

# Hjärtat minns – och minns man det kan man undvika onödiga undersökningar



**LILIANE WECKE**, leg läkare, civilingenjör, specialistläkare och doktorand vid hjärtkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna  
liliane.wecke@karolinska.se

**LENNART BERGFELDT**, professor, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, överläkare, kardiolog-kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/SU, Göteborg

## Fall 1

En 75-årig kvinna med anamnes på hypertoni, förmaksflimmerattacker och pacemakerbehandling på grund av bradykardi under betablockad inkommer efter en kort episod av obehag i bröstet. EKG-bilden (Figur 1) är förenlig med följande differentialdiagnoser:

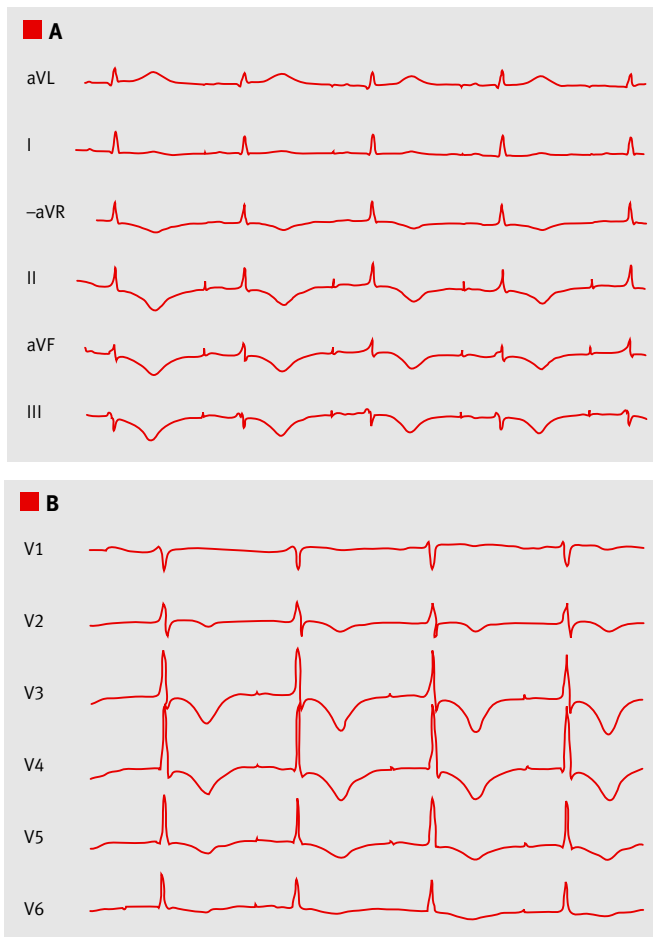
- Ischemi på basen av huvudstamsstenos eller trekärlssjukdom.
- Dissektion av aorta ascendens med påverkan på koronararterna.
- Akut myokardit.
- Post-pacing kardiellt minne (cardiac memory).

Inbland ser man på akutmottagningen eller vid rutinmässig EKG-registrering mycket uttalade T-negativiteter hos patienter som kliniskt sett mår ganska bra. Förklaringen kan vara kardiellt minne efter intermitterent kammarstimulering hos en patient med pacemaker men också kardiellt minne efter intermitterent vänstersidigt skänkelblock (LBBB).

## Fall 2

En 45-årig man kommer på remiss till medicinakuten efter att ha varit på sin första planerade hälsokontroll hos husläkaren. Det finns inga kända sjukdomar i släkten. Han känner sig fullt frisk men har vid ett par tillfällen känt kortvarig hjärtklappning utan andra symtom. Hjärtklappningsattackerna har alltid gått över spontant inom 30 minuter. Det finns inget anmärkningsvärt i status, rutinlaborationer är utan anmärkning. EKG-bilden framgår av Figur 2 A.

