NCS' FORSKNINGSPRIS - PRISFOREDRAGET

DET FASCINERENDE KRETSLØPET

Svend Aakhus. Institutt for sirkulasjon og bildedannelse, Fakultet for medisin og helsevitenskap, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet og Klinikk for hjertemedisin, St. Olavs hospital

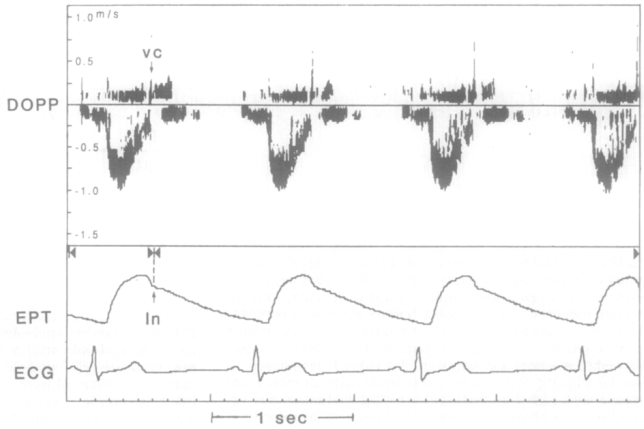
Hvorfor begynner man med forskning?

For meg først en fascinasjon: hjertet som pumper blod ut i hele kroppen, gjennom to sinnrikt utviklede systemer, det lille og det store kretsløpet. Et slag i sekundet, 100 000 i døgnet, stort sett feilfri leveranse av oksygen og næringsstoffer til alle organer, nøye avstemt med den aktiviteten man driver, temperaturen i omgivelsene og kroppens tilstand. Det hele foregår nærmest usynlig og lydløst, nokså likt hos alle pattedyr – «a perfectly smooth machine»! Er det rart man blir fascinert?

Min entusiasme for kretsløpet og dets sykdommer ble vekket på kardiologisk seksjon, Regionsykehuset i Trondheim i 1987. På den tid hadde kardiolog Liv K. Hatle og kybernetiker Bjørn A. Angelsen sammen allerede utviklet doppler-ultralyd til en klinisk anvendbar metode som ble akseptert nærmest over natten i hele verden med utgivelsen av deres bok Doppler Ultrasound i 1982. Terje Skjærpe hadde videreført teknikken og kartlagt arealbestemmelse for aortastenose ved kontinuitetsligningen og bedømmelse av trykk i lille kretsløp ved doppler. Det tette samarbeidet mellom medisinere og teknologer ved Norges tekniske høgskole (NTH) var unikt, også sett i verdenssammenheng, meget kreativt og nyskapende, tillitsfullt og ikke minst vitenskapelig produktivt. Jeg har ikke sett noe lignende noen andre steder.

Stipendiattid

Med Hatles hjelp fikk jeg hospitere ved University of Chicago, Noninvasive Cardiac Imaging and Physiology Labs, hos professor Kenneth M. Borow, en meget dyktig hemodynamiker og kliniker. Han hadde utviklet en effektiv metode for ublodig måling av venstre ventrikkels kontraktilitet, noe som jo vanligvis kun måles eksperimentelt, ved å integrere pulskurver med ekkokardiografi. Ved å registrere blodstrøm i venstre utløp med doppler samtidig med måling av den eksterne pulskurven over a. carotis fikk man simultane mål på trykk og flow i aortarot. Pulskurven ble kalibrert med simultant målte systolisk og diastolisk blodtrykk fra a. brachialis. Utfra dette kunne man gjøre beregninger av venstre ventrikkels kontraksjoner og veggstress, dertil mål på hjertets arbeide, kraft-beregninger osv. Vi viste senere at pulskurven i a. subclavia var bedre egnet til å reprodusere aortarotens kurveform (Aakhus S et al. Clin Physiol 1993) enn carotiskurven. Samtidig utviklet vi et dataprogram som utfra noninvasive estimater av aortarots-trykk og –blodstrøm



Figur 1. Simultan registrering av blodstrøm i venstre ventrikkels utløp (DOPP) og ekstern pulskurve over a. subclavia dx (EPT) gir mulighet for non-invasiv estimering av blodstrøm i aortarot Q(t) og trykk P(t). Aakhus et al, Am J Cardiol 1993.

(figur 1) kunne beregne ikke bare venstre ventrikkels funksjon, men også egenskaper ved arteriesystemet. Til dette benyttet vi en såkalt 3-element elektrisk analog windkessel-modell hvor man utfra input-parameterne p(t) og q(t) kan estimere kar-parameterne compliance (C), karakteristisk impedanse (Zc) og perifer arteriell motstand (R) ved løsning av vel definerte matematiske ligninger (Aakhus S et al., Am J Cardiol 1993). Bjørn Angelsen og hans stipendiater var sentrale i dette teoretiske arbeidet. Denne teknikken brukte vi til å beskrive detaljerte egenskaper ved det systemiske kretsløpet under infusjon av dobutamin og av dipyridamol, dertil tidlig og sent etter akutt hjerteinfarkt, under hemodialyse med membraner av forskjellig biokompatibilitet, hos pasienter med «white coat»-hypertensjon og også som markør for effekter av ACE-hemmer og betablokkere på kretsløpet. Knut Bjørnstad og Johannes Soma var sentrale kliniske forskere i dette, begge med egne doktoravhandlinger.

Samtidig ønsket vi å forbedre ultralydbaserte mål på venstre ventrikkel-funksjon. I et samarbeide med teknologene, spesielt Jørgen Mæhle, ble en tilnærmet tredimensjonal (3D) modell av venstre ventrikkel basert på apikale opptak prøvd ut i modellforsøk og klinikk, og viste seg å gi gode resultater (Aakhus S et al., J Am Soc Echocardiogr 1994). Dette feltet har senere utviklet seg til dagens presise, sanntids 3D ultralydsbaserte avbildninger basert på en databehandlingskraft man ikke kunne forestille seg mulig for 25 år siden.

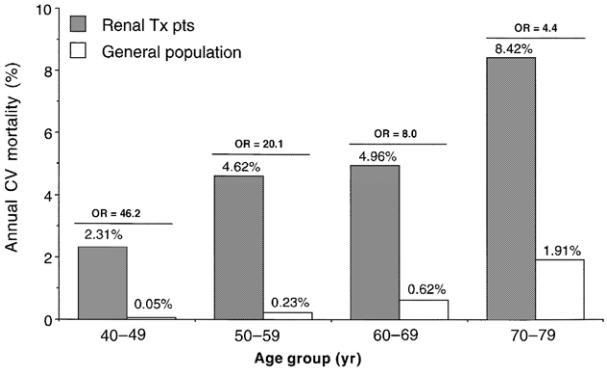
Hjerte-kar-sykdom hos nyrepasienter – et interessant sidespor!

Man hadde på 90-tallet en klinisk erkjennelse at nyresviktpasienter hadde mye arteriosklerose, men det forelå da få publiserte studier på dette. Ved nyreseksjonen, Regionsykehuset i Trondheim, samlet vi derfor inn kliniske data på vel 400 norske nyretransplantasjons-pasienter i en multisenter, prospektiv oppfølgingsstudie og sammenlignet lipidstatus samt forekomst av hjerte- og karsykdom hos pasientene med befolkningsdata. Transplantasjonspasientene hadde en markert hyperlipidemi (Aakhus S et al., J Int Med 1996), dertil betydelig øket forekomst av angina pectoris (Aakhus S et al., Nephrol Dial Transpl 1999) og en mortalitet av hjerte-karsykdommer langt over normalpopulasjonen (Aakhus S et al., Clin Transpl 2004) (figur 2). Disse studiene bidro til å bedre den medisinske behandlingen av denne pasientgruppen og var med på å legge grunnlaget for senere randomiserte studier med statiner hos nyretransplanterte.

Etter avsluttet stipendiattid i 1994 arbeidet jeg som assistentlege ved Kardiologisk seksjon, Rikshospitalet, der Halfdan Ihlen ledet ekkokardiografilaboratoriet. Der fikk vi anledning til å etablere stress-ekkokardiografi som metode ved avdelingen, og veggbevegelsesanalyse som er sentral ved stressekkokardiografi, ble benyttet i flere arbeider som referanse i valideringen av nye ekkokardiografiske teknikker som ble utprøvd.

Stamceller ved hjerteinfarkt

Kolbjørn Forfang inviterte meg i 2002 til å være med på en ny studie av autologe stamceller ved akutt hjerteinfarkt (ASTAMI). Ideen kom fra mindre pilotstudier og eksperimentelle studier som hadde vist lovende effekter. Studien var et samarbeid mellom Rikshospitalet og Ullevål universitetssykehus med hhv. Ketil Lunde og Svein Solheim som stipendiater.



Figur 2. Kardiovaskulær mortalitet hos nyretransplanterte og bakgrunnsbefolkning i ulike aldersklasser. Oddsratio er høyest for den yngste aldersgruppen, faller med økende alder, men er fortsatt 4,4 i den eldste gruppen. Aakhus et al., Clin Transpl 2004.

Studien var meget ambisiøs og inkluderte 100 pasienter randomisert til kontroll eller intrakoronar infusjon av autologe stamceller noen få dager etter hjerteinfarktet. Benmarg ble behandlet ved stamcellelaboratoriet ved Rikshospitalet. Hjertefunksjonen ble vurdert med ekkokardiografi, MR og SPECT. Resultatet var først skuffende i det det vi ikke kunne påvise noen effekt av behandlingen på venstre ventrikkel etter 6 måneder (Lunde K et al., N Engl J Med 2006). Imidlertid presenterte Frankfurt-gruppen sine resultater samtidig og mente at de kunne dokumentere en positiv effekt. Våre nøytrale resultater utløste derfor sterk internasjonal kritikk fra disse som jo hadde fått stor tro på metoden. Flere senere studier har imidlertid fastslått at behandlingen ikke har noen effekt av betydning på akutt hjerteinfarkt, i tråd med det vi publiserte. Det har også senere vist seg at en del av de tidligste pionerstudiene ikke holdt vitenskapelige mål.

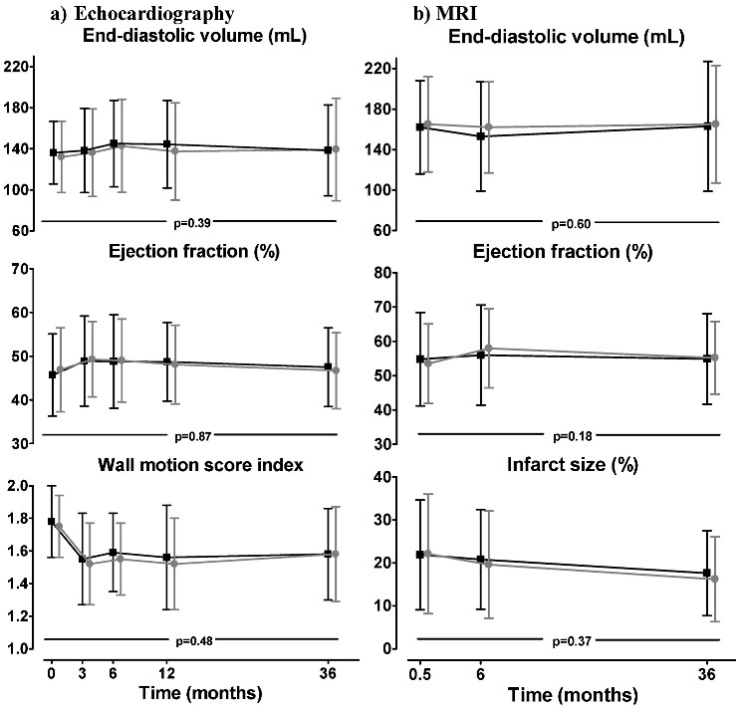
Pasientene i ASTAMI ble fulgt i 3 år av Jan Otto Beitnes. Det var ingen heller ingen langtidseffekter å spore, hverken ved konvensjonelle eller mer avanserte mål på venstre ventrikkels funksjon med ekko og MR (figur 3) (Beitnes JO et al., Heart 2009). Behandlingen var imidlertid trygg.

Kliniske ekkokardiografiske studier

Ekkokardiografiseksjonen ved Rikshospitalet var på mange måter et nav i det kliniske hjulet på avdelingen. De fleste kardiologiske pasienter var innom seksjonen for undersøkelse, og mange pasienter fra andre avdelinger ved sykehuset ble også undersøkt. Slik sett lå det meget godt til rette for kliniske studier på tvers av medisinske spesialiteter.

Elektrofysiologene ønsket å studere effekter av sin resynkroniseringsterapi ved hjertesvikt med grenblokk. Marit Aarønæs var stipendiat og utførte bl.a. all ekkokardiografi i studien. Et av funnene var at de forskjellige responskriteriene man på den tiden benyttet, medførte en responsrate mellom 30 og 70 % (Aarønæs M et al., Scand Cardiovasc J 2010) - et godt argument for å samles om et sett av responskriterier! Arbeidet ledet også inn i en internasjonal database over disse pasientene ledet fra Leuven, ved professor Voigt, der vi fant at grad av dyssynkroni og respons på dobutaminstressekkokardiografi i noen grad kunne forutsi responsen på resynkronisering og mortalitet (Stankovic I et al., Eur Heart J 2014).

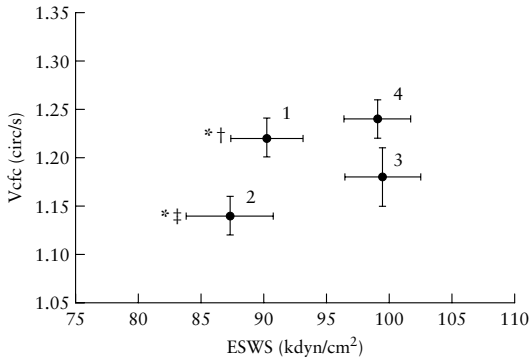
I samarbeid med professor Tore Henriksen ved Nasjonalt senter for kvinnehelse etablerte vi prosjekt for evaluering av hjertefunksjon og egenskaper ved systemisk sirkulasjon



Figur 3. Venstre ventrikkelfunksjon hos pasienter med akutt hjerteinfarkt randomisert til enten autolog intrakoronar stamcellebehandling (sorte linjer) eller kontroll (grå linjer). a) Ekkokardiografi. b) MR. Beitnes et al, Heart 2009.

hos gravide med normale svangerskap og hos dem med preeklampsi. Her benyttet vi igjen både ekkokardiografi og eksterne pulskurvemålinger som tidligere beskrevet, men i et nytt analyseprogram utviklet av professor Segers i Ghent. Mette E. Estensen var stipendiat og gjorde flere viktige funn, ikke minst av hvordan karstivheten øker med preeklampsi (Estensen ME et al., Am J Hypertens 2013), og at venstre ventrikkels kontraktilitet ser ut til å bli temporært redusert i andre trimester under et normalt svangerskap (figur 4) (Estensen ME et al., J Ultrasound Obst Gynecol 2013).

Vibeke Almaas var engasjert av professor Amlie som klinisk stipendiat for å studere pasienter med hypertrofisk kardiomyopati med en omfattende klinisk, ekkokardiografisk og laboratoriemessig protokoll. Knut Endresen var også en sentral deltager i prosjektet og utførte alle de septale alkoholablasjonene i studien. Vi fant bl.a. at det var en samvariasjon mellom fibrose i myokard ved biopsi og forekomst av ventrikulær arytmi og også en relasjon mellom fibrose og septal deformasjon (strain) ved ekkokardiografi (Almaas VM et al., Heart 2014). Thor Edvardsen var sentral i den observasjonen. Resultatene var interessante selv om antall pasienter var relativt få. Arbeidet ledet oss inn i et skandinavisk samarbeide om HOCM-pasienter som ble utgangspunktet for mange etterfølgende publikasjoner basert på større pasientpopulasjoner hvor vi bl.a. kunne dokumentere den gode behandlingseffekten av septal alkoholablasjon hos disse pasientene (Jensen MK et al., Circ Cardiovasc Interv 2016).



Figur 4. Forholdet mellom venstre ventrikkels forkortning og afterload målt hos 65 kvinner: (1) 14-16 uker, (2) 22-24 uker, (3) 36 uker og (4) 6 måneder postpartum. Forkortning beregnes ved Vcfc, dvs. fraksjonert forkortning korrigert for ejeksjonstid og RR-intervall. Afterload representeres ved endesystolisk veggstress. Den normale responsen på øket afterload er redusert forkortning ved samme kontraktilitet. Avvik fra denne relasjonen representerer endring i kontraktilitet. Vi ser her at forkortningen etter 22-24 uker er redusert sammenlignet med 14-16 uker tross uendret afterload, som uttrykk for redusert kontraktilitet. Kontraktiliteten normaliseres etter 36 uker. Estensen ME et al, Ultrasound Obstet Gynecol 2013.

Kari Nytrøen som er fysioterapeut, var i gang med en studie av kardiopulmonale effekter av høyintensitets intervalltrening for hjertetransplanterte, et prosjekt initiert av Lars Gullestad. Lene Anette Rustad, utdannet fra forskerlinjen for medisinere ved NTNU, var velegnet makker for Kari, og tok seg av ekkokardiografi og ergometrisk stress-ekkokardiografi i studien. Viktige funn var at høyintensitets intervalltrening bedret maksimalt O_2-opptak, mens venstre ventrikkel var upåvirket. Bedringen skyldtes derved perifere sirkulatoriske tilpasninger (Rustad LA et al., Eur J Prev Cardiol 2014).

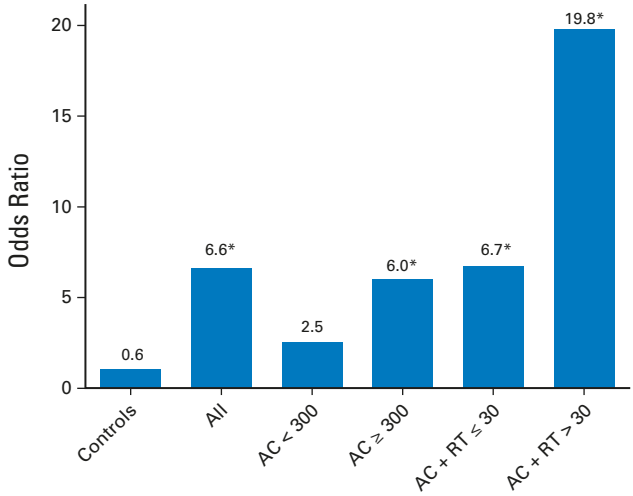
Transkateter aortaventilimplantasjon (TAVI) ble etablert som en behandlingsmetode ved Oslo universitetssykehus i 2009. Det ble da planlagt flere simultane forskningsprosjekter, dels fra kardiologisk, dels fra thoraxkirurgisk og dels fra anestesiologisk miljø. Jo Eidet, som er anestesiolog, er den eneste som til nå har gjennomført et ph.d.-arbeide på TAVI ved Oslo universitetssykehus. Vi registrerte ekkokardiografi pre-, per- og postoperativt hos 120 TAVI pasienter og kunne vise at venstre ventrikkels langaksefunksjon målt pre- og peroperativt kunne forutsi pasientenes senere forløp (Eidet J et al., J Cardiotorac Vasc Anaesth 2016). Arbeidet ble foretatt på Intervensjonssenteret hvor anestesiolog Steinar Halvorsen var en sentral forsker og er senere videreført i et samarbeide med Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø.

Kardio-onkologi

Onkologiske pasienter har i økende grad blitt henvist til kardiologiske vurdering, dels før og under potensielt kardiotoksisk behandling, og som ledd i oppfølgingsstudier av seneffekter. Jon Christiansen studerte seneffekter

av kardial behandling hos pasienter som hadde fått behandling for henholdsvis lymfom og akutt lymfatisk leukemi som barn. Ved ekkokardiografi henholdsvis 21 og 23 år etter behandlingen, fant han en reduksjon av diastolisk funksjon og økt forekomst av klaffefeil i begge gruppene (Christiansen JK et al., Am J Cardiol 2016, Pediatr Blood Cancer 2015). Maksimalt O_2-opptak var redusert til 80-84 % av forventet hos dem som hadde fått antracykliner. Dette var samlet sett likevel bedre nyheter enn forventet for pasienter som hadde gjennomgått eller skulle gjennom tilsvarende tunge behandlingsløp. Onkologene Ellen Ruud og Cecilie Kiserud var viktige kliniske forskere på disse studiene. HUNT ved Håvard Dalen leverte ekkokardiografiske normaldata.

I forlengelsen av dette samarbeidet utarbeidet vi en kardiologisk protokoll i senoppfølging av voksne lymfompasienter. Her gikk Klaus Murbræch inn som stipendiat og gjennomførte ekkokardiografi, CPET og andre kardiologiske undersøkelser på 274 pasienter. Han viste at hjertesvikt (EF < 50 %) forekom hos 16 %, hvorav 5 % var symptomatiske (Murbraech K et al., J Clin Oncol 2015). Forekomsten av hjertesvikt økte med behandlingsintensiteten (figur 5). Klaffefeil og høyre ventrikkeldysfunksjon forekom også oftere hos disse pasientene undersøkt 13 år etter behandling, igjen økende med behandlingsintensitet (Murbraech K et al., J Am Coll Cardiol 2016; Murbraech K et al., J Am Soc Echocardiogr 2016) (figur 6). Resultatene vakte interesse internasjonalt, og Murbræch fikk også Oslo universitetssykehus' artikkelpris i 2015 for sitt arbeide.



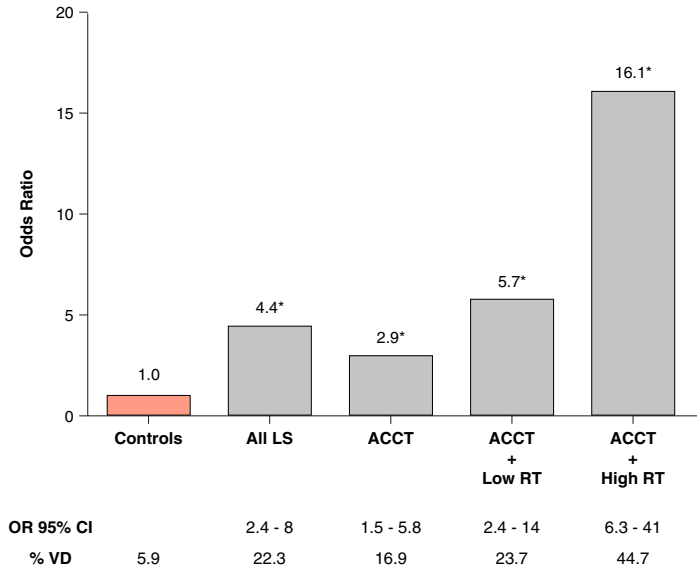
Figur 5. Forekomst av venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon hos langtidsoverlevere etter lymfombehandling. OR= oddsratio. AC= antracyklinterapi, RT=stråleterapi. Murbraech K et al., J Clin Oncol 2015.

Ringen sluttet

I 2016 var jeg igjen tilbake i Trondheim i en kombinert stilling ved NTNU og Klinikk for hjertemedisin, St. Olavs hospital. Der har man bevart og videreutviklet det unike samarbeidet mellom teknologer og medisinere, ikke minst innen kardiologien. Vi ønsket nå å etablere to store prosjekter, et for vurdering av fibrose i myokard ved ultralyd og et for evaluering av klaffelekkasjer og klaffestenoser med 3D doppler-ultralyd. Professorene Hans Torp og Lasse Løvstakken var sentrale samarbeidspartnere på teknologisiden. Torvald Espeland ble stipendiat på det første prosjektet og Erik AR Berg på det andre. Espeland har kartlagt pasienter med ulik grad av aortastenose ved hjelp av ekkokardiografi, MR, belastningstester, molekylærbiologi osv. Helt nyutviklede ultralydteknikker som registrerer bevegelse av skjærebølger i myokard er tatt i bruk. Foreløpige resultater tyder på at man kan forbedre identifikasjon av myokardpatologi som f.eks. fibrose med denne metoden. Berg har på sin side anvendt 3D doppler med høy bildefrekvens til å kvantitere lekkasjevolumer (Berg EAR et al., EuroEcho 2019) (Fig 7), en metode med stort klinisk potensiale. Tilsvarende dopplerteknikk har vi også benyttet for å kvantitere aortastenosegradienter, også med lovende resultater (Fiorentini S et al., IEEE transactions 2019).

Samarbeide på tvers

Ser man tilbake kan man undres over hvordan og hvorfor man ble involvert i alle disse forskningsprosjek-



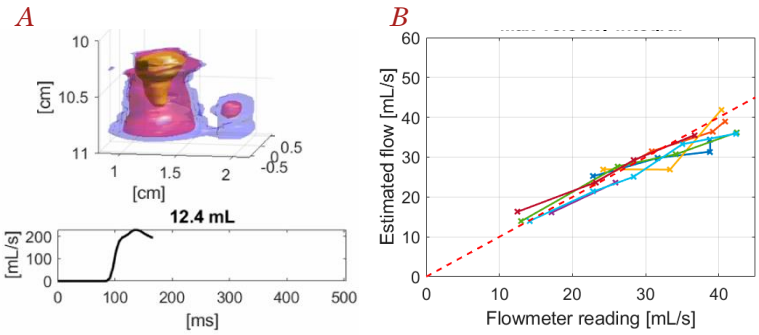
Figur 6. Forekomst av klaffefeil hos hos langtidsoverlevere etter lymfombehandling. OR= oddsratio. ACCT= antracyklinterapi, RT=stråleterapi. Murbraech K et al, JACC Cardiovasc Imaging 2016.

tene som jo har vært krevende ved siden av klinisk arbeide. Sannheten er vel at man ikke klarer å la det ttvære. Kommer man over et potensielt løsbart problem, er det morsomt og stimulerende å ta utfordringen! Dessuten er samarbeidet forskere og forskningsgrupper i mellom, ikke minst mellom veiledere og stipendiater, svært givende og en fin avveksling i en ellers travel klinikk. Å bidra litt til utviklingen av en ny generasjon av klinisk interesserte, gode og effektive forskere gir også stor glede.

Til sist kan man si at god forskning åpner mange dører, man får kunnskapsrike og interessante samarbeidspartnere på tvers av fagmiljøer i inn- og utland og man kan over tid opparbeide seg et varig nettverk av gode og pålitelige forskerkolleger og venner over hele verden. Dette er også et viktig og kanskje noe undervurdert gode ved å arbeide med forskning.

Kort oppsummert: Forskning er mye hardt arbeide og kan være vanskelig å kombinere med en travel klinisk hverdag, men gir også mye moro, mange oppturer og noen nedturer. Det er mange gode grunner til at flere legestillinger ved sykehusene bør øremerkes for kolleger som ønsker å kombinere klinisk forskning med pasientarbeid.

Stor takk til alle gode kolleger, medforskere og ikke minst stipendiater i Oslo og Trondheim som har lagt ned mye arbeid i disse prosjektene.



Figur 7. Estimering av klaffelekkasjevolum med 3D dopplerteknikk med høy bildefrekvens. A) 3D doppler-genererte blodstrømssignaler av lekkasje-jet i modell. B) Validering i modell av 3D dopplerestimater av lekkasjevolum (y-akse) mot målte lekkasjevolum (x-akse).