


# Fra global til lokal – ny forståelse av den elektromekaniske koblingen i hjertet

 Engelsk oversettelse på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Kobling mellom depolarisering og hjertets kontraksjon er grunnleggende for hjertets fysiologi og patofysiologi. I denne artikkelen beskrives hvordan koblingen avhenger av samspillet mellom proteiner i «mikrodomener» i hjertemuskelcellene.

**Kunnskapsgrunnlag.** Artikkelen er basert på forfatterens egen forskning og et skjønsmessig utvalg av artikler funnet ved litteratursøk i PubMed.

**Resultater.** Vesentlige aspekter ved hjertets fysiologi og patofysiologi må forstås gjennom samspillet mellom proteiner i avgrensede deler av cellene. Betydningen av forankringsproteinene ankyrin-B og  $Ca^{2+}$ -kanalen  $IP_3R$  (inositol(1,4,5)-trifosfatreseptor) forstås best i en slik sammenheng. Unormal funksjon av ankyrin-B og  $IP_3R$  er involvert i genetisk betingede sykdommer med økt risiko for arytmi samt i svekket kontraktilitet og arytmier ved hjertesvikt. Den patofysiologiske mekanismen involverer endret  $Ca^{2+}$ -homøostase lokalt i hjertemuskelceller.

**Fortolkning.** Normal elektromekanisk kobling i hjertet hviler på kontroll av ioneomøstase i intracellulære mikrodomener. Innsikt i samspillet mellom proteiner i slike «lokale nabolag» gir nye forklaringer på patofysiologien ved hjertesykdom og åpner for videre forskning på arytmi mekanismer ved arvelige sykdommer som ankyrin-B-syndrom.

**Mathis Korseberg Stokke**

*m.k.stokke@medisin.uio.no*

**Frederic Rivelsrud**

**Ivar Sjaastad**

**Ole M. Sejersted**

**Fredrik Swift**

Institutt for eksperimentell medisinsk forskning (IEMF), Oslo universitetssykehus, Ullevål, og Universitetet i Oslo

og

KG Jebsen senter for hjerteforskning og Senter for hjertesviktforskning, Universitetet i Oslo

Helt siden publiseringen av Sydney Ringers klassiske artikkel i 1883 har man visst at  $Ca^{2+}$  spiller en helt sentral rolle for hjertets sammentrekning (1). Forskning utover på 1900-tallet viste at hjertets sammentrekningskraft tilpasses organismens behov ved at  $Ca^{2+}$ -konsentrasjonen i hjertemuskelcellene reguleres. Det tok imidlertid hundre år fra Ringers oppdagelse til denne reguleringen ble forklart på molekylært nivå. Hjertets elektromekaniske kobling er nå detaljert beskrevet, men fortsatt mangler vi en forståelse som kan forklare og forutsi alminnelige fenomener, som svekket sammentrekningskraft og arytmier ved hjertesvikt.

I denne artikkelen beskrives en tilnærming i hjertefysiologien som har fått økende oppmerksomhet det siste tiåret. En slik tilnærming studerer samspillet mellom proteiner i avgrensede «mikrodomener» i cellene. Forankringsproteinene ankyrin-B og  $Ca^{2+}$ -kanalen  $IP_3R$  (inositol(1,4,5)-trifosfatreseptor) er eksempler på proteiner som antakelig må forstås i en slik sammenheng.

## Kunnskapsgrunnlag

Artikkelen er basert på artikkelforfatterens egen forskning på feltet og på et skjønsmessig utvalg av artikler funnet ved litteratursøk i PubMed. Følgende søketermer ble anvendt: «*ANK2*», «ankyrin-B», «ankyrin-B syndrom», «long QT syndrome type 4», « $IP_3R$ ». Dette ga 140 treff i Pubmed 15.2. 2012.

Siden fokus for artikkelen er  $Ca^{2+}$ -homøostase i ventrikelceller, la vi vekt på artikler som hovedsakelig omhandler ventrikelceller eller ventrikulære arytmier. Hypotesene som er formulert i artikkelen angående funksjonen til ankyrin-B og  $IP_3R$  er våre egne, men i tråd med nyere oversiktsartikler på feltet.

