



Prekondisjonering – hjertets egne forsvarsmekanismer ved iskemi

BASALFAGENE

HILCHEN T. SOMMERSCHILD

Email: hilchen.sommerschild@ioks.uio.no
Institutt for eksperimentell medisinsk forskning
Ullevål Sykehus
0407 Oslo

Prekondisjonering kan oversettes med "forbehandling". Begrepet brukes om det paradoksale fenomen at forbehandling med et potensielt skadelig stresstimulus kan gjøre kroppens celler mer motstandsdyktige mot senere skadelige stresstimuli. Dette ble først beskrevet eksperimentelt i hundehjarter: Kortvarige iskemiperioder gav beskyttelse mot infarkt ved en senere lengrevarende iskemiperiode. Tilsvarende forekommer i andre organer og dyrearter. Begrepet brukes også om forbehandling med andre fysiske stresstimuli samt farmakologiske forbindelser som kan indusere beskyttelse mot cellulær skade. Fenomenet representerer sannsynligvis en generell adaptiv respons på cellulært stress.

I denne oversiktsartikkelen omtales prekondisjonering i hjertet spesielt, med hovedvekt på mulige cellulære mekanismer. Prekondisjonering i klinisk sammenheng blir også diskutert.

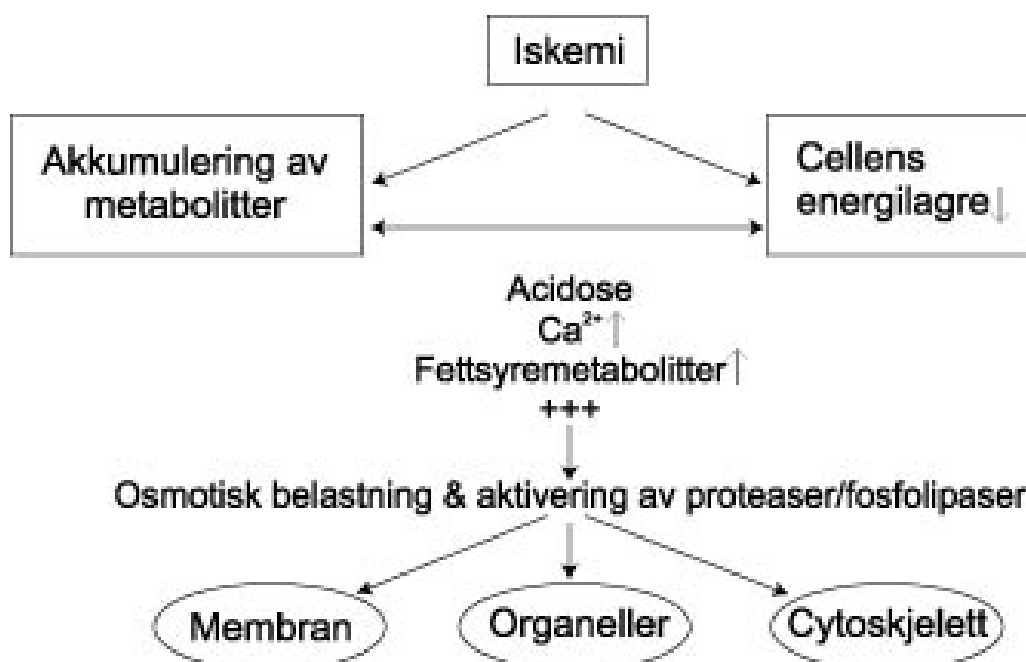
Det er vist at prekondisjonering kan redusere utviklingen av hjerteinfarkt hos pasienter. Beskyttelse mot nedsatt kontraktilitet uten infarkt ("stunning") og arytmi er mer usikkert. Flere mekanismer kan være involvert, men er ikke endelig klarlagt.

Prekondisjonering er interessant fordi effekten er kraftig og reproducerbar, hvilket åpner for klinisk utnyttelse, særlig hos pasienter med koronarsykdom. Prekondisjonering illustrerer også hvordan aktivering av endogene forsvarsmekanismer kan gjøre cellene mer motstandsdyktige mot iskemi og andre stresstimuli.

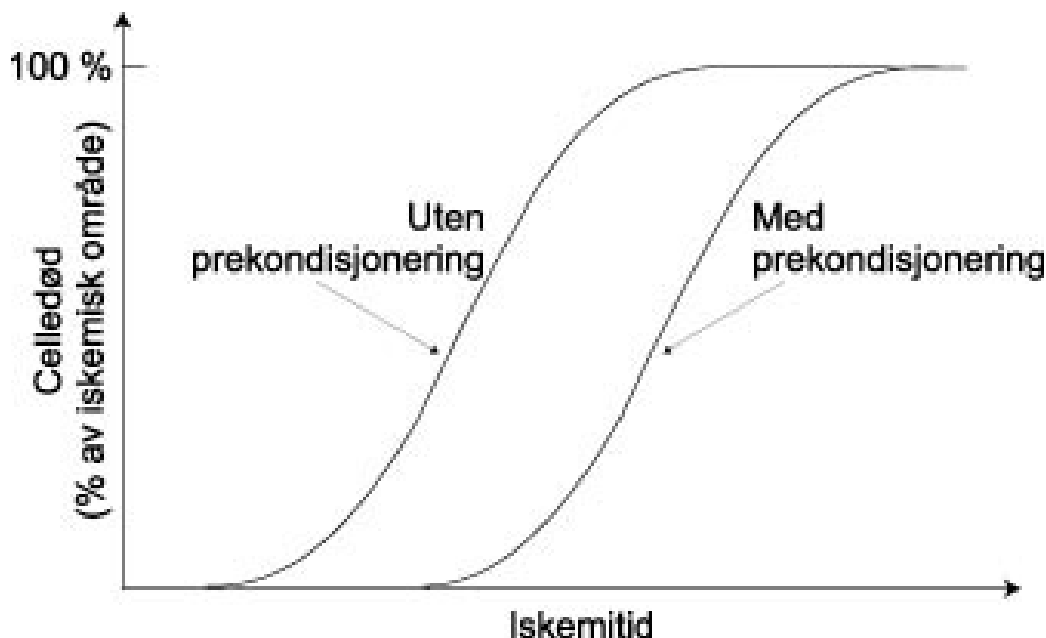
En rekke stimuli er potensielt skadelige for kroppens celler. Såfremt cellene ikke blir irreversibelt skadet eller dør, vil det settes i gang prosesser for å motvirke skaden. For det første kan dette innbefatte forsøk på reparasjon av skadede funksjoner/strukturer. For det andre er kroppens celler utstyrt med egne (endogene) forsvarsmekanismer som kan aktiveres og føre til endret funksjon og struktur og dermed gjøre cellene mer motstandsdyktige. Et subletalt stresstimulus kan på denne måten indusere en adaptiv respons med beskyttende effekt.

