase, meer Ca^{2+} -ione wat aan troponien-C bind, en dus tot 'n hoër kontraktiliteit. Hierdie transsarkolemmale invloei van Ca^{2+} veroorsaak op sy beurt Ca^{2+} -vrystelling vanuit die sarkoplasmiese retikulum wat die sitosol Ca^{2+} -konsentrasie en dus ook die kontraktiliteit verder verhoog.⁵ Sommige navorsers is van mening dat tydens rustige hartfunksie (sonder noemenswaardige katesjolamiënaktivering), slegs die Ca^{2+} afkomstig van die ekstrasellulêre ruimte kontraktiliteit onderhou — Ca^{2+} -vrystelling vanuit die sarkoplasmiese retikulum lewer dan nie 'n bydrae nie.⁶ Die verhoogde meganiese respons as gevolg van verhoogde Ca^{2+} wat aan troponien-C bind kan bemiddel word deur òf meer aktien-miosienbindings (kruis-brugvorming), òf vinniger bewegings van die kruisbrûe (vinniger siklustyd), òf beide moontlikhede. Onlangse navorsing dui daarop dat tydens adrenaliënstimulering, benewens meer aktien-miosienbindings, ook vinniger bewegings van die miosienkoppe plaasvind.⁷ Dit werk waarskynlik deur 'n verhoging van die miosienfraksie, V_1 -isomiosien, wat 'n toename in aktien-miosien-Mg-ATPase-aktiwiteit tot gevolg het.⁷ So 'n vinniger siklustyd van die kruisbrûe sal bydra tot 'n vinniger tempo van spanningsontwikkeling. Alfa-adrenerge reseptore mag ook 'n geringe rol speel in die verhoogde inotropiese

respons van adrenalin. Dié α -respons vind waarskynlik eerder plaas deur rekrutering van meer kruisbrûe as deur vinniger bewegings van die kruisbrûe.⁷

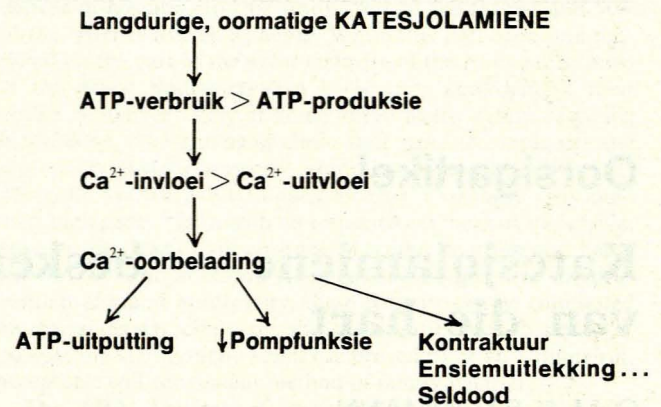
Benewens die stimulering van Ca^{2+} -invloei, dui resultate daarop dat katesjolamiene ook Ca^{2+} -uitvloei deur die sarkolemma op 'n indirekte wyse stimuleer.^{4,8} Dit verhoog ook Ca^{2+} -opname deur die sarkoplasmiese retikulum deur 'n sikliese AMP-afhanklike proses.⁸ Verder verhoog dit ook sikliese AMP-afhanklike fosforilering van troponien I, met die gevolg dat die affiniteit van troponien-C vir Ca^{2+} verlaag.⁹ Hierdie faktore werk dus meer om sametrekking gouer af te skakel en stel die hart dus in staat tot 'n vinniger verslappingsstempo. Sodoende kan die sametrekking-verslappingsiklus in die korter beskikbare tyd (a.g.v. positiewe chronotropie) voltooi word. Vinniger beweging van die kruisbrûe is waarskynlik ook noodsaaklik om die inotropiese respons in 'n korter siklustyd in te pas.

