

# HJERTEFORUM

ORGAN FOR NORSK CARDIOLOGISK SELSKAP

NR 2 - MAI 2001 14. ÅRGANG

## Nytt fra redaksjonen og NCS

Redaktøren har ordet .....	4
Formannen har ordet: Statlig overtakelse - blir korridorpatientene borte? Rune Wiseth.....	5
Statlig overtakelse av spesialisthelsetjenesten. Høringsuttalelse fra Norsk Cardiologisk Selskap. Rune Wiseth .....	9
Årlig møte for de nasjonale foreningene innen ESC. Einar Bugge.....	11
Ole Storsteins pris 2000 tildelt Kirsti Ytrehus .....	12
Norsk Cardiologisk Selskaps Hederstegn tildelt Odd Geiran.....	13
Egil Sivertssen. ....	14
Reisestipend 2001 .....	15

## Presentasjon av æresmedlemmer i NCS

John Kjekshus .....	20
---------------------	----

## Spesialartikler

Høring om sammenheng mellom hypertensjon og hjertesvikt. Ivar Aursnes .....	21
---	----

## Gjesteskribent

Inflamasjon og hjertesvikt - betydning av cytokiner i utvikling og progresjon av kronisk hjertesvikt. Harald Kjekshus .....	33
Behandling av hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati. Pål Gunnes, .....	46

## Midtnorsk Cardiologisk Forenings høstmøte 2000

Overvekt og hjertesykdom kan legen gjøre noe? Serena Tonstad .....	51
Treningsregimer og cellulære effekter. Ulrik Wisløff .....	52

## EUROECHO4 Lisboa 2000

Et veiskille i ekkokardiografi? Gunnar Smith.....	57
Medfødte hjertefeil hos voksne - Fallot s tettrade. Kai Andersen.....	58

## New York Cardiovascular Symposium 2000

Det ustabile coronare plaque. Inger Asmussen .....	60
--	----

## Norsk Cardiologisk Selskaps Vintermøte 2001

Første vintermøte på Lillehammer. Hans-Petter Dørum .....	64
Hurtig vurdering av pasienter med akutte brystmerter. Morten Ljosland .....	65
Postinfarkt antitrombotisk behandling. Jan Eritsland.....	71
Medikamentell behandling av atrieflimmer. Per Ivar Hoff.....	77
Konverterings algoritmer for atrieflimmer og når ansees atrieflimmeren for å være permanent? Jørn Bathen.....	80
Perkutan ablasjonsbehandling av atrieflimmer. Knut Gjesdal .....	84
PTCA - Praksis i dag. Magne Brekke.....	86
Bedømming av koronarstenoser ved fractional flow reserve. Sindre Stavnes og Nils-Einar Kløw .....	87
Dokumenterte effekter av koronarkirurgi. Leidulf Segadal .....	89

## Innhold



ISSN 0802-1465

## Vintermøtets stipendiatdag

Trening ved hjertesvikt. Ulrik Wisløff.....	91
Distribusjon og regulering av G-protein-koplede receptor-kinaser i myokard. Leif Erik Vinge et al. ....	92
Prekondisjonering . Rune Sundset, Geir Bertelsen og Kirsti Ytrehus.....	94
Kvantitativ evaluering av regional v. v. funksjon. Asbjørn Støylen.....	96
Eksitasjons-kontraksjonskoblingen ved hjertesvikt. Ole M. Sejersted og Ivar Sjaastad .....	98
Lokal applikasjon av antioksidant, inflammasjon og restenose etter angioplastikk. Reidar Pettersen.....	100
Hjertesvikt og trening. Alf Inge Larsen.....	101
Behandling av insulinresistens. Ellen Aasum .....	103

## ACC - Orlando 2000

50th Annual Scientific Session of ACC. Dennis W.T. Nilsen .....	105
Infarktbehandling. Arild Mangschau .....	108
CURE-studien: Clopidogrel ved ustabil angina. Harald Vik-Mo .....	110
Tactics-Timi 18 og helseøkonomi. Leik Woie.....	111
Copernicus og Capricorn. Gisli Jonsson .....	111
Hormonsubstitusjon og koronarsykdom - Hvor står vi? Anne Larsen .....	117
Endotelinreseptor-antagonister ved akutt og kronisk hjertesvikt. Olaf Rødevand.....	120
Nytt om pacemaker og ICD behandling. Magnus Heldal.....	121
Transøsofageal ekkocardiografi. Inger Asmussen.....	123
Stenting i små koronarkar (<3 mm). Per Mølstad .....	127
Stent eller graft for behandling av koronar flerkarsykdom? Karel Kuiper .....	130
Fører bruk av IVUS til lavere restenoserate ved stenting av lange koronarlesjoner? Olaf Rødevand.....	131
Drug-eluting stents: en ny behandlingsmetode for å forebygge restenose etter PCI. Karel Kuiper .....	133
Brachyterapi - WRIST SVG. Sindre Stavnes.....	134
Status for perkutan septumablasjon for HOCM. Jørgen Hærem.....	135
Preventiv kardiologi. Serena Tonstad .....	137
Statiner reduserer den globale inflammasjonsmarkøren CRP (PRINCE-Studien) Dennis W.T. Nilsen.....	138
RF-ablasjon og pacing ved atrieflimmer. Knut Gjesdal .....	139
Er det effekt av EDTA behandling? Leik Woie .....	140
Norske abstracts på ACC.....	141

## 5th International Conference on Stroke Istanbul 2001

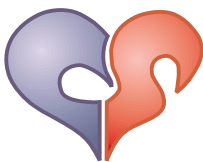
Searching for the origin of cerebral emboli. Inger Asmussen.....	145
--	-----

## Kurs og møter

NCS Høstmøte 2001 .....	146
Invitasjon til en ny arena - Forum for Intensivmedisin .....	147
Kurs i European Heart House.....	148
Norsk Kardiologisk WEB (www.nkw.no).....	149
Kongresskalender .....	151
Møtevirksomhet i regi av NCS .....	154

## Informasjoner

Doktorgrader i Hjerteforum .....	155
Veiledning for forfatterne .....	156
Veiledning for annonsørene.....	156



Sjefsredaktør: Eva Gerdts, dr. med., Hjerateavdelingen, Haukeland sykehus.  
E-mail [evgerdts@online.no](mailto:evgerdts@online.no)

Redaktører:

Hans-Petter Dørum, overlege, Med. avd., Lillehammer Fylkessykehus.  
E-mail [dorumhp@online.no](mailto:dorumhp@online.no)

Øyvind Ellingsen, prof. dr. med., IFBT, Medisinsk Teknisk Senter, Trondheim.  
E-mail [Oyvind.Ellingsen@medisin.ntnu.no](mailto:Oyvind.Ellingsen@medisin.ntnu.no)

Rolf F. Berntsen, overlege dr. med. Kard. Lab., Hjeratelungeklinikken, Rikshospitalet.  
E-mail [95144872@mobilpost.com](mailto:95144872@mobilpost.com)

Anne Larsen, overlege, Med. avd., Buskerud Sentralsykehus.  
E-mail [anne.larsen@c2i.net](mailto:anne.larsen@c2i.net)

Dennis Nilsen, overlege dr. med., Hjerateutredningen, Rogaland sentralsykehus.  
E-mail [dniilsen1@chello.no](mailto:dniilsen1@chello.no)

Jan Erik Otterstad, overlege dr. med., Med. avd., Vestfold Sentralsykehus.  
E-mail [j-otte@online.no](mailto:j-otte@online.no)

Harald Vik-Mo, prof. dr. med., Kardiologisk seksjon, Med. avd., RiT.  
E-mail [hvikmo@online.no](mailto:hvikmo@online.no)

Gottfried Greve, overlege dr. med., Hjerateavdelingen, Haukeland sykehus.  
E-mail [gottfried.greve@haukeland.no](mailto:gottfried.greve@haukeland.no)

Økonomisjef: Einar O. Rykke, overlege, Hjerate- Lunge Senteret, Ullevål sykehus.  
E-mail [EinarOlav.Rykke@Ulleva.no](mailto:EinarOlav.Rykke@Ulleva.no)

Grafisk design: Eivind S. Platou, overlege, dr. med. Hjerate- Lunge Senteret,  
Ullevål sykehus. E-mail [eivind@platoudesign.no](mailto:eivind@platoudesign.no)

Sekretariat:

Inger W. Platou, Ostadalsvn. 12b, 0753 Oslo, tlf. 22 50 78 55, faks 22 52 16 58  
E-mail [hjerteforum@hjerte.org](mailto:hjerteforum@hjerte.org)

Hjerateforums adresse:

c/o overlege dr. med. Eva Gerdts, Hjerateavdelingen, Haukeland sykehus,  
5021 Bergen. Tlf 55 97 22 20, faks 55 97 51 50,  
direkte EG 55 97 21 70.

E-mail [hjerteforum@hjerte.org](mailto:hjerteforum@hjerte.org)

Bankgiro: 1607.16.37623 – Reg.nr. 974 802 201



Så er våren endelig her, og med den mer utendørsaktiviteter for de fleste av oss. Nettopp fysisk aktivitet og trening i relasjon til hjertesykdom er tema for årets møte i ESC Working Group on cardiac rehabilitation and exercise physiology som arrangeres i Bergen i mai. Møtet er et samarbeid mellom ESC arbeidsgruppen, NCS og Vestnorsk Kardiologisk Forening og tilbyr en bred oppdatering innen et emne som vi alle bør ha gode kunnskaper om til beste for våre pasienter.

I juni går så Nordisk Kardiologi Kongress av stabelen i Oslo. Møteprogrammet gir en bred kardiologisk oppdatering og er en fin mulighet til å knytte nordiske kontakter. Så man trenger ikke krysse landegrensen i år for å få den nødvendige faglige brush-up! I dette nummer av Hjerteforum fokuserer vi på hypertensjon, cytokiner ved hjertesvikt og alkoholablasjon ved HOCM i tillegg til fyldige kongressreferater fra de siste måneders evenementer i inn- og utland. Det er ingen tvil om at norsk forskning spirer og gror til tross for rekrutteringsvansker og dårlige økonomiske kår. Vil Staten som sykehuseier forstå nødvendigheten og betydningen av klinisk forskning? Når forskningsoppgaver og -veiledning nå foreslås integrert i den kliniske del av medisinerstudiet, så er det naturlig å følge opp med en

Fortsettelse side 15

## Styret i NCS

- Formann:** Rune Wiseth, overlege dr. med., Kardiologisk seksjon, Regionsykehuset i Trondheim. Email [Rune.wiseth@medisin.ntnu.no](mailto:Rune.wiseth@medisin.ntnu.no)
- Viseformann:** Per Ivar Hoff, overlege, Hjereteavdelingen, Haukeland Sykehus. Email [Per.I.Hoff@hjerte.haukeland.no](mailto:Per.I.Hoff@hjerte.haukeland.no)
- Sekretær:** Erik Kongsgaard, dr. med. Hjerteklinikken, Rikshospitalet. Email [erik.kongsgaard@klinmed.uio.no](mailto:erik.kongsgaard@klinmed.uio.no)
- Kasserer:** Cecilie Risøe, overlege dr. med. Hjerete og Lungesenteret, Ullevål sykehus. Email [cecilie.risoe@ulleva.no](mailto:cecilie.risoe@ulleva.no)
- Styremedlem:** Torstein Hole, seksjonsoverlege Kardiologisk seksjon, Sentralsjukehuset i Møre og Romsdal. Email [torstein.hol@mr.telia.no](mailto:torstein.hol@mr.telia.no)
- Styremedlem:** Einar Bugge, assistentlege B-gren dr. med., Kardiologisk seksjon, Regionsykehuset i Tromsø. Email [eibug@online.no](mailto:eibug@online.no)
- Sist avgåtte formann:** Klinikkdirektør dr. med. Kolbjørn Forfang, Hjerete og Lungeklinikken, Rikshospitalet. Email [kforfang@online.no](mailto:kforfang@online.no)
- Sekretariat:** Inger W. Platou, Ostadalsvn. 12b, 0753 Oslo, tlf. 22 50 78 55, faks 22 52 16 58
- E-mail [ncs@hjerte.org](mailto:ncs@hjerte.org) bankgiro 1602 46 47289

# Statlig overtakelse - blir korridorpatientene borte?



Rune Wiseth, formann NCS

«Tretti på gangen - i dag er det ille.» Med parfymert språkdrakt kan det uttrykkes slik når hjernteavdelingens korridorer er et virvar av skjerm-brett, senger, nattbord og stativ for intravenøs infusjon. Usminket kan situasjonen beskrives som skam og skandale, for dette dreier seg ikke om engangstilfeller. Det er heller ikke nyoppstått problematikk. I enkelte av våre hjernteavdelinger er korridorbelegg heller regelen enn unntaket. Slik har det vært lenge, og mye tyder på at problemet vil øke. Dessverre er dette en del av den kardiologiske virkelighet når vår tids største helsereform - statlig overtakelse av spesialisthelsetjenesten - gjennomføres i høyt tempo.

Norsk Kardiologisk Selskap var høringsinstans for departementets reformforslag. Høringsnotatet på rundt 100 sider er i det vesentlige en grov skisse av nyorganiseringen med beskrivelse av foretaksmodellen på makronivå. Det er vanskelig å se hvilke konsekvenser eierskapsreformen vil ha for de enkelte fagområder, men vi forventer at reformen gir grunnlag for en mer enhetlig organisering av spesialisthelsetjenesten og at gevinst kan oppnås med bedre samordning og hensiktsmessig funksjonsfordeling. Kardiologisk diagnostikk og behandling kan inndeles i ulike nivåer. En bred kardiologisk kompetanse må finnes på alle sykehus med øyeblikkelig hjelp funksjon. Mer spesialisert og utstyrskrevenne virksomhet tilligger sentral- og i enda større grad regionsykehusene, mens det innen faget også er virksomheter som er så spesialiserte at sentralisering på nasjonalt nivå er nødvendig. Norge er befolkningsmessig et lite land, og i arbeidet med funksjonsfordeling må faglige og kvalitetsmessige hensyn legges til grunn. Diagnostiske og behandlingssmessige tilbud må organiseres både ut fra hensyn til geografisk nærhet og ut fra det faktum at tilstrekkelig volum er nødvendig for tilfredsstillende kvalitet. Å finne balansen mellom disse hensyn kan være vanskelig. Det er viktig at faglige vurderinger kommer tungt med i denne diskusjonen, derfor må fagmiljøene delta aktivt i planlegging av virksomheten i de enkelte regionale helseforetak.

Mye usikkerhet er knyttet til hvordan finansieringsordningene vil fungere i den nye modellen. Innsatsstyrt finansiering vil fortsette, og det forutsettes at ordningen justeres fortløpende. NCS har påpekt at finansieringssystemet også må ta hensyn til spesielt kostnadskrevenne behandlingsformer. Innen kardiologi er det flere eksempler på at teknologiske fremskritt har resultert i nye og etterhvert veldokumenterte behandlingsmetoder. Dette dreier seg ofte om kostnadskrevenne behandling hvor tilfredsstillende finansieringsordninger har tatt tid å etablere. Slik forsinkelse kan føre til at nye og viktige behandlingsmetoder ikke blir stillet til pasientens disposisjon så raskt som nødvendig.

Formannen har ordet

Hva så med korridorpatientene? Og hva med ventelistene til poliklinikker og ventelistene til invasive utredninger? Helseministeren har klart uttrykt at det må bli slutt på korridorbelegg og lange ventelister, og det må bli slutt på de store forskjellene i behandlingstilbud fra distrikt til distrikt. Reformens innhold så langt sier lite om hvordan dette skal skje, men det er ikke lenger noen tvil om hvem som har ansvaret for at målene nås. Det er staten ved helseministeren som nå vil få ansvaret for manglende tilbud. Sykehusadministrasjoner har hittil skyldt på fylkene, fylkene på staten og så videre. Svarteperspill er dette blitt kalt. Dette spillet skal nå avsluttes. Hva kommer i stedet? Vi vet ikke helt, kortene er under utdeling.

Hva må til for å nå målene for tilstrekkelig behandlingsskapasitet? Bedre organisering og mer effektiv drift vil noen si, flere senger og større stab vil andre hevde, begge utsagn har noe for seg. Hvordan eierskapsreformen vil påvirke drift og behandlingsskapasitet i sykehuse vet vi foreløpig lite om. Synspunkter på reformen varierer fra stor skepsis med frykt for økt satsing på lønnsom virksomhet på bekostning av kronikere og derved enda større press på sengeavdelingene, til en optimistisk holdning hvor enhetlig eierskap forventes å gi bedre organisering og mer effektiv drift.

En forutsetning for adekvat dimensjonering av kardiologiske sengeavdelinger er dokumentasjon av behov, eksisterende og forventet fremtidig. Alderssammensetning i befolkningen og prevalens

av hjertesykdom i relasjon til alder er sentrale og velkjente momenter i denne sammenheng. I tradisjonelle medisinske avdelinger utgjør kardiologi klart det største fagfeltet. I forhold til behovet er sengetallet likevel knappst innen nettopp kardiologi. En vanlig situasjon er at hjertepasienter, grunnet mangel på kardiologiske senger, ligger på andre seksjoner, mens det er sjelden at pasienter tilhørende andre grenspesialiteter ligger i kardiologisk seksjon. Dette forholdet betyr at sengetallet på hjerteseksjonene relativt sett er knappere enn ved øvrige seksjoner. Store sykehusprosjekter er under planlegging og realisering i Norge. Velbegrunnet estimat på sengebehov må foreligge tidlig i planleggingsprosessen om resultatet skal bli tilfredsstillende.

Styret i NCS vurderer nå å igangsette et større arbeid hvor solid dokumentasjon for behov innen faget fremskaffes. En ser her for seg et relativt omfattende prosjekt hvor alle ledd i den kardiologiske utrednings- og behandlingsskjede vurderes. En kvalitetssikret behovsdokumentasjon ville være til nytte for alle som er involvert i planlegging og dimensjonering av kardiologiske tilbud i de fremtidige helseforetakene. Som fagfolk må vi nå ikke bare passivt vente å se hva eierskapsreformen innebærer, det er viktig at fagmiljøene i sterk grad er med og legger premissene for utviklingen. Reformen er i første omgang bare et rammeverk, innholdet må vi være med å påvirke. Korridorbelegg i våre hjerteavdelinger forsvinner ikke ved et stortings-

Fortsettelse side 15

## Norsk Cardiologisk Selskaps PINS

I forbindelse med 30 års jubileet i vår fikk NCS laget pins i sølv/emalje, som ble delt ut til alle som deltok på jubileumsfesten. Vi har et restopplag som tilbys medlemmene for kr. 40,- fritt tilsendt.

Pins'ene kan bestilles ved innbetaling av beløpet til Norsk Cardiologisk Selskap med påføring av navn og adresse utenom signaturfeltet.

(Bildet viser en pin i dobbel størrelse)



# Statlig overtakelse av spesialisthelsetjenesten

## Høringsuttalelse fra Norsk Cardiologisk Selskap

Rune Wiseth

Høringsnotatet oppfattes i det vesentlige å være en grov skisse over hvordan statlig overtakelse av spesialisthelsetjenesten er tenkt gjennomført. Notatet omhandler de store linjer og beskriver nyorganisering på makronivå. Ut fra høringsnotatet er det vanskelig å trekke slutninger om hva endring av eierskap vil bety for de enkelte virksomheter, de enkelte fagområder enn si grenspesialiteter. Norsk Cardiologisk Selskap (NCS) vil likevel gi noen kommentarer og avgir sin uttalelse ved å besvare punktene 1,2,3 og 6 i ledsagerbrev fra DNLF datert 24/1-01.

### **Punkt 1 – Hvilke forventninger har høringsinstansene til den nye reformen?**

Generelt bør reformen gi grunnlag for mer enhetlig organisering av spesialisthelsetjenesten. En hensiktsmessig funksjonsfordeling mellom ulike nivåer antas lettere gjennomførbar med den nye eierstrukturen. Som i andre fagfelt er det også innen kardiologi ulikt tilbud av spesialisthelsetjeneste avhengig av bosted. Med enhetlig eierskap forventes at denne problemstillingen gis prioritet. Samtidig forventes at reformen gir bedre muligheter til hensiktsmessig organisering av høyspesialiserte virksomheter. Norge er befolkningsmessig et lite land og enkelte diagnostiske og terapeutiske tilbud må organiseres ut fra hensynet til at tilstrekkelig volum er nødvendig for tilfredsstillende kvalitet.

### **Punkt 2 – Helseregioninndeling**

En registrerer at det så langt ser ut til at nåværende helseregioninndeling opprettholdes. Før eventuelle endringer i regioninndeling foretas må en nøye vurdere om dette kan ha uheldige konsekvenser. Spesielt gjøres oppmerksom på at det innen kardiologi og hjertekirurgi gjennom mange år er bygd opp gode samarbeidsrelasjoner i helseregionene. Endring i helseregioninndeling vil bryte ned godt innarbeidede samarbeidsrutiner.

