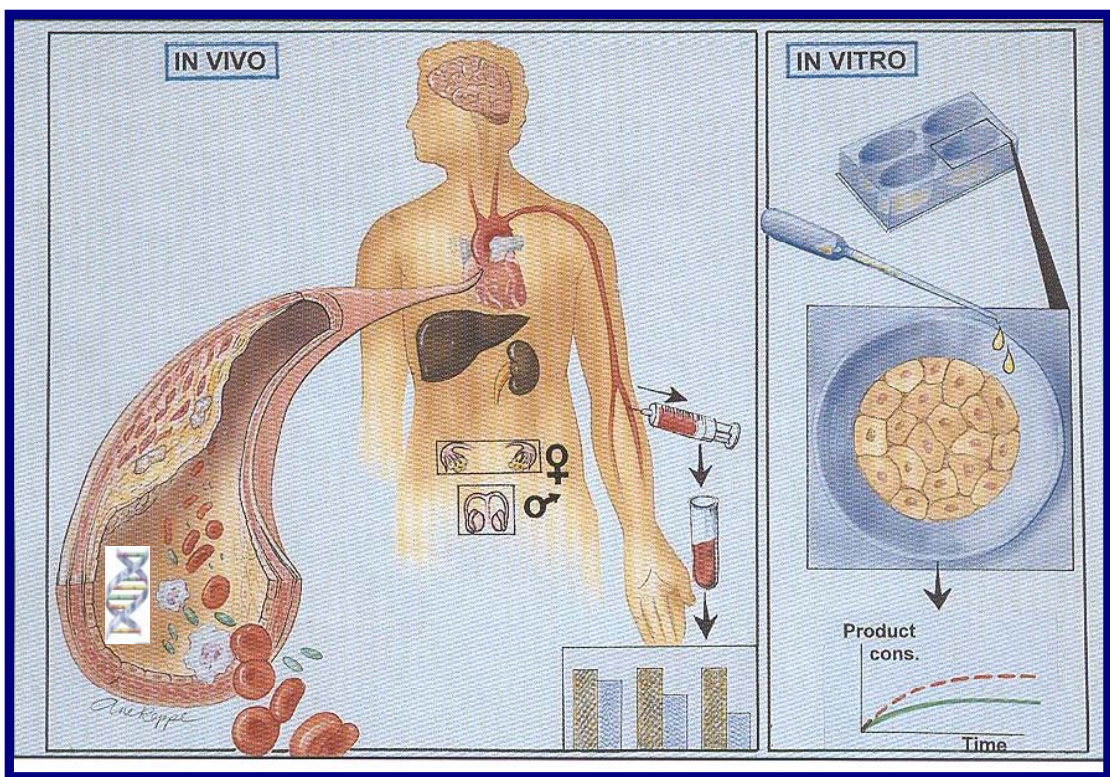


# ENHET FOR KLINISK KARDIOVASKULÆR FORSKNING (EKKF)

Hjertemedisinsk avdeling,  
Ullevål Universitetssykehus



Vitenskapelig rapport  
1996–1999

Enhet for klinisk forskning ble etablert i 1991. Overlege Harald Arnesen var da daglig leder av Forskningsforum Ullevål sykehus (FUS) og hadde klinisk tilhold i Medisinsk poliklinikk. Ingebjørg Seljeflot ble på dette tidspunkt ansatt som forskningsbioingeniør i FUS med arbeidsområde "Atherosklerose / sirkulasjon".

Med bakgrunn i erfaring fra større kliniske forskningsprosjekter, samt fortsatt interesse for moderne klinisk forskning, dvs. med tillegg av basale laboratorierelaterte mekanismestudier, ble Enhet for klinisk forskning etablert som et naturlig sted for klinisk forskning på ateroskrotiske problemstillinger. I 1992 ble Arnesen seksjonsoverlege ved Medisinsk poliklinikk, senere Hjertemedisinsk poliklinikk og professor samme sted. Lokalisasjonen av Enhet for klinisk forskning til Hjertemedisinsk poliklinikk har vist seg meget velegnet, sentralt beliggende i forhold til pasientstrøm og samarbeidspartnere i hele Medisinsk klinikk. Enheten virker meget funksjonelt innen Ullevål sykehus som universitetsklinikk og med FUS som administrativ overbygning.

