

Er endret regulering av Na^+ årsak til svekket kontraktilitet i myokard ved hjertesvikt?

Sammendrag

Bakgrunn. Hjertets kontraktilitet er i stor grad regulert gjennom endringer i den intracellulære konsentrasjonen av Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_i$). Intracellulær $[\text{Ca}^{2+}]_i$ er blant annet styrt av $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ionebytteren i sarkolemma, som bytter Ca^{2+} mot Na^+ . $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ionebytteren er hovedsakelig styrt av intracellulær Na^+ -konsentrasjon ($[\text{Na}^+]_i$). Dette betyr at $[\text{Na}^+]_i$ påvirker hjertets kontraktilitet. $[\text{Na}^+]_i$ reguleres av en rekke proteiner: Na^+/K^+ -ATPaser, Na^+ -kanaler og Na^+/H^+ -ionebyttere. Disse både styrer og styres av $[\text{Na}^+]_i$. Det er særlig Na^+/K^+ -ATPasen, og dens samspill med de andre proteinene, som bestemmer nivået av intracellulært Na^+ .

Materiale og metode. I denne oversiktsartikkelen omtales betydningen av et effektivt samspill mellom de aktuelle proteinene for kontroll av $[\text{Na}^+]_i$.

Resultater. Samlokaliserte proteiner «ser» samme $[\text{Na}^+]_i$. Dette er viktig siden $[\text{Na}^+]_i$ synes å være ulikt på forskjellige steder i cellen. Det er holdepunkter for at reguleringen av $[\text{Na}^+]_i$ er endret ved hjertesvikt. Flere av transportproteinene har endret aktivitet og ekspresjonsmønster, og dette kan være en del av forklaringen på redusert kontraktilitet ved hjertesvikt.

Fortolkning. En dypere forståelse av kontrollen av $[\text{Na}^+]_i$ kan gi grunnlag for ny terapi ved hjertesvikt.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Interessekonflikter: Ingen

Fredrik Swift

fredrik.swift@ioks.uio.no

Institutt for eksperimentell medisinsk forskning
Universitetet i Oslo

Ivar Sjaastad

Institutt for eksperimentell medisinsk forskning
Universitetet i Oslo

Hjertemedisinsk avdeling
Hjerte-Lungesenteret

Ole M. Sejersted

Institutt for eksperimentell medisinsk forskning
Universitetet i Oslo

Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Andelen pasienter som overlever et akutt hjerteinfarkt øker takket være nye og mer effektive behandlingsmetoder. Dette er én årsak til at antall hjertesviktspasienter er økende. Ved hjertesvikt klarer ikke hjertet å forsyne det metaboliserende vev i kroppen med nok oksygenert blod fordi hjertets kontraktilitet er svekket (1).

Kontraktilitet er et komplekst begrep, men forenklet er kontraktiliteten et mål på hvor raskt og i hvilken grad hjertet kontraherer. Ved hjertesvikt er kontraktiliteten redusert. Dette medfører redusert kontraksjonshastighet i myokard og derfor langsommere trykkutvikling i systolen (1). Hjertets kontraksjon utløses av den såkalte eksitasjonskontraksjonskoblingen, som er en samlebetegnelse for alle leddene i prosessen som kobler den elektriske aktiviteten (aksjonspotensialet) til cellens kontraksjon. Eksitasjonen, kontraksjonen og koblingen mellom dem er i stor grad kontrollert av ionestrømmer over cellemembranen. I denne artikkelen vil vi beskrive betydningen av ulike Na^+ -strømmer for eksitasjonskontraksjonskoblingen i normale og sviktende hjerter.

Ionenes rolle i kontraksjonen

I interstitiet er konsentrasjonen av Na^+ ($[\text{Na}^+]_o$) ca. 145 mmol/l, mens konsentrasjonen i cytosol ($[\text{Na}^+]_i$) er 5–15 mmol/l (2). Konsentrasjonsgradienten for Na^+ over cellemembranen er drivkraft for mange transportprosesser. I tillegg er cellen negativt ladet (membranpotensial), noe som også utgjør en drivkraft. Den kjemiske og den elektriske drivkraften, dvs. konsentrasjonsgradienten og membranpotensialet, danner til sammen en elektrokjemisk gradient (3). For Na^+ er begge rettet inn i cellen.

I den initiale fasen (fase 0) av aksjonspo-

tensialet (fig 1) strømmer Na^+ inn i cellen via Na^+ -kanaler, slik at cellen depolariserer (2). Denne Na^+ -strømmen (I_{Na}) er meget rask, og depolariserer alle cellene i ventriklene omtrent samtidig. Denne depolariseringsbølgen i myokard ses som QRS-komplekset i EKG. Depolariseringen gjør at spenningsstyrte L-type Ca^{2+} -kanaler åpner seg (fase 1) slik at Ca^{2+} strømmer inn i cytosol. Dette kalsiumet stimulerer og åpner ryanodinreseptorer, eller Ca^{2+} -frisettingskanaler, som er lokalisert i det sarkoplasmatiske retikulum. Det sarkoplasmatiske retikulum er cellens indre lager av Ca^{2+} , og Ca^{2+} strømmer fra det sarkoplasmatiske retikulum til cytosol gjennom ryanodinreseptorene. Prosessen kalles kalsiumindusert kalsiumfrigjøring (CICR, calcium induced calcium release) (2). Den totale innadrettede Ca^{2+} -strømmen gjennom L-type Ca^{2+} -kanaler ($I_{\text{Ca,L}}$) bidrar til å danne platåfasen (fase 2) i aksjonspotensialet, men strømmen er for liten til å kunne reflekteres i EKG (ST-intervallet).

Når konsentrasjonen av Ca^{2+} øker i cytosol, vil Ca^{2+} binde seg til proteiner i cellens kontraktile apparat, og cellen kontraherer (2). Etter at Ca^{2+} har utløst kontraksjonen, må det fjernes fra cytosol. Like mye Ca^{2+} som ble frisatt fra det sarkoplasmatiske retikulum, blir tatt opp igjen i denne organellen via en ionepumpe (SERCA2), et protein som bruker metabolsk energi i form av adenosintrifosfat (ATP). Den mengden Ca^{2+} som strømmet inn gjennom L-type Ca^{2+} -kanaler, må fjernes fra cellen før neste slag. Dette skjer ved hjelp av en $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ionebytter som er lokalisert i cellemembranen (2).

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ionebytteren utnytter både den kjemiske Na^+ -gradienten og den elektriske gradienten (membranpotensialet) som drivkraft, og bytter tre Na^+ mot ett Ca^{2+} over sarkolemma (4). Det er imidlertid bare ett Na^+



Hovedbudskap

- Pasienter med hjertesvikt har redusert kontraktilitet i myokard
- Kontraktilitet er et mål på hvor raskt og i hvilken grad hjertet kontraherer, og styres blant annet av ulike Na^+ -strømmer over cellemembranen
- Mekanismer som kontrollerer Na^+ -homøostasen i myokard er endret ved hjertesvikt

som utnytter den elektriske gradienten, fordi de to andre er nøytralisert av de to ladningene på Ca^{2+} som transporteres i motsatt retning. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ionebytteren kan fungere i begge retninger, men under relaksasjonen av cellen bytter den Ca^{2+} ut mot Na^+ inn (fase 3–4). Cytosol får altså tilført enda flere Na^+ i denne fasen. For å forhindre en opphopning av Na^+ i cytosol og nedbrytning av Na^+ -gradienten bruker cellen et annet transportprotein, Na^+/K^+ -ATPasen.

Na^+/K^+ -ATPasen spalter ett ATP-molekyl for å pumpe to K^+ inn i cellen og tre Na^+ ut av cellen (5). Transporten skjer altså mot både den elektriske gradienten og den kjemiske gradienten for Na^+ . Transporten av Na^+ er delvis elektrisk nøytralisert av K^+ , slik at det bare er ett Na^+ som har både elektrisk og kjemisk «oppoverbakke». I fase tre av aksjonspotensialet strømmer K^+ ut av cellen gjennom K^+ -kanaler for å repolarisere cellen, men disse kanalene vil ikke bli omtalt i denne artikkelen.

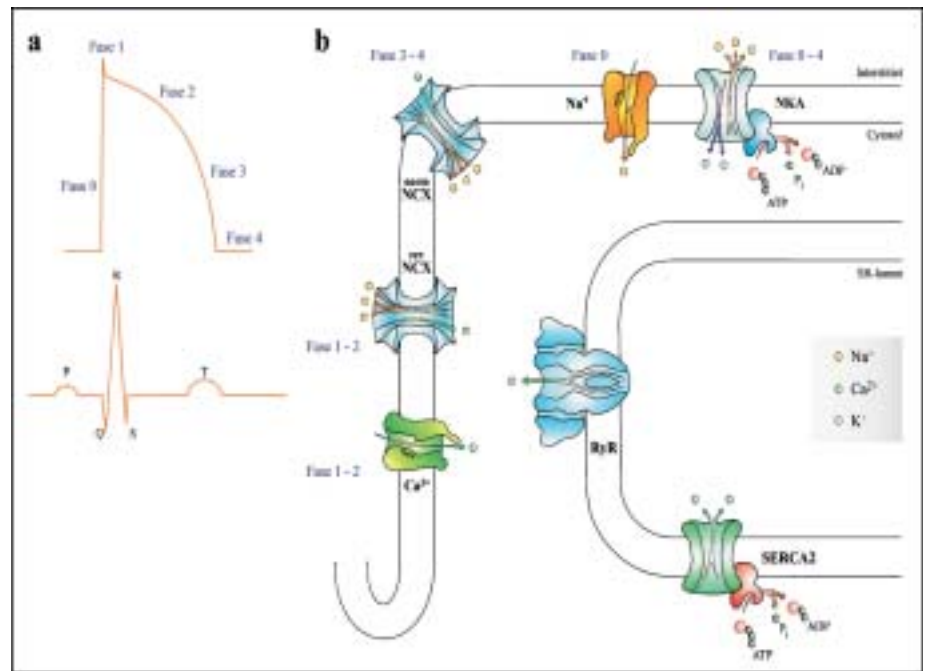
Bevegelse av ioner over cellemembranen kan føre til diffusjonsgradienter inne i cellen, blant annet fordi diffusjon av ioner inne i cellen er hindret av en rekke små organeller og av proteiner. Konsentrasjonen av ioner like under cellemembranen kan derfor være forskjellig fra konsentrasjonen i resten av cytosol i visse faser av aksjonspotensialet (6). Den dynamiske kontrollen av Na^+ og Ca^{2+} like under cellemembranen er derfor viktig å forstå for å kunne si noe om betydningen av Na^+ for cellens kontraktilitet. Ett viktig spørsmål er også om intracellulært Na^+ -nivå, eller cellens evne til å kontrollere Na^+ , er endret ved hjertesvikt. Hvilken betydning kan i så fall dette ha for hjertets kontraktile egenskaper?

Kontroll av intracellulært Na^+

Natrium slipper inn i cellen når den er i aktivitet: gjennom Na^+ -kanaler og $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ionebytteren i normal modus, og i tillegg gjennom en Na^+/H^+ -ionebytter som omtales senere. Na^+/K^+ -ATPasen transporterer Na^+ ut av cellen og holder $[\text{Na}^+]_i$ under kontroll. Endring av Na^+/K^+ -ATPasens egenskaper kan forstyrre kontrollen av $[\text{Na}^+]_i$, og dermed påvirke cellens kontraktilitet via $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ionebytteren. Er dette en årsak til dårlig kontraktilitet i det sviktende hjertet? Vi vil i det følgende kort si noe om de forskjellige membranproteinene som deltar i dette komplekse samspillet.

Na^+ -kanaler

En Na^+ -kanal (fig 2a) (7–9) danner en selektiv pore som kun lar Na^+ passere inn i cellen (3). Na^+ -kanalen er spenningsstyrt, det vil si at den styres av membranpotensialet. På denne måten kan kanalen åpnes og lukkes som funksjon av membranpotensialet. Når en depolariserende bølge sprer seg gjennom hjertet og åpner Na^+ -kanalene, vil Na^+ strømme inn i cellen og starte aksjonspotensialet. Etter at aksjonspotensialet er startet, inaktiveres Na^+ -strømmen spontant. En va-



Figur 1 Transportproteinenes rolle i hjertesyklingen. a) Aksjonspotensial fra human venstre ventrikel-kardiomyocyt og skjematisk elektrokardiogram. Aksjonspotensialets fem faser er indikert med tall (fase 0–4). b) Proteiner som styrer ionestrømmene i hjertets kontraksjonsfase. De forskjellige proteinene har økt aktivitet i forskjellige faser av aksjonspotensialet. Disse fasene er indikert med blå skrift nær de aktuelle proteinene. Se tekst for detaljer. Forkortelser: NKA: Na^+/K^+ -ATPase, Na^+ : Na^+ -kanal, norm NCX: $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ionebytter i normal modus, rev NCX: $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ionebytter i revers modus, Ca^{2+} : L-type Ca^{2+} -kanal, RyR: ryanodinreseptor, SERCA2: Ca^{2+} -ATPase i sarkoplasmatiske retikulum, SR-lumen: lumen i sarkoplasmatiske retikulum

riant av langt QT-syndrom skyldes ufullstendig inaktivering av Na^+ -kanaler og disponerer for maligne arytmier (1).

Na^+ -kanaler har også en langsom form for inaktivering (2). Hvis cellens hvilemembranpotensial langsomt blir mindre negativt (depolariserer), vil Na^+ -kanalene inaktiveres uten å åpne seg først. De kan ikke åpnes igjen hvis ikke membranpotensialet igjen blir mer negativt. Ved iskemi og ved hyperkalemi vil cellene være depolarisert (10). Dette forklarer hvorfor iskemisk myokard raskt stopper å kontrahere.

Med økende hjertefrekvens vil mer Na^+ strømme inn i cellen. Derfor øker $[\text{Na}^+]_i$ med hjertefrekvensen. Den elektrokjemiske gradienten for Na^+ blir da mindre. Dette gjør at $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ionebytteren ikke så effektivt reduserer intracellulær Ca^{2+} -konsentrasjon ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) i diastolen. Dette er en av forklaringsene på at kontraktiliteten i hjertet øker med økende hjertefrekvens (2).