### **Punkt 3 – Finansiering.**

Det tas for gitt at ISF-ordningen uansett eierskap vil være gjenstand for en fortløpende vurdering og stadig forbedring (justering). I tillegg vil NCS spesielt påpeke nødvendigheten av tilfredsstillende finansieringsordninger for spesielt kostnadskrevene behandlingsformer. Innen kardiologi er det flere eksempler på at teknologiske fremskritt har resultert i nye og etterhvert veldokumenterte behandlingsmetoder. Dette dreier seg ofte om kostnadskrevene behandling hvor tilfredsstillende finansieringsordninger har tatt tid å etablere. Her er det nødvendig med forbedringer.

### **Punkt 6 – Funksjonsfordeling**

I legeforeningens ledsagerbrev anføres at det i denne omgang ikke er hensiktsmessig inngående å kommentere dette. I det en viser til kommentarer under pkt. 1 vil NCS likevel fremheve at enhetlig eierskap i forhold til spesialisthelsetjenesten

kan være et nyttig virkemiddel i videre arbeid for å oppnå hensiktsmessig funksjonsfordeling ikke bare innad i de enkelte helseregioner, men også mellom ulike regioner. Kardiologisk diagnostikk og behandling kan inndeles i ulike nivåer. En bred kardiologisk kompetanse må finnes på alle sykehus med øyeblikkelig hjelp funksjon. Noe mer avansert og utstyrs-krevende virksomhet utøves på sentral- og regionsykehus, mens det innen faget også er virksomheter som er så spesialiserte at sentralisering på nasjonalt nivå er nødvendig. Enhetlig eierskap burde i utgangspunktet legge forholdene bedre til rette for en ren faglig vurdering av spørsmålet om hvilke virksomheter skal drives på de ulike nivå.

Som eksempel er en forestående viktig vurdering innen det kardiologiske fagfelt om invasiv kardiologisk virksomhet (koronar angiografi, PTCA) i større grad bør desentraliseres. Faglige hensyn må være avgjørende i denne vurderingen, og med enhetlig eierskap anses det enklere å la denne diskusjonen styres av rene faglige argumenter.

### Generelt.

NCS regner med at flere av de ovennevnte punkter vil bli gjenstand for nye høringsrunder når eierskapsreformen er kommet lenger og problemstillingene ytterligere konkretisert.

---

### Fortsettelse fra side 11

10

mer med i arbeidet med retningslinjer. Også når det gjelder implementeringen er man helt avhengig av et nært samarbeid med de nasjonale selskapene ettersom dette nødvendigvis må skje på nasjonalt nivå. Ulike strategier for å øke grad av implementering ble diskutert.

**ESC retningslinjer planlagt utgitt de nærmeste år:**

#### **2001:**

- Aortadisseksjon
- Synkope
- Brystsmerter
- Plutselig død
- CHF-update
- Primær pulmonal hypertensjon
- Atrieflimmer (AHA,ESC,ACC)

#### **2002:**

- AMI-update (ST-elevation) (Vil vente på pågående studie).
- HOCM
- Bakteriell endokarditt
- Prevention update
- Antitrombotiske midler
- GUCH

#### **2003:**

- Supraventrikulære arytmier (unntatt atrieflimmer)
- Pacing og AA-devices
- PCI inkludert brachytherapy
- Kardiovaskulær sykdom i graviditet
- Perikardsykdommer
- Bruk av ACE-hemmere og betablokkere

*Hvis folket visste hva slags mennesker statsmenn var,  
ville det gjøre opprør og henge hele bunten.*

*John Bright*

# Årlig møte for de nasjonale foreningene innen ESC

Einar Bugge, Regionsykehuset i Tromsø

Årets møte for representanter for de nasjonale foreningene innen ESC dreide seg i stor grad om utarbeiding av retningslinjer for utredning og behandling, "Practice Guidelines". Det foregår for tiden et stort arbeid med å utarbeide retningslinjer på europeisk nivå, og i løpet av de nærmeste to-tre år planlegges utgitt retningslinjer for de fleste emner innen kardiologien (se under). Jeg vil her nokså kort summere opp debatten rundt dette emnet.

Det var på møtet enighet om betydningen av et nært samarbeid mellom de nasjonale selskapene og ESC i arbeidet med å lage retningslinjer. Det er i dag stor variasjon landene imellom når det gjelder omfanget av nasjonale retningslinjer. Det å utarbeide retningslinjer er et meget stort arbeid og det vil være effektivt både tids- og kostnadmessig med et samarbeid på ESC-nivå. Dermed vil man også kunne utarbeide retningslinjer for langt flere områder innen kardiologien. Svakheter med felles ESC retningslinjer er blant annet at alle retningslinjer nødvendigvis ikke vil kunne gjøres gjeldende i alle medlemslandene ettersom de sosioøkonomiske forholdene er svært ulike landene imellom. Det ble også fremholdt – med rette – at de retningslinjer som utarbeides i ESC-regi er tunge akademiske avhandlinger som vanskelig vil kunne få godt gjennomslag uten at de først blir omsatt i praktiske, kompakte "lomme-format" og tilpasset de ulike nasjoners forutsetninger av de enkelte nasjonale selskap. Dessuten vil det å oversette retningslinjer, tilpasse dem nasjonale forhold og få dem implemen-

tert ta lang tid og man vil kunne komme i den situasjon at de er utdatert før de er satt ut i livet, særlig innen de områder av faget der utviklingen går svært raskt.

Arbeidet med retningslinjer på ESC-nivå styres i dag av en komité direkte underlagt ESCs styre, Comitee for Practice Guidelines and Policy Conferences (CPG). CPG benytter seg nå i stor grad av de ulike arbeidsgruppene innen ESC når retningslinjer skal utarbeides, blant annet er det arbeidsgruppene som nå utpeker de eksperter som skal forestå arbeidet. De enkelte nasjonale selskapene er i dag i liten grad involvert i dette arbeidet. Det var på møtet enighet om at dette bør endres, slik at retningslinjer i fremtiden skal utarbeides i et nærmere samarbeid mellom de nasjonale selskaper, arbeidsgruppene og ESC ved CPG, der man også deler på kostnadene i større grad enn hva som til nå har vært tilfellet. Man ser for seg at hvert land utpeker en nasjonal koordinator for arbeid med retningslinjer, som blant annet kan utpeke nasjonale eksperter som kan delta i arbeidet samt bidra til å få retningslinjer oversatt og tilpasset de enkelte land og til implementeringen.

I tillegg til at retningslinjer skal utarbeides må de også jevnlig oppdateres. For enkelte områder innen kardiologien vil det være behov for oppdatering så hyppig som hvert annet til tredje år. Dette vil være et meget omfattende arbeid som ESC sentralt ikke kan klare alene. Av denne grunn vil det være nødvendig å trekke de enkelte nasjonale selskaper

# Ole Storsteins pris for fremragende kardiologisk forskning for året 2000



12

Ole Storsteins pris ble opprettet i 1979 av Arne Wøien i Vingmed, for å stimulere norsk kardiologisk forskning. Prisen for år 2000 er således den 21. i rekken.

Som tidligere er det innhentet forslag fra Universitetssykehusene og fra de kardiologiske miljøene. På grunnlag av innkommende forslag samlet komiteen seg enstemmig om Kirsti Ytrehus ved Universitetet i Tromsø. Komiteen har bestått av prof. dr. med. John Kjekshus, prof. dr. med. Leidulv Segadal og formannen i NCS, dr. med. Rune Wiseth.

Kirsti Ytrehus ble utdannet lege ved Universitetet i Oslo i 1980. Etter turnustiden gikk hun helhjertet inn for basal hjerdeforskning ved Universitetet i Tromsø, avbrutt av et gjeste professorat i Alabama og Bergen. I 1988 tok hun sin doktorgrad på et emne om oksygen radikaler og myokard skader. I tillegg har hun arbeidet med prekondisjonering av hjerte i forbindelse med eksperimentell iske-mi. Hun oppdaget protein kinase C og viste at dette enzymet er et en viktig regulator for prekondisjonering. Funnet har fått stor internasjonal oppmerksomhet og anerkjennelse. Hun har også vært opptatt av signaltransduksjonen i hjertet i forbindelse med iskemi og prekondisjonering. I tillegg til disse arbeidene har hun også gitt et betydelig bidrag til fors-

kningen om hjertets ultrastrukturelle forandringer og funksjon ved hypotermi.

I 1994 ble hun professor ved Universitetet i Tromsø, og hun har vært sjef for avdeling for Fysiologi ved Universitetet i Tromsø. Her har hun til nå veiledet 8 doktorgradskandidater.

For tiden er hun prodekanus ved det medisinske fakultetet i Tromsø.

Prisvinneren er således meget vel kvalifisert og har hatt stor betydning for grunnforskningen ved Universitetet i Tromsø. Hun har bidratt spesielt ved å holde en åpen forbindelse til det kliniske kardiologiske miljø. Flere av doktorandene fra hennes laboratorium har senere gått tilbake til klinisk kardiologi.

I overensstemmelse med de nye reglene ga hun på Norsk Kardiologisk Selskaps Vintermøte en interessant oversikt over sitt eget forskningsfelt med spesiell vekt på betydningen av protein kinase C i forbindelse med prekondisjonering. Prisen på kr. 40.000,- og diplom ble overrakt henne etter foredraget.

*Prof. dr. med. John Kjekshus*

*Doctors can do almost anything nowadays, can't they, unless they kill you first while they're trying to cure you.*

*Agatha Christie*

# Norsk Cardiologisk Selskaps Hederstegn tildelt professor Odd Geiran



Norsk Cardiologisk Selskaps Hederstegn ble tildelt professor Odd Geiran under Vintermøtet. I sin begrunnelse uttalte styret blant annet: "Norsk Cardiologisk Selskaps Hederstegn går til professor

Odd Geiran for hans arbeid som brobygger mellom fagene thoraks kirurgi og kardiologi. Gjennom møter og i sitt daglige virke har han vært med på skape et tettere bånd mellom kirurger og kardiologer. Geiran har også hatt en sentral rolle i oppbygning av hjerte / lunge transplantasjonsvirksomheten i Norge. "

Odd Geiran er utdannet ved Ullevål sykehus, Presbyterian Hospital of Paci-

fic Medical Centre, San Francisco og ved Rikshospitalet. Han har arbeidet med hjertetransplantasjon fra 1983 og siden 1989 vært ansvarlig for programmet for thorakal-transplantasjon ved Rikshospitalet.

Han har en bred forskningserfaring og deltatt i en rekke forskningsprogrammer. I 1995 forsvarte han sin doktoravhandling (Right ventricular function. An experimental study in the dog). Geiran ble professor i kirurgi ved universitet i Oslo i 1995.

Geiran har holdt en rekke foredrag i inn- og utlandet. Norsk Cardiologisk Selskap er spesielt takknemlig for hans bidrag til møtene arrangert i regi av NCS.

*Vi gratulerer.*

*Erik Kongsgård, sekretær i NCS*

13

---

## Fortsettelse fra side 18

videreførelse av arbeidet med å omsette hypotesene til klinisk virkelighet.

Med sin patofysiologiske innsikt og forskningsengasjement har John vært med å prege faget gjennom mer enn 30 år. Hans utvikling er også historien om vår økende innsikt i hjertesykdommens patofysiologi og utvikling av nye behandlingsmetoder og prinsipper.

På spørsmål om hva som vil bli fokus i tiden fremover svarer han genetikk og genteknologi. Vel 70% av hjertepasientene har over 5 medikamenter. I fremti-

den vil vi forhåpentligvis bli bedre til å skreddersy behandlingen for den enkelte pasient basert på bl annet genetisk kartlegging, farmacogenomics. Vi står foran en ny æra.

John har mottatt Ole Storsteins pris og to ganger Kongens gullmedalje. Han er og er også æresmedlem i Dansk Kardiologisk selskap.

*Anne Larsen*

# Egil Sivertssen



Egil Sivertssen døde 28.02.01, 75 år gammel. Med ham er en av våre fremste hjertespesialister og talsmenn for hjertesyke pasienter gått bort.

Han var født i Kristiansund og tok medisinsk embedseksamen i

Oslo i 1951. Etter en periode i privatpraksis, og tjeneste ved flere lokal- og sentralsykehus startet han sin karriere for alvor i 1961 da han ble ansatt ved avdeling VIII, Ullevål sykehus, senere Hjertemedisinsk avdeling. Dette skulle bli hans arbeidsplass for resten av livet, først som underordnet, senere som spesiallege og overlege. Fra første stund satte han sitt positive preg på avdelingen ved sin dyktighet og i kampen for hjertepasientene.

Ikke minst takket være Egil Sivertssen kom hjerteoperasjonsvirksomheten i gang ved Ullevål sykehus alt i 1970. Han var også, sammen med Gudmund Semb, arkitekten bak den såkalte Ullevål-modellen, hvor alt var lagt til rette for den best mulige pasientbehandling. Men dette ble ikke gjennomført uten kamp, og alltid sto han i første rekke for pasientenes rettigheter, for at de skulle få den beste behandling og for at resultatene skulle vurderes.

Det som var viktig for pasientene interesserte ham, deriblant også hjertelungeredning. Han ivret for at alt helsepersonell skulle læres opp og ikke minst for at dette skulle foregå effektivt på Ullevål sykehus. På avdelingen var han en sentral miljøfaktor som kontinuerlig

ivret for det faglige nivå. Han arrangerte bl.a. «Hjerteseminar» på ettermiddagstid i sitt hjem - et tiltak hans mange medarbeidere aldri vil glemme.

I 1978 ble han selv hjerteoperert med vellykket resultat. I rekonvalesenstiden skrev han boken «Mitt stakkars hjerte» hvor han forteller om sine erfaringer etter operasjonen til stor nytte for både pasienter og helsepersonell. Han elsket bøker og likte selv å skrive. Han var i en periode fast spaltist i «Hjerteforum» med humoristiske kommentarer til hverdagskardiologien, han skrev kriminalnoveller og sogar en barnebok, men først og fremst kliniske vitenskapelige arbeider. Han var en fremragende kliniker, noe hans arbeider bar preg av.

De siste årene begynte dessverre hans helse å bli dårlig, knapt noen visste om det, men arbeidsdagene ble mer normale. Dette skyltes også at hans hustru Elise ble syk og som han på en enestående måte tok seg av. Han gikk av med pensjon i 1990, vi skulle gjerne ha beholdt han lenger. Som pensjonist fortsatte han imidlertid med sin kliniske forskning frem til han på ny måtte opereres og denne gang var forløpet langt mer alvorlig. Men han kom seg og vi hadde nettopp avtalt et nytt prosjekt som han ivret for, da vi fikk det triste budskapet om hans bortgang, Våre varmeste følelser går til hans datter Elin og hennes 3 barn.

På vegne av gamle venner ved avd VIII, Ullevål sykehus

*Øyvind Skjæggestad*



# Reisestipend 2001

Industrien har også i år vært generøse og donert en rekke reisestipend til fordeling blant Norsk Cardiologisk Selskaps medlemmer. Søkere som skal presentere akseptert abstract bli som tidligere bli prioritert, og kvalifiserte søkere som ikke ble tildelt stipend i fjor, vil ha forrang i forhold til dem som ble tildelt stipend i 2000.

Det foreligger i alt 16 reisestipend til fordeling og 12 FESC-stipend.

Bidragstyperne er:

<b>Pfizer</b>	<b>10 stipend à kr. 7 500.-</b> <b>+5 stipend à kr. 2 000.- til F.E.S.C.</b>
<b>Nycomed Imaging</b>	<b>2 stipend à kr. 7 500.-</b>
<b>GE Marquette Med. Systems</b>	<b>1 stipend à kr. 7 500.-</b>
<b>AstraZeneca</b>	<b>5 stipend à kr. 2 000.- til F.E.S.C.</b>
<b>Diacor</b>	<b>2 stipend à kr. 2 000.- til F.E.S.C.</b>

15

*I tillegg er 3 reisestipend overført fra 2000.*

## Søknadsfrist: 1. Juni 2001

Søknader sendes NCS v/overlege Rune Wiseth, kardiologisk seksjon, Regionsykehuset i Trondheim, 7006 Trondheim.

*Vennligst benytt søknadsskjemaet som er lagt ut på [www.nkw.no](http://www.nkw.no).*

Dette sparer kassereren for mye brevveksling ved utbetaling.

*NCS takker overnevnte firmaer hjertligst for bidragene!*

---

### Fortsettelse fra side 4

vurdering av klinisk forskning betydning og dens arbeidsforhold generelt i våre sykehus. Eller hva mener leserne??

Nok en gang tusen takk til alle bidragstyper! Uten dere, intet Hjerterforum.

*Eva*

### Fortsettelse fra side 6

vedtak alene. Om reformens ambisiøse målsetning skal nås er adekvat dimensjonering av tilbud en forutsetning. Det kardiologiske fagmiljø må nå trå til for å dokumentere fagets behov. Vi har gode kort på hånden.

Fortsettelse fra side 29

(27%,  $p=0,00001$ ). Reduksjonen av det kombinerte endepunktet var til stede i alle undergruppene, unntatt hos pasienter behandlet med betablokker. Trippelblokkering, samtidig behandling med både ACE-hemmer, betablokker og AII antagonist, ser ikke ut til å gi noen tilleggsgevinst på mortalitet og morbiditet. Studien dokumenterer imidlertid en klar gevinst av behandling med AII antagisten valsartan til pasienter som ikke tåler ACE-hemmer, og kombinasjonsbehandling av ACE-hemmer og AII antagonist gir større reduksjon i det kombinerte endepunktet enn ACE-hemmer alene. Fortsatt bør imidlertid betablokkere være første valget i kombinasjonsbehandling med ACE-hemmere.

I RALES-studien ble opptil 25 mg spironolakton testet mot placebo i tillegg til konvensjonell behandling hos pasienter med alvorlig hjertesvikt, altså NYHA

klasse IV eller IIIB. Spironolakton reduserte både mortalitet og morbiditet med henholdsvis 27 og 30%. Hos menn var det en signifikant økning av brystmerter og gynekomasti, mens det kun kom en liten økning i serum-kalium og kreatinin. På bakgrunn av resultatene i RALES-studien, bør mindre doser spironolakton inngå i behandlingen av alvorlig hjertesvikt.

**Konklusjon:**

Nyere studier har nå klart dokumentert betablokkernes plass i hjertesviktbehandlingen. Nyten av små doser spironolakton til pasienter med alvorlig hjertesvikt er dokumentert i RALES-studien. På bakgrunn av Val-HeFT-studien der valsartan ga en signifikant reduksjon i mortalitet/morbiditet hos pasienter som ikke tålte ACE-hemmer, bør AII antagonister bli første valg til ACE-intolerante pasienter.

## Presentasjon av æresmedlemmer i Norsk Cardiologisk Selskap

# John Kjekshus

Professor Dr. med., Rikshospitalet



18

Ønsket om å lære mer fysiologi var grunnen til at han startet sin medisinske karriere som stipendiat ved Institutt for Eksperimentell kirurgisk forskning på Ullevål. Det ble til 10 inspirerende år og resulterte blant

annet i et doktorgradsarbeid om faktorer som influerer på infarktstørrelse etter koronarokklusjon. Han berømmer sin sjef Professor Fredrik Kiil, som skapte et miljø hvor kvalitet ble verdsatt og kreativiteten ble dyrket med diskusjoner som også omfattet kunst, historie og litteratur.

Fra 1969 til 71 fikk han anledning til å fortsette forskningsarbeidet i California under professor Braunwald og med spennende kolleger som senere har vært med å forme vår kardiologiske kunnskapsbase. Konseptet om infarktreduserende behandling ble utviklet

Denne ballast tok han med seg til 8 avdeling Ullevål da han startet den kliniske tjeneste. Her arbeidet han med å finne klinisk nyttige metoder til å kvantitere infarktstørrelse med seriemåling av CK og omfattende EKG mapping. Senere ble dette utnyttet i kliniske undersøkelser av betablokkes effekter på akutt infarkt. Han gjorde også endel undersøkelser på nikotinsyreeffekter på fettstyrer ved

akutt infarkt. Fra Ullevål gikk vegen til Rikshospitalet hvor han de siste 1 ½ år var reservelege inntil han ble overlege på Bærum sykehus i 1979. Forut for Bærumtiden var han visiting professor i Alaska og utførte en rekke eksperimenter på dykkende sel som avklarte hvordan selen regulerer blodgjennomstrømningen i myokard. En ekstrem bradykardi gjør at selen kan overleve 1 time under vann. Selforsøkene fortsatt på Rikshospitalet og det vakte forferdelse da en sel så sitt snitt til å hoppe ut av vinduet. Ingen ble truffet, selen så tilsynelatende hel ut men var selvsagt død.

John har vært initiativtaker og en pådriver til en rekke epokegjørende kliniske undersøkelser. Han satt i etisk komité i Timolol studien og var sentral i Consensus 1 og 2. Da Consensus 1 var til høring i USA mente både Eugene Braunwald og Jay Cohn at undersøkelsen ikke kunne gjennomføres fordi pasientene var for dårlige. Utgangspunktet for å bruke ACE hemmere ved svikt, var studier på hemodynamikken i hvile som viste bedring av CO og reduksjon i PCW. I ettertid viste Consensus 1 at det var graden av reduksjonen av neurohormonal aktivering som påvirket resultatene.