Förutom efter pacemakerstimulering i kammaren kan EKG-förändringar, som avspeglar samma fenomen av kardiellt minne, ses efter andra typer av förändrad kammaraktivering. Sådana är exempelvis intermitterent preexcitation, efter ablationsbehandling av Wolff-Parkinson-Whites syndrom (WPW-syndrom) (Figur 2 A-C) och efter takykardi med förändrad kammaraktivering. Kardiellt minne definieras som T-vågsförändringar (repolarisationsförändringar) som ses efter en period av förändrad kammaraktivering (depolarisation) och där T-vågs-



**Figur 1.** EKG från 75-årig kvinna med hypertoni, förmaksflimmerattacker och pacemaker på grund av bradykardi under betablockad, som inkommer till akutmottagningen efter en kort episod av obehag i bröstet. EKG visar utbredd T-negativitet. T-vågen är negativ efter kammarpacing i de avledningar där QRS är negativt under kammarpacing, dvs T-vågen »minns« den tidigare pacemakeraktiveringen. Detta kan man utnyttja i differentialdiagnostiskt syfte genom att jämföra EKG under och efter kammarpacing, eventuellt krävs en tillfällig omprogrammering av pacemakern för detta.

vektorns riktning följer den tidigare förändrade QRS-vektorns riktning. Kardiellt minne kan, som framgår ovan, leda till differentialdiagnostiska problem och onödiga utredningar. Vi vill

## SAMMANFATTAT

**Kardiellt minne** (cardiac memory) är ett fenomen som visar sig som uttalade repolarisationsförändringar efter förändrad kammaraktivering. **Från differentialdiagnostisk synpunkt** är det viktigt att känna till fenomenet, som felaktigt kan ge misstanke om allvarlig myokardischemi även hos exempelvis »friska«

pacemakerpatienter. **Kardiellt minne** kan interagera med både uppkomst och behandling av hjärtrytmrubbningar, och sannolikt finns det ett samband med förändrade diastoliska egenskaper i kammaren. **Det finns också** spännande likheter mellan minnesfunktionen i hjärtat och i hjärnan.

**Figur 2.** EKG från en 45-årig tidigare väsentligen frisk man med korta hjärtklappningsattacker. **A:** EKG från hälsokontroll hos husläkaren visar utbredd T-negativitet. **B:** EKG från akutmottagningen visar intermittent preexcitation med deltag vid vartannat slag och utbredd T-negativitet vid de övriga slagen. **C:** EKG efter framgångsrik radiofrekvensablation av WPW-syndrom visar utbredd T-negativitet.

med denna artikel dels rikta uppmärksamheten mot detta fenomen, dels berätta om aktuell forskning inom området.

**Historik**

Fenomenet finns beskrivet sedan mer än 30 år tillbaka efter pacing [1], efter takykardi [2] och senare efter intermittent LBBB [3] och WPW-ablation [4]. Begreppet kardiellt minne (cardiac memory) myntades av den nyligen avlidne argentinske kardiologen Maurice Rosenbaum [5]. Han fann att upprepad pacemakerstimulering ledde till snabbare utveckling av och mer uttalade T-vågsförändringar för varje pulståg. Samma egenskap, kallad ackumulation, kan ses hos celler involverade i minnesutvecklingen i hjärnan – »repetition är inläringens moder«.

**Mekanismer**

Mekanismerna bakom kardiellt minne är bara delvis kända. Det man vet bygger till stor del på pacemakerstudier på djur utförda av professor Rosens grupp vid Columbiauniversitetet i New York [6]. Kardiellt minne är en elektrisk anpassningsmekanism (remodellering), som troligen initieras av en förändrad väggspänning i kammarmuskulaturen (stress-strain relationship) beroende på den förändrade aktivering. Detta leder till en omfördelning av hjärtats cell-till-cell-förbindelser, som består av elektriskt ledande kanaler (gap junctions) [7]. Dessutom påverkas kanaler i det enskilda cellmembranet som förmedlar kalium- och kalciumjoner; exempelvis nedregleras kaliumkanalen  $I_{to}$  (transient outward current) [8].

Fosforyleringsprocesser är viktiga (åtminstone för korttidsminnet) och förändrat genuttryck för långtidsminnet [9]. En del av denna kunskap har nåtts via farmakologiska djurexperiment. Både ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare fördröjde utvecklingen av korttidsminnet (men inte av långtidsminnet) hos hundar [10, 11], medan antagonister till Ca-kanaler av s k L-typ förhindrade utvecklingen av såväl korttids- som långtidsminnet [11].

