
Myokardfibrose

OVERSIKTSARTIKKEL

TORVALD ESPELAND

torvald.espeland@ntnu.no

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

og

Klinikk for hjertemedisin

St. Olavs hospital

Han har bidratt med idé til artikkelen, utforming/design, datainnsamling, analyse av data, tolking av data, litteratursøk, utarbeiding/revisjon av selve manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Torvald Espeland er stipendiat, spesialist i indremedisin og lege i spesialisering i hjertesykdommer.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

IDA GJERVOLD LUNDE

Institutt for eksperimentell medisinsk forskning

Oslo universitetssykehus og Universitetet i Oslo

Hun har bidratt med datainnsamling, analyse av data, tolking av data, utarbeiding/revisjon av selve manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Ida Gjervold Lunde er M.Sc., ph.d., molekylærbiolog og forskningsgruppelider.

Hun er Fellow of European Society of Cardiology (FESC) og sitter i ESCs komite for translasjonell forskning.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BRAGE H. AMUNDSEN

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

og

Klinikk for hjertemedisin

St. Olavs hospital

Han har bidratt med utforming/design, datainnsamling, analyse av data, tolking av data, utarbeiding/revisjon av selve manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Brage H. Amundsen er førsteamanuensis og lege i spesialisering i hjertesykdommer.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LARS GULLESTAD

Kardiologisk avdeling

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Han har bidratt med analyse av data, tolking av data, utarbeiding/revisjon av selve manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Lars Gullestad er professor, spesialist i indremedisin og hjertesykdommer og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SVEND AAKHUS

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

og

Klinikk for hjertemedisin

St. Olavs hospital

Han har bidratt med idé til artikkelen, utforming/design, datainnsamling, analyse av data, tolking av data, utarbeiding/revisjon av selve manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Svend Aakhus er professor, spesialist i indremedisin og hjertesykdommer og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BAKGRUNN

Myokardfibrose oppstår sekundært til kardial belastning eller skade. I denne oversiktsartikkelen presenteres sentrale aspekter ved myokardfibrose.

KUNNSKAPSGRUNNLAG

Vi foretok 2 søk i PubMed som til sammen ga 417 treff. Artiklenes relevans ble vurdert på grunnlag av tittel, sammendrag og eventuell fulltekst. 44 sentrale artikler ble inkludert.

RESULTATER

Myokardfibrose klassifiseres som interstitiell fibrose og erstatningsfibrose. Fibrose kan forårsake ugunstige endringer i hjertets elektriske og mekaniske funksjon, og forverrer prognosen ved mange hjertesykdommer. Bildediagnostikk og forskning på biomarkører har forbedret mulighetene for å påvise fibrose. Det ultimate målet er å utvikle medikamenter som kan bremse eller reversere myokardfibrose.

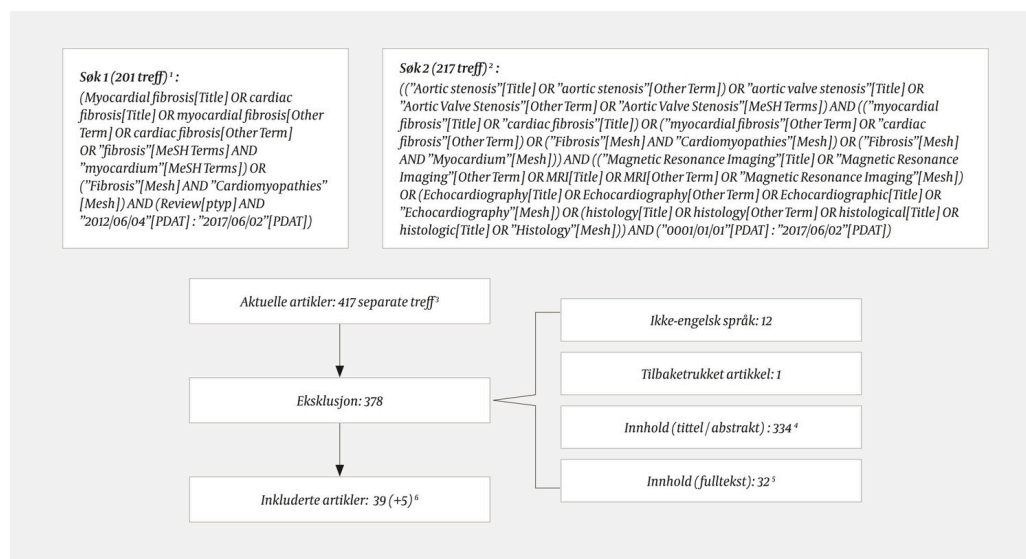
FORTOLKNING

Moderne diagnostikk har forbedret mulighetene for å påvise myokardfibrose og økt forståelsen av fibrosens betydning ved hjertesykdommer. Utvikling av medikamenter som hemmer fibroseutviklingen, vil kunne få stor betydning for moderne hjertemedisin.

Myokardfibrose oppstår når hjertets fibroblaster produserer kollagenøst arrvev. Denne prosessen kan primært være reparerende, men får – over tid – ofte negative konsekvenser for pasienten i form av funksjonssvekkelse, sykелighet og dødelighet. Hjerte- og karsykdommer er fortsatt den dominerende dødsårsaken i den vestlige verden (1), og myokardfibrose oppstår i forløpet av mange hjertesykdommer. I denne oversiktsartikkelen presenteres først patofysiologi, klassifikasjon og metoder for påvisning av myokardfibrose. Deretter beskrives noen tilstander hvor myokardfibrose kan påvises, med særlig fokus på aortastenose. Avslutningsvis nevnes fremtidsmuligheter, med fokus på diagnostikk og terapi.

