



Københavns Universitet

Ufølsomme hjerter i livsfare

Ghorbani, Marie Louise Muus; Fjalland, Bjarne; Sheykhzade, Majid; Nyborg, Niels C.B.

Published in:
Lægemiddelforskning

Publication date:
2008

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Ghorbani, M. L. M., Fjalland, B., Sheykhzade, M., & Nyborg, N. C. B. (2008). Ufølsomme hjerter i livsfare. *Lægemiddelforskning*, 49-51.

Ufølsomme hjerter i livsfare



Når blodkarrene er forkalkede, og hjertet mangler ilt, er en god nervefunktion afgørende for, hvordan kroppen reagerer. For diabetikere kan ændringer i nervefunktionen betyde forskellen mellem liv og død under hjerteiskæmi. En øget forståelse af disse ændringer kan bane vej for tidlige diagnoser og rettidig behandling.

Af Marie Louise Muus Ghorbani, Bjarne Fjalland, Majid Sheykhzade og Niels C. B. Nyborg

Det anslås, at 200.000-300.000 danskere har type 2-diabetes, og antallet er stigende. Diabetes øger risikoen for at udvikle hjerte-karsygdomme, som er årsag til tre ud af fire dødsfald blandt personer med type 2-diabetes.

Når diabetes diagnosticeres, har en ud af tre allerede hjerteiskæmi, hvor blodforsyningen til hjertet er nedsat. Blandt diabetikere er de iskæmiske tilfælde alvorligere end normalt, og dødeligheden er højere.

Når hjertet mangler ilt

Blodet indeholder ilt og næringsstoffer, som er livsnødvendige for kroppen, og blodet pumpes rundt til alle dele af organismen af kroppens største muskel, hjertet. For at kunne pumpe normalt skal hjertet selv forsynes med blod, og det sker via kranspulsårerne, som er små blodkar, der sidder i hjertemuskulaturen.

Hvis kranspulsårerne forsnævres på grund af aflejring af fedt og døde celler i blodkarvæggen, forringes tilførslen af blod og ilt til hjertet. Det er den mest almindelige årsag til hjerteiskæmi, som bl.a. diabetikere og overvægtige har øget risiko for at udvikle. Tilstanden er kendetegnet ved, at hjertet ikke får ilt nok. Det er især et alvorligt problem, når hjertets iltbehov stiger, fx ved fysisk aktivitet. De iskæmiske episoder er typisk forbigående og ophører, når den iskæmifremkaldende aktivitet stoppes, eller når tilstanden behandles, så blodgennemstrømningen forøges.

I nogle tilfælde sker en fuldstændig aflukning af blodgennemstrømningen på grund af en blodprop. Her er det nødvendigt med en hurtig behandling, hvis hjertevævet ikke skal gå til grunde, hvilket kan medføre døden.

Smerter eller ej

Hjerteiskæmi er typisk ledsaget af smerter i brystet, angina pectoris, og nogle gange ledsages smerterne af angst og kvalme. Trods ubehaget er smerten nyttig, fordi den er et

advarselssignal om, at der er noget galt, så personen kan søge hurtig behandling.

Imidlertid er nogle mennesker symptomfrie under iskæmiske episoder og lider dermed af "tavs hjerteiskæmi". Manglen på symptomer er meget alvorlig, fordi tilstanden ubemærket kan forværres og i værste fald kan føre til pludselig død. Studier tyder på, at forekomsten af hjerteiskæmi, som ikke er ledsaget af smerte, er højere end normalt, hvis man har diabetes.

