
Tre kardiale mysterier – stuning, hibernering og iskemisk prekondisjonering

BASALFAGENE

FRANK GRUND

Email: frank.grund@ioks.uio.no

Institutt for eksperimentell medisinsk forskning

Universitetet i Oslo

Ullevål sykehus

0407 Oslo

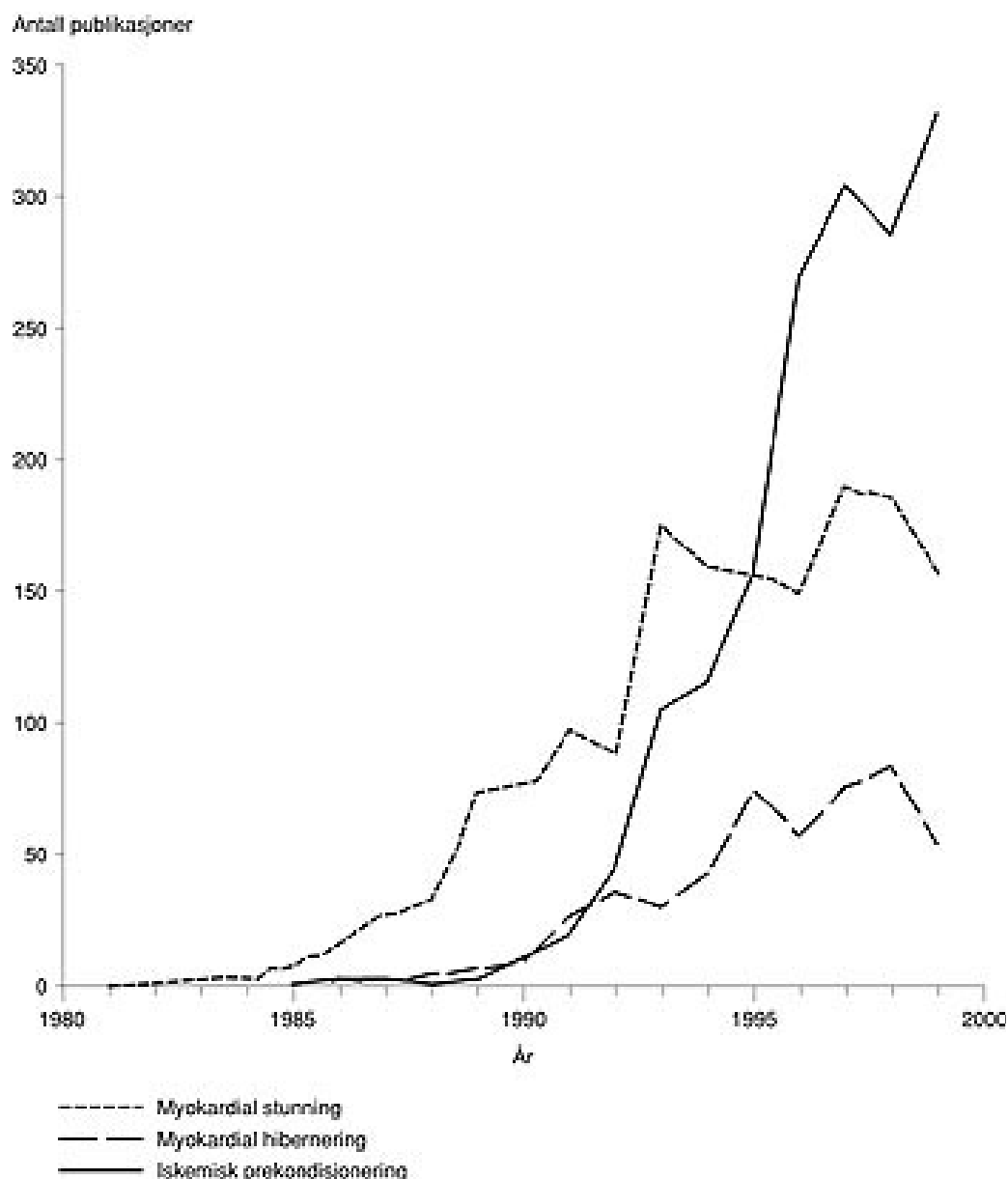
Forskning på regional myokardial blodstrøm, kontraktile funksjoner, metabolisme og morfologi har medført oppdagelse av tre nye og viktige fenomener: myokardial stuning, myokardial hibernering og iskemisk prekondisjonering. Myokardial stuning er en forbigående kontraktile dysfunksjon etter iskemi som forekommer til tross for etablering av normal eller nesten normal blodstrøm og fravær av irreversibel skade. Myokardial hibernering er en tilstand med redusert myokardial funksjon på grunn av redusert koronar blodstrøm, hvor funksjonen vil normaliseres ved etablering av normal koronar blodstrøm. Iskemisk prekondisjonering er et fenomen hvor en eller flere korte perioder med myokardial iskemi medfører en adaptasjon som øker hjertets iskemiske toleranse mot infarkt ved en påfølgende langvarig iskemiperiode.

Aktuell relevant litteratur fremskaffet ved hjelp av databasesøk i PubMed blir omtalt. Hovedvekten blir lagt på forekomsten av fenomenene, det terapeutiske potensial og vår begrensede innsikt i de underliggende mekanismer.