Årene på Bærum var spennende år med engasjerte og flinke medarbeidere og stor entusiasme med tid til forskning og fagutvikling som krydret den kliniske hverdag

Fra 1992 har han vært overlege og professor ved Rikshospitalet. Engasjementet i kliniske studier vedvarte og 4S, MERIT og nå Optimalstudien har vært

Fortsettelse side 13

# Sammenheng mellom hypertensjon og hjertesvikt - Basale mekanismer og kliniske aspekter

*Institutt for farmakoterapi i samarbeid med Norsk cardiologisk selskap, Norsk nyremedisinsk forening og Norsk hypertensjonsforening arrangerte en høring fredag 1. desember 2000, Holberg terrasse, Oslo.*

*Ordstyrere: John Kjekshus, Jan-Bjørn Osnes, Trond Jenssen.*

*Debattant: Eivind S. P. Myhre.*

*Referatartikkelen består av et sammendrag skrevet av Ivar Aursnes og abstrakter skrevet av møtets foredragsholdere.*

## Sammendrag

Ivar Aursnes,  
Institutt for farmakoterapi

De to viktigste årsakene til hjertesvikt er hypertensjon og koronarsykdom. Hypertensjon dobler risikoen for hjertesvikt, og koronarsykdom medfører seks ganger øket risiko. Men da hyppigheten av hypertensjon langt overskrider hyppigheten av koronarsykdom, er den tilskrivbare risiko for hjertesvikt omtrent like stor for disse to sykdomsgruppene.

Utviklingen av hjertesvikt ved hypertensjon skjer dels via hypertrofi og dels via myokardinfarkter. Ved hypertrofi finner man histologisk en økning av myocytenes størrelse og senere også tap av normal myocytstruktur samt fibrose. Dette opptrer ved vedvarende trykkbelastning av venstre ventrikel. Sirkulerende hormoner og autokrine/parakriner faktorer er også involvert i hypertrofiprosessen, og den kan motvirkes av angiotensinkonvertasehemming. Hjertemuskelceller isolert fra hjerter med svikt har nedsatt kontraktil funksjon og forlen-

get relaksasjon. En sentral årsak til dette er at hjertemuskelcellene har en svikten- de intracellulær kalsiumhomestase.

Medikamentelt oppnår man rundt 50% risikoreduksjon for hjertesvikt ved å behandle høyt blodtrykk. Problemet i befolkningen er underbehandling.

Hjertemuskelhypertrofi uten åpenbar annen forklaring enn hypertensjonen er klar behandlingsindikasjon. Dette gjelder der det foreligger EKG-kriterier så vel som ultralyddiagnostikk som uttrykk for hypertrofi. En annen indikasjon for behandling er begynnende diastolisk dysfunksjon. Dette kan foreligge uten systolisk dysfunksjon eller hypertrofi og kjennetegnes ved spesielle kriterier ved ekko/Doppler-registreringen. I praksis måles amplituden av E- og A-bølge i mitralflow, samtidig med descellerasjonstid av E-bølgen. Nytteten av neurohumorale målinger er uavklart, men forhøyet BNP (brain natriuretic peptide) er forbundet med dårlig prognose. Dessuten synes effekten av neurohormonell blokkade med ACE-hemmere og betablokkere å være avhenge av graden av neurohormonell aktivering.

I utgangspunktet kan alle blodtrykksmidler benyttes for å få ned trykket hos pasienter uten etablert svikt. Ved samtidig koronarsykdom intensiverer man betablokkerbehandlingen. Ved påvist hypertrofi er ACE-hemmerne/AT-blokkerne viktigst. AT-blokkere benyttes ved intoleranse for ACE-hemmere selv om dokumentasjonen for AT-blokkerne er noe svakere. Ved etablert svikt vil man benytte en kombinasjon av midler som også inkluderer diuretika, også omfattende en liten dose spironolakton hos de alvorligst angrepne pasientene, samt kalsiumantagonister til pasienter med ikke-koronar svikt. Betablokkere har sin plass og det diskuteres muligheten av "invers agonisme" som kan være ulikt til stede hos de forskjellige beta-blokkerne og dermed forklare forskjeller i behandlingsresultatene. Beta-adrenerge reseptorer kan også være forskjellige hos forskjellige raser, noe som kan tenkes å gi overraskende resultater i kliniske studier. Alfablokade uten samtidig betablokade kan utfra teoretiske betraktninger være uheldig. Alfa-reseptorene er studert i eksplantert human hjertemuskel, men en har også kliniske resultater som tyder på at alfareseptorblokkerne er uegnede ved hjertesvikt.

### Referanse:

Anders Himmelmann. Hypertension: an important precursor of heart failure. Blood Pressure 1999; 8: 253-60.

## Forekomst av samtidig hypertensjon og hjertesvikt - Problemets størrelse

Per Omvik, Hjerteavdelingen,  
Haukeland sykehus, Bergen

Hjertesvikt er en klinisk tilstand med nedsatt hjertepumpefunksjon. Hjertesvikt har en årlig insidens på ca 0,5% og forekommer hos omtrent 1% av befolk-

ningen. Til tross for reduksjon i gjennomsnittlig blodtrykk og andre risikofaktorer for iskemisk hjertesykdom de siste par tiår er forekomst av hjertesvikt økende. Behandling av hjertesvikt har blitt bedre, særlig etter at angiotensinkonvertasehemmere ble tatt i bruk. Likevel er det fortsatt svært høy sykkelighet og dødelighet knyttet til tilstanden. I tillegg til de personlige konsekvenser hjertesvikt har for den enkelte, påfører sykdommen samfunnet store direkte og indirekte kostnader. Hjertesvikt er "sluttstadiet" ved stort sett alle kjente hjertesykdommer, men hypertensjon og iskemisk hjertesykdom, særlig hjerteinfarkt, regnes ofte som de viktigste årsaker

Hypertensjon kan føre til hjertesvikt ved flere mekanismer, blant annet via hjertemuskelhypertrofi som kan gi nedsatt hjertepumpefunksjon i lang tid før pasienten opplever symptomer på hjertesvikt. Hjerteinfarkt kan lede til hjertesvikt når deler av hjertemuskelen settes ut av funksjon ved nekrose og senere fibrose. Den relative risiko for hjertesvikt etter hjerteinfarkt er langt høyere enn for hypertensjon, men fordi hypertensjon forekommer hyppigere er den befolkningsmessig tilskrivbare risiko størst for hypertensjon. Hypertensjon er dessuten en viktig risikofaktor for hjerteinfarkt og kan derfor ses på som en bakenforliggende årsak også hos et stort antall pasienter som utvikler hjertesvikt i forløpet av hjerteinfarkt.

Et annet forhold som klart viser betydningen av hypertensjon som årsaksfaktor ved hjertesvikt er resultater fra store randomiserte behandlingsforsøk ved hypertensjon. Mens effektiv blodtrykksbehandling reduserer hyppigheten av hjerteinfarkt med 15-20% og hjerneslag med 35-40%, blir forekomst av hjertesvikt mer enn halvert. I motsetning til i kliniske behandlingsforsøk, der pasienter følges tett opp, er den alminnelige behandling av hypertensjon i dag langt fra optimal. Et nærliggende tiltak for å

snu trenden med økende forekomst av hjertesvikt vil derfor være å bedre hypertensjonsbehandlingen i befolkningen generelt.

## Systolisk/diastolisk dysfunksjon ved hypertensjon og hjertesvikt

Reidar Bjørnerheim,  
Hjertelaboratoriet, Ullevål sykehus

Hjertesvikt kan defineres som manglende evne til å pumpe tilstrekkelig blodmengde. Man kan dessuten ha hjertesvikt selv om hjertet pumper nok blod, men må ha øket fylningstrykk for å oppnå det. Ved hjertesvikt finnes endediastolisk trykk i venstre ventrikel forhøyet til over 16 mmHg og innkilt lungevenetrykk forhøyet over 12 mmHg. Dette gjelder i prinsippet både for systolisk svikt, som er gammelt kjent, og for diastolisk svikt, som har kommet i fokus de siste 10-15 årene. Mens systolisk svikt oftest skyldes iskemisk hjertesykdom, skyldes diastolisk svikt ofte hypertensiv hjertesykdom. For begge diagnoser kreves kliniske symptomer eller tegn på hjertesvikt, som dyspnø, orthopnø, stuvning, galopptryk med mer [1]. Systolisk svikt medfører redusert ejectivesfraksjon  $<45\%$  (ekkokardiografi) i tillegg til dilatasjon, med venstre ventrikel (VV) endediastolisk dimensjonindeks  $>3,2$  cm/m<sup>2</sup> og eller VV endediastolisk volumindeks  $>102$  ml/m<sup>2</sup>.

Betegnelsen diastolisk dysfunksjon krever i tillegg til symptomer eller tegn til hjertesvikt både at systolisk dysfunksjon er utelukket og at der er tegn til abnorm VV-funksjon, som for eksempel forsinket relaksasjon. Invasivt kan dette beskrives ved hjelp av hastighet av endring i VV-trykk, med peak negativ  $dP/dt < 1100$  mmHg/s. Klinisk er dette upraktisk å måle. I stedet kan man ekkokardiografisk måle isovolumisk relak-

sasjonstid (IVRT). Denne er patologisk forlenget  $>92$  ms hos personer yngre enn 30 år,  $>100$  ms mellom 30 og 50 år og  $>105$  ms hos eldre enn 50 år. Normal IVRT utelukker imidlertid ikke sykdom, fordi den kan normaliseres ved øket atrietrykk. Trykkfallet i VV tidlig i relaksasjonsfasen følger en logaritmisk kurve. Trykkfall-hastigheten kan beskrives av relaksasjonskonstanten Tau. Denne er lite påvirkelig av for eksempel preload. Tau  $>48$  ms er patologisk. Svakheten ved denne beregningen er at den prinsipielt krever invasiv undersøkelse med trykkmanometer. Det er lansert Doppler-baserte tilnærminger [2], som ennå ikke har funnet sin plass i klinikken.

Et annet krav er at det skal være langsom tidlig diastolisk fylning (E-bølge). Angiografisk kan dette vises ved å måle peak filling rate index under 160 ml/s/m<sup>2</sup>. Nukleærmedisinsk tilsvarende dette relativt fylning per sekund av mindre enn 2 endediastoliske volumer. Også her er ekkokardiografiske kriterier enklere å oppnå, selv om tolkningen kan være vanskelig. I praksis måles amplityden av E- og A-bølge i mitralflow, samtidig med descellerasjonstid (DT) av E-bølgen. Grensen for patologi er aldersavhengig, E/A  $<1,0$  og DT  $>220$  ms før 50 års alder og EA  $>0,5$  og DT  $>280$  ms etter 50 år. Tilsvarende kan måles systolisk og diastolisk bølge i lungeveneflow, der S/D  $>1,5$  er patologisk før 50 år, og S/D  $>2,5$  etter 50 år. Disse verdiene er blant annet påvirkelige av fylningstrykk og grad av mitralinsuffisiens.

Et tredje krav er tegn til redusert VV utvidelsessevne. Dette korrelerer godt til øket VV endediastoliske trykk over 16 mmHg eller innkilt lungevenetrykk over 12 mmHg. I lungeveneflow vil påvisning av øket blodstrømhastighet i revers A-bølge over 35 cm/s og/eller øket varighet av revers A-bølge over 30 ms (eller lenger varighet enn mitral A-bølge) tyde på det samme.

Øket venstre ventrikkels stivhet er siste krav ved diastolisk dysfunksjon, uttrykt ved  $dV/dP$ , stigningen av diastolisk trykk-volum-kurve. Sammenlikninger her krever måling ved samme nivå av fylningstrykk. Det er lansert andre og enklere metoder som indikerer grad av VV dysfunksjon, for eksempel maksimal longitudinell relaksasjon av mitralringen ved apikal M-mode-registrering. Dette er vist å kunne skille hypertensive pasienter fra normale [3]. Likedan er dilatasjon av venstre atrium et tegn til diastolisk dysfunksjon av VV, men et høgst uspesifikt tegn.

Diastolisk dysfunksjon er vanskelig å karakterisere på enkle måter. Derfor er det stor forskningsaktivitet innen metoder som vevsdoppler, M-mode fargedoppler, strain rate imaging. Betydningen av disse metodene er fortsatt uavklart. Derfor må vi foreløpig forholde oss til et ganske komplisert sett av parametre.

#### Referanser:

1. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart. Eur Heart J 1998; 19(7): 990-1003.
2. Scalia GM. Noninvasive Assessment of the Ventricular Relaxation Time Constant ( $\tau$ ) in Humans by Doppler Echocardiography. Circulation 1997; 95(1):151-155.
3. Bojo L, Wandt B, Haaga S. How should we assess diastolic function in hypertension? Scand Cardiovasc J 2000; 34(4):377-383.

## Neurohumorale forhold ved hypertensjon og hjertesvikt

Torbjørn Omland, Hjertemedisinsk avdeling, Rikshospitalet

Hypertensjon er en viktig risikofaktor for utvikling av hjertesvikt. Data fra Framinghamundersøkelsen viser at selv om gjennomgått hjerteinfarkt medfører en høyere relativ risiko for hjertesviktutvik-

ling enn hypertensjon, har hypertensjon, pga. den høye prevalens, en høyere tilskrivbar risiko. Mange pasienter som utvikler hjertesvikt, har imidlertid både hypertensjon og koronarsykdom.

Neurohormoner kan grovt deles i to hovedgrupper: de vasokonstringerende, antinatriuretiske og mitogene systemer/faktorer på den ene side og de vasodilaterende, natriuretiske og antimitogene på den annen side. Kronisk, symptomatisk hjertesvikt kjennetegnes ved betydelig aktivisering av de fleste neurohormonelle systemer, mens aktiveringen er mindre uttalt ved asymptomatisk venstre ventrikkeldysfunksjon. Ved hypertensjon er det også holdepunkter for økt aktivitet av de vasokonstringerende, antinatriuretiske og mitogene systemer, om enn mye mindre uttalt enn ved kronisk hjertesvikt. Enda viktigere er kan hende en relativ ubalanse mellom de ulike neurohormongrupper. Således er det gode holdepunkter for redusert aktivitet av de vasodilaterende, natriuretiske og antimitogene systemer, innbefattet redusert biotilgjengelighet av nitrogenmonoksid (NO) og reduserte plasmakonsentrasjoner av natriuretiske peptider, ved hypertensjon.

Hypertensjon disponerer for hjertesviktutvikling, dels ved å være en risikofaktor for venstre ventrikkelhypertrofi med påfølgende diastolisk dysfunksjon av venstre ventrikkel, dels ved å være en viktig risikofaktor for hjerteinfarkt, med påfølgende ventrikkelskade og systolisk ventrikkeldysfunksjon. I løpet av de siste år har mange studier vist at det ved hypertensjon foreligger redusert endotelavhengig vasodilasjonsevne, en markør på redusert biotilgjengelighet av NO. Slik endotel-dysfunksjon antas å representere et tidlig forekommende fenomen i utviklingen av aterosklerose. Arbeid utført ved David Harrisons og Kathy Griendlings laboratorium ved Emory universitetet i Atlanta har vist at angiotensin II synes å være en viktig determinant for akti-

viteten til vaskulære NADH/NADPH oksidaser. Disse enzymene produserer superoksid anion, som medvirker til nedbrytningen av NO. En økt mengde superoksid vil således kunne redusere biotilgjengeligheten av NO og derved øke faren for ateroskleroseutvikling.

Etter hjerteinfarkt og ved kronisk hjertesvikt er sirkulerende konsentrasjoner av ulike neurohormoner sterkt relatert til langtidsprognose. Særlig synes de natriuretiske peptider og endotelin å ha høy prediktiv verdi. Viktig er det også at effekten av neurohormonell blokkade med ACE-hemmere og betablokkere synes å avhenge av graden av neurohormonell aktivisering. Således kan det tenkes at neurohormonmålinger i fremtiden kan brukes for å skreddersy den medikamentelle behandling for den enkelte hjertesviktpasient.

## Molekylære og cellulære mekanismer ved hypertrofi og hjertesvikt

25

Geir Christensen, Ullevål sykehus

Hypertensjon er forbundet med økt risiko for venstre ventrikkel hypertrofi og hjertesvikt. Hypertrofien er vanligvis konsentrisk med betydelig økt veggtykkelse. Histologisk finner man i tidlig stadium økning av kardiomyocyttenes størrelse, men nærmest bevart cellulær organisering. I senere stadier er det tap av normal myocytstruktur og økt fibrose. Cellulær- og molekylærbiologiske metoder har gitt ny innsikt i patogenetiske mekanismer involvert i denne prosessen. I kardiomyocytene induseres en vekst som, til forskjell fra hypertrofi hos idrettsutøvere, har et mer "primitivt" genekspressjonsmønster. Aktivisering av dette genekspressjonsmønsteret fører til en patologiske myocytvekst med utvikling av kontraktile dysfunksjon i kardiomyocytene og eventuelt celledød.

Signalene som initierer patologisk myocytvekst er av betydelig interesse for forståelse av eksisterende terapi og for utvikling av nye behandlingsstrategier. Økt mekanisk belastning antas å være et viktig stimulus for vekst av kardiomyocytter. Eksperimentelle funn de siste årene indikerer at integriner og deler av cytoskjelettet i myocytene er koblet til intracellulære signalveier som omsetter økt mekanisk belastning i endret genespresjon og vekst. Integriner er reseptorer i cellemembranen som kobler ekstracellulær matrix til cytoskjelettet. Genetisk modifiserte mus med mutasjoner i deler av dette systemet utvikler hypertrofi. Mutasjoner i gener som koder for cytoskjelettproteiner er dessuten vist å være årsak til humane former for kardiomyopati.

I tillegg til mekanisk belastning er autokrine/parakrine faktorer som angiotensin II og endothelin-1 potente stimulatorer av kardiomyocytvekst. Slike vekstfremmende faktorer er i følge nyere forskning vist å bli produsert i myokard og de representerer derfor en lokal mekanisme for myokardvekst. Cytokiner, som eksempelvis tumor nekrose faktor- $\alpha$  og interleukiner, spiller sannsynligvis også en viktig rolle ved patologisk myokardvekst. Nye terapeutiske prinsipper rettet mot effekten av cytokiner er allerede under uttesting.

Pasienter med hypertensjon og myokardhypertrofi har økt risiko for å utvikle diastolisk og systolisk dysfunksjon. Diastolisk dysfunksjon kan skyldes forlenget relaksasjon og/eller endret ventrikkelfylling. Endret ventrikkelfylling på grunn av økning i passiv kammerstivhet er ofte et resultat av endringer i ekstracellulær matrix. Ekstracellulær matrix består blant annet av fibrillært kollagen. Forlenget relaksasjon forårsakes sannsynligvis av redusert re-opptak av kalsium til intracellulære lagre (sarkoplasmatiske retikulum, SR) i kardiomyocytene. Redusert mengde kalsium i disse lagrene vil

også føre til mindre frisetting av kalsium i påfølgende systole og derved kontraktile dysfunksjon. Opptaket av kalsium til SR foregår ved en kalsium-pumpe (SR-Ca<sup>2+</sup> ATPase) som reguleres av phospholamban. Phospholamban/Ca<sup>2+</sup> ATPase aktiviteten reguleres primært av det  $\beta$ -adrenerge system gjennom fosforylering av phospholamban. Ved hjertesvikt er det vist at fosforylering av phospholamban er redusert, og dette reduserer kalsiumpumping. Intervensjoner rettet mot phospholamban/SR-Ca<sup>2+</sup> ATPase ved hjertesvikt har vist svært gunstige effekter i eksperimentelle studier hvor også gentransfeksjonsmetoder har vært benyttet.

I årene som kommer vil det være av største betydning å identifisere de enkelte faktorer og signalveier som initierer og opprettholder patologisk myokardvekst. Slik kunnskap vil gi nye muligheter til medikamentelt å fremme gunstig kompensasjon og å hindre eller reversere patologisk hypertrofi og hjertesvikt.

## Basale farmakologiske aspekter relatert til kardiaale funksjoner

Tor Skomedal, Farmakologisk institutt, Universitetet i Oslo

Økt sympatikus aktivitet spiller en viktig rolle ved hjertesvikt. Jeg vil her som det ene ta opp visse aspekter ved stimulering av alfa1-adrenerge reseptorer i myokard og som det andre omtale begrepet 'invers agonisme' i relasjon til adrenerge reseptorer.

### Alfa1-adrenerg stimulering i myokard

Funksjonelle effekter av alfa1-adrenerg stimulering i myokard har vanligvis vært lite påaktet. I den senere tid har imidlertid alfa1-adrenerg stimulering fått oppmerksomhet i forbindelse med vekst-

signaler for hypertrofi av myokard. Avbrytelse av doxazosin armen i 'ALLHAT' studien (1) har fått oss til tenke på at alfa1-adrenerg stimulering av myokard regulerer flere grunnleggende funksjoner (2):

**Mekanisk:** Vi finner i ex vivo forsøk med myokard fra eksplanterte menneske hjerter at alfa1-reseptormediert og beta-reseptormediert inotrop respons er omtrent like store når alfa1- og beta-reseptorene stimuleres hver for seg. Stimuleres de samtidig er ikke responsene additive. Alfa1-reseptor mediert respons er da svekket til ca. 1/3 av responsen når beta-reseptorene ikke stimuleres, mens beta-reseptor mediert respons er omtrent lik. Ved bruk av beta-reseptor blokkere er det derfor sannsynlig at den inotrope responsen mediert gjennom alfa1-reseptorer kan øke og delvis kompensere for bortfall av beta-reseptor mediert inotropi (3). Alfa1-reseptorer i myokard fra eksplanterte menneskehjerter ser ut til å være lokalisert nær sympatiske nerveendinger (4). Dette indikerer en funksjonell rolle in vivo.