Iskemi/reperfusjon er eksempel på et slikt potensielt skadelig stresstimulus. I hjertet vil total okklusjon av en koronararterie føre til irreversibel celledødt etter cirka 20 minutter (1). Delvis okklusjon av en koronararterie kan imidlertid føre til nedregulering av hjertets kontraktile funksjon, såkalt perfusjons-kontraksjons-matching (2) eller hibernering (3). I tillegg kan kortvarige iskemiperioder gjøre myokard mer tolerant mot en senere langvarig iskemiperiode, såkalt prekondisjonering (4 – 6). Både hibernering og prekondisjonering er eksempler på endogene adaptive responser som øker cellenes motstandsdyktighet mot iskemi. Eksperimentell hjerteforskning har i stor grad satt søkelyset på denne muligheten for å bedre myocyttenes toleranse mot iskemi. Man ønsker å forlenge iskemitiden som myocyttenes kan tolerere før de dør. Kartlegging av involverte mekanismer åpner for utvikling av farmaka som kan brukes i behandling av pasienter med koronarsykdom.

Iskemisk stress og utvikling av celledødt



Figur 1 Skematisk illustrasjon som viser utvikling av iskemisk celledødt. Ved iskemi brytes cellens energilagre ned og metabolitter opphopes intracellulært. Økt osmotisk belastning samt aktivering av enzymer medvirker til skade på cellemembranen, organeller og cytoskjelett



Figur 2 Skjematisk illustrasjon som viser at prekondisjonering forsinket utvikling av celledød (infarkt) under iskemi. Prekondisjonering øker cellenes toleranse mot iskemi: cellene tåler lengre tid med iskemi før de dør

Iskemi (isch-aemia, gresk) betyr å "holde tilbake blod" (7). Det er dog vanskelig å enes om en kort definisjon, fordi redusert blodgjennomstrømning fører til både biokjemiske, metabolske, funksjonelle og morfologiske endringer (8). Reduksjon i blodforsyningen innebærer to aspekter: For det første en begrenset tilgang på både oksygen og metabolske substrater, for det andre redusert utvasking av ioner og metabolitter. Den iskemiske responsen i hjertemuskel er karakterisert ved redusert oksygenforbruk (O_2), omlegging fra aerob til anaerob metabolisme og redusert kontraktile funksjon (1). Redusert energiproduksjon fører til nedbrytning av cellens energilagere (adenosintrifosfat (ATP) og kreatinfosfat). Kombinert med redusert utvasking vil dette føre til akkumulering av metabolske katabolitter og biprodukter. Energiavhengige ionepumper (ATP-aser) vil lide, og det oppstår intracellulære ioneforstyrrelser (økt intracellulær konsentrasjon av natrium og kalsium og tidlig utstrømming av kalium), med endringer i ionegradienter og membranpotensial (1). Videre kan flere mekanismer medvirke til skade på cellulære strukturer som cellemembraner, cytoskjelettet og intracellulære organeller (1, 9) (fig 1). Økt osmotisk belastning gir intracellulært ødem, med mulighet for distorsjon og ruptur av ulike strukturer. Direkte skadelige effekter kan også oppstå på grunn av aktivering av intracellulære enzymer. Proteaser kan angripe proteiner i cytoskjelettet og lipaser kan angripe fosfolipider i cellemembranen. Detergenteffekter av lipider og fett syremetabolitter kan forekomme, samt produksjon av substrater for danning av O_2 -radikaler. Dette kan føre til ruptur av cellemembranen og celledød.

