

Hjertets flimren

AF SØREN-PETER FUCHS OLESEN

Vores hjerte slår cirka 100.000 gange dagligt, uden at vi mærker det. Et enkelt fejlslag kan have meget alvorlige konsekvenser, men der er heldigvis mange biologiske sikkerhedsmekanismer, som sørger for, at denne stabile pumpe normalt kører uforstyrret dag og nat gennem et langt liv. Det er således et af de helt centrale hjertefysiologiske forskningsmål at komme til en forståelse af, hvad der holder hjerterytmen stabil, og hvad der sker, når der opstår hjerterytmeforstyrrelser – også kaldet hjerterytm.

Menneskets hårdest arbejdende muskel

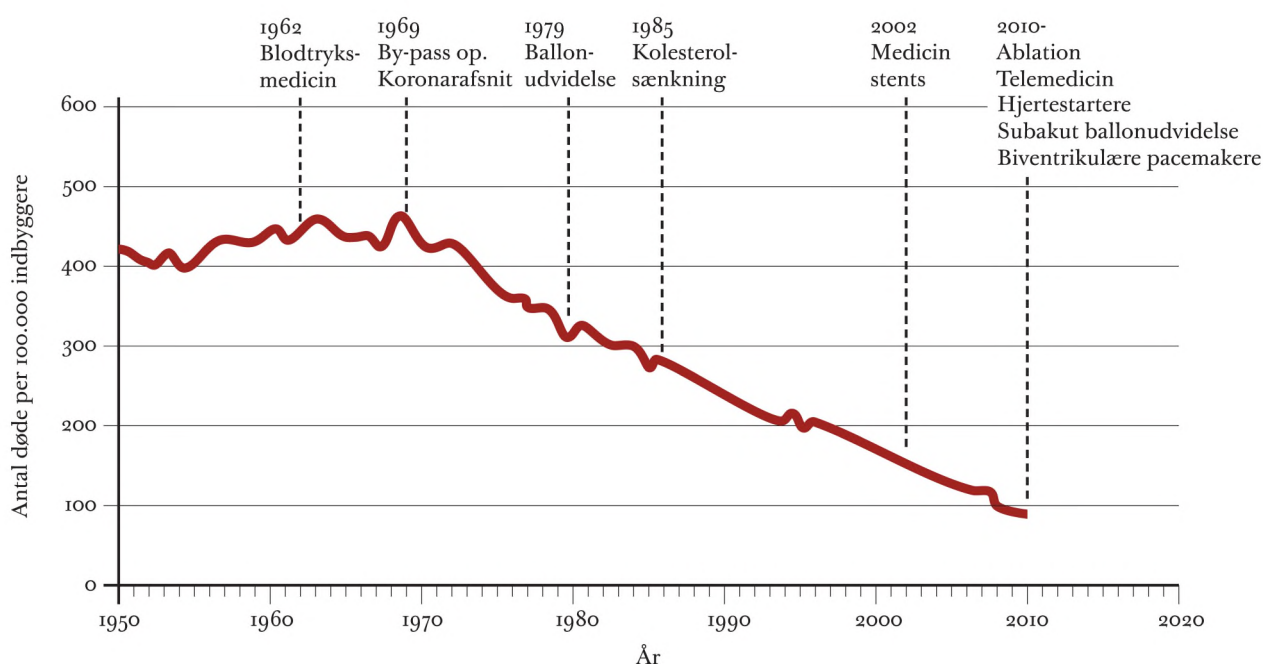
Hjertet er en kugleformet muskel med fire kamre og ensrettende klapper mellem disse, som bevirker, at når hjertet trækker sig sammen, pumpes blodet i retning af hovedpulsåren, aorta. Blodtrykket i venerne er lavt, mens det er højt i aorta. Forskellen udgør mindst 120 mmHg svarende til 1,6 meters vandtryk. I hvile pumper cirka 5 liter blod gennem hjertet per minut, svarende til ialt 7.000 liter per døgn, så hjertet udfører et arbejde, der svarer til at løfte 7 tons 1,6 meter op hver dag. Hvis man er overvægtig, har forhøjet blodtryk, utætte hjerteklapper eller bare løber sig en tur, er arbejdet langt større. Hjertemuskelcellerne er lavet til at holde til dette hårde slid, hvilket også er afspejlet i, at

disse celler har en rekordhøj tæthed af de celleorganeller, der laver energistoffet ATP ud fra næringsstofferne. Hjertet kan tilpasse sit energiforbrug og blodforsyning til kroppens aktivitet, og når der opstår en begrænsning, sker det som regel i de blodkar, der forsyner hjertet med blod. Det er forkalkning af disse, der giver sig udslag i langt de fleste alvorlige akutte hjertesygdomme.

Den forskningsbaserede behandling af hjertesygdom skåner hjertet og redder liv

I 1960'erne var det ikke ualmindeligt, at en person midt i livet fik hjertesmerter og kort efter døde pludseligt af hjertestop. Dødeligheden ved akut hjertesygdom er i mellemtiden faldet til $\frac{1}{4}$, og baggrunden for denne succes er forskningsbaseret udvikling af nye typer medicin, teknologi og invasive metoder, som baseres på en detaljeret forståelse af hjertets fysiologiske funktion. Der er tale om medicin, som både nedsætter kroppens stress på hjertet og nedsætter blodtrykket (beta-blokkere, angiotensin-hæmmere), kolesterol-sænkende medicin, by-pass operationer og ballonudvidelser med stents, der hæmmer kar-indvækst (se figur 1). Senest er der tale om specielle typer pacemakere, hjertestartere og telemedicin. Indlæggelse af nye

FIGUR 1. Videnskabelige gennembrud, der har ændret behandlingen af akut hjertesygdom.



hjerterklapper og 'brænding' af ekstra ledningsveje i hjertet kan foregå via katetre, der indlægges i et kar i lysken, og derfor er operationer, hvor det er nødvendigt at åbne brystkassen, blevet sjældnere. Lige om hjørnet til fremtiden ligger diverse 'omics', teknologier, der i visse tilfælde kan åbne op til en endnu mere individuel behandling baseret på genetisk information.

En takt af et uangribeligt gående hjerte

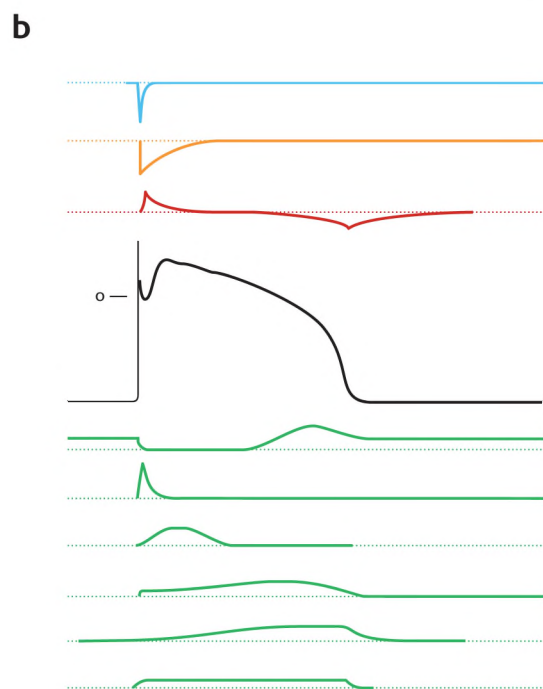
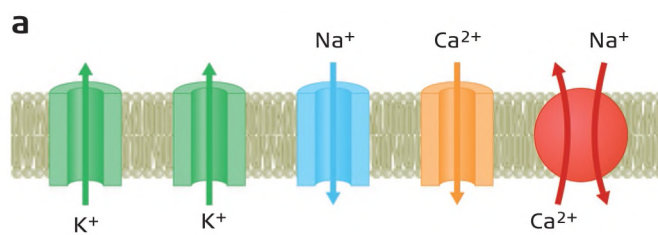
Hjertet er autonomt i den forstand, at det har sin egen pacemaker, og hjertet kan faktisk slå videre, hvis det tages ud af kroppen og lægges i saltvand. Pacemakercellernes aktivitet kan dog reguleres både gennem nervøst input fra hjernen og fra nerver, der er koblet til monitorering af blodtrykket og blodets indhold af CO₂ og O₂. Stresshormoner påvirker også både pacemakercellerne og hjertemuskelcellerne til at trække sig hurtigere og kraftigere sammen. Derfor er det typisk i udfordrende situationer, vi overhovedet mærker at hjertet slår. Det kan være en hamrende puls efter en spurt, hjertebanken før eksamen eller en sjælden ro i kroppen og brystkassen, når man har det godt. Det er

således ikke taget helt ud af den blå luft, når vi associerer vores sindstilstand med hjertets rytme. Forfatteren Johannes V. Jensen omtaler i sit digt »Afsked« fra 1902, der blev skrevet, før han tager på sin store jordomrejse, sit hjerte hele otte gange! Digtet former sig som et opgør med Jensens omgangskreds, så hans hjertes tilstand indtager alle yderstillinger, og han længes efter »en Takt/af et uangribeligt gaaende Hjærte«. Knut Hamsun kaldte Jensens altid stærke bevidsthed om indtrykkene fra sine sanser for 'indtryksømhed'.

Bevidstheden om kroppen er kommet tilbage i vore dage i en mere prosaisk udgave i form af motions-ure og Apple watches, der ikke kun kan måle puls, men også levere personens EKG hvert sekund døgnet rundt. Der er næppe tvivl om, at denne massive dataopsamling i de nærmeste år vil komme til at påvirke diagnostik og forebyggelse af hjertesygdomme.

Hjertearytmi

De stress-relaterede ekstra slag, hjertet måtte foretage, er et normalt fænomen, og hjertet vil hurtigt finde tilbage til sin normale rytme. Der er dog en række for-



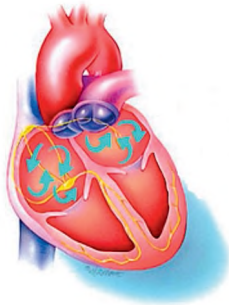
Kanal Type	Kanalblok forårsager
Na _v 1.5	Reduceret ledning
Ca _v 1.2	Reduceret ledning
NCX1	Øget kontraktion
K _{ir} 2.1	Langt QT
K _v 4.3	
hERG	Langt QT
KCNQ1/E1	Langt QT
SK	Hæmmer atrieflimren

FIGUR 2. Ionkanaler styrer hjerterimpulsen. Der er mange forskellige undertyper af ionkanaler, som styres forskelligt af ændringer i spænding, signalmolekyler og farmaka.

Øverst ses ionkanalerne som porer i hjertemuskelcellernes membran, der er permeable for ionerne Na⁺, K⁺ og Ca²⁺.

Nedenunder ses med samme farvekoder de strømme, som ionbevægelserne giver anledning til, og hvorledes de tidsmæssigt forholder sig til hjerterimpulsen, som er vist med sort.

Til højre er angivet de specifikke navne på ionstrømmene samt den betydning, det kan have for en patient at have et blok af de enkelte strømme. Langt QT-syndrom er en tilstand med en forlænget hjerterimpuls, som kan lede til arytmier.



FIGUR 3. Atrieflimren. Ved atrieflimren cirkulerer hjerteimpulserne i forkamrene, som vist øverst i figuren.

skellige former for uregelmæssigheder i hjerterytmen, som kan vare ved og udgøre en reel sygdom. Vi kalder disse tilstande for hjerterytmier eller hjerterytme-forstyrrelser. De biologiske mekanismer bag disse rytme-forstyrrelser er meget forskellige og deres manifestationer ligeledes. De kan skyldes manglende funktion af pacemakercellerne, forstyrrelser i hjertets ledningsveje, ekstra ledningsveje, ekstra pacemakere eller impuls-karusseller, hvor hjerteimpulsen kører rundt. Generelt er de relativt godartede, hvis de påvirker hjertets forkamre, og mere alvorlige, hvis de påvirker rytmen i hjertekamrene. Baggrunden er, at hjertekamrene – og specielt det venstre – primært er ansvarlige for hjertets pumpefunktion.

De fleste former for hjerterytmi er relativt sjældne. Studiet af de sjældne arytmier er dog med til at give et meget detaljeret billede af, hvilke signalmolekyler og strukturproteiner der er afgørende for hjertets normale funktion. Hjertets elektriske aktivitet styres af små kanaler i hjertemuskelcellernes membran, der tillader selektiv passage af ladede ioner som Na^+ , K^+ eller Ca^{2+} (se figur 2). Ændret aktivitet i et enkelt af disse kanalproteiner kan signifikant påvirke funktionen af hjertet. Det kan i uheldigste tilfælde lede til hjerterytmi, og i bedste fald kan man udnytte kanalens centrale betydning som et godt mål for et nyt lægemiddel til behandling af arytmier.

Der er to hyppige former for arytmier. Den ene forårsages typisk af blodpropper i hjertets kranspulsårer, som leder til iltmangel i hjertekamrenes væg, hvad der afstedkommer ukontrolleret elektrisk signalering. Hvis blodproppen opdages i tide, kan der laves en subakut ballonudvidelse. I modsat fald risikerer man, at den del af hjertet, som blodkarrene forsyner, går til grunde. Det kan have alvorlige konsekvenser for den elektriske signalering i venstre hjertekammer, så dets pumpefunktion af blod ud i aorta kan blive kompromitteret. Da vævet er dødt eller døende, er det vanskeligt at opnå en effektiv anti-arytmisk behandling. Profylakse og hurtig behandling er derfor vigtig, og det er baggrunden for dels forskellige kostråd, kolesterol- og blodtryk-nedsættelse, dels for hjertestartere, helikoptere og akut behandling.

Den anden form for hyppig hjerterytmi er mere godartet. Den hedder forkammerflimmer eller atrieflimren. Atrieflimren opstår på basis af en impuls-karusel, hvor hjerteimpulsen typisk kører rundt om indløbet af de fire lungevener i venstre atrie (se figur 3). Herved sendes der hurtige impulser ud i atriet, så det aktiveres mellem 100 og 600 gange i minuttet. Kun et

fåtal af disse mange impulser ledes videre til hjertekamrene, da der er indbygget en filterfunktion, atrioventrikulær-knuden, som udgør overgangen til hjertekamrene. Resultatet er ikke desto mindre, at hjertekamrene trækker sig sammen med en uregelmæssig og typisk også hurtig puls. Nogle patienter mærker det, men ikke alle. Et endnu større problem er, at i den del af forkamrene, der hedder auriklerne, står blodet næsten stille og kan risikere at størkne. Det skaber risiko for, at disse blodpropper river sig løs og føres til alle dele af kroppen – herunder til hjernen. Risikoen for blodpropper er øget med fem gange hos patienter med atrieflimren, så de behandles normalt med blodfortyndende lægemidler. Atrieflimren er ofte sekundær til andre sygdomme som hjerteklapsygdomme, forstørret hjerte, forhøjet blodtryk, sukkersyge, fedme, ekstrem sport, hjertesvigt og hjertesygdom forårsaget af iltmangel, ligesom fremskreden alder er en risikofaktor. Det har været svært at afklare, om arvelige faktorer også spiller en væsentlig rolle, så det satte vi os for at belyse i Danmarks Grundforskningsfonds Center for Hjerterytmi med et tværdisciplinært forskerhold bestående af molekylærbiologer, genetikere, bioinformatikere, farmakologer, fysiologer og kliniske hjertelæger på Københavns Universitet og Rigshospitalet. De centrale forskere i dette store hold var lektorerne Morten Salling Olesen, Bo Hjorth Bentzen, Alicia Lundby, Nicole Schmitt, Pia Lundegaard, Gustav Ahlberg og professorerne Stig Haunsø, Jesper Hastrup Svendsen, Nicole Schmitt, Thomas Jespersen, samt Morten Grunnet og Jonas Diness fra virksomheden Acesion Pharma.

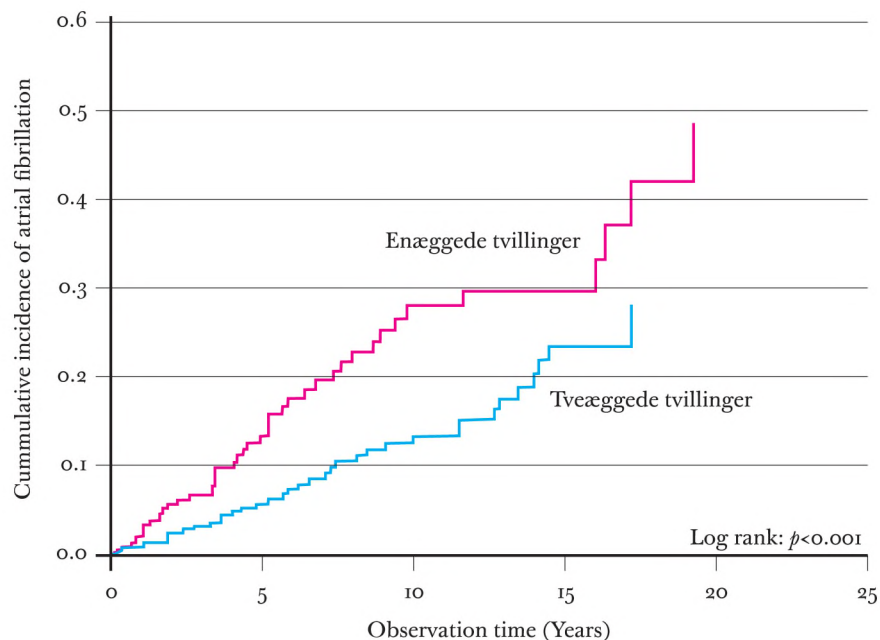
Arvelighed af atrieflimren

Den mest direkte måde at få svar på, om en sygdom har en arvelig komponent, er at undersøge, om den korrelerer stærkere hos enæggede tvillinger end hos tveæggede. Enæggede tvillinger har identisk arvemateriale, hvorimod tveæggede er at ligne med andre søskende. I Danmark har man i Tvillingeregistret siden 1870 registreret ca. 75.000 tvillinger. Vi identificerede sammen med professor Kaare Christensen 1.137 tvillingepar af samme køn, hvoraf mindst én af parret havde atrieflimren. Dernæst undersøgte vi i årene efter, at den første tvilling havde fået diagnosen atrieflimren, hvorvidt den anden også fik samme diagnose. Det viste sig, at risikoen for, at den anden tvilling fik sygdommen, var dobbelt så stor hos enæggede som hos tveæggede tvillinger (Christophersen et al. 2009; figur 4).

FIGUR 4. Figuren viser data fra tvillingepar, hvor den ene tvilling har fået atrie-flimren. På x-aksen sættes nul til det år, den første tvilling debuterer med atrieflimren. På y-aksen vises andelen af nr. 2 tvilling, der også har fået atrieflimren. Det ses, at andelen stiger dobbelt så hurtigt for enæggede tvillinger som for tveæggede.

Da der således var en klar indikation for en arvelig komponent, tog vi skridtet videre og undersøgte hele den danske befolkning for atrieflimren med fokus på relativt unge patienter, som ikke havde andre sygdomme end atrieflimren. I samarbejde med professorerne Nina Øyen og Mads Melbye på Statens Serum Institut har vi med udgangspunkt i diagnosekoder i patientregisteret identificeret 9.500 personer, som havde atrieflimren uden at have andre sygdomme. Vi undersøgte 4 mio. danskere født efter 1950 gennem i alt 92 mio. person-år. Ved brug af familierelation-registret og cpr-nummer-registret kunne vi relatere disse til hinanden. Studiet viste, at risikoen for at få atrieflimren er øget med en faktor 3, hvis ens bror eller søster allerede har sygdommen, at den øges med en faktor 8, hvis ens søskende har fået sygdommen, før de fyldte 30 år, og at risikoen øges med en faktor 6, hvis to af ens første-gradsfamilie-medlemmer (forældre, børn og helsøsken-de) allerede er syge (Oyen et al. 2012).

Det viste sig i studiet, at der var en særlig ophobning af atrieflimren i nogle få familier, hvilket tydede på, at der her var en forekomst af en særlig genetisk forandring, som var betydningsfuld i forbindelse med udviklingen af atrieflimren. Vi lavede en hel-genom-sekventering af arvematerialet fra medlemmerne i de 24 familier, hvor mindst tre personer havde atrieflimren. Derved fandt vi genetiske ændringer i nogle af de ionkanaler, der er beskrevet i figur 2, hvilket var forventeligt. Til vores overraskelse fandt vi også en familie med genetiske ændringer i proteinet titin (Ahlberg et al. 2018). Titin er et strukturprotein, der sammenbinder de mikroskopiske muskelenheder i hjertet (se figur 5). Det er kendt, at genetiske ændringer i titin disponerer til en anden hjertesygdom, nemlig forstørret hjerte, også kaldet kardiomyopati. Ligeledes er det kendt, at kardiomyopati disponerer til atrieflimren. Men de patienter, vi observerede, havde kun atrieflimren og ingen kardiomyopati. Den logiske fortolkning af vore fund er, at ændringer i titin-genet disponerer til såvel atrieflimren som kardiomyopati; nogle gange debuterer patienterne med den ene sygdom og nogle gange med den anden. Der er en betydelig risiko for, at de får begge sygdomme, men den ene er ikke sekundær i forhold til den anden, som man tidligere troede.

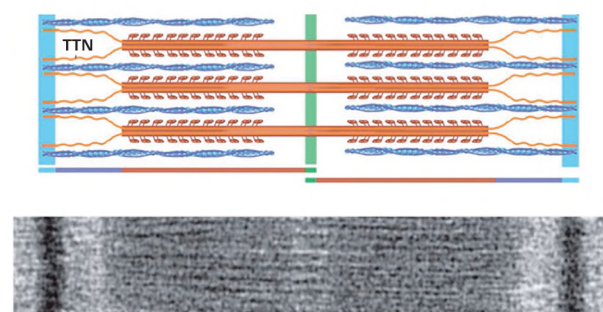


Således kan genetiske fund ændre ved vores opfattelse af kausalitet.

For at forstå kausaliteten bedre udnyttede vi gen-teknologien CRISPR/Cas9-systemet til en gen-modifikation af en zebrafisk, så den fik samme forkortede titin-gen som patienterne (Ahlberg et al. 2018). Her viste det sig, at de mikroskopiske muskelenheder i hjer-tet ikke blev samlet rigtigt, at der var øget fibrose (ar-væv) i atrierne, og det disponerer til atrieflimren. Også fiskens EKG var i overensstemmelse med manifest atrieflimren (se figur 6).

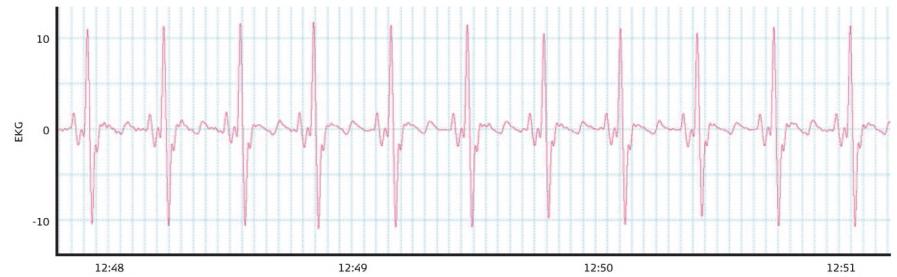
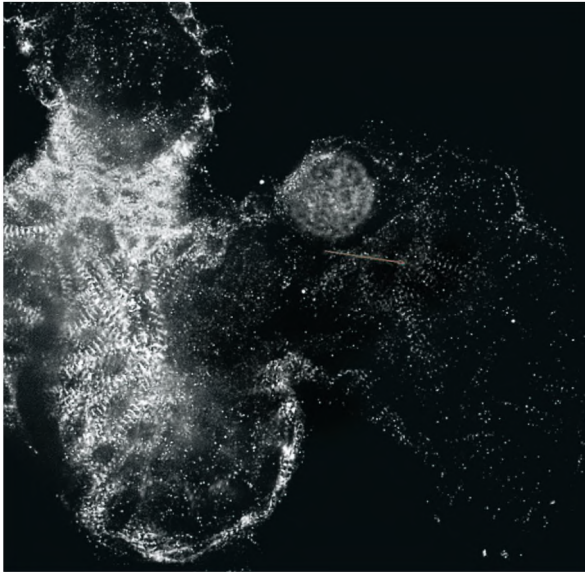
Nyt lægemiddelprincip til behandling af atrieflimren

Hjerteimpulsen styres som vist i figur 2 gennem en se-kventiel åbning af en række selektive mini-porer i hjer-temuskelcellernes membran, og herigennem reguleres strømmen af henholdsvis positivt og negativt ladede ioner over membranen. Disse ionstrømme ændrer



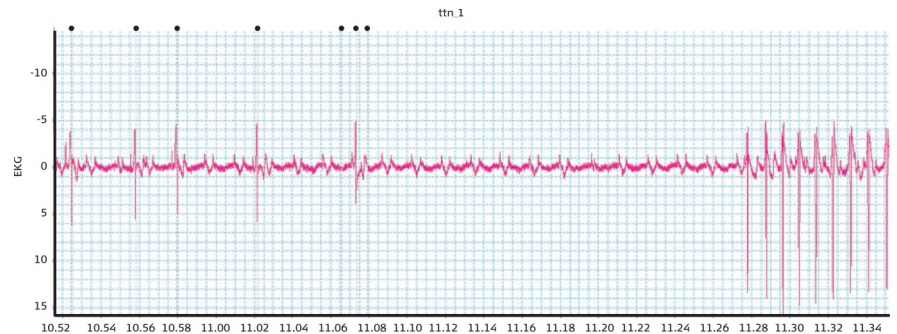
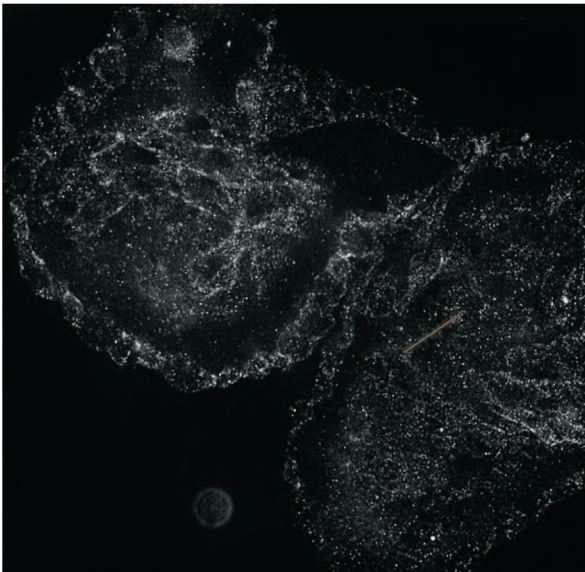
FIGUR 5. Titin (TTN) er et strukturelt protein, der sammenbinder de mikroskopiske muskelenheder i hjertet, der kaldes sarkomerer. Sarkomerer har en længde på 0,002 mm.

Normal



Figur 6. Titin-mutationer i zebrafisk frembragt med CRISPR/Cas9. Tværstriberingen af musklerne i hjertemuskelcellerne forsvinder i en TTN-trunkeret zebrafisk-variant, og EKG viser atrieflimren, der udvikler sig til ledningsblok mellem atrier og hjertekamre.

Mutant

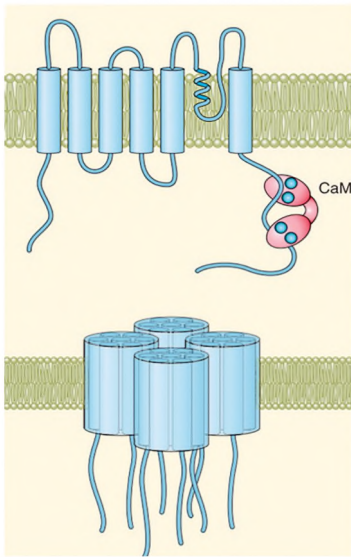


membranpotentialet således, at når der strømmer en positiv ion ind i cellen, bliver cellens potentiale mere positivt på indersiden, og når der strømmer en positiv ion ud af cellen – eller en negativ strømmer ind – bliver potentialet mere negativt. Ionkanalerne er højtspecialiserede proteiner med en selektiv pore i midten, der tillader passage af de enkelte ioner Na^+ , K^+ , Ca^{2+} . Der er mere end 200 gener, som koder for disse kanalproteiner.

Kanalerne er et godt mål for mange lægemidler. Der findes således lægemidler til behandling af hjertearytmi, som blokerer forskellige undertyper af de tre hovedtyper af kanaler i hjertet, og som hæmmer udbredelsen af arytmierne ved at nedsætte hjertets evne

til at reagere på impulser. Et generelt problem er dog, at de fleste af disse lægemidler rammer alle hjertemuskelceller på samme måde, hvilket faktisk i sig selv kan lede til rytmeforstyrrelser. At modulere på hjertets ionkanaler er som at sejle mellem Skylla og Charybdis, og farvandet er forskelligt i hver patient. En sikker tilgang ville være at identificere en ionkanal, der kun findes i cellemembranen i et specifikt område i hjertet, og dernæst modulere denne kanals aktivitet i en afslappende retning.

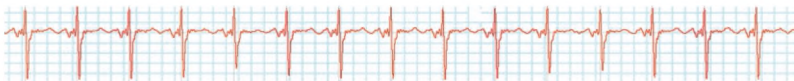
Kardiologisk forskning har vist, at den undertype af de K-selektive kanaler, der hedder SK-kanalen, primært findes i hjertets forkamre, og at fejlfunktioner i den ofte er relateret til atrieflimren (Diness et al. 2017,



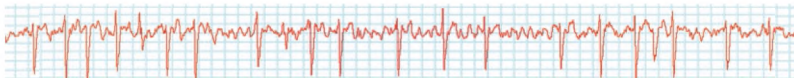
FIGUR 7. SK-kanaler er K-kanaler der aktiveres gennem binding af Ca^{2+} ioner på kanalens inderside. Hver kanal består af fire subunits, og Ca^{2+} bindes til proteinet Calmodulin (CaM) i hver subunit som vist øverst.

se figur 7). Vi har lavet over 1.000 kemiske molekyler, der alle modulerer funktionen af SK-kanalen i retning af en reduceret aktivitet uden helt at lukke poren. Næste trin var, at vi testede stoffernes effekt på isolerede SK-kanalproteiner, der var udtrykt i cellelinjer, og beskrev, hvordan de reducerer strømmen af ionerne gennem kanalen. Vi har derefter studeret effekten af de bedste stoffer på isolerede hjerter fra gnavere og slutelig karakteriseret effekten af de allerbedste stoffer på hjertet af levende grise, som havde fået atrieflimren. I figur 8 ses, hvordan en gris blev induceret til at få atrieflimren gennem højfrekvent pacing, og hvorledes injektionen af SK-kanal-hæmmeren AF_{14145} afsluttede anfaldet. Stofferne virker ligeledes i galopheste med spontan atrieflimren. Stofferne fra denne serie er potentielt en helt ny type lægemidler til behandling af atrieflimren hos mennesker. De vil, hvis alt går godt, blive anvendt til at afslutte akutte anfald af atrieflimren. Et af dem er nu i klinisk udvikling til denne indikation.

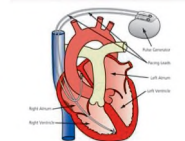
Normal rytme



Atrieflimren induceret efter 20 dages hurtig pacing



SK-kanal-hæmning afslutter anfaldet af atrieflimren



FIGUR 8. AF_{14145} er en SK-kanal-hæmmer, der virker anti-arytmisk i en grisemodel for atrieflimren.

Nye horisonter og skønheden på rejsen

Som det er fremgået, hviler udviklingen af nye behandlinger af hjertesygdomme solidt på en detaljeret forståelse af hjertets funktion. Det skal også siges, at området er præget af samfundsudviklingen udenfor grundvidenskaben. De færreste havde forudset den succes, som kateteroperationer har haft, ligesom fedmeepidemiens omfang med dets virkning på hjertesygdom var svær at se og påvirke. Det er derfor væsentligt, at forskerne ser det store billede og arbejder sammen indenfor alle discipliner fra ingeniørvidenskaberne til samfundsvidenskaberne for til fulde at udnytte videnskabens potentiale til at forbedre vores sundhed.

Der er store forventninger til, at analysen af kæmpe datamængder ved brug af kunstig intelligens og maskinlæring vil bringe os et bedre overblik over betydningen af vore godt 20.000 gener og det arvemateriale, der styrer udtrykket af disse. Det samme gælder betydningen af miljøet i form af hologenomet, dvs. de mange mikroorganismer, vi bærer rundt på, men det er endnu uklart, om det radikalt vil ændre vort syn på hjertesygdomme eller kun være relevant i specielle sammenhænge. Jagten på biomarkører, der kan forudsige kliniske manifestationer af hjertesygdomme, er et andet område, hvor gennembrud kan vise sig at have stor betydning for at kunne identificere personer med risiko for akutte hjerteanfald. Der er således ikke én, men mange fronter i hjertearytmiforskningen, som til sammen prøver at afkode og dæmpe hjertets flimren.

Fremskridtene indenfor hjerteforskningen har været meget håndgribelige de sidste årtier. Videnskabelige opdagelser i et hjørne af verden er hurtigt blevet til ny terapi på globalt plan. Skønheden ligger for mig i den dobbelthed, det er både at være med til at skaffe helt

ny basal viden om hjertets biologiske funktion og samtidig at have øjnene rettet mod at omsætte denne viden til ny lægevidenskabelig diagnostik og behandling, der kan komme hele befolkningen til gode.

Litteratur

- Ahlberg G., L. Refsgaard, P.R. Lundegaard, L. Andreasen, M.F. Ranthe, N. Linscheid, J.B. Nielsen, M. Melbye, S. Haunsø, A. Sajadieh, L. Camp, S.P. Olesen, S. Rasmussen, A. Lundby, P.T. Ellinor, A.G. Holst, J.H. Svendsen & M.S. Olesen 2018: »Rare truncating variants in the sarcomeric protein titin associate with familial and early-onset atrial fibrillation«, i: *Nat Commun.* Oct 17;9(1), s. 4316. doi: 10.1038/s41467-018-06618-y. PMID: 30333491.
- Christophersen, I.E., L.S. Ravn, E. Budtz-Joergensen, A. Skytthe, S. Haunsø, J.H. Svendsen & K. Christensen 2009: »Familial aggregation of atrial fibrillation: a study in Danish twins«, i: *Circ Arrhythm Electrophysiol.* Aug;2(4), s. 378-83. doi: 10.1161/CIRCEP.108.786665. Epub 2009 Apr 23. PMID: 19808493.
- Diness, J.G., L. Skibsbye, R. Simó-Vicens, J.L. Santos, P. Lundegaard, C. Citrini, D.R.P. Sauter, S.H. Bomholtz, J.H. Svendsen, S.P. Olesen, U.S. Sørensen, T. Jespersen, M. Grunnet & B.H. Bentzen 2017: »Termination of Vernakalant-Resistant Atrial Fibrillation by Inhibition of Small-Conductance Ca²⁺-Activated K⁺ Channels in Pigs«, i: *Circ Arrhythm Electrophysiol.* Oct;10(10). pii: e005125. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005125. PMID: 29018164.
- Jensen, Johannes V. 1906: »Afsked«, i: Digte. København: Gyldendal.
- Oyen, N., M.F. Ranthe, L. Carstensen, H.A. Boyd, M.S. Olesen, S.P. Olesen, J. Wohlfahrt & M. Melbye 2012: »Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons«, i: *J Am Coll Cardiol.* Sep 4;60(10), s. 917-21. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.046. Epub 2012 Jun 20.
- Schmitt N., M. Grunnet & S.P. Olesen 2014: »Cardiac potassium channel subtypes: new roles in repolarization and arrhythmia«, i: *Physiol Rev.* Apr;94(2), s. 609-53. doi: 10.1152/physrev.00022.2013. Review. PMID: 24692356