Kunnskapsgrunnlag

Artikkelen er basert på to supplerende litteratursøk foretatt i PubMed 2.6.2017. Først søkte vi etter oversiktsartikler fra de siste fem årene der begrepet «myocardial fibrosis» eller «cardiac fibrosis» ble benyttet i tittel, MeSH-terms (Medical Subject Headings) eller som *other term* (forfatters merking av artikkel). I det andre søket flettet vi sammen søk på «aortic stenosis», «myocardial fibrosis» og påvisningsmetoder (hjerte-MR, ekkokardiografi eller histologi, med synonymer). Uten tidsavgrensning søkte vi etter begrepene i tittel, MeSH eller *other term*. Søkedetaljene med antall treff, ekskluderte og inkluderte artikler er illustrert i figur 1. Av 417 treff ekskluderte førsteforfatter 378 basert på innhold. 5 artikler ble tatt med i tillegg. Til sammen ble 44 artikler inkludert, og alle disse ble lest i fulltekst.

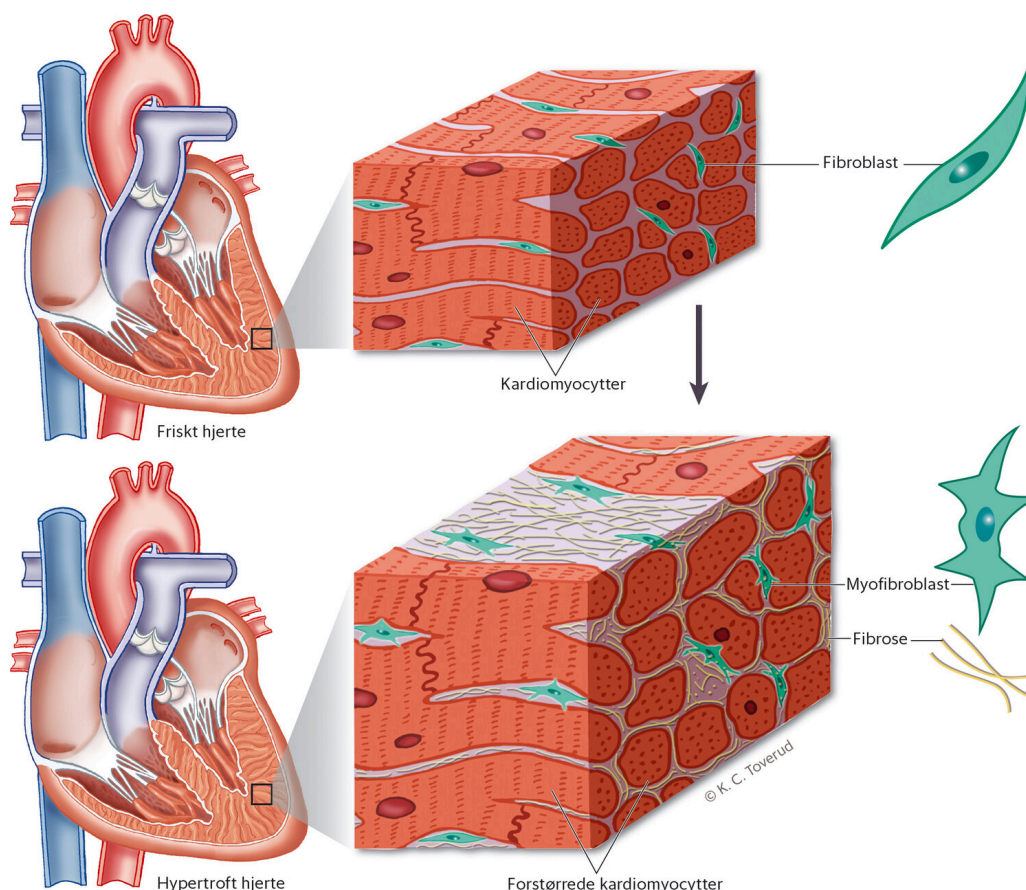


Figur 1 Figuren beskriver søkestrategien med eksklusjon og inklusjon av artikler. 1 I søk 1 søkte vi etter oversiktsartikler fra de siste fem år der begrepet myokardfibrose ble benyttet og var sentralt. 2 I søk 2 søkte vi uten begrensninger med hensyn til tid og artikkeltype eller type studie. Vi søkte etter artikler som omhandlet aortastenose og myokardfibrose og én eller flere