Denne rapporten er laget for å visualisere vår aktivitet i tiden 1994-99 med tanke på våre arbeidsgivere, oppdragsgivere, samarbeidspartnere og økonomiske bidragsytere. Som det forhåpentligvis vil fremgå av rapporten er vi til stadighet avhengige av stor velvilje fra samtlige ovennevnte.

April 1999

Harald Arnesen

Ingebjørg Seljeflot

## VITENSKAPELIGE AKTIVITETER VED ENHET FOR KLINISK FORSKNING 1994-1999

### Avhandlinger / Doktorgradsarbeider, avsluttet.

*Jan Eritsland dr. med.*

#### **Graft occlusion after coronary artery bypass surgery, with special emphasis on the effect of n-3 fatty acids. 1996**

I den kliniske hovedstudien som omfattet 510 pasienter operert med aorto-koronar bypass kirurgi ble det vist at daglig tilskudd av 3.4 g omega-3-fettsyre konsentrat signifikant reduserte okklusjonen av venøse bypass grafts bedømt angiografisk etter 1 år.

Studien la vekt på undersøkelse av fettsyremønsteret i serums fosfolipider, og man kunne vise en signifikant korrelasjon mellom stigningen av omega-3-fettsyrer og reduksjonen i okklusjonen av venøse grafts.

En rekke substudier, så vel av prediktorer for aortokoronar shunt-okklusjon som metabolske forandringer under pågående langtidstilførsel av omega-3-fettsyre konsentrat, ga opphav til et titalls publikasjoner i velrenommerte internasjonale tidsskrift, (kfr. referanseliste).

*Veileder:* Professor Harald Arnesen

*Ingebjørg Seljeflot dr. philos*

#### **Studies on the Fibrinolytic System - with special reference to Laboratory Methods for evaluation of Global Fibrinolysis, and to some Regulatory Mechanisms of t-PA and PAI-1. 1997**

I denne avhandlingen ble en ny global test for fibrinolysekapasitet vurdert mot fibrinolytisk aktivator t-PA og dens hemmer PAI-I, så vel ustimulert som i stimulert situasjon, hos friske og i ulike pasientpopulasjoner.

Metodestudier over stabiliteten av PAI-1 aktivitet ble utført.

Regulatoriske mekanismestudier (in vivo og in vitro) for t-PA og PAI-I, spesielt i relasjon til insulin og andre vasoaktive substanser, relatert til det "aterotrombogene syndrom" ble gjennomført, samt effekter av langtidstilskudd av omega-3-fettsyrer på det fibrinolytiske system.

Avhandlingen inneholdt 8 enkeltartikler publisert i velrenommerte internasjonale tidsskrift.

*Veileder:* Professor Harald Arnesen

*Ola E Dahl dr. med.*

#### **Effects of hip replacement surgery on the haemostatic system. 1997**

Den kliniske hovedstudien omfattet 308 pasienter som gjennomgikk elektiv hoftekirurgi med proteseimplantasjon. Disse var randomisert til langtidsbehandling med lavmolekylært heparin (Dalteparin) eller placebo fra postoperativ dag 7 til dag 35. Inntil dag 7 fikk alle pasienter trippel tromboseprofylakse.

Studien viste en betydelig forekomst av dyp venetrombose venografisk påvist hos hele 32% av placebobehandlede pasienter på dag 35. Med fortsatt Dalteparinbehandling ble denne signifikant redusert til 19%.

Studien åpnet veien for rasjonell langtids tromboseprofylakse i alle fall 5 uker post-operativt.

En rekke tilleggstudier av eksperimentell art på forsøksdyr og i cellekulturer bidro til å belyse mekanismene for trombogenisitet ved hofteoperasjoner som nevnt, spesielt relatert til bruken av sement.

*Veiledere:* Professor Harald Arnesen, professor Peter Kierulf, overlege Torstein Lyberg

### ***Lege Odd Johansen***

#### **Studies on coronary angioplasty, restenosis and very long chain n-3 fatty acids. 1999**

I den kliniske hovedstudien var målsettingen å undersøke i et prospektivt placebo-kontrollert randomisert forsøk, om daglig tilførsel av 5.1 g omega-3-fettsyre konsentrat reduserte forekomsten av angiografisk restenose bedømt 6 måneder etter blokkering av koronarkar.

Studien viste ingen slik effekt.

Substudier ga holdepunkt for at den nevnte dose av omega-3-fettsyre konsentrat til en populasjon med koronar hjertesykdom ga et økt oksidativt stress ved stigning av oksidasjonsproduktet TBARS og reduksjon av vitamin E.