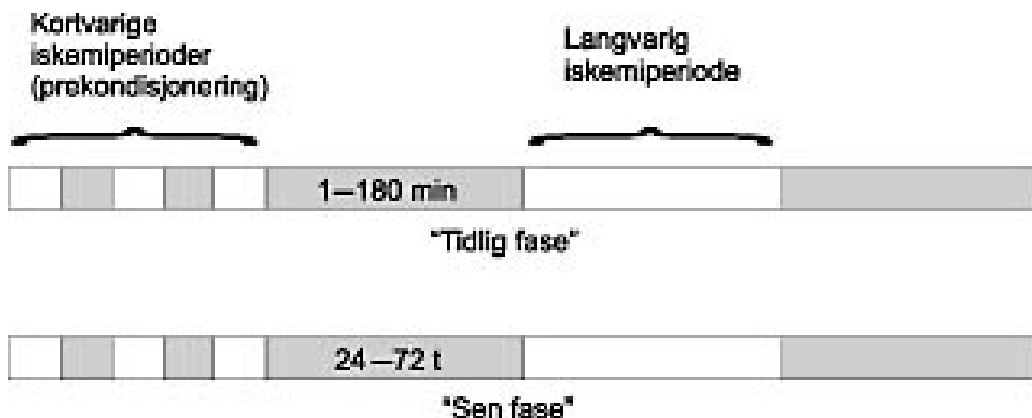
Prekondisjonering – en adaptiv respons på ulike stresstimuli

Fenomenet prekondisjonering ble først beskrevet eksperimentelt i hundehjarter (4). Man hadde oppdaget at flere påfølgende kortvarige iskemiperioder førte til mindre akkumulert skade (nekrose) enn én tilsvarende periode med vedvarende iskemi. Murry og medarbeidere (4) utsatte derfor myokard for gjentatte perioder med kortvarig regional iskemi. Noe overraskende fant de at dette gav økt toleranse mot en senere lengrevarende iskemiperiode. Infarktstørrelse etter en 40 minutters iskemiperiode ble redusert fra 29 % uten prekondisjonering til 7 % med prekondisjonering. Dette kunne ikke forklares ved økt

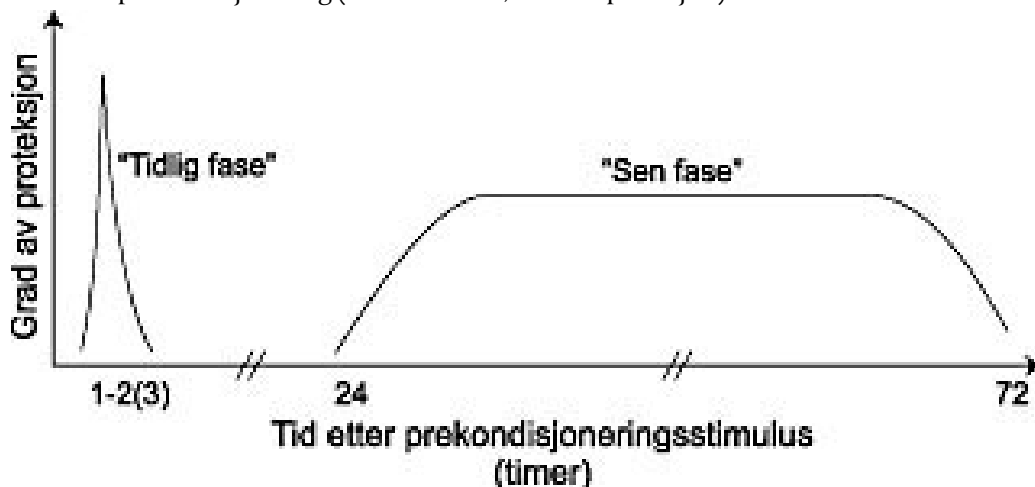
blodgjennomstrømning via kollateraler. Forfatterne konkluderte med at de hadde oppdaget et nytt fenomen som utløses av iskemi, og som gir beskyttelse mot iskemisk celledød.

Det er viktig å være klar over at prekondisjonering kun forsinket utvikling av celledød, slik at hvis den påfølgende iskemieperioden er lang, nok vil likevel alt vevet dø (fig 2) (4). I tillegg er den beskyttende effekten av prekondisjonering av begrenset varighet. Effekten er tidsavhengig og kan deles inn i to faser (fig 3, fig 4). Den "tidlige fasen" kommer umiddelbart, gir kraftig beskyttelse, men varer kun 1 – 2 timer (10). Den "sene fasen" oppstår omtrent 24 timer etter det initiale stimulus, gir noe dårligere beskyttelse, men varer til gjengjeld bortimot 72 timer (10, 11).

Et karakteristisk trekk ved prekondisjonering er "hukommelsen". Cellene "husker" at de er blitt utsatt for stress, og blir mer motstandsdyktige mot et senere kraftigere stresstimulus. Det initiale stimulus induserer altså endringer i cellene som varer en viss tid (opptil to timer ved "tidlig fase" og 24 – 72 timer ved "sen fase"). Enkelte hevder at det må være ulike cellulære prosesser som ligger til grunn for "tidlig fase" og "sen fase", spesielt fordi fenomenene atskiller seg fra hverandre med henblikk på tid og grad av proteksjon. Mye taler imidlertid for at de cellulære prosessene er felles, men at adaptasjonen er observert på ulike tidspunkter. Imidlertid vil nok de cellulære mekanismene kunne variere noe, avhengig av type og grad av induksjonsstimuli. Også grad av stimuli kan være av betydning for den adaptive responsen. Enkelte hevder at prekondisjonering er et alt-eller-intet-fenomen: Enten er cellene prekondisjonert, eller så er de det ikke (25). Alternativt kan prekondisjonering indusere en gradert respons, avhengig av hvor kraftig et induksjonsstimulus er (26). Det er mulig at den enkelte celle reagerer med en alt-eller-intet-respons, mens organet som helhet fremviser en gradert respons avhengig av hvor mange celler som er involvert.



