
Iskemisk hjertesvikt

DOKTORAVHANDLINGER

ERIK ØIE

Email: erik.oie@klinmed.uio.no

MSD Kardiovaskulært Forskningsenter

og

Institutt for kirurgisk forskning

Rikshospitalet

0027 Oslo

Som et resultat av at stadig flere pasienter overlever akutt myokardinfarkt og at befolkningen stadig blir eldre, øker antallet pasienter som lider av hjertesvikt. Til tross for introduksjon av nye behandlingsregimer har pasienter med hjertesvikt fortsatt en svært høy dødelighet med femårsoverlevelse på under 50 %.

Ved utvikling av hjertesvikt skjer det strukturelle endringer i myokard med hypertrofi av kardiomyocytene, interstitiell fibrosedanning og dilatasjon av ventriklene. Disse endringene, ofte kalt myokardial remodellering, er en adaptiv respons som initialt kan bidra til å opprettholde hjertets minuttvolum. Men i det lange løp er endringene uheldige og medfører nedsatt hjertefunksjon. De senere års forskningsresultater har gitt holdepunkter for at faktorer som både produseres og utøver virkning i hjertet, er sentrale i remodelleringsprosessen. Formålet med avhandlingen var å undersøke slike autokrine/parakrine reguleringsmekanismer ved utvikling av iskemisk hjertesvikt.

Det er tidligere vist at det vasokonstriktoriske peptidet endotelin syntetiseres i hjertet etter myokardinfarkt. Ved hjelp av genteknologiske metoder og immunhistokjemi viser avhandlingen at det er isoformen endotelin-1 som induseres i myokard ved utvikling av iskemisk hjertesvikt hos rotter og at den kraftigste induksjonen skjer en uke etter hjerteinfarkt i det iskemiske området og i tilgrensende områder. Både kardiomyocytter, endotelceller, fibroblaster og makrofager var immunreaktive for endotelin-1. Endotelinreseptorantagonisten bosentan hemmet dilatasjonen av venstre ventrikel kraftig hos rotter med myokardinfarkt samtidig som hjertefunksjonen ble bedret.

Adrenomedullin er et potent kardilaterende, natriuretisk peptid som har potensielt gunstige effekter ved hjertesvikt. Avhandlingen viser at geneekspressjonen til adrenomedullin og dets reseptor samt det nyoppdagede proteinet "reseptoraktivitet-modifiserende-protein"-2 (RAMP-2, som kan modifisere kalsitoninreseptor-lik reseptor til å fungere som en adrenomedullinreseptor) induseres i myokard parallelt med endotelin-1 ved iskemisk hjertesvikt. Endotelinreseptorantagonisme reduserte induksjonen av RAMP-2 mRNA i hjertet. Også adrenomedullinsystemet var kraftigst induisert i og rundt det iskemiske området i myokard. Økning i adrenomedullinimmunreaktivitet ble særlig observert rundt kar.

Det er nylig postulert at kalsineurin, en kalsium/kalmodulin-avhengig fosfatase, som aktiveres av vedvarende økte intracellulære kalsiumnivåer, er sentral i den hypertrofiske responsen i hjertet. Avhandlingen viser at ciklosporin som hemmer fosfataseaktiviteten til kalsineurin, er en potent hemmer av den kompensatoriske postinfarkthypertrofien. Dette førte imidlertid til at hjertefunksjonen ble kraftig redusert. Resultatene tyder derfor på at den tidlige myokardhypertrofien etter myokardinfarkt er en gunstig kompensatorisk mekanisme.

Avhandlingen viser at både peptider med positive og negative effekter i hjertet induseres i myokard etter et hjerteinfarkt. Endotelinreseptorantagonisme kan bremse utviklingen av den patologiske remodelleringen av myokard og kan bli et nyttig behandlingsprinsipp for å bremse utviklingen av hjertesvikt. Adrenomedullinsystemet kan være et viktig motsystem til endotelinsystemet. Videre forskning vil kunne vise om stimulering av adrenomedullinsystemet kan utnyttes i behandlingen av hjertesvikt.

- *Avhandlingens tittel*
 - Autocrine/paracrine regulatory mechanisms and myocardial remodeling during ischemic heart failure: an experimental study in rats with special emphasis on the role of myocardial endothelin and adrenomedullin
 - *Utgår fra*
 - Institutt for kirurgisk forskning
 - og
 - MSD Kardiovaskulært Forskningscenter
 - Rikshospitalet
 - *Disputas* 31.5. 2000
 - Universitetet i Oslo
-

Publisert: 10. september 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2025. Lastet ned fra tidsskriftet.no 20. desember 2025.