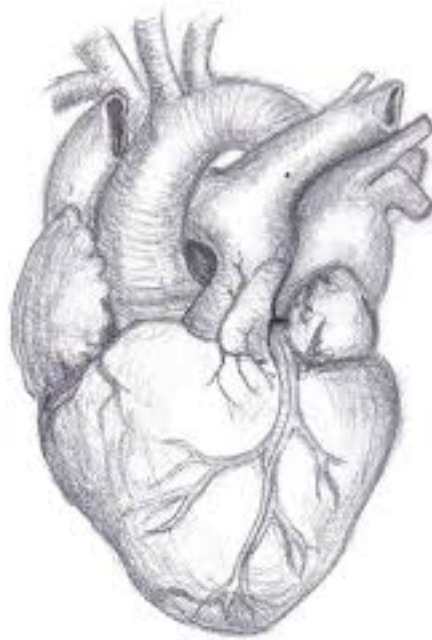


# **Kardiologiens utvikling med fokus på revaskularisering ved perkutan intervensjon og reperfusjonsskader**



MED-3950

5.årsoppgaven – Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø

Cathrine Finvåg, MK10

Veileder

Kirsti Yrehus og Tor Steensrud

Tromsø 1. Juni 2015

## **Innhold**

1	Resyme	s. 3
2	Arbeidsprosessen	s. 4
3	Introduksjon	s. 5
4	Metode	s. 5
5	Teori	s. 6
	5.1 Den tidlige utviklingen av kunnskap om hjertets basale anatomi og funksjon	s. 6
	5.2 Viktige fremskritt i utviklingen av undersøkelsesmetoder av hjertet s. 9	
	5.2.1 Stetoskopet og elektrokardiografi – kardiologiens grunnleggende verktøy	s. 9
	5.2.2 Kateterisering og de første røntgenbildene	s. 11
	5.2.3 Angiografi og fremstilling av hjertets sirkulasjon	s. 12
	5.3 Iskemisk hjertesykdom	s. 13
	5.3.1 Aterosklerose	s. 13
	5.4 Intervensjonsradiologi og perkutan intervensjon	s. 13
	5.4.1 Charles Dotter, en pioner for terapeutisk perkutan intervensjon s. 14	
	5.4.2 Ballongkateteret og perkutan intervensjon	s. 14
	5.4.3 De første intrakoronare stentene	s. 15
	5.4.4 Medikamentavgivende stenter	s. 16
	5.5 Reperfusjonsskader	s. 16
	5.5.1 Metoder for å beskytte hjertet mot reperfusjonsskader	s.17
6	Diskusjon	s. 18
7	Konklusjon	s. 19
8	Kilder	s. 19

## 1 Resyme

Formålet med denne oppgaven er å fremstille en oversikt over de vesentlige gjennombruddene i det kardiologiske fagfeltet. Jeg ønsker å beskrive kort hvordan kunnskapen om hjertet har utviklet seg frem til i dag med fokus på anatomi og basal funksjon.. Hovedtemaet vil være utviklingen av den perkutane koronare intervensjonen, PCI, og hvordan den har endret behandlingen for akutt hjerteinfarkt. Hvordan startet dette kliniske feltet, veien frem til i dag, og i hvilken retning ser det ut til at forskningen på området går videre. PCI har blitt den foretrukne revaskulariseringsmetode hos de fleste pasienter med koronar sykdom og i 2010 ble det utført 11805 PCI behandlinger i Norge, som nesten en tredobling på 15år (3230 i 1995) og som utgjør 241 behandlinger per 100 000 innbyggere(Melberg 2012). Samtidig har antall dødsfall grunnet akutt hjerteinfarkt falt fra 6633 til 3340 i samme periode. (Statistisk sentralbyrå, dødsfall av akutt hjerteinfarkt, alle aldre, alle kjønn, 1995-2010). På tross av en formidabel utvikling i terapeutiske muligheter og med påfølgende fall i mortalitet for akutte hjertesykdommer, er hjertesykdom fremdeles den ledende dødsårsaken i verden

Muligheten for å raskt åpne opp og få tilbake perfusjonen etter at en koronararterie har gått tett, synes per nå, å være det viktigste tiltaket for å bevare mest mulig hjertemuskulatur. Likevel tyder forskningen på at en stor andel av skaden på hjertet etter en okklusjon av et koronarkar, skyldes reperfusjonen. Forebygging av reperfusjonsskader er et felt det forskes mye på i de kardiologiske forskningsmiljøene, spesielt i basalfagene. Både for å forstå mekanismen bak skadene og å forhåpentligvis kunne introdusere en effektiv behandling .

Studien ble gjort som et litteraturstudie fra mars 2015 til og med mai 2014.

## 2 Arbeidsprosessen

Det som jeg opprinnelig hadde tenkt med denne oppgaven var å bruke en del av arbeidet fra forskerlinja til 5. års oppgave. Dette gikk jeg derimot bort i fra da jeg begynte å jobbe med oppgaven. Grunnen for dette er at jeg kommer til å trenge alle dataene til forskningsoppgaven. Jeg begynte å jobbe med en litteraturstudie i stedet som omhandler samme fagfelt. Jeg ønsket å sette meg inn i hvordan kunnskapen vi har om hjertet har vokst frem. Og da spesielt hvordan fagfeltet rundt PCI og stentbehandling av iskemisk hjertesykdom utviklet seg. Siden forskningen min dreier seg mot hvordan beskytte hjertet mot reperfusjonsskader ønsket jeg også å fokusere på dette feltet.

Reperfusjonsskader blir og på en måte motstykket til den etablerte terapeutiske revaskulariseringen som er standard behandling i dag. Disse skadene utgjør en betydelig del av den skaden hjertet påføres etter et gjennomgått infarkt men vi har ikke så mange strategier for å forhindre det. Jeg startet arbeidet i 2014 med oppgaven med å skissere en arbeidsplan, orientere meg på hva som var å finne av litteratur og å forsøke å avgrense oppgaven og konkretisere hva jeg ville ha med. Januar 2015 satte jeg opp en disposisjon og mars og april brukte jeg i stor grad på litteratursøk og å finne gode artikler på de ulike temaene. Siste halvdel av april og hele mai har jeg brukt på å utforme oppgaven. Litteratursøket har tatt en del tid da det er enormt med forskning som er gjort på hjertet, og det har vært utfordrende å finne gode søkeord som snevret inn søket nok til at jeg fant det jeg var ute etter.

### **3 Introduksjon**

Iskemisk hjertesykdom har de siste ti årene vært den ledende årsaken til død i verden med 7,4 millioner dødsfall i 2012. (WHO 2014). Dett er til tross en massiv utvikling av terapeutiske metoder det siste hundre årene, både innen farmakologisk kunnskap, kirurgiske teknikker, invasive radiologiske metoder og økt kunnskap om risikofaktorer fra miljø, mat, aktivitet osv.

Jeg ønsker med denne oppgaven å se på utviklingen av det intervensjonsbaserte kardiologiske fagfeltet med fokus på perkutan koronar intervensjon og reperfusjonsskader. Hvordan har kunnskapsgrunnlaget utviklet seg frem til i dag, og hvor går veien videre. I løpet av de siste 30 årene har et helt nytt fagfelt innen invasiv radiologi og kardiologi har vokst frem med kunnskap om perkutan intervensjon og revaskularisering og diagnostiske prosedyrer. Samtidig blir man klar over at en del av skaden på hjertet forårsaker vi antakelig ved å åpne opp de tette årene. Hvilken vei går forskningen på reperfusjonsskader, og er vi nærmere å komme frem til nye terapeutiske løsninger for å forhindre disse?

### **4. Metode:**

Denne oppgaven er basert på litteraturkilder. Artikkene ble funnet og samlet ved semi-systematisk søk i PubMed. Litteratursøkene ble gjennomført fra mars 2015 til og med mai 2015. Artikkene ble valgt etter tittel, resyméer og innhold. Jeg har også benyttet nettsider for informasjon. Da hovedsakelig Statens statistikk byrå, verdens helseorganisasjon og folkehelseinstituttet, som jeg anser for å være pålitelige kilder. Jeg har også benyttet enkelte lærebøker.

## 5. Teori

### 5.1 Den tidlige utviklingen av kunnskap om hjertets basale anatomi og funksjon.

Man finner nedtegninger om hjertet og dets antatte funksjon fra det gamle Egypt helt fra 3500 år f.Kr. Hjertet ble da beskrevet som sentralt for fordeling av blant annet blod og gode og onde ånder til kroppen. At den perifere pulsen kom som en følge av hjerteslaget, ble beskrevet 1700 år f.Kr. I Ebers papyrus fra 1500 år f.Kr. finner man teorier om at abnormiteter i pulsen, eller ingen puls, skyldes sykdom i hjertet. Egypterne ikke hadde noen tradisjon for å gjøre obduksjoner eller å bruke disseksjon som lærmetode, og forståelsen av sirkulasjonssystemet utviklet seg ikke videre. Det var først med inntreden av filosofene i antikkens Hellas, fra ca. 700 år f.Kr, og opprettelsen av de første medisinske skolene fra 500 f.Kr, at observasjoner fra eksperimentelle undersøkelser av kroppen gav ny kunnskap om anatomi og funksjon. De første beskrivelsene av anatomiens funksjon som et resultat av eksperimentelle undersøkelser, finner vi fra skolen i Croton, og filosofen Almaeon. Han skilte arteriene fra venene, og trodde formålet var å fordele pneuma til hjernen, som var senter for sjelen, følelser og kunnskap. Pneuma var noe annet enn det vi i dag kaller luft, og inneholdt ånder og liv, og som ble trukket inn gjennom nese og lunger.

Fra skolen i Kos, som er kjent for Hippokrates(460 – 375 f.Kr.), ble boken "Om hjertet" gitt ut. Der finner man de første beskrivelsene av hjertets to ventrikler som er holdt sammen av en skillevegg, det interventrikulære septum. Forskjellen i veggtykkelse tilskrives økt varmeproduksjon i venstre ventrikkel. Høyre ventrikkel inneholdt blod men venstre ventrikkel beskrives til å inneholde galle, tankene og "ånden". Lungene blir her beskrevet som tilfører av luft til begge ventriklene via det vi nå kjenner som pulmonale vener og pulmonalarterien. To av hjerteklaffene blir også beskrevet i denne boka mens aorta og vena cavas

strukturer ikke nevnes. Respirasjonen ble først beskrevet til å inneholde bare luft av Aristoteles. (384-322 f.Kr.) Gassutvekslingen var enda ikke oppdaget og respirasjonens funksjon ble beskrevet som en mekanisme for å avkjøle hjertet. Aristoteles beskrev 3 ventrikler med synkende volum fra høyre til venstre side av hjertet. Han trodde vena cava og pulmonal arterien var en del av en større vene på høyre side. I midten beskrev han en medial ventrikkel med kobling til en stor åre han kalte aorta. Man tror at den mediale ventrikkel var det vi i dag kjenner som aorta, mens venstre ventrikkel og venstre atrium ble sett på som en. Herophilus (325-255f.Kr) og Erasistratus (310-250 f.Kr) fra skolen i Alexandria, Egypt, gjennomførte disseksjoner av menneskekropper og bidro med viktige nyoppdagelser av blant annet sirkulasjonssystemets anatomi. Herophilus beskrev forskjellen mellom arterienes og venenes veggtykkelse og at kun arteriene hadde kontraksjon og relaksasjon som var knyttet til hjerteslagene. Blodåren fra høyre ventrikkel til lungene ble beskrevet som "arterievenen", og at arteriene i lungene var tynnere enn venene. Han oppdaget også at nervene gikk ut fra hjernen og ryggmargen, og ikke hjertet, og at respirasjonsprosessen ikke var avhengig av hjertet. Atriene ble inkludert som en del av hjertets anatomi, og flere årer som carotidene, vena subclavia og lymfekarene ble beskrevet, samt at også arteriene inneholdt blod. Erasistratus beskrev hjertets pumpefunksjon som et resultat av en "indre" kraft. I motsetning til Herophilus, mente Erasistratus at pulsen man kjente i arteriene ikke var en aktiv kontraksjon, men skyltes passiv fylling fra hjertet. Erasistratus beskrev også de atrioventrikulære klaffene, og navnga dem tricuspid og bicuspid. Han fulgte venene og arteriene ned til så små grener at han ikke kunne skille mellom dem lengre. Disse minste delingene var alltid fylt med blod og han kalte han synastomoser, i dag kjenner vi disse som kapillærer. Da Erasistratus trodde arteriene inneholdt pneuma, og ikke blod, og definerte derfor ikke sammenhengen mellom arteriesiden og venesiden. Frem til det andre århundret etter Kristus, trodde man at arteriesiden var fylt med pneuma eller luft.

Galen (130-200 e.Kr) som var lege for gladiatorene, demonstrerte at arteriene inneholdt blod. Han beskrev også hjertemuskelen til å være orientert i flere retninger og at venstresiden var mer hypertrof enn høyre. Denne forskjellen

tilskrev han tilstedeværelsen av luft i venstre ventrikkel. Funksjonene til de store årene knyttet til hjertet ble beskrevet: vena cava bringer perifert blod tilbake til hjertet, pulmonal arterien fra hjertet til lungene, pulmonalvenene fra lungene til hjertet og aorta fra hjertet. Likevel var ikke kommunikasjonen og kontinuiteten mellom vene- og arteriesystemet, og høyre og venstre side av hjertet, forstått. Under Galens tid, og tiden etter, ble disseksjoner og anatomiske studier mindre vanlig. Kroppen ble sett på som sjelens tempel og kunnskap skulle komme fra troen, ikke vitenskapelige studier. Dermed ble Galens beskrivelser av hjertet, både korrekte og feilaktige, dominerende frem til renessansens tid.

Etter at flere skoler i Europa ble stengt, stagnerte den medisinske utviklingen. Mye av arbeidet til Hippocrates, Aristoteles og Galen ble bevart i monasterier i Europa, og oversatt og tatt med til Persia, som nå var under arabisk kontroll. Utviklingen i den arabiske perioden ble derimot hemmet av at disseksjoner av mennesker ikke var tillat i Islam. Etter en lang periode uten utvikling i Europa, ble en medisinske skolen i Salerno, Italia opprettet rundt det 10ende århundret. De gamle greske arbeidene, som hadde vært lagret i kloster, ble oversatt til latin og fokuset på kirurgiske metoder medførte et nytt behov for anatomisk kunnskap. Den katolske kirken tillot obduksjoner, men tilgangen på lik til obduksjon var begrenset. I Bologna ble systematiske disseksjoner av menneskekropper tatt i bruk rundt 1300-tallet. Utviklingen av den anatomiske kunnskapen var derimot treg, noe som i hovedsak tilskrives at disse disseksjonene ble gjennomført av barberere.

Kunnskapen fra antikkens Hellas, og beskrivelser av atrioventrikulære og semiulnare klaffer ble igjen presentert av Berengario da Capri i 1521. Han beskrev også papillemusklene og deres tilknytning til klaffeapparatet. Leonardo da Vinci (1452-1518) oppdaget atriens kontraksjon under ventriklens diastole og understreket at hjertet var en muskel, ikke et senter for ånder eller luft. En av de mest kjente anatomikerne i middelalderen var Andre Vesalius (1514-1564). Han gjennomførte mange disseksjoner og gav ut boka *De humani corporis fabrica libri septem* i 1543. Tidligere antakelser om porer i de interventrikulære septum ble først korrigert i en ny versjon av boka i 1559, etter oppdagelser av Matteo R.



Colombo. Colombo beskrev også patologiske anatomiske trekk som endokarditt, kronisk perikarditt og infarkt. Med unntak av dette hadde det frem til da vært lite fokus på patologisk anatomi hos mennesker (Bestetti, Restini et al. 2014)

Galens teorier var i stor grad dominerende frem til William Harveys (1578-1657) publikasjoner på 1600 tallet. Harvey studerte medisin ved Universitetet i Padua, Italia og publiserte *De Motu Cordis* i 1628. Der beskrev han blodets kontinuerlige sirkulasjon i et lukket kretsløp rundt i kroppen, og at hjertets funksjon er å drive denne sirkulasjonen ved å fungere som en pumpe. Inspirert av Galileo Galileis matematiske studier, og systematisk utviklet av den medisinske professoren Santorio Santorio, benyttet Harvey en matematisk og kvantitativ metode for sine studier på sirkulasjonen. (Zampieri, Zanatta et al. 2013) Harveys beskrivelse av blodstrømmen gjennom hjertet brøt helt med det som hadde vært den etablerte forståelsen i omtrent 1500år og gav et ny giv og en ny interesse for forskning på hjertets oppbygging og funksjon. Dette førte til store fremskritt innen forståelsen av det friske og syke hjertet, og beskrivelser av ulike sykdomstilstander.(Granger 1998)

## **5.2 Viktige fremskritt i utviklingen av undersøkelsesmetoder av hjertet**

Det moderne kardiologiske fagfeltet startet for alvor fra slutten av 1800-tallet. Fra teknologiens spede begynnelse i starten av den industrielle revolusjonen. Ny kunnskap innen fysikk og kjemi, med påfølgende teknologiske nyvinninger, bidro sterkt til nye metoder for å undersøke og forstå de ulike prosesser i menneskekroppen.

### 5.2.1 Stetoskopet og elektrokardiografi – kardiologiens grunnleggende verktøy

Ideen til et av de første betydelige diagnostiske verktøyene kom til i 1816 da René Laënnec kviet seg for å legge øret til brystet på en kvinne under auskultasjon av hjertet. Laënnec valgte å benytte seg av et sammenrullet papir for å løse problemet. Han la merke til at hjertets lyder kunne høres mye klarere gjennom papirrøret enn ved direkte auskultasjon. Etter utprøving av ulike materialer til å lage lignende rør, utviklet han dermed det første stetoskopet i tre

i 1819. Laënnec studerte lydene fra hjertet og lungene og fant ut at diagnosene han satte ved auskultasjon, stemte med dem som senere ble funnet under obduksjon (Roguin 2006). George P. Cammann videreutviklet de tidligere modellene til et stetoskop med to ørestykker i 1851. Stetoskopet gjennomgikk mindre moderniseringer frem til David Littmans introduksjon av det doble bryststykket på 60-tallet. Littmans modell er i antakelig den mest anvendte i klinikken i dag, og stetoskopet er kanskje det lettest gjenkjennbare og universelle symbolet for en lege. (Bishop 1980)

I 1842 viste italieneren Carlo Matteucci at hvert hjerteslag utløste en elektrisk strøm, året etter ble aksjonspotensialet beskrevet av tyskeren Emil DuBois-Reymond. I de neste tiårene ble ulike instrumenter for å måle denne aktiviteten oppfunnet og forbedret. Augustus D. Waller brukte to elektroder, festet på rygg og bryst, og et kapillært elektrometer, og registrerte det første elektrokardiogrammet fra et menneske. Willem Einthoven lærte av Wallers teknikk og forbedret kvaliteten til han i 1895 publiserte EKG avlesninger der p-bølgen, QRS-komplekset og T-bølgen ble beskrevet. Einthoven innså at selv med forbedringene var det kapillære elektrometret for begrenset og han utviklet etter hvert et galvanometer. Det bestod av en tynn streng gjennom et magnetisk felt og bevegelsene hjertets elektriske aktivitet lagde på strengen ble forsterket i magnetfeltet, og registrert med 25mm/s hastighet. Maskinen var stor og immobil men ved å bruke en telefonkabel ledet han elektriske pulser fra innlagte pasienter på sykehuset, til laboratoriet der galvanometret stod. På den måten fikk man ekg avlesninger av pasienter med ulike tilstander og grunnlaget for den moderne elektrofysiologien var lagt. (Fye 1994) (Braunwald 2014) . Ved å bruke ekg-målingene av de elektriske signalene hjertet avga ved hvert slag, kunne man finne ut hvordan den elektriske aktiviteten spredte seg gjennom hjertet. Dette førte til oppdagelsen av den atrioventrikulære knuten i 1906 og sinusknuten i 1907. Ved å feste elektroder rett på ventrikkelen på et dyrehjerte, kunne Sir Thomas Lewis i 1915 kartlegge spredningen av aksjonspotensialet i tid og rom.(Granger 1998)

Videreutviklingen av Einthovens instrument til dagens moderne, transportable EKG maskiner, er sammen med stetoskopet fremdeles de to mest brukte og

basale metodene for undersøkelse av hjertet i vår kliniske hverdag.

### 5.2.2 Kateterisering og de første røntgenbildene

Et viktig steg for videre forståelse av hjertets fysiologi og patofysiologi, og senere utviklingen av det invasive kardiologiske fagfeltet, var den første kateteriseringen av hjertet. Den aller første kateteriseringen ble sannsynligvis utført allerede i 1711 av Hales men det var Claude Bernards som navnga prosedyren, da han kateteriserte venstre ventrikkel på en hest i 1844. Bernard målte temperaturen på blodet i hjertet og fant da at temperaturen var litt høyere på høyre side enn venstre. Dermed kunne han konkludere at forbrenning av karbohydrater ikke foregikk i lungene, som var en debatt på den tiden, men i kroppen for øvrig. I årene fremover ble metoden utviklet til også å kunne måle intrakardielt trykk hos ulike dyr. I 1863 kunne Chauveau og Marey publisere skjematisk oversikt over trykkforskjellene i høyre atrium, høyre ventrikkel og venstre ventrikkel etter å ha registrert dem simultant. De gjennomførte dette ved å utvikle et kateter i gummi med to lumen som gjorde det mulig å foreta målinger i atriet og ventrikkelen samtidig, senere gjennomførte de også simultane målinger i venstre ventrikkel og aorta. (Mueller and Sanborn 1994)

Noe av utfordringen med kateterisering av levende hjerter, var å kunne vite med sikkerhet at kateteret havnet der det var tenkt. Denne problemstillingen løste seg med introduksjonen av røntgenbilder rundt århundreskiftet og da med muligheten til å se katetrenes plassering i hjertet. Den tyske fysikeren Wilhelm Röntgen, oppdaget av at elektromagnetisk stråling kunne lyse gjennom menneskekroppen i 1895. Samme året klarte han å fremstille et røntgenbilde av konas hånd og funnene og teknologien spredte seg raskt i Europa og Amerika og røntgenmaskiner ble bygd opp og tatt i bruk allerede året etter. (Scatliff 2014)

(Kotecha 2011)

Omtrent 85 år etter Bernard, gjennomførte Werner Forssman den første kateteriseringen av hjertet til en levende person i 1929. Noe oppsiktsvekkende brukte han seg selv som forsøksperson og fikk en røntgen tekniker til å

dokumentere det med et røntgen bilde av brystet. Forssman skrev en artikkel om forsøket som senere førte til at han vant Nobel prisen sammen André Cournand og Dickinson Richards, som fra 40-tallet gjorde systematiske studier av hemodynamiske forhold i friske og syke hjerter, og etablerte dermed hjertekateterisering som en viktig diagnostisk teknikk i kardiologien. (Mueller and Sanborn 1994, Braunwald 2003) .

### 5.2.3 Angiografi og fremstilling av hjertets sirkulasjon

Etter introduksjon av røntgenmaskiner til sykehus og forskningsinstitusjoner og etableringen av hjertekateterisering, begynte man å se på ulike kontrastmidler for å fremstille strukturer både i røntgenstrålene. De koronare karene ble fremstilt ved hjelp av røntgenstråling etter injeksjon av ulike kontrastmidler i årene, denne type røntgenbilder kalles angiografi. De første angiografiene ble utført på døde dyrehjerter og i 1907 publiserte Friedrich Jamin og Hermann Merkel et atlas med koronare angiografier utført på hjerter fra døde mennesker. I 1919 gjennomførte Carlos Heuser den første angiografien av venene i armen på en levende person ved bruk av kaliumjodid, og i 1921 ble det første kontrastmidlet med tolererbar toksisitet lansert under navnet Lipiodol, bestående av jod i valmueolje. I årene fremover ble det eksperimentert med ulike kontrastmidler, først og fremst på venesiden. I 1924 ble den første angiografien på arteriesiden utført på et levende menneske av Barney Brooks. Kateteriseringene og angiografiene av aorta ble som regel gjort ved direkte punksjon frem til Farinas gikk inn med kateteret via femoral arterien. Etter dette gikk man bort fra å gå inn direkte i aorta, som var svært risikofyllt, og brukte femoralarterien eller en av arteriene i armen. (Mueller and Sanborn 1994) . Angiografi av de koronare arteriene på et levende menneske ble først utført i 1958 av Mason Sones. Han injiserte kontrasten inn i høyre koronar arterie ved et uhell og oppdaget hvor mye klarere han så arterien. Etter dette utførte Sones koronare angiografier på pasienter med mistenkt eller etablert koronarsykdom, og la dermed grunnlaget for nøyaktig diagnostikk og revaskularisering av koronarsykdom. (Mueller and Sanborn 1994, Braunwald 2014)

### **5.3 Iskemisk hjertesykdom**

Iskemisk hjertesykdom er sykdom som oppstår når tilførselen av oksygenrikt blod til hjertemuskelen blir for lav i forhold til etterspørselen. Denne tilstanden skyldes tranghet i de koronare arteriene, stenoser, og ble beskrevet allerede i 1858 av Rudolf Virchow. Okklusjon av en koronararterie er den vanligste årsaken til akutt hjerteinfarkt og kan raskt få fatale konsekvenser som akutt død, hjertesvikt og rytmeforstyrrelser. (Lien 2007)

#### 5.3.1 Aterosklerose

En av de viktigste årsakene til iskemisk hjertesykdom er aterosklerose. Det er en prosess det plakk legger seg på innsiden av årene. Leonardo da Vinci var en av de første til å beskrive dette da han skrev at årene hos eldre var fortykket og hindret dermed blodstrømmen. Caleb Hillier Parry oppdaget i 1799 plakk i årene da han gjorde eksperimenter på sirkulasjonen ved bruk av sau. Han beskrev dette som mulig årsak til iskemisk hjertesykdom, men teorien ble ikke gjeldende før senere. Et akutt hjerteinfarkt med okklusjon av et koronarkar vil ofte skyldes at et slikt plakk har revnet. Når innholdet i plakker da kommer ut i åra, reagerer cellene i blodet på skaden i åreveggen, og danner en blodpropp. En slik plakkruptur ble først beskrevet etter en obduksjon i Danmark i 1844. Årsaken til aterosklerotiske plakk var ukjent. To teorier rådde mot slutten av 1800-tallet. Carl von Rokitansky mente at avleiringene i åreveggen kom fra blant annet fibrin. Dette ble brutt ned kolesterolkrystaller og fett. Rudolf Virchow mente plakkene skyldes immunforsvaret. Han gjorde studier der han konkluderte med at ateromet skyldes en inflammatorisk prosess i det innerste laget i åreveggen. Wirkhows teori er fortsatt gjeldende i dag. Aterosklerose skyldes så vidt vi vet langvarig og lavgradig inflammasjon som gjør at immunsystemet, sammen med proliferasjon av muskelcellene i årene og dannelsen av fibrøst vev, danner plakk. I dag deler vi plakkene inn i ulike typer etter stabilitet og type lesjon. (Slijkhuis 2009).

### **5.4 Intervensjonsradiologi og perkutan intervensjon**

Etter at Sone injiserte kontrast i høyre koronararterie ved et uhell, utviklet han nye katetre som var egnet til teknikken han benyttet seg av med kirurgisk

inngang via brachial arterien i armen. Disse nye katetrene gjorde at man kunne gå inn i åpningene til koronararteriene uten å stenge dem helt, og dermed var risikoen for arytmier og hjertestans mindre. Sones teknikk forble den vanligste frem til 1967. Da introduserte Judkins og Amplatz en metode med tilpassede katetre der man gikk inn gjennom huden på låret (perkutan tilgang) og inn til femoralarterien, og guidet kateteret opp aorta til hjertet. (Mueller and Sanborn 1994)

#### 5.4.1 Charles Dotter, en pioner for terapeutisk perkutan intervensjon

I den videre utviklingen av perkutan angiografi, var radiologen Charles Dotter en sentral person. Tidligere hadde koronar angiografi utelukkende vært for diagnostiske formål og kirurgiske intervensjoner var behandlingen. Dotter endret denne tankegangen på 60-tallet og mente at kateteret kunne utvikles til å erstatte kirurgien som terapeutisk metode. Dotter utviklet nye katetre og sammen med Bill Cook, som da nylig hadde startet firmaet som skulle bli verdens største utstudsprodusent for angiografi, utviklet Dotter det første dilatasjonssettet. I 1964 gjennomførte Dotter den første rekanaliseringen av en okkludert arterie. Dette ble gjort ved en tilfeldighet, da han førte kateteret gjennom en okklusjon i lyskearterien med formål om å gjøre en angiografi av abdominale aorta på en pasient med nyrearteriestenose. Dotter begynte da å utvikle teknikken videre og 16. Januar 1964 gjorde han den første planlagte dilatasjonen på en stenose i den overflatiske femoralarterien. Pasienten var en 82 år gammel dame som hadde nektet amputasjon, intervensjonen var vellykket og damen kunne gå på beina til hun senere døde av hjertesvikt 3 år senere. Dotter fortsatte å gjøre dilatasjoner og publisere artikler om sine funn, men fikk lite gjennomslag for sine metoder blant det kirurgiske miljøet i USA mens i Europa ble metoden tatt mer i bruk. (Payne 2001)

#### 5.4.2 Ballongkateteret og koronar intervensjon

Dotter produserte i 1966 et ballongkateter og Werner Porstmann ett i 1973 som Dotter senere videreutviklet. Grunnet utfordringer med trombosedannelse, ble ingen av disse tatt med videre i klinikken. I 1974 produserte Andreas Grüntzig

ett ballongkateter lagd av PVC (polyvinyl klorid). Grüntzig fikk gode resultater og utstysleverandører begynte å produsere dem og etterspørselen tok av. Etter å ha eksperimentert på dyr, utførte Grüntzig den første dilatasjonen av et koronarkar i september, 1977. Han var og den første til å dilatere en nyrearteriestenose med et ballongkateter i 1978. (advisors 2013)

#### 5.4.3 De første intrakoronare stentene

Dotter begynte allerede i 1960 arbeidet med å prøve ut ulike stenter for å holde arteriene åpne mekanisk etter en innsnevring. De første forsøkene ble gjort på hunder og etter å har erfart utfordringen med størrelsen på stentene, utviklet han etter hvert en utvidbar stent. Først 10 år senere ble metoden etablert i klinikken og flere begynte å utvikle ekspanderbare stenter i ulike materialer. I begynnelsen var mange håndlagde og ble godkjent for klinikken av lokale evalueringspaneler. Senere fikk større selskaper godkjenning for å bruke stentene i galle systemet og disse ble da og brukt for intravaskulære intervensjoner uten å være godkjent for det. Julio Palmaz produserte en stent i rustfritt stål som ble utvidet med ballongkateter. Hans stent var i 1994 den første, og i lang tid den eneste, stenten som ble godkjent i USA for bruk i sirkulasjonssystemet. Ingeniøren Hans Wallsten produserte i 1985, en selvekspanderende stent basert på en springfjær ladning. Denne kunne komprimeres på et kateter med liten diameter ved hjelp av en membran, når denne ble fjernet så ekspanderte stenten. Den enkle administreringen gjorde stenten svært populær i Europa og senere i USA der den ble godkjent for vaskulære intervensjoner i 2003. (advisors 2013).

Introduksjonen av utblokking av trange og tette koronarkar med ballongkateter og/eller stenter, revolusjonerte behandlingen av iskemisk hjertesykdom. Ved å benytte stenter reduserte man risikoen for at blodåren datt sammen igjen, som var en utfordring med ballongutvidelse alene. Men på den andre siden, så var spesielt de tidlige metallstentene utsatt for å utvikle reststenoser i stenten etter implantasjon. Derfor ble stentene først og fremst brukt der det var akutt, eller fare for, total okklusjon av arterien eller ved reststenoser etter ballongutvidelse. I 1993 viste to store studier, *the Belgium Netherlands Stent Arterial*

*Revasculariation Therapes Study (BENSTENT)* og *the North American Stent Reststenosis Studdy (STRESS)*, at metall stentene var betydelig bedre enn ballongutvidelse alene. Stent implantasjon ble dermed standardbehandling ved perkutane intervensjoner. (Iqbal, Gunn et al. 2013)

#### 5.4.4 Medikamentavgivende stenter

Selv om metallstentene hadde bedre resultater enn ballongutvidelse, viste oppfølgingsstudier at også metall stentene utviklet reststenoser i stentene, i opptil 20-30% av intervensjonene. For å prøve å løse dette problemet begynte man å utvikle medikamentavgivende stenter. Det ble forsøkt med ulike stoffer, for eksempel gull og karbon, som man trodde skulle motvirke nye stenoser men uten særlig hell. De første stentene som viste lovende resultater var innsatt med sirolimus, et immunsupprimerende stoff, og paclitaxel, et kreftmotvirkende middel fra treet *Taxus brevifolia*, som begge hemmer celleproliferasjon. Stentene ble satt inn med medikamentene ved hjelp av et polymer som gjorde at medikamentet ble frigitt i små doser i løpet av uker etter implantasjon. Eduardo Sousa satte inn den første stenten med sirolimus i 1999, og i 2002 ble den godkjent for klinisk bruk. Flere randomiserte studier har vist at disse stentene har hatt signifikant reduksjon i dannelsen av reststenoser sammenlignet med de rene metall stentene (Iqbal, Gunn et al. 2013) Siden disse to stentene ble introdusert har det kommet flere oppgraderte stenter på markedet. Flere ulike polymerer for å binde og dosere ut medikamentet er testet ut og det er også kommet nedbrytbare stenter på markedet.

#### **5.5 Reperfusjonsskader**

I 1960 rapporterte forskningsgruppen Jennings et al. at det skjedde strukturelle og elektrofysiologiske endringer etter gjenoppretting av flow, reperfusjon, i et koronarkar. De så at de cellene som var skadet irreversibelt blant annet, este ut og fikk ødelagt sin integritet, og dette gjorde at nekrose prosessen i hjertecellene gikk raskere. Det var uklart for gruppen om reperfusjonen også kunne gjøre at tidligere reversibelt skadede celler kunne blir irreversibelt skadet av



reperfusjonen. Nesten alle studier viser at tidlig revaskularisering reduserer størrelsen på infarkt. Noen studier har også vist at reperfusjonen gjør at noen reversibelt skadede celler blir irreversibelt skadet. Om så stemmer kan man forvente at noen medikamenter kan beskytte mot denne skaden dersom det administreres idet man åpner opp åren. Det er fremmet flere forslag for mekanismer bak denne prosessen uten at det er fullstendig forstått enda. (Braunwald 1985)

Det har vært gjort flere dyreforsøk med medikamentelle terapier for å redusere reperfusjonsskade, men disse har vist seg vanskelig å overføre til klinikken. En reversibel form for reperfusjonsskade er arytmier. Mekanismene for dette er relatert til frie oksygenradikaler endringer i ulike ionekanaler i cellemembranen. En annen form for reversibel skade er myokard "stunning" . Det er når regioner av hjertemuskelen har forbigående dårlig kontraksjonsevne etter revaskularisering som skyldes samme molekulære mekanismer som reperfusjonsarytmier. Reperfusjonsskade er når hjerteceller som var levende før reperfusjonen, dør. Denne prosessen er mediert av en kombinasjon av oxidativt stress, intracellulær kalsium overbelastning og åpning av mitokondriell permeabilitet transisjons pose. (Williams, Waksman et al. 2015)

### 5.5.1 Metoder for å beskytte hjertet mot reperfusjonsskader

i 1986 ble det demonstrert at kortere perioder med iskemi etterfulgt av reperfusjon latet til å beskytte hjertemuskelen mot et lengre iskemisk anfall i etterkant. Dette fenomenet kalles iskemisk prekondisjonering. Dette har vært testet i med dyreforsøk og på pasienter under hjerteoperasjon som viste bedre hjertefunksjon etter operasjonen og redusert behov for trykkstøtte. Iskemisk postkondisjonering ble påvist etter at man utførte kortvarige, gjentakende koronare okklusjoner etter en revaskularisering etter gjennomgått infarkt. Denne metoden viste og noe bedre utfall enn kontrollgruppen.

Det tryggest formen for å oppnå beskyttelse mot reperfusjonsskader synes å være fjernkondisjonering (remote ischemic conditioning). Metoden går ut på å påføre korte iskemi episoder til et annet organ enn det som er rammet. Den ble

først demonstrert innad i hjertet ved å klemme av venstre nedadgående gren for å gi en beskyttende effekt i forsyningsområdet til sirkumfleks arterien, deretter ble det gjort forsøk med organer utenfor hjertet. Denne metoden har vært brukt på pasienter både til hjerterkirurgi og elektiv PCI. (Williams, Waksman et al. 2015)

## **6. Diskusjon**

Til tross for en massiv utvikling av terapimuligheter og forståelse for sykdom i sirkulasjonssystemet, er iskemisk hjertesykdom den vanligste dødsårsaken i verden i 2012. (WHO 2014) .

Siden revaskularisering med perkutan intervensjon ble introdusert og den foretrukne terapimetoden for akutt hjertesykdom, har antall døde av hjerteinfarkt sunket fra 6633 dødsfall i 1995, til 3340 i 2010 (Statistisk sentralbyrå, dødsfall av akutt hjerteinfarkt, alle aldre, alle kjønn, 1995-2010). I 2012 døde 4852 av iskemisk hjertesykdom, som er over dobbelt så mange som den neste på listen som er ondartede svulster i luftveissystemet, der døde 2224 i 2012.

Hurtig revaskularisering med PCI er den foretrukne metoden for å behandle akutte infarkter eller symptomgivende stenoser i koronarkarene. Denne metoden kommer som et resultat av banebrytende forskere både innen radiologi og kardiologi. Uten oppdagelsen av røntgenstrålene og videreutviklingen av røntgenmaskinene ville vi neppe sett angiografiene og heller ikke gått videre til angioplastikken. For utviklingen av PCI er det en mann som skiller seg ut. Fra den første stenosen ble stukket gjennom ved et uhell av Charles Dotter i 1964, og hans videre arbeid med utviklingen av ballongkateter og stenter, har de terapeutiske mulighetene innen hjertemedisinen hatt en enorm utvikling.

Der forskningen på skaden og behandling av akutte okklusjoner i koronarkarene har hatt særdeles gode resultater, gjenstår det fremdeles en lang vei for skaden som oppstår ved å åpne opp karene igjen. Videre forskning på

reperfusjonsskader er kanskje det som vil endre behandlingen av akutte hjerteinfarkt mest i årene som kommer. Av metodene som er kjent til nå for å beskytte hjertet mot reperfusjonen, har noe begrenset effekt men er til gjengjeld relativt ufarlige metoder, spesielt fjernkondisjonering. . Mekanismene for hvorfor prekondisjonering, postkondisjonering og remote kondisjonering fungerer er ukjente. For at disse metodene skal bli mer aktuelle i klinikken, må vi forstå bedre hvilke mekanismer som utløses. Først da kan vi begynne å utnytte effekten av den på en bedre måte.

## 7 Konklusjon

Videre forskning på den basale hjertefysiologien for å forstå hvilke mekanismer og pathways som aktiveres og påvirker hjertet ved iskemisk sykdom, i tillegg til kliniske studier på behandlingseffekt og bedre intervensjoner, vil være viktig fokus for fremtida for å ytterligere senke dødeligheten av hjertesykdom. Man må forsøke å finne frem til de viktige byggeklossene som styrer hjertecellens respons på iskemi, høyt blodtrykk over tid, og andre faktorer som gjør hjertet utsatt for skade som på sikt medfører svikt.

## 8 Referanser

(01.11.2013). "Statistisk sentralbyrå dødsårsaker." from <https://www.ssb.no/dodsarsak>.

advisors (2013). Catheter-Based Cardiovascular Interventions: A Knowledge-Based Approach. P. Lanzer, Springer Science and Business Media: 1046.

Bestetti, R. B., et al. (2014). "Development of Anatomophysiologic Knowledge Regarding the Cardiovascular System: From Egyptians to Harvey." Arquivos Brasileiros de Cardiologia **103**(6): 538-545.

Bishop, P. J. (1980). "Evolution of the stethoscope." Journal of the Royal Society of Medicine **73**.

Braunwald, E. (2003). "Cardiology: The Past, the Present, and the Future." Journal of the American College of Cardiology **42**(12): 2031-2040.

Braunwald, E. (2014). "The ten advances that have defined modern cardiology." Trends Cardiovasc Med **24**(5): 179-183.

Braunwald, E. K., Robert A. (1985). "Myocardial reperfusion: a doubleedged sword?" Journal of Clinical Investigation **76**: 1713-1719.

Fye, W. B. (1994). "A history of the Origin, Evolution and Impact of Electrocardiography." The American Journal of Cardiology **73**(13): 937-949.

Granger, H. J. (1998). "Cardiovascular physiology in the twentieth century: great strides and missed opportunities." Am J Physiol **275**(6 Pt 2): H1925-1936.

Iqbal, J., et al. (2013). "Coronary stents: historical development, current status and future directions." Br Med Bull **106**: 193-211.

Kotecha, R. T.-P., Luis H. (2011). "Beyond the Radiograph: Radiological Advances in Surgery." Journal of investigative surgery **24**: 195-198.

Lien, D. A. a. a. (2007). "Past and present course og cardioprotection against ischemia-reperfusion injury." Journal of Applied Physiology **103**: 2129-2136.

Melberg, T. S., Jan L. (2012). "Hjfr.1-2012.4 intervensjonsstatistikk " Hjerteforum **25**(1): 33-38.

Mueller, R. L. and T. A. Sanborn (1994). "The history of interventional cardiology: Cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions." American Heart Journal **129**(1): 146-172.

Payne, M. M. (2001). "Charles Theodore Dotter - The father of intervention." Texas Heart Institute Journal **28**(1): 28-38.

Scatliff, J. H. M., Peter J. (2014). "From Röntgen to Magnetic Resonance Imaging - The history of medical imaging." North Carolina Medical Journal **75**(2): 111-113.

Slijkhuis, W. M., W.; Appelman, Y. (2009). "A historical perspective towards a non-invasive treatment for patients with atherosclerosis." Netherlands Heart Journal **17**(4): 140-144.

WHO (2014, May 2014). "The top 10 causes of death." Fact sheet N°310. from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.

Williams, T. M., et al. (2015). "Ischemic preconditioning-an unfulfilled promise." Cardiovasc Revasc Med **16**(2): 101-108.

Zampieri, F., et al. (2013). "Origin and development of modern medicine at the University of Padua and the role of the "Serenissima" Republic of Venice." Glob Cardiol Sci Pract **2013**(2): 149-162.

