

Projekttitel: Thrombolysis by sonication

Mål: Att förbättra trombolytisk behandling med inriktning mot ökad effektivitet och minskade biverkningar

Projekt sammanfattning: Projektet inriktas mot en ny metod för propplösande behandling. Då traditionell trombolysbehandling är förenligt med en ökad risk för blödningar, har ultraljudsförstärkt trombolysbehandling visat vara ett sätt att öka effekten av de fibrinolytiska effekterna av trombolysmedel. Utvecklingen av non-invasiv ultraljudsförstärkt trombolysbehandling startade i början av 1990 talet, där avdelningen för kardiologi var en av de tidiga deltagarna [1, 2]. Dessa tidiga studier visade på möjligheten att öka effekterna av olika trombolysmedel. Detta följdes senare av in-vivo studier inom kärlkirurgi såväl som oftalmologin [3, 4]. Resultat från studier utförda vid avdelningen för kardiologi har visat på vikten av att utvärdera både de goda effekterna och de oönskade effekterna av ultraljud då detta används för att förstärka propplösande behandling.

I början av 2000 talet utvecklades en ny in-vitro modell för att användas vid försök med mikrobubblor och vidare värdera de mekanismer som är involverade i ultraljudsförstärkt trombolysbehandling [5, 6]. I en våra studier visade vi att låga ultraljudsintensiteter ökar effekten av streptokinas. Dessa effekter sågs inom ett smalt intensitetsområde. Ökade effekter av läkemedlet kan uppnås genom pre-exponering av läkemedlet. Minskade effekter av streptokinas sågs vid höga ultraljudsintensiteter [7]. Vidare har vi visat att ultraljudsexponering i kombination med reteplase-behandling ger upphov till två olika mekanismer, en där ultraljudet påverkar läkemedelsmolekylen, vilket medför ökade effekter, samt en där ultraljudet påverkar blodproppen så att strukturen förändras vilket också medför ökad effekt av läkemedlet [8]. Inledande försök med mikrobubblor har även utförts [5].

Då metoden skall användas i icke genomblödd vävnad har vi även utfört en viss kartläggning av ultraljudets effekter på den ischemiska vävnaden. I det första arbetet visades att ultraljudsnivåer som visats åstadkomma positiva effekter vid propplösande behandling ger ökade skador på icke genomblödd hjärtmuskel [9]. I ytterligare ett arbete sågs att ultraljudsnivåer som visats åstadkomma positiva effekter vid propplösande behandling inte verkar ge ökad skadeutbredning på hjärnvävnad [10]. Detta tillsammans med tidigare studier, utförda vid avdelningen för kardiologi, inger förhoppningar om att inom en snar framtid kunna få fram en kliniskt användbar metod där kombinationen av trombolysmedel och ultraljudsexponering av blodproppen skulle kunna ge en effektivare behandling. Projektet avser därför att fortsätta optimera den ultraljudsförstärkta trombolysmetoden, där vi planerar att i in-vitro försök kartlägga:

- den optimala frekvensen för att åstadkomma högsta möjliga fibrinolytiska effekt
- och optimera antalet sända ultraljudspulser för att åstadkomma optimal fibrinolytisk effekt
- hur lång exponeringstid som krävs för att den ökade fibrinolytiska effekten skall åstadkommas

De senare årens resultat från de mekanistiska studierna inom ultraljudsförstärkt trombolysbehandling i projektet, där ultraljud visat kunna påverka såväl kemiska strukturer (läkemedelmolekyler, mikrobubblor) såväl som olika biologiska strukturer, har gett upphov till många nya tänkbara applikationer. En ny fas av projektet kommer även att inledas, där trombolytiska läkemedel skall uteslutas och istället ultraljud i kombination med mikrobubblor användas. En andra del i denna nya fas kommer att innefatta en vidareutveckling av de effekter som ultraljudet visats ha på biologisk vävnad. Delar av de försöken kommer att göras i samarbete med docent David Erlinge vid gruppen för Molekylär kardiologi vid Institutionen för Kliniska Vetenskaper, Lund, avd för kardiologi, som visat att röda blodkroppar utsöndrar ATP som har en kärldilaterande effekt [11]. En ökad utsöndring av ATP från röda blodkroppar under ultraljudsexponering skulle kunna användas som en metod för att minska ischemisk skada. Inledningsvis kommer projekten att in-vitro kartlägga:

- och fortsätta att optimera kombinationen av ultraljud och mikrobubblor för att nå fibrinolytisk effekt
- om de nedbrytande effekterna av acetylsalicylsyra på fibrin strukturen kan ökas genom ultraljudsexponering och därigenom åstadkomma fibrinolytisk effekt
- om ultraljudsexponering av röda blodkroppar ökar utsöndringen av ATP, för ökad kärldilatation

Projektledare: Bjarne Madsen Härdig PhD, leg sjuksköterska
Studenter: Jenny Holmberg, med kand
Sammarbetspartners: Bertil Olsson, professor, Avdelningen för kardiologi, Lunds Universitet,
Hans Persson, professor, Avdelningen för Elektrisk mätteknik, Lunds Tekniska Högskola
Jörgen Larsson, MD, PhD, Avdelning för Oftalmologi, Lunds Universitet
Lars Salemark, professor, Haukeland Sykehus, Norge
David Erlinge, MD, PhD, Associate professor, Institutionen för Kliniska Vetenskaper, Lund, Avdelningen för kardiologi, Molekylär Kardiologi.
Stab: Monica Magnusson, forskningsadministratör, Institutionen för Kliniska Vetenskaper, Lund, Avdelningen för kardiologi

Publikationer:

1. Nilsson AM, Odselius R, Roijer A, Olsson SB. Pro- and antifibrinolytic effects of ultrasound on streptokinase-induced thrombolysis. *Ultrasound Med Biol* 1995; **21**:833-40.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8571471
2. Olsson SB, Johansson B, Nilsson AM, Olsson C, Roijer A. Enhancement of thrombolysis by ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1994; **20**:375-82.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8085294
3. Nordquist J, Carlson J, Dougan P, Olsson SB, Salemark L. Does ultrasound influence experimentally induced thrombus formation in the central artery of the rabbit ear? *J Thromb Thrombolysis* 2000; **9**:243-9.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10728023
4. Larsson J, Carlson J, Olsson SB. Ultrasound enhanced thrombolysis in experimental retinal vein occlusion in the rabbit. *Br J Ophthalmol* 1998; **82**:1438-40.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9930279
 5. Hardig BM. Ultrasound-enhanced Fibrinolysis, Pro-fibrinolytic and Non-beneficial Effects of Ultrasound Exposure. *Lund University Dissertations* 2005 2006.
http://theses.lub.lu.se/scripta-archive/2005/11/08/med_1204/Avhandling_final_03.pdf
 6. Holmberg J, Madsen Hardig B, Olsson B. Changes in fibrinolytic properties of streptokinase induced by cold storage of donor blood. *Scand Cardiovasc J* 2005; **39**:2-48
 7. Hardig BM, Persson HW, Olsson SB. Low-energy ultrasound exposure of the streptokinase molecule may enhance but also attenuate its fibrinolytic properties. *Thromb Res* 2006; **117**:713-20.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15993473
 8. Hardig BM, Persson HW, Olsson SB. Direct action on the molecule is one of several mechanisms by which ultrasound enhances the fibrinolytic effects of reteplase. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; **17**:105-12.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16479192
 9. Olivecrona GK, Hardig BM, Roijer A, Block M, Grins E, Persson HW, et al. Can pulsed ultrasound increase tissue damage during ischemia? A study of the effects of ultrasound on infarcted and non-infarcted myocardium in anesthetized pigs. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; **5**:8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15831106
 10. Hardig BM, Persson HW, Gido G, Olsson SB. Does low-energy ultrasound, known to enhance thrombolysis, affect the size of ischemic brain damage? *J Ultrasound Med* 2003; **22**:1301-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14682416
 11. Wang L, Olivecrona G, Gotberg M, Olsson ML, Winzell MS, Erlinge D. ADP acting on P2Y13 receptors is a negative feedback pathway for ATP release from human red blood cells. *Circ Res* 2005; **96**:189-96.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15604418