Nervernes reaktion på iskæmi

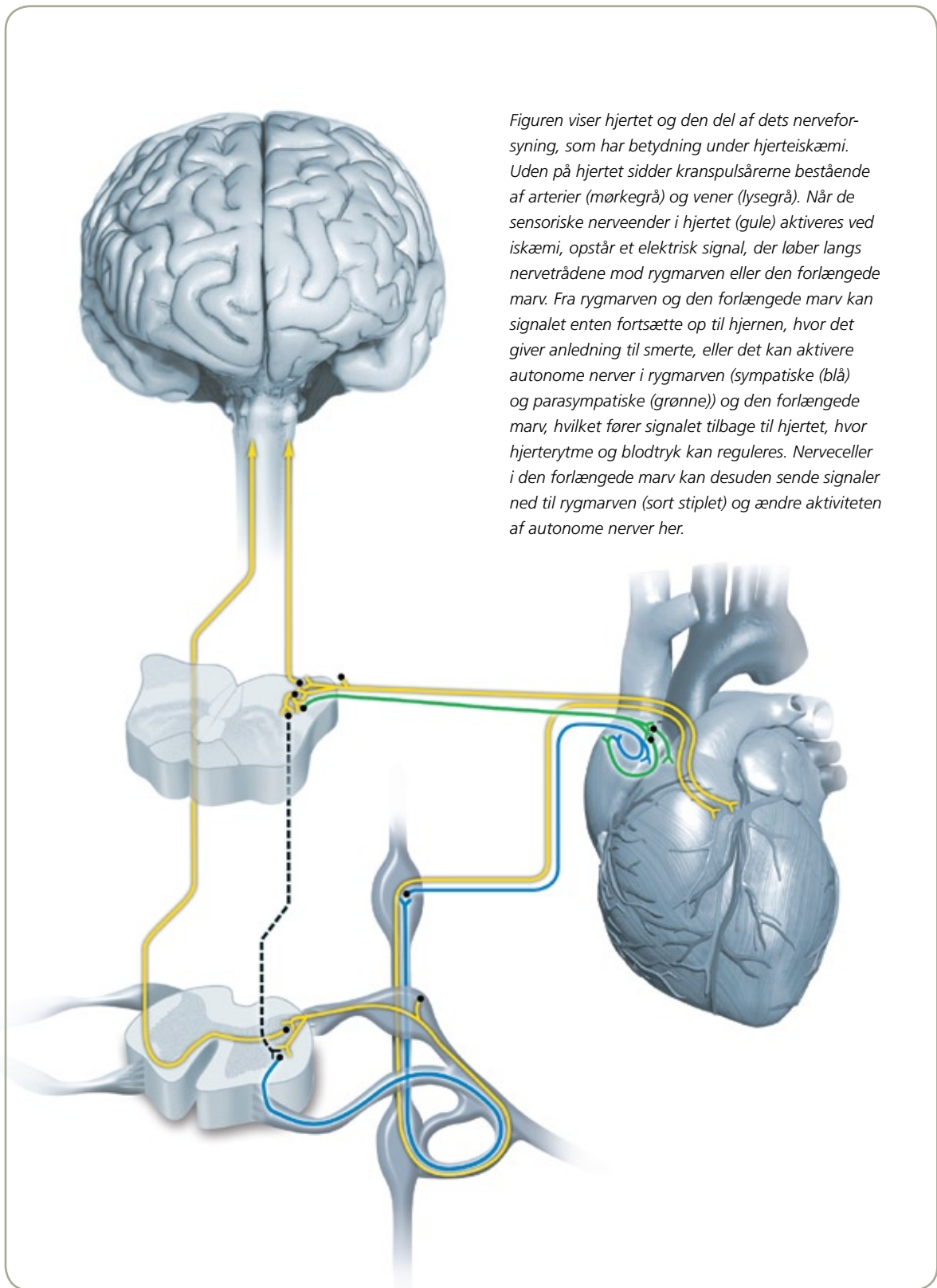
Under hjerteiskæmi danner muskelcellerne mælkesyre, hvilket medfører et lokalt fald i pH. Derudover frigives en række stoffer som adenosin, bradykinin, serotonin og prostaglandin E₂. Alle disse stoffer er med til at aktivere eller sensibilisere sensoriske nerveender.

Aktivering af de sensoriske nerveender under hjerteiskæmi tjener flere formål. Fx frigives der blodkarafslappende stoffer, som øger blodgennemstrømningen gennem kranspulsårerne. Desuden sendes der elektriske signaler fra nerveenderne i hjertet til hjernen, hvor de omsættes til smerte. Signalerne kan gå via rygmarven og vil da give anledning til smerter i bryst og arm eller via den forlængede marv, hvilket medfører smerter i hals og kæbe. Nogle af de signaler, som løber fra de sensoriske nerveender i hjertet til rygmarven eller den forlængede marv, kan aktivere de autonome nerver her, og det medfører regulering af hjerterytmen og blodtrykket. Endelig kan nerveceller fra den forlængede marv sende signaler ned til rygmarven og her ændre aktiviteten af de autonome nerver, der regulerer hjerterytme og blodtryk.

De sensoriske nerver er dermed afgørende for, hvordan kroppen kompenserer for den nedsatte iltforsyning under iskæmi og for smerteopfattelsen og dermed evnen til at reagere og søge behandling.