Man kunne også vise at biokjemiske markører på endotelcellefunksjon ga indikasjon på aktivering av inflammasjonsmekanismer, mens koagulasjonspotensialet ble redusert.

Som prediktorer for restenose ble funnet mannlig kjønn, diabetes mellitus, høye verdier av fastende glucose og TBARS, lave verdier av HDL-cholesterol og Apolipoprotein A1. I tillegg ble økning av troponin T, spesielt på dag 4 etter PTCA påvist som sannsynlig sensitivt mål for myokardskade under PTCA.

*Veileder:* Professor Harald Arnesen

### ***Lege Toril Dammen***

#### **Psychological factors in chest pain patients referred to cardiological out-patient investigation. With emphasis on panic disorder. 1999**

I dette doktorarbeid ble 200 pasienter med brystmerter henvist til Hjertemedisinsk poliklinikk kartlagt ved psykiatrisk intervju, og den velkarakteriserte populasjonen undergikk ikke ytterligere biokjemiske analyser ved Enhet for klinisk forskning.

*Veiledere:* Professor Svein Friis, professor Øyvind Ekeberg, professor Harald Arnesen

#### **Pågående medisinske doktorgradsarbeider utgående fra forskningsenheten:**

##### ***Lege Mette Hurlen:***

#### **WARIS-II studien: Warfarin and Aspirin ReInfarction Study**

(ca. 1994-2000)

Sannsynligvis 1 ny medisinsk stipendiat i tillegg for substudier og oppfølging (1999)

WARIS-II-studien er den største prospektive post-infarkt-studie noen gang gjennomført i Norge. 20 sykehus i hele landet har deltatt i rekrutteringen av pasienter som ble avsluttet juni 1998 med et antall på 3660. Disse skal følges i 2 år. Pasientene er randomisert til behandling med warfarin eller ASA alene, evt. i kombinasjon. Studien koordineres ved Ullevål sykehus med ledelse fra Enhet for klinisk forskning. Resultatene er imøtesett med den største interesse også internasjonalt, idet den er den første i sitt slag med nevnte design. Pr. i dag er det usikkert hvilket antitrombotisk prinsipp som er best sekundær-profylaktisk etter gjennomgått hjerteinfarkt. Primært endepunkt er opptreden av død, ikke-fatalt hjerteinfarkt eller ikkefatalt hjerneslag. Studien avsluttes sannsynligvis sommeren år 2000, da man regner med å ha en forekomst på 16% av nevnte endepunkt.

Nedenfor er listet en del substudier som utføres i tillegg til hovedstudien på pasienter ved Ullevål sykehus og som vil belyse mekanismer for ulike antitrombotiske prinsipper samt blødningsrisiko som antydnet. Flere substudier er avsluttet og resultatene fra "ASA-resistens-studien" er publisert (*Scand Cardiovasc J* 1998; 32: 233-237,) og AKG hemostase-profilundersøkelsen og påvirkningen av ulike antitrombotiske prinsipper er innsendt til publikasjonsvurdering i *Circulation*.

For gjennomføringen av substudier foregår samarbeidet med en rekke andre forskningsmiljøer ved Ullevål sykehus.

Substudier:

- Blødningsrisiko (occult blødning) ved de ulike antitrombotiske prinsipper
- ASA-resistens - evaluert med in vivo plateaggregasjon
- AKG-hemostase-profil hos pasienter etter AMI. Ulik antitrombotisk påvirkning.
- ASA / ACE-hemmer-interaksjon hos pasienter med hjertesvikt etter AMI
- Hemostasevariable hos pasienter etter AMI - påvirkning av de ulike antitrombotiske prinsipper
- Homocystein - i akutt fase etter AMI - tidsprofil
- Homocystein - prediktor for reinfarkt
- ASA i lavdose som anti-inflammasjonsprinsipp

*Veileder:* Professor Harald Arnesen

***Lege Elsa M Hjerkin:***

**DOIT studien: Diet and Omega-3 fatty acid Intervention Trial on Atherosclerosis** med et stort antall substudier - inklusive oppfølgingsstudie av "Oslo-undersøkelsen" (ca. 1996 - 2001)

1 stipendiat (ernæringsfysiolog, Cand.scient Paula Yli-Jama) i tillegg for fettsyrestudier i populasjonen. Samarbeid med ernæringsinstituttet, UiO

1 stipendiat (ernæringsfysiolog Ingrid Ellingsen) i tillegg for kostholdsveiledning og evaluering av kostholdsrelaterte effekter.