**Hjärtats minne – bra, neutralt eller dåligt?**

En fundamental fråga är om hjärtats minne är bra, neutralt eller dåligt. Kardiellt minne ger upphov till ibland mycket uttalade repolarisationsförändringar. Repolarisationens betydelse för arytmirisken är väl känd, likaså att många idag använda antiarytmika verkar just genom att påverka repolarisationen. Djurförsök (hund) har visat att interaktioner kan ske i båda riktningarna: vissa antiarytmiska läkemedel kan påverka utvecklingen av kardiellt minne, och omvänt kan kardiellt minne påverka antiarytmikas effekter [12]. Om detta har betydelse för pacemakerpatienter som samtidigt tar antiarytmika mot t ex förmaksflimmer är idag okänt. Sjuk sinusknuta utgör idag behandlingsorsak hos ca 35 procent av pacemakerpatienterna, och ca 40 procent av dessa har taky-bradysyndrom, dvs problem också med takykardier, framför allt förmaksflimmer.

Det finns »minne« också på förmaksnivå, men dess relation till förekomsten av förmaksflimmer är ofullständigt utredd liksom eventuell interaktion med antiarytmika på förmaksnivå [13]. Emellertid har de antiarytmika som används för att före-



bygga förmaksflimmer också effekter på kammarnivå. Växlingar mellan normalt överledd rytm och kammarritm hos pacemakerbehandlade patienter med sjuk sinusknuta kan därför få oanade och oönskade effekter på såväl förmaks- som kammarnivå. Denna fråga behöver utredas ytterligare.

Hjärtats repolarisationsfas är inte bara en fråga om elektrisk återhämtning inför nästa hjärtcykel utan också i högsta grad en muskulär återhämtningsfas (relaxationsfas). Den elektromekaniska kopplingen är viktig inte bara under depolarisation och kontraktion utan också under repolarisation och relaxation. Enligt en rapport sågs med ekokardiografi relaxationsstörning i samband med minnesutvecklingen [14], men om de är parallella eller starkt sammanlänkade fenomen är inte fastställt. Emellertid vet man att rubbningar i relaxationsfasen (»diastolisk dysfunktion«) spelar en viktig roll för utveckling av hjärtsvikt. Notabelt i detta sammanhang är därför att behovet av sjukhusvård på grund av hjärtsvikt i två stora studier stod i relation till hur mycket pacemakerstimulering i kammaren patienterna hade. I MOST-studien undersöktes patienter med sjuk sinusknuta, varav flertalet hade en bra vänsterkammarmfunktion, medan patienterna i DAVID-studien var generellt mycket sjukare; sambandet mellan andel kammarmstimulering och sjukhusvård på grund av hjärtsvikt var dock likartat [15, 16]. Kanske är detta ett uttryck för att minnesutveckling kan ha negativa mekaniska konsekvenser. Vi har också preliminära resultat som talar för att växlingar i kammarens aktivering hos patienter med sjuk sinusknuta följs av en labil elektrisk fas, såsom vi sett och rapporterat efter His-ablation och pacemakerbehandling vid svårbehandlat förmaksflimmer [17].

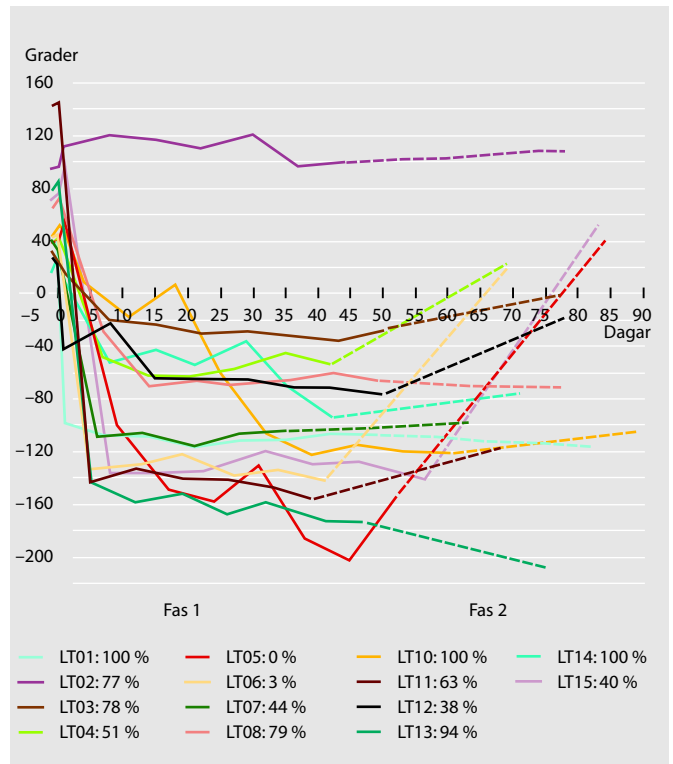
Dessa observationer är tänkbara när man tar ställning till pacemakerbehandling av medfött totalblock utan annan hjärtmissbildning. Dessa patienter har nämligen en alldeles normal kammarmaktivering.

**Humanförsök**

Vårt eget intresse för detta fenomen kommer dels från studier av kammarens repolarisation från arytmisynpunkt, dels från applikation av pacemakerbehandling på nyare indikationer. Exempel på det senare är pacing efter His-ablation, pacing för att reducera utflödeshindret vid vissa former av hypertrofisk kardiomyopati (HOCM) samt på senare tid biventrikulär pacing för resynkronisering av kammarmaktiviteten vid hjärtsvikt.

Vi har studerat hur kardiellt minne hos människa utvecklas och avklingar i två olika modeller: pacemakerbehandling och ablation vid WPW-syndrom. Syftet var dels att utröna om resultaten från pacing i djurstudier också var giltiga för människa, dels att definiera tidsfaktorernas betydelse för fortsatta studier. Tidsfaktorn är i detta avseende att betrakta som »akumulerad dos över tid«, dvs proportionen avvikande kammarmaktivering över tid eller antalet repetitioner. För att kvantifiera minnesutvecklingen har vi använt oss av tredimensionell vektorkardiografi (VKG) med Frankavledningar (X, Y, Z). För registrering och analys av den maximala T-vektorns läge i rymden, uttryckt som vinkeln i två olika riktningar (azimut och elevation), har ett MIDA 1 000-system använts (Ortivus AB, Täby).

I en första studie inkluderades patienter med väsentligen normalt EKG som erhöll pacemaker på grund av symtomatisk sinusbradykardi. 14 patienter följdes en gång per vecka efter pacemakerimplantationen. Pacemakern programmerades så att maximal stimulering av kammaren erhöles mellan besöken. Vid varje besök stängdes kammarmstimuleringen tillfälligt av, varefter EKG och VKG registrerades. De hundförsök som denna studie grundades på hade visat att det behövdes tre veckor för utveckling av fullt kardiellt minne (steady state) [18]. Vi fann dock full minnesutveckling redan inom en vecka (Figur 3). Det-



**Figur 3.** T-vektor azimut (T-vektorn i horisontalplanet) under studietiden för varje enskild patient. Före pacemakerimplantation (dag -1), därefter för varje återbesök under 5–7 veckor (Fas 1) då pacemakern var programmerad till maximal kammarmstimulering mellan besöken men tillfälligt ställdes om till egenöverledning (AAI) vid EKG-/VKG-registreringen. Endast en patient (LT02) saknade tecken till minnesutveckling i T azimut, men den framträdde tydligt i T elevation. Sista besöket efter 4 veckor (Fas 2) med varierande grad av pacing för de olika patienterna (procent pacing för varje enskild patient framgår nedanför figuren). Bilden är modifierad efter Wecke och medarbetare [19].

ta bekräftades genom ytterligare fem patienter som följdes dagligen första veckan efter pacemakerimplantation. Fullt etablerad minnesutveckling sågs således inom tre till sju dagar hos människa [19]. Vad denna skillnad beror på kan vi endast spekulera över. Det kan röra sig om en skillnad mellan species (hund vs människa) eller stimuleringsposition. Hundarna var stimulerade på utsidan (epikardiellt) av vänster kammare och patienterna på insidan (endokardiellt) av höger kammare, vilket är rutinplaceringen på människa. Minnesutvecklingen som sådan borde inte vara beroende av var man stimulerar i kammaren, men förändringarnas tydlighet på vanligt EKG är beroende av vektorn för den dominerande stimuleringsriktningen, vilken beror på stimulerings elektrodens placering.

Efter uppföljningsperioden på 5–7 veckor programmerades pacemakern om till den för patienten individuellt anpassade optimala inställningen. Vid ett sista återbesök efter ytterligare fyra veckor hade patienterna varit pacemakerstimulerade i kammaren i varierande grad, från inget alls till 100 procent av tiden. Vi fann en linjär relation mellan procent pacing och kvarvarande minne ( $r^2 = 0,73$ ,  $P < 0,001$ ) [19]. Denna relation påminner om resultaten från psykologiska minnesexperiment på människa [20].

I en helt annan och för människan unik modell har vi studerat minnesutvecklingen efter årtal av »normal« aktivering. ➔



Efter ablation av den extra ledningsbanan vid WPW-syndrom med preexcitation ser man ofta en T-negativisering i de inferiora EKG-avledningarna (II, aVF, III) om banan varit belägen posteroseptalt (Figur 2). Vi gjorde därför en retrospektiv genomgång av EKG upp till ett år efter ablation hos alla patienter med posteroseptala banor som ablaterats framgångsrikt på Karolinska sjukhuset i Solna och på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg mellan åren 1991 och 2000. Totalt 125 patienter var utvärderingsbara, och av dessa uppvisade 123 (98 procent) T-negativitet i de inferiora EKG-avledningarna inom det första dygnet. Efter en vecka var det signifikant mer kvarstående minnesförändringar i den patientgrupp som var >50 år (n=20) än i den som var <20 år (n=21). Detta skulle kunna bero på att den äldre gruppen haft sin preexcitation under längre tid och att det därför tog längre tid att avveckla minnet [21].

När vi i en uppföljande prospektiv studie jämförde minnesutvecklingen efter WPW-ablation var den tydligare på EKG när den accessoriska banan varit belägen på hjärtats undersida (posteroseptalt) än när den varit belägen på vänsterkammarens ytersida (lateralt), men med VKG var skillnaderna små (ej publicerat).

I en fjärde studie har vi jämfört minnesutvecklingen vid pacemakerbehandling av patienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (HOCM) (n=15) med den hos strukturellt hjärtfriska (n=14). HOCM-patienterna har en nedreglering av  $I_{to}$  som är associerad med hypertrofin, vilket avspeglar en mera omogen hjärtmuskulatur (fetal fenotyp) [22]. Båda grupperna uppvisade efter >5 veckors pacemakerstimulering i spetsen på höger kammare emellertid samma typ av minnesförändringar på EKG, dvs T-negativisering i de inferiora EKG-avledningarna. Detta kan tolkas som att minnesutvecklingen i hjärtat beror på en biologiskt robust mekanism. De strukturellt hjärtfriska hade en signifikant förlängning av QT-intervallet, dock inom ramen för vad som betraktas som normalt. Detta sågs inte hos HOCM-patienterna [23].

Från klinisk synpunkt var det viktigt för oss att få reda på om pacemakerbehandlingen försämrade den elektriska situationen i hjärtat hos HOCM-patienter som redan har en ökad risk för plötslig och sannolikt arytmibetingad död (1–6 procent/år). Våra resultat talar indirekt snarast för att det skulle vara gyn-

samt med pacemakerbehandling också ur denna synvinkel – »ett bra minne«.

## Kardiellt minne – minne, glömska eller något annat?

Många organ har någon typ av minnesfunktion. Det gäller inte bara för hjärnan och nervsystemet utan t ex också för immunförsvaret, vilket ju är förutsättningen för att bli vaccinerad och fungera. Cardiac memory är visserligen ett etablerat om än inte välkänt begrepp, men som »minne« betraktat i första hand ett arbetsbegrepp. Hjärnans eller nervsystemets minne har naturligtvis tjänat som mönster, och grundläggande studier av hjärtats minne bygger på jämförelser med det förstnämnda.

Som tidigare anförts finns det likheter mellan fenomenen. Det gäller inte bara minnets utveckling i relation till antalet repetitioner och ackumulation utan också, som vi bl a har visat, sambandet mellan antalet repetitioner och bevarande av minne; färre repetitioner behövs för att bevara än för att etablera minne. Dessutom finns det på cellulär nivå flera likheter: proteinsyntes är en förutsättning för etablering av hjärtats långtidsminne, kalciumjoner är viktiga och transkriptionsfaktorn CREB är involverad (cyclic AMP response element binding protein) [24]. Vilka och hur många biologiska kriterier som ska uppfyllas för att berättiga till benämningen minne är en både intressant och viktig fråga, som dock ligger utanför syftet med denna artikel.

## Konklusion

Kardiellt minne är ett fenomen som visar sig som uttalade repolarisationsförändringar efter förändrad kammaraktivering, t ex efter kammar pacing. Dess kliniska betydelse i vid bemärkelse är ännu okänd, men det är från differentialdiagnostisk synpunkt viktigt att känna till fenomenet, som felaktigt kan ge misstanke om allvarlig myokardischemi även hos »friska« pacemakerpatienter. När det gäller såväl uppkomst som behandling av hjärtrytmrubbningar kan interaktioner föreligga, och sannolikt finns det ett samband med förändrade diastoliska egenskaper i kammaren. Det finns också spännande likheter mellan minnesfunktionen i hjärtat och hjärnan.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

- Chatterjee K, Harris A, Davies G, Leatham A. Electrocardiographic changes subsequent to artificial ventricular depolarization. *Br Heart J* 1969;31:770-9.
- Kernohan RJ. Post-paroxysmal tachycardia syndrome. *Br Heart J* 1969;31:803-6.
- Engel TR, Shah R, DePodesta LA, Frankl WS, Krause RL. T-wave abnormalities of intermittent left bundle-branch block. *Ann Intern Med* 1978;89:204-6.
- Nicolai P, Medvedowsky JL, De-laage M, Barnay C, Blache E, Pisapia A. Wolff-Parkinson-White syndrome: T wave abnormalities during normal pathway conduction. *J Electrocardiol* 1981;14:295-300.
- Rosenbaum MB, Blanco HH, Elizari MV, Lazzari JO, Davidenko JM. Electrotonic modulation of the T wave and cardiac memory. *Am J Cardiol* 1982;50:213-22.
- Rosen MR, Cohen IS, Danilo P Jr, Steinberg SF. The heart remembers. *Cardiovasc Res* 1998;40:469-82.
- Patel PM, Plotnikov A, Kanagaratnam P, Shvilkin A, Sheehan CT, Xiong W, et al. Altering ventricular activation remodels gap junction distribution in canine heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:570-7.
- Yu H, McKinnon D, Dixon JE, Gao J, Wymore R, Cohen IS, et al. Transient outward current, *I<sub>to</sub>*, is altered in cardiac memory. *Circulation* 1999;99:1898-905.
- del Balzo U, Rosen MR. T wave changes persisting after ventricular pacing in canine heart are altered by 4-aminopyridine but not by lidocaine. Implications with respect to phenomenon of cardiac 'memory'. *Circulation* 1992;85:1464-72.
- Ricard P, Danilo P, Jr, Cohen IS, Burkhoff D, Rosen MR. Role for the renin-angiotensin system in the evolution of cardiac memory. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:545-51.
- Plotnikov AN, Yu H, Geller JC, Gai-nullin RZ, Chandra P, Patberg KW, et al. Role of L-type calcium channels in pacing-induced short-term and long-term cardiac memory in canine heart. *Circulation* 2003;107:2844-9.
- Plotnikov AN, Shvilkin A, Xiong W, de Groot JR, Rosenshtraukh L, Feinmark S, et al. Interactions between antiarrhythmic drugs and cardiac memory. *Cardiovasc Res* 2001;50:335-44.
- Alessandrini RS, McPherson DD, Kadish AH, Kane BJ, Goldberger JJ. Cardiac memory: a mechanical and electrical phenomenon. *Am J Physiol* 1997;272:H1952-9.
- Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932-7.
- Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual-Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288:3115-23.
- Shvilkin A, Danilo P, Jr, Wang J, Burkhoff D, Anyukhovsky EP, Sosunov EA, et al. Evolution and resolution of long-term cardiac memory. *Circulation* 1998;97:1810-17.
- Wecke L, Gadler F, Linde C, Lundahl G, Rosen MR, Bergfeldt L. Temporal characteristics of cardiac memory in humans: vectorcardiographic quantification in a model of cardiac pacing. *Heart Rhythm* 2005;2:28-34.
- Aunes-Jansson M, Wecke L, Lurje L, Bergfeldt L, Edvardsson N. T wave inversions following ablation of 125 posteroseptal accessory pathways. *Int J Cardiol* 2006;106:75-81.
- Nowinski K, Wecke L, Gadler F, Linde C, Bergfeldt L. Pacing induced electrophysiological remodeling in hypertrophic obstructive cardiomyopathy – observations on cardiac memory. *PACE* 2005;28:561-7.
- Patberg KW, Rosen MR. Molecular determinants of cardiac memory and their regulation. *J Mol Cell Cardiol* 2004;36:195-204.