HJERTETS NERVEFORSYNING

Hjertet er forbundet med nerver fra det autonome og det sensoriske nervesystem. De autonome nerver (sympatiske og parasympatiske) løber til hjertet, hvor deres funktion bl.a. er at regulere hjerterytmen og blodtrykket. De sensoriske nerver løber fra hjertet, parallelt med de autonome nerver, og fungerer som sensorer ved sygdomstilstande såsom hjerteiskæmi og ved ændringer i blodtrykket.

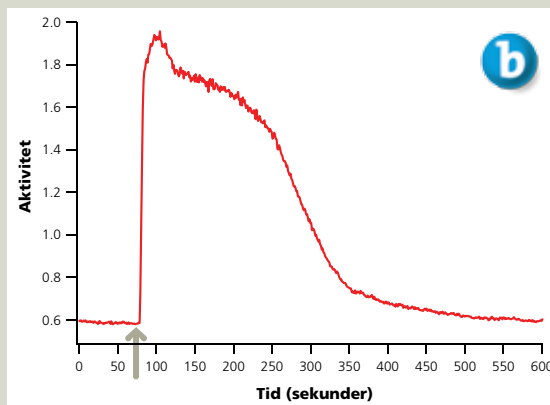
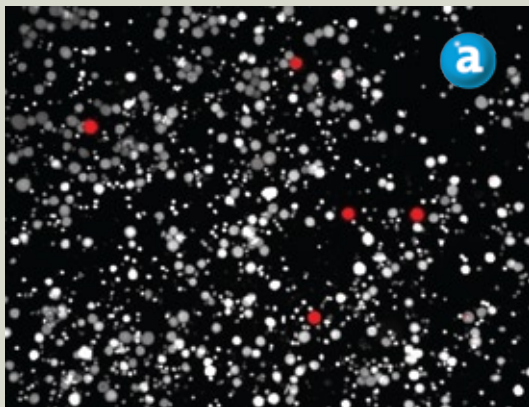


Figuren viser hjertet og den del af dets nerveforsyning, som har betydning under hjerteiskæmi. Uden på hjertet sidder kranspulsårerne bestående af arterier (mørkegrå) og vener (lysegrå). Når de sensoriske nerveender i hjertet (gule) aktiveres ved iskæmi, opstår et elektrisk signal, der løber langs nervetrådene mod rygmarven eller den forlængede marv. Fra rygmarven og den forlængede marv kan signalet enten fortsætte op til hjernen, hvor det giver anledning til smerte, eller det kan aktivere autonome nerver i rygmarven (sympatiske (blå) og parasympatiske (grønne)) og den forlængede marv, hvilket fører signalet tilbage til hjertet, hvor hjerterytme og blodtryk kan reguleres. Nerveceller i den forlængede marv kan desuden sende signaler ned til rygmarven (sort stiptet) og ændre aktiviteten af autonome nerver her.

Diabetes og sensoriske nerver

Diabetikere udvikler ofte ændringer i nerver og nervefunktion, som muligvis kan medvirke til den forhøjede forekomst af både tavse tilfælde og mere alvorlige tilfælde af hjerteiskæmi. Flere studier har vist, at der under diabetes sker ændringer i de autonome nerver, og at disse ændringer kan have betydning under hjerteiskæmi. Men der har hidtil været meget lidt fokus på betydningen af de sensoriske nerver. I vores laboratorium på Det Farmaceutiske Fakultet undersø-

ges det, om diabetes giver anledning til funktionelle ændringer i de sensoriske nerver, der løber fra hjertet til rygmarven, og om disse ændringer kan have betydning ved hjerteiskæmi. Undersøgelsen udføres på nerveceller fra en cellekultur, som er oprenset ud fra dorsalsrodsganglier. Dorsalsrodsgangliet ligger lige uden for rygmarven og indeholder nerveceller, som hver har to nervetråde med nerveender i henholdsvis rygmarven og et organ; for nogle cellers vedkommende i hjertet. Disse nerveceller er bindeleddet mellem hjertet og rygmar-



Aktivitetstest. (a) Kultur af nerveceller fra dorsalrodsganglierne. Cellerne, hvis nerveråde stammer fra hjertet, er farvet røde og tydelige at identificere. (b) Repræsentativ graf fra et aktivitetstest. Cellens aktivitet steg få sekunder efter stimulering (pil) med en blanding af bradykinin, serotonin, adenosin og prostaglandin E2, samt capsaicin. pH var indstillet til 6.5.

ven, idet signaler opstået i nerveenderne i hjertet under iskæmi løber direkte via nervecellerne i dorsalrodsgangliet på vej mod rygmarven. Disse nerveceller er dermed de første, der modtager signal om, at hjertet mangler ilt.

De receptorer og neuropeptider, som findes i nerveenderne, dannes i nervecellen i dorsalrodsgangliet – og kan findes begge steder. Det betyder, at nervecellerne i dorsalrodsganglierne kan forventes at opføre sig på samme måde som nerveenderne. Ved at undersøge aktiviteten af nervecellerne får man dermed en ide om, hvordan nerveenderne ville reagere under de pågældende forhold. Cellerne er således meget relevante at studere i forbindelse med hjerteiskæmi.

Afvielser i aktiviteten af nervecellerne under diabetes kan betyde, at kroppen ikke på samme måde som normalt registrerer og reagerer på, at hjertet mangler ilt. Dermed kan signalet fra hjertet til rygmarven være ændret, hvilket kan medføre ændringer i signalet til hjernen; dvs. ændret smerteopfattelse, men også forandringer i reguleringen af blodtrykket og hjerterytmen, hvilket kunne føre til mere alvorlige tilfælde af hjerteiskæmi. Begge dele ville kunne medvirke til den højere dødelighed, som ses blandt diabetikere med hjerteiskæmi.

Celler fra diabetiske rotter

Vi studerer celler fra rotter, der hedder Zucker Diabetic Fatty (ZDF)-rotter, og de får spontant type 2-diabetes i 7-ugers alderen, karakteriseret ved forhøjet blodsukker. Dyrene udvikler nerveændringer, som kan sammenlignes med menneskers, og ZDF-rotterne er derfor en god model til disse undersøgelser. Under forsøgene benyttes raske rotter som kontrolgruppe.

Der er etableret en metode til farvning af de sensoriske nerveceller, som har nerveender i hjertet. Her indsprøjtes et fluorescerende farvestof i den tynde hinde, som omgiver hjertet.

Farvestoffet bliver efterfølgende optaget af nerveenderne og transporteret til nervecellerne i dorsalrodsganglierne. Flere uger senere aflives dyrene, hvorpå dorsalrodsganglierne isoleres, og cellerne oprenses. Hjerteneuronerne identificeres under mikroskop ved at tilføre lys af en bølglængde, som det fluorescerende stof absorberer, hvorved cellerne farves røde. Når nerveceller aktiveres, stiger calcium-niveauet inde i cellen. Det kan måles ved hjælp af det fluorescerende stof FURA-2, som cellerne inkuberes med. Farvestoffet binder til calcium og absorberer lys ved forskellige bølglængder afhængigt af, om det er bundet eller ubundet. Når cellen aktiveres, vil den øgede mængde calcium i cellen binde til FURA-2, og det medfører et skift i lysintensiteten af FURA-2 ved de to bølglængder. Ved at beregne forholdet mellem lysintensiteten ved de to bølglængder, får man et mål for nervecellernes aktivitet. Cellerne ses gennem mikroskop, og der er et kamera tilkoblet, som tager billeder skiftevis ved de to bølglængder. På denne måde kan nervecellernes aktivitet følges under hele forsøget.

For at aktivere nervecellerne tilføres kulturen en kombination af stoffer, som dannes lokalt i hjertet under hjerteiskæmi, samt capsaicin, som findes i chili, og som ligeledes aktiverer de sensoriske nerveceller. Når nervecellerne stimuleres med blandingen, stiger aktiviteten, og efterfølgende vender koncentrationen af calcium langsomt tilbage til udgangsniveauet. Målet med forsøgsrækken er at rette opmærksomheden mod vigtigheden af at få diagnosticeret de diabetiske patienter, der lider af hjerteiskæmi. Hvis der er sammenhæng mellem ændret sensorisk nervefunktion ved diabetes og kroppens reaktion på hjerteiskæmi, vil en vurdering af den sensoriske nervefunktion kunne bruges som kriterium til at screene patienterne for hjerteiskæmi. Tidlig diagnosticering vil muliggøre rettidig behandling og dermed øge overlevelsen blandt disse patienter.

Cand.pharm. Marie Louise Muus Ghorbani er ph.d.-studerende på Institut for Farmakologi og Farmakoterapi.

Ph.d. Bjarne Fjalland er lektor på Institut for Farmakologi og Farmakoterapi.

Ph.d. Majid Sheykhzade er lektor på Institut for Farmakologi og Farmakoterapi.

Dr.med. Niels C.B. Nyborg er Preclinical Project Director på Novo Nordisk AIS.