Flere observasjoner indikerer at myokardial stuning, myokardial hibernering og iskemisk prekondisjonering kan forekomme hos pasienter med koronar hjertesykdom. En betydelig forskningsaktivitet har fremskaffet flere holdepunkter for at disse fenomenene er av stor betydning vedrørende hjertets iskemiske toleranse. Men fenomenenes underliggende mekanismer er ennå ikke avklart.

En dypere innsikt i de underliggende mekanismer ved myokardial stunning, myokardial hibernering og iskemisk prekondisjonering kan kanskje danne grunnlag for utvikling av terapeutiske intervensjoner som begrenser uheldige konsekvenser av myokardial iskemi.

Forskning på regional myokardial blodstrøm, kontraktile funksjon, metabolisme og morfologi har medført oppdagelse av tre nye og viktige fenomener: myokardial stunning, myokardial hibernering og iskemisk prekondisjonering. Disse oppdagelsene har endret tidligere oppfatninger vedrørende myokardial iskemi, som at reperfusjon etter en kort periode med iskemi medfører umiddelbar gjenvinning av kontraktile funksjon, at langvarig iskemi uten reperfusjon uunngåelig vil resultere i nekrose, og at en eller flere korte perioder med iskemi reduserer myokards iskemiske toleranse. Fordi innsikt i de underliggende mekanismer ved stunning, hibernering og/eller iskemisk prekondisjonering kanskje kan danne grunnlag for utvikling av terapeutiske intervensjoner som begrenser uheldige konsekvenser av myokardial iskemi, er det de siste ti år blitt brukt betydelige ressurser på fenomenenes underliggende mekanismer. Denne ressursbruk gjenspeiles i et stort antall publiserte artikler (fig 1). I det følgende vil det bli satt søkelys på fenomenenes forekomst og det terapeutiske potensial, i tillegg vil vår begrensede innsikt i de underliggende mekanismer bli diskutert.



Figur 1 Antall årlige publikasjoner vedrørende myokardial stunning, myokardial hibernering, og iskemisk prekondisjonering, basert på datasøk i PubMed med følgende tekstord: "(myocardial og *stunning*) eller (*stunned myocardium*)" for myokardial stunning, "(myocardial hibernation eller *hibernating myocardium*) eller (*hibernation* og *stunning*)" for myokardial hibernering, og "*preconditioning* og (((*ischemia* eller *ischaemia*) eller *ischemic*) eller [*Tom Selection*] *ischaemic*)" for iskemisk prekondisjonering

Myokardial stunning

Myokardial stunning defineres som "en forbigående kontraktile dysfunksjon etter iskemi som forekommer til tross for etablering av normal eller nesten normal blodstrøm og fravær av irreversibel skade" (1). Dette fenomenet ble først beskrevet i 1975 av Heyndrickx og medarbeidere (2), som studerte effekten av kortvarige koronarokklusjoner på kronisk instrumenterte hunder. En sentral forutsetning for oppdagelse av fenomenet var utviklingen av kardial sonomikrometri (måling av segmentlengder med implantable ultralydkrystaller), hvor pionerarbeid ble gjort av norske forskere (3).

Myokardial stunning er blitt observert i et betydelig antall eksperimentelle modeller. Disse kan grupperes i seks kategorier (4):

- – Stunning etter en fullstendig reversibel episode av regional iskemi in vivo
- – Stunning etter flere fullstendig reversible episoder av regional iskemi in vivo
- – Stunning etter en delvis reversibel episode av regional iskemi in vivo (for eksempel subendokardialt infarkt)
- – Stunning etter global iskemi in vitro
- – Stunning etter global iskemi in vivo
- – Stunning etter anstrengelsesutløst iskemi

Diagnostisering av myokardial stunning hos pasienter forutsetter påvisning av en myokardial kontraktile dysfunksjon som er reversibel over tid, samt en normal eller nesten normal koronar blodstrøm. Dette impliserer nøyaktig måling av regional myokardial kontraktilitet og blodstrøm. Dessverre er oppløsningen av tilgjengelige teknikker som kan anvendes på pasienter (kontrast-ventrikulografi, radionuklid angiografi, todimensjonal ekkokardiografi, magnetisk resonanstomografi (MR) og positronemisjonstomografi) ikke sammenliknbar med oppløsningen som oppnås med sonomikrometri og radioaktive eller fargede mikrosfærer i forsøksdyr. På grunn av dette diagnostiske problem er den kliniske relevans av myokardial stunning ufullstendig etablert. Men flere observasjoner er forenlig med at fenomenet kan forekomme hos pasienter blant annet etter perkutan transluminal koronar angioplastikk (PTCA), trombolystisk behandling, eventuelt angioplastikk, ved akutt hjerteinfarkt, angina pectoris (ustabil angina, anstrengelsesangina, og variantangina), dobutaminindusert iskemi ved koronar hjertesykdom, global iskemi ved hjertekirurgi, hjertestans og hjertetransplantasjon (5 – 8). Fordi redusert kardial funksjon kan få dramatiske og fatale konsekvenser (kardiogent sjokk) (9), bør myokardial stunning kunne diagnostiseres og behandles.