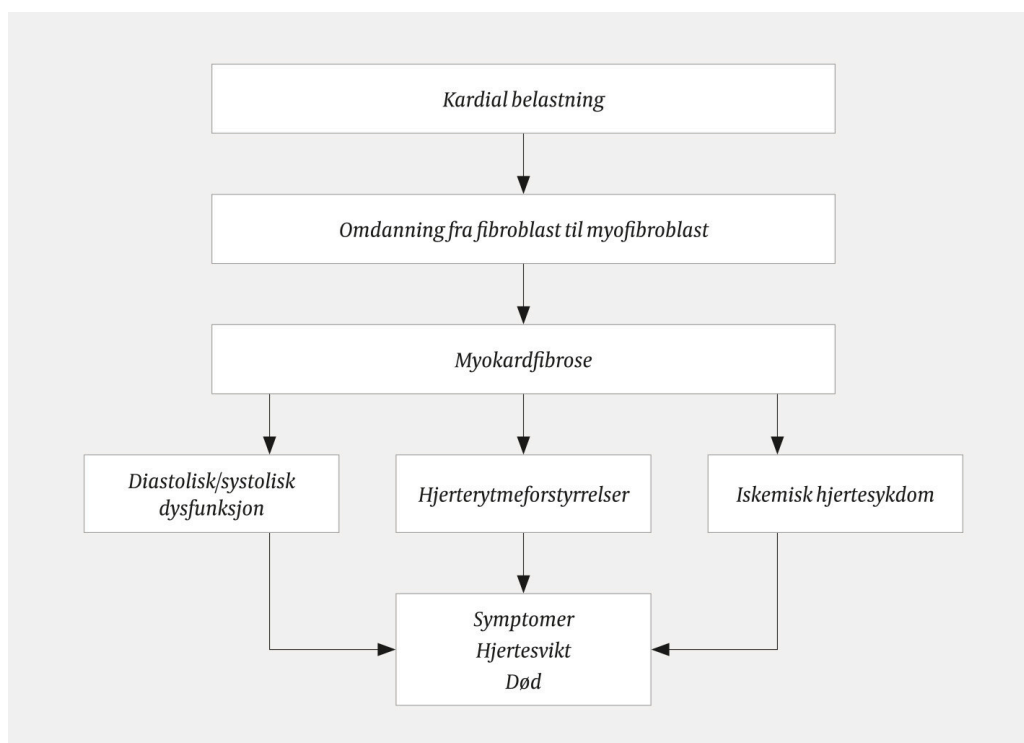
påvisningsmetoder (MR, ekkokardiografi eller histologi). 3 Ett treff var felles for begge søkene. 4 Eksklusjon basert på innhold (tittel eller abstrakt) indikerer at artikkelen har et for fokusert/perifert innhold og at andre tema enn klassifikasjon, patofysiologi, påvisningsmetoder og sentrale tilstander belyses. Til en viss grad avveining mot lignende artikler. 5 Eksklusjon basert på innhold (fulltekst) indikerer snevert fokus og at det har vært en viss avveining mot øvrige artikler som ble funnet. Noen artikler har blitt fjernet av plasshensyn. 6 Vi tok med 5 artikler utenom litteratursøket. Referanse 1 og 35 omhandler ikke fibrose. Referanse 13, 29 og 44 ble funnet i referanselistene til artikler som ble identifisert gjennom søket.

Patofysiologi og klassifikasjon

Ved kardial skade og belastning vil ulike substanser bidra til at fibroblaster aktiveres til å bli myofibroblaster [\(2–7\)](#) ([figur 2](#)) [\(8\)](#). Myofibroblastene øker produksjonen av proteiner som avsettes i den ekstracellulære matriks [\(2–5\)](#). Kollagen I, som utgjør ca. 80 % av kollagenmengden i myokard, gjør myokard stivere og øker mest ved myokardfibrose [\(7, 9, 10\)](#). Kryssbindinger gjør kollagenmatriksen stivere og vanskeligere å bryte ned med proteinaser [\(2, 3, 5, 11\)](#). Fibrose oppstår ved netto kollagenproduksjon. Fibrosen begrenser tilførselen av oksygen og næring til myokard [\(2, 3\)](#). Myokardfibrose forårsaker elektriske og strukturelle endringer som disponerer for arytmier, hjertesvikt og iskemi [\(12\)](#). [Figur 3](#) oppsummerer patofysiologien og konsekvensene av myokardfibrose.



Figur 2 Fibroblaster er lokalisert mellom kardiomyocytter der de sikrer korrekt mengde og komposisjon av ekstracellulær matriks i det friske hjertet. Trykkoverbelastning over tid gir kardial remodellering med hypertrofi og fibrose. Fibrose reduserer hjertets funksjon og oppstår når fibroblaster i hjertet aktiveres og omdannes til myofibroblaster som øker produksjonen av ekstracellulær matriks. (Figuren er basert på figur 1 i Herum et al. [\(8\)](#).)



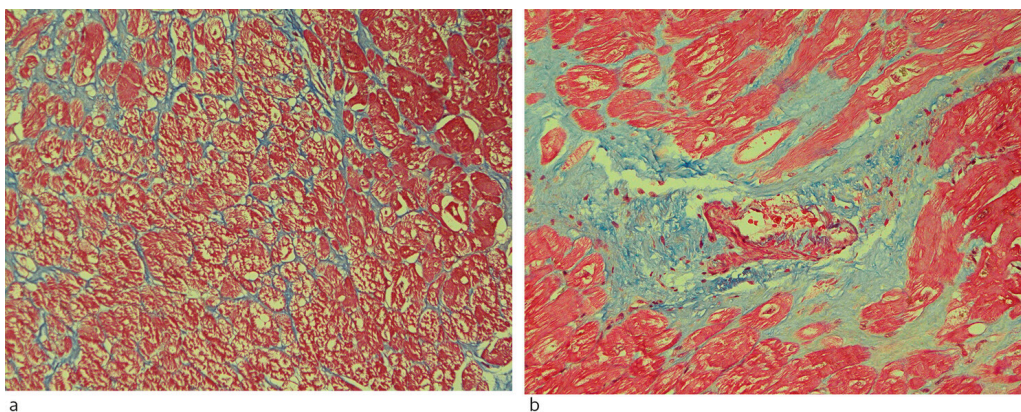
Figur 3 Myokardfibrose – patofysiologi og konsekvenser (utforming basert på artikkeltekst).