**Metabolsk:** a) Alfa 1-reseptorstimulering øker glukoseopptaket i hjertet. Dette er koordinert med glukosemobilisering fra lever. b) Alfa1-reseptorer aktiverer Na/K/2Cl kotransportøren i myokard. Dette er viktig for regulering av elektrolytter og cellevolum (5). Dette kan være viktige justeringer for å tåle mekaniske påkjenninger.

**Proteinsyntese:** Alfa1-reseptorstimulering gir signal til økt proteinsyntese. En viss økning er trolig nødvendig for vedlikehold og en viss tilpasning til evt. økt mekanisk påkjenning. Vekst ut over dette kan gi en maladaptiv hypertrofi.

Hvis alle disse effektene av alfa1-adrenerg reseptor stimulering svekkes for sterkt ved hjelp av en alfa1-reseptor blokker samtidig som det er full tilgang til beta-reseptorene, kan det være forenlig med et uheldig forløp på lengre sikt.

## Invers agonisme

Uttrykket 'invers agonisme' er kjent i forbindelse med benzodiazepinens modulerende virkning på GABAA-reseptoren. Flere studier viser at denne betraktningen også må gjøres gjeldende for G-proteinkoblede reseptorer som de adrenerge reseptorene. En invers agonist vil selv alene kunne gi motsatt effekt av det vi tradisjonelt kaller en agonist. En nøytral antagonist vil blokkere virkningen både av en agonist og av en invers agonist (jevnfør flumazenil som er en nøytral benzodiazepinantagonist). Dette krever at vi bruker en 'two-state' modell for reseptorene: reseptorene kan foreligge som to isomerer. Den ene isomeren (R) har ikke evne til å aktivere signalveien(e) innover i cellen, mens den andre isomeren (R\*) har det selv uten at agonist er bundet. Uten agonist vil likevekten mellom isomerene ligge (langt) mot R. Likevel vil et visst antall R\* kunne gi opphav til en viss spontanaktivitet (konstitusjonell aktivitet). I nærvær av en agonist vil likevekten forskyves mot R\* og aktiveringsgraden i signalsystemet vil øke. En invers agonist vil trekke likevekten mot R og ved en viss spontanaktivitet i systemet vil dette kunne gi motsatt effekt av en agonist (6). Flere studier tyder på at 'betablokkere' som carvedilol og bucindolol skiller seg fra for eksempel metoprolol ved at de dels har egenskaper som partielle agonister. En ny studie av Maack og medarbeidere (7) mener å finne at i myokard fra eksplanterte menneskehjerter oppfører metoprolol seg som en invers agonist, mens carvedilol og bucindolol er nærmest nøytrale antagonist i gjennomsnitt. Ser man på enkelt forsøk viser begge blokkerene seg å være svake partielle agonister i myokard fra visse personer, mens de er svake partielle inverse agonister i myokard fra andre personer. Dette siste bringer tanken inn på nye funn om polymorfisme i beta-reseptorene. Slik polymorfisme kan være av betydning for spontan likevekt (i fravær

av agonist/ invers agonist) mellom R og R\* og dermed for den spontane (konstitusjonelle) aktiviteten av reseptorene. Det er derfor sannsynlig at vi må regne med en viss grad av individuell respons på ulike 'betablokkere'.

**Referanser:**

1. JAMA, 2000, 283, 1967-1975.
2. Lancet, 2000, 356, 509-510.
3. J Pharmacol Exp Therap, 1997, 280, 721-729. Arch Pharm, 1998, 358, Suppl. 2, R 755.
4. Arch Pharmacol, 1998, 358, Suppl. 2, R 633. Europ J Pharmacol, 2001, in press.
5. Am J Physiol, 1998, 275, H641-H652.
6. Fundam Clin Pharmacol, 2000, 14, 73-87.
7. Brit J Pharmacol, 2000, 130, 1131-1139.

## Hypertensjon og hjertesvikt - Risikoreduksjon for utvikling av hjertesvikt

Sverre E Kjeldsen,  
HLS, Ullevål sykehus

Prospektive, randomiserte hypertensjonsforsøk har vært designet for å undersøke forebyggende effekter på hjerneslag, hjerteinfarkt og kardiovaskulær død. Den forebyggende effekten på forekomsten av hjertesvikt i disse studiene er imidlertid også meget sterk (Tabell I).

Nylig publiserte studier har ikke vist forskjeller i primære endepunkter (slag, infarkt, kardiovaskulær død). Antall pasienter med endepunktet hjertesvikt var er vist i Tabell II.

**Konklusjon:**

Primærprevensjon halverer omtrent insidensen av hjertesvikt. Dokumentasjonen hviler på diuretika/ $\beta$ -blokker behandling, men også kalsiumantagonister (dihydropyridinderivater). Ved direkte sammenlikning er diuretika mer effektivt enn  $\alpha$ -blokker og mulig kalsiumantagonister. Data med ACEI er inkonsistente.

**Referanser:**

1. Moser M, Herbert PR. J Am Coll Cardiol 1996; 27:1214-8.
2. STONE. J Hypertens 1996; 14:1237-45.
3. SYST-EUROPE. Lancet 1997; 350:757-64.
4. SYST-CHINA. J Hypertens 1998; 16:1823-9.
5. CAPPP. Lancet 1999; 353:611-6.
6. STOP-2. Lancet 1999; 354:1751-6.
7. ALLHAT. JAMA 2000; 283:1967-75.

28 **Tabell 1**

	Aktiv (n)	Kontroll (n)
Diur/ $\beta$ -blokkere middelaldrende (5 studier)	3 (2 574)	21 (2 538)
eldre (4 studier)	104 (4 012)	201 (4 075)
Kalsiumantagonister eldre (3 studier)	44 (4 438)	63 (4 182)
Gjennomsnitt (øk. 48%)	151 (11 024)	285 (10 795)

**Tabell 2**

	"Nyere behandling" (n)	Diur/b-blokkere (n)
CAPPP	75 (5 492)	66 (5 493)
STOP-2*	335 (4401)	177 (2 213)
ALLHAT†	491 (9 067)	420 (15 268)
NORDIL	63 (5 410)	53 (5 471)
INSIGHT#	26 (3 157)	12 (3 164)
* ACEIs = 149, CCBs = 186, RR 0,78 (0,63-0,97), p = 0,025		
† 8,13 vs. 4,45, 4-år, RR 2,04 (1,79-2,32), p < 0,001		
# ikke-fatal 24 vs. 11, RR 2,20 (1,07-4,49), p = 0,028		

8. NORDIL. Lancet 2000; 356:359-65.
9. INSIGHT. Lancet 2000; 356:366-72.
10. WHO-ISH Liaison Committee. Lancet 2000;356:1955-64.

## Nyere behandlingsalternativer ved etablert hjertesvikt

Arne Westheim,  
HLS, Ullevål sykehus

Gjennombruddet i nyere hjertesviktbehandling kom da CONSENSUS studien ble publisert i 1987. Senere studier som SOLVD bekreftet betydningen av ACE-hemmere i behandlingen av hjertesvikt. I 1991 konkluderte Braunwald i en leder i New Engl J of Med at moderne hjertesviktbehandling bygger på hjørnesteinene ACE-hemmere, diuretika og digitalis.

Økning av både sympatikus og renin-angiotensin-aldosteronsystemet spiller en betydelig både patofysiologisk og prognostisk rolle ved kronisk hjertesvikt. Hittil er det også kun medikamenter som hemmer disse systemer som har bedret prognosen ved hjertesvikt. Til tross for at betablokkere har vært kjent og brukt i flere år, har det tatt lang tid for å få dokumentert deres betydning i behandlingen av hjertesvikt. Siste året har vi imidlertid fått resultatet fra 3 store betablokkerstudier som viser overbevisende resultater ved behandling av kronisk hjertesvikt. Det gjelder CIBIS II, MERIT HF og COPERNICUS studiene. I alle 3 studiene ble det funnet respektive 34% og 35% risikoreduksjon på total mortalitet, og det var også en betydelig reduksjon i morbiditet, spesielt sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt. I CIBIS II og MERIT HF ble overveiende pasienter i NYHA klasse II og III behandlet, mens COPERNICUS studien inkluderte pasienter i klasse IV og IIIB, dvs. pasienter med meget alvorlig hjertesvikt. De selektive betablokkerene bisoprolol (ikke re-

gistrert i Norge) og metoprolol ble brukt i CIBIS II og MERIT HF, mens den ikke-selektive betablokker med alfablokkerende egenskaper, karvedilol ble brukt i COPERNICUS. BEST studien som ble gjennomført i USA med en annen ikke-selektiv betablokker med vasodilaterende egenskaper, nemlig bucindolol, viste imidlertid ingen effekt på total mortalitet. Det gjaldt spesielt for afro-amerikanere, og det diskuteres hvorvidt genetiske forskjeller kan forklare ulikhetene i respons. Betablokkere bør idag tilhøre førstevalget i behandling av hjertesvikt på linje med ACE-hemmere, og det gjelder alle pasienter uansett NYHA klasse. Viktig når behandling startes er at pasienten er stabilisert, og at man starter med lave doser som titreres opp til måldosen.

AII antagonist er en annen gruppe medikamenter som det har vært satt store forhåpninger til i hjertesviktbehandling. I ELITE II studien der 50 mg losartan daglig ble testet direkte mot captopril 50 mg x 3 daglig, og hypotesen var at losartan skulle gi en signifikant større reduksjon i mortalitet, fant man ingen forskjell mellom medikamentene. Toleransen var bedre og seponeringer på grunn av bivirkninger færre i losartangruppen. I Val-HeFT studien som inkluderte over 5000 pasienter, ble AII antagonist valsartan i dosering 160 mg x 2 mot placebo gitt i tillegg til vanlig hjertesviktbehandling hovedsakelig til pasienter i NYHA klasse II og III. Over 1/3 av pasientene fikk betablokkerbehandling, og det ble ved randomisering stratifisert for bruk av betablokker. En liten gruppe pasienter fikk ikke ACE-hemmer, og i denne gruppen var det 40% reduksjon i det kombinerte endepunktet total mortalitet og morbiditet ( $p=0,002$ ), og en signifikant reduksjon i mortalitet alene. I hovedstudien var det ingen reduksjon i total mortalitet, men 13% reduksjon i det kombinerte endepunktet. Den største gevinsten fant man på sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt

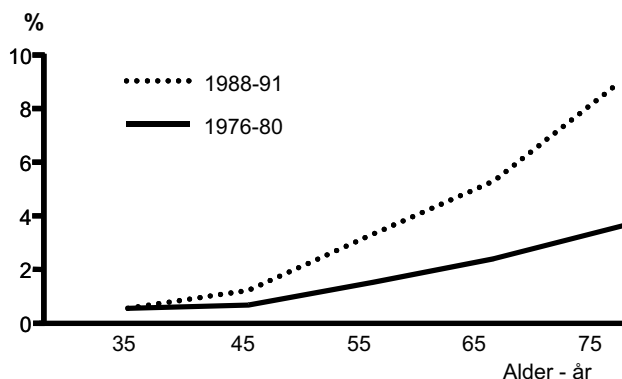
Fortsettelse side 16

# Inflammasjon og hjertesvikt – betydning av cytokiner i utvikling og progresjon av kronisk hjertesvikt

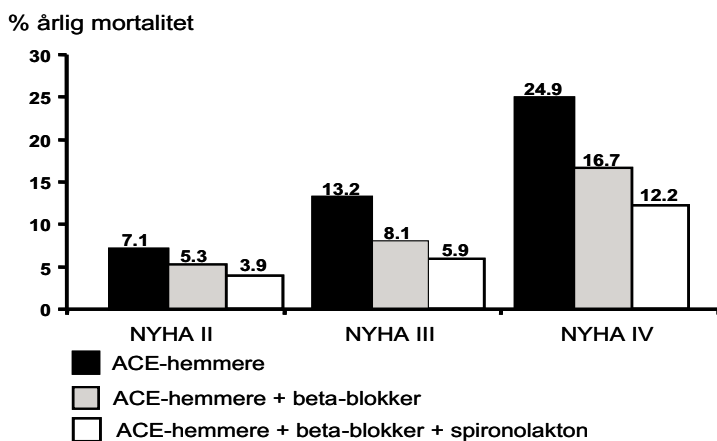
Harald Kjekshus, Rikshospitalet

Kronisk hjertesvikt kan sies å være et syndrom som representerer en "common final pathway" ved en rekke sykdommer. Hjertesvikt er en alvorlig tilstand med høy morbiditet og mortalitet som rammer mange pasienter og hvor prevalensen er økende i alle aldersgrupper (fig. 1). Forståelsen av patofysiologien bak hjertesvikt har endret seg vesentlig gjennom de siste årtier. Behandlingen av hjertesvikt har gått fra årelating via inotropiske medikamenter til vanndrivende og vasodilaterende medikamenter. Selv om tidligere behandlingen ga symptomatisk bedring i et kortere perspektiv, ble ikke prognosen bedret før man rettet fokuset mot den kompensatoriske neuro-humorale aktivering som skjer ved hjertesvikt. Med introduksjonen av ACE-

hemmere fikk man for første gang dokumentert en mortalitetsreduserende effekt av svikt behandling<sup>1</sup>. I løpet av det siste tiåret har det kommet overbevisende dokumentasjon på nytten av å hemme den neuro-humorale aktivering, og i tillegg til ACE-hemming, har betablokade og aldosteron antagonisme vist mortalitets og morbiditets reduserende effekt i behandlingen av hjertesvikt<sup>2-5</sup>. Men tross de siste års terapeutiske nyvinninger vil hjertesvikt pasienter, selv på optimal behandling, ha en forventet årlig mortalitet på 4 - 12 % (fig. 2), i tillegg til betydelig morbiditet og behov for hospitalisering. De siste års forskning har avdekket flere nye mediatorer som aktiveres i forbindelse med utvikling og progresjon av hjertesvikt. Et "mediator-system" som det er knyttet mye forhåpninger til som mål for fremtidig hjertesvikt-behandling, er de inflammatoriske cytokinene. Flere skritt er i ferd med å bli tilbakelagt i den møysommelige prosessen fra påvist assosiasjon, til etablert patogenese og dokumentert behandlingsstrategi på dette området. Denne artikkelen forsøker å redegjøre for noen av disse skrittene.



Figur 1. Data fra National Health and Examination Survey, National Center for Health Statistics, USA som viser prevalensen av hjertesvikt i de forskjellige aldersgrupper i periodene 1976-80 og 1988-91.



Figur 2. Dødelighet hos pasienter med hjertesvikt etter NYHA klasse. Basert på data fra MERIT-studien<sup>4</sup> og RALES-studien<sup>5</sup>. Effekten av spironolaktone på toppen av ACE-hemmere og beta-blokkere er extrapolert og forutsetter at den relative gevinsten av spironolaktone på toppen av ACE-hemming (observert i RALES-studien) bibeholdes ved samtidig behandling med beta-blokkere.

## Hjertesvikt som en inflammatorisk prosess

34

*"... but when the parenchyma of the heart has been harmed by various diseases its motion is necessarily much altered; for if the parenchyma of the heart is burdened with too much fat, labours under inflammation, abscess or wound, so it cannot vibrate or contract without great trouble or difficulty, it soon gives up its motion, whence the movement of blood also to the same degree becomes weak and languid."*  
 Richard Lower, *Tractus de Corde*, 1669.

Selv om Lower erkjente inflammasjonen som en bidragene årsak til hjertesvikt allerede for over 300 år siden er det først i den siste dekadene at det for alvor har blitt interesse for inflammatoriske mediatorer ved hjertesvikt. Inflammasjon kan defineres som vevets reaksjon på skadelig stimuli, hvor det skadelige stimulus kan være alt fra infeksiose agens og mekaniske traumer til ischemi og toksiske påvirkninger. Den inflammatoriske vevsreaksjonen innbefatter aktivering av inflammatoriske mediatorer, vaskulær hyperemi og hyperpermeabilitet og aktivering av leukocytter, fibroblaster og

lokale celler. Hvilke aspekter av den inflammatoriske responsen som er mest fremtredene kan variere. Den inflammatoriske respons skal danne forsvar mot videre skade og sørge for initiering av de reparative prosesser. Konseptuelt passer hjertesvikt godt med definisjonen på en inflammatorisk tilstand fordi hjertesvikt er forbundet med en bred aktivisering av kompensatoriske mekanismer som reaksjon på skadelige stimuli. At de kompensatoriske mekanismer har vist seg å være uheldige

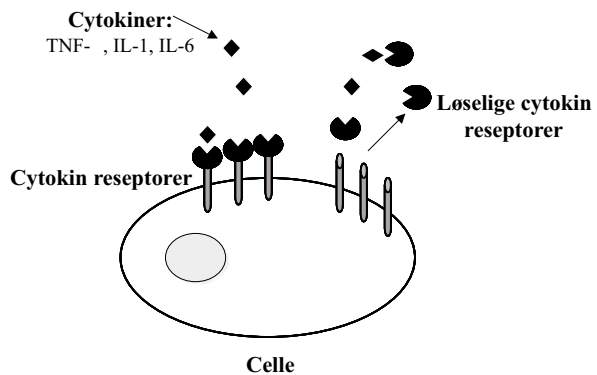
i et lengre perspektiv er i tråd med andre kroniske inflammatoriske tilstander. Det foreligger idag økende dokumentasjon for dette konseptet. Flere arbeider har vist en sammenheng mellom CRP (som en non-spesifikk inflammasjons markør) og morbiditet og mortalitet både ved hjertesvikt og andre kardiovaskulære sykdommer<sup>6-9</sup>. Det er lansert flere hypoteser for å forklare opphavet til en inflammatorisk respons ved hjertesvikt. Det er godt dokumentert at virusmyokarditter induserer en inflammatorisk respons via aktivering av immunsystemet<sup>10</sup> og det har vært foreslått at myokardskade per se kan aktivere immunsystemet med påfølgende produksjon av inflammatorisk cytokiner i infiltrerende og sirkulerende monocytære celler<sup>11-13</sup>. Selv om dette er en sannsynlig mekanisme i postinfarkt hjertesvikt ser man i mange tilfeller ikke infiltrerende immunceller i sviktende myokard. Derimot har man påvist at kardiomyocytene selv produserer inflammatoriske mediatorer ved hjertesvikt<sup>14</sup> slik at infiltrerende monocytære celler ikke synes nødvendig for initiering av en inflam-

matorisk respons i myokard. Hjertesvikt rammer ikke bare myokard, men er også forbundet med en redusert perfusjon av andre vev og det er holdepunkter for at denne hypoperfusjonen av systemiske vev kan bidra til den inflammatorisk responsen ved hjertesvikt <sup>15</sup>. Videre er det hos pasienter med kacheksi og ødem funnet spesielt høye nivåer av sirkulerende cytokiner og det er mulig at translokasjon av tarmbakterier og/eller baterietoksiner over tarmveggen initierer en inflammatorisk respons <sup>16,17</sup>. Utover den klare etiologiske sammenhengen mellom infeksjon og hjertesvikt som sees ved de akutte infeksjose myokarditter er det ikke avklart om lavgradige systemiske infeksjoner kan bidra til progresjon av hjertesvikt. Konseptuelt kan man tenke seg at infeksjonsmediert aktivisering av immunsystemet i andre organer kan virke synergistisk og forsterkende på en eventuell kardiovaskulær inflammasjon. Det er sannsynliggjort en sammenheng mellom enkelte infeksjoner og ateroskleroseutvikling, hvilket ble grundig diskutert i et tidligere nummer av Hjerterforum <sup>18</sup>, men om dette også kan ha implikasjoner for hjertesvikt patogenesen må besvares gjennom videre forskning.

## Cytokiner - definisjon og grunnleggende begreper

Sentralt i den inflammatoriske responsen står aktivisering av inflammatoriske mediatorer – de såkalte cytokiner. Begrepet kommer fra det greske cyto – celle og kinesis – bevegelse, og brukes som en fellesbetegnelse på en samling av over 100 genetisk distinkte relativt små proteiner eller polypeptider. Cytokinene virker som signalsubstanser og regulerer egen og andre cellers aktivitet.