Die toename in Ca^{2+} -uitvloei deur die sarkolemma geskied waarskynlik omdat katesjolamiestimulering die Na^+ -gradiënt deur middel van die Na^+ - K^+ -pomp verhoog.⁴ Die gelyktydige verhoging van die Na^+ -gradiënt en die sitosol Ca^{2+} -konsentrasie, bevoordeel 'n toename in Ca^{2+} -uitvloei deur Na^+ - Ca^{2+} -uitruiling.⁴ Talle eksperimentele data dui daarop dat die Na^+ - K^+ -pomp betrokke is by die verwydering van Ca^{2+} uit die sitosol tydens katesjolamiestimulering — by pasaangeër sowel as hartspierweefsel.^{4,10,11} Tweedens sal die verhoogde Ca^{2+} -konsentrasie in die sitosol (tydens die sametrekkingfase gedurende katesjolamiestimulering) ook Ca^{2+} -ATPases van die selmembraan stimuleer — dit sal ook Ca^{2+} -uitvloei bevorder.¹² Dié Ca^{2+} -ATPase-stelsel het 'n hoë affiniteit vir Ca^{2+} , maar 'n lae kapasiteit.¹³ Dit kan dus Ca^{2+} by 'n baie lae konsentrasie vervoer en werk daarom waarskynlik gedurende sistolie en diastolie. In teenstelling hiermee het die Na^+ - Ca^{2+} -uitruilingstelsel egter 'n lae affiniteit en 'n groot kapasiteit.¹³ Dit funksioneer dus waarskynlik as 'n uitvloeietselsel slegs as die sitosol- Ca^{2+} -konsentrasie hoog is, dit wil sê aan die einde van sistolie, des te meer gedurende katesjolamiestimulering. Binding en opname van Ca^{2+} deur die sarkoplasmiese retikulum kan verhoog word deur die katesjolamiene-afhanklike verhoging van beide sikliese AMP¹⁴ en die Ca^{2+} -konsentrasie.^{5,13,14} Katesjolamiene verhoog dus nie net Ca^{2+} -invloei deur die selmembraan nie, maar ook uitvloei — dit bevorder dus ook die verslappingsproses en verhoed dat Ca^{2+} intrasellulêr ophoop (Afb. 1). In dié verband het Morad en Rolett⁴ dan ook bewys dat die teenwoordigheid van katesjolamiene nodig is vir volledige verslapping van soogdier-hartspier gedurende toestande van hoë werklading. Hulle het gepostuleer dat katesjolamiene hul positiewe chronotropiese invloed uitoeven deur stimulering van die Ca^{2+} -opnamestelsels (sarkoplasmiese retikulum, mitochondria of sarkolemma). Hulle het ook bewys dat KCl-depolarisasie in gebreke bly om kontraktuur te veroorsaak in die teenwoordigheid van katesjolamiene.⁴ (KCl-depolarisasie veroorsaak kontraktuur deur 'n verhoging van die sitosol- Ca^{2+} -konsentrasie.) Dit is ook belangrik om in gedagte te hou dat vinniger beweging en ont koppeling van die miosienkop (kortere siklustyd) waarskynlik ook 'n vereiste is vir 'n effektiewe verslapping in die korter beskikbare tyd.

Waarom veroorsaak verlengde, intense stimulasie deur katesjolamiene Ca^{2+} -oorbelading¹ en katesjolamiene-geïnduseerde nekrose¹⁵ — selfs met voldoende koronêre bloedvoorsiening? Verskeie teorieë bestaan, waarvan die Ca^{2+} -oorbeladingsteorie van Fleckenstein¹ die meeste steun geniet. Die teorie postuleer dat Ca^{2+} -oorbelading veroorsaak word deur toestande waar tydens ATP-verbruik die ATP-produksie oorskry¹ (Afb. 2). So 'n toestand kan byvoorbeeld ook ontstaan as gevolg van hipoksie of reperfusie van iskemiese hartspier. Indien uitermatige katesjolamiestimulasie (in nie-iskemiese harte) vir 'n onbepaalde tyd volgehou word, kan so 'n ATP-tekort teoreties ook ontstaan (aanvraag > voorsiening). Beide die aantal kruis-



Afb. 1. 'Redelike' katesjolamiestimulasie verhoog nie slegs Ca^{2+} -invloei en inotropie van die kardiaale miosiet nie, maar ook Ca^{2+} -uitvloei en verslappingsstempo. Dit verhoed dus ook Ca^{2+} -oorbelading.



