

OLE STORSTEINS PRISFOREDRAG 2013

Truls Myrmed, Universitetet i Tromsø og Universitetssykehuset i Nord-Norge

Akademiske tilsetninger:

Stipendiat – Det norske råd for hjerte og karsykdommer (UiT - 2 år - 1987/88)

International research fellow – American Heart Association (Harvard Medical School - 1 år - 1992/93)

Gjesteforsker – Stanford University Medical School (6 måneder - 2000)

Gjesteforsker – Université Montpellier 1 (1 år - 2008/2009)

Professor II thoraxkirurgi – Universitetet i Tromsø (12 år - 2000-2012)

Professor I kardiovaskulær medisin – Universitetet i Tromsø (fra 01.01.13)



(i hovedsak celledmembraner bestående av fosfolipider og andre "strukturelipider"). På 1980- og 1990-tallet bestod analysene i hovedsak av enzymatiske aktivitetsberegninger samt kvantifisering av ulike metabolitter med "high-performance liquid chromatography" eller HPLC. Påvisningen av en dynamisk fluks mellom triacylglycerol-poolen og membranenes fosfolipider var en original observasjon og viste til en åpenbar kompleksitet i de metabolske prosessene i myocyttene som var mer omfattende enn hva som til da var kjent. I dag publiseres det arbeider som klargjør disse mekanismene bl.a. ved hjelp av magnet-tomografiske analyser av de metabolske fluksene i intakte hjertemodeller (eksempel i Pound et

al.). Våre studier kan metodologisk sees som forløpere til metabolomikk og "high-through-put" massespektrometriske (MS) analyser av integrerte metabolske systemer.

Presentasjon av forskningsaktivitet:

Energiomsetning og metabolsk regulering i isolerte hjerteceller

Modeller av isolerte hjerteceller åpnet på 80-tallet muligheten for å isolere hvilke metabolske og funksjonelle parametere som er unike for myocyttene sett i kontrast til glatt muskel, endotel og ikke minst adipocytter i hjertet. Ved Institutt for eksperimentell medisin, UiO og Ullevål sykehus, hadde Ole D. Mjøs i 1971 påvist at hjertets metabolske effektivitet varierte med substrat-tilførsel. Den isolerte hjertecelle-modellen egner seg godt til å differensiere hvilke metabolske veier som er unike for myocyttene og hvilke som krever adipocytter eller andre subgrupper av hjerteceller. Vårt arbeid fra 1988 viste at hjertecellene kan bruke aktive metabolitter, som triglyserider, både til energiforbruk og som en buffer for omsetning av biologiske forbindelse mellom ulike strukturer i hjertet

Energetikk og kontraksjonskraft i hjertemuskel

Funnet av en dynamisk energikrevende triacylglycerol-pool støttet Mjøs sin originale observasjon der metabolsk omsetning av fettsyrer økte oksygenforbruket i hjertet. Disse arbeidene stod i kontrast til etablerte modeller for in-vivo-beregning av energiomsetningen i intakte hjertener utviklet fra den tids-elastiske modellen fra Japan (Hiroyuki Suga). For å teste hvordan metabolismen maksimalt kan dreie energiomsetningen og energiforbruket in vivo i myokard, studerte vi intakte griser med infusjon til ekstremnivå av karbohydrat og fett i blodet. Dette arbeidet fant at variasjonen mellom det energetisk mest kontra minst gunstige metabolske nivået for hjertemuskel var 48 % målt

i oksygenforbruk. Arbeidet, der Christian Korvald er hovedforfatter, fikk betydelig oppmerksomhet og er i dag sitert mer enn 200 ganger.

Modellen ble også nyttet for å vise hvordan inotrope medikamenter og iskemi kan vri energiomsetningen i myokard.

Akutt hjertesvikt

Fra disse metabolske studiene endret vi i 2000 interessefeltet mot patofysiologiske studier av akutt hjertesvikt. Gjennom dette prosjektet ble det tydelig at ingen indekser måler hjertets slagkraft in vivo (kontraktilitet) uten at hjertet påvirkes av for- og/eller etterbelastningen (load). Vi samlet våre observasjoner fra akutt hjertesvikt med koronar embolisering, sepsis og metabolsk belastning og viste hvordan en uttalt følsomhet for vumbelastning illuderer økt kontraktilitet når forbelastningen (preload) fjernes fra hjertet. Dette forskningsfeltet har i dag liten aktivitet, men resultatene er av avgjørende betydning for hvordan vi tolker intervensjoner som påvirker hjertets slagkraft. Disse observasjonene har dermed betydning bl. a. for vurderingen av ekkokardiografiske indekser som søker å fjerne vumbelastningens effekter fra indeksen.

In vivo-forsøk i stordyrmodeller har hos oss vært nyttig for å prøve ut ny terapi for hjertesvikt. I disse forsøkene har vi på den ene siden vist at den såkalte "energisløsende" virkningen av inotrope stoffer ikke er obligat, men også at forbindelser som teoretisk ikke skulle øke oksygenforbruket, medfører et økt slik forbruk selv i terapeutiske doser. En in-vivo-studie av vasokonstriktoren vasopressin avdekket f. eks. en uttalt effekt på koronarkarene, og slik kunne vi påvise en uheldig og potensielt farlig effekt av denne forbindelsen.

Betydningen av nitrogen-oksyd for myokardfunksjonen i akutt hjertesvikt hadde spesiell fokus i de første årene av 2000-tallet. Enkelte små kliniske studier indikerte da at farmakologisk blokad av nitrogenoksyd-syntetase (NOS) bedret hjerdefunksjonen og overlevelsen hos pasienter med kardiogent sjokk. Vi undersøkte dette i vår stordyrmodell med akutt koronar mikroembolisering, men fant at slik blokad hadde svært negativ effekt på den ventrikuloarterielle koblingen og oksygenforbruket i

hjertet. Tross dette ble det gjennomført en fase III-studie med forbindelsen tilarginin – en uselektiv blokker av NOS. Denne studien ble stoppet før ferdig inklusjon grunnet en negativ trend på overlevelse og manglende effekt i subgrupper. Den aktuelle publikasjonen fra "Shock-gruppen" hadde vårt arbeid som eneste eksperimentelle artikkel i referanselisten som en mulig forklaringsmodell for de negative resultatene.

IRAD- International Registry of Acute Aortic Dissections

Sykdommer i torakalaorta medfører fremdeles en betydelig morbiditet og mortalitet. Noen av disse lidelsene er relativt sett sjeldne; akutt aortadisseksjon forekommer hos ca 10/100 000. Men denne tilstanden har en dødelighet i akuttfasen på rundt 20 %, selv med moderne behandling. "International Registry of Acute Aortic Dissections" er et konsortium bestående av mer enn 30 ulike sykehus og universiteter. Siden oppstarten i 1996 er mer en 4200 pasientene inkludert, og dette registeret er i dag referansemateriale for de fleste klinisk-epidemiologiske aspekter ved akutt aortadisseksjon.

En observasjon fra IRAD indikerer at partiell trombosering av det falske lumen i aorta markerer en uheldig prognostisk utvikling og økt dødelighet. Dette arbeidet har skapt stor oppmerksomhet rundt de prognostiske faktorene for landstidsoverlevelse hos pasienter med aortadisseksjon. Vi har undersøkt om dette negative prognostikum gjelder for type A-disseksjoner i tillegg til type B-disseksjoner. Det finnes ikke støtte for en slik negativ effekt hos pasienter med A-disseksjon, og veggfaktorer som påvirker styrken i veggen i den kroniske fasen av aortadisseksjon er fremdeles for en stor del ukjent. Vi planlegger nå et større prosjekt basert på MR for å klargjøre disse faktorene.

Referanser

1. Myrmel T, Forsdahl K, Sager G, Larsen TS. Regulation of lipolysis in normoxic and hypoxic rat myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1991; 23: 207-125.
2. Myrmel T, Forsdahl K, Larsen TS. Triacylglycerol metabolism in hypoxic, plucose-deprived rat cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1992; 24: 855-68.

3. Myrmel T, Steigen TK, Bjordal E, Larsen TS. Phosphatidylcholine metabolism in hypoxic and phospholipase C exposed rat ventricular myocytes. *Can J Physiol Pharmacol* 1993; 71: 840-7.
4. Pound KM, Sorolina N, Ballal K, Berkich DA et al. Substrate-enzyme competition attenuates upregulated anaplerotic flux through malic enzyme in hypertrophied rat heart and restores triacylglyceride content. Attenuating upregulated anaplerosis in hypertrophy. *Circ Res* 2009; 104: 805-12.
5. Suga H. Ventricular energetics. *Physiol Rev* 1990; 70: 247-77.
6. Korvald C, Elvenes OP, Myrmel T. Myocardial substrate metabolism influences left ventricular energetics in vivo. *Am J Physiol* 2000; 278: H1345-51.
7. Korvald C, Elvenes OP, Ytrebø LM, Sorlie D et al. Oxygen-wasting effect of inotropy in the "virtual work model". *Am J Physiol* 1999; 276: H1335-45.
8. Korvald C, Elvenes OP, Aghajani E, Myhre ESP et al. Postischemic mechanoenergetic inefficiency is related to contractile dysfunction and not altered metabolism. *Am J Physiol* 2001; 281: H2645-53.
9. Aghajani E, Müller S, Kjørstad KE, KORvald C et al. The pressure-volume loop revisited: is the search for a cardiac contractility index a futile cycle? *Shock* 2006; 25: 370-6.
10. Müller S, How OJ, Jakobsen Ø, Hermansen SE et al. Oxygen-wasting effect of inotropy: is there a need for a new evaluation? An experimental large-animal study using dobutamine and levosimendan. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 277-85.
11. Müller S, How OJ, Hermansen SE, Stenberg TA et al. Vasopressin impairs brain, heart and kidney perfusion; an experimental study in pigs after transient myocardial ischemia. *Crit Care* 2008; 12: R20.
12. Nordhaug DO, Stenberg TA, Aghajani E, KORvald C et al. Nitric oxide synthase inhibition impairs myocardial efficiency and ventriculo-arterial matching in acute ischemic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 705-13.
13. Tsai TT, Evangeliste A, Nienaber CA, Myrmel T et al. Partial thrombosis of the false lumen in patients with acute type B aortic dissection. *N Eng J Med* 2007; 357: 349-59.
14. Larsen M, Bartnes K, Tsai TT, Eagle KA et al. Extent of preoperative false lumen thrombosis does not influence long-term survival in patients with acute type A aortic dissection. *J Am Heart Assoc* 2013; 2:e000112.