## Klassisk forståelse av hjertets elektromekaniske kobling

Teorien om  $Ca^{2+}$ -indusert  $Ca^{2+}$ -frigjøring i hjertemuskelcellene beskriver et system for

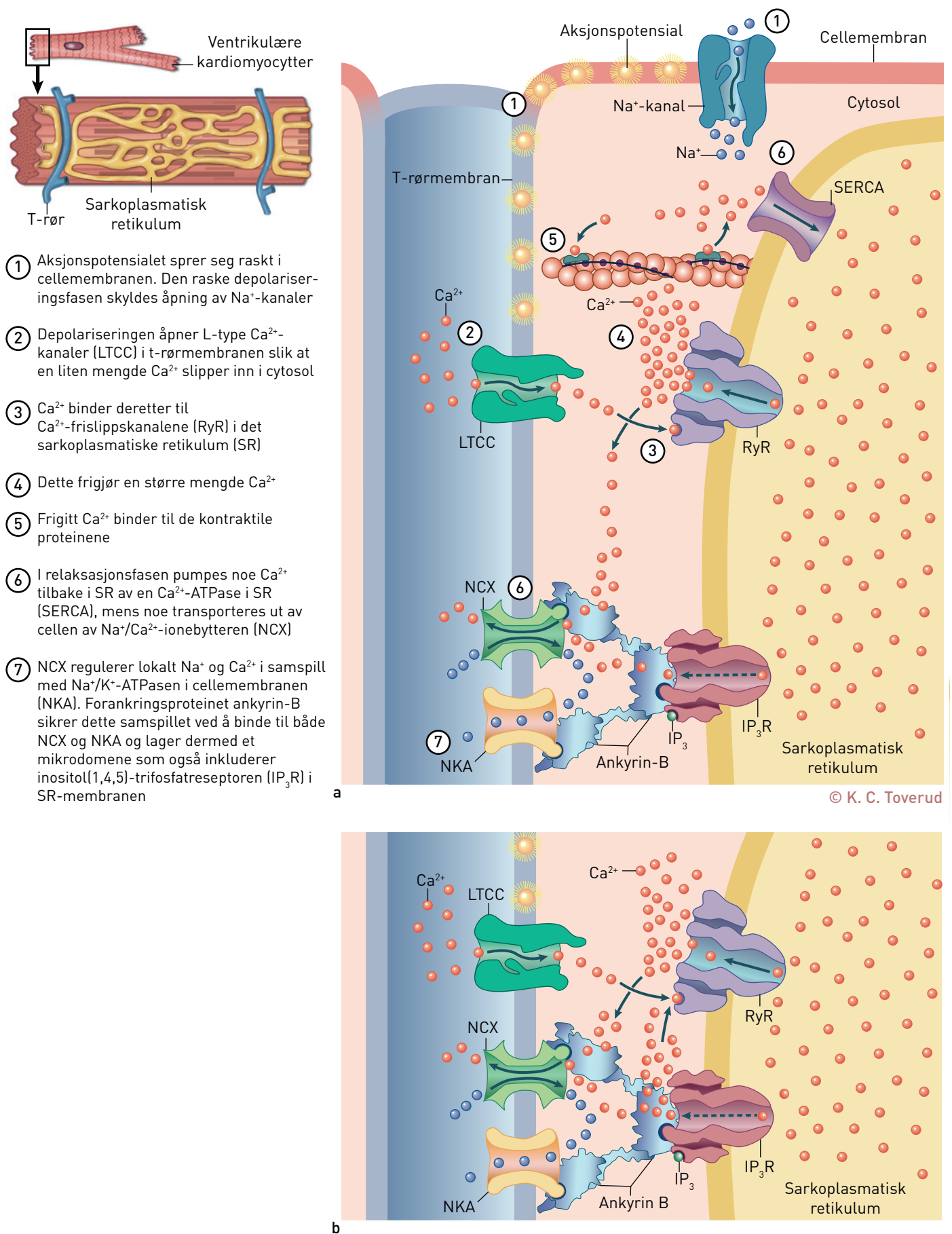
forsterkning av  $Ca^{2+}$ -signalet som har flere kontrollpunkter (fig 1a) (2). Ved hver aktive-ring (depolarisering) slippes en liten mengde  $Ca^{2+}$  inn i hjertemuskelcellene gjennom L-type  $Ca^{2+}$ -kanaler i cellemembranen.  $Ca^{2+}$  som slipper inn på denne måten, bindes til en  $Ca^{2+}$ -frislippkanal i hjertemuskelcellenes  $Ca^{2+}$ -lager, det sarkoplasmatiske retikulum. Disse  $Ca^{2+}$ -frislippkanalene, ryanodinreseptorene (RyR), kan åpnes av en liten mengde  $Ca^{2+}$  i cytosol.