Sannsynligvis 1 medisinsk stipendiat i tillegg for sub-studier mot endotel (1999-2000).

DOIT-studien er en oppfølging av Oslo-undersøkelsens lipid- og røyke-del som opp-rinnelig omfattet 1200 40-årige menn i Oslo. Ca. 800 gjenlevende er forsøksvis screenet for

omfattende kartlegging av aterosklerosemarkører og 560 er nå randomisert inn i en ny intervensjonstudie av 3års varighet med kostholdsveiledning og/eller tilskudd av omega-3-fettsyre konsentrat 2.4 g pr. døgn.

DOIT-studien sammenligner aterosklerosens utvikling ved IMT av halskar, karstivhet ved fingerpletysmografi samt endotel-funksjoner ved løselige biokjemiske markører relatert til hemostase, inflammasjon og oksidativt stress. Såvel metodologisk med sammenligning av de ulike evalueringsmål, som utviklingsmessig av denne spesielle høyrisikogruppe etter ca. 25 år og i tillegg med ny intervensjonsprotokoll, bør kunne gi betydelig kunnskap om ateroskleroseutvikling i forhold til kjente og ukjente risikofaktorer, samt om det er mulig å oppnå intervensjonseffekter hos menn på 65 år med de nevnte prinsipper.

En rekke substudier er planlagt i nøye samarbeid med en rekke andre forskningsmiljøer, spesielt ved Institutt for ernæringsforskning og internt ved Ullevål sykehus.

I forløpet av DOIT-studien vil det kunne bli høyaktuelt å rekruttere nye stipendiater til selvstendig forskningsarbeid.

*Veiledere:* Professor Harald Arnesen, professor Ingvar Hjermann

***Lege Anita Schumacher:***

**Infection/Acute Myocardial Infarction - Study**

Samarbeid med Vesfold sentralsykehus, Tønsberg

Denne studien har som primær målsetting å undersøke infeksjonsteorien i patogenesen av aterosklerose. Innsamlingen av pasienter foregår i Tønsberg med 200 infarkt pasienter og 200 matchede kontroller. En rekke undersøkelser på tradisjonelle risikofaktorer og infeksjonsserologi, samt biokjemiske markører for endotel-funksjon undersøkes systematisk. Korrelasjon til nyere antatte risikofaktorer som homocystein blir også undersøkt. Innsamlingen av pasienter og kontrollpersoner vil sannsynligvis være avsluttet i løpet av 1999.

Assosiasjonen mellom positiv infeksjonsserologi, fintmerkende inflammasjonsmarkører og biokjemiske markører på endotel-funksjon i de nevnte populasjoner vil være original forskning. Det betydelige antall individer som inngår i undersøkelsen vil forhåpentligvis gi bakgrunn for holdbare konklusjoner.

I tillegg vil der gjøres systematisk evaluering av infeksjonsserologiske målemetoder.

*Veiledere:* Professor Harald Arnesen, overlege Jan Erik Otterstad

**Doktorgradsprosjekter hvor forskningsenheten medvirker med veiledning, substudier og som kompetansemiljø:**

*Stipendiat: Leger Mons Løfall / Helge Istad / Anne Hjelstuen*

HYRIM: Hypertension high Risk Management trial

Intervensjon over 4 år med statin og / eller livsstilsendring (kost/trening) hos pasienter med hypertensjon (600 pasienter). Ateroskleroseutvikling evalueres anatomisk med IMT, karfysiologisk med fingerfotoplethysmografi, biokjemisk med hemostase- og inflammatoriske endotel-markører. Venstre ventrikkel hypertrofi evalueres i tillegg med ekko kardiografi.

Stort antall substudier.

Avdeling for preventiv kardiologi, Ullevål sykehus

Ansvarlige: Professorene Ingar Holme og Ingvar Hjermann

*Stipendiat : Lege Ann-Elin Hofstad*

EWA-study: Estrogen in women with Atherosclerosis.

Randomisert studie hvor østrogeneffekter undersøkes på kardiovaskulære risikofaktorer samt endotel-funksjon v.h.a. biokjemiske markører, hos postmenopausale kvinner med angiografisk verifisert koronar sykdom.