Optimal behandling av myokardial stunning fordrer innsikt i fenomenets underliggende mekanismer. Flere hypoteser er blitt presentert for å forklare fenomenet, blant annet redusert syntese av høyenergetiske fosfatforbindelser, redusert mikrovaskulær blodstrøm, svikt/hemning i det sympatiske nervesystem, forstyrrelser i kalsium (Ca^{2+})-homøostasen, syntese av skadelige/frie oksygenradikaler, aktivering av leukocytter og redusert kreatinkinaseaktivitet (4). Fordi disse hypotesene er basert på ulike eksperimentelle modeller, og fordi myokardial stunning trolig er en multifaktoriell prosess som involverer komplekse sekvenser av cellulære forstyrrelser med interaksjon mellom flere patogenetiske mekanismer, er det vanskelig å trekke sikre konklusjoner. De mest plausible hypoteser vedrørende patogenesen til myokardial stunning er ”forstyrrelser i den cellulære Ca^{2+} - homøostase” og ”cellulær skade forårsaket av frie oksygenradikaler”.

Cellulær skade forårsaket av frie oksygenradikaler er også en meget sannsynlig forklaring på myokardial stunning, fordi behandling med antioksidanter gjentatte ganger har vist seg å redusere den postiskemiske dysfunksjon, både i

uavhengige laboratorier og i ulike eksperimentelle modeller, og fordi syntese av frie oksygenradikaler er blitt påvist ved myokardial stunning (19). Men kilden(e) til oksygenradikalene er ikke avklart, heller ikke om syntese av frie oksygenradikaler kan forklare alle modeller med myokardial stunning. Det er ingen holdepunkter for at frie oksygenradikaler bidrar til anstrengelsesutløst stunning, og data vedrørende effekten av antioksidanter på myokardial stunning etter en delvis reversibel episode av regional iskemi er motstridende (20). Den eksakte mekanisme for hvordan frie oksygenradikaler reduserer den kontraktile funksjon er heller ikke avklart. Antallet potensielle mekanismer er betydelig fordi frie oksygenradikaler faktisk uspesifikt kan modifisere samtlige cellulære komponenter. Blant annet er det blitt vist at frie oksygenradikaler påvirker flere sarkolemmale transportmekanismer for Ca^{2+} som kan medføre økt transsarkolemmal Ca^{2+} -influx og cellulær Ca^{2+} -overbelastning (19). Det er også vist at forbigående eksponering for frie oksygenradikaler reduserer myofilamentenes Ca^{2+} -sensitivitet (19).

Selv om flere eksperimentelle studier indikerer at stunning kan begrenses med Ca^{2+} -antagonister før iskemi, eller med antioksidanter rett før reperfusjon (21), foreligger det ingen kontrollerte kliniske studier som verifiserer effekten av disse terapiene. Foreløpig foreligger det heller ingen eksperimentell studie som demonstrerer en fullstendig hemning av myokardial stunning ved reversibel iskemi. Det kan derfor ikke utelukkes at flere ukjente faktorer bidrar til myokardial stunning.

Kalsium synes å ha en sentral rolle i myokardial stunning. Måling av intracellulær Ca^{2+} -konsentrasjon viser en langsom stigning under iskemi og en rask stigning i forbindelse med reperfusjon (in vitro) (10). Flere studier indikerer at en forbigående Ca^{2+} -overbelastning under tidlig reperfusjon bidrar til utviklingen av myokardial stunning etter global iskemi in vitro (10, 11). Men hvorvidt forbigående Ca^{2+} -overbelastning også bidrar til myokardial stunning etter regional iskemi in vivo, er ikke avklart. Direkte belegg for at Ca^{2+} forårsaker forbigående kontraktile dysfunksjon etter regional iskemi in vivo mangler, da det ikke finnes egnet teknikk som muliggjør måling av fri cytosolisk Ca^{2+} -konsentrasjon i stunnet myokard in vivo. Riktignok er det mye som taler for at Ca^{2+} spiller en sentral rolle for myokardial stunning in vivo, da flere studier har vist gunstig effekt av Ca^{2+} -antagonister (12 – 14). Men in vivo-studier har ikke vist noen gunstig effekt dersom Ca^{2+} -antagonistene er blitt gitt umiddelbart før eller ved starten på reperfusjon (14, 15). Dette reiser tvil om betydningen av cytosolisk Ca^{2+} under tidlig reperfusjon som årsak til myokardial stunning. Mekanisme(n) for hvordan en Ca^{2+} -overbelastning under iskemi og tidlig reperfusjon kan forårsake forbigående kontraktile dysfunksjon er heller ikke avklart. Fordi myokardial stunning oppstår til tross for økt Ca^{2+} -innstrømning under aktivering (16), kan man anta at Ca^{2+} -sensitiviteten i det kontraktile apparat er redusert. Denne hypotesen er i samsvar

med funn i en studie som viser aktivering av Ca^{2+} -avhengige proteaser med påfølgende proteolyse av troponin I ved myokardial stunning (17). Men konsistente funn forenlig med denne hypotesen (redusert Ca^{2+} -sensitivitet ved myokardial stunning) foreligger ikke (11, 18).

Iskemisk prekondisjonering

Iskemisk prekondisjonering kan defineres som et fenomen hvor en eller flere korte perioder med myokardial iskemi medfører en adaptasjon som øker hjertets iskemiske toleranse mot infarkt ved en påfølgende langvarig iskemiperiode (22). Dette endogene kardioprotektive fenomenet ble først beskrevet i 1986 av Murry og medarbeidere (23), som studerte effekten av kortvarige koronarokklusjoner på anesteserte hunder.