Fibrose klassifiseres etter årsak og patoanatomi (3, 13). Interstitiell (diffus) fibrose kjennetegnes av diffus kollagenutbredelse ekstracellulært uten kardiomyocyttød (8), og man tror den er reversibel ved tidlig målrettet behandling (3, 7, 14). Diffus fibrose ses hos eldre samt ved hjertesykdommer som aortastenose, kardiomyopati og kransåresykdom uten infarkt (7, 15). Erstatningsfibrose (arrfibrose) er lokal og oppstår etter kardiomyocyttød, for eksempel etter hjerteinfarkt. Erstatningsfibrose anses som irreversibel og forebygger hjertemuskulruptur etter hjerteinfarkt (2–4), (4, 10, 13, 14, 16), men kan også oppstå i forløpet av andre sykdommer (3, 5, 7, 14, 16).

Påvisning av myokardfibrose

Biologisk materiale

Biomarkører for fibrose kan måles i hjertebiopsier og blodprøver. Hjertebiopsier innhentes fra eksplanterte hjerter samt under myektomi, åpen hjertekirurgi eller kateterbasert endokardbiopsi. Ved hjertebiopsi og bruk av egnede fargemetoder er histologisk analyse av kollagen volumfraksjon regnet som gullstandard for fibrosepåvisning (7, 10, 17). Total kollagenmengde kan kvantiteres, og fibrosens kvalitet (intrastitiell eller erstatningsfibrose) og utbredelse kan beskrives (figur 4). Begrensninger knyttes til mulig ikke-representativ biopsi, kun lokal vurdering, begrenset vevsmengde og prosedyrerelatert risiko (15), (17–19). Moderne molekylærbiologiske metoder kan også benyttes, men bør valideres mot histologi før klinisk bruk (18).



Figur 4 Myokardbiopsier fra pasienter med hypertrofisk kardiomyopati. Masson trikrom farger bindevev blått og muskelfibre røde. Bildet til venstre (a) viser interstitiell fibrose der tynne bindevevsdrag omslutter tykke (hypertrofiske) muskelfibre. Bildet til høyre (b) viser erstatningsfibrose der muskelfibre har blitt erstattet med fibrøst vev. (Bildene er velvillig stilt til disposisjon av professor Helge Scott, Avdeling for patologi, Oslo universitetssykehus.)

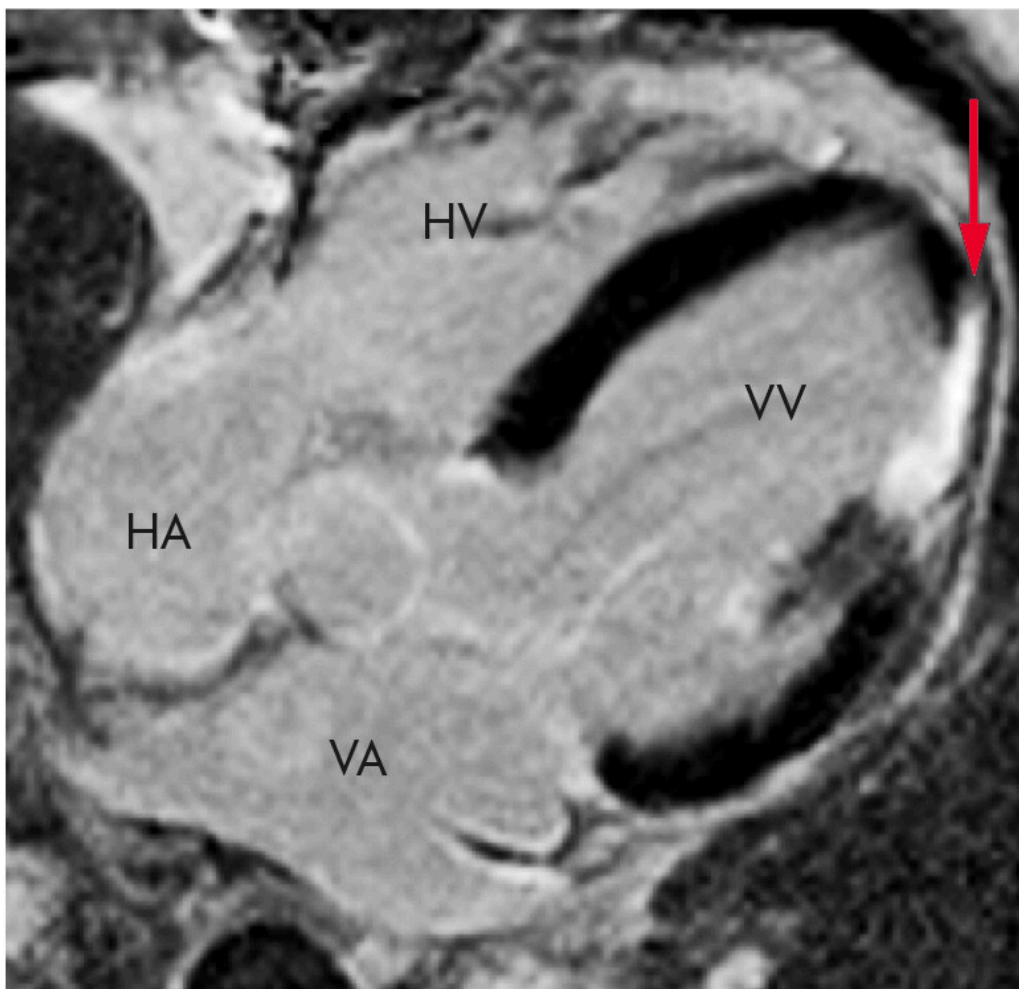
Blodbiomarkører gjenspeiler cellulære og molekylære endringer relatert til fibrotisk vevsmengde (9). C-terminale propeptider av kollagen I og N-terminale propeptider av kollagen III er tilstrekkelig validert (9), og det knyttes optimisme til fremtidig klinisk bruk. Galectin-3 stimulerer aktiveringen av myofibroblaster og utvikling av myokardfibrose (20), men plasmakonsentrasjonen av galectin-3 øker også ved nyresykdom og lever- og lungefibrose (11). Galectin-3-nivå er assosiert med mortalitet og forverret prognose ved hjertesvikt med redusert eller bevart ejeksjonsfraksjon (3, 11).

MR-undersøkelse av hjertet

Hjerte-MR er ikke-invasiv i fravær av kontrastinjeksjon og kartlegger hjertets vevssammensetning og funksjon (10).

T1-relaksometri utføres raskt uten injeksjon av kontrastmiddel, og kan derfor gjennomføres uavhengig av nyrefunksjon (10, 16, 21). Metoden gir informasjon om ødem, fibrose (forlenget T1-relaksasjonstid) og avleiringssykdommer (7, 10, 21), og benyttes klinisk og i forskning ved flere hjertemuskelsykdommer (16, 22).

Ved erstatningsfibrose kan man påvise kvalitative forskjeller i senopptak av gadoliniumholdige kontrastmidler (10, 18). Etter gjennomgått hjerteinfarkt ses økt senopptak forenlig med erstatningsfibrose (figur 5). Ved ikke-iskemiske hjertemuskelsykdommer vil senopptak være assosiert med økt hypertrofi og forverret prognose ved flere tilstander (23, 24). Det er viktig å være klar over at senopptaksmetoden er uegnet for fibrosevurdering ved diffus fibrose med homogent myokard (15, 25).



Figur 5 Hjerte-MR tatt etter injeksjon av gadoliniumbasert kontrast. Venstre ventrikkel viser økt signal (rød pil) tilsvarende anterolaterale deler av hjertet, forenlig med erstatningsfibrose. Pasienten hadde et hjerteinfarkt med en okkludert diagonalgren (utgående fra venstre kransåre). (VV = venstre ventrikkel, HV = høyre ventrikkel, VA = venstre atrium, HA = høyre atrium.)

Hjertets ekstracellulære volum kan beregnes basert på T1-relaksometri etter gadoliniuminjeksjon. I fravær av ødem eller amyloidavleiring vil fibrose forklare økt ekstracellulært volum ([10](#), [26](#)). Metoden kan detektere mindre fibrosemengder og har vist bedre korrelasjon med histologisk interstitiell fibrose enn T1-relaksometri og konvensjonell vurdering av senopptak ([25](#)). En slik beregning av ekstracellulærvolumet gir stor prognostisk informasjon ([10](#), [21](#)). Ekstracellulært volum bedømt med MR fremstår mer myokardspesifikt enn blodbiomarkører, og kan benyttes til vurdering av intervensjonseffekt ([11](#)).

Fibrosebedømming med MR viser god korrelasjon mot histologi ([7](#)), ([10](#), [11](#), [15](#), [25](#)). Hjerte-MR kan betegnes som en mer praktisk gjennomførbar gullstandard for fibrosepåvisning ([11](#), [26](#)).

CT-undersøkelse av hjertet

Med CT kan arr og annen fibrose påvises svært nøyaktig, men av strålingshygieniske hensyn utføres det sjelden ([19](#)). Fibrosevurdering ved hjerte-CT har vist godt samsvar med hjerte-MR-metoder og histologi ([17](#)). Metoden vurderes ved kontraindikasjoner mot MR ([17](#)) og ved andre indikasjoner for hjerte-CT ([27](#)).

Ekkokardiografi

Diffus fibrose endrer bølgeforplantningen og refleksjonsegenskapene i myokard. Disse endringene kan bedømmes ved hjelp av ultralyd. Ekkokardiografi gir tilleggsinformasjon om hjertets struktur og funksjon, og slike parametere er evaluert opp mot MR og histopatologi med hensyn til fibrose (6, 16). Ekkokardiografi er billig og lett tilgjengelig, men vurderingen avhenger av bildekvalitet og operatørerfaring (16, 18).

Tabell 1 oppsummerer de diagnostiske metodenes styrker og svakheter i påvisning av myokardfibrose.

Tabell 1

Fordeler og ulemper ved ulike metoder for å påvise myokardfibrose. Skåring av egnethet eller grad av parameter: I stor (+++), moderat (++) , beskjeden (+) eller ingen grad (-). Metodene er veid mot hverandre, basert på forfatterens vurdering.

	Histologi	Blodprøver	MR	CT	Ekkokardiografi
Direkte fibrosepåvisning ¹	+++	-	++(+)	+	+
Vurdering av hjertets funksjon	-	-	+++ ²	++	+++ ²
Ressurskrevende (tid/kostnader)	+++	-	++	+	+
Tilgjengelighet	-	+++	+	++	++
Komplikasjonsrisiko	+(+) ³	(+)	+	+	-
Stråling	- ³	-	-	+++	-
Krever mye opplæring	+++	+	++(+)	++	+++

¹Histologi er gullstandard, mens MR oppfattes som noninvasiv gullstandard. De andre metodene skåres etter validering mot gullstandard.

²Omtrent likeverdige som gullstandard for vurdering av hjertets funksjon i forhold til fibrosens konsekvenser.

³Forutsatt vevsprøvetaking under åpen hjertekirurgi.

Myokardfibrose ved ulike sykdomstilstander

Myokardfibrose er assosiert med økt myokardstivhet, kardiomyocyttød, arytmier, plutselig hjertedød og ugunstig prognose (2, 3, 17, 18, 23, 28), og er sentral i remodelleringsprosessen som leder til hjertesvikt (10, 17, 26). Kransårsykdom, aortastenose og hypertensjon utgjør de hyppigste årsakene til myokardfibrose (13).

Aortastenose og hypertensjon gir trykkoverbelastning av venstre ventrikkel. Påfølgende økt veggstress induserer hypertrofi og interstitiell fibrose (2–4). Kronisk trykkoverbelastning kan forårsake kardiomyocyttød og erstatningsfibrose (22, 29).

Aortastenose

Ved aortastenose kan histologisk fibrose (interstitiell og erstatningsfibrose) utgjøre opp mot 30 % av vevsvolumet (14). Både interstitiell fibrose og erstatningsfibrose kan finnes hos samme individ. MR-studier viser at interstitiell fibrose dominerer tidlig i forløpet, mens erstatningsfibrose kan ses hos opptil 60 % av pasientene (14, 19). Fibrose oppstår oftest subendokardialt og i midtveggen, med størst utbredelse i basale septum av venstre ventrikkel (10, 28, 30). Lokal veggbelastning og økt veggtykkelse (med iskemirisiko) kan forklare dette.

Ved aortastenose er fibroseomfanget assosiert med symptomintensitet, redusert hjertefunksjon og fysisk kapasitet samt økt dødelighet (10, 22, 23, 28)(28–32). Omfattende erstatningsfibrose før klaffekirurgi predikerer ugunstig postoperativt resultat (23), (29–31), (33). Kirurgisk behandling av alvorlig aortastenose anbefales ved symptomer, nedsatt ejeksjonsfraksjon eller samtidig med annen hjertekirurgi (34). Preoperativ vurdering har imidlertid sine utfordringer (27). Klaffekirurgi bør vurderes før irreversibel fibrose eller funksjonsnedsettelse oppstår, da tidlig klaffekirurgi kan bedre prognosen hos asymptomatiske pasienter med bevart ejeksjonsfraksjon (23, 29). Bildediagnostikk, blodbiomarkører og risikokalkulatorer kan i fremtiden bidra til optimalisering av pasientseleksjon og tidspunkt for klaffekirurgi (31, 33).

Hypertensjon

Ved hypertensiv hjertesykdom vil interstitiell fibrose være prognostisk ugunstig og bidra til kardial dysfunksjon, kransåresykdom og arytmier (35). Hjerter-MR kan predikere fremtidig dekompensasjon (10). Fibroseomfanget er begrenset ved isolert hypertensjon, men øker ved samtidig hypertrofi (36) eller kronisk nyresykdom (16). Hypertensive pasienter kan benytte hemmere av renin-angiotensin-aldosteron-systemet som har antifibrotiske egenskaper (36). Blodtrykksreduksjon kan gi tilbakegang av interstitiell fibrose.

Hypertrofisk kardiomyopati

Hypertrofisk kardiomyopati er en genetisk sykdom som kan gi omfattende myokardfibrose (37) (figur 4). Fibrose og ledsagende funksjonssvekkelse er ofte størst i basale septum (38). Høyt senopptak av kontrastmiddel ved MR er assosiert med økt risiko for plutselig hjertedød. (39). Interstitiell fibrose er sterkere assosiert med arytmier enn erstatningsfibrose (37).

Kardial amyloidose

Kardial amyloidose, som også betegnes som infiltrerende interstitiell fibrose (7, 16), innebærer amyloidavleiring i myokard. Tilstanden oppstår, i motsetning til tradisjonell myokardfibrose, uavhengig av kardial belastning (11). Ved kardial amyloidose kan EKG og bildeundersøkelser gi funn som ligner myokardfibrose (hhv. lav spenning og hypertrofi- og fibrosefunn). Ulike biomarkører og MR kan skille tilstandene. Kardial amyloidose forårsaker alvorlig hjertesvikt med dårlig prognose (26).

Iskemisk hjertesykdom og dilatert kardiomyopati

Ikke-iskemisk dilatert kardiomyopati og iskemisk hjertesykdom er de to hyppigste årsakene til hjertesvikt og hjertetransplantasjon. Økt mengde erstatningsfibrose, påvist ved MR, knyttes til dårlig prognose og alvorlige arytmier (7). Fibrose ved dilatert kardiomyopati er som oftest lokalisert i midtveggen med flekkvis eller diffus fordeling (7). Iskemisk erstatningsfibrose er lokalisert transmuralt eller subendokardielt med regional utbredelse tilsvarende kransårenes anatomi, og kan påvises ved MR (7). Etter transmural hjerteinfarkt kan myokard fremstå stillestående, fortynnet og med økt ekkogenisitet ved ekkokardiografi.

Atrieflimmer

Ved atrieflimmer ses økt mengde atriefibrose. Alvorlig atriefibrose er assosiert med hyppigere anfall med atrieflimmer, embolisk hjerneinfarkt og dårligere effekt av antiarytmika og radiofrekvensablasjon (6, 40, 41). Atriefibrose kan til en viss grad påvises med ekkokardiografi og MR, der kun MR er validert mot histologi (40, 41).

Andre tilstander

Fibrose er prognostisk ugunstig ved aortainsuffisiens. En studie fant at fibroseutbredelse ved alvorlig aortainsuffisiens ligner på fibrosen ved alvorlig aortastenose (31).

Myokardfibrose ses ved alvorlig nyresvikt, særlig blant pasienter under behandling med hemodialyse. Nyretransplanterte har mindre myokardfibrose enn pasienter som mottar hemodialyse, og tilbakegang av myokardfibrose har blitt observert etter transplantasjon (16).

Diabetisk kardiomyopati kjennetegnes ved tidlig utvikling av diastolisk dysfunksjon, hypertrofi og diffus fibrose (42). Diabetikere har høyere ekstracellulært volum bedømt ved MR med senopptak og forhøyet risiko for død eller hospitalisering ved hjertesvikt (26).

Fysiologisk hypertrofi ved trening og svangerskap er reversibel og forårsaker normalt ikke fibrose (3). Fibrose kan dog ses hos eldre atleter. Ved myokardfibrose hos unge atleter bør underliggende kardiomyopati vurderes (43).

Fremtid og terapeutiske muligheter

Det pågår intens forskning for å finne medikamenter som reverserer eller bremser utviklingen av myokardfibrose, ettersom disse antas å kunne revolusjonere behandlingen av hjertesvikt (2, 4, 11). To hovedstrategier for fibrosereduksjon er hemming av profibrotiske eller stimulering av antifibrotiske molekyler (5). Transformerende vekstfaktor- β (TGF- β) og galectin-3 er sentrale i utviklingen av myokardfibrose (2, 4, 20), og fibrose mediert av angiotensin II og aldosteron avhenger delvis av disse molekylene (7, 44). Hemming av transformerende vekstfaktor- β og galectin-3 har vist antifibrotisk effekt (2, 44). Hemmere av renin-angiotensin-aldosteron-systemet bremser fibroseutviklingen og kan delvis forklare medikamentenes effekt ved hjertesvikt og hypertensjon (2, 4, 5, 11).

Det er viktig med forebygging og effektiv behandling av etablert hjertesykdom etter retningslinjer for å begrense utvikling av fibrose (45).

Konklusjon

Moderne biomarkører og bildediagnostikk har bedret forståelsen av myokardfibrose og dens prognostiske betydning ved flere hjertesykdommer. Bedre metoder for påvisning, økt forståelse av sentrale molekulære signalveier samt potensiell antifibrotisk behandling er sentrale forskningsfokus (12). Vurdering av myokardfibrose vil sannsynligvis få større plass i diagnostikk, risikostratifisering og behandling av hjertesykdommer i fremtiden.

Takk til Katrine Aronsen ved Universitetsbiblioteket i Trondheim for bidrag i litteratursøket og stipendiat Erik Andreas Rye Berg ved NTNU for verdifulle innspill.

Hovedbudskap

Myokardfibrose defineres som økt mengde kollagenøst arrvev i hjertet

Myokardfibrose kan oppstå ved hjertesykdommer og ved ekstrakardiale sykdommer

Myokardfibrose er prognostisk ugunstig

Moderne diagnostikk gjør at man i større grad kan påvise myokardfibrose

LITTERATUR

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J 2016; 37: 3232 - 45. [PubMed][CrossRef]
2. Travers JG, Kamal FA, Robbins J et al. Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens. Circ Res 2016; 118: 1021 - 40. [PubMed][CrossRef]
3. Piek A, de Boer RA, Silljé HH. The fibrosis-cell death axis in heart failure. Heart Fail Rev 2016; 21: 199 - 211. [PubMed][CrossRef]
4. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. Cell Mol Life Sci 2014; 71: 549 - 74. [PubMed][CrossRef]
5. Talman V, Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration. Cell Tissue Res 2016; 365: 563 - 81. [PubMed][CrossRef]
6. Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V et al. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications. J Am Coll Cardiol 2015; 66: 943 - 59. [PubMed][CrossRef]
7. Barison A, Grigoratos C, Todiere G et al. Myocardial interstitial remodelling in non-ischaemic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance. Heart Fail Rev 2015; 20: 731 - 49. [PubMed][CrossRef]

8. Herum KM, Lunde IG, McCulloch AD et al. The soft- and hard-heartedness of cardiac fibroblasts: mechanotransduction signaling pathways in fibrosis of the heart. *J Clin Med* 2017; 6: E53. [PubMed][CrossRef]
9. López B, González A, Ravassa S et al. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis: the need for a reappraisal. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2449 - 56. [PubMed][CrossRef]
10. Everett RJ, Stirrat CG, Semple SI et al. Assessment of myocardial fibrosis with T1 mapping MRI. *Clin Radiol* 2016; 71: 768 - 78. [PubMed][CrossRef]
11. Schelbert EB, Fonarow GC, Bonow RO et al. Therapeutic targets in heart failure: refocusing on the myocardial interstitium. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2188 - 98. [PubMed][CrossRef]
12. Heymans S, González A, Pizard A et al. Searching for new mechanisms of myocardial fibrosis with diagnostic and/or therapeutic potential. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 764 - 71. [PubMed][CrossRef]
13. Zeisberg M, Kalluri R. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 1. Common and organ-specific mechanisms associated with tissue fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013; 304: C216 - 25. [PubMed][CrossRef]
14. Chin CW, Vassiliou V, Jenkins WS et al. Markers of left ventricular decompensation in aortic stenosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014; 12: 901 - 12. [PubMed][CrossRef]
15. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT et al. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation* 2010; 122: 138 - 44. [PubMed][CrossRef]
16. Graham-Brown MP, Patel AS, Stensel DJ et al. Imaging of myocardial fibrosis in patients with end-stage renal disease: current limitations and future possibilities. *BioMed Res Int* 2017; 2017: 5453606. [PubMed][CrossRef]
17. Pattanayak P, Bleumke DA. Tissue characterization of the myocardium: state of the art characterization by magnetic resonance and computed tomography imaging. *Radiol Clin North Am* 2015; 53: 413 - 23. [PubMed][CrossRef]
18. Sado DM, Flett AS, Moon JC. Novel imaging techniques for diffuse myocardial fibrosis. *Future Cardiol* 2011; 7: 643 - 50. [PubMed][CrossRef]
19. Badiani S, van Zalen J, Treibel TA et al. Aortic stenosis, a left ventricular disease: insights from advanced imaging. *Curr Cardiol Rep* 2016; 18: 80. [PubMed][CrossRef]
20. Hundae A, McCullough PA. Cardiac and renal fibrosis in chronic cardiorenal syndromes. *Nephron Clin Pract* 2014; 127: 106 - 12. [PubMed][CrossRef]
21. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of

Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 92. [PubMed][CrossRef]

22. Chin CWL, Everett RJ, Kwiecinski J et al. Myocardial fibrosis and cardiac decompensation in aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 1320 - 33. [PubMed][CrossRef]

23. Quarto C, Dweck MR, Murigu T et al. Late gadolinium enhancement as a potential marker of increased perioperative risk in aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15: 45 - 50. [PubMed][CrossRef]

24. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 284 - 91. [PubMed][CrossRef]

25. de Meester de Ravenstein C, Bouzin C, Lazam S et al. Histological Validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis by myocardial extravascular volume fraction from Modified Look-Locker imaging (MOLLI) T1 mapping at 3 T. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17: 48. [PubMed][CrossRef]

26. Bulluck H, Maestrini V, Rosmini S et al. Myocardial T1 mapping. *Circ J* 2015; 79: 487 - 94. [PubMed][CrossRef]

27. Chin CW, Pawade TA, Newby DE et al. Risk stratification in patients with aortic stenosis using novel imaging approaches. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8: e003421. [PubMed][CrossRef]

28. Dweck MR, Joshi S, Murigu T et al. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1271 - 9. [PubMed][CrossRef]

29. Milano AD, Faggian G, Dodonov M et al. Prognostic value of myocardial fibrosis in patients with severe aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 830 - 7. [PubMed][CrossRef]

30. Weidemann F, Herrmann S, Störk S et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* 2009; 120: 577 - 84. [PubMed][CrossRef]

31. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 278 - 87. [PubMed][CrossRef]

32. Flett AS, Sado DM, Quarta G et al. Diffuse myocardial fibrosis in severe aortic stenosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13: 819 - 26. [PubMed][CrossRef]

33. Chin CW, Messika-Zeitoun D, Shah AS et al. A clinical risk score of myocardial fibrosis predicts adverse outcomes in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2016; 37: 713 - 23. [PubMed][CrossRef]

34. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38: 2739 - 91. [PubMed] [CrossRef]
35. Moreno MU, Eiros R, Gavira JJ et al. The hypertensive myocardium: from microscopic lesions to clinical complications and outcomes. *Med Clin North Am* 2017; 101: 43 - 52. [PubMed][CrossRef]
36. Treibel TA, Zemrak F, Sado DM et al. Extracellular volume quantification in isolated hypertension - changes at the detectable limits? *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17: 74. [PubMed][CrossRef]
37. Almaas VM, Haugaa KH, Strøm EH et al. Increased amount of interstitial fibrosis predicts ventricular arrhythmias, and is associated with reduced myocardial septal function in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* 2013; 15: 1319 - 27. [PubMed][CrossRef]
38. Doesch C, Sperb A, Sudarski S et al. Mitral annular plane systolic excursion is an easy tool for fibrosis detection by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Cardiovasc Dis* 2015; 108: 356 - 66. [PubMed][CrossRef]
39. Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Palla M et al. Myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance and cardiac outcomes in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *Heart* 2015; 101: 1406 - 11. [PubMed][CrossRef]
40. Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2239 - 51. [PubMed][CrossRef]
41. Akoum N, Marrouche N. Assessment and impact of cardiac fibrosis on atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep* 2014; 16: 518. [PubMed][CrossRef]
42. Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacol Ther* 2014; 142: 375 - 415. [PubMed][CrossRef]
43. Waterhouse DF, Ismail TF, Prasad SK et al. Imaging focal and interstitial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance in athletes with left ventricular hypertrophy: implications for sporting participation. *Br J Sports Med* 2012; 46 (suppl 1): i69 - 77. [PubMed][CrossRef]
44. Calvier L, Miana M, Reboul P et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 67 - 75. [PubMed] [CrossRef]
45. Broberg CS, Burchill LJ. Myocardial factor revisited: The importance of myocardial fibrosis in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2015; 189: 204 - 10. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 12. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.17.1027

Mottatt 20.11.2017, første revisjon innsendt 19.3.2018, godkjent 5.6.2018.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 17. juli 2026.