Ved åpning av RyR strømmer  $Ca^{2+}$  ut i cytosol, hvor konsentrasjonen dermed mangedobles i forhold til diastolen (5–15-dobles).  $Ca^{2+}$  bindes deretter til de kontraktile proteinene og starter dermed muskelkontraksjonen. Den systoliske konsentrasjonen av  $Ca^{2+}$  i cytosol bestemmer kraften i kontraksjonen. Koblingen av  $Ca^{2+}$  og sammentrekning får dermed fire viktige kontrollpunkter (3): For det første er selve «gnisten»,  $Ca^{2+}$ -innstrømmingen over cellemembranen som starter prosessen, gjenstand for regulering. Dette er viktig, siden stor innstrømming vil gi større frislipp fra  $Ca^{2+}$ -lageret. For det andre kan RyR-ventilenes følsomhet endres slik at mindre  $Ca^{2+}$  kreves for å gi et stort frislipp. For det tredje kan mengden  $Ca^{2+}$  i det sarkoplasmatiske retikulum justeres. Dette er et viktig kontrollpunkt, siden mengden  $Ca^{2+}$  som slippes fri ved hver aktivering øker eksponentielt med mengden  $Ca^{2+}$  i det sarkoplasmatiske retikulum. For det fjerde kan de kontraktile proteinenes evne til å reagere på  $Ca^{2+}$  tilpasses organismens behov for økt eller redusert slagvolum.

Man vet etter hvert mye om disse kontrollpunktene og hvordan de reguleres i fysiologiske og patologiske situasjoner. Spesielt er mye oppmerksomhet de siste to tiår blitt rettet mot RyR og dens rolle i patofysio-

## Hovedbudskap

- Presis, homogen og synkron elektromekanisk kobling i enkeltceller er grunnlaget for normal hjertefunksjon
- Den elektromekaniske koblingen hviler på samspillet mellom proteiner i mikrodomener
- Ankyrin-B er et protein som sikrer strukturen av et slikt mikrodomene
- Redusert ankyrin-B-funksjon gir ankyrin-B-syndrom eller lang QT-syndrom type 4



© K. C. Toverud

**Figur 1** a) Skjematisert fremstilling av dyaden og eksitasjons-kontraksjons-koblingen i ventrikulære kardiomyocytter. Heltrukne piler indikerer ioneflukser i normal eksitasjons-kontraksjons-kobling, stiplede linjer markerer IP<sub>3</sub>-avhengig Ca<sup>2+</sup>-fluks. Bemerk at NCX kan transportere både Ca<sup>2+</sup> og Na<sup>+</sup> i begge retninger over cellemembranen, men at kun Ca<sup>2+</sup>-fluks ut av cellen og Na<sup>+</sup>-fluks inn i cellen er markert i figuren. IP<sub>3</sub>R kan ha to roller i kardiomyocyttenes Ca<sup>2+</sup>-homøostase. Dersom IP<sub>3</sub>R, NCX og NKA danner et selvstendig mikrodomene uavhengig av RyR, som vist i a), kan dette systemet virke som en sikkerhetsventil hvor Ca<sup>2+</sup> som slippes fri gjennom IP<sub>3</sub>R, transporteres direkte ut gjennom Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-ionebyteren (NCX). Dette kan forhindre at Ca<sup>2+</sup>-konsentrasjonen i SR blir for høy. b) Dersom IP<sub>3</sub>R og Ca<sup>2+</sup>-frislippskanalen RyR er samlokalisert, kan frislipp fra IP<sub>3</sub>R sensitivere RyR for Ca<sup>2+</sup> og potensere Ca<sup>2+</sup>-frislipp fra sarkoplasmatiske retikulum (SR), men også øke sannsynligheten for ukontrollert frislipp

logien ved både svekket kontraksjon og arytmier (4).

### Fra «global» til «lokal» Ca<sup>2+</sup>-håndtering

Beskrivelsen av sammenhengen mellom Ca<sup>2+</sup> og sammentrekninger hviler på en forståelse av samspillet mellom proteiner i hjertemuskelcellene. Man har lenge visst at diffusjonen av Ca<sup>2+</sup> i cytosol er begrenset pga. en buffereffekt fra Ca<sup>2+</sup>-bindende proteiner og geometriske hindringer (5). I vann er diffusjonskoeffisienten til Ca<sup>2+</sup> 1 000 μm<sup>2</sup>/s, mens den i cytosol er beregnet til 10–20 μm<sup>2</sup>/s (6). Teoretisk sett ville en slik diffusjon likevel være nok til at Ca<sup>2+</sup> friggitt fra én Ca<sup>2+</sup>-kanal i cellemembranen kunne nå store deler av cellen i løpet av én kontraksjonssyklus.

Et problem med et system basert på diffusjon fra få kanaler i cellemembranen ville imidlertid være store konsentrasjonsforskjeller internt i cellen og regionale tidsforskjeller for aktivering av Ca<sup>2+</sup>-frislippskanaler. Den ekstremt raske (~1 ms etter aktivering av cellen) og normalt svært homogene Ca<sup>2+</sup>-frigjøringen i forskjellige områder taler for en tettere kobling mellom membranaktivert og Ca<sup>2+</sup>-frigjøring (7). Det var derfor god grunn til å anta at koblingen av depolarisering og sammentrekning måtte foregå svært «lokal», men likevel synkront i hele cellen.

Denne prosessen er hovedsakelig blitt studert gjennom de fenomenene man kan observere «globalt», dvs. for eksempel totalkonsentrasjonen av Ca<sup>2+</sup> i cytoplasma og summen av strømmen fra alle membrankanaler. I 1990-årene gjorde forbedringer i mikroskopiteknikk imidlertid at man kunne beskrive de lokale prosessene i større detalj enn før. Dermed ble det bekreftet at den raske økningen av Ca<sup>2+</sup> i cytosol som skjer ved aktivering av hjertemuskelcellene, er et resultat av at mange RyR-kanaler åpner samtidig (8).

Disse RyR-kanalene finnes i velavgrensede «klynger» i det sarkoplasmatiske retikulum. L-type Ca<sup>2+</sup>-kanalene i overflatemembranen er tett koblet til en RyR-klynge. Denne lokale strukturen utgjør «dyaden» – den ultrastrukturelle grunnenheten i kobling mellom depolarisering og Ca<sup>2+</sup>-frigjøring i hjertemuskelcellene. Den raske spredningen av aksjonspotensialet i cellemembranen (hele cellen depolarisert i løpet av ~0,1 ms) (9) aktiverer L-type Ca<sup>2+</sup>-kanaler i hele cellen nærmest simultant, og den tette koblingen til RyR i dyadene sikrer synkron og homogen Ca<sup>2+</sup>-frigjøring i cellen. Det er vist at dyadens struktur kan forstyrres ved for eksempel hjertesvikt, og at dette medfører heterogen, dyssynkron og langsommere Ca<sup>2+</sup>-frigjøring (7, 10).

### Dyaden – ett av flere mikrodomener?

Kunnskapen om dyadens struktur kan altså forklare vesentlige fysiologiske og patofysiologiske fenomener knyttet til hjertemus-

kelcellenes Ca<sup>2+</sup>-homøostase. Utvikling av nye molekylære teknikker har imidlertid vist at dyaden ikke er den eneste lokale enheten i hjertemuskelcellene, den er snarere en blant flere mikrodomener (11). Et eksempel på nye oppdagelser som har fremskyndet en slik tenkning, er det såkalte ankyrin-B-syndrom, eller lang QT-syndrom type 4.

Opphopning av plutselig død som følge av arytmier i en fransk familie ledet til genetiske analyser hvor man beskrev mutasjoner i et gen (*ANK2*) som koder for proteinet ankyrin-B (12). Senere bekreftet dyreeksperimentelle studier at redusert mengde ankyrin-B i hjertet medfører forhøyet risiko for at økt sympatikusaktivitet utløser ventrikulære arytmi og plutselig død (13).

Det ble vist at celler fra ventriklene til mus med redusert mengde ankyrin-B oftere spontant depolariserte under aksjonspotensialets repolariseringsfase (fase 3) og hvilefase (fase 4). Slike tidlige og sene etterdepolariseringer kan skyldes forstyrrelser i Ca<sup>2+</sup>-homøostasen og spontan Ca<sup>2+</sup>-frigjøring fra sarkoplasmatiske retikulum som aktiverer Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-ionebytteren (NCX). NCX har som hovedoppgave å transportere ett Ca<sup>2+</sup>-ion ut av cellen i bytte mot tre Na<sup>+</sup>-ioner under cellens relaksasjonsfase. Dette skaper en innadgående strøm som virker depolariserende på cellemembranen. Denne depolariseringen balanseres av andre motsattvirkende ionestrømmer, og overskuddet av Na<sup>+</sup> fjernes av Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasen. Ved frigjøring av Ca<sup>2+</sup> fra sarkoplasmatiske retikulum i fase 3 eller fase 4 av aksjonspotensialet vil imidlertid NCX-strømmen kunne depolarisere cellemembranen tilstrekkelig til å utløse et spontant aksjonspotensial. Spontane aksjonspotensialer ses som ventrikulære ekstrasystoler og kan starte arytmier. Denne årsakskjeden ble vist i musene med redusert ankyrin-B under β-adrenerg stimulering: Spontan Ca<sup>2+</sup>-frigjøring medførte etterdepolariseringer, som utløste spontane aksjonspotensialer. Musene hadde også økt forekomst av ekstrasystoler og vedvarende ventrikulære arytmier.

Ikke alle mutasjoner i *ANK2* disponerer for slike arytmier, den kliniske effekten avhenger av mutasjonens betydning for ankyrin-B-funksjonen (14, 15). På tross av denne innsikten i sykdomsmekanismen er forebyggende behandling av ankyrin-B-syndromet begrenset til β-adrenerge reseptorantagonister og implanterbar defibrillator, selv om andre tiltak som sympatikusdenervering også har vært foreslått (16). En mer spesifikk behandling vil avhenge av svaret på det gjenstående spørsmålet: Hvordan medfører redusert ankyrin-B-funksjon endringer i Ca<sup>2+</sup>-homøostasen som øker risikoen for arytmi?

### Ankyrin-B og IP<sub>3</sub>R – nye gutter i gaten eller et helt nytt nabolag?

Ankyrin-B er et såkalt forankringsprotein. Det sørger for at flere proteiner som er invol-

vert i Ca<sup>2+</sup>-håndtering i hjertemuskelcellene holdes på plass i bestemte mikrodomener (17). Det interessante er at proteinene som inngår i den klassiske dyaden *ikke* er blant disse. Ankyrin-B sikrer altså et lokalt samspill mellom andre proteiner. Tap av dette lokale samspillet kan ha stor betydning for Ca<sup>2+</sup>-homøostasen, i verste fall med fatale konsekvenser. Det finnes altså flere mikrodomener enn dyaden med betydning for Ca<sup>2+</sup>-håndteringen.

Proteiner i ankyrinfamilien stabiliserer og forankrer proteiner i sarcolemma og det sarkoplasmatiske retikulum til cellenes cytoskjelett (17). Ankyrin-B binder tre proteiner som er involvert i Ca<sup>2+</sup>-homøostasen: NCX og Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-pumpen (NKA) i cellemembranen og dessuten inositol(1,4,5)-trifosfatreseptoren (IP<sub>3</sub>R) i det sarkoplasmatiske retikulum (18) (fig 1a). Gjennom effekten av digitalis har man lenge kjent til at samspillet mellom NCX og NKA er vesentlig for Ca<sup>2+</sup>-homøostasen i hjertet: Digitalis hemmer NKA og fører dermed til opphopning av Na<sup>+</sup> i cytosol. Dette hindrer NCX i å bytte Ca<sup>2+</sup> med Na<sup>+</sup> fra ekstracellulærvæsken. Dermed stiger Ca<sup>2+</sup>-konsentrasjonen i cytosol. Vi har tidligere vist at NKA er samlokalisert med NCX (19, 20). Bindingen til ankyrin-B medfører at disse proteinene inngår i et mikrodomene med flere proteiner, blant annet IP<sub>3</sub>R. Interessant nok har man vist at IP<sub>3</sub>R også er en Ca<sup>2+</sup>-kanal i det sarkoplasmatiske retikulum (21). RyR er altså ikke den eneste veien for Ca<sup>2+</sup>-frigjøring fra det sarkoplasmatiske retikulum.

IP<sub>3</sub>R stimuleres av IP<sub>3</sub>, som frigjøres når fosfolipase C (PLC)-koblede reseptorer i cellemembranen aktiveres av endotelin-1, angiotensin II eller noradrenalin (22). Resultatet er at IP<sub>3</sub>R åpner og frigjør Ca<sup>2+</sup> fra sarkoplasmatiske retikulum til cytosol. Denne prosessen krever ikke en forutgående depolarisering av cellemembranen. Dermed skiller denne Ca<sup>2+</sup>-frigjøringen seg fra den Ca<sup>2+</sup>-induserte Ca<sup>2+</sup>-frigjøringen fra RyR-kanalene. Når det i tillegg normalt er langt færre IP<sub>3</sub>R enn RyR, ca. 1 : 50 (23), og Ca<sup>2+</sup>-frigjøring fra hver IP<sub>3</sub>R er langt tregere og mindre enn Ca<sup>2+</sup>-frigjøringen fra RyR, må man spørre hvilken funksjon frigjøringen fra IP<sub>3</sub>R har. Dette er et uavklart spørsmål, men det er grunn til å tro at svaret involverer Ca<sup>2+</sup>-signalering i mikrodomenet til IP<sub>3</sub>R og at sammenhengen med hjertesykdom kanskje skyldes endringer internt i dette eller i samspillet med andre mikrodomener (24).

### IP<sub>3</sub>R – regulator av RyR eller trykkventil?

Selv om man vet at også IP<sub>3</sub>R finnes i membranen til det sarkoplasmatiske retikulum, er lokaliseringen i forhold til RyR-klyngene fortsatt uavklart. Lokaliseringen og det funksjonelle samspillet med RyR er avgjørende for betydningen av unormal IP<sub>3</sub>R-funksjon i ankyrin-B-syndrom og hjertesvikt.

Vi har formulert to hypoteser for IP<sub>3</sub>Rs rolle (fig 1a, fig 1b): Dersom IP<sub>3</sub>R er samlokalisert med RyR, kan det tenkes at den spiller en rolle som regulator av den Ca<sup>2+</sup>-induserte Ca<sup>2+</sup>-frigjøringen. Ca<sup>2+</sup>-frislipp fra IP<sub>3</sub>R kan endre den lokale Ca<sup>2+</sup>-konsentrasjonen rundt RyR og dermed påvirke RyRs følsomhet for Ca<sup>2+</sup> (fig 1b). Dette vil i så fall være et eksempel på at et samspill mellom ulike proteiner i samme mikrodomene i hjertemuskelcellene kan gi finere regulering av sammentrekningen.