Hjertemedisinsk avdeling, Ullevål sykehus

Ansvarlig: Overlege Ingrid Os

*Stipendiat: Lege Jacob Larsen*

IDDM-barn. Mikrovaskulære / Makrovaskulære påvirkninger hos unge med type-1 diabetes.

Oppfølging etter ca. 15 års bruk av insulin. Utvikling av aterosklerotisk sykdom og endotelial dysfunksjon. IMT-målinger, fingerfotoplethysmografi, biokjemisk endotel-evaluering.

Barneavdelingen, Ullevål sykehus

Ansvarlig: Professor Knut Dahl-Jørgensen

*Stipendiat: Lege Janette Khoury*

CARRDIP: Cardiovascular Risk Reduction Diet Intervention in Pregnancy

Effekter av diett-intervenering på kardiovaskulære risikofaktorer hos mor / Kardiovaskulære risikofaktorer hos barn ved fødsel.

Avdeling for preventiv kardiologi, Ullevål sykehus og Kvinneklinikken, Rikshospitalet

Ansvalig: Overlege Serena Tonstad og professor Tore Henriksen

*Stipendiat: Ernæringsfysiolog Cand.scient. Kari Almenningen*

Transfettsyrer / Aterosklerose. Ulike diettsammensetningers påvirkning av kardiovaskulære risikofaktorer, spesielt lipider og hemostasefaktorer, hos friske forsøkspersoner.

Ernæringsinstituttet, UiO

Ansvarlig: Professor Jan I. Pedersen

*Stipendiat: Ernæringsfysiolog Cand.scient. Hanne Muller*

Ulike fettsammensetninger i diett og dens påvirkning av kardiovaskulære risikofaktorer, spesielt lipider og hemostasefaktorer, hos friske forsøkspersoner. Oppfølging av forannevnte prosjekt.

Ernæringsinstituttet, UiO

Ansvarlig: Professor Jan I. Pedersen

*Stipendiat: Ernæringsfysiolog Ingrid Ellingsen*

Kostholdsveiledning med intervensjonseffekter i DOIT-studien.

Avdeling for preventiv kardiologi

Ansvarlig: Overlege Serena Tonstad, professor Ingvar Hjermann



## **Andre prosjekter hvor forskningsenheten er initiativtakere og/eller medvirkende som kompetansemiljø:**

### *Studier av klinisk karakter, men med vesentlig fokus på forståelse av mekanismer*

- PRAHA-studie: Pravastatin-effekt bredt på hemostasevariable (trombocytter, koagulasjon og fibrinolyse), samt inflammasjonsmarkører spesielt relatert til endotelfunksjon.

Delarbeid vil sannsynligvis inngå i doktorgradsarbeid for medisinsk stipendiat (fra år 2000).

Ansvarlig: Overlege Jan Eritsland, dr. philos Ingebjørg Seljeflot, professor Harald Arnesen

- PTP-studie:

Videreføring av hemostase-studier som "spinn-off" fra hovedstudien (Ola Dahl).

Koagulasjons-/ fibrinolyse-profiler etter hoftekirurgi, samt prediksjonsanalyser for forekomst av dyp venetrombose.

Ansvarlig: Professor Harald Arnesen, dr. philos Ingebjørg Seljeflot

- "Unge Infarkter" - Oppfølging av barn av foreldre med tidlig hjerteinfarkt. Evaluering av endotel-funksjon - biokjemisk og vasoreaktivt.

Samarbeid med avdeling for preventiv kardiologi, Ullevål sykehus.

Ansvarlig: Overlege Serena Tonstad, professor Ingvar Hjermann

- 3T-studie

Sammenligning av to ulike statiners effekt på hemostasevariable og biokjemisk evaluert endotel-funksjon i relasjon til lipidsenkning.

Samarbeid med avdeling for preventiv kardiologi, Ullevål sykehus.

Ansvarlig: Overlege Serena Tonstad, dr. philos Ingebjørg Seljeflot

- HOPE:

Effekt av ACE-hemmer og/eller Vitamin E hos pasienter med langtømmet koronarsykdom på endotel / oksidativt stress. Samarbeid med ernæringsinstituttet, UiO.

Ansvarlig: Overlege Åsmund Reikvam, lege/stipendiat Elsa M. Hjerkin, dr. philos Ingebjørg Seljeflot, professor Tore Henriksen

- MO/EST/HYP:

Effekt av ACE-hemmer og/eller østrogen hos postmenopausale kvinner med hypertensjon på endotel - evaluert med biokjemiske markører og flow-mediert vasodilatasjon.

