# DIASTOLISK FUNKSJON: MER ENN FYLNINGSTRYKK

*Einar Sjaastad Nordén [1,2], Mathis Korseberg Stokke[1].*
*[1]Institutt for eksperimentell medisinsk forskning, Oslo universitetssykehus og Universitetet i Oslo, [2]Seksjon for kardiologi, Medisinsk avdeling, Drammen sykehus.*

Hjertesvikt rammer opp mot 6 % av befolkningen og bidrar til sykelighet og dødelighet (1, 2). Det kliniske syndromet kan ha mange ulike årsaker, men dagens kliniske klassifikasjonssystem tar kun utgangspunkt i om det er hjertets kontraksjon eller relaksasjon som hovedsakelig er forstyrret. Mens svekket kontraksjon som årsak til hjertesvikt (hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon (HFrEF)) har vært kjent i århundrer, er erkjennelsen av redusert evne til relaksasjon som årsak til svikt (hjertesvikt med bevart/preservert EF (HFpEF)) av nyere dato. Muligheten ble dog diskutert allerede før andre verdenskrig (3). Omfattende arbeid har blitt gjort for å utvikle måter å kvantitere hjertets evne til å fylles, med utvikling av ekkokardiografiske teknikker siden 1980-tallet (4, 5).

Dagens retningslinjer anbefaler mange ulike parametre for å måle hjertets diastoliske funksjon, og det er lett å miste av syne den underliggende biologien og hvordan våre kliniske parametre relaterer seg til denne. De sentrale kliniske parameterne har som mål å bestemme fylningstrykk i venstre ventrikkel, men samsvaret mellom bildediagnostiske parametre og fylningstrykk som måles direkte ved invasive prosedyrer, er i beste fall moderat (6, 7). Dette er i seg selv en utfordring, men et enda viktigere spørsmål er: Hvor godt mål på diastolisk funksjon er egentlig fylningstrykk?

## Patofysiologi og fylningstrykk, et inkomplett bilde

Økning i fylningstrykk kan ha mange underliggende årsaker, inkludert systolisk og diastolisk dysfunksjon, variasjon i væskestatus og økt venøs kartonus eller *afterload* (8, 9). Som eksempel vil dialyse eller væskeinfusjon kunne påvirke fylningstrykket (10, 11). Når mange svært ulike tilstander kan påvirke en parameter i samme retning, vil den i liten grad kunne informere oss om underliggende patofysiologi. Påvisning av økt fylningstrykk vil derfor kunne indikere at det foreligger hjertesykdom, men i liten grad fortelle oss hvilken hjertesykdom som foreligger. For å forstå samspillet mellom fylningstrykk og hjertets diastoliske funksjon må man huske at diastolen er resultatet av mange ulike biologiske prosesser i hjertet, og at sykdom kan ramme disse separat.

## Diastolens faser og fysiologi

Ved slutten av systolen vil fjerning av kalsium fra cytosol bryte myosin-actin-forbindelsene og stoppe kontraksjonen (12). Dette leder til den tidlige diastole (figur 1), med et raskt fall i ventrikkeltrykket. Når trykket i venstre ventrikkel faller under venstre atriums trykk, åpnes mitraklaffen, og fylningsfasen begynner. Hvor raskt hjertemuskelen slapper av i denne fasen avhenger både av hvor raskt kalsium fjernes fra cytosol og av springfjærkrefter i myokard. Springfjærkreftene skyldes proteiner i kardiomyocyttene og ekstracellulær matriks som komprimeres under systolen, blant annet titin, og torsjonskrefter i myokard (13). Når kontraksjonen stopper, frigjøres denne potensielle energien og skyver myokard tilbake mot sin opprinnelige form. På engelsk kalles disse kreftene «restoring forces».

I den sene diastoliske fasen dominerer andre krefter. I denne fasen vil ikke lenger fjæringskreftene utvide ventrikkelen. Tvert om vil flere av proteinene som bidro til «restoring forces», nå motvirke ventrikulær fylning ettersom de strekkes, på samme måte som en fjær både kan komprimeres og strekkes, og dermed utøve kraft i motsatt retning. Det endediastoliske volumet ventrikkelen oppnår, styres i stor grad av ventrikkelens stivhet. Stivheten bestemmes blant annet av titin, som forekommer i ulike isoformer, og dets fosforylering. I tillegg bidrar fibrotisk remodellering, med avleiring

av ulike typer kollagen i myokard, samt endring av ventrikkelens geometri ved hypertrof remodellering (12, 14). To ventrikler med ulik grad av stivhet vil derfor ha ulike endediastoliske volumer ved samme fylningstrykk (figur 2). Fylningstrykk alene vil altså ikke fortelle oss hvor stivt hjertet er. Ved hjertefrekvens i normalområdet vil det hovedsakelig være sen diastole og hjertets stivhet som styrer det endediastoliske volumet (13, 15). Ved økende hjertefrekvens vil derimot tidlig relaksasjon spille en større rolle og kunne bli begrensende for hjertets evne til å fylle seg uten økte fylningstrykk (13).

Det er altså ulike biologiske prosesser som styrer de ulike fasene av diastolen, og disse kan påvirkes på ulik måte ved forskjellige typer hjertesvikt. Eksempelvis er HFrEF preget av desorganisering og lavere tetthet av T-rør i kardiomyocyttene, imens HFpEF viser økt tetthet og utvidelse av T-rørene (16, 17). Kalsiumhåndteringen er derfor påvirket på ulik måte, og innvirkningen på diastolisk funksjon er svært forskjellig.

## Trykk-volummålinger er gullstandarden for måling av stivhet

Gullstandarden for måling av hjertets fylningsevne er hjertekateterisering som muliggjør samtidig måling av trykk og volum (18). Ulike parametre fra slike målinger kan kvantitere funksjon i de ulike diastoliske fasene (figur 3). Tidlig diastolisk fase reflekteres i den maksimale hastigheten av trykkfallet i venstre ventrikkel (dP/dT min) og konstanten for trykkfallets tidsforløp (Tau). Endediastolisk stivhet derimot måles ved forholdet mellom trykk og volum ved varierende *preload*, på engelsk kalt *end-diastolic pressure-volume relationship* (EDPVR) (figur 4). Disse målene er et langt bedre uttrykk for den underliggende biologien, men praktisk bruk er begrenset av at undersøkelsen er invasiv og ressurskrevende. Betydningen av å anvende slike mer presise mål for diastolisk funksjon kan imidlertid illustreres ved den store forskjellen mellom ulike former for hjertesvikt. Ved HFrEF er hjertets stivhet ofte faktisk lavere, med skifte av EDPVR-kurven mot høyre, i motsetning til hos mange pasienter med HFpEF (19, 20).

## Bildediagnostikk mangler validering mot gullstandard

Et problem er at de bildebaserte parameterne for diastolisk funksjon er utilstrekkelig validert mot EDPVR. Prekliniske studier har vist at etablerte parametre for diastolisk dysfunksjon har begrenset evne til å predikere EDPVR (21). Det er gjort flere forsøk på å estimere EDPVR gjennom kombinasjon av invasive trykkmålinger og bildediagnostikk, både gjennom høyre- og venstresidig hjertekateterisering sammen med ekkokardiografi (22). Popovic og kollegaer estimerte EDPVR ved bruk av kile (wedge)-trykk fra høyresidig hjertekateterisering og ekkokardiografi hos en gruppe pasienter med hjertesvikt HFpEF og kontrollpersoner (20). Ved å estimere EDPVR fant de at pasienter med HFpEF som har høy ejeksjonsfraksjon (EF ≥ 58 %), har stivere ventrikler, imens HFpEF-pasienter med lavere EF (50–57 %) har ventrikler som er mindre stive enn i en kontrollpopulasjon. Det er kjent at pasientene med høy EF har dårligere respons på konvensjonell hjertesviktbehandling, og dette kan derfor muligens forklares av grunnleggende forskjeller i remodelleringen av hjertet (23). Fylningstrykket var liknende i grupper med høy og lav EF, hvilket demonstrerer at fylningstrykk alene ikke klarer skille ulike sykdomsprosesser. Vi trenger altså mer kunnskap om den tilgrunnliggende patofysiologien hos ulike pasientgrupper.

## Veien mot presisjonsmedisin og patofysiologisk sykdomsklassifikasjon

Patofysiologien bak det kliniske bildet ved hjertesvikt kan i økende grad bestemmes gjennom det brede spekteret av metoder som nå er tilgjengelig. Mange av undersøkelsene er imidlertid kostbare og tidkrevende, en utfordring for et helsevesen som står ovenfor økende antall pasienter med HFpEF. I denne kontekst vil non-invasive metoder for å estimere EDPVR kunne ha en viktig rolle. Teknikker for mer direkte måling av myokardiell stivhet, slik som elastografi ved ekkokardiografi og magnetresonans (MR)-undersøkelse, gir også spennende muligheter for videre utvikling (24, 25). Måling av fibrose gjennom for eksempel

T1-mapping med MR, kan gi ytterligere informasjon om bakgrunnen for økt stivhet (21, 26). Til sammen vil alle disse metodene kunne gi en mer nyansert og patofysiologisk basert klassifikasjon av ulike tilstander som i dag samles under fellesbetegnelsen HFpEF.

For å oppsummere kan fylningstrykk hjelpe oss med å utelukke hjertesykdom, men sier ikke nøyaktig hva som er galt med hjertet. Målinger som undersøker de ulike fasene og komponentene av diastolisk funksjon, inkludert stivhet, bør få større plass. Foreløpig mangler sentrale parametre imidlertid grunnleggende validering, et arbeid der norske forskningsmiljøer innen preklinikk og klinikk har spilt, og bør fortsette å spille, en viktig rolle.

*De første 20 referansene er listet nedenfor, resterende kan fås ved henvendelse til forfatteren (red. anm.).*

## Referanser


1. Joseph P, Roy A, Lonn E et al. Global variations in heart failure etiology, management, and outcomes. JAMA 2023; 329:1650-1661.
2. Melbye H, Stylidis M, Solis JCA et al. Prediction of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in a general population: the Tromsø study. ESC Heart Fail 2020; 7: 4139-4150.
3. Fishberg AM. Heart Failure. Philadelphia: Lea and Febiger; 1937.
4. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2016; 29: 277-314.
5. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 426-440.
6. Nauta JF, Hummel YM, van der Meer P et al. Correlation with invasive left ventricular filling pressures and prognostic relevance of the echocardiographic diastolic parameters used in the 2016 ESC heart failure guidelines and in the 2016 ASE/EACVI recommendations: a systematic review in patients with heart failure with preserved ejection fraction. EurJ Heart Fail 2018; 20: 1303-1311.
7. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H et al. Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography. J Am Coll Cardiol 2017; 69: 1937-1948.
8. Fudim M, Kaye DM, Borlaug BA et al. Venous tone and stressed blood volume in heart failure: JACC review topic of the week. J Am Coll cardiol 2022; 79: 1858-1869.
9. He K-L, Dickstein M, Sabbah HN et al. Mechanisms of heart failure with well preserved ejection fraction in dogs following limited coronary microembolization. Cardiovasc Res 2004; 64: 72-83.
10. Cunningham C, Tapking C, Salter M et al. The physiologic responses to a fluid bolus administration in old and young healthy adults. Perioper Med 2022; 11: 30.
11. Rozich JD, Smith B, Thomas JD et al. Dialysis-induced alterations in left ventricular filling: mechanisms and clinical significance. Am J Kidney Dis 1991; 17: 277-285.
12. LeWinter MM, Granzier H. Cardiac Titin. Circulation 2010; 121: 2137-2145.
13. Robinson S, Ring L, Oxborough D et al. The assessment of left ventricular diastolic function: guidance and recommendations from the British Society of Echocardiography. Echo Res Pract 2024; 11: 16.
14. Nagueh SF. Left ventricular diastolic function: Understanding pathophysiology, diagnosis, and prognosis with echocardiography. JACC Cardiovasc Imaging 2020; 13: 228-244.
15. Chung CS, Karamanoglu M, Kovács SJ. Duration of diastole and its phases as a function of heart rate during supine bicycle exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 287: H2003-H2008.
16. 1Fayyaz AU, Eltony M, Prokop LJ et al. Pathophysiological insights into HFpEF from studies of human cardiac tissue. Nat Rev Cardiol 2025; 22: 90-104.
17. Frisk M, Le C, Shen X et al. Etiology-dependent impairment of diastolic cardiomyocyte calcium homeostasis in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2021; 77: 405-419.
18. Ogilvie LM, Edgett BA, Huber JS et al. Hemodynamic assessment of diastolic function for experimental models. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2020; 318: H1139-H1158.
19. Packer M. A reclassification of heart failure based on recognition of heart failure with normal to supernormal ejection fraction, a clinically common form of cardiac contracture, with distinctive pathophysiological and therapeutic features. Eur J Heart Fail 2023; 25: 669-672.
20. Popovic D, Alogna A, Omar M et al. Ventricular stiffening and chamber contracture in heart failure with higher ejection fraction. Eur J Heart Fail 2023; 25: 657-668.