Alternativt kan IP<sub>3</sub>R spille en rolle som «trykkventil» i Ca<sup>2+</sup>-lageret (fig 1a): Lokaliseringen av IP<sub>3</sub>R i samme mikrodomene som NKA og NCX gjør at Ca<sup>2+</sup> som slippes fri gjennom IP<sub>3</sub>R, lett kan transporteres ut av cellen på en kontrollert måte. Det er velkjent at opphopning av Ca<sup>2+</sup> i hjertemuskelcellene har en positiv effekt i form av økt inotropi. Men blir opphopningen for stor, vil Ca<sup>2+</sup> «lekke» ukontrollert fra det sarkoplasmatiske retikulum gjennom RyR. Som tidligere beskrevet vil slik RyR-lekkasje kunne aktivere NCX, lede til etterdepolariseringer og utløse arytmier. De siste årene har imidlertid vist at lekkasje fra det sarkoplasmatiske retikulum også kan foregå «i det stille», uavhengig av RyR (25). Slik lekkasje kan tenkes å foregå gjennom IP<sub>3</sub>R. Det er derfor svært interessant at hjertesvikt, endepunktet for mange hjertesykdommer, er assosiert med økt mengde IP<sub>3</sub>R i hjertet (22, 26).

Ved hjertesvikt finner man også økt aktivitet i det sympatiske nervesystemet samt i endotelin- og renin-angiotensin-systemet. Siden dette medfører økt produksjon av IP<sub>3</sub>, kan IP<sub>3</sub>R og dets mikrodomene spille en større rolle ved hjertesvikt enn i friske hjerter (22). Om dette er en beskyttende mekanisme for å forhindre overfylling av det sarkoplasmatiske retikulum, ev. om det bidrar til svekket kontraktilitet ved å redusere Ca<sup>2+</sup>-lageret eller øker risikoen for arytmier ved å gjøre RyR «hypersensitiv», vites ikke sikkert per i dag. Mye tilsier imidlertid at både dette og andre mikrodomener i hjertemuskelcellene bør studeres videre for å forstå hvordan hjertet fungerer normalt og under sykdom.

### Konklusjon

Fra Ringer oppdaget betydningen av Ca<sup>2+</sup> for muskelkontraksjonen har hjertefysiologien forklart flere og flere fysiologiske fenomener ved å bevege seg fra organ til celle til protein. De senere tiårenes forskning har vist behovet for også å studere struktur og funksjon i avgrensede og tilgrensende mikrodomener i hjertemuskelcellene. Eksempler fra ny innsikt i betydningen av ankyrin-B og IP<sub>3</sub>R viser at dette kan ha stor betydning for forståelsen av sykdommer med svekket kontraktilitet og økt risiko for arytmier.

### Mathis Korseberg Stokke (f. 1977)

er lege i spesialisering og postdoktor ved Institutt for eksperimentell medisinsk forskning, Oslo universitetssykehus. Han forsker på basale arytmimekanismer og har sammen med bl.a. Ole Sejersted forfattet et lærebokkapittel om hjertets elektrofysiologi. Han er også ansatt i en administrativ stilling ved Senter for hjertesviktforskning. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Frederic Rivelsrud (f. 1982)

er assistentlege ved Kirurgisk avdeling ved Sykehuset i Vestfold, Tønsberg. Han var tidligere vitenskapelig assistent ved Institutt for eksperimentell medisinsk forskning ved Oslo universitetssykehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Ivar Sjaastad (f. 1960)

er spesialist i kardiologi, med spesialkompetanse i eksperimentell kardiologi. Han er professor og overlege ved Institutt for eksperimentell medisinsk forskning. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Ole M. Sejersted (f. 1947)

er professor i eksperimentell medisin. Han er avdelingsleder for Institutt for eksperimentell medisinsk forskning og nestleder ved Hjerte-, lunge- og karklinikken ved Oslo universitetssykehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Fredrik Swift (f. 1977)

er cand.scient., ph.d. og postdoktor ved Institutt for eksperimentell medisinsk forskning, Oslo universitetssykehus/Universitetet i Oslo. Han er også ansatt i en administrativ stilling ved Senter for hjertesviktforskning. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Litteratur

1. Ringer S. A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. *J Physiol* 1883; 4: 29–42.3.
2. Fabiato A. Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol* 1983; 245: C1–14.
3. Dibb KM, Graham HK, Venetucci LA et al. Analysis of cellular calcium fluxes in cardiac muscle to understand calcium homeostasis in the heart. *Cell Calcium* 2007; 42: 503–12.
4. Currie S, Elliott EB, Smith GL et al. Two candidates at the heart of dysfunction: the ryanodine receptor and calcium/calmodulin protein kinase II as potential targets for therapeutic intervention – an in vivo perspective. *Pharmacol Ther* 2011; 131: 204–20.
5. Kushmerick MJ, Podolsky RJ. Ionic mobility in muscle cells. *Science* 1969; 166: 1297–8.
6. Swietach P, Spitzer KW, Vaughan-Jones RD. Modeling calcium waves in cardiac myocytes: importance of calcium diffusion. *Front Biosci* 2010; 15: 661–80.