Figur 3 Skjematisk illustrasjon av eksperimentell protokoll for "tidlig fase" og "sen fase" av iskemisk prekondisjonering (hvitt = iskemi, sort = reperfusjon)



Figur 4 Skjematisk illustrasjon av "tidlig fase" og "sen fase" av prekondisjonering. Den "tidlige fasen" kommer umiddelbart, varer 1 – 2 timer, og kan redusere celledød/infarkt til

under en tredel av det som ville forekommet uten prekonisjonering. Den "sene fasen" oppstår etter omtrent 24 timer, varer bortimot 72 timer, og kan redusere celledød/infarkt til omtrent halvparten

Tabell 1

"Klassifisering" av begrepet prekonisjonering

Tidsaspekt	"Tidlig fase"
	"Sen fase"
Induksjonsstimuli	Iskemi/fysiske stresstimuli
	Farmaka
Beskyttelse mot	Celledød
	Cellulær dysfunksjon
	Arytmi

I dag mener man at prekonisjonering representerer et generelt adaptivt fenomen. Begrepet er blitt utvidet til å omfatte ulike induksjonsstimuli og beskyttelse mot ulike former for cellulær dysfunksjon (tab 1). I hjertet er det vist at prekonisjonering i visse tilfeller kan beskytte mot postiskemisk dysfunksjon (stunning) og redusere arytmi-frekvens (12), samt redusere en spesiell form for energikrevende programmert celledød (apoptose) (13). Kortvarig regional iskemi i ett kargebet kan dessuten inducere beskyttelse mot hjerteinfarkt ved en senere okklusjon i naboområdet, muligens forårsaket av diffusjon av signalsubstanser fra det iskemiske området til omkringliggende vev (14). Beskyttelse mot hjerteinfarkt kan også induceres ved kortvarig arteriell okklusjon i andre organer (tarm, nyre eller skjelettmuskel i rotte og kanin), såkalt fjern (remote) prekonisjonering, trolig mediert via blodbårne signalsubstanser (hormoner) og/eller nervesystemet (15, 16). En beskyttende effekt tilsvarende iskemisk prekonisjonering kan også induceres ved kortvarig forbehandling med visse farmakologiske agenser (tab 2). I tillegg kan andre typer fysiske stresstimuli enn iskemi inducere prekonisjonering. Kortvarige perioder med rask (stimulert) hjertefrekvens eller forbigående volumoverbelastning (strekking) av myokard kan gi "tidlig fase" av proteksjon (17, 18). Kortvarig økt temperatur (varmebehandling/"heat shock": 42 °C i 15 minutter) kan gi "sen fase" av proteksjon (11). Fysisk trening (1–3 dager med perioder på tredemølle) kan inducere økt iskemisk toleranse i hjertet hos rotter (19). Av mer besynderlig karakter kan nevnes at eksponering for elektromagnetisk felt er vist å øke hjertecellers toleranse mot ano-

ksi (20). Videre er det holdepunkter for at prekonisjonering også eksisterer i andre organer, blant annet i sentralnervesystemet (21), skjelettmuskel (22), lunge (23) lever (24) og tynntarm, samt i endotelceller (12).

Cellulær adaptasjon – mulige forsvarmekanismer

Det har vært stor interesse for å kartlegge hvilke mekanismer som ligger bak fenomenet prekonisjonering. I eksperimentelle studier har man forsøkt å finne en felles nøkkelfunksjon som kan forklare den beskyttende effekten. Det er viktig å være klar over at eksperimentelle dyreforsøk utføres i til dels svært forskjellige modeller: fra våkne eller

anesteserte store dyr til isolerte hjerter, isolerte celler, genmanipulerte dyr og cellelinjer. Med disse begrensninger vil jeg prøve å gi en kortfattet presentasjon av de mest aktuelle mekanismene for prekondisjonering i hjertet.

Initialt fant Murry og medarbeidere (27) at prekondisjonering reduserte metabolsk aktivitet under den langvarige iskemiperioden slik at cellens energilagre (ATP) ble bedre preservert. Man har ikke klart å finne en enkel(t) årsak til det reduserte ATP-forbruket. Det kan ikke alene forklares via redusert kontraktile funksjon (postiskemisk stuning) eller redusert aktivitet av energikrevende ionepumper (ATP-aser). Den ATP-sparende effekten er relativt kortvarig (minutter), og hva den betyr for cellenes overlevelse, kan også diskuteres (28).

I den videre signalveien tror man at posttranslasjonell modifikasjon av proteiner (translokasjon og fosforylering) spiller en rolle. Som intracellulær mediator står enzymet proteinkinase C (PKC) sentralt (30), sannsynligvis i samspill med tyrosinkinase (TK) (31) og mitogenaktiverede proteinkinaser (MAPK) (32). Disse kinasene kan fosforylere ulike proteiner og dermed påvirke proteinenes funksjon. Ved lengrevarende iskemi ser det ut til at fosforyleringsgraden av ulike proteiner reduseres. Prekondisjonering kan motvirke dette, noe som sannsynligvis har en gunstig effekt (32). Ved "tidlig fase" av prekondisjonering tror man at den cellulære "hukommelsen" har sammenheng med translokasjon av PKC fra cytosol til cellemembraner. Dette gir raskere aktivering av PKC under den langvarige iskemiperioden (30), men etter en stund vil PKC retranslokere til cytosol og hukommelsen forsvinner.

I dag kjenner man ikke med sikkerhet identiteten til endeeffektoren for prekondisjonering. Man vet ikke hvilke cellulære strukturer som er involvert, ei heller om påvirkningen skjer via endring i funksjon (aktivitet) eller struktur (mengde og/eller organisering). Aktuelle muligheter er ionekanaler, spesielt ATP-sensitive kalium (K^+)-kanaler (K_{ATP} -kanaler) i cellemembranen. Nyere forskningsresultater indikerer at aktivering av mitokondrielle K_{ATP} -kanaler er viktig, kanskje i samspill med proteiner i cytoskjelettet (33). Nøyaktig hvorfor aktivering av disse kanalene forårsaker en beskyttende effekt er ukjent. Åpning av K_{ATP} kanaler gir økt K^+ -utstrømning og endrer ionegradier og elektrokjemisk potensial over mitokondriemembranen. Muligens fører dette til mindre opphopning av Ca^{2+} i mitokondriene eller til at cellens energilagre (ATP) bevares bedre.

Det er også kjent at ulike stresstimuli kan stimulere nysyntese/ekspresjon av en rekke cellulære proteiner (6, 11, 34). Ved "sen fase" av prekondisjonering har man satt den cellulære hukommelsen i sammenheng med slik nysyntese. Et subletalt stress (iskemi eller varmebehandling) kan indusere økt ekspresjon av cytoprotektive proteiner og dermed forårsake økt toleranse mot et senere stress (iskemi) (11). Det vil ta en viss tid før et nytt protein er ferdig syntetisert, tilsvarende tar det en viss tid før proteksjonen oppstår.

I første rekke har "heat shock"-proteiner (HSP) vært diskutert. Dette er en familie av proteiner (HSP27, HSP60, HSP70, HSP90) som er involvert i folding og funksjon av andre cellulære proteiner (6, 35), og man mener de bidrar til å stabilisere cytoskjelettet (35). HSP27 kan beskytte mot depolymerisering av aktin (33), mens HSP60 beskytter mitokondriene. Induksjon av ulike antioksidantenzymmer (mangansuperoksidismutase, katalase, glutationperoksidase/-reduktase, malondialdehyd, alkyhydroperoksidreduktase) kan beskytte cellen mot oksidativ skade/stress (6).

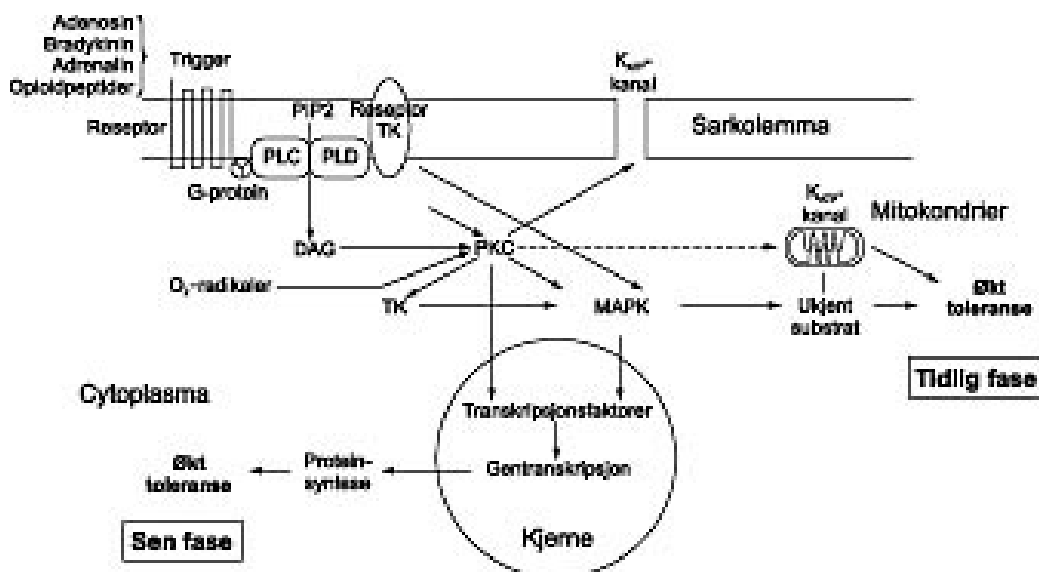
Raske stressresponsgener (immediate early genes: c-fos, c-myc, Egr-1, jun-B) og andre transkripsjonsfaktorer (spesielt NF- κ B) (36) er muligens også involvert.

Enzymet nitrogenmonoksyntase kan ha en sentral rolle (36), eventuelt også andre proteiner (enzymet hemeoksygenase-1, metabolske enzymer, proteiner involvert i Ca^{2+} -regulering i sarkoplasmatiske retikulum, angiogenetiske vekstfaktorer og ubiquitin). Helt nylig har man tatt i bruk molekylærbiologiske teknikker for å undersøke (screene) hvilke genprodukter som oppviser endret ekspresjon etter prekondisjonering. Kanskje finnes en ukjent endeeffektor?

Tabell 2

Farmaka som kan indusere proteksjon tilsvarende iskemisk prekondisjonering

"Tidlig fase"	"Sen fase"
Adenosin	Adenosin
Katekolaminer	Opioidpeptider
Bradykinin	Katekolaminer
Endotelin	
Acetylkolin	
Opioidpeptider	
Angiotensin II	
Proteinkinase C	Proteinkinase C
Mitogenaktiverte proteinkinaser	
K _{ATP} -kanalåpnere	K _{ATP} -kanalåpnere
Ca ²⁺	Endotoksinderivater
O ₂ -radikaler	Inflammatoriske mediatorer
Acidose	
Nitrogenmonoksid	Nitrogenmonoksid
Kalsitoningenrelatert peptid	Arakidonsyremetabolitter
Vekstfaktorer	
Endotoksinderivater	



Figur 5 Skjematisert illustrasjon som viser aktivering av intracellulære signalveier ved prekondisjonering (5). Substanser som binder seg til inhibitoriske G-proteinkoblede reseptorer (adenosin, bradykinin, adrenalin, opioidpeptider) spiller en sentral rolle som

”triggere” i prekondisjonering. Som ”mediator” står enzymet proteinkinase C (PKC) sentralt, sannsynligvis i samspill med tyrosinkinase (TK) og mitogenaktiverede proteinkinaser (MAPK). Kinasene fosforylerer antakelig en eller flere ”endeffektor(er)”, slik at cellen får økt toleranse mot iskemi. Endeffektoren(e) er ikke klarlagt, men kan være en ione kanal (K⁺-kanaler) og/eller proteiner i cytoskjelettet. (DAG = diacyl glyserol, PIP₂ = fosfatidyl inositol difosfat, PLC = fosfolipase C, PLD = fosfolipase D)

Downey og medarbeidere (29) var de første som studerte mulig aktivering av intracellulære signalveier (fig 5). De fant at forbehandling med adenosin eller en adenosinreseptoragonist induiserte proteksjon mot infarkt i kaninhjerter på lik linje med iskemisk prekondisjonering. I tillegg kunne en adenosinreseptor-antagonist gitt før iskemisk prekondisjonering oppheve den beskyttende effekten. I tilsvarende farmakologiske studier har man også undersøkt betydningen av andre signalsubstanser og reseptorer. Man tenker seg at stimulering av intracellulære signalsystemer utløses av en ”trigger” som aktiverer en/flere ”mediator(er)”, som igjen aktiverer en/flere ”endeffektor(er)” (5). En slik trinnvis aktivering gir store muligheter for intracellulær forsterkning av signalet, samt muligheter for interaksjon mellom ulike signalsystemer. Det er vist at farmakologiske forbindelser som aktiverer ulike trinn i disse systemene, kan etterlikne iskemisk prekondisjonering (tab 2). Det er naturlig å tenke seg at substanser som blir produsert i hjertet under iskemi (eventuelt også under reperfusjon) er medvirkende. Man mener at signalsubstanser som binder seg til inhibitoriske G-protein (G_i-)koblede reseptorer (adenosin, bradykinin, adrenalin, opioidpeptider, acetylkolin) spiller en sentral rolle som slike triggere. I tillegg kan også andre substanser være involvert (nitrogenmonoksid, O₂-radikaler, kalsium, metabolske produkter (arakidonsyremetabolitter), angiotensin II, endotelin, kalsitoninrelatert peptid, cytokiner) (5). I og med at prekondisjonering ser ut til å omfatte aktivering av flere intracellulære signalsystemer, kan det virke overraskende at det er mulig å induisere fullgod beskyttelse med forbehandling med en enkelt

farmakologisk forbindelse som sannsynligvis bare aktiverer én signalvei. Dette kan imidlertid forklares ved interaksjon mellom de ulike triggere og en hypotetisk grense for hvor kraftig et stimuli må være for å induisere en effektiv respons. Ved iskemisk prekondisjonering må summen av endogent produserte triggere være over denne grensen for å induisere beskyttelse (25). Ved farmakologisk prekondisjonering vil altså dosen av farmaka være avgjørende.

Kliniske aspekter ved prekondisjonering i hjertet

Det er sannsynlig at prekondisjonering også eksisterer i hjertet hos mennesker (37). I visse situasjoner kan fenomenet sannsynligvis forekomme ”naturlig” hos pasienter med koronarsykdom. ”Startangina” er et velkjent fenomen (38), og det ser ut til at angina før infarkt (”preinfarktangina”) kan redusere forekomsten av komplikasjoner og dødelighet i akutfasen (39). Kliniske studier indikerer at iskemisk prekondisjonering kan induiseres i forbindelse med perkutan transluminal koronar angioplastikk (PTCA) (40) og koronarkirurgi (41) og muligens redusere grad av celledskade (28). Det er imidlertid verdt å merke seg at koronarpasienter ofte har utbredt kollateralsirkulasjon. Det kan derfor være vanskelig å avgjøre om økt toleranse mot iskemi kommer av prekondisjonering eller er et resultat av rekrutterte kollateraler. Studier i isolerte humane preparater (atrie- og ventrikeltrabekler) gir ytterligere indikasjon på at prekondisjonering eksisterer hos mennesket. Resultater fra studier i dyreeksperimentelle modeller (42, 43) samt studier ved elektiv PTCA hos mennesker (44, 45) indikerer at adenosinreseptorer, enzymet PKC og K_{ATP}-kanaler er involvert.

Terapeutisk vil det være ønskelig å kunne induisere prekondisjonering ved truende infarkt. Prekondisjonering kan også være aktuelt i kombinasjon med elektive revaskulariseringsprosedyrer som PTCA og koronarkirurgi. En gunstig effekt vil kunne utsette nekroseutvikling og forlenge tiden man har til rådighet ved teknisk vanskelige

prosedyrer. Dette er særlig aktuelt hos høyrisikopasienter og ved inadekvat tilførsel av kardioplegi. Prekondisjonering induisert ved iskemi har begrenset potensial, fordi det også vil redusere kontraktile funksjon (stunning) og initialt redusere cellens energilagre. Farmakologisk prekondisjonering har større potensial, men brukes ikke rutinemessig hos pasienter i dag. Det er flere årsaker til dette. Flere sentrale spørsmål er fortsatt uavklart, blant annet hvorvidt slik prekondisjonering kan beskytte mot reversibel postiskemisk dysfunksjon (stunning) hos mennesker, samt om effekten er additiv til kardioplegi og konvensjonell antianginøs medikamentell behandling (β -blokkere, glyseroltrinitrat, kalsiumantagonister). Noen kliniske studier har vist at adenosin gitt før koronar kirurgi kan være gunstig (46), men om denne effekten er additiv til kardioplegi er usikkert (47).

Det er heller ikke kjent om prekondisjonering påvirker arytmi frekvens hos mennesker. Eksperimentelle studier indikerer at effekten av prekondisjonering blir redusert ved høy alder, hjertesvikt og hyperkolesterolemi, men er bevart ved hypertensjon og tilstedeværelse av en koronarstenose. Ved peroral behandling av diabetes brukes ofte sulfonylurea, som blokkerer K_{ATP} -kanaler. Dette kan være uheldig fordi det kan redusere hjertets iskemitoleranse og motvirke effekten av prekondisjonering (48). Farmakologisk prekondisjonering er også forbundet med ytterligere utfordringer, idet aktuelle farmaka kan gi flere uønskede bivirkninger. Adenosin kan induere hypotensjon og bradyarytmi, PKC-aktivatorer har muligens en karsinogen effekt, og K_{ATP} -kanalåpnere kan øke faren for arytmier.

Konklusjon og perspektiver

Prekondisjonering er en adaptiv respons på potensielt skadelige stimuli og involverer aktivering av endogene forsvarsmekanismer. Den cellulære basis for adaptasjonen er ikke klarlagt i detalj. Mange plausible hypoteser foreligger, og sannsynligvis er flere mekanismer involvert samtidig. Prekondisjonering gir kun en forsinket utvikling av celledød, men har stort klinisk potensial i dag fordi det finnes gode teknikker for revaskularisering ved truende hjerteinfarkt. I tillegg behandles stadig sykere pasienter elektivt, og disse trenger optimal myokardproteksjon. Fremtidig terapeutisk utnyttelse av prekondisjonering er avhengig av en bedre forståelse av de cellulære mekanismer som er involvert. Om mulig vil identifisering av en endoeffektor for den beskyttende effekten føre til at mer spesifikke farmaka utvikles. Kanskje kan man oppnå å induere en vedvarende "prekondisjonert tilstand" i myokard hos høyrisikopasienter. Fremtidig utnyttelse av prekondisjonering vil også avhenge av resultater fra forskningsaktivitet knyttet til andre behandlingsformer. Blant annet representerer genterapeutisk hemming av aterosklerose, stimulering av angiogenese, regulering av gentranskripsjon og stimulering av myocyttoproliferasjon spennende alternativer.

Omarbeidet porøveforelesning for den medisinske doktorgrad, selvvalgt emne,
Universitetet i Oslo, 17.6. 1999

LITTERATUR

1. Jennings RB, Reimer KA. The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annu Rev Med* 1991; 42: 225 – 46.
2. Ross J jr. Myocardial perfusion-contraction matching. Implications for coronary heart disease and hibernation. *Circulation* 1991; 83: 1076 – 83.
3. Heusch G, Ferrari R, Hearse D, Ruigrok TJC, Schulz R. "Myocardial hibernation" – questions and controversies. *Cardiovasc Res* 1997; 36: 301 – 9.

4. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124 – 36.
5. Yellon DM, Baxter GF, Garcia-Dorado D, Heusch G, Sumeray MS. Ischaemic preconditioning: present position and future directions. *Cardiovasc Res* 1998; 37: 21 – 33.
6. Yellon DM, Baxter GF. A "second window of protection" or delayed preconditioning phenomenon: future horizons for myocardial protection? *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1023 – 34.
7. Virchow R. *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische Gewebelehre*. Berlin: Hirschwald, 1858: 122.
8. Hearse DJ. Myocardial ischemia: can we agree on a definition for the 21st century? *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1737 – 44.
9. Ganote C, Armstrong S. Ischemia and the myocyte cytoskeleton: review and speculation. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 1387 – 403.
10. Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, Fuji H, Oe H, Hori M et al. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res* 1993; 72: 1293 – 9.
11. Marber MS, Latchman DS, Walker JS, Yellon DM. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 1264 – 72.
12. Przyklenk K, Kloner RA. Preconditioning: a balanced perspective. *Br Heart J* 1995; 74: 575 – 7.
13. Piot CA, Padmanaban D, Ursell PC, Sievers RE, Wolfe CL. Ischemic preconditioning decreases apoptosis in rat hearts in vivo. *Circulation* 1997; 96: 1598 – 604.
14. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic "preconditioning" protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993; 87: 893 – 9.
15. Gho BCG, Schoemaker RG, van den Doel MA, Duncker DJ, Verdouw PD. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation* 1996; 94: 2193 – 200.
16. Birnbaum Y, Hale SL, Kloner RA. Ischemic preconditioning at a distance. Reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit. *Circulation* 1997; 96: 1641 – 6.
17. Kloner RA, Przyklenk K, Whittaker P, Hale S. Preconditioning stimuli and inadvertent preconditioning. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 743 – 7.
18. Ovize M, Kloner RA, Przyklenk K. Stretch preconditions canine myocardium. *Am J Physiol* 1994; 266: H137 – 46.
19. Locke M, Tanguay RM, Klabunde RE, Ianuzzo CD. Enhanced postischemic myocardial recovery following exercise induction of HSP 72. *Am J Physiol* 1995; 269: H320 – 5.
20. DiCarlo AL, Farrell JM, Litovitz TA. Myocardial protection conferred by electromagnetic fields. *Circulation* 1999; 99: 813 – 6.
21. Matsuyama K, Chiba Y, Ihaya A, Kimura T, Tanigawa N, Muraoka R. Effect of spinal cord preconditioning on paraplegia during cross-clamping of the thoracic aorta. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1315 – 20.
22. Pang CY, Neligan P, Xu H, He W, Zhong A, Hopper R et al. Role of ATP-sensitive K⁺-channels in ischemic preconditioning of skeletal muscle against infarction. *Am J Physiol* 1997; 273: H44 – 51.
23. Du ZY, Hicks M, Winlaw D, Spratt P, Macdonald P. Ischemic preconditioning enhances donor lung preservation in the rat. *J Heart Lung Transplant* 1996; 12: 1258 – 67.
24. Kume M, Yamamoto Y, Saad S, Gomi T, Kimoto S, Shimabukuro T et al. Ischemic preconditioning of the liver in rats: implications of heat shock protein induction to increase tolerance of ischemia-reperfusion injury. *J Lab Clin Med* 1996; 128: 251 – 8.
25. Goto M, Liu Y, Yang XM, Ardell JL, Cohen MV, Downey JM. Role of bradykinin in protection of ischemic preconditioning in rabbit hearts. *Circ Res* 1995; 77: 611 – 21.
26. Grund F, Sommerschild HT, Kirkeboen KA, Ilebakk A. Preconditioning with ischemia reduces both myocardial oxygen consumption and infarct size in a graded pattern. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 3067 – 79.
27. Murry CE, Richard VJ, Reimer KA, Jennings RB. Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ Res* 1990; 66: 913 – 31.
28. Jenkins DP, Pyglsley WP, Alkhulaifi AM, Kemp M, Hooper J, Yellon DM. Ischaemic preconditioning reduces troponin T release in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Heart* 1997; 77: 314 – 8.

29. Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM, Stanley AWH, Olsson RA, Downey JM. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A₁ adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 1991; 84: 350 – 6.
30. Downey JM, Cohen MV, Ytrehus K, Liu Y. Cellular mechanisms in ischemic preconditioning: the role of adenosine and protein kinase C. *Ann NY Acad Sci* 1994; 723: 82 – 98.
31. Vahlhaus C, Schulz R, Post H, Rose J, Heusch G. Prevention of ischemic preconditioning only by combined inhibition of protein kinase C and protein tyrosin kinase in pigs. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 197 – 209.
32. Weinbrenner C, Liu G-S, Cohen MV, Downey JM. Phosphorylation of tyrosine 182 of p38 mitogen-activated protein kinase correlates with the protection of preconditioning in the rabbit heart. *J Mol Cell* 1997; 29: 2383 – 91.
33. Baines CP, Liu GS, Birincioglu M, Critz SD, Cohen MV, Downey JM. Ischemic preconditioning depends on interaction between mitochondrial K_{ATP} channels and actin cytoskeleton. *Am J Physiol* 1999; 276: H1361 – 8.
34. Das DK, Maulik N, Moraru II. Gene expression in acute myocardial stress. Induction by hypoxia, ischemia, reperfusion, hyperthermia and oxidative stress. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 181 – 93.
35. Heads RJ, Yellon DM. Do heat shock proteins play a role in myocardial preconditioning? I: Knowlton AA, red. Heat shock proteins and the cardiovascular system. Norwell, MA: Kluwer Academic Publishers, 1997: 44 – 69.
36. Xuan Y-T, Tang X-L, Banerjee S, Takano H, Li RCX, Han H et al. Nuclear factor- κ B plays an essential role in the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Circ Res* 1999; 84: 1095 – 109.
37. Ilebakk A, Grund F. Induksjon av økt skadetoleranse – et nytt behandlingsprinsipp? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 2333 – 4.
38. Tomai F, Crea F, Danesi A, Perino M, Gaspardone A, Ghini AS et al. Mechanisms of the warm-up phenomenon. *Eur Heart J* 1996; 17: 1022 – 7.
39. Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, Davis VC, Junio L, Matthews RV et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? *Circulation* 1995; 91: 37 – 47.
40. Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, Hirshfeld JW jr., Herrmann HC, Laskey WK. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation* 1990; 82: 2044 – 51.
41. Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993; 342: 276 – 7.
42. Speechly-Dick ME, Grover GJ, Yellon DM. Does ischemic preconditioning in the human involve protein kinase C and the ATP-dependent K⁺ channel? Studies of contractile function after simulated ischemia in an atrial in vitro model. *Circ Res* 1995; 77: 1030 – 5.
43. Ikonomidis JS, Shirai T, Weisel RD, Derylo B, Rao V, Whiteside CI et al. Preconditioning cultured human pediatric myocytes requires adenosine and protein kinase C. *Am J Physiol* 1997; 272: H1220 – 30.
44. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, Versaci F, De Paulis R, Polisca P et al. Effect of A₁ adenosine receptor blockade by bamiphylline on ischaemic preconditioning during coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1996; 17: 846 – 53.
45. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, Versaci F, De Paulis R, de Peppo AP et al. Ischemia preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K⁺ channel blocker. *Circulation* 1994; 90: 700 – 5.
46. Lee HT, LaFaro RJ, Reed GE. Pretreatment of human myocardium with adenosine during open heart surgery. *J Card Surg* 1995; 10: 665 – 76.
47. Cohen G, Feder-Elituv R, Iazetta J, Bunting P, Mallidi H, Bozinovski J et al. Phase 2 studies of adenosine cardioplegia. *Circulation* 1998; 98: 11225 – 33.
48. Engler RL, Yellon DM. Sulfonylurea K_{ATP} blockade in type II diabetes and preconditioning in cardiovascular disease. Time for reconsideration. *Circulation* 1996; 94: 2297 – 301.

Publisert: 10. november 2000. *Tidsskr Nor Lægeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 7. desember 2023.