Iskemisk prekondisjonering er i gjentatte studier blitt påvist i hund, rotte, kanin og gris, og det er blitt kjent som den kraftigste form for beskyttelse mot hjerteinfarkt (24, 25). Fenomenet er også blitt påvist i skjelettmuskel, hjerne og tarm, og kan representere en generell endogen adaptiv respons på forskjellige skadestimuli (22, 26).

Av etiske årsaker kan ingen klinisk kontrollert studie gjennomføres, med infarktstørrelse som endepunkt, for å avklare om iskemisk prekondisjonering kan induseres i menneske. Men flere observasjoner indikerer at iskemisk prekondisjonering kan induseres i mennesket. In vitro-studier på både humane myocytter og humane atrietrabekler, hvor metabolske eller funksjonelle endepunkter benyttes, viser at beskyttelse kan induseres etter forbehandling med simulert iskemi (27, 28). Adaptasjon til iskemi er også observert ved bypassoperasjoner, PTCA, fysisk belastning (oppvarmingsfenomenet) og preinfarktangina. Disse observasjoner er tidligere diskutert i Tidsskriftet (26).

Fordi terapier basert på iskemisk prekondisjonering kanskje kan forsinke infarktutviklingen hos mennesker med akutt myokardiskemi, slik at normal blodtilførsel kan etableres med for eksempel trombolytisk behandling, PTCA eller bypasskirurgi før nekrose oppstår, anvendes før planlagte prosedyrer som kan medføre en iskemisk skade og/eller bevare organer ved transplantasjon, brukes betydelige ressurser på å utrede hvilke mekanismer som ligger til grunn for fenomenet. Innsikt i de underliggende mekanismer vil også kunne identifisere medikamenter som kan blokkere dette endogene fenomen, og som dermed bør unngås hos risikopasienter.

Kardioproteksjonen ved iskemisk prekondisjonering er vist å ha et tofasert forløp: En tidlig fase, som varer 1 – 4 timer, avhengig av dyreart og modell, og en sen fase, som er observert mellom 12 og 72 timer etter det initiale iskemiske stimulus (22, 29). Fordi mekanismene for disse to fasene med endogen kardioproteksjon sannsynligvis er forskjellige, skilles det nå klart mellom dem. Den tidlige fase kalles ofte klassisk prekondisjonering (22), og den sene fase, som først ble beskrevet i 1993 (30), kalles ”second window of protection” (SWOP) (31).

Flere hypoteser er blitt presentert for å forklare klassisk prekondisjonering, blant annet redusert ATP-forbruk under iskemi (23), glykogen depleksjon med påfølgende redusert glykolytisk fluks og akkumulering av skadelige katabolitter under iskemi (32), åpning av ATP-følsomme kaliumkanaler under iskemi (33), endring i membraner og/eller cytoskjelett som øker cellemembranens resistens mot iskemi/reperfusjon (34, 35) og redusert danning av frie radikaler under

iskemi/reperfusjon (36). Til tross for at en betydelig mengde data er blitt analysert for å forklare klassisk prekondisjonering, er de fleste funn fortsatt kontroversielle, inkonklusive eller begrenset til spesielle modeller.

Sannsynligvis er adaptasjonen ved klassisk prekondisjonering en multifaktoriell prosess som involverer interaksjon mellom flere adaptive mekanismer. Plausible mekanismer, mediatorer, og triggere ved klassisk prekondisjonering er beskrevet i Tidsskriftet (37).

Til forskjell fra klassisk prekondisjonering, hvor beskyttelse observeres ved tilstedeværelse av en proteinsyntesehemmer (38), impliserer den mest plausible hypotese for SWOP nysyntese av cytoprotektive proteiner, da tidsforløpet av SWOP er forenlig med nysyntese og påfølgende degradering av cytoprotektive proteiner. Hvilke proteiner som medierer proteksjonen er ikke avklart. Potensielle cytoprotektive proteiner for SWOP er blant annet proteiner som ved iskemi/reperfusjon direkte, eventuelt indirekte, kan stabilisere cytoskjelettet og/eller cellemembranen, påvirke cellulær metabolisme, modifisere ionestrømmer, redusere oksidativt stress, begrense utslipp av lysosomale enzymer, inhibere enzymer som proteaser og/eller lipaser eller hemme apoptose (39).

I gris er klassisk prekondisjonering ledsaget av økt forekomst av ventrikkelflimmer (29). Om denne profibrillatoriske effekt er knyttet til den økte iskemiske toleranse mot infarkt, er ikke avklart. Før terapier basert på iskemisk prekondisjonering kan anvendes må forekomst av potensielt skadelige effekter avklares.

Myokardial hibernering

Myokardial hibernering kan defineres som ”en tilstand med redusert myokardial funksjon på grunn av redusert koronar blodstrøm, hvor funksjonen vil normaliseres ved etablering av normal koronar blodstrøm”. Innen kardiologisk litteratur ble begrepet ”hibernerings” først brukt av Diamond og medarbeidere (40) i 1978 for å beskrive en vedvarende redusert veggbevegelse i venstre ventrikel hos pasienter med koronar hjertesykdom som ikke hadde gjennomgått infarkt, og hvor revaskularisering bedret veggbevegelsen. Begrepet ble senere popularisert av blant andre Rahimtoola (41, 42) som postulerte at myokardial hibernering er en respons på redusert myokardial blodstrøm i hvile hvor hjertet nedregulerer sin myokardiale funksjon i en slik grad at blodstrøm og funksjon igjen er i likevekt, slik at verken infarkt eller iskemiske symptomer er til stede.