Na^+/H^+ -ionebytteren

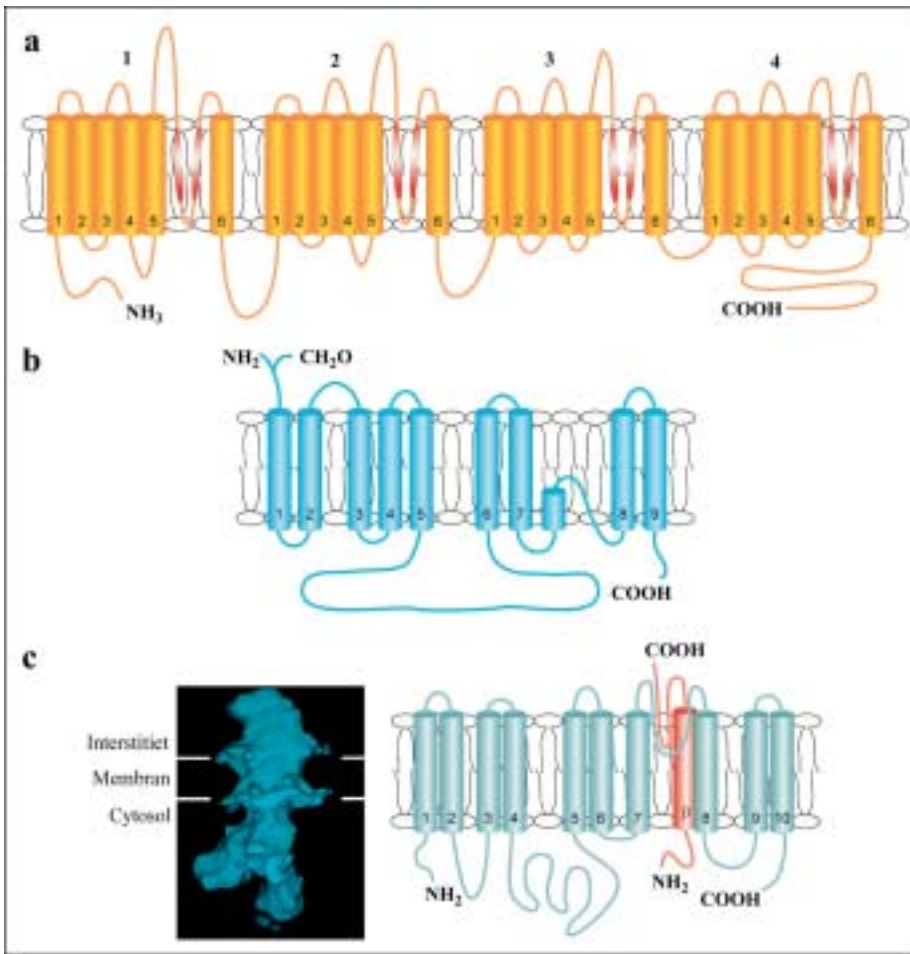
Na^+/H^+ -ionebytteren bidrar i reguleringen av $[\text{Na}^+]_i$, men hovedfunksjonen er å regulere pH i cellen (2). Den er elektronøytral (bytter ett Na^+ mot ett H^+), slik at det bare er de kjemiske gradientene for Na^+ og H^+ som påvirker dens funksjon, ikke den elektriske. Ved acidose byttes H^+ ut av cytosol slik at intracellulær pH ikke blir så lav. Det gir økt innstrømming av Na^+ i cellen. Dette går bra hvis cellens kapasitet til å pumpe Na^+ ut igjen er

bevart. Ved iskemi er imidlertid Na^+/K^+ -ATPasen hemmet (11), slik at Na^+/H^+ -ionebytteren vil kunne forårsake en betydelig intracellulær akkumulering av Na^+ . Under reperfusjon vil pH ekstracellulært raskt normaliseres, fordi blodet som nå strømmer gjennom kapillærsengen, har en normal pH. Dette vil akselerere Na^+/H^+ -ionebytteren ytterligere og forårsake enda kraftigere intracellulær opphopning av Na^+ (2). Hvis ikke Na^+/K^+ -pumpen reaktiveres raskt, kan dette forårsake reperfusjonsskade av cellen. Høy $[\text{Na}^+]_i$ i kombinasjon med en depolarisert cellemembran vil få $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ionebytteren til å reversere. Cellen blir raskt fylt med Ca^{2+} og går i kontraktur og eventuelt senere i nekrose.

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ionebytteren

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ionebytteren (fig 2b) ble først påvist i hjertet i 1968 (12). Ionebytterens retning er avhengig av tre forhold: membranpotensialet og Na^+ - og Ca^{2+} -konsentrasjonsgradientene (4). Ionebytterens likevektspotensial avhenger av balansen mellom disse. Hvis det aktuelle membranpotensialet er likt ionebytterens likevektspotensial, vil like mange ioner passere ut som inn.

Når membranpotensialet er mer negativt enn ionebytterens likevektspotensial, blir Ca^{2+} ført ut av cellen gjennom ionebytteren i normal modus (4). Dette skjer i tiden mellom aksjonspotensialene, altså i diastolen. I normal modus tømmer ionebytteren cytosol for Ca^{2+} under relaksasjonen og holder



Figur 2 Transportproteinenes struktur. a) Na⁺-kanalen. Transmembrant protein bestående av fire like domener (domene 1–4). Hvert domene består av seks transmembrane segmenter (segment 1–6). Segment 4 gir kanalen følsomhet for membranpotensialet. Selve poren i kanalen dannes av sløyfen mellom segment 5 og segment 6 i de fire domene. Na⁺-kanalene finnes i sarkolemma og blokkeres blant annet av antiarytmika klasse I. Figur modifisert fra Sperelakis (3). b) Na⁺/Ca²⁺-ionebryteren. Protein bestående av ni transmembrane segmenter og en intracellulær løkke med seter for regulering, blant annet av [Na⁺]_i og [Ca²⁺]_i. Na⁺/Ca²⁺-ionebryteren finnes i hele sarkolemma, også i t-rørene. Na⁺/Ca²⁺-ionebryteren kan hemmes av et stort antall farmaka, men ingen er særlig potente eller selektive. Figur modifisert fra Philipson & Nicoll (7). c) Na⁺/K⁺-ATPasen. Proteinets består av to subenheter: en katalytisk α-subenhet, som inneholder et fosforyleringssete samt bindingssteder for Na⁺, K⁺, ATP og for glykosider (ouabain, digitalis, etc.), og en β-subenhet, som sørger for riktig konformasjon og distribusjon av α-subenheten i membranen. Na⁺/K⁺-ATPasen finnes i hele sarkolemma, men er kompartmentalisert. Na⁺/K⁺-ATPasen blokkeres av ouabain, digitalis og andre glykosider. Figur modifisert fra Blanco og medarbeidere (8). Til venstre vises en 3D-rekonstruksjon av proteinet (fra Rice og medarbeidere (9))

konsentrasjonen av Ca²⁺ lav i cytosol, slik at cellen er klar til å kontrahere ved et nytt Ca²⁺-signal.

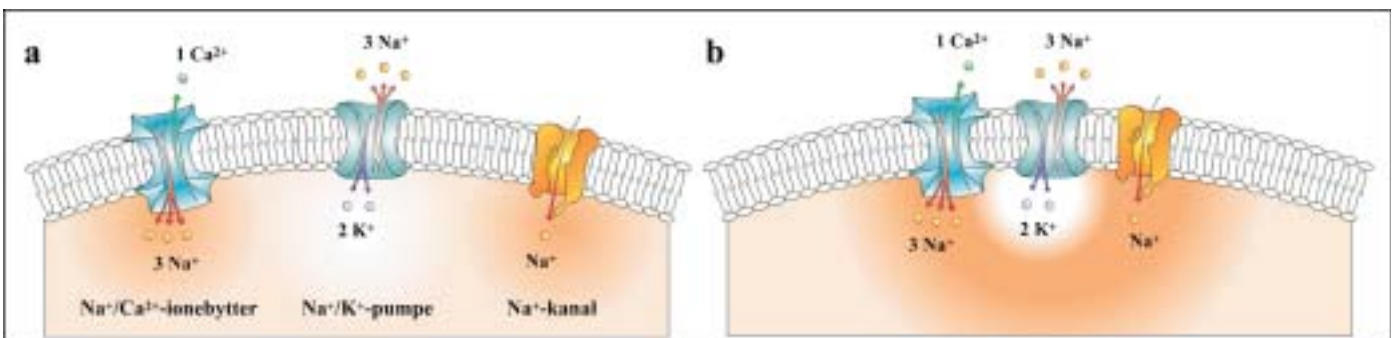
Under aksjonspotensialet blir membranpotensialet mer positivt enn ionebryterens likevektspotensial. Ionebryteren bytter da Ca²⁺ inn i cellen og Na⁺ ut (4). Strømmen av Ca²⁺ inn i cellen kan øke innholdet av Ca²⁺ i det sarkoplasmatiske retikulum, fungere alene som et signal for kalsiumindusert kalsiumfrigjøring eller virke sammen med I_{Ca,L} for å aktivere kalsiumindusert kalsiumfrigjøring (2, 4). Gjennom en hjertesyklus vil normal modus dominere slik at cellen ikke akkumulerer Ca²⁺.

Varigheten av diastolen i forhold til varigheten av aksjonspotensialet har betydning for [Ca²⁺]_i. Kort diastole vil disponere for intracellulær akkumulering av Ca²⁺, fordi den tiden ionebryteren har til rådighet i normal modus, vil være liten. Dette kan også bidra til å forklare hvorfor kontraktiliteten i hjertet øker med økende hjertefrekvens. Det forklarer også hvorfor den første kontraksjonen etter en pause kan være sterkt svekket.

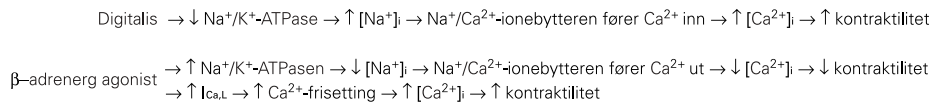
Na⁺/K⁺-ATPasen

Cellens eksitabilitet er avhengig av at konsentrasjonen av Na⁺ og K⁺ intra- og ekstracellulært er forskjellig: [Na⁺]_i = 5–15 mmol/l, [Na⁺]_o = 145 mmol/l, [K⁺]_i = 140 mmol/l, [K⁺]_o = 5 mmol/l (2). Disse konsentrasjonsforskjellene mellom cytosol og interstitium opprettholdes av Na⁺/K⁺-ATPasen (fig 2c), som er den eneste mekanismen som alltid pumper Na⁺ ut av cellen, mot konsentrasjonsgradienten.

Na⁺/K⁺-ATPasens aktivitet blir regulert av [Na⁺]_i, [K⁺]_o og av tilgangen på ATP. Normalt vil [K⁺]_o være så høy at K⁺ ikke begrenser pumpens aktivitet (5). Heller ikke tilgangen på ATP vil normalt begrense pumpeaktiviteten. Pumpen er derfor innrettet på å regulere sin aktivitet i forhold til [Na⁺]_i. Det betyr at en liten økning i Na⁺-strømmen inn i cellen vil øke konsentrasjonen av Na⁺ i cellen inntil pumpehastigheten igjen tilsvarer den innadrettede Na⁺-strømmen. I hjertet er det mange Na⁺/K⁺-pumper i forhold til behovet (1 200 versus 3 Na⁺-kanaler/μm²) (2),



Figur 3 Transportproteinenes samarbeid. a) Hvis transportproteinene i celledmembranen befinner seg langt fra hverandre, vil deres aktivitet bli regulert uavhengig av hverandre på grunn av intracellulære diffusjonsgradienter. De forskjellige proteinene «ser» forskjellige Na⁺-konsentrasjoner. b) Hvis transportproteinene i celledmembranen er sterkt samlokalisert i grupper, vil aktiviteten av proteinene i en slik gruppe reguleres av samme pool av Na⁺



Figur 4 Intracellulær Na⁺-konsentrasjon påvirker cellens kontraktilitet. Figuren viser to av effektene av stimulering av β-adrenerge reseptorer. Effekten på Na⁺/K⁺-ATPasen vil modifisere den dominerende effekten på Ca²⁺-strømmen (I_{Ca,L})

slik at kontrollen med [Na⁺]_i er meget god. Allikevel vil en reduksjon i antall funksjonelle Na⁺/K⁺-ATPaser kunne påvirke [Na⁺]_i, og dermed påvirke cellekontraksjonen.

Ved iskemi reduseres Na⁺/K⁺-pumpens aktivitet på grunn av lav pH (2), og dermed greier ikke pumpen å fjerne tilstrekkelig Na⁺ fra cytosol. Redusert tilgang på ATP kan også delvis forklare den reduserte pumpehastigheten ved iskemi (2).

Diffusjonen av subsarkolemmalt Na⁺ er begrenset

Na⁺/Ca²⁺-ionebytteen, Na⁺/K⁺-ATPasen og Na⁺-kanalene har til felles at de har bindingssteder for Na⁺ inn mot cytosol. Spørsmålet er om de «ser» den samme pool, eller konsentrasjon, av Na⁺. Studier (13) viser at området rett under sarkolemma kan ha andre konsentrasjoner av Na⁺ enn resten av cellen. Området har vært omtalt som «fuzzy space» i over et tiår (6), men det er fortsatt uklart hva som er årsaken til den trege diffusjonen i dette avgrensede området. Den begrensede diffusjonen av Na⁺ vil ha konsekvenser for spillet mellom proteiner som regulerer Na⁺-konsentrasjonen i cellen, ved at de «ser» ulike Na⁺-konsentrasjoner.

I et system hvor diffusjonen av Na⁺ er begrenset innenfor et område, vil to proteiner som sitter tett sammen i cellemembranen, kunne samarbeide om samme pool av ioner, mens to mer distanserte proteiner arbeider uavhengig av hverandre (fig 3). Studier av interaksjonen mellom Na⁺/Ca²⁺-ionebytteen, Na⁺/K⁺-ATPasen og Na⁺-kanaler antyder at Na⁺/K⁺-ATPasen blir forsynt med Na⁺, som slipper inn i cellen via nærliggende Na⁺-kanaler og ionebyttere. For eksempel er Na⁺/Ca²⁺-ionebytteen og Na⁺/K⁺-ATPasen funnet samlokaliserte i sarkolemma (14).

Endret regulering av Na⁺ ved hjertesvikt?

Ved hjertesvikt skjer det en endring i ekspressjonen av egenskapene til Na⁺/K⁺-ATPasen (15, 16), Na⁺/Ca²⁺-ionebytteen (17, 18) og Na⁺-kanalene (19). Endringene er sannsynligvis kompensatoriske, men kan også bidra til utvikling av hjertesvikt.

Både dyreeksperimentelle (15) og humane (20) studier viser at Na⁺/K⁺-ATPasens kapasitet er redusert ved hjertesvikt. En reduksjon i Na⁺/K⁺-ATPasens kapasitet gir tregere kontroll av intracellulært Na⁺, og det har konsekvenser for reguleringen av intracellulært Ca²⁺ og dermed for kontroll av kontraksjonen.

I motsetning til Na⁺/K⁺-ATPaseaktiviteten er Na⁺/Ca²⁺-ionebytteaktiviteten betydelig økt (~100%) i sviktende hjerteceller. Økningen i ionebytteaktivitet skyldes en økning i mengde ionebytteprotein og at ionebytteens hastighet øker (17). En økning i mengden protein kan gjøre at Na⁺/Ca²⁺-ionebytteen sitter nærmere hverandre i cellemembranen. Dette kan gi større grad av samlokalisering med Na⁺/K⁺-ATPasen og kan bedre samarbeidet mellom de to proteinene. Vi vet at Na⁺/Ca²⁺-ionebytteen bidrar mer i relaksasjonen og i kontraksjonen (21, 22) av hjertecellene ved hjertesvikt (23). Nye studier (24) antyder at den økte tettheten av Na⁺/Ca²⁺-ionebyttere i cellemembranen er nødvendig for å opprettholde en normal Ca²⁺-transport ut av hypertrofierte celler. På grunn av volumøkningen må disse cellene transportere ut mer Ca²⁺ for å gi en adekvat relaksasjon.

Det er vist at en type Na⁺-kanaler som inaktiveres langsomt, har økt betydning ved hjertesvikt (2, 25). Denne strømmen forlenger aksjonspotensialet og gir økt innstrømming av Na⁺ i cellen. Det er vist at konsentrasjonen av Na⁺ inne i cellen er økt ved hypertrofi (26) og ved hjertesvikt (2, 27, 28). En lavere konsentrasjonsgradient for Na⁺ endrer drivkraften for Na⁺/Ca²⁺-ionebytteen, slik at også diastolisk [Ca²⁺]_i øker (29). Det bidrar til økt stivhet av ventriklene og dermed dårligere diastolisk fylling. I reversert modus vil drivkraften øke: Mer Ca²⁺ går inn i cellen under den initiale fasen av aksjonspotensialet. Det kan være en viktig kompensasjonsmekanisme for å opprettholde kontraksjonskraften i det sviktende myokard. Den intracellulære Ca²⁺-homøostasen er på denne måten endret, men det komplekse spillet mellom de involverte proteinene gjør at vi foreløpig ikke kan si så mye om konsekvensene for cellefunksjonen, verken i normalt eller i sviktende myokard.

Intracellulært Na⁺ som et terapeutisk angrepspunkt

Som nevnt er antallet funksjonelle Na⁺/K⁺-pumper avgjørende for hvor god kontroll ionebyttepumpen har over [Na⁺]_i. Dette har vært utnyttet terapeutisk i over 200 år (30) ved å bruke digitalis i behandling av hjertesvikt. Digitalis er en spesifikk hemmer av Na⁺/K⁺-pumpen, og blokkerer den ved å binde seg til α-subenheten (fig 4). I terapeutisk nivå regner vi med at digitalis blokkerer 10–15 % av ionebyttepumpene (1), og konsekvensen er at [Na⁺]_i øker. For at Na⁺/Ca²⁺-ionebytteen på

ny skal komme i likevekt, må også Ca²⁺ akkumuleres intracellulært, hvilket øker cellens kontraktilitet. Et problem er at digitalis lett forårsaker sene etterdepolarisasjoner, på grunn av økt Na⁺/Ca²⁺-ionebytteaktivitet (2, 31), dermed øker risikoen for arytmi.

En annen måte å hemme Na⁺/K⁺-ATPasen på er å bruke β-blokkere. β-blokkere binder seg til adrenerge β-reseptorer i cellemembranen og hindrer β-adrenerge agonister i å binde seg. Stimulering av β-adrenerge reseptorer gir en fosforylering av Na⁺/K⁺-ATPasen som er formidlet via proteinkinase A. Denne fosforyleringen gir økt pumpehastighet (5). β-blokkere reduserer fosforyleringsgraden av Na⁺/K⁺-ATPasen, og reduserer dermed pumpehastigheten. β-blokkere kan også hemme Na⁺/K⁺-ATPasen ved å binde seg direkte til pumpen (32). Begge de nevnte virkningsmekanismene for β-blokkere gir økt [Na⁺]_i, og kan dermed bidra til at bortfallet av de andre effektene av β-adrenerg stimulering blir noe modifisert.

Konklusjon

Det er spillet mellom transportmekanismene for ulike ioner som definerer cellens kontraktile egenskaper. Dirigenten for dette spillet er intracellulært Na⁺. Ved hjertesvikt er [Na⁺]_i økt, og det endrer hjertets kontraktile egenskaper, ved at Ca²⁺-homøostasen endres. Bedre forståelse av reguleringen av [Na⁺]_i er derfor viktig for å kunne optimalisere behandlingen av hjertesvikt.

Litteratur

- Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. Heart disease – a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders, 1980.
- Bers DM. Excitation-contraction coupling and cardiac contractile force. Dordrecht: Kluwer, 2001.
- Sperelakis N. Cell physiology source book. London: Academic Press, 1997.
- Blaustein MP, Lederer WJ. Sodium/calcium exchange: its physiological implications. Physiol Rev 1999; 79: 763–854.
- Glitsch HG. Electrophysiology of the sodium-potassium-ATPase in cardiac cells. Physiol Rev 2001; 81: 1791–826.
- Lederer WJ, Niggli E, Hadley RW. Sodium-calcium exchange in excitable cells: fuzzy space. Science 1990; 248: 283.
- Philipson KD, Nicoll DA. Sodium-calcium exchange: a molecular perspective. Annu Rev Physiol 2000; 62: 111–33.
- Blanco G, Mercer RW. Isozymes of the Na⁺/K⁺-ATPase: heterogeneity in structure, diversity in function. Am J Physiol Renal Physiol 1998; 275: 633–50.
- Rice WJ, Young HS, Martin DW, Sachs JR, Stokes DL. Structure of Na⁺/K⁺-ATPase at 11-Å resolution: comparison with Ca²⁺-ATPase in E1 and E2 states. Biophys J 2001; 80: 2187–97.

>>>

10. Shaw RM, Rudy Y. Electrophysiologic effects of acute myocardial ischemia: a theoretical study of altered cell excitability and action potential duration. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 256–72.
11. Bersohn MM. Sodium pump inhibition in sarcolemma from ischemic hearts. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1483–9.
12. Reuter H, Seitz N. The dependence of calcium efflux from cardiac muscle on temperature and external ion composition. *J Physiol* 1968; 195: 451–70.
13. Leblanc N, Hume JR. Sodium current-induced release of calcium from cardiac sarcoplasmic reticulum. *Science* 1990; 248: 372–6.
14. James PF, Grupp IL, Grupp G, Woo AL, Askew GR, Croyle ML et al. Identification of a specific role for the Na⁺/K⁺-ATPase α_2 -isoform as a regulator of calcium in the heart. *Mol Cell* 1999; 3: 555–63.
15. Semb SO, Lunde PK, Holt E, Tonnesen T, Christensen G, Sejersted OM. Reduced myocardial Na⁺/K⁺-pump capacity in congestive heart failure following myocardial infarction in rats. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 1311–28.
16. Schwinger RHG, Bundgaard H, Muller-Ehmsen J, Kjeldsen K. The Na⁺/K⁺-ATPase in the failing human heart. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 913–20.
17. Wasserstrom JA, Holt E, Sjaastad I, Lunde PK, Ødegaard A, Sejersted OM. Altered excitation-contraction coupling in rat ventricular myocytes from failing hearts 6 weeks after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: 798–807.
18. Schillinger W, Fiolet JW, Schlotthauer K, Hasenfuss G. Relevance of Na⁺/Ca²⁺-exchange in heart failure. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 921–33.
19. Undrovinas AI, Maltsev VA, Sabbah HN. Repolarization abnormalities in cardiomyocytes of dogs with chronic heart failure: role of sustained inward current. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 494–505.
20. Müller-Ehmsen J, McDonough AA, Farley RA, Schwinger RHG. Sodium pump isoform expression in heart failure: implication for treatment. *Basic Res Cardiol* 2002; 97: 25–30.
21. Gaughan JP, Furukawa S, Jeevanandam V, Hefner CA, Kubo H, Margulies KB et al. Sodium/calcium exchange contributes to contraction and relaxation in failed human ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999; 277: 714–24.
22. Weisser-Thomas J, Piacentino V, Gaughan JP, Margulies K, Houser SR. Calcium entry via Na/Ca exchange during the action potential directly contributes to contraction of failing human ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 974–85.
23. Sande JB, Sjaastad I, Hoen IB, Bøkenes J, Tønnesen T, Holt E et al. Reduced level of serine16 phosphorylated phospholamban in the failing rat myocardium: a mayor contributor to reduced SERCA2 activity. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 382–91.
24. Gomez AM, Schwaller B, Porzig H, Vassort G, Niggli E, Egger M. Increased exchange current but normal Ca²⁺ transport via Na⁺/Ca²⁺-exchange during cardiac hypertrophy after myocardial infarction. *Circ Res* 2002; 91: 323–30.
25. Maltsev VA, Sabbah HN, Higgins RS, Silverman N, Lesch M, Undrovinas AI. Novel, ultraslow inactivating sodium current in human ventricular cardiomyocytes. *Circulation* 1998; 98: 2545–52.
26. Gray RP, McIntyre H, Sheridan DS, Fry CH. Intracellular sodium and contractile function in hypertrophied human and guinea-pig myocardium. *Pflugers Arch* 2001; 442: 117–23.
27. Pieske B, Houser SR. [Na⁺]_i handling in the failing human heart. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 874–86.
28. Despa S, Islam MA, Weber CR, Pogwizd SM, Bers DM. Intracellular Na⁺ concentration is elevated in heart failure but Na⁺/K⁺-pump function is unchanged. *Circulation* 2002; 105: 2543–8.
29. Baartscheer A, Schumacher CA, Belterman CNW, Coronel R, Fiolet JWT. [Na⁺]_i and the driving force of the Na⁺/Ca²⁺-exchanger in heart failure. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 986–95.
30. Withering W. An account of the foxglove, and some of its medicinal uses: with practical remarks on dropsy and other diseases. London: G.G.J.& J.Robinson, 1785.
31. Pogwizd SM, Schlotthauer K, Li L, Yuan W, Bers DM. Arrhythmogenesis and contractile dysfunction in heart failure: roles of sodium-calcium exchange, inward rectifier potassium current, and residual β -adrenergic responsiveness. *Circ Res* 2001; 88: 1159–67.
32. Almotrefi AA, Basco C, Moorji A, Dzimir N. Evidence for the binding of β -adrenoceptor blockers to microsomal Na⁺/K⁺-ATPase in guinea pig heart preparations. *Canadian J Physiol Pharmacol* 2001; 79: 8–12.