Cytokin-begrepet favner familier av proteiner som interleukiner, vekstfaktorer, interferoner og andre. Cytokiner produseres i en rekke celletyper som respons på svært varierte stimuli. I regelen antar man at cytokinene har sine primære effekter lokalt på produksjonsstedet ved å virke på den cellen som produserte cytokinet (autokrin effekt) eller på omkringliggende celler (parakrin effekt) selv om det og er evidens for effekt av sirkulerende cytokiner (endokrin effekt). Cytokiner bidrar til å regulere proteinsyntese, celledvekst, -prolifisering, -differensiering, -migrering og -død. De utøver sine effekter ved binding til spesifikke reseptorer. For flere cytokiners vedkommende kan det ekstracellulære fragmentet av reseptoren spaltes av og fungere som en naturlig antagonist ved å binde og nøytralisere det respektive cytokin (fig. 3.). Det kan derfor være aktuelt å estimere aktivitet til disse cytokinene som ratioen mellom cytokinet og dets løselige reseptor <sup>19</sup>. Videre er det en stor grad av interaksjon mellom de ulike cytokinene som både kan virke forsterkende eller hemmende på den inflammatoriske responsen, slik at netto resultatet blir en balanse mellom summen av proinflammatorisk og antiinflammatorisk cytokin aktivitet.



Figur 3. Figuren illustrerer hvordan flere av cytokin reseptorer som normalt sitter på celledmembranen og medierer signalering inn i cellen kan spaltes av og sirkulere som løselige reseptorer. Disse fungerer mest sannsynlig som naturlige antagonister ved å binde og nøytralisere frie cytokiner.

## Cytokinaktivitet i plasma ved hjertesvikt

Levine og medarbeidere var de første til å påviste forhøyede nivåer av tumor nekrose faktor-alfa (TNF- $\alpha$ ) hos pasienter med hjertesvikt <sup>20</sup>. Etter dette har det kommet en rekke publikasjoner på økt plasma cytokin aktivitet ved hjertesvikt. I hovedtrekk er det en solid dokumentasjon for at det skjer en økning i plasma TNF- $\alpha$  <sup>15,19-31</sup> og interleukin (IL)-6 <sup>15,23,25,27-32</sup> ved hjertesvikt. For begge cytokiners vedkommende så synes nivåene å korrelere med grad av hjertesvikt og til prognose <sup>15,19,25,27,31</sup>. Det har videre vært påvist forhøyede plasma nivåer av IL 1 $\beta$  <sup>27,33</sup>, IL-2 <sup>24</sup>, og av CC-chemokinen MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , og RANTES <sup>33,34</sup>, men for disse og andre cytokiner foreligger det mindre data – dels fordi de har vært lite undersøkt og dels fordi assayene som har vært brukt i enkelte studier ikke har vært sensitive nok til å detektere cytokinene.

## Cytokin aktivitet i myokard

Cytokiner synes som angitt innledningsvis primært å virke autokrint/parakrint på det stedet det er syntetisert. Manglende deteksjon av cytokiner i plasma utelukker dermed ikke en lokal aktivitet i hjerte og andre organer. Torre-Amione og medarbeidere fant forhøyede verdier av TNF- $\alpha$  mRNA og TNF- $\alpha$  protein i explanterte hjerter fra pasienter med ischemisk og dilatert kardiomyopati sammenliknet med biopsier fra donorhjerter. Myokardielle TNF- $\alpha$  nivåer var ikke forskjellig med hensyn på svikt etiologi. Alle pasienter med forhøyede myokardielle TNF- $\alpha$  nivåer, unntatt 1, hadde forhøyede plasma TNF- $\alpha$  verdier, men det var ikke signifikant korrelasjon mellom myokardielle TNF- $\alpha$  nivåer og plasma TNF- $\alpha$ . Halvparten av pasientene med forhøyede plasma TNF- $\alpha$  verdier hadde ikke detekterbart myokardiell TNF- $\alpha$  <sup>35</sup>. Satoh og medarbeidere demonstrerte også

forhøyede myokardielle TNF- $\alpha$  mRNA nivåer i endokardielle biopsier fra pasienter med dilatert kardiomyopati. Ved immunhistokjemisk analyse fant de videre at TNF- $\alpha$  proteinsyntese primært skjedde i kardiomyocytter <sup>36</sup>. For de andre cytokiners vedkommende er det lite tilgjengelig data på human myokardiell ekspresjon, Damås og medarbeidere demonstrerte forhøyede nivåer av CC- og CXC-chemokiner i explanterte humane hjerter <sup>37</sup>, og Birks og medarbeidere viste forhøyede nivåer av TNF- $\alpha$  og IL-6 i dysfunksjonelle donorhjerter sammenliknet med normalt fungerende donorhjerter <sup>38</sup>. Det er interessant å merke seg fra denne studien at de fant tilsvarende eller høyere nivåer av TNF- $\alpha$  og IL-6 i normale donorhjerter enn de fant i explanterte svikthjerter. Videre fant de tilsvarende, eller høyere plasma TNF- $\alpha$  og IL-6 nivåer hos donores enn de fant hos pasienter med langtkommen hjertesvikt. Bruk av donorhjerter som "normal materiale" ved studier av inflammatoriske cytokiner kan derfor innebære en betydelig overestimering av normal cytokin aktivitet.

## Cytokin aktivitet ved hjertesvikt – markør eller mediator?

Bozkurt og medarbeidere utførte en elegant studie på rotter hvor de ga TNF- $\alpha$  gjennom miniosmotiske pumper i doser som økte plasma TNF- $\alpha$  til de samme nivåer som er målt hos pasienter med hjertesvikt <sup>39</sup>. I løpet av 14 dagers infusjon utviklet rottene progresiv venstre ventrikkell dilatasjon (~35% økt venstre ventrikkell volum) og redusert forkortnings fraksjon (15-20%). Ventrikkell dilatasjonen var assosiert med en reduksjon i venstre ventrikkell kollagen, økt kardiomyocyt volum, men redusert antall kardiomyocytter og uendret venstre ventrikkell masse. I en transgen musemo-

dell med hjertespesifikk overekspresjon av TNF- $\alpha$  fant Bryant og medarbeidere en betydelig venstre ventrikkel dilatasjon, redusert ejeksjonsfraksjon og lungestuvning<sup>40</sup>. Alle de transgene dyrene døde av hjertesvikt med kortest livsløp hos de dyr som hadde de høyest nivåer av TNF- $\alpha$ . Det histologiske bilde i den transgene musemodellen var preget av uttalt leukocyt infiltrasjon og fibrose. Det synes således klart at TNF- $\alpha$  i dyreeksperimentelle modeller har potensiale til å indusere hjertesvikt. Det har vært fremsatt flere hypoteser for hvilke "nedstrøms" effekter som er involvert i TNF- $\alpha$  medierte reduksjoner i kardial kontraktilitet bl.a. TNF- $\alpha$  induert aktivering av NO-syntase og reduksjon i Ca<sup>2+</sup> sensitivitet<sup>41,42</sup> og  $\beta$ -adrenerg desensitivisering<sup>43</sup>, men aktivering av NO-syntase synes ikke å forklare hele den negative inotrope effekten av TNF- $\alpha$ <sup>39,44</sup>. TNF- $\alpha$  er vist å indusere apoptose<sup>45</sup> og hypertrofi<sup>46</sup> av kardiomyocytter og synes, sammen med andre cytokiner, å bevirke en utstrakt remodellering av ekstracellulær matrix resulterende i økt dilatasjon og fibrose<sup>11,47-49</sup>.

I tillegg til de rene kardiaale effekter av cytokiner er det også rapporter som impliserer cytokinene i non-kardiaale aspekter ved hjertesvikt. Anker og medarbeidere har gjennom flere arbeider studert kardial kacheksi og har kunnet vise en klar relasjon mellom cytokin nivåer og grad av kacheksi<sup>50,51</sup> og mellom kacheksi og prognose<sup>52</sup>. Flere dyreeksperimentelle studier er også forenlig med TNF- $\alpha$  som en mulig patogenetisk faktor ved kardial kacheksi<sup>53,54</sup>. Mulige mekanismer bak dette kan være cytokin induert insulinresistans<sup>55</sup> og endret steroid metabolisme<sup>56</sup>.

Økt trettbarhet er vanlig hos sviktpasienter og Anker og medarbeidere fant en sammenheng mellom TNF- $\alpha$  og blod flow til skjelettmuskulatur, trettbarhet og treningskapasitet<sup>57,58</sup>. Sammenheng mellom muskelpotensitet og TNF- $\alpha$  ble også

funnet av Li og medarbeidere som påviste 50% svekkelse i respiratorisk muskelpotensitet hos transgene mus med hjertespesifikk TNF- $\alpha$  overekspresjon<sup>59</sup>. Sistnevnte funn kan ha interessante implikasjoner for dyspnoegenesen til enkelte pasienter som plages med mer tungpustenhet enn deres kliniske tilstand ellers skulle tilsi.

## Effekt av hjertesvikt behandling på cytokin aktivitet

Det er flere studier som indikerer interaksjoner mellom cytokiner og Renin-Angiotensin-Aldosterone systemet<sup>60-63</sup>, og mellom cytokiner og det  $\beta$ -adrenerge systemet<sup>64</sup>, slik at ACE-hemmer behandling og  $\beta$ -blokkade kunne tenkes å influere på cytokin aktiviteten ved hjertesvikt. Gullestad og medarbeidere fant at høydose behandling med enalapril (40 mg daglig) ga signifikant lavere nivåer av IL-6 i plasma sammenlignet med pasienter behandlet med lavdose enalapril (5mg daglig)<sup>33</sup>. Reduksjoner i IL-6 nivåer korrelerte med fall i interventrikulær septum tykkelse som understøtter at IL-6 kan bidra til kardial hypertrofi ved hjertesvikt. Det var imidlertid ingen forskjell mellom høy- og lavdosebehandling på TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  eller MCP-1 nivåer. Tsutomoto og medarbeidere studerte effekten av candesartan hos pasienter stabile i NYHA klasse II-III som enten ikke hadde fått ACE-hemmere eller hadde vært uten ACE-hemmere i minst 2 uker før studie start<sup>65</sup>. De fant signifikante reduksjoner i plasma nivåene av ikke bare IL-6, men også TNF- $\alpha$ , sICAM-1 og sVCAM-1 etter 14 ukers behandling. Prabhu og medarbeidere ga metoprolol til rotter med postinfarkt hjertesvikt og fant signifikante reduksjoner i kardial mRNA og protein ekspresjon av TNF- $\alpha$  og IL-1 $\beta$ , men uendrede nivåer av IL-6<sup>66</sup>. Metoprolol behandlingen var videre assosiert med redusert venstre ventrikkel dilatasjon og

bedret systolisk funksjon sammenliknet med placebo. Ohtsuka og medarbeidere fant signifikante reduksjoner i TNF- $\alpha$  og IL-10 nivåer etter 12 ukers behandling med metoprolol hos pasienter med dilatert kardiomyopati <sup>67</sup>. Gullestad og medarbeidere kunne imidlertid ikke reprodusere dette i en substudie av MERIT hvor de kun fant et forbigående fall i sIL-2 reseptor, mens TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10 og MCP-1 holdt seg uforandret <sup>68</sup>. Det er videre rapporter på anti-cytokin effekter av amlodipin <sup>29</sup>, amiodarone <sup>69,70</sup> og acetylsalicylsyre <sup>71</sup>.

## Anti-cytokin behandling

Gurevitch og medarbeidere intervenserte med et anti-TNF- $\alpha$  antistoff i isolerte rottehjarter som ble utsatt for ischemi og reperfusjon <sup>72</sup>. De fant reduksjon av TNF- $\alpha$  nivåer og en myokardprotektiv effekt av anti-TNF- $\alpha$  behandlingen. Sliwa og medarbeidere var de første som publiserte data på anti-cytokin behandling hos pasienter med hjertesvikt <sup>73</sup>. De ga pentoxifyllin (et xantine derivat som hemmer produksjonen av TNF- $\alpha$  <sup>74</sup>) i 6 måneder til en gruppe på 14 pasienter med idiopatisk kardiomyopati NYHA klasse II-III behandlet med ACE-hemmere, digitalis og diuretika. Sammenliknet med en tilsvarende placebogruppe fant de signifikant lavere TNF- $\alpha$  nivåer, bedring av NYHA klasse og økt ejeksjonsfraksjon. Av de totalt 28 pasientene i studien døde 4, - alle i placebogruppen. Studien var imidlertid liten og pasientene hadde ikke fått  $\beta$ -blokkere. Det ble derfor gjort en oppfølgende studie hvor alle pasientene fikk ACE-hemmer, carvedilol, digitalis og diuretika i minst 3 måneder før inklusjon <sup>75</sup>. 20 pasienter ble randomisert til pentoxifyllin, 19 til placebo. De reproduserte funnene i forrige studie med bedring av NYHA klasse og ejeksjonsfraksjon ( $31 \pm 13\%$  på pentoxifyllin vs  $25 \pm 14\%$  på placebo). De fant imidlertid ingen effekt på sirkulerende nivåer av TNF- $\alpha$ . Forfatterene spe-

kulerte på en mulig anti TNF- $\alpha$  effekt av carvedilol som årsak til relativt lave plasma nivåer av TNF- $\alpha$  ved baseline. Pentoxifyllin's gunstige effekt ble antatt å skyldes reduksjon i myokardiale nivåer av TNF- $\alpha$ .

Det har også vært gjort studier med løselig TNF-reseptor; etanercept. Først som dosetitrerings studie <sup>76</sup> senere som en 3 måneders behandlingsstudie <sup>77</sup>. Etanercept binder sirkulerende TNF- $\alpha$  og nøytraliserer denne. Hovedstudien ble utført over 3 måneder på pasienter i NYHA klasse III-IV hvor alle pasientene sto på ACE-hemmer eller AII antagonist og ca 50 % fikk  $\beta$ -blokkere. Pasientene ble randomisert til etanercept 12 mg/m<sup>2</sup> (n = 15), etanercept 5 mg/m<sup>2</sup> (n = 16) og placebo (n = 16). Forfatterne fant en signifikant doseavhengig bedring i ejeksjonsfraksjon og reduksjon i venstre ventrikel endediastolisk og endesystolisk volum sammenliknet med placebo. Det var videre en trend til bedring av klinisk status i favør av etanercept. Både pentoxifyllin og etanercept hemmer primært TNF- $\alpha$  og påvirker ikke direkte andre cytokiner. Gullestad og medarbeidere gjennomførte en studie med infusjon av immunoglobuliner for å oppnå en bredere hemming av den inflammatoriske responsen ved hjertesvikt <sup>78</sup>. 40 pasienter NYHA klasse II-III hjertesvikt ble randomisert til iv. immunoglobulin infusjoner (IVIG) i 6 måneder eller placebo på toppen av ACE-hemmere/AII-antagonister, diuretika og  $\beta$ -blokkere. De fant en signifikant reduksjon i pro-inflammatoriske cytokin aktivitet (TNF- $\alpha$ /sTNFRs ratio, IL-1 $\beta$ /IL-1Ra ratio) og en økt anti-inflammatorisk cytokin aktivitet (IL-10) forenlig med en bred anti-inflammatorisk effekt av behandlingen. Treningskapasiteten ble større og ejeksjonsfraksjonen økte fra  $26 \pm 2 \%$  til  $31 \pm 3 \%$ . Økningen i ejeksjonsfraksjon var inverst korrelert til endring i plasma nivåene av det pro-inflammatoriske cytokinet IL-1 $\beta$  og positivt korrelert til endringer i plasma

nivåene av det anti-inflammatoriske cytokinet IL-10 hvilket sannsynliggjør en sammenheng mellom anti-inflammatorisk effekt og funksjonell bedring.

Generelt kan man si at ingen av anti-cytokin studiene var beheftet med alvorlige bivirkninger, men så langt er det erfaringer kun fra et fåtall pasienter behandlet i relativt kort tid. Cytokiner står sentralt i immun- og infeksjonsforsvaret vårt og det er viktig at fremtidige studier ser på total morbiditet og mortalitet i sine analyser for ikke å overse evt. uheldige effekter av behandlingen i forhold til utvikling av infeksjoner og kreft. Det er i dag startet større oppfølgingsstudier primært på etanercept (RENAISSANCE, RECOVER og RENEWAL) som er designet for å kunne kombineres i analyse av total morbiditet og mortalitet, og det blir svært interessant når resultatene fra disse foreligger om 1-2 år.

## Konklusjon

Det synes overveiende sannsynlig at det ved hjertesvikt initieres en inflammatorisk respons som bidrar til progresjon av hjertesvikt. Pro-inflammatoriske cytokiner, i første rekke TNF- $\alpha$  og IL-6, virker negativt inotrop, bidrar til en uheldig remoddelering av myokard og kan medvirke til økt trettbarhet, kakjeksi og mortalitet. Preliminære studier med anti-cytokin behandling har vist en positiv effekt ved hjertesvikt på toppen av ACE-hemmere og  $\beta$ -blokkere. Antall behandlede pasienter så langt er imidlertid få og vi må avvente resultatene fra større studier før man kan si om anti-inflammatorisk behandling vil bli en ny hjørnestein i behandlingen av hjertesvikt.

## Referanser:

- Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1987;316:1429-35.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *N Engl J Med.* 1996;334:1349-55.
- Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, Kubo SH, Narahara KA, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators [comment] [see comments]. *Circulation.* 1996;94:2807-16.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) [see comments]. *Lancet.* 1999;353:2001-7.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
- Pye M, Rae AP, Cobbe SM. Study of serum C-reactive protein concentration in cardiac failure. *Br Heart J.* 1990;63:228-30.
- Pietila KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Pasternack AI. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J.* 1996;17:1345-9.
- Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, Gardin JM, Rutledge JE, Boineau RC. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1628-37.
- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2000;343:1139-47.

10. Shioi T, Matsumori A, Sasayama S. Persistent expression of cytokine in the chronic stage of viral myocarditis in mice. *Circulation*. 1996;94:2930-7.
11. Ono K, Matsumori A, Shioi T, Furukawa Y, Sasayama S. Cytokine gene expression after myocardial infarction in rat hearts: possible implication in left ventricular remodeling. *Circulation*. 1998;98:149-56.
12. Irwin MW, Mak S, Mann DL, Qu R, Penninger JM, Yan A, Dawood F, Wen W-H, Shou Z, Liu P. Tissue Expression and Immunolocalization of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Postinfarction Dysfunctional Myocardium. *Circulation*. 1999;99:1492-958.
13. Marx N, Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Koch W, Pinkau T, Schomig A. Induction of cytokine expression in leukocytes in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:165-70.
14. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Bies RD, Lebovitz R, Mann DL. Expression and Functional Significance of Tumor Necrosis Factor Receptors in Human Myocardium. *Circulation*. 1995;92:1487-958.
15. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Ohnishi M, Fukai D, Mabuchi N, Sawaki M, Kinoshita M. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:391-8.
16. Anker SD, Egerer KR, Volk HD, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1997;79:1426-30.
17. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study [see comments]. *Lancet*. 1999;353:1838-42.
18. Seljeflot I, Arnesen H. Inflammasjon i patogenesisen av koronar sykdom. *Hjerteforum*. 2000;13:27-35.
19. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, Cassani G, Vissio O. Tumor Necrosis Factor Soluble Receptors in Patients With Various Degrees of Congestive Heart Failure. *Circulation*. 1995;92:1479-958.
20. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323:236-41.
21. McMurray J, Abdullah I, Dargie HJ, Shapiro D. Increased concentrations of tumour necrosis factor in "cachectic" patients with severe chronic heart failure. *Br Heart J*. 1991;66:356-8.
22. Dutka DP, Elborn JS, Delamere F, Shale DJ, Morris GK. Tumour necrosis factor alpha in severe congestive cardiac failure. *Br Heart J*. 1993;70:141-3.
23. Wiedermann CJ, Beimpold H, Herold M, Knapp E, Braunsteiner H. Increased levels of serum neopterin and decreased production of neutrophil superoxide anions in chronic heart failure with elevated levels of tumor necrosis factor-alpha. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1897-901.
24. Katz S, Rao R, Berman J, Schwarz M, Demopoulos L, Bijou R, LeJemtel T. Pathophysiological correlates of increased serum tumor necrosis factor in patients with congestive heart failure. Relation to nitric oxide-dependent vasodilation in the forearm circulation. *Circulation*. 1994;90:12-958.
25. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1201-6.
26. Milani RV, Mehra MR, Endres S, Eigler A, Cooper ES, Lavie CJ, Ventura HO. The clinical relevance of circulating tumor necrosis factor-alpha in acute decompensated chronic heart failure without cachexia. *Chest*. 1996;110:992-5.
27. Testa M, Yeh M, Lee P, Fanelli R, Loperfido F, Berman JW, LeJemtel TH. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to se-

- vere congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:964-71.
28. MacGowan GA, Mann DL, Kormos RL, Feldman AM, Murali S. Circulating interleukin-6 in severe heart failure. *Am J Cardiol.* 1997;79:1128-31.
  29. Mohler ER, Sorensen LC, Ghali JK, Schocken DD, Willis PW, Bowers JA, Cropp AB, Pressler ML. Role of cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the PRAISE Heart Failure Trial. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:35-41.
  30. Dibbs Z, Thornby J, White BG, Mann DL. Natural variability of circulating levels of cytokines and cytokine receptors in patients with heart failure: implications for clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1935-42.
  31. Aukrust P, Ueland T, Lien E, Bendtzen K, Muller F, Andreassen AK, Nordoy I, Aass H, Espevik T, Simonsen S, Froland SS, Gullestad L. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1999;83:376-82.
  32. Munger MA, Johnson B, Amber IJ, Callahan KS, Gilbert EM. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1996;77:723-7.
  33. Gullestad L, Aukrust P, Ueland T, Espevik T, Yee G, Vagelos R, Froland SS, Fowler M. Effect of high- versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure [see comments]. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:2061-7.
  34. Aukrust P, Ueland T, Muller F, Andreassen AK, Nordoy I, Aas H, Kjekshus J, Simonsen S, Froland SS, Gullestad L. Elevated circulating levels of C-C chemokines in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1998;97:1136-43.
  35. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand J-B, Bies RD, Young JB, Mann DL. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Tumor Necrosis Factor Receptors in the Failing Human Heart. *Circulation.* 1996;93:704-958.
  36. Satoh M, Nakamura M, Saitoh H, Satoh H, Maesawa C, Segawa I, Tashiro A, Hiramori K. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -converting enzyme and tumor necrosis factor- $\alpha$  in human dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1999;99:3260-5.
  37. Damas JK, Eiken HG, Oie E, Bjerkeli V, Yndestad A, Ueland T, Tonnessen T, Geiran OR, Aass H, Simonsen S, Christensen G, Froland SS, Attramadal H, Gullestad L, Aukrust P. Myocardial expression of CC- and CXC-chemokines and their receptors in human end-stage heart failure. *Cardiovasc Res.* 2000;47:778-87.
  38. Birks EJ, Burton PB, Owen V, Mullen AJ, Hunt D, Banner NR, Barton PJ, Yacoub MH. Elevated tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in myocardium and serum of malfunctioning donor hearts. *Circulation.* 2000;102:III352-8.
  39. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ, Jr., Michael LH, Didenko VV, Hornsby PJ, Seta Y, Oral H, Spinale FG, Mann DL. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- $\alpha$  promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation.* 1998;97:1382-91.
  40. Bryant D, Becker L, Richardson J, Shelton J, Franco F, Peshock R, Thompson M, Giroir B. Cardiac Failure in Transgenic Mice With Myocardial Expression of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ . *Circulation.* 1998;97:1375-958.
  41. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science.* 1992;257:387-9.
  42. Goldhaber JI, Kim KH, Natterson PD, Lawrence T, Yang P, Weiss JN. Effects of TNF- $\alpha$  on  $[Ca^{2+}]_i$  and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes. *Am J Physiol.* 1996;271:H1449-55.
  43. Gulick T, Chung MK, Pieper SJ, Lange LG, Schreiner GF. Interleukin 1 and tumor necrosis factor inhibit cardiac myocyte beta-adrenergic responsiveness. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86:6753-7.

44. Muller-Werdan U, Schumann H, Fuchs R, Reithmann C, Loppnow H, Koch S, Zimny-Arndt U, He C, Darmer D, Jungblut P, Stadler J, Holtz J, Werdan K. Tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) is cardiodepressant in pathophysiologically relevant concentrations without inducing inducible nitric oxide-(NO)-synthase (iNOS) or triggering serious cytotoxicity. *J Mol Cell Cardiol.* 1997;29:2915-23.
45. Krown KA, Page MT, Nguyen C, Zechner D, Gutierrez V, Comstock KL, Glembotski CC, Quintana PJ, Sabbadini RA. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest.* 1996;98:2854-65.
46. Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, McIntyre BW, Entman M, Mann DL. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Provokes a Hypertrophic Growth Response in Adult Cardiac Myocytes. *Circulation.* 1997;95:1247-1252.
47. Li YY, McTiernan CF, Feldman AM. Pro-inflammatory cytokines regulate tissue inhibitors of metalloproteinases and disintegrin metalloproteinase in cardiac cells. *Cardiovasc Res.* 1999;42:162-72.
48. Siwik DA, Chang DL-F, Colucci WS. Interleukin-1 $\beta$  and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Decrease Collagen Synthesis and Increase Matrix Metalloproteinase Activity in Cardiac Fibroblasts In Vitro. *Circ Res.* 2000;86:1259-1265.
49. Li YY, Feng YQ, Kadokami T, McTiernan CF, Draviam R, Watkins SC, Feldman AM. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:12746-51.
50. Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, Rauchhaus M, Kemp M, Teixeira MM, Hellewell PG, Hooper J, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1999;20:683-93.
51. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation.* 1997;96:526-34.
52. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet.* 1997;349:1050-3.
53. Flores EA, Bistrrian BR, Pomposelli JJ, DiNarello CA, Blackburn GL, Istfan NW. Infusion of tumor necrosis factor/cachectin promotes muscle catabolism in the rat. A synergistic effect with interleukin 1. *J Clin Invest.* 1989;83:1614-22.
54. Tracey KJ, Morgello S, Koplin B, Fahey TJ, Fox J, Aledo A, Manogue KR, Cerami A. Metabolic effects of cachectin/tumor necrosis factor are modified by site of production. Cachectin/tumor necrosis factor-secreting tumor in skeletal muscle induces chronic cachexia, while implantation in brain induces predominantly acute anorexia. *J Clin Invest.* 1990;86:2014-24.
55. Swan JW, Anker SD, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Leyva F, Stevenson JC, Coats AJ. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:527-32.
56. Anker SD, Clark AL, Kemp M, Salsbury C, Teixeira MM, Hellewell PG, Coats AJ. Tumor necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure: possible relation to muscle wasting. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:997-1001.
57. Anker SD, Swan JW, Volterrani M, Chua TP, Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. The influence of muscle mass, strength, fatigability and blood flow on exercise capacity in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1997;18:259-69.
58. Anker SD, Volterrani M, Egerer KR, Felton CV, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Tumour necrosis factor alpha as a predictor of impaired peak leg blood flow in patients with chronic heart failure. *Qjm.* 1998;91:199-203.
59. Li X, Moody MR, Engel D, Walker S, Clubb FJ, Jr, Sivasubramanian N, Mann

- DL, Reid MB. Cardiac-Specific Overexpression of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Causes Oxidative Stress and Contractile Dysfunction in Mouse Diaphragm. *Circulation*. 2000;102:1690-1622.
60. Hahn AW, Jonas U, Buhler FR, Resink TJ. Activation of human peripheral monocytes by angiotensin II. *FEBS Lett*. 1994;347:178-80.
61. Moriyama T, Fujibayashi M, Fujiwara Y, Kaneko T, Xia C, Imai E, Kamada T, Ando A, Ueda N. Angiotensin II stimulates interleukin-6 release from cultured mouse mesangial cells. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6:95-101.
62. Ferreri NR, Zhao Y, Takizawa H, McGiff JC. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -angiotensin interactions and regulation of blood pressure. *J Hypertens*. 1997;15:1481-4.
63. Ferreri NR, Escalante BA, Zhao Y, An SJ, McGiff JC. Angiotensin II induces TNF production by the thick ascending limb: functional implications. *Am J Physiol*. 1998;274:F148-55.
64. Murray DR, Prabhu SD, Chandrasekar B. Chronic beta-adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression. *Circulation*. 2000;101:2338-41.
65. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Kinoshita M. Angiotensin II type 1 receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin-6 and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:714-21.
66. Prabhu SD, Chandrasekar B, Murray DR, Freeman GL. beta-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling [published erratum appears in *Circulation* 2000 Jul 4;102(1):141]. *Circulation*. 2000;101:2103-9.
67. Ohtsuka T, Hamada M, Hiasa G, Sasaki O, Suzuki M, Hara Y, Shigematsu Y, Hiwada K. Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:412-7.
68. Gullestad L, Ueland T, Brunsvig A, Kjekshus J, Simonsen S, Froland SS, Aukrust P. Effect of metoprolol on cytokine levels in chronic heart failure-A substudy in the Metoprolol Controlled-Release Randomised Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Am Heart J*. 2001;141:418-421.
69. Matsumori A, Ono K, Nishio R, Nose Y, Sasayama S. Amiodarone Inhibits Production of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  by Human Mononuclear Cells : A Possible Mechanism for its Effect in Heart Failure. *Circulation*. 1997;96:1386-958.
70. Oral H, Fisher SG, Fay WP, Singh SN, Fletcher RD, Morady F. Effects of amiodarone on tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1999;83:388-91.
71. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation*. 1999;100:793-8.
72. Gurevitch J, Frolkis I, Yuhas Y, Lifschitz-Mercer B, Berger E, Paz Y, Matsa M, Kramer A, Mohr R. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  improves myocardial recovery after ischemia and reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1554-61.
73. Sliwa K, Skudicky D, Candy G, Wisenbaugh T, Sareli P. Randomised investigation of effects of pentoxifylline on left-ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 1998;351:1091-3.
74. Zabel P, Wolter DT, Schonharting MM, Schade UF. Oxpentifylline in endotoxaemia. *Lancet*. 1989;2:1474-7.
75. Skudicky D, Bergemann A, Sliwa K, Candy G, Sareli P. Beneficial Effects of Pentoxifylline in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy Treated With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Carvedilol : Results of a Randomized Study. *Circulation*. 2001;103:1083-1047.

# Behandling av hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati

Pål Gunnes, Regionsykehuset i Tromsø

46

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) er en primær myokardsykdom med en kompleks patofysiologi og klinikk. HCM er beskrevet av patologer på 1800-tallet, og ble karakterisert klinisk, hemodynamisk og angiografisk fra 1950-årene. Vår forståelse av sykdommens utbredelse kom først og fremst med utviklingen av ultralydsdiagnostikk fra slutten av 1970 tallet. Prevalensen av HCM er ca. 0,02-0,2% i den generelle befolkning. Halvparten av pasientene har en familiær autosomal dominant form, mens resten antas å være spontane mutasjoner. Det er stor variasjon i klinikk og funn også i den familiære formen. Sykdommen finnes i alle verdensdeler. En lignende fenotype finnes hos sjeldne genetisk betingede syndromer (blant annet Friedreichs ataxi, Noonans syndrom, neurofibromatose). HCM blir ofte påvist hos unge personer med plutselig, uventet død. I sykehusregistre over henviste pasienter med HCM har det vært påvist høy incidens av plutselig død. Uselekterte pasienter med HCM har ca 1,5% årlig mortalitet. HCM kan være vanskelig å skille klinisk og ekkokardiografisk fra av sekundære hypertrofier, idretts-hjerte og avleiringssykdomer som amyloidose (1-3).

Hos ca 25 % av pasienter med HCM kan det påvises en systolisk obstruksjon i venstre ventrikkels utløpstraktus, den såkalte obstruktive form av HCM eller HOCM. HOCM var tidligere ofte omtalt som subaortastenose. Dette resymé omfatter først og fremst behandling av HOCM, men enkelte retningslinjer for HCM, med eller uten obstruksjon, er også tatt med.

## Patofysiologi

HCM er kjennetegnet ved lokalisert fortykkelse av myocard bestående av uregelmessige fibre og fibrose. Både høyre og venstre kammer kan være involvert. Det hypertrofiske myocard er ofte asymmetriske fordelt, men har preferanse for septum.

Pasienter med HOCM er karakterisert ved en systolisk intraventrikulær trykkgradient. Utløpstraktus er smal på grunn av asymmetrisk hypertrofi av septum (ASH). Ved kontraksjon oppstår en ytterligere avsmaling og det kan observeres nær kontakt mellom septum og det frembuktende fremre mitralsegl (SAM = systolic anterior motion). Graden av obstruksjon er dynamisk og avhengig av fylnings- og kontraksjonsgrad. Ergometersykelbelastning eller farmakologisk testing med dobutamin eller nitroglyserin kan benyttes for å forsterke obstruksjonen. Mittralklaffene kan være strukturelt unormale og forårsake varierende grad av mitralinsuffisiens. Det er andre varianter av HOCM hvor den systolisk obstruksjon kan være lokalisert midtventrikulært eller i apex.

Pas med HCM har ofte nedsatt diastolisk funksjon og sekundært kan fylningstrykket være forhøyet.

Elektrokardiografisk monitorering av pas med HCM viser stor forekomst av ventrikulære og supraventriculære arytmier. Det er en sammenheng mellom dokumentert arytmi og prognose.

## Symptomer

Symptomene som kjennetegner HCM er dyspnoe, brystmerter, (pre-)synkope og

plutselig død. Det siste symptom kan opptre uten forvarsel. HCM pasienter har ofte brystmerter på tross av normale koronararterier. Årsaken til smertene er omdiskutert. Redusert coronar flow-reserve og lactat produksjon ved pacing indikerer at det kan være iskemiske smerter. Dette kan være en følge av intramural obstruksjon av arteriene, eller ubalanse mellom tilbud og efterspørsel ved uttalt hypertrofi.

Symptomer, eventuelt bilyd (ved HOCM) og uforklarlig venstre ventrikkel hypertrofi i EKG kan vekke mistanke om HCM. Diagnosen stilles først og fremst med ekko/Doppler. Pasienter med brystmerter vil oftest bli undersøkt med koronar angiografi. Invasiv trykkmåling er indisert først og fremst i forbindelse med invasiv behandling eller kirurgi, men er et alternativ hos pasienter hvor ultralydundersøkelse er vanskelig eller inkonklusiv. Det er ofte overraskende misforhold mellom funn og symptomer. Behandlingsresultatene indikerer at trykkgradienten ved HOCM har sammenheng med både symptomer og prognose (2,3).

## Behandling

### Farmakologisk

Tradisjonelt har HOCM pasienter vært behandlet med betablokker og calcium antagonist verapamil.

Betablokkere reduserer brystmerter og dyspnoe og øker arbeidskapasiteten hos to tredjedeler av pasientene. Redusert frekvensrespons og negativ inotropi fører til bedre diastolisk fylling av ventrikkelen, mindre stigning av trykkgradienten og redusert oxygenbehovet ved arbeidsbelastning. Optimal klinisk effekt krever høye doser og bivirkninger begrenser ofte bruken av betablokkere (2). Det er vist bedre symptomatisk effekt med betablokker enn med verapamil og placebo i en liten undersøkelse (4). En retrospektiv analyse indikerer at høydose

betablokkere reduserte mortaliteten hos barn med heterogen hypertrofisk kardiomyopati (5). Det er ingen dokumentert prognostisk effekt ved behandling av asymptomatiske pasienter (6).

Blant Ca-antagonistene er det mest erfaring med verapamil. Det er rapportert symptomatisk bedring og øket arbeidskapasitet hos 2/3 av pasientene. Dette er en følge av bedret diastolisk funksjon, redusert kontraksjon og anti-iskemisk effekt (6). Det har vært rapportert komplikasjoner ved behandling med verapamil hos enkelte pasienter med stor hvilegradient og pulmonal hypertensjon. Sansynligvis var kombinasjonen av redusert fyllingstrykk og systemisk vasodilatasjon med verapamil ugunstig hos disse pasientene (3). Flertallet av pasientene har imidlertid vist god og vedvarende effekt ved langtids behandling (7). Betablokker og verapamil kan kombineres, men uten sikker tilleggsgevinst (2). Ved dårlig behandlingsrespons kan det være nyttig å prøve begge medikamenter både med henblikk på optimal effekt og bivirkninger. Vår egen erfaring med verapamil er meget god, men medikamentet må brukes maksimalt høye doser.

Disopyramid gir er en nyttig tilleggseffekt på grunn av en uttalt negativ inotrop virkning som reduserer trykkgradienten. Effekten kan svekkes ved langtids behandling og antikolinerge bivirkninger reduserer anvendelsen av medikamentet, spesielt i store doser (2,3).

Farmakologisk behandling er først og fremst symptomatisk. Det er liten dokumentasjon på prognostisk gevinst hos asymptomatiske pasienter. Mange vil kanskje likevel anbefale medikamentell behandling av pasienter med stor uttalt hypertrofi og stor gradient hvis den kan gjennomføres uten bivirkninger.

Tradisjonelt har det vært advart mot bruk av digitalis ved HOCM fordi forsterket inotropi forventes å øke obstruksjonen i utløpstraktus. Også diuretica har vært ansett som kontraindisert fordi re-

duisert fylningstrykk kan øke trykkgradienten. Hos HOCM pasienter i sen fase, med kongestive funn, kan imidlertid diuretica benyttes i forsiktige doser (2).

## Kirurgisk

Kirurgisk behandling er indisert hos pasienter med fortsatt symptomer tross maksimal medikamentell behandling. Pasienter med hvilegradient over 50mmHg eller en kraftig provoserbar gradient kan vurderes for operasjon. Den vanligste operasjonsmetoden er myotomi-myektomi, det vil si reseksjon av basale deler av septum via aorta. Ulempen ved kirurgisk behandling var tidligere en operativ mortalitet rundt 5%. Nyere publikasjoner viser til at gradienten i utløpstraktus reduseres hos mer enn 90% av pasientene, det er persisterende bedring av symptomer hos 70% av pasientene etter 5 år, og det er en operativ mortalitet på under 2% ved sykehus med stor erfaring (2). Komplikasjoner som AV blokk, VSD og aortainsufficiens er skjeldne. Intraoperativ ekkokardiografi har vist seg å være nyttig for å bestemme lokalisasjonen og mengden vev som fjernes (8). Høyest mortalitet er det hos eldre pasienter med samtidig coronar bypass eller mitralkirurgi.

Ledsagende mitralinsufficiens som er sekundær til trykkgradienten, går gjerne tilbake etter reseksjon av septum. Lekkasje som følge av feil med mitralapparatet krever mitralkirurgi. Stor mitrallekkasje forsterker indikasjonen for kirurgisk behandling. Det er flere rapporter om gode langtidsresultater med samtidig mitral rekonstruksjon. Dette er å foretrekke fremfor innsettelse av små mitralventiler (2,9).

## Septumablasjon

Septumablasjon er en kateterbasert intervensjon av nyere dato. Metoden har flere navn PTSMA (percutan transluminal septal myocardial ablasjon), NSMR (non-surgical myocardial reduction og

TASH (transcoronary ablation of septal hypertrophy). Ulrich Sigwart demonstrerte allerede først på 1980-tallet at den intraventrikulære trykkgradienten ved HOCM kunne reduseres ved å fremkalle ischemi i septum når han okkluderte en septalarterie med et ballongkateter (10). I 1995 publiserte han de første tre pasientene behandlet med septumablasjon (11). Gjennom et konvensjonelt perkutant koronar intervensjonskateter i venstre koronararterie okkluderes en septalarterie med et ballongkateter. Gjennom et lumen i ballongkateteret injiseres alkohol distalt for den inflaterte ballongen. Følgen er kjemisk celleskade i tilsvarende del av septum som gir akutte smerter og er målbart som et lite infarkt. Det kan umiddelbart måles reduksjon av trykkgradienten. Det kjemisk skadete septum vil fortsatt skrumpe og trykkgradienten forblir lav. Seggewiss har vist at det er en persisterende reduksjon i hvile og belastningsgradient og forbedret arbeidskapasitet og funksjonsklasse etter prosedyren (12). Effekten er uendret etter 30 måneder oppfølging (13). Den 30 dagers mortalitet i dette materialet er 1% (12,13,14). Ekko/doppler undersøkelser har vist reduksjon av septumdiameter, men også avtagende diameter i den frie vegg og reduksjon av trykket i venstre atrium. Dette kan tyde på at en remodelering av venstre ventrikel som følge av redusert gradient (14,15). Observasjonstiden etter behandling med septumablasjon er foreløpig begrenset. Det er så langt ingen informasjon om behandlingen reduserer arytmi eller plutselig død.

Utfordringen med metoden er å lokalisere den eller de septalarteriene som forsyner delen av det fortykkede septum som forårsaker trykkgradienten i utløpstraktus. Funksjonell testing hvor aktuelle arterier okkluderes med ballong er ikke spesifikk nok. Nylig ble metoden med kontrastekkokardiografi introdusert. Injeksjon av ekkokontrast i en sep-

talarterien markerer forsyningsområdet for arterien og gjør det mulig å injisere alkohol med optimal lokalisasjon. Man oppnår optimal effekt med minst mulig infarsering og forekomsten av AV blokk er redusert (14). Hos enkelte pasienter kan man ikke sikkert lokalisere den riktige septalgrenen. Sjelden kommuniserer septalarterien med myokard utenfor septum (16). I disse tilfellene kan behandlingen ikke gjennomføres. En kompliserende faktor er ledsagende koronarpatologi som i mange tilfelle kan behandles med PTCA før septumablasjonen.

Indikasjonen for septumablasjon er persisterende symptomer tross maksimal tolererbar medikamentell behandling, hvilegradient minst 50 mmHg eller en provoserbar gradient til minst 100 mmHg.

Ved Regionsykehuset i Tromsø har vi siden 1997 mottatt HOCM pasienter fra hele landet og behandlet 8 pasienter med percutan transluminal septum ablasjon. Majoriteten er gjort med kontrastekkokardiografi og pasientene blir monitorert med invasivt hvilegradient og stress-gradient provosert med programmert ekstrasystoli. Dette har vært mulig ved et intimt samarbeide mellom invasive og non-invasive kolleger.

### DDD Pacemaker

Etter flere rapporter som viste 50% reduksjon i trykkgradienten og symptombedring hos HOCM pasienter etter behandling med to-kammer pacemaker, var det stor optimisme for denne metoden. To randomiserte double-blind, crossover studier var imidlertid negative med henblikk på målbare parametre og symptomer (17,18). DDD-pacemaker kan derfor ikke anbefales som første behandling. Hvorvidt metoden kan forsøkes hos enkelte pasienter, som ikke har andre behandlingsmuligheter, kan diskuteres.

### ICD

Pasienter med HCM, med eller uten obstruksjon har øket risiko for plutselig død. Det er få data som støtter profylaktisk amiodarone og potensielle bivirkninger begrenser for langtids bruk. Et retrospektiv multisenter register med 128 HCM pasienter behandlet med ICD er nylig publisert. Etter 3,1 år hadde 23 % av pasientene blitt aktivert med defibrillering eller antitachykardi pacing på grunn av påvisbar arytmi. Det var 11%/år aktivering hos pasienter med ICD som sekundær prevensjon og 5%/år hos pasienter behandlet som primær prevensjon. Et problem med behandlingen i dette registret var at 25% av pasientene hadde aktivering uten arytmi. Studien bekrefter at ventrikulær arytmi er mekanismen for plutselig død hos disse pasientene og at ICD kan behandle dette. ICD burde derfor vurderes etter demonstrert arytmi eller alvorlige symptomer. Indikasjon og eventuell seleksjon av pasienter for primær profylaktisk ICD er foreløpig usikkert (19).

### Referanser

1. Maron BJ: Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patients population. *Circulation* 2000;102:858.
2. Spirito P: The management of hypertrophic cardiomyopathy. *NEJM* 1997;336:775.
3. Wigle ED: Hypertrophic cardiomyopathy: Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995;92:1680.
4. Gilligan DM: a double-blind, placebo-controlled crossover trial of nadolol and verapamil in mild and moderately symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *JACC* 1993;21:1672.
5. Ostman-Smith I: A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: improved survival following high-dose beta adrenoceptor treatment. *JACC* 1999;34:1813.
6. Louie EK: Hypertrophic cardiomyopathy. *Progr Cardiovasc Dis* 1994;36:257.

7. Shaffer EM: Effect of verapamil on the left ventricular diastolic filling in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988;61:413.
8. Franke A: Quantitativ assessment of operative results after extended myectomy and surgical reconstruction of the subvalvular mitral apparatus in hypertrophic obstructive cardiomyopathy using dynamic three-dimensional transesophageal echocardiography. *JACC* 1998;31:1641.
9. Schoendube FA: Long term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus. *Circulation* 1995;92(Suppl. II):II-11.
10. Sigwart U: L'effet aigu d'une occlusion coronarienne par ballonnet de la dilatation transluminale. *Schweiz Med Wochenschr* 1982;45:1631.
11. Sigwart U: Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995;346:211.
12. Seggewiss H: percutaneous transluminal septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:94.
13. Faber L: Percutaneous transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: long-term follow up of the first series of 25 patients. *Heart* 2000;83:326.
14. Faber L: Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1998;98:2415.
15. Nagueh SF: Changes in left ventricular diastolic function 6 months after non-surgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99:344.
16. Faber L: Intraprocedural myocardial contrast echocardiography as a routine procedure in percutaneous transluminal septal myocardial ablation: detection of threatening myocardial necrosis distant from the septal target area. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;47:462.
17. Maron B: Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized double blinded crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999;99:2992.
18. Nishimura RA: Dual chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy. A randomized double-blind crossover trial. *JACC* 1997;29:435.
19. Maron BJ: Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *NEJM* 2000;342:365.

---

#### Fortsettelse fra side 43

76. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, Pariliti-Eiswirth S, Hayes FA, Blosch C, Mann DL. Safety and Efficacy of a Soluble P75 Tumor Necrosis Factor Receptor (Enbrel, Etanercept) in Patients With Advanced Heart Failure. *Circulation*. 1999;99:3224-958.
77. Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, Whitmore J, Soran OZ, Feldman AM, Mann DL. Results of Targeted Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy With Etanercept (ENBREL) in Patients With Advanced Heart Failure. *Circulation*. 2001;103:1044-1047.
78. Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, Wikeby L, Andreassen AK, Ihlen H, Simonsen S, Kjekshus J, Nitter-Hauge S, Ueland T, Lien E, Froland SS, Aukrust P. Immunomodulating Therapy With Intravenous Immunoglobulin in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2001;103:220-225.

***VF is the final path of  
electrocutation  
Ronald Cambell***

# Overvekt og hjertesykdom – kan legen gjøre noe?

Serena Tonstad, Klinikk for forebyggende medisin, Ullevål sykehus

Flere rapporter viser at prevalensen av fedme øker raskt over hele verden, og Norge er intet unntak. Man forventer at økningen vil føre til høyere forekomst av diabetes og hjerte- og karsykdommer. Abdominal fedme er prevalent blant middelaldrede menn og noen kvinner, og er ofte en del av et metabolsk risikosyndrom, sammen med blant annet insulinresistens, hypertensjon, høyt triglyseridnivå, lavt HDL-kolesterolnivå og mikroalbuminuri. En reduksjon i kroppsvekt på 5-10% gir forbedringer i lipidnivåer, blodsukkernivå og blodtrykk, og fører til redusert sykkelighet. Ingen intervensjonsstudier har belyst effekten av vektreduksjon på harde kliniske endepunkter. National Institutes of Health i USA driver en slik studie for tiden. Oslo undersøkelser vist at når vektreduksjon foregår i en setting der også råd om røykeslutt og sunn kost er gitt, gir rådene betydelige reduksjoner i morbiditet og mortalitet.

Personer under 65-70 år med abdominal fedme, målt som midjeomkrets (over 102 cm for menn; over 88 cm for kvinner) eller midje-hofte-ratio, bør prioriteres for behandling. Legen kan gi råd om sunn livsstil (30 minutter fysisk aktivitet 3-5 ganger i uken, regelmessige måltider, fem frukt og grønnsaker daglig, vann som tørstedrikk, bruk av kun fettreduerte kjøtt- og meieriprodukter, lær å unngå snacks, avslapningsteknikker) og om å sette realistiske mål for vektreduksjon (reduksjon på 5-10% av kroppsvekten). Mange pasienter ønsker større vektreduksjoner enn dette og må oppfordres til å heller holde en stabil, liten vektreduksjon enn å gå inn for perioder med slanking etterfulgt av perioder med vek-

toppgang. Det har vist seg gunstig å skille mellom en vektreduksjonsfase, hvor mange ulike behandlingsformer har vist seg å kunne redusere vekten med 5-10% over 3-12 måneder, og en vektstabiliseringsfase.

Langtidsstudier viser at de fleste pasienter har tilbakefall etter at behandlingen avsluttes. Dette skyldes vanskeligheter med å opprettholde et lavt energi-inntak når tilgangen på mat er nærmest ubegrenset og behovet for fysisk aktivitet lite, dessuten er det sterke fysiologiske mekanismer som forsvarer kroppsvekten. Medikamenter mot fedme tenkes å modifisere disse mekanismene. Orlistat hemmer pancreaslipase og reduserer dermed fettopptaket med 30%. Preparatet er godkjent i Norge for behandling i opptil to år. Pasienten må begrense fettinntaket for å unngå gastrointestinalt ubehag. For pasienter med BMI >28 kg/m som i tillegg har metabolsk syndrom har studier vist god effekt av tilleggsbehandling med orlistat på lipider og glukosemetabolismen. Denne behandlingen må alltid samkjøres med et opplegg for livsstilendringer.

Å bruke medisiner mot en livsstilsrelatert sykdom er kontroversielt, men kan sammenliknes med bruk av antihypertensiva og statiner, behandlinger som i stor grad er unødvendig hos befolkninger med tradisjonelt levesett.

Kirurgi er en omstridt behandling som nesten ikke praktiseres i vårt land, blant annet på grunn av frykten for bivirkninger på lang sikt. Pågående studier i Sverige (Swedish Obesity Subjects) kartlegger langtids effektene av kirurgiske inngrep for overvekt.

# Treningsregimer og cellulære effekter

Ulrik Wisløff, Institutt for fysiologi og biomedisinske teknikk, NTNU

52

En svakhet ved treningsstudier på hjertesviktpasienter er at trening blir betraktet som et generelt begrep. De fleste studier oppgir at de har en treningsgruppe og en kontrollgruppe, uten å definere treningsregimene tilfredsstillende. I de beste studiene er treningsintensiteten oppgitt i prosent av individets maksimale oksygenopptak ved treningsperiodens begynnelse. Ingen studier har til dags dato holdt konstant relativ arbeidsbelastning studien igjennom selv om dette enkelt lar seg gjøre ved å uttrykke treningsintensiteten i prosent av høyeste oppnådde hjertefrekvens til den enkelte pasient (og kontrolltelle puls under trening). For å optimalisere bruken av trening som behandling og forebygging av hjerte- og karsykdom er det nødvendig å ha bedre kunnskap om treningsregimer og hvilke effekter vi kan forvente oss av det treningsregimet vi velger å gjennomføre. Aerob utholdenhet består av tre faktorer: 1) maksimalt oksygenopptak, 2) anaerob terskel og 3) arbeidsøkonomi.

## Maksimalt oksygenopptak

$$(VO_{2max})$$

Maksimalt oksygenopptak ( $VO_{2max}$ ) er det høyeste oksygenopptak individet kan oppnå ved dynamisk bruk av store muskelgrupper (gange, løp, roing, sykling osv). Nivået av  $VO_{2max}$  er en god indikator på prognose hos pasienter med hjertesvikt, og selvfølgelig aerob prestasjonsevne. For Bjørn Dæhli, med  $VO_{2max}$  på over  $90 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  handler aerob prestasjonsevne om å gå fort lenge, mens det for pasienten med et  $VO_{2max}$  på  $15\text{-}20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  handler om å gjennomføre

daglige gjøremål; vaske golv, gå trappa, hente posten osv. Fra erfaring med toppidrettsutøvere og friske utrente har vi i dag kunnskap om hvilken intensitet som er gir mest effekt på  $VO_{2max}$ . Det er vanlig å dele inn i to typer trening. Den ene er **langkjøring** som gjennomføres med en arbeidsintensitet på 60-70 % av  $VO_{2max}$  (eller 70-80 % av maksimal hjertefrekvens), med en varighet på 30 minutter og oppover avh. av treningstilstand. Denne treningstypen har vist seg å gi relativt liten effekt på  $VO_{2max}$ . Den andre treningstypen er **intervalltrening** som gjennomføres med en arbeidsintensitet lik 85-90 % av  $VO_{2max}$  (eller 90-95 % av maksimal hjertefrekvens), med 3-5 arbeidsperioder på 3-8 minutter avh. av treningstilstand, med pauser på 2-3 minutter mellom hvert intervall. Denne treningstypen har vist seg å øke  $VO_{2max}$  raskt på kort tid.

## Går det an å gjennomføre intervalltrening på pasienter?

Svaret er ja. En treningsintensitet på 85-90 % av  $VO_{2max}$  vil for en pasient være det å gå i en slakk motbakke. Man må huske på at treningsintensiteten er oppgitt i prosent av individets maksimale aerobe kapasitet. Det er ikke noe problem å arbeide på en langt høyere intensitet, men da med anaerob energiomsetning utover arbeidsintensiteter tilsvarende  $VO_{2max}$ , noe som kanskje ikke er veldig gunstig for pasienter med hjerte- og karsykdom. Treningsregime iht til intervallprinsippet er allerede prøvd ut i pasienter

med hjertesvikt og hos eldre over 75 år uten komplikasjoner, - med god effekt på  $\dot{V}O_{2max}$  (med bare 2 treninger per uke!).

## Anaerob terskel

Anaerob terskel, er den høyeste arbeidsbelastning, ved dynamisk bruk av store muskelgrupper, hvor produksjon og eliminasjon av melkesyre er tilnærmet lik. Anaerob terskel er i høyeste grad et aerobt mål. Eksempelvis kan det nevnes at maratonløperen løper på en arbeidsintensitet tilsvarende anaerob terskel under hele løpet. Anaerob terskel varierer fra 40-90 % av  $\dot{V}O_{2max}$  avh av treningstilstand. Det er studier som antyder at anaerob terskel kan være et mer sensitivt mål på aerob utholdenhet enn  $\dot{V}O_{2max}$ . Det skyldes nok at en god del studier har trent med lav intensitet hvor de har fått mer effekt på anaerob terskel enn  $\dot{V}O_{2max}$ , noe som er helt forventet utfra trenings-teori (og praksis). Dersom man trener for å øke utelukkende anaerob terskel så vil jo den selvfølgelig være et bedre mål på aerob utholdenhet enn  $\dot{V}O_{2max}$ . Poenget må være at man er bevisst på hva man trener, og hva man da kan forvente å oppnå av treningseffekt. Treningsregimer for å øke anaerob terskel uten å påvirke  $\dot{V}O_{2max}$  i nevneverdig grad er arbeidsperioder på 20 minutter og oppover på en arbeidsintensitet tilsvarende 80-85 % av  $\dot{V}O_{2max}$ . Anaerob terskel endrer seg for øvrig som følge av økt  $\dot{V}O_{2max}$ , og det er god grunn til å tro at  $\dot{V}O_{2max}$ -trening er den beste treningen for å øke anaerob terskel i absolutte termer. I prosent av  $\dot{V}O_{2max}$  endrer den seg lite (~10 %).

## Arbeidsøkonomi

Arbeidsøkonomi er oksygenkostnad på en gitt arbeidsbelastning. På tross av lik  $\dot{V}O_{2max}$  er det påvist store forskjeller i arbeidsøkonomi. Hva dette skyldes er man usikker på, men faktorer som mekanisk utførelse (teknikk), tilpasninger i nervesystemet (mer hensiktsmessig re-

kruttering av muskelfibre/muskel/grupper), samt bedre utnyttelse av lagret elastisk energi synes å være involvert. Arbeidsøkonomien forbedres som regel av  $\dot{V}O_{2max}$ -trening, men også styrketrening har vist seg effektiv. En reduksjon i oksygenkostnad på en standard jobb kan bety betydelig reduksjon av hjertets arbeidsbelastning. Eksempelvis vil en reduksjon på 3 ml · kg<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup> på en standard arbeidsbelastning føre til at "samme jobb" gjennomføres med omtrent 10 puls-slag lavere. Bedret arbeidsøkonomi (reducere "oksygenkostnaden" ved å vaske golv etc) vil gjøre de daglige gjøremål lettere.

## Cellulære effekter

Fysisk aktivitet har tradisjonelt vært frarådet ved hjertesvikt. Etter rådende oppfatning induserer mekanisk, metabolsk og neuroendokrin belastning over tid endringer i genekspressjon som fører til uhensiktsmessig cellevekst (hypertrofi) og sviktende muskelfunksjon i hjertet. Nyere randomiserte undersøkelser tyder imidlertid på at regelmessig trening øker fysisk funksjon og livskvalitet, og indikerer økt overlevelse hos hjertesviktpasienter i NYHA-klasse 2-4 som er stabilisert med medikamentell behandling. Det er nå veletablert at aerob utholdenhetstrening (spesielt trening med høy aerob intensitet) fører til et hypertrofiert hjerte, det såkalte sportshjertet. Spørsmålet om hva som skjer i det sviktende hjertet når det utsettes for trening er foreløpig mangelfullt kartlagt. For å undersøke dette etablerte vi en dyremodell for hjerteinfarkt og påfølgende trening iht intervalltreningssprinsippet. Mål med studien var å undersøke hvordan intensitetskontrollert intervalltrening påvirker remodelering, celledimensjoner, kontraktilitet og kalsiumbalanse i hjertemuskelceller. Tjuen Sprague-Dawley hunnrotter med eksperimentelt infarkt ble randomisert til kontroll uten trening (INF-SED, n=11) eller til intervalltrening (INF-TR, n=10)

på tredemølle 1½ time 5 dager i uken. Ved starten av hver uke ble maksimalt oksygenopptak ( $VO_{2max}$ ) bestemt på tredemølle i et metabolsk kammer, og den absolutte treningsintensiteten justert slik at intervallene besto av 8 min. ved 85-90% separert med 2 min. ved 50-60% av  $VO_{2max}$ .

Etter åtte ukers trening var  $VO_{2max}$  65% høyere enn hos SED ( $p < 0.001$ ). Venstre og høyre ventrikkelvekt var henholdsvis 15% og 23% lavere ( $p < 0.03$ ), og isolerte hjertemuskelceller fra venstre ventrikkel var 11% kortere og 20% smalere ( $p < 0.01$ ) ved TR. Dette var i motsetning til friske dyr som trente i henhold til samme protokoll som økte venstre og høyre ventrikkelvekter med 25 % og cel- lelengde med 13 % etter 8 ukers trening. Ved fysiologiske stimuleringsfrekvenser

(5-10Hz) var kontraktiliteten (relativ celleforkortning) 50-100% høyere ved TR. Diastolisk og systolisk kalsium var ~ 15% lavere, ( $p < 0.01$ ), diastolisk kalsiumreduksjon og relaksasjon var raskere ved TR. Genekspresjonen for SERCA-2 var betydelig oppregulert i TR og var identisk med friske dyr som trente. Videre ble genuttrykket for ANF redusert med 45 % i TR. Dette er den første studien som viser at kontrollert intervalltrening reduserer hjertestørrelse og celledimensjoner ved ubehandlet postinfarktstsvikt. Disse resultatene er lik de vi finner i tilsvarende studie, uten trening, men med medikamentell behandling (losartan), og indikerer at trening kan være en "hemmer" av postinfarkt hjertesvikt.

---

#### Fortsettelse side 57

54

problemstillinger. Det typiske må være å diagnostisere pericardvæske kontra et dilatert hjerte. Man må også kunne bruke det i akutt situasjoner som f.eks. i ambulanse koblet sammen med telemedisin. Det må være viktig å unngå misbruk. Derfor må det satses på utdanning slik at brukerne kjenner egne og metodens begrensninger. Den største faren ved enkle maskiner spredd rundt i helsesystemene er «pseudogeniale lyndiagnoser». Riktig bruk kan redde liv, men feil diagnose kan forhindre adekvat undersøkelse med full hæmodynamisk vurdering eller føre til forhastet behandling som kan ta liv.

Det finnes i dag noen få bærbare maskiner som har ulik utrustning. Pris og vekt varierer. De enkleste har kun todimensjonale bilder, en enkel farge-

doppler som kun analyserer intensitet og retning, og er uten mulighet for reell hastighetsmåling. De har heller ikke EKG innebygget. Mer avanserte utgaver, fortsatt som bærbar maskin, har spektraldoppler og EKG, men felles for alle er at bildekvaliteten, selvsagt, er bedre på store standardmaskiner og de vil begrense seg til bedsideundersøkelser med screening som hensikt.

Selv om screening med enkelt utstyr kan redusere antall tidkrevende undersøkelser i et ekkolaboratorium, er det også en klar risiko at usikre funn med enkelt utstyr kan øke henvisningsfrekvensen til de samme laboratoriene. Det gjenstår derfor å se om det ultrasoniske stetoskopet gir en rasjonaliseringsgevinst.

***Mange nordmenn arbeider allerede bare fire dager i uken.  
Men det tar fem dager å utføre det.***

# Et veiskille i ekkokardiografi?

Gunnar Smith, Ullevål sykehus

Nesten 50 år etter de første forsøkene og etter at ekkokardiografi har vært i rutinebruk i ca 25 år, aner vi konturene av et veiskille for denne kvistspesialiteten. I begynnelsen var ekko bare for entusiastene med tro på fremtiden. Etterhvert ble metoden mer forståelig, resultatene mer pålitelige og metoden fikk en trygg forankring i sykehusmedisinen som et uunnværlig redskap i hjerteutredninger. Fra å være forbeholdt kardiologer, inklusiv pediatrike kardiologer, på de store sykehusene, har praktisk talt alle norske sykehus nå ekkomaskiner. I tillegg har også en del praktiserende spesialister anskaffet utstyret.

Hittil har maskinene vært i hundrekilosklassen eller mer, kostet en million eller to og hatt bildefremstilling som enten krevet lang erfaring eller livlig fantasi for å resultere i bastante konklusjoner. En viktig del av kvaliteten på undersøkelsen har vært, og er fortsatt, knyttet til undersøkeren. Men etter hvert som utviklingen har gått fremover, både medisinsk og teknisk, har tolkningene blitt lettere og erfaringen bedre spredd til andre spesialiteter. Verdien av metoden er vist i nabospesialiteter, ikke minst som peroperativ støtte for hjertekirurger, enten undersøkelsen blir foretatt av kardiolog eller anestesilog. Nyten er også stor for intensivmedisinere, men da helst for dem med kardiologisk skoleing. Kardiologisk interesserte indremedisinere har også hatt nytte av ekkomaskiner på mindre sykehus.

Mye av aktiviteten er bestemt av økonomiske forhold. Fordi apparatene var dyre i innkjøp og undersøkelsen tid-

krevene, har man vært avhengig av refusjon fra trygdesystemet for å kunne forsvare poliklinisk ekkoundersøkelser økonomisk. Autorisasjon til å ta takster er knyttet opp mot formalkompetanse. Men hva skal egentlig til for å si at man har gjort en ekkokardiografisk undersøkelse? Når har man rett til å kreve taksten?

Spørsmålet aktualiseres nå. På Euroecho4, den årlige kongressen arrangert av ESC's arbeidsgruppe i Ekkokardiografi som i desember ble avholdt i Lisboa, var det en ny gren i maskinparken. Det introduseres nå små, bærbare maskiner med akseptabel bildekvalitet og begrensede funksjoner til betydelig lavere pris enn de store klassiske maskinene. De minste, letteste og billigste gir deg bilder og fargedoppler for en tiendedel av prisen på en fullt utbygget maskin. Man kan da begynne å snakke om et ultrasonisk stetoskop. En av ekkoveteranene, Jos Roelandt, hold da også en tankevekkende forelesning om emnet på kongressens siste dag.

Disse små apparatene i skulderrem gir viktig informasjon bedside. Livreddende avgjørelser kan tas på grunnlag av slikt utstyr som både har en overkommelig pris og et bredt brukspotensial. Kan man tenke seg visitten på en kardiologisk sengepost der ordinær stetoskopi er etterfulgt, eller kanskje erstattet av ultrasonisk stetoskopi? Hvorfor har man ikke dette viktige apparatet hengende på en knagg i akuttmottaket?

Roelandt la vekt på at undersøkelse med ultrasonisk stetoskop må bli brukt til målrettede undersøkelser med enkle

# Medfødte hjertefeil hos voksne - Fallot's tettrade

Kai Andersen, Rikshospitalet

Som ledd i de senere tiårs utvikling av hjertekirurgiske behandlingstilbud foreligger nå en økende populasjon av voksne pasienter med medfødte hjertefeil. Dette innebærer nye oppgaver og utfordringer for kardiologer som hovedsakelig arbeider med voksne. Medfødte hjertefeil hos voksne var derfor emne for et eget symposium under siste Euroecho der man tok for seg ulike aspekter ved Fallot's tettrade.

## Morfologiske betraktninger

*Ho, London, GB:*

Fallot's tettrade omfatter obstruksjon av høyre ventrikkels utløpsdel, ventrikkelseptumdefekt (VSD), overridende aorta, og høyre ventrikkelhypertrofi. I tillegg kan det også foreligge andre anomalier som atriaseptumdefekt, høyresidig aortabue, koronararterieanomalier, dobbelt utløpende høyre ventrikkel, multiple VSDer, atrioventrikulære septumdefekter, og mangelfullt utviklet pulmonalklaffer med dilatasjon av lungearterien. Ved spørsmål om anomal koronararterieavgang vil det kunne være ønskelig med koronarangiografi som ledd i den preoperative utredningen, bl.a. ved spørsmål om dobbel LAD. Det kan også foreligge dilatasjon av aorta, vanligvis hyppigst ved høyresidig aortabue. Pulmonal blodforsyning er ofte vanskeliggjort, slik som ved betydelig pulmonalstenose og ved pulmonalatresi hvor lungene får blodforsyning gjennom aorticopulmonale kollateraler.

## Ultralydundersøkelser; diagnostiske trekk

*Mertens, Leuven, BE:*

Ultralydundersøkelse tar først og fremst sikte på å kartlegge lokalisasjon og omfang av VSD, graden av overridning av aorta, graden av subvalvulær og valvulær pulmonalstenose, og størrelse av lungearterien. I mer enn 90% av tilfellene er VSD lokalisert til utløpsdelen og perimembranøse del av septum, mens 5% er såkalt "doubly comitted". Hos bare 2% er defekten lokalisert til septums innløpsdel, oftest hos pasienter med Down's syndrom. Hvis aortas overridning over ventrikkelseptum er mer enn 50%, anses å foreligge dobbelt utløpende høyre ventrikkel. Obstruksjon av blodstrømmen gjennom høyre ventrikkels utløpsdel kartlegges med Dopplerundersøkelse. Størrelsen av lungearterien og dens hovedgrener kan bedømmes med ekkokardiografi, likeledes kan det avklares om aortabuen er venstre- eller høyresidig. Ev. anomal koronararterieavgang vil også i noen tilfelle kunne påvises med ekkokardiografi. Andre tilleggsanomalier som atriaseptumdefekt (hos 38%) kan også påvises noninvasivt. Fallot's tettrade vil således for en stor del kunne kartlegges med ultralyddiagnostikk. Det ble understreket at man måtte bruke en rekke forskjellige bildeplan, at undersøkelsen krevet erfaring, og at en måtte foreta en komplett segmental analyse ved undersøkelsen av hjertet. Hvorvidt utredningen krever hjertekaterisering i tillegg vil trolig måtte avhenge av tilstandens omfang og kompleksitet i et gitt tilfelle. Således må det alltid fore-

tas invasiv utredning hvis det foreligger pulmonal atresi med aorticopulmonale kollateraler.

### **Etter operativ behandling: Pulmonalinsuffisiens, høyre ventrikkels funksjon**

*Rigby, London, GB:*

Pulmonalinsuffisiens etter kirurgisk korreksjon av Fallot's tetrade er vanligvis godt tolerert til 30 års alder, men innebærer så økt mortalitetsrisiko. Operasjon med transannulær "patch" er nesten alltid forbundet med senere utvikling av pulmonalinsuffisiens. I tillegg vil både ikke-restriktiv høyre ventrikkel-fysiologi og lungearteriestenose disponere for pulmonalinsuffisiens. Omfanget og betydningen av pulmonalinsuffisiens kan bedømmes utfra Dopplerundersøkelse og angiografi samt utfra hjertets størrelse på røntgen thorax og høyre ventrikkels størrelse bedømt ekkokardiografisk. Høyre ventrikkelsvikt sees ofte hos dem med preoperativ hypoksemi og hos dem som er operert med høyre ventrikulotomi. Arbeidskapasiteteten hos opererte pasienter med restriktiv høyre ventrikkel-fysiologi er bedre enn hos dem med ikke-restriktiv høyre ventrikkel. Likeledes er elektrokardiografisk QRS-tid lenger i den siste gruppen, og QRS-bredde  $>0.18$  s er forbundet med økt risiko for ventrikkeltakykardi.

### **Bedømmelse av kirurgisk behandlingsresultat**

*Daniels, Nijmegen, NL:*

De kirurgiske behandlingmulighetene av Fallot's tetrade omfatter 1) systemisk-pulmonal shunt eller 2) "total korreksjon" med lukking av VSD og fjerning eller reduksjon av obstruksjonen i høyre ventrikkels utløpsdel. Mulige rest-defekter omfatter stenose(r) i lungearteriene, rest-VSD, rest-obstruksjon i høyre ventrikkels utløpsdel, tricuspidalinsuffisiens, pulmonalinsuffisiens, lungearterieaneurisme, og persisterende høyre ventrikkelhypertrofi. Vurdering med henblikk på eventuell ny operativ intervensjon vil ofte være knyttet til omfanget av trykk- og volumbelastning av høyre ventrikkel og til ev. utvikling av høyre ventrikkelsvikt. Ved bedømmelse av høyre ventrikkels funksjon ble det lagt vekt på utvikling av symptomer, redusert arbeidskapasitet, endediastolisk dimensjon av høyre ventrikkel større enn i venstre ventrikkel, QRS-bredde  $>0.18$  s, og nedsatt systolisk ventrikkelfunksjon. Når det gjaldt rest-VSD og rest-obstruksjon i høyre ventrikkels utløpsdel ble det angitt indikasjon for reoperasjon ved henholdsvis  $Q_p:Q_s >1.5$  og trykkgradient  $>50$  mm Hg.

59

### **Epitaph:**

*Here lies Pecos Bill.  
He always lied and always will.  
He once lied loud - he now lies still*



### **Bierstubeloggik:**

*Gott fürchten macht Selig. Bier trinken macht Fröhlich. Drum fürchte Gott  
und trinke Bier, so bleibst du selig und fröhlich allhier.*



*I have a drinking problem - two hands and only one mouth*



*Skål for avholdssaken!*

## ACC update 2000

# Det ustabile coronare plaque

New York, december 2000

Inger Asmussen, Sentralsykehuset i Sogn og Fjordane

Der afholdes hvert år, i midten af december, et opsummeringsmøde, som dækker de større nyheder, præsenteret i løbet af året på ACC og AHA. Mødet organiseres af Valentin Fuster i New York, og er karakteriseret ved tema sessioner, ingen parallel sessioner og fremragende forelæsere. Man bliver aldrig frustreret. Der er kun eet mødelokale, man skal i, og så får man alt det hotte præsenteret fra året, der er gået.

Jeg skal her omtale det ustabile plaque.

Valentin Fuster havde en brilliant turbodrevet racerkørsel gennem atherosclerosen og de ustabile plaque med shear stress, plaquerupturer osv, så embolierne fløj om ørene på os. Vigtigt er det at fremhæve at plaque ikke vokser indad i lumen og forsnævrer lumen, men tvært imod vokser excentrisk i lumen og at kar diameteren endog kan øges i de tidlige faser af atherosclerosen. I de sene faser forekommer der en skrumpningsproces med fikserede coronarstenoser. Disse stenoser, som vi så tydeligt kender og beskriver og stiller behandlingsindikation på ud fra coronar arteriografier, er faktisk relativt uskadelige, de giver stabil angina med problemer ved belastning, men har intet at gøre med det akutte coronarsyndrom. De hurtigvoksende ekscentrisk udvidende plaquedannelser i karvæggen er de vulnerable plaque. De ses som sagt aldrig på coronararteriografi, og det er da også efterhånden en

generel viden, at patienter kan få coronarokklusioner i områder hvor blodkarrene har været åbne ved angiografien.

Det, der gør plaque ustabil er selvfølgelig at karvæggen bliver fyldt med lommer med varmt flydende fedt, eller fedtgrød. Det er en væske, eller geleagtig masse, indeholdende lipider og næsten ingen bindevæv og næsten ingen celler. Det der sker er, at der ved begyndende stresspåvirkning i karvæggen sker en ændring i endothelet, således at endothelet udtrykker kemotaktiske og adhæsionsmolekyler for monocytter i blodbanen. Disse monocytter trækkes ind igennem en defekt endothelbarriere og omdanner sig til makrofager, som udtrykker scavenger receptoren, som uden kontrol optager fedt, og som begynder at producere metalloproteaser. Metalloproteaser er stoffer, der opløser det bindevæv, der former den faste struktur i karvæggen. Ikke alene makrofagerne danner metalloproteaser, men endothelceller og muskelceller gør det også. Muskelcellerne ligger normalt i media med en kollagen pose omkring sig, men pga. metalloproteaser opløses denne collagen pose, som har holdt muskelcellen fastlåst i non-proliferativ og kontraktiv form, således at cellen nu pludselig kan begynde at bevæge sig, og bevæger sig derfor som snegle, der langsomt glider gennem interne elastiske membraner op subintimalt, hvor de begynder at proliferere og ændre phenotype til metaboliske celler,

der så godt som er umuligt at adskille fra makrofagerne. Man har således rekrutteret 2 celletyper i neo-intima, dels fra blodbanen, dels fra media, som begge danner metalloproteaser, som begge destruerer collagen i store mængder, som begge optaget lipid, og som desuden under påvirkning af T-lymfocyt indvirkning undergår apoptose, og dermed afsnører blærer og blister af deres cellemembran og hermed udtrykker vævsfaktor ekstracellulært. Man har således et plaque i karvæggen, der indeholder atherom, eller fedtgrød, og døde og døende celler med afsnørede vævsblærer med vævsfaktor på. Den tynde kappe af bindevæv, der normalt holde cellerne på plads i karvæggen, er nærmest væk, og tager man i betragtning at endotheliet er dysfunktionelt, og dermed rekrutterer mindre nitrogenoxid til karvæggens glatte muskelceller, ender man i den situation, hvor man har en karvæg, som ganske vist har et pænt karlumen, men hvor karvæggen spasmer. Ved sammensnøring af karvæggen klemmes atherom fedtgrøden ud i karlumen (man kan forestille sig en tube tandkrem) og sendes som missiler med vævsfaktor og kolesterolgrød distalt ud i cirkulationen. Af de mindre læsioner kommer disse vulkanudbrud til at vise sig ved små okklusioner, dvs. okklusioner ud i de aller aller mindste kar. Klinisk vil det vise sig som lidt angina, og som den tilstand vi kalder ustabil angina. Er rupturen over plaque derimod udtalt eksprimeres så store mængder vævsfaktor ud i karbanen, at der sker en momentan thrombedannelse og okklusion og vi har coronar okklusionen. Angiografien har været the golden standard længe og er det stadigvæk de fleste steder, men det er frustrerende at patienter med åbne kar tilsyneladende udvikler coronar okklusion, og vi ikke har en mulighed for at angribe det andet end via medicin. Patologerne har længe vidst, at der ved sammenhold mellem coronar arteriografier

og efterfølgende fatalt myocardiinfarkt findes infarkter sv.t. de områder, og okklusioner sv.t. de til områder, der angiografisk var beskrevet som normale.

Den nye trend er derfor at finde nye golden standards til at beskrive patoanatomien ved sygdom, for om muligt at kunne tilbyde en mere kausal invasiv terapi. Her er der 2 nye metoder, som blev gennemgået i en session på mødet. Det drejer sig dels om intravaskulær, eller intracoronar ultralydsskanning, dels om Magnetisk resonans imaging (MRI), som i detaljer blev præsenteret af en af frontforskerne på området, Fayad fra Fusters gruppe. Begge metoder har klart demonstreret hvad patologer tidligere har kunnet fortælle os, at plaque vokser ekscentrisk og at plaque er tilstede i områder af karvæggen, som angiografisk er ganske normale. Plaquene vokser ekscentrisk, dvs. karlumen forbliver normalt eller øges, karomkredsen øges, og i rummet herimellem udvikles plaque. Ved begge metoder har man mulighed for at se tykkelsen og at måle tykkelsen, man har mulighed for at beskrive vævskomponenter. Fayad gruppen har arbejdet intenst med MRI til at foretage vævskaraktistik, og har med held ud fra eksperimentel modeller kunnet beskrive de forskellige plaque former og plaque bestanddele i den atherosclerotiske læsion, såvel fra coronarkar som i thorakal aorta. Der er en væsentlig forskel på de 2 metoder, intravaskulær ultralyd er en invasiv metode, MR skanning er en non-invasiv metode. Intravaskulær coronar ultralyd har med al tydelighed dokumenteret at coronarsygdommen ikke er enkeltlæsioner, lokaliseret distinkt i coronar kredsløbet, men at det drejer sig om en diffus udbredt atheromatose med vekslende grader af nye ekscentrisk voksende og gamle og ældre skrumpende plaque med strikturdannelse. Endnu er metoden ikke så udbredt og betragtes ikke som en rutineundersøgelse endnu. MRI er en absolut spændende non-invasiv

måde at diagnosticere coronarsygdommen på, men metoden er endnu i forskningsstadiet. Der er et stort handicap ved at udføre undersøgelsen, idet hjertet ikke ligger stille under respirationen, og bevæger sig under hvert enkelt pulsslag i en roterende bevægelse, således at der er problemer med at sikre eksakt beskrivelse af lokalisation når man ser på karvægsforandringer, men der arbejdes med tredimensionelle modeller til at overkomme dette problem. Man kan sige at MRI er lovende som non-invasiv metode, men skal patienten behandles ender man jo med en arteriel tilgang til coronar kredsløbet, og som sådan synes intravaskulær ultralyd ikke at være den store belastning ved den sammenhæng.

Meget spændende i denne sammenhæng er også at disse metoder er særdeles velegnede til at vurdere regression af plaque, man kan således fra eksperimentel plan dokumentere at lipid i plaque kan forsvinde helt. Er smukkeste demonstreret ved MRI, og man kan dokumentere at plaque tykkelsen mindskes.

Metoden er således brugt i forbindelse med interventionsstudier. Det er for tidligt at sige noget om udbredelsen af metoden, men den er for begges vedkommende særdeles lovende, og specielt virker det opkvikkende, at man endelig kan kringle et billede ud, der viser, at der er regression af plaque. Dette vil alt andet lige kunne motivere patienterne til at fastholde et behandlingsregime, som vil gavne.

En ekstra fordel ved at visualisere sygdomsenheden i karvæggen mener jeg, er det forhold, at man få dokumenteret at sygdommen er en universelt generaliseret karvægssygdom. Patienten er ikke færdig behandlet, når man har fået blokket og stentet et kar. Sygdommen er stadigvæk tilstede, både i udbrændt fase og i udviklingsfase overalt andre steder i kredsløbet. Metoden vil derfor give en vigtig grund for, at vi som læger

skal fastholde vores patienter i et forebyggende regime, det være sig med livsstilsændringer, det være sig med statiner, thromboseprofylakse, med mere.

Det atherosclerotiske plaque er meget inhomogent og kan variere fra et sted til et andet i samme kredsløb. Der kan være plaque, der indeholder forfærdelig meget atherom, eller fedtgrød, der kan være plaque, der indeholder store mængder apoptotiske celler, der har afsnørede blærer med vævsfaktor. I fald det første plaque rumperer udsendes cholesterolembolier ud i kredsløbet, hvor vanlig behandling med trombolysen vil fallere. Vi hjælper ikke patienten. Derimod vil den anden type plaquerupur, hvor der udtømmes store mængder vævsfaktor, have gavn af den behandling vi giver med trombolysen i akutte faser.

Sygdommen er således ikke særlig enkel, når man står i den kliniske situation, og det anbefales derfor også, at man altid satser på at der er vævsfaktor med thrombedannelse, der kan ophæves. Den anamnesticke tidsfaktor kan være vanskelig at bedømme, og derfor er det rimeligt at være ret åben overfor et større tidsvindue, når man skal behandle de akutte coronarsyndromer. Valentin Fuster er en sand skuespiller når han er på podiet. Han lever sig ind i rollen, både som skurken, den metalloproteasedannende T-lymfocyt, makrofagen, der spiser kolesterol m.m. Apoptose er nøgleordet i plaque involveringen, og som Fuster anførte, når een celle går i gang med programmeret celledød, altså apoptose, så beslutter den sig for, at den ikke vil dø alene. Ud fra princippet: "skal jeg dø, så skal alle de andre også", og derfor er selvmord hos een celle ensbetydende med at der udspyes kemokiner, metalloproteaser m.m. som dræber andre celler, og starter en kædereaktion med celledød og mord af celler i karvæggen. Det er vist, at bringer man HDL op kan man bremse for apoptoser, og nyere studier synes at pege på at apoptosen faktisk kan

bremses så meget, at den endog er reversibel. Atherosklerosen i dag er ikke længere en *respons to injury*, men en *inflammationsreaktion i karvæggen*,. Desuden er det en inflammationstilstand som faktisk synes at være tilstede i blodet før der er påviselige cellulære forandringer i karvæggen. Således kan mikro CRP bruges som markør, og man har dokumenteret at monocytter cirkulerende i kredsløbet er sæde for apoptose med blister og blæredannelse og dermed vævsfaktorekspression på overfladen længe før der er påviselig karvægs-

involvering. Også afsnørede blister cirkulerer i kredsløbet, bundet til blodplader, som en slags tikkende bomber, eller missiler, der ved en ekstra påvirkning momentant kan starte en thrombosereaktion. Hvilke inflammatoriske reaktioner det drejer sig om er endnu uvist, men de velkendte stress udløsende faktorer og risikofaktorer så som hypertensjon, hypercholesterolæmi, diabetes med mere har alle relation til opstart af denne kædereaktion fra blodet til karvæg med karvægsatherom og plaquedannelse.

---

Fortsettelse fra side 70

- prediction of mortality in unstable coronary artery disease. Eur Heart J 1997;18:123.
13. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. Circulation 1996;93:1651-57.
  14. Timmis A. Acute coronary syndromes: risk stratification. Heart 2000;83:241-6.

Fortsettelse fra side 64

problemstillinger omkring behandlingen av atrieflimmer. Ole Storsteins pris ble utdelt av professor John Kjekshus til prodekanus Kirsti Ytrehus, Avdeling for medisinsk fysiologi, Universitetet i Tromsø for sitt betydelig bidrag innen basalforskningen av skademekanismer i hjertet. Hun kvitterte med et glimrende foredrag om adaptasjon ved myokard iskemi.

***Why God never received a PhD.***

1. *He had only one major publication.*
2. *It was in Hebrew.*
3. *It had no references.*
4. *It wasn't published in a refereed journal.*
5. *Some even doubt he wrote it by himself.*
6. *It may be true that he created the world, but what has he done since then?*
7. *His cooperative efforts have been quite limited.*
8. *The scientific community has had a hard time replicating his results.*
9. *He never applied to the ethics board for permission to use human subjects.*
10. *When one experiment went awry he tried to cover it by drowning his subjects.*
11. *When subjects didn't behave as predicted, he deleted them from the sample.*
12. *He rarely came to class, just told students to read the book.*
13. *Some say he had his son teach the class.*
14. *He expelled his first two students for learning.*
15. *Although there were only 10 requirements, most of his students failed his tests.*
16. *His office hours were infrequent and usually held on a mountaintop.*