Seleksjon av pasienter med hibererende myokard byr på flere diagnostiske problemer. Flere studier har vist store interindividuelle forskjeller i både myokardial kontraktilitet og blodgjennomstrømning hos friske forsøkspersoner. Dette impliserer at en relativt lav myokardial kontraktilitet og blodstrøm kan være normalt hos én person og patologisk hos en annen. Tilgjengelige teknikker til måling av myokardial blodstrøm og kontraktil funksjon som kan anvendes på menneske, har for øvrig begrenset oppløsning. Selv om myokard med åpenbar kontraktil dysfunksjon og redusert blodstrøm

påvises, er dette ikke ensbetydende med hibererende myokard, da kontraktildysfunksjon og redusert blodstrøm også kan observeres ved både myokardialstunning og hjerteinfarkt (57, 58). Fordi flere studier indikerer at inotropstimulering reduserer den kontraktile dysfunksjon ved både stunning og hibernering (19, 59) brukes ”økt kontraktildysfunksjon ved inotropstimulering” som kriterium for å selekttere pasienter med dysfungerende, men viabelt myokard.

Måling av dobutaminstimulert kontraktildysfunksjon, enten ved hjelp av ekkokardiografi eller MR, ansees som den mest spesifikke diagnostiske metode for å påvise viabelt myokard i dyskinetiske segmenter (56). Dessverre innebærer inotropstimulering en viss risiko for å forårsake irreversibel celleskade ved myokardial hibernering ved å potensere iskemien (60). Alternative metoder til å påvise viabelt vev i dyskinetiske segmenter er positronemisjonsstomografi med ¹⁸F-fluorodeoksiglukose og scintigrafi med thallium-201 (61). Disse metodene er basert på en vedvarende eventuelt økt evne til aktiv konsentrering av enkelte radioaktive sporstoffer i dyskinetisk, men viabelt myokard. Dessverre er positronemisjonsstomografi ikke tilgjengelig i Norge, og scintigrafi kan underestimere regional viabilitet (61). Strengt tatt forutsetter diagnosen hiberende myokard at funksjonen normaliseres etter revaskularisering, noe som ikke kan fastslås a priori/før revaskularisering.

Fordi terapier basert på myokardial hibernering kanskje kan øke myokards iskemiske toleranse i påvente av revaskularisering hos pasienter med begrensninger i koronar blodstrøm, brukes betydelige ressurser på å utrede hvilke mekanismer som ligger til grunn for fenomenet. Innsikt i de underliggende mekanismer vil også kunne identifisere medikamenter som utilsiktet kan blokkere, eventuelt begrense, adaptasjonen ved myokardial hibernering, og som dermed bør unngås hos risikopasienter.

Kunnskap om fenomenet myokardial hibernering ved kronisk iskemi er meget begrenset, blant annet fordi kontinuerlig måling av myokardial blodstrøm, metabolisme og kontraktilitet er vanskelig. En annen kompliserende faktor er at hos både pasienter og forsøksdyr med koronar stenose vil grad av iskemi kunne variere med den daglige aktivitet, slik at myokardial stunning blir indusert. I henhold til ovennevnte studier, som indikerer at kronisk, eventuelt repetitiv, iskemi resulterer i degenerering av myokard, samt de studier som viser at redusert myokardial blodstrøm til dyskinetiske segmenter kan skyldes myokardial stunning (67), er det mulig at såkalt kronisk myokardial hibernering egentlig representerer repetitiv myokardial stunning. Faktisk viser nye studier hvor positronemisjonsstomografi er blitt brukt, at myokardial blodstrøm til dyskinetiske segmenter som oftest er innenfor normale grenser hos pasienter med koronar hjertesykdom (67). Men inntil bedre monitoreringsutstyr og kroniske modeller er utviklet, kan ikke eksistensen av ”kronisk myokardial hibernering” utelukkes. To myokardiale cellelinjer kan muligens eksistere, en som hiberer og en annen som degenererer ved kronisk iskemi.

Et betydelig antall eksperimentelle studier på akutte modeller med redusert koronar blodstrøm har verifisert at myokardial hibernering kan induseres (akutt hibernering), og den reduserte kontraktile funksjon ved myokardial

hibernerer er akseptert som en protektiv mekanisme som hindrer utviklingen av irreversibel iskemisk celledød ved å nedregulere myokards energibehov (19, 43, 44). Men det er ikke avklart om myokardial hibernering kan vedvare i kroniske modeller med redusert koronar blodstrøm (kronisk hibernering). Ved vedvarende, eventuelt gjentatt reduksjon i koronar blodstrøm, som ikke medfører nekrose (onkose), oppstår forandringer i myokard, blant annet disorganisering av cytoskjelettet, tap av kontraktile filamenter og sarkoplasmatiske retikulum og akkumulering av intracellulær glykogen, ekstracellulære matriksproteiner (fibrose), makrofager og fibroblaster (45 – 48). Flere studier av slikt myokard har demonstrert forekomst av apoptotisk celledød (49, 50) samt vedvarende ultrastrukturelle abnormaliteter etter revaskularisering (51). Disse studiene indikerer at en vedvarende reduksjon i koronar blodstrøm som ikke forårsaker nekrose, kan medføre degenerering av myokard, med begrenset mulighet for strukturell og funksjonell normalisering (52 – 54). Selv om eksistensen av kronisk hibernering er uavklart, foreligger det flere observasjoner forenlig med at myokardial hibernering kan forekomme hos pasienter, blant annet ved ustabil angina pectoris, stabil angina pectoris, iskemi i nærliggende områder til infarkt og kardiomyopati. Disse observasjonene er tidligere diskutert i Tidsskriftet (55). Fordi vedvarende, eventuelt gjentatt, reduksjon i koronar blodstrøm som ikke medfører nekrose kan medføre hjertesvikt (56) og i