Samarbeid med Universitetssykehuset i Lund, Sverige.

Ansvarlig: Professor Gøran Samsjø, dr. philos Ingebjørg Seljeflot, overlege Ingrid Os

- Vudering av fibrinolyse og insulinfølsomhet under glucose-clamp hos pasienter som nyretransplanteres og/eller pancreastransplanteres.

Samarbeid med nyreseksjonen, Rikshospitalet.

Ansvarlig: Professor Anders Hartmann

- Vurdering av fibrinolytisk aktivitet hos pasienter med Calve-Legg-Perthes sykdom.

Samarbeid med Inst. for klinisk biokjemi, Haukeland sykehus, Bergen.

Ansvarlig: Professor Michael Farstad

- COX-2 hemmere og aterosklerose:

Effekter av COX-2 og LPO-hemming hos ApoE knock-out-mus på ateroskloseutvikling.  
Samarbeid med Skejby Universitetssykehus, Århus  
Ansvarlig: Professor Erling Falk

- ABM-studie:

Effekter av  $\alpha$ - versus  $\beta$ -blokker behandling av pasienter med essensiell hypertensjon på metabolske og hemostase risikofaktorer (avsluttet), samt effekter på endotel-funksjon, biokjemiske evaluert, bl.a. med endothelin.

Ansvarlig: Dr.philos Ingebjørg Seljeflot, overlege Per Andersen, professor Harald Arnesen.

## HOVEDOMRÅDER FOR FORSKNING VED ENHET FOR KLINISK FORSKNING

*Det vil fremgå at ex-vivo-analyser for studie av ateroskloseutviklingen i humane intervensjonsmodeller på risikoindivider vil være et hovedinteresseområde i overskuelig fremtid - naturlig knyttet opp mot de velkarakteriserte, til dels meget store pasientpopulasjoner som er sentralt for hele virksomheten.*

### A. KLINISKE FORSØK

#### **Aterotrombotisk sykdom**

Som det vil fremgå er det gjennomført store prospektive randomiserte kliniske studier over effekten av omega-3-fettsyrer ved aortokoronar bypass kirurgi (SHOT-studien), samt ved blokkering av stenoser på koronararterier (PTCA) og restenose-fenomenet (CART-studien).

I kjølvannet av disse studier foregår nå DOIT-studien der man håper å få svar på om diet-intervensjon og/eller tilskudd av omega-3-fettsyrer har ulik effekt på ateroskleroseutviklingen hos risikoindivider på ca. 65 år.

#### **Antitrombotisk behandling**

Etter at WARIS-I-studien ble avsluttet i 1990, pågår nå WARIS-II-studien som nevnt for forsøksvis å få svar på hvilket antitrombotisk prinsipp (warfarin og/eller ASA) som er best som sekundær profylakse etter hjerteinfarkt.

I PTP-studien fikk vi positivt svar på at antikoagulasjonsbehandling burde kontinuieres i alle fall i 5 uker etter elektiv hoftekirurgi for å redusere forekomsten av dyp venetrombose og lungeembolisme.

### B. BIOKJEMISKE MEKANISMESTUDIER. METODER.

De aller fleste laboratoriemetoder foregår på sirkulerende blod.

Aktiviteten og kompetansen på dette området har vist seg attraktivt for mange miljøer, jfr. s. 6-9

#### **Biokjemiske markører for ateroskleroseutvikling / endotelaktivering**

Ved Enhet for klinisk forskning har vi adaptert et stort reportoar av metoder for bestemmelse av biokjemiske endotel-markører vesentlig fra hemostasesystemet og fra inflammasjonsmekanismen for å vurdere aktiveringsgraden av endotel som uttrykk for den aterosklerotiske aktivitet. I ulike populasjoner med risiko for eller dokumentert aterosklerotisk sykdom følger vi de nevnte variable over tid.

Denne "biokjemiske metodikk" korreleres også til andre tester for ateroskleroseutvikling som karstivhet (fingerpletysmografi) og intimamedia tykkelse av art. carotis (IMT).

I tillegg relateres det til ulik sykdomsmanifestasjon og andre risikofaktorer, spesielt innen det metabolske kardiovaskulære syndrom, eller som vi ønsker å kalle det "det aterotrombotiske syndrom".

#### **Hemostasefaktorer som kardiovaskulære risikofaktorