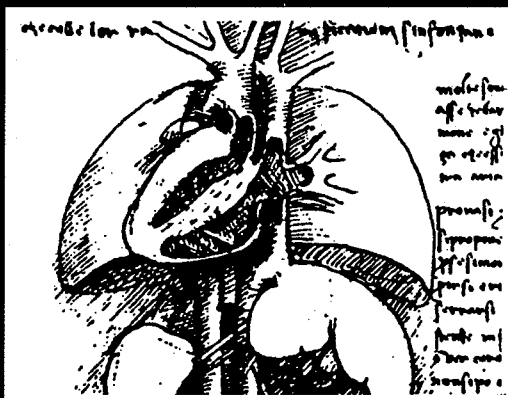


BIOCHEMIE VAN HARTFALEN

De compensatie reeds decompensatie?



Dr. J.M.J. LAMERS

BIOCHEMIE VAN HARTFALEN

De compensatie reeds decompensatie?

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar
in de biochemie van hart en vaatziekten in het bijzonder
de membraangebonden functies aan de Faculteit
der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen
van de Erasmus Universiteit te Rotterdam,
vanwege de Vereniging Trustfonds EUR
op donderdag 8 december 1994

door

Dr. J.M.J. LAMERS

Op het omslag: één van de afbeeldingen van de ongeveer 750 nog voorhanden zijnde anatomische tekeningen van Leonardo da Vinci (1452-1519)

The most beautiful experience we can have is the mysterious. It is the source of all true art and science. He and whom this emotion is a stranger, who can no longer pause to wonder and stand rapt in awe, is as good as dead; his eyes are closed."

(Albert Einstein)

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Zeer gewaardeerde toehoorders*

Het optreden van hart en vaatziekten blijft één van de belangrijkste oorzaken van ziekte en sterfte in de westerse landen. De sterfte als gevolg van een acuut hartinfarct vertoont over de afgelopen twintig jaar een geleidelijke daling door de toegenomen mogelijkheden van behandeling van deze ziekte en de terugdringing van risicofactoren zoals hoge bloeddruk, verhoogd serumcholesterol, roken en ongezonde voeding¹. Daartegenover staat dat in de laatste jaren een aanzienlijke toename valt waar te nemen van het aantal ziekenhuisopnames van patiënten met hartfalen. Hartfalen is een ernstige ziekte die zich kan ontwikkelen bij chronische overbelasting van het hart als gevolg van o.a. een hartinfarct, verhoogde bloeddruk, hartklepgebreken, verhoogde schildklierfunctie, congenitale hartgebreken of infectieuze aandoeningen. Enerzijds bestaat er dus het gevaar van acuut zuurstoftekort van het hart bij coronairlijden en anderzijds het gevaar van geleidelijk ontstaan van hartfalen door chronische overbelasting. Epidemiologisch gegevens over hartfalen zijn in Nederland nog schaars. Uit het groots opgezette Amerikaanse Framingham onderzoek is evenwel gebleken dat de incidentie onder de volwassen populatie meer dan 1 op 100 is en dat één van de risicofactoren een vergroting van de linker hartkamer is². De patiënt met een verhoogd risico voor het verkrijgen van hartfalen heeft kennelijk meer hart doch van mindere kwaliteit. De eerste anatomische afbeelding van een linker hartkamer vergroting of hypertrofie is op de omslag te zien op een tekening van Leonardo da Vinci uit de vijftiende eeuw. Dat er sprake was van forse hypertrofie blijkt uit de dikte van de linker hartkamerwand vergeleken met de grootte van de longen. Maar over hypertrofie straks meer.

Zoals de titel van mijn oratie reeds doet vermoeden beperk ik mij vanmiddag tot de vraag welke bijdragen biochemici kunnen en in de toekomst zullen moeten leveren in het verwerven van nieuwe inzichten in de pathofysiologie van hartfalen. In ons laboratorium vindt, naast de bestudering van hartfalen, ook intensief biochemisch onderzoek plaats naar de ontstaansmechanismen van onomkeerbare schade aan het hart door optreden van een acute afsluiting van een of meer kransslagaders. Voorts worden o.a. de effecten van veranderde samenstelling van de voedingsvetten op de biochemische processen betrokken bij het langzaam dichtslibben van de kransslagaders, bestudeerd. Helaas kan ik niet ingaan op deze interessante aspecten vanwege de beperkte tijd die mij vanmiddag is geboden. Biochemie is

een wetenschapsgebied met als doel het ophelderen van de moleculaire basis van normale en abnormale levensverschijnselen waartoe het functioneren respectievelijk het disfunctioneren van het hart en bloedvatstelsel gerekend kan worden. Het is daarbij noodzaak de moleculaire processen in het hart zelf te bekijken. Bij dit soort onderzoek is men voor het merendeel aangewezen op het gebruik van diermodellen, geïsoleerde hartopstellingen of geïsoleerde en gekweekte kloppende hartspiercellen. Een enkele maal is menselijk hartweefsel beschikbaar. Voordat ik u meer ga vertellen over dergelijk onderzoek, wil ik voor de volledigheid de volgende vraag in een historisch perspectief aan de orde stellen:

Bestaat er een moleculaire basis voor hartfalen? In het verleden, toen er nog weinig over de oorzaak van de ziekte bekend was, stond bij de theorievorming vooral het klinisch symptoom van vochtophoping in de perifere weefsels centraal. In 1832 was het de engelse patholoog-anatoom Hope die als eerste in zijn verhandeling getiteld "Treatise on the Diseases of the Heart and Great Vessels" de perifere weefseloedeem in verband bracht met het slechter functioneren van het hart³. Volgens Hope gaat het hart dat lange tijd is overbelast groeien om dit probleem te compenseren. Op een zeker moment schiet het hart te kort. Bloed blijft achter in de hartkamers en de toename in vullingsdruk plant zich voort naar de venen en haarvaten met als gevolg de vochtophoping in de perifere weefsels. Waar al het weefselvocht vandaan moest komen liet Hope onbesproken, het beschikbare volume aan bloed kon in elk geval niet voldoende zijn. Een eeuw later heeft zich een theorie gevormd waarbij hartfalen wordt gedefinieerd als een situatie waarbij het hart niet meer in staat is om, bij voldoende groot aanbod, zoveel bloed rond te pompen als noodzakelijk is om in de behoefte van de perifere weefsels te voorzien zodat de stofwisseling in rust en de lichamelijke activiteit negatief beïnvloed worden. Deze definitie treft men heden ten dage in veel tekstboeken aan. Het vasthouden van zout en het ontstaan van vochtophoping in de weefsels kan verklaard worden met de vermindering van de bloedvoorziening van de nier. De voorgaande theoriën zijn gebaseerd op een mechanisch benadering van het probleem. Inmiddels is duidelijk geworden dat naast de verstoorde mechanisch balans tussen hart en perifere circulatie, compensatie- en regelmechanismen op gang komen die activatie van het sympathisch zenuwstelsel, het renine-angiotensine-aldosteron systeem en de versterkte afgifte van vasopressine, natriuretische factor en endotheline betreffen. Deze neurohumorale compensatiemechanismen zijn biochemisch van aard doch eerder het gevolg dan de oorzaak

van hartfalen. Daarom stelt recent Harris weer een andere definitie voor⁴. Hij zegt dat hartfalen ontstaat omdat de output van het hart op langere termijn in onvoldoende mate de arteriële bloeddruk op peil kan houden zonder ondersteuning van een overmatige neurohumorale activiteit. Kortom, een algemeen geaccepteerde definitie is er eigenlijk nog niet, laat staan een waaruit men een moleculaire basis zou kunnen afleiden. Door de eeuwen heen hebben de verschillende visies over de oorzaak van hartfalen nauwelijks invloed gehad op de medicamenteuze behandeling. Dit hoeft geen verbazing te wekken, daar de bekende achttiende eeuwse engelse schrijver Samuel Johnson reeds stelde dat:

"Nature has taken good care that theory should have little influence on practice".

Het heeft mij dan ook niet verwonderd dat de cardioloog Simoons bij zijn inaugurale rede in 1990 opmerkte dat een groot deel van de cardiologie geen geneeskunde maar behandelkunde is⁵. Tot einde jaren zeventig bestond de symptomatische behandeling van hartfalen uit een zoutarm dieet, zonodig (bed)rust, vochtbeperking in de zeer ernstige gevallen en verder uit het voorschrijven van digitalis en diuretica⁶. De laatste jaren zijn daar vaatverwijders en de angiotensine conversie enzym of kortweg ACE remmers, aan toegevoegd. Alleen het digitalis werkt via een directe moleculaire reactie in op de hartspiercellen waardoor de pompfunctie van het hart verbetert. De vraag rijst waarom dit niet voldoende aanwijzing was om de moleculaire basis voor hartfalen in het hart zelf te zoeken? Dit te meer nu van alle middelen die toegepast worden, digitalis reeds 210 jaar en daarmee het langste wordt aangewend. In 1920 schreef de befaamde engelse fysioloog Starling⁷:

"No understanding of the circulatory reactions of the body is possible unless we first start with the fundamental properties of the heart muscle itself and to find out how they are modified, protected, and controlled under the influence of mechanisms - nervous, chemical and mechanical - which under normal conditions play upon the heart"

Deze uitspraak geeft mijns inziens precies aan waar het lange tijd in het onderzoek aan hartfalen heeft ontbroken. De laatste jaren kan het fundamenteel gerichte cardiovasculair onderzoek zich dan ook verheugen in een zeer sterk toegenomen aandacht. Een commissie

van het Amerikaanse National Heart, Lung, and Blood Institute heeft onlangs in een 105 pagina's tellend rapport aanbevelingen gedaan voor toekomstig basaal, klinisch, epidemiologisch en farmacologisch onderzoek met betrekking tot hartfalen⁸. Anderen publiceerden een Heart Failure Agenda 2000⁹. Vier actiepunten met betrekking tot het moleculaire onderzoek zijn in Tabel 1 weergegeven.

HEART FAILURE AGENDA FOR 2000

- Elucidate cellular and molecular causative mechanisms
- Characterize growth factors and modulators of myocyte and nonmyocyte response to injury
- Identify full spectrum of compensations, their triggers, controls, and interactions at both circulatory and tissue levels
- Explore gene therapy for repair of ventricular (myocyte and nonmyocyte) and vascular remodeling

Tabel 1

Men kan zich afvragen of echte wetenschappers veel opschieten met dit soort nationale plannenmakerij. Er schuilt veeleer een gevaar in dat beleidsmakers er gebruik van maken als basis voor de prioriteiten stelling van onderzoek en de verdeling van de beschikbare gelden. Niet vaak genoeg kan herhaald worden dat echte doorbraken in het wetenschappelijk onderzoek bijna altijd uit een onverwachte hoek komen.

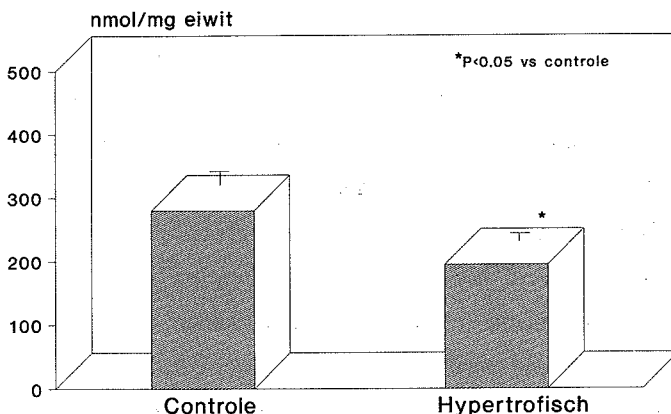
Hoe maakte ik voor het eerst kennis met de problematiek van hartfalen? Tussen 1976 en 1978 heb ik met enige regelmaat gesproken met de thoraxchirurg Nauta van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt. Hij maakte mij attent op het probleem dat een deel van zijn patiënten die een open hart operatie hadden ondergaan voor het herstel van een hartklepgebrek, er niet op vóóruit- maar juist op achteruitgingen. Catheterisatie onderzoek vóór de operatie, waarmee men de hartfunctie hemodynamisch kon vaststellen, had geen voorspellende waarde met betrekking tot de vraag of het operatief herstellen van de klepfunctie een verbetering dan wel een verslechtering van de hartfunctie zou gaan geven. Het leek erop dat bij sommige patiënten het hart met het compenseren van de chronische overbelasting een "point of no return" was gepasseerd. Nauta wees er op dat de geopereerde patiënten met de sterkst

vergrote harten de slechtste prognose hadden. Met de achterliggende gedachte dat eventuele veranderingen van biochemische eigenschappen van de hartspier debet zouden kunnen zijn aan het passeren van het "point of no return", stelde de hartchirurg mij rechterboezemweefsel ter beschikking dat tijdens de open hart operaties werd verwijderd om toegang te krijgen tot de te herstellen hartklep. Ik realiseerde me dat mijn speurtocht begon op een verkeerde plek in het hart omdat de pompfunctie van het hart merendeels wordt toegeschreven aan de werking van de linkerkamer. In de loop van mijn betoog zal u duidelijk worden dat dit geen reëel probleem is gebleken. Het boezemweefsel werd in ons laboratorium fijngemalen en in het homogene mengsel werd het gehalte aan noradrenaline en de activiteiten van twee membraan-gebonden enzymen, te weten de natrium/kalium-pomp en de calcium pomp gemeten. Deze biochemische benamingen zullen de meeste onder u weinig zeggen. Laat ik proberen ze toe te lichten. Het gehalte aan noradrenaline is de voorraad in het hart die bij stimulering van het sympathisch zenuwstelsel wordt aangesproken. De natrium/kalium pomp vormt in feite het moleculair aangrijpingspunt van het geneesmiddel digitalis in het hart. De calcium pomp is een enzymstelsel gelocaliseerd in een intracellulair netwerk van buisjes, genoemd het sarcoplasmatisch reticulum, dat zeer nauw is betrokken bij de relaxatie van de spier. Later kom ik uitgebreid hierop terug.

Wat was nu het resultaat van dit oriënterend onderzoek aan het menselijke boezemweefsel?

De aanvankelijke doelstelling van het onderzoek werd niet bereikt. Geen van de biochemische parameters bleken een indicatie te geven voor een "point of no return"¹⁰. Evenals de Amerikaanse onderzoeksgroep van Braunwald vonden we bij veel van de klepinsufficiëntie patiënten een sterke uitputting van de noradrenaline voorraad¹¹. Daarbij vergeleken we de resultaten met die van patiënten met coronairlijden die een bypass operatie ondergingen. Dit bracht ons ertoe de resultaten te verifiëren in een vergelijkbare situatie in een diemodel. Met deskundige hulp van de experimentele chirurg Kort van onze Faculteit beschikten we daarna snel over proefdieren waarbij een chronische hartoverbelasting was gecreëerd. Hoewel er sprake was van een forse vergroting van de linker hartkamer bij deze proefdieren konden nog geen symptomen van hartfalen worden vastgesteld. Zowel in het boezemweefsel als in de linker hartkamer trad ook bij deze proefdieren een sterke uitputting van de noradrenaline voorraad op. Daarnaast ontdekten we dat de activiteit van de calcium pomp in de linkerhartkamer aanzienlijk was gedaald hetgeen geïllustreerd is in Figuur 1¹². Onze conclusie

CALCIUM POMP ACTIVITEIT IN HET SARCOPLASMATISCH RETICULUM



Figuur 1

was dat bepaalde biochemische functies in het hart reeds in ongunstige zin waren aangetast. In 1978 stond de faculteit mij toe gedurende een jaar een uitstapje te maken naar het laboratorium van Dhalla aan de Universiteit van Manitoba in Winnipeg. Deze mogelijkheid kwam op een geschikt moment omdat mij aldaar ruime gelegenheid en expertise werd geboden het wijze advies van Starling, ik herhaal, "first start to investigate the fundamental properties of the heart muscle itself" bijna letterlijk op te volgen.

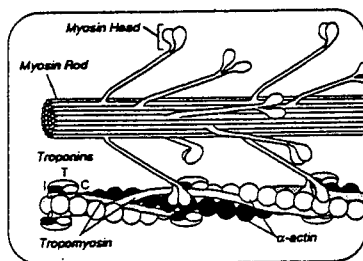
Welke fundamentele eigenschappen werden hiermee bedoeld? In welke richting gezocht moest worden gaf de schotse arts MacKenzie reeds in het begin van deze eeuw zeer treffend weer, ik citeer¹³:

"The more I study the symptoms of heart failure, and the more I reflect on the part played by the heart muscle, the more convinced I am that the explanation of heart failure can be summed up in the general statement that heart failure is due to exhaustion of the reserve force of the heart muscle" "

De begrippen "exhaustion" and "reserve forces" hebben pas meer inhoud gekregen nadat biochemisch, fysiologisch en biofysisch onderzoek voor enige opheldering had gezorgd. MacKenzie's uitspraak is nog actueel, alhoewel inmiddels vraagtekens gezet kunnen worden

bij de door hem gebruikte uitdrukking "exhausted". Het zal uit mijn verder betoog blijken dat uitputting niet een goede woordkeuze is geweest en dat het hier eerder gaat om het ontstaan van decompenserende eigenschappen. Ik kom nu toe aan een bespreking van de drie belangrijkste reservekrachten, om te blijven spreken in de terminologie van MacKenzie, in chronologische volgorde van opheldering.

Als eerste het Frank-Starling principe dat inhoudt dat de samentrekkingskracht van een spiervezel afhankelijk is van zijn beginlengte. Het betekent dat het hart als orgaan de pompkracht van slag tot slag kan aanpassen als functie van de vullingsgraad. Op cellulair niveau kan de theorie uit 1953 van de glijdende filamenten van de engelsman Huxley een mogelijke verklaring zijn voor dit verschijnsel¹⁴. Electronenmicroscopisch kunt u zien dat spiervezels gestreepte structuren bevatten. Het zijn in werkelijkheid rijen staafvormige eiwitten met ver uitstekende myosine koppen die langs dunne actine staven met troponine C knoppen glijden (Figuur 2). Alleen de actine staven zitten met één van hun uiteinden vast aan



Figuur 2

gemeenschappelijke Z-schijven. Het langs elkaar glijden van deze staafvormige eiwitten is in feite de moleculaire motor voor de spiersamentrekking en deze motor wordt pas gestart als calcium ionen de troponine C knoppen bereiken. Door het calcium krijgen de myosinekoppen als het ware het bevel zich alle tegelijk in de richting van de troponine C's te keren. De brandstof voor de motoraandrijving wordt geleverd door ATP moleculen, vandaar de naam acto-myosine ATPase voor het aandrijvingsysteem. Huxley en medewerkers stelde dat als bij het begin van de samentrekking de Z-schijven twee duizendste millimeter van elkaar zijn verwijderd, praktisch alle myosine koppen meedoen¹⁴. Bij een iets kleinere afstand doen minder myosinekoppen mee en is er dus minder samentrekkingskracht.

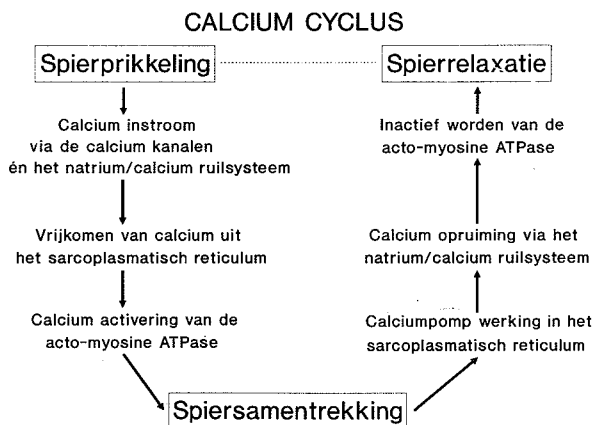
Wat is het tweede reservemechanisme? Zoals ik al heb verteld wordt als reactie op chronische

overbelasting van het hart het sympathische zenuwstelsel geactiveerd. Vanuit ondermeer de voorraden in het hart wordt het stresshormoon noradrenaline vrijgegeven dat het hart stimuleert waardoor reeds na enkele slagen zowel de intensiteit van de spiersamentrekking als de snelheid van spierrelaxatie, worden verhoogd. Wilt u dit compensatiemechanisme op cellulair niveau begrijpen dan moet u vertrouwd zijn met de normale calcium cyclus.

Daarom even een zijsprong.

Op het scherm ziet u een microscopische opname op video van rattehartspiercellen die zijn gekweekt op de bodem van een plastic schaalte, een model waar wij veel mee experimenteren. Tevens is waar te nemen dat de cellen in deze, voor hen zo vreemde situatie, zelfstandig en allen tegelijk kloppen. De hartspiercellen zijn geïsoleerd uit linker hartkamerweefsel en de prikkels voor de samentrekking wekken ze spontaan op. Bij iedere slag is er eerst sprake van spontane opwekking van een prikkel gevolgd door spiersamentrekking en relaxatie. *Wat gebeurt er in de cel zelf?*

Bij elke prikkeling die leidt tot een spiersamentrekking moet een klein beetje calcium via een kortstondige opening van calcium kanalen de hartspiercellen instromen (Figuur 3). In 1982 hebben wij gelijktijdig met andere groepen aanwijzing verkregen dat ook het natrium/calcium ruilsysteem bijdraagt aan deze calcium instroom¹⁵. De totale calcium instroom bij celprikkeling levert bij lange na niet voldoende calcium voor het aandrijven van de actomyosine ATPase. De calcium instroom is slechts een signaal voor het vrijkomen van een



Figuur 3

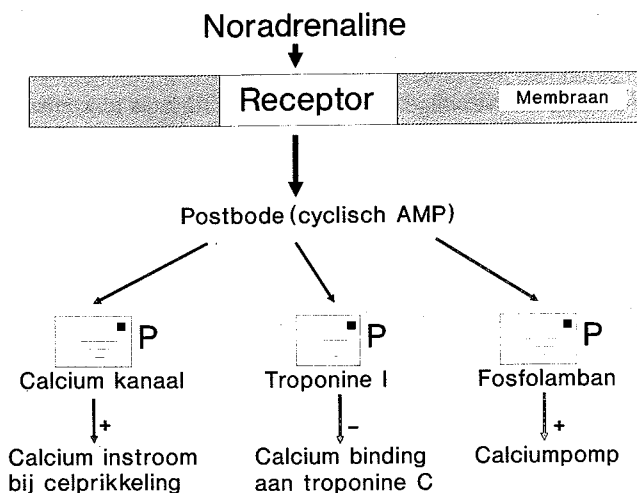
veel grotere hoeveelheid calcium die is opgeslagen in de membraanbuisjes van het sarcoplasmatisch reticulum. Nadat spiersamentrekking heeft plaatsgevonden moet het calcium weer opgeruimd worden om vervolgens weer tot spierrelaxatie te komen (Figuur 3). Ten einde te voorkomen dat de spiercellen reeds na enkele hartslagen met calcium worden overladen, mogen er geen restjes calcium achterblijven. Voor deze opruimwerkzaamheden worden de calcium pomp en het natrium/calcium ruilsysteem ingeschakeld. Hiermee is de calcium cyclus rond.

In het midden van het videoscherm ziet u een paar hartspiercellen maar nu in het donker. De calcium ionen zijn voorzien van oplichtende deeltjes zodat u de calcium cyclus met eigen ogen kunt aanschouwen. Als de calcium ionen bij de acto-myosine ATPase zijn voor de spiersamentrekking lijkt de cel heel even op een kerstboom. Indien daarna de calcium ionen opgeruimd worden voor spierrelaxatie gaan de lichtjes heel even uit. Deze video opnamen zijn gemaakt in het laboratorium van Prof. v/d Laarse van de Rijksuniversiteit Leiden waarmee we reeds lange tijd intensief samenwerken.

Vermeldenswaard is in dit verband nog dat de natrium/kalium pomp het opruimen van calcium beïnvloedt. Indien deze natrium/kalium pomp door het geneesmiddel digitalis wordt geremd blijft een beetje calcium achter dat bij de volgende hartslagen resulteert in een intensievere samentrekking. De remming moet wel beperkt blijven daar anders calcium zich ophoopt met alle nare gevolgen van dien. Daarom moet digitalis zeer nauwkeurig worden gedoseerd. De klinici zijn o.a. om deze reden minder gelukkig met dit middel, zoals ondermeer de volgende recent verschenen titel in het tijdschrift Critical Care in Medicine suggereert¹⁶:

"Digitalis: A drug that refuses to die"

Digitalis is ontdekt door Whithering in 1785 als een werkzame stof uit het vingerhoedskruid. Twee honderd jaar gunstige klinische ervaring mag niet worden ontkend. In deze lange periode zijn er talrijke andere middelen tegen hartfalen op de markt gekomen en vervolgens weer in onmin geraakt. We keren weer terug naar de invloed van het noradrenaline op de calcium cyclus.



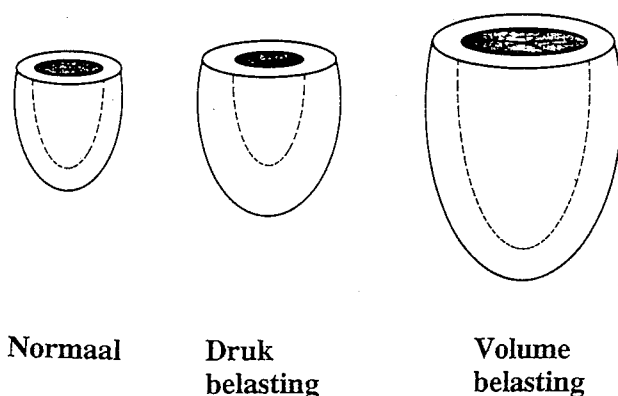
Figuur 4

Hoe werkt nu het tweede reserve mechanisme? Noradrenaline-gevoelige membraan-receptoren op het celoppervlak van de hartspiercel geven een signaal door aan een soort postbode. Deze postbode brengt berichten met opdrachten in de cel rond op afgesproken adressen namelijk eiwitten zoals het calcium kanaal, het troponin I en het fosfolamban (Figuur 4). Het calcium kanaal krijgt opdracht meer calcium bij celprikkeling te laten instromen, het troponine I de opdracht de binding van calcium aan het troponine C te verzwakken en het fosfolamban de opdracht de calcium pomp te stimuleren (Figuur 4). Alle opdrachten die door het noradrenaline worden gegeven zijn ter illustratie rood gekleurd op de afbeelding. Het resultaat is dat enerzijds bij de spierprikkeling meer calcium instroom plaatsvindt voor een intensievere spiersamentrekking en dat anderzijds calcium efficiënter wordt opgeruimd voor een snellere spierrelaxatie.

Ik kan het niet laten, even stil te staan bij het fosfolamban dat voor het eerst werd ontdekt door de Amerikanen Katz en Tada in 1974¹⁷. Zeven jaar later hebben wij geruime tijd tevergeefs in ratteharten gezocht naar dit eiwit totdat bleek dat het eiwit in onze handen uiteenviel in vijf gelijke stukjes, zo klein dat wij ze bij onze zuiveringen kwijtraakten¹⁸. Tegenwoordig gebruiken veel onderzoekers deze unieke eigenschap om het fosfolamban gemakkelijk te kunnen opsporen. Maar de betekenis van de vijfvoudige structuur voor de

functie van fosfolamban is nog steeds niet opgehelderd. Interessant is hier te melden dat het recent de Amerikaanse Kranias en medewerkers is gelukt de expressie van fosfolamban in het hart door genetische manipulatie van muizen volledig uit te schakelen¹⁹. De muizehartjes blijken inderdaad niet meer stimuleerbaar met noradrenaline. Echter, onverwacht is het resultaat dat de niet-gestimuleerde hartjes veel intensiever samentrekken en sneller relaxeren dan de hartjes van gewone muizen. Deze interessante resultaten pleiten mijns inziens voor meer onderzoek naar de mogelijkheden tot de ontwikkeling van remmers van het fosfolamban als mogelijke therapie bij hartfalen. Mogelijk kan de vijfvoudige structuur voor het moleculair ontwerpen van een medicament aanknopingspunten bieden.

Wat is het derde reservemechanisme? Het hart kan chronische overbelasting tevens compenseren met groei of hypertrofie waarbij afhankelijk van het mechanisch signaal van druk- of volumebelasting de hartspiercellen respectievelijk in de breedte- of lengterichting groter worden (Figuur 5). Bij de normale groeiprocessen van het hart gedurende embryonale

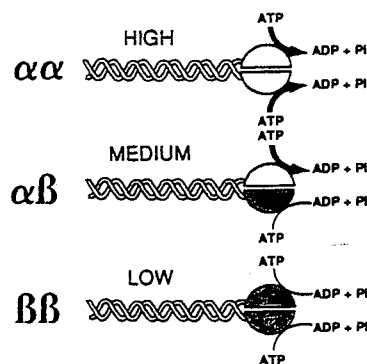


Figuur 5

en foetale ontwikkeling zien we dat bij de geboorte of binnen enkele weken er na, hartspiercellen hun vermogen om te delen verliezen. De groei tot volwassenheid geschiedt bijna uitsluitend door hypertrofie of vergroting van de bestaande hartspiercellen. Het aantal spiercellen bepaalt dus de grootte van het hart. Zo heeft de walvis bijvoorbeeld bijna een miljoen maal zoveel hartspiercellen dan de rat. U moet hieruit niet afleiden dat bij een volwassene niets meer in de hartspiercellen verandert. Integendeel, er is sprake van een voortdurende aanmaak en afbraak van alle celeiwitten. Hoewel er grote variatie in halfwaardetijd is tussen de eiwitten bedraagt de gemiddelde halfwaardetijd circa 5 dagen. In feite

betekent dit dat elke volwassene iedere maand een splinternieuw hart krijgt maar met precies dezelfde eiwitsamenstelling. Indien echter een versnelling van de algehele eiwitaanmaak wordt opgewekt door een chronische overbelasting van het hart verandert deze eiwitsamenstelling. Deze gaat namelijk lijken op dat van het embryonaal en foetaal hart. De terugkeer naar een primitiever expressiepatroon of wel fenotype heeft naar alle waarschijnlijkheid te maken met de structurele veranderingen in functie van het hypertrofisch hart. Ik zal dit proberen toe te lichten aan de hand van drie kenmerkende voorbeelden, waaronder zowel gunstige als ongunstige vormen van eiwitexpressie:

De activiteit van het acto-myosine ATPase, het enzym verantwoordelijk voor de spiersamentrekking, blijkt in het hypertrofe hart verlaagd. Dit kan worden gezien als een gunstige aanpassing indien men spreekt in termen van een zuiniger omgang met de beschikbare energie maar de prijs die ervoor wordt betaald is dat het hart trager pompt. Het myosine-eiwit kan uit een paar α 's ($\alpha\alpha$), een α en een β ($\alpha\beta$), of een paar β 's ($\beta\beta$) bestaan. De α en β myosines worden elk door een verschillend gen op het DNA gecodeerd. Het enzym bestaand uit twee α 's ($\alpha\alpha$) heeft de hoogste activiteit, uit twee β 's ($\beta\beta$) de laagste (Figuur 6). Men heeft in het hypertrofisch rattehart kunnen aantonen dat de activiteitsverlaging van de acto-myosine ATPase volledig is te wijten aan het meer tot expressie komen van het embryonale β -myosine. In het falend menselijk hart ziet men dit verschijnsel in de linkerboezem maar niet in de linkerkamer terwijl toch in beide delen van het falende menselijke hart de activiteit is verlaagd. Dit hangt vermoedelijk samen met veranderde genexpressie van andere eiwitonderdelen van het acto-myosine ATPase.



Figuur 6

Een tweede kenmerkend voorbeeld van foetale en embryonale expressie in de hypertrofe en falende linker hartkamer is de aanmaak van de natriuretische factor of afgekort ANF. ANF werd pas in 1981 door de canadezen De Bold en medewerkers ontdekt als een endocrien product van de hartboezem dat o.a. een sterke toename van de urine productie en zoutuitscheiding veroorzaakt²⁰. De vorming van het ANF door de hypertrofische linkerhartkamer compenseert ten dele de nadelige gevolgen van de neurohumorale activering. Onder verwijzing naar hetgeen Charlotte Brontë schreef in één van haar boeken:

"The human heart has hidden treasures"

geeft de nog prille ontdekking van het ANF alle reden de zoektocht naar thans nog verborgen schatten of compenserende factoren in het hart zelf voort te zetten.

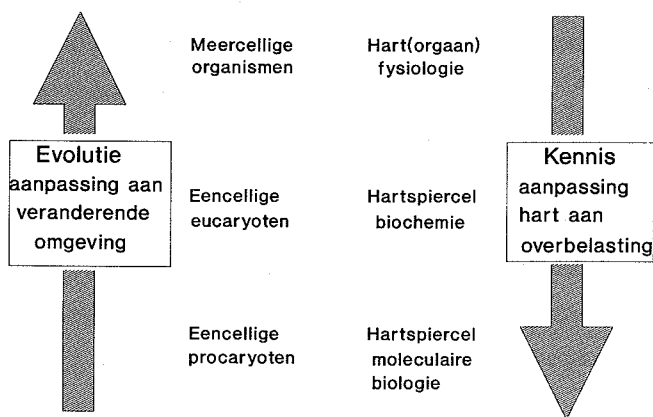
Als derde en laatste voorbeeld van het foetaal expressiepatroon wil ik noemen de verlaging van de calcium pomp die wij en anderen in de jaren zeventig voor het eerst hebben waargenomen in diermodellen en het menselijk hart¹². De laatste jaren lijkt deze observatie te worden herontdekt^{21,22}. Dit komt vooral door het recent beschikbaar komen van moleculair-biologische technieken die biochemici de mogelijkheid bieden rechtsstreeks naar de expressie van eiwitten op DNA niveau te kijken. De achteruitgang van de diastolische functie van de falende hypertrofe hartspier houdt verband met de verlaging in de calcium pomp activiteit. Daar komt nog bij dat de expressie van noradrenaline receptoren en de noradrenaline voorraad is verlaagd waardoor de calcium pomp niet meer goed gestimuleerd kan worden bij activering van het sympathisch zenuwstelsel.

Uit deze drie voorbeelden kan geconcludeerd worden dat naast de compenserende groei als gevolg van de verhoogde algehele eiwitaanmaak, er een structurele verandering in het fenotype optreedt die zowel gunstig als ongunstig voor het hypertrofisch hart kan zijn²¹. Met andere woorden:

"de compensatie is reeds decompensatie"

De vooruitgang die de afgelopen 100 jaar is geboekt bij de opheldering van de

aanpassingsmechanismen die ik hiervoor kort heb geschetst is recent door de amerikaan Katz enigszins gerelativeerd²³. Hij vergeleek deze vooruitgang met de ontwikkeling tijdens de evolutie van de meest primitieve organismen tot hogere levensvormen. Drie en half miljard jaar geleden bestonden er alleen de eencellige procaryoten die zich slechts aan de omgeving konden aanpassen door directe veranderingen in de genetische expressie. Door het gebrek aan hoog ontwikkelde membranen misten zij de directe bescherming tegen de veranderende omgeving. Deze vroege levensvormen pasten zich voor het merendeel aan door mutatie van de genen en regulatie van de genexpressie. De komst van de eencellige eucaryoten, ruim anderhalf miljard jaar geleden, luidde een nieuw tijdperk in. Deze eencellige organismen konden, doordat zij omgeven waren door meer ontwikkelde membranen, hun intracellulaire milieu of "milieu interieure" veel beter biochemisch en biofysisch controleren en aanpassen. De eerste meercellige organismen waaruit ook de zoogdieren voortkwamen, ontstonden 800 miljoen jaar geleden waarbij men voor het eerst ook kon spreken over fysiologische aanpassingen op orgaan niveau.



Figuur 7

De ontwikkelingen in de afgelopen 100 jaar van het hartonderzoek dus de kennisvermeerdering met betrekking tot de aanpassingen van het hart aan extreme overbelasting geplaatst naast de evolutie van levensvormen in de afgelopen miljarden jaren maakt duidelijk dat het hartfalen onderzoek een omgekeerde weg heeft bewandeld (Figuur 7). Gesteld zou kunnen worden dat het hartonderzoek pas zeer recent is aanbeland bij de ontdekking van de meest primitieve vorm van aanpassing, namelijk de directe verandering van de gen expressie. De ontwikkeling van dit aanpassingsmechanisme heeft in de evolutie

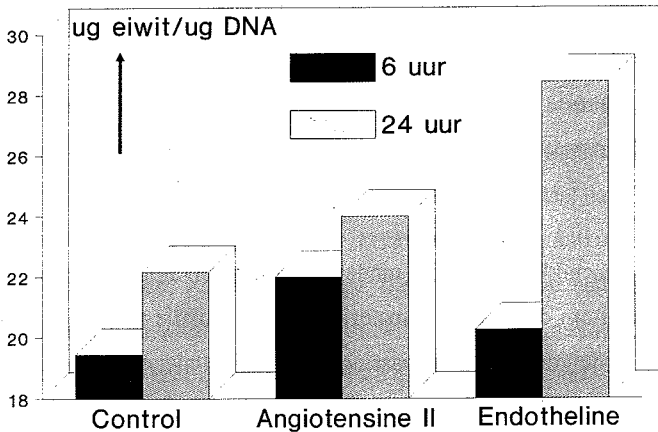
het langste geduurd. Het is niet denkbeeldig dat dit mechanisme het meest complex zal blijken. Katz waagt zich dan ook niet aan het opstellen van een Heart Failure Agenda 2000. Hij gaat uit van, en ik citeer²³:

"If the past is my guide to the future, the final answer to the important question of what causes the progressive deterioration of the overloaded heart is likely to be far more complex than can be imagined today"

De ons thans ter beschikking staande moderne molecuair-biologische technieken bieden ruime mogelijkheden om de complexe materie van de regulatie van de gen expressie in de nabije toekomst te onderzoeken. De toepassing van deze technieken wordt vaak afgeschilderd als een apart vakgebied, genoemd de "moleculaire biologie". Deze benadering is naar mijn stellige overtuiging onjuist. De voortgang van het onderzoek naar de oorzaak van hartfalen zal pas optimaal verlopen indien genoemde technieken aangewend worden voor de fysiologische, biochemische en biofysische bestudering. Het toepassen van molecuair-biologische technieken mag geen doel op zichzelf zijn. De Nederlandse Hartstichting heeft vorig jaar een subsidieprogramma Moleculaire Cardiologie gestart om nederlandse cardiovasculaire laboratoria te stimuleren deze nieuwe technologie te implementeren in reeds bestaande, maar ook nieuwe onderzoekslijnen. Dit is een zeer goede ontwikkeling. Maar dit soort toepassingen is mijns inziens niet het enige wat bevorderd dient te worden. Ik heb namelijk bij mijn verhaal over de groei en fenotypische veranderingen in het hart nog een aantal essentiële stappen overgeslagen:

Want, hoe vindt de overdracht plaats van het signaal van overbelasting tot de groei en fenotypische verandering? De groei van weefsels tijdens normale ontwikkeling van zoogdieren is een samenspel van vele circulerende endocriene factoren zoals het groei- en schildklierhormoon. Deze normale groei staat in schril contrast met groei van weefsels als respons op extreme overbelasting. De amerikanen Hammond en medewerkers toonden in 1979 aan dat de groeistimuli gevormd worden in de overbelaste linker hartkamer zelf²⁴. Zij lieten zien dat een extract van hypertrofisch linkerhartkamerweefsel in een geïsoleerd doorstroomd hart sterk de eiwitaanmaak stimuleerde. Voorts treden bijvoorbeeld na een aortastenose hypertrofie en fenotypische veranderingen op in de linker- maar veel minder in

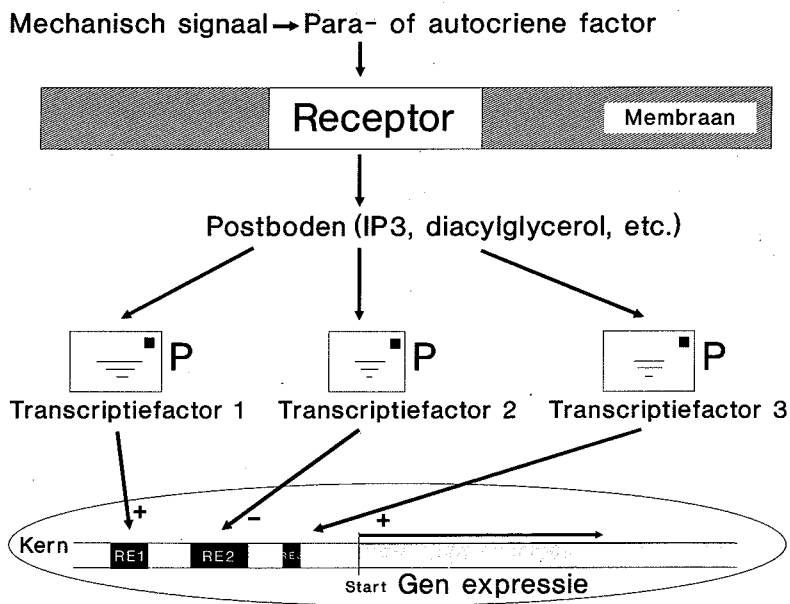
OPWEKKING HYPERTROFIE IN KLOPPENDE RATTEHARTCELLEN IN KWEEK



Figuur 8

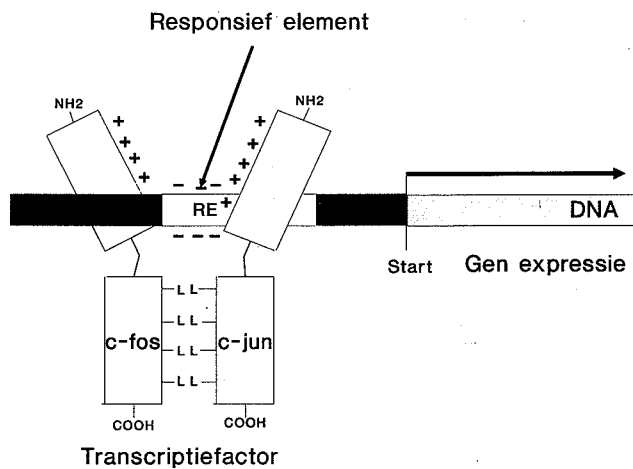
de rechterhartkamer²⁵. Omdat de groeistimuli in het overbelaste weefsel zelf gevormd worden en werkzaam zijn, noemt men ze para- en auto- in plaats van endocriene factoren. In de celkweek van kloppende hartcellen hebben wij en anderen kunnen aantonen dat tot deze groeistimuli o.a. het noradrenaline, angiotensine II en endotheline behoren, hetgeen hier is geïllustreerd (Figuur 8)^{26,27}. Zij veroorzaken in dit model hypertrofie en tevens de verschuiving naar het foetale en embryonale fenotype. Mechanische belasting van deze cellen veroorzaakt ook hypertrofie en dit gaat inderdaad via vorming van autocriene groeistimuli. Voor dit doel lieten de jappers Izumo en Yazaki²⁸ geïsoleerde kloppende rattehartcellen hechten aan een van flexibel materiaal vervaardigde bodem. Vervolgens werd deze flexibele bodem voorzichtig opgerekt en daarmee de hartspiercellen.

Hoe worden de boodschappen van de lokaal gevormde groeistimuli aan het DNA in de celkern doorgegeven? Deze bestellingen verlopen analoog aan de signaaloverdracht zoals besproken bij de noradrenaline respons²⁷. Postbodem afkomstig van een ander postkantoor of membraan-receptor bezorgen ditmaal de brieven op adressen bestaand uit eiwitten die direct werken op het niveau van het DNA in de celkern (Figuur 9). Deze, voor het merendeel nog onbekende eiwitten, worden transcriptiefactoren genoemd. Zij krijgen via de ontvangen brieven de opdracht zich direct of indirect te hechten aan het DNA waardoor, afhankelijk van



Figuur 9

het type gen, de expressie wordt versneld of vertraagd (Figuur 9). Om u enig idee te geven van hoe transcriptiefactoren op het DNA werkzaam zijn wil ik even stilstaan bij één voorbeeld van de zogenaamde c-fos en c-jun eiwitten die beide producten zijn van proto-oncogenen (Figuur 10). Het zijn een soort voorboden die aankondigen dat veel later groei



Figuur 10

en verandering van het fenotype zal gaan optreden. Oncogenen zijn voor het eerst ontdekt als genen die kanker veroorzaken en er zijn momenteel 50-100 bekend op het totale menselijke genenrepertoire van wel 100.000 genen. In gezonde hartspiercellen, zoals in andere weefsels, komen oncogenen voor maar zij worden proto-oncogenen genoemd omdat zij slechts de potentie hebben om zich onder zekere omstandigheden om te vormen tot tumorproducerende oncogenen. In Figuur 10 ziet u afgebeeld hoe het proto-oncogenproducten eiwitpaar c-jun/c-fos in de vorm van een speciale moleculaire tang, nauwkeurig en, zonder iets te beschadigen aangrijpt, op een klein deel van het DNA gelegen vóór een bepaald gen. De handgrepen van de tang worden als het ware met een ritssluiting naar elkaar getrokken. Vandaar de gebruikte vakterm: "leucine zipper". De enorme toename tijdens hypertrofie van de expressie van het ANF gen kan men goed met dit mechanisme verklaren.

Waar we nu voor staan met ons onderzoek is alle lokale groeistimuli te identificeren en de intracellulaire signaaloverdracht mechanismen op te helderen. U kunt zich indenken dat willen we begrijpen wat er allemaal gebeurt bij hypertrofie, we voor elk gen op het DNA dat codeert voor een bepaald harteiwit het bijbehorend regulatorgebied moeten afzoeken op de vele aangrijpingspunten voor transcriptiefactoren. Deze speurtocht succesvol afronden voor slechts één eiwit, bijvoorbeeld de calcium pomp, betekent een gigantische klus. Wij zijn er dit jaar, daarbij gesteund door de Nederlandse Hartstichting, met frisse moed aan begonnen. Eenmaal opgespoorde aangrijpingspunten op het DNA kunnen belangrijke informatie opleveren voor de toekomstige ontwikkeling van gentherapiën voor hartfalen.

Hebben de nieuwe biochemische inzichten reeds enige betekenis voor de dagelijkse praktijk?

De laatste tien jaar is de behandeling van hartfalen sterk in beweging. Dit komt vooral door resultaten verkregen uit grote klinische "trials" waarbij het effect van een interventie op de incidentie van sterfte van zeer grote patiënten populaties wordt getest. Het klinkt ironisch, maar voor het oudste middel digitalis is pas recent de eerste grote klinische "trial", de zogenaamde DIG trial met totaal 7500 patiënten gestart. De eerste uitkomsten worden in 1995 verwacht⁹. Momenteel is door de komst van de angiotensine conversie enzyme of kortweg ACE remmers het mogelijk gebleken niet alleen de symptomen, maar ook de incidentie van sterfte van patiënten met hartfalen gunstig te beïnvloeden⁹. Er zijn ook goede aanwijzingen dat de ACE remmer ten dele zou werken door blokkering van de groei effecten

van in het hart gevormd angiotensine II. Het succes van de grote ACE "trials" had dan ook tot gevolg dat men enkele jaren geleden voor het gemak heeft aangenomen dat er een compleet renine-angiotensine systeem in het hart gelocaliseerd moet zijn. Er is nu echter nog steeds geen keihard bewijs voor. In een discussieverslag van een symposium over hartfalen gehouden in New York in 1992 wordt deze "pat" stelling gekenschetst met²⁹:

"The renin-angiotensin system within the heart is like the holy grail - sought after but not found.
No one doubts its existence"

De vorige maand heeft de jaarlijkse American Heart Association Meeting in Dallas plaatsgevonden. Het nieuws van het wetenschappelijk front is in principe ook goed bereikbaar voor de mensen die niet reizen en participeren omdat de samenvattingen van de lezingen en posterpresentaties, ten tijde van het congres, in een uitgave van het tijdschrift Circulation verschijnen. Één van de 3600 samenvattingen kan ik u in verband met hetgeen ik hiervoor heb verteld niet onthouden³⁰. De Amerikaanse groep van Lorell heeft bij een grote groep ratten hypertrofie opgewekt via een experimenteel aangebrachte aortastenose. Na 15 weken werd de groep ratten gesplitst, de ene helft werd wel en de andere niet met een ACE remmer behandeld gedurende 15 weken. U ziet in Tabel 2 dat blijkt dat de ACE remmer de verlaagde genexpressie van de calcium pomp en het fosfolamban herstelt en de enorme stijging van de ANF expressie vrijwel onaangestast laat. Andere resultaten van de groep, niet geïllustreerd in Tabel 2, tonen aan dat de ACE remmer een afname van de hypertrofie en verbetering van

EFFECT VAN ACE REMMER OP DE GENEXPRESSIE
VAN HET HYPERTROFISCH RATTEHART

	Ca pomp	Fosfo- lamban	ANF
Controle	100 ± 7	100 ± 14	100 ± 17
Hypertrofie	59 ± 13 *	86 ± 6	498 ± 55 *
Hypertrofie (+ ACE remmer)	108 ± 12 **	107 ± 11	403 ± 36 *

* P<0.05 vs Controle ; ** P<0.05 vs hypertrofie ; Data uit referentie 30

Tabel 2

de pompfunctie van het hart en vermindering van sterfte van de ratten veroorzaakt³². De resultaten bevestigen de belangrijke rol van een decompenserend fenotype. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat tegenwoordig niet aortastenose maar een hartinfarct en hoge bloeddruk de meest frequente oorzaken zijn van hartfalen. Tenslotte dit nog:

Geeft hypertrofie altijd aanleiding tot decompensatie? Het verschijnsel van het sporthart moet u allen bekend zijn. In de literatuur noemt men een sporthart een vorm van fysiologische hypertrofie om duidelijk onderscheid te maken met pathologische hypertrofie dat leidt tot hartfalen. Dierexperimenteel is aangetoond dat in het sporthart de expressie van de calcium pomp en de acto-myosine ATPase omhoog gaan hetgeen betekent dat we kunnen spreken over een zuiver compenserend fenotype³⁰. Dit heeft wellicht te maken met de verschillen in de betrokken groeifactoren en mate en duur van blootstelling van het hart aan de overbelasting. In de meeste gevallen is de afwijking die leidt tot hartfalen mechanisch van aard en houdt 24 uur per dag aan. Daarentegen leidt regelmatige intensieve inspanning zoals het lopen van marathons tot een fysiologische hypertrofie die vooral ontstaat door activering van het sympathisch zenuwstelsel telkens van relatief korte duur. Daarom is het wel aan te bevelen, en ik spreek uit ervaring, marathons af te ronden in een acceptabele tijd van 3 uur. Die paar minuten minder van collega Verdouw maken dan ook niets meer uit.

Geachte toehoorders Aan het slot van mijn rede wil ik u danken dat u in zo grote getale vandaag hier hebt willen komen. Ik hoop dat ik er in geslaagd ben u bij de les te houden ten einde over te dragen hoe mijn specialisme kan bijdragen in het verkrijgen van nieuwe inzichten in de pathofysiologie van hart en vaatziekten.

Mijnheer de Rector Magnificus Ik wil mijn erkentelijkheid betuigen aan het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, het Bestuur van de Faculteit der Geneeskunde, het Bestuur van de Vakgroepen Biochemie en Cardiologie en allen die mijn benoeming bevorderd hebben, voor het in mij gesteld vertrouwen.

Geacht Bestuur van de Stichting Trustfonds Ik beschouw het als een groot voorrecht om door u te zijn benoemd als eerste hoogleraar in de Biochemie van Hart en Vaatziekten aan de Erasmus Universiteit.

Geachte studenten Het geven van de meer algemene biochemiecolleges in het eerste jaar van het kerncurriculum dwingt mij ieder jaar alle aspecten van mijn vak weer eens te bestrijken. Ik doe het met plezier en beschouw het als een belangrijke taak naast het verrichten van onderzoek. Als symbool van het hoger onderwijs wordt het hoorcollege vaak in een kwaadlicht gesteld. Mijns inziens geeft alléén het massale hoorcollege de gelegenheid via het gesproken woord ondersteund met schoolbord en krijtjes, dias, geprojecteerde schema's, en filmfragmenten, structuur en samenhang tussen de losse onderdelen te presenteren. Het vereist iedere keer weer een goede voorbereiding en juiste motivatie. Het laatste is moeilijk gezien de geringe waardering die het geven van onderwijs krijgt bij de bestuurders. Het onderwijs wordt weliswaar braaf geëvalueerd, maar de waardering voor een docent wordt toch grotendeels bepaald door de kwaliteit van zijn onderzoek. In het kerncurriculum is tegenwoordig veel tijd ingeruimd voor keuze onderwijs en onderzoek. Dit is een goede zaak. Het is aan de geïnteresseerden onder u om mede invulling te geven aan onderzoeksaspecten van hart en vaatziekten.

Hooggeleerde Hülsmann, beste Wim Jij hebt mij destijds als hoogleraar van het Instituut Biochemie I overgehaald in Rotterdam te komen werken. Jij hebt mij als promotor begeleid in de darmgroep en direct na de promotie ruime mogelijkheden en vrijheid geboden als wetenschappelijk medewerker onderzoekingen te initiëren op het gebied van hart en vaatziekten. Ik heb mogen profiteren van jouw creativiteit in het onderzoek, jouw uitgesproken proefondervinderlijke instelling en jouw gevoel voor humor. Jij gaf mij ook de gelegenheid eens buiten de grenzen te kijken hetgeen uitmondde in een werkverblijf van bijna een jaar in een laboratorium in Canada. Het is goed om hier maar weer eens te vermelden dat jij vanwege het onderwijs mij toen hals over kop terug liet komen. Jij bracht mij destijds in contact met Professor Nauta om meer aandacht te schenken aan het klinische probleem van hartfalen en later met Professor Hugenholtz om meer aandacht te schenken aan de effecten van meervoudige onverzadigde vetzuren, vooral die aanwezig zijn in visoliën, en het probleem van atherosclerose. Deze contacten met klinici waren belangrijke drijfveren voor mijn onderzoek.

Hooggeleerde Koster, beste Hans Reeds lange tijd hebben wij gemeenschappelijke interesse. Dit was het geval gedurende mijn promotieonderzoek wat betreft de regulatie van

pyruvaatstofwisseling. Toen jij je meer ging interesseren voor de rol van vrije radicalen kwamen we elkaar weer tegen want deze zijn immers ook betrokken bij het ontstaan van schade in het door ischemie bedreigde hart en het proces van atherosclerose. In 1986 heb ik op voorspraak van jou en Professor van Eijk de eerste niet-structurele aio toebedeeld gekregen. Nadat jij in 1988 het roer binnen het Instituut van Wim Hülsmann overnam hebben we ons gezamenlijk ingezet voor o.a. een evenwichtige aanpassing van de biochemie in het van lijn- naar blokgerichte onderwijs van het kerncurriculum. Deze aanpassing mag dan voor de student compenserend zijn, voor de kennisoverdracht lijkt het soms eerder een decompensatie. Voorts hebben wij ons ingezet voor het tot stand komen van het samenwerkingsverband met de afdelingen Cardiologie, Interne 1 en 3 en Farmacologie in het onderzoeksinstituut COEUR. Mijn stellige overtuiging is dat wij met het laatste voor de toekomst van de afdeling een goede richting hebben ingeslagen.

Geachte medewerkers van het Instituut Biochemie Eenieder wil ik dankzeggen voor de medewerking die ik dagelijks mag ondervinden. Speciale dank ben ik verschuldigd aan de medewerkers van lab 5. Zeergeleerde van Heugten, beste Han, zonder de anderen tekort te doen wil ik jou persoonlijk bedanken. Jij bent van groot belang voor het goed functioneren van het lab als ik mij met onderwijs of secretariële werkzaamheden moet bezig houden.

Hooggeleerde Verdouw, beste Piet Jouw interesse en praktisch denken met betrekking tot de toepassingsmogelijkheden van de biochemie en moleculaire biologie bij het cardiologisch experimenteren is voor mij in de afgelopen jaren onmisbaar geweest. Het feit dat jouw uitgesproken belangstelling voor alles wat maar met sport te maken heeft, voortdurend als een stoorzender er doorheen fietste, heb ik maar voor lief genomen. Ik moet toegeven dat het me een stuk gemakkelijker afgaat nu jij, om valide redenen, geen man van de praktijk meer bent in het lange afstand lopen. Ik hoop dat onze samenwerking zo inspirerend en stimulerend zal blijven en nog geruime tijd mag voortduren ondanks dat ik je soms hardop hoor denken over opvolging en dergelijke zaken.

Geachte medewerkers van de afdeling Experimentele Cardiologie Het samenwerkingsverband COEUR zal in de toekomst verder uitgebouwd moeten worden. Wij hebben de afgelopen tien jaar laten zien hoe het moet en hebben daardoor mede de fundamenten gelegd.

Lieve mama Ik ben heel blij dat u hier vandaag bent en het stemt mij verdrietig dat papa, Yvonne en Wim het niet meer meemaken. Samen met papa hebt u zich zeer veel moeite getroost om de kinderen te laten studeren en hen alle mogelijkheden te bieden zich te ontplooien. Ik ben u daar zeer dankbaar voor.

Lieve Tilly, Frouke en Femke Hoewel door mij niet altijd in dank af genomen, moet ik erkennen dat jullie mijn meest kritisch forum zijn. Jullie bijdrage aan het feit dat ik hier sta is niet in woorden uit te drukken en ik weet dat jullie een poging daartoe ook niet zouden waarderen. Laat ik het toch proberen; jullie zijn voor mij uitsluitend een compenserende factor

Ik heb gezegd

Literatuur

1. Reitsma JB, Mosterd A, Koster RW, Van Capelle FJL, Grobbee DE, Tijssen JGP. Stijging van het aantal opnamen wegens hartfalen in Nederlandse ziekenhuizen in de periode 1990-1992. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* **138**, 866-870, 1994.
2. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB. The epidemiology of heart failure: The Framington Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **22**, 6A-13A, 1993.
3. Hope JA. *Treatise on the Diseases of the Heart and Vessels*. London: William Kidd, 1832.
4. Harris P. The problem of defining heart failure. *Cardiovascular Drugs and Therapy* **8**, 447-452, 1994.
5. Simoons ML. *Genezen is beter dan voorkomen*. Inaugurale rede, Erasmus Universiteit Rotterdam, 1990.
6. Van Zwieten PA. Compensatiemechanismen als therapeutisch aangrijpingspunt bij decompensatio cordis. *Hartbulletin* **19**, 83-90, 1988.
7. Starling EH. On the circulatory changes associated with exercise. *J. R. Army Med. Corps* **34**, 258-272, 1920.
8. Lenfant C. Report on the task force on research in heart failure. *Circulation* **90**, 1118-1123, 1994. The main report is available on NHLBI Gopher (International Gopher Client Server: gopher.nlm.nih.gov/Port:70).
9. Armstrong PW, Moe GW. Medical advances in the treatment of congestive heart failure. *Circulation* **88**, 2941-2952, 1994.
10. Lamers MJM, Stinis JT, Penn O, Hülsmann WC. Biochemical analysis of cardiac biopsy material from patients with valvular and coronary heart disease. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **10**, 53, 1978.
11. Chidsey CA, Braunwald E, Morrow AG, Mason DT. Myocardial norepinephrine concentration in man: effects of reserpine and of congestive heart failure. *New Engl. J. Med.* **269**, 653 1963
12. Lamers MJM, Stinis JT. Defective Ca^{2+} pump in the sarcoplasmic reticulum of the

hypertrophic rabbit heart. *Life Sci.* **24**, 2313-2320, 1979.

13. MacKenzie J. *Diseases of the Heart*. Oxford University Press, 1908
14. Huxley H, Hanson J. Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation. *Nature*, **173**, 973-977, 1954.
15. Lamers MJM, Stinijns JT. An electrogenic $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ antiporter in addition to the Ca^{2+} pump in cardiac sarcolemma. *Biochim. Biophys. Acta* **640**, 521-534, 1981
16. Lewis RP. Digitalis: A drug that refuses to die. *Crit. Care Med.* **18**, S5-S13, 1990
17. Tada M, Kirchberger MA, Katz AM. Phosphorylation of a 22,000 dalton component of the cardiac sarcoplasmic reticulum by adenosine 3':5'-monophosphate-dependent protein kinase. *J. Biol. Chem.* **250**, 2640-2647, 1975
18. Lamers MJM, Stinijns JT. Phosphorylation of low molecular weight proteins in purified preparations of rat heart sarcolemma and sarcoplasmic reticulum. *Biochim. Biophys. Acta* **624**, 443-459, 1980
19. Luo W, Grupp IL, Harrer J, Ponniah S, Grupp G, Duffy JJ, Doetschmann T, Kranias EG. Targeted ablation of the phospholamban gene is associated with markedly enhanced myocardial contractility and loss of β -agonist stimulation. *Circ. Res.* **75**, 401-409, 1994.
20. De Bold AJ, Bovenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* **28**, 89-94, 1981.
21. Hasenfuss G, Just H. Myocardial phenotypic changes in heart failure: cellular and subcellular adaptations and their functional significance. *Brit. Heart J.* **72 (Suppl)**, S10-S17, 1994.
22. Sharma HS, Verdouw PD, Lamers MJM. Involvement of the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} pump in myocardial contractile dysfunction: a comparison between pressure overloaded heart and stunning. *Cardiovasc. Drugs Ther.* **8**, 161-168, 1994.
23. Katz AM. Editorial. Angiotensin II: Hemodynamic regulator or growth factor. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **22**, 739-747, 1990.
24. Hammond GL, Wieber E, Markert CL. Molecular signals for initiating protein synthesis

in organ hypertrophy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **76**, 2455-2459, 1979.

25. Imamura SI, Matsuoka, R, Hiratsuka E, Kimura M, Nishikawa T, Takao A. Local response to cardiac overload on myosin heavy chain gene expression and isozyme transition. *Circ. Res.* **66**, 1067-1073, 1990
26. De Jonge HW, van Heugten HAA, Lamers MJ. Review article. Signal transduction by the phosphatidylinositol cycle in myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* in druk, 1995.
27. Van Heugten HAA, de Jonge JT, Bezstarosti K, Sharma HS, Verdouw PD, Lamers MJ. Intracellular signalling and genetic reprogramming during agonist-induced hypertrophy of cardiomyocytes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* in druk, 1995
28. Sadoshima J-F, Izumo S. Mechanical stretch rapidly activates multiple signal transduction pathways in cardiac myocytes: potential involvement of an autocrine/paracrine mechanism. *EMBO J.* **12**, 1681-1692, 1993.
29. Francis GS, McDonald KM. Left ventricular hypertrophy: An initial response to myocardial injury. *Am. J. Cardiol.* **69**, 3G-9G, 1992
30. Weinberg EO, Feldman AM, Ray PE, Lorell BH. Chronic ACE inhibition reverses selective changes in cardiac gene expression in hypertrophy. *Circulation* **90**, I-317, 1994.
31. Weinberg EO, Schoen FJ, George D, Kagaya Y, Douglas PS, Litwin SE, Schunkert H, Benedict CR, Lorell, BH. Angiotensin-converting enzyme inhibition prolongs survival and modifies the transition to heart failure in rats with pressure overload hypertrophy due to ascending aortic stenosis. *Circulation* **90**, 1410-1422, 1994.
32. Penparkgul A, Repke DI, Katz AM, Scheuer J. Effect of training on calcium transport by rat cardiac sarcoplasmic reticulum. *Circ. Res.* **40**, 134-138, 1977



Erasmus
Universiteit Rotterdam