Eksperimentelle studier har gitt en viss innsikt i fenomenet myokardial hibernering. Disse studier indikerer blant annet at ved akutt hibernering er den kontraktile funksjon redusert i forhold til reduksjonen i blodstrøm, metabolske tegn på iskemi (som laktatproduksjon og fallende/lavt kreatinfosfatnivå) er eliminert eller nesten eliminert, og mengden ATP, nødvendig for å hindre nekrose, opprettholdt (62). Den reduserte kontraktilitet ved akutt hibernering kan skyldes reduserte Ca^{2+} -transienter (den fasiske økning i Ca^{2+} -konsentrasjonen i cytoplasma ved hvert hjerteslag) og/eller en reduksjon i maksimal Ca^{2+} -aktivert kraft (62, 63). Men kunnskapen vedrørende dette er ufullstendig, blant annet på grunn av metodologiske begrensninger ved samtidig måling av intracellulær Ca^{2+} og kontraktile funksjon under fysiologiske forhold. In vitro-preparater som tillater måling av intracellulær fri Ca^{2+} er karakterisert av ufysiologisk lav kontraktile funksjon. In vivo-preparater som er mer fysiologiske, tillater ikke måling av intracellulær fri Ca^{2+} . Protoner er foreslått som mediator for myokardial hibernering, fordi intracellulær protonkonsentrasjon øker ved en reduksjon i myokardial blodstrøm og fordi det er vist at de har en inhibitorisk effekt på det kontraktile apparat (64). Men betydningen av protoner for myokardial hibernering er ikke avklart (62). Adaptasjonen ved myokardial hibernering kan være relatert til iskemisk prekondisjonering, da en partiell reduksjon i koronar blodstrøm, hvor myokard nedregulerer sin funksjon, er vist å kunne øke den iskemiske toleranse mot infarkt under en påfølgende

irreversibel skade av myokard (49), bør pasienter med begrensninger i koronar blodstrøm snarest revaskulariseres.

En totalokklusjon (65). Men verken adenosin eller ATP-følsomme kaliumkanaler, cellulære komponenter som synes å være av sentral betydning for fenomenet iskemisk prekondisjonering (33, 66), er av vesentlig betydning for myokardial

Konklusjon

Til tross for at betydelige ressurser er blitt brukt på å finne mekanismene bak stunning, hibernering og iskemisk prekondisjonering, fremstår fenomenene fortsatt som kardiale mysterier. Den økende publikasjonsrate relatert til fenomenene gjenspeiler vår begrensede viten, men også det terapeutiske potensial. Dyp innsikt i fenomenenes underliggende mekanismer som grunnlag for utvikling av nye terapeutiske intervensjoner mot iskemisk skade, fordrer utvikling av bedre modeller og monitoreringsutstyr.

LITTERATUR

1. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146 – 9.
2. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975; 56: 978 – 85.
3. Bugge-Asperheim B, Leraand S, Kiil F. Local dimensional changes of the myocardium measured by ultrasonic technique. *Scand J Clin Lab Invest* 1969; 24: 361 – 71.
4. Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation* 1990; 82: 723 – 38.
5. Ilebekk A, Arnesen H. Forbigående postiskemisk myokardskade – har tilstanden praktisk klinisk betydning? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 745 – 8.
6. Wu J, Takeda T, Toyama H, Ajisaka R, Masuoka T, Satoh M et al. Resting asynchronous left ventricular contraction abnormality analyzed by a phase method in spastic angina pectoris. *J Nucl Med* 1995; 36: 1003 – 8.
7. Barnes E, Baker CSR, Dutka DP, Rimoldi O, Rinaldi CA, Nihoyannopoulos P et al. Prolonged left ventricular dysfunction occurs in patients with coronary artery disease after both dobutamine and exercise induced myocardial ischaemia. *Heart* 2000; 83: 283 – 9.
8. Kloner RA, Przyklenk K, Kay GL. Clinical evidence for stunned myocardium after coronary artery bypass surgery. *J Card Surg* 1994; 9 (suppl): 397 – 402.
9. Ferrari R. Commentary on myocardial stunning and its clinical relevance. *Basic Res Cardiol* 1995; 90: 300 – 2.

10. Kusuoka H, Marban E. Cellular mechanisms of myocardial stunning. *Annu Rev Physiol* 1992; 54: 243 – 56.
11. Carrozza JP jr., Bentivegna LA, Williams CP, Kuntz RE, Grossman W, Morgan JP. Decreased myofilament responsiveness in myocardial stunning follows transient calcium overload during ischemia and reperfusion. *Circ Res* 1992; 71: 1334 – 40.
12. Ehring T, Heusch G. Dihydropyridine calcium antagonists: beneficial or adverse effects in the setting of myocardial ischaemia/reperfusion? *Cardiology* 1997; 88 (suppl 1): 3 – 14.
13. Park SW, Tang XL, Qiu Y, Sun JZ, Bolli R. Nisoldipine attenuates myocardial stunning induced by multiple coronary occlusions in conscious pigs and this effect is independent of changes in hemodynamics or coronary blood flow. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 655 – 66.
14. Adachi T, Miura T, Suzuki K, Iimura O. Effects of verapamil on myocardial stunning in xanthine-oxidase deficient hearts: pre-treatment vs. post-ischemic treatment. *Basic Res Cardiol* 1994; 89: 16 – 28.
15. Ehring T, Böhm M, Heusch G. The calcium antagonist nisoldipine improves the functional recovery of reperfused myocardium only when given before ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 63 – 74.
16. Tani M, Neely JR. Role of intracellular Na^+ in Ca^{2+} overload and depressed recovery of ventricular function of reperfused ischemic rat hearts. Possible involvement of $\text{H}^+ - \text{Na}^+$ and $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchange. *Circ Res* 1989; 65: 1045 – 56.
17. Gao WD, Atar D, Liu Y, Perez NG, Murphy AM, Marban E. Role of troponin I proteolysis in the pathogenesis of stunned myocardium. *Circ Res* 1997; 80: 393 – 9.
18. McDonald KS, Mammen PPA, Strang KT, Moss RL, Miller WP. Isometric and dynamic contractile properties of porcine skinned cardiac myocytes after stunning. *Circ Res* 1995; 77: 964 – 72.
19. Kloner RA, Bolli R, Marban E, Reinlib L, Braunwald E. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning. *Circulation* 1998; 97: 1848 – 67.
20. Homans DC, Asinger R, Pavsek T, Crampton M, Lindstrom P, Peterson D et al. Effect of superoxide dismutase and catalase on regional dysfunction after exercise-induced ischemia. *Am J Physiol* 1992; 263: H392 – 8.
21. Bolli R. Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991; 5 (suppl 2): 249 – 68.
22. Yellon DM, Baxter GF, Garcia-Dorado D, Heusch G, Sumeray MS. Ischaemic preconditioning: present position and future directions. *Cardiovasc Res* 1998; 37: 21 – 33.

23. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124 – 36.
24. Lawson CS, Downey JM. Preconditioning: state of the art myocardial protection. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 542 – 50.
25. Richard V, Kaeffer N, Thuillez C. Delayed protection of the ischemic heart – from pathophysiology to therapeutic applications. *Fundam Clin Pharmacol* 1996; 10: 409 – 15.
26. Ilebekk A, Grund F. Induksjon av økt skadetoleranse – et nytt behandlingsprinsipp? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 2333 – 4.
27. Ikonomidis JS, Tumati LC, Weisel RD, Mickle DAG, Li RK. Preconditioning human ventricular cardiomyocytes with brief periods of simulated ischaemia. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1285 – 91.
28. Walker DM, Walker JM, Pugsley WB, Pattison CW, Yellon DM. Preconditioning in isolated superfused human muscle. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1349 – 57.
29. Grund F, Gjesdal K, Kirkebøen KA, Ilebekk A. Duration of ischaemic preconditioning and importance of size of area at risk in pigs. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 1369 – 80.
30. Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, Fuji H, Oe H, Hori M et al. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res* 1993; 72: 1293 – 9.
31. Marber MS, Latchman DS, Walker JM, Yellon DM. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 1264 – 72.
32. Wolfe CL, Sievers RE, Visseren FLJ, Donnelly TJ. Loss of myocardial protection after preconditioning correlates with the time course of glycogen recovery within the preconditioned segment. *Circulation* 1993; 87: 881 – 92.
33. Grover GJ, Garlid KD. ATP-sensitive potassium channels: a review of their cardioprotective pharmacology. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 677 – 95.
34. Ganote C, Armstrong S. Ischaemia and the myocyte cytoskeleton: review and speculation. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 1387 – 403.
35. Baines CP, Liu GS, Birincioglu M, Critz SD, Cohen MV, Downey JM. Ischemic preconditioning depends on interaction between mitochondrial K_{ATP} channels and actin cytoskeleton. *Am J Physiol* 1999; 276: H1361 – 8.
36. Crestanello JA, Lingle DM, Kamelgard J, Millili J, Whitman GJR. Ischemic preconditioning decreases oxidative stress during reperfusion: a chemiluminescence study. *J Surg Res* 1996; 65: 53 – 8.

37. Sommerschild HT. Prekondisjonering – hjertets egne forsvarsmekanismer ved iskemi Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 3269 – 73.
38. Thornton J, Striplin S, Liu GS, Swafford A, Stanley AWH, Van Winkle DM et al. Inhibition of protein synthesis does not block myocardial protection afforded by preconditioning. Am J Physiol 1990; 259: H1822 – 25.
39. Grund F. Ischaemic preconditioning. An experimental study of cardioprotection in anaesthetised pigs. Doktoravhandling. Oslo: Institutt for eksperimentell medisinsk forskning, Universitetet i Oslo, 1998.
40. Diamond GA, Forrester JS, deLuz PL, Wyatt HL, Swan HJ. Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. Am Heart J 1978; 95: 204 – 9.
41. Rahimtoola SH. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. Circulation 1985; 72 (suppl 5): 123 – 35.
42. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. Am Heart J 1989; 117: 211 – 21.
43. Schulz R, Heusch G. The relationship between regional blood flow and contractile function in normal, ischemic, and reperfused myocardium. Basic Res Cardiol 1998; 93: 455 – 62.
44. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Percoco G, Toselli T, Antonioli G. Ischemic preconditioning, myocardial stunning, and hibernation: basic aspects. Am Heart J 1999; 138: S61 – 8.
45. Elsässer A, Schaper J. Hibernating myocardium: adaptation or degeneration? Basic Res Cardiol 1995; 90: 47 – 8.
46. Borgers M, Ausma J. Structural aspects of the chronic hibernating myocardium in man. Basic Res Cardiol 1995; 90: 44 – 6.
47. Vanoverschelde JLJ, Wijns W, Borgers M, Heyndrickx G, Depré C, Flameng W et al. Chronic myocardial hibernation in humans. From bedside to bench. Circulation 1997; 95: 1961 – 71.
48. Borgers M, Thoné F, Wouters L, Ausma J, Shivalkar B, Flameng W. Structural correlates of regional myocardial dysfunction in patients with critical coronary artery stenosis: chronic hibernation? Cardiovasc Pathol 1993; 2: 237 – 45.
49. Elsässer A, Schlepper M, Klövekorn WP, Cai WJ, Zimmermann R, Müller KD et al. Hibernating myocardium: an incomplete adaptation to ischemia. Circulation 1997; 96: 2920 – 31.
50. Dispersyn GD, Borgers M, Flameng W. Apoptosis in chronic hibernating myocardium: sleeping to death? Cardiovasc Res 2000; 45: 696 – 703.

51. Depré C, Vanoverschelde JLJ, Melin JA, Borgers M, Bol A, Ausma J et al. Structural and metabolic correlates of the reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction in humans. *Am J Physiol* 1995; 268: H1265 – 75.
52. Elsässer A, Schlepper M, Zimmermann R, Müller KD, Strasser R, Klövekorn WP et al. The extracellular matrix in hibernating myocardium – a significant factor causing structural defects and cardiac dysfunction. *Mol Cell Biochem* 1998; 186: 147 – 58.
53. Schwarz ER, Schoendube FA, Kostin S, Schmiedtke N, Schulz G, Buell U et al. Prolonged myocardial hibernation exacerbates cardiomyocyte degeneration and impairs recovery of function after revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1018 – 26.
54. Schwarz ER, Schaper J, vom Dahl J, Althoefer C, Grohmann B, Schoendube F et al. Myocyte degeneration and cell death in hibernating human myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1577 – 85.
55. Kirkebøen KA. Det hibernerende myokard. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: 1934 – 8.
56. Wilson JM. Reversible congestive heart failure caused by myocardial hibernation. *Tex Heart Inst J* 1999; 26: 19 – 27.
57. Heyndrickx GR, Baig H, Nellens P, Leusen I, Fishbein MC, Vatner SF. Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions. *Am J Physiol* 1978; 234: H653 – 9.
58. Hashimoto T, Kambara H, Fudo T, Hayashi M, Tamaki S, Tokunaga S et al. Non-Q wave versus Q wave myocardial infarction: regional myocardial metabolism and blood flow assessed by positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 88 – 93.
59. Vanoverschelde JLJ, Pasquet A, Gerber B, Melin JA. Pathophysiology of myocardial hibernation. Implications for the use of dobutamine echocardiography to identify myocardial viability. *Heart* 1999; 82 (suppl 3): 1 – 7.
60. Schulz R, Rose J, Martin C, Brodde OE, Heusch G. Development of short-term myocardial hibernation. Its limitation by the severity of ischemia and inotropic stimulation. *Circulation* 1993; 88: 684 – 95.
61. Niemeyer MG, Kuijper AFM, Meeder JG, Cramer MJM, Cleophas AJM, van der Wall EE. Comparison of thallium scintigraphy and positron emission tomography. *Angiology* 1997; 48: 843 – 53.
62. Heusch G, Schulz R. Features of short-term myocardial hibernation. *Mol Cell Biochem* 1998; 186: 185 – 93.
63. Heusch G, Rose J, Skyschally A, Post H, Schulz R. Calcium responsiveness in regional myocardial short-term hibernation and stunning in the in situ

porcine heart. Inotropic responses to postextrasystolic potentiation and intracoronary calcium. *Circulation* 1996; 93: 1556 – 66.

64. Ferrari R. Metabolic disturbances during myocardial ischemia and reperfusion. *Am J Cardiol* 1995; 76: 17B-24B.

65. Koning MMG, Simonis LAJ, de Zeeuw S, Nieukoop S, Post S, Verdouw PD. Ischaemic preconditioning by partial occlusion without intermittent reperfusion. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1146 – 51.

66. Liang BT, Jacobson KA. Adenosine and ischemic preconditioning. *Curr Pharm Des* 1999; 5: 1029 – 41.

67. Camici PG, Rimoldi O. Myocardial hibernation vs repetitive stunning in patients. *Cardiol Rev* 1999; 7: 39 – 43.

Publisert: 10. februar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 26. mars 2026.