7. Louch WE, Mørk HK, Sexton J et al. T-tubule disorganization and reduced synchrony of Ca<sup>2+</sup> release in murine cardiomyocytes following myocardial infarction. *J Physiol* 2006; 574: 519–33.
8. Cheng H, Lederer WJ, Cannell MB. Calcium sparks: elementary events underlying excitation-contraction coupling in heart muscle. *Science* 1993; 262: 740–4.
9. Kléber AG, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev* 2004; 84: 431–88.
10. Song LS, Sobie EA, McCulle S et al. Orphaned ryanodine receptors in the failing heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 4305–10.
11. Berridge MJ. Calcium microdomains: organization and function. *Cell Calcium* 2006; 40: 405–12.
12. Mohler PJ, Splawski I, Napolitano C et al. A cardiac arrhythmia syndrome caused by loss of ankyrin-B function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 9137–42.
13. Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003; 421: 634–9.
14. Mohler PJ, Le Scouarnec S, Denjoy I et al. Defining the cellular phenotype of «ankyrin-B syndrome» variants: human ANK2 variants associated with clinical phenotypes display a spectrum of activities in cardiomyocytes. *Circulation* 2007; 115: 432–41.
15. Mohler PJ, Healy JA, Xue H et al. Ankyrin-B syndrome: enhanced cardiac function balanced by risk of cardiac death and premature senescence. *PLoS ONE* 2007; 2: e1051.
16. Saenen JB, Vrints CJ. Molecular aspects of the congenital and acquired Long QT Syndrome: clinical implications. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 44: 633–46.
17. Hashemi SM, Hund TJ, Mohler PJ. Cardiac ankyrins in health and disease. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 47: 203–9.
18. Mohler PJ, Davis JQ, Bennett V. Ankyrin-B coordinates the Na/K ATPase, Na/Ca exchanger, and InsP3 receptor in a cardiac T-tubule/SR microdomain. *PLoS Biol* 2005; 3: e423.
19. Swift F, Sjaastad I, Sejersted OM. Er endret regulering av Na<sup>+</sup> årsak til svekket kontraktilitet i myokard ved hjertesvikt? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 3036–40.
20. Swift F, Birkeland JA, Tovsrud N et al. Altered Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-exchanger activity due to downregulation of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase alpha2-isoform in heart failure. *Cardiovasc Res* 2008; 78: 71–8.
21. Hund TJ, Ziman AP, Lederer WJ et al. The cardiac IP<sub>3</sub> receptor: uncovering the role of «the other» calcium-release channel. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45: 159–61.
22. Kocks-kämper J, Zima AV, Roderick HL et al. Emerging roles of inositol 1,4,5-trisphosphate signaling in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45: 128–47.
23. Moschella MC, Marks AR. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor expression in cardiac myocytes. *J Cell Biol* 1993; 120: 1137–46.
24. Louch WE, Sejersted OM, Swift F. There goes the neighborhood: pathological alterations in T-tubule morphology and consequences for cardiomyocyte Ca<sup>2+</sup> handling. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 503906.
25. Santiago DJ, Curran JW, Bers DM et al. Ca sparks do not explain all ryanodine receptor-mediated SR Ca leak in mouse ventricular myocytes. *Biophys J* 2010; 98: 2111–20.
26. Harzheim D, Movassagh M, Foo RSY et al. Increased InsP3Rs in the junctional sarcoplasmic reticulum augment Ca<sup>2+</sup> transients and arrhythmias associated with cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 11406–11.

Mottatt 24.11. 2011, første revisjon innsendt 23.2. 2012, godkjent 12.4. 2012. Medisinsk redaktør Jon Armund Kyte.