Afb. 2. Die hipotese bestaan dat tydens oormatige katesjolamiestimulasie, hoë energiefosfaatproduksie (bv. ATP) nie genoegsaam is om 'n toename in Ca^{2+} -invloei teë te werk met 'n toename in Ca^{2+} -uitvloei nie. Gevolglik word die sel met Ca^{2+} -oorbelading sodat verskeie veranderings intree (bv. kontraktuur en ensiemuitlekking) wat die sel se pompfunksie benadeel en tot seldood kan lei.

brûe en die spoed waarteen hulle beweeg sal die ATP-verbruik bepaal. 'n Tekort aan ATP verklaar ook moontlik die Ca^{2+} -opnamestelsels se onvermoë om die verhoogde Ca^{2+} -invloei teen te werk — Ca^{2+} -uitvloei deur die sarkolemma is beide direk¹² en indirek¹⁶ afhanklik van ATP. Ca^{2+} -binding en opname deur die sarkoplasmiese retikulum⁵ en die mitochondria¹³ is ook afhanklik van ATP. Die geleidelike styging in die intrasellulêre Ca^{2+} -konsentrasie kan 'n volgehoue bese kringloop skep deur 'n toenemende aktivering van die Ca^{2+} -ATP-ases teen 'n agtergrond van afnemende ATP-vlakte. Die verlaging in ATP sal uiteindelik kontraktuur en ander veranderings teweegbring wat gewoonlik geassosieer word met 'n iskemiese toestand. Indien die mitochondria nie meer die vermoë besit om deur middel van verhoogde ATP-produksie die Ca^{2+} -invloei teen te werk nie, sal Ca^{2+} intrasellulêr ophoop. Die mitochondria sal die oormaat Ca^{2+} opneem (buffer), maar ten koste van ATP-produksie.¹³ Sodoende kan Ca^{2+} -oorbelading van die mitochondria ontstaan. Onlangse navorsing dui daarop dat daar 'n verplasing van Ca^{2+} vanaf die sarkolemma na die mitochondria plaasvind onder hipoksiese toestande — met ander woorde, gedurende toestande waar die ATP-verbruik die ATP-voorsiening oorskry.¹⁷

Iskemie van die miokardium het 'n verhoogde afskeiding van katesjolamiene tot gevolg.⁸ Die hart word dus terselfdertyd met iskemie en katesjolamiene bedreig. Beide die iskemie en die hoë katesjolamienvlakte het die potensiaal om die verhouding van ATP-verbruik:ATP-voorsiening te verhoog. Daar is egter tydens iskemie van die hart gebeure wat moontlik kan

intree wat ATP-verbruik en Ca^{2+} -oorbelading teëwerk: die hipotese bestaan dat die Ca^{2+} -kanaal tydens hipoksiese toestande geïnhibeer word.¹⁹ Ander veranderings tydens iskemie, bv. asidose,²⁰ neig ook om die hart se kontraktiliteit te onderdruk of moontlik selfs heeltemal af te skakel.²¹ Sodoende word die hart se ATP-verbruik onderdruk en die hartspier waarskynlik teen beskadiging beskerm. Sulke beskermende meganismes is waarskynlik nie werkzaam tydens ooraktivering deur katesjolamiene nie — geen aanduidings daarvan kom in die huidige literatuur voor nie.

Dit blyk dus dat daar 'n grens tussen beskerming en beskadiging van die hart onder die invloed van katesjolamiene bestaan. Of ATP-verbruik oorskry ATP-produksie, met gevolglik verhoogde sarkolemmale invloei van Ca^{2+} wat nie deur verhoogde uitvloei geneutraliseer kan word nie, en/of die kapasiteit vir Ca^{2+} -uitvloei van die sarkolemma word oorskry. Laasgenoemde kan vererger word deur, of die gevolg wees van, versadiging van die sarkoplasmiese retikulum met Ca^{2+} , sodat die sarkoplasmiese retikulum na 'n sekere tyd nie kan bydra tot die opruiming van Ca^{2+} uit die sitosol nie. Dit moet in gedagte gehou word dat die Ca^{2+} -ATP-teorie (kyk ook Afb. 2) 'n hipotese is. Ander veranderings mag vir die beskadiging verantwoordelik wees, of ten minste bydra tot die beskadiging — byvoorbeeld toksiese afbraakprodukte van die katesjolamiene, soos adrenochroom.²²

Bogenoemde paradokse aangaande katesjolamienwerking skep 'n probleem by die kliniese hantering van hartsiektes, veral iskemiese hartsiektes. Aan die een kant moet die verswakke iskemiese hart die sirkulasie in stand hou — dus sal katesjolamietoediening lei tot Ca^{2+} -oorbelading en verdere beskadiging van die hart. Beta-blokkers daarenteen werk Ca^{2+} -invloei teë — dit kan dus Ca^{2+} -oorbelading verhoed, en dus die werk van die hart asook die ATP-verbruik verminder. Dit beskerm dus die hart teen katesjolamien-geïnduseerde nekrose. Die vraag of β -blokkers toegedien moet word, word nog verder gekompliseer as die fyn, ingewikkelde outonome beheer van die koronêre bloedvattonus in ag geneem word. Daar is veral 4 belangrike fasette hieraan verbonde: (i) binding van noradrenalin aan koronêre β -reseptore veroorsaak vaatverwyding; (ii) binding van noradrenalin aan koronêre α -reseptore veroorsaak vaatvernouing; (iii) asetielcholien het 'n koronêre vaatvernouende uitwerking; en (iv) snags (tydens slaap) oorheers die parasimpatiese (cholinergiese) stelsel die simpatiese stelsel.^{23,24}

Dit wil sê met die toediening van 'n β -blokker word die koronêre vaatverwydende effek van noradrenalin benadeel omdat die β -reseptore geblokkeer word en noradrenalin aan die α (vaatvernouende)-reseptore bind. Tydens slaap sal parasimpatiese voorsiening ook neig om koronêre vaatvernouing te veroorsaak. Koronêre vaatvernouing (in Prinzmetal se 'variant angina') wat onder andere tydens rus (slaap) voorkom, kan dus vererger word deur die toediening van 'n β -blokker. Daar is egter aangetoon dat Ca^{2+} -blokkers die spasma ('variant angina') kan voorkom. Dit geskied waarskynlik nie net deur onderdrukking van Ca^{2+} -invloei in die gladdespiersel nie, maar ook

deur onderdrukking van vrystelling van asetielcholien en noradrenalin by senuwee-eindes op die gladdespier van koronêre vate.²⁵

VERWYSINGS

1. Fleckenstein A. Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation-contraction coupling of heart muscle and their role in the prevention or production of myocardial lesions. In: Harris P, Opie LH, eds. *Calcium and the Heart*. London: Academic Press, 1971: 135-188.
2. Reuter H. Localization of beta-adrenergic receptors and effects of noradrenaline and cyclic nucleotides on action potentials, ionic currents and tension of mammalian cardiac muscle. *J Physiol (Lond.)* 1974; **242**: 429-451.
3. Sonnenblick EH. Determinants of active state in heart muscle: Force, velocity, instantaneous muscle length, time. *Fed Proc* 1962; **24**: 1369-14092.
4. Morad M, Rollet EL. Relaxing effects of catecholamines on mammalian heart. *J Physiol (Lond.)* 1972; **224**: 537-558.
5. Fabiato A, Fabiato F. Contractions induced by a calcium-triggered release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of single skinned cardiac cells. *J Physiol (Lond.)* 1975; **249**: 469-495.
6. Langer GA, Rich TL, Nudd LM. Calcium compartmentalization in cultured and adult myocardium: activation of a caffeine-sensitive component. *J Mol Cell Cardiol* 1983; **15**: 459-473.
7. Hoh JFY, Rossmanith GH, Kwan LH, Hamilton AM. Adrenaline increases the rate of cycling of crossbridges in rat cardiac muscle as measured by pseudo-random binary noise-modulated perturbation analysis. *Circ Res* 1988; **62**: 452-461.
8. Morad M. Ionic mechanisms mediating the inotropic and relaxant effects of adrenaline on the heart muscle. In: Riemersma R, Oliver M, eds. *Catecholamines in the Non-ischaemic and Ischaemic Myocardium*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1982: 113-132.
9. Robertson SP, Johnson JD, Holroyde MJ, Kranias EG, Potter JD, Solaro RJ. The effect of troponin I phosphorylation on the Ca^{2+} -binding properties of the Ca^{2+} -regulatory site of bovine cardiac troponin. *J Biol Chem* 1982; **257**: 260-263.
10. Vassalle M, Banabei O. Norepinephrine and potassium fluxes in cardiac Purkinje fibers. *Pflügers Arch* 1971; **322**: 287-303.
11. Cohen I, Eisner D, Noble D. The action of adrenaline on pacemaker activity in cardiac Purkinje fibers. *J Physiol (Lond.)* 1978; **280**: 155-168.
12. Caroni P, Carafoli E. An ATP-dependent Ca^{2+} -pumping system in dog heart sarcolemma. *Nature* 1980; **283**: 765-767.
13. Carafoli E. The homeostasis of calcium in heart cells. *J Mol Cell Cardiol* 1985; **17**: 203-212.
14. Le Peuch AM, Le Peuch CJ, Demaille JG. Concerted regulation of cardiac sarcoplasmic reticulum. Calcium transport by cyclic adenosine monophosphate-dependent and calcium-calmodulin-dependent phosphorylations. *Biochemistry* 1979; **18**: 5150-5157.
15. Gopinath C, Thuring J, Zayed I. Isoprenaline induced myocardial necrosis in dogs. *Br J Exp Path* 1978; **59**: 148-157.
16. Reuter H, Seitz N. The dependence of calcium efflux from cardiac muscle on temperature and external ion composition. *J Physiol (Lond.)* 1968; **195**: 451-470.
17. Borgers M, Piper HM. Calcium-shifts in anoxic cardiac myocytes. A cytochemical study. *J Mol Cell Cardiol* 1986; **18**: 439-448.
18. Schömig A, Dart AM, Dietz R, Mayer E, Kubler W. Release of endogenous catecholamines in the ischemic myocardium of the rat. Part A: Locally mediated release. *Circ Res* 1984; **55**: 689-701.
19. Carmeliet E. Electrophysiological effects of catecholamines in the heart. In: Riemersma R, Oliver M, eds. *Catecholamines in the Non-ischaemic and Ischaemic Myocardium*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1982: 77-86.
20. Poole-Wilson PA, Langer GA. Effect of pH on ionic exchange and function in rat and rabbit myocardium. *Am J Physiol* 1975; **229**: 570-581.
21. Steinmann CML, Lochner A, Niesler RA. Inhibition of contractility during the early phase of total ischaemia in the working rat heart. Recovery during reperfusion. *Basic Res Cardiol* 1987; **82**: 297-303.
22. Yates JC, Beamish RE, Dhalla NS. Ventricular dysfunction and necrosis produced by adrenochochrome metabolite of epinephrine: relation to pathogenesis of catecholamine cardiomyopathy. *Am Heart J* 1981; **102**: 210-221.
23. Fleckenstein A, Fleckenstein-Grün G. Calcium antagonism — a new principle in coronary therapy. In: Alstaedter R, ed. *Coronary Heart Disease — Calcium Antagonist Adalat a Worldwide Success*. Leverkusen: Bayer, 1981: 16-21.
24. Feigl EO. Coronary Physiology. *Physiol Rev* 1983; **63**: 1-205.
25. Vanhoutte PM. Calcium entry blockers and cardiovascular failure. *Fed Proc* 1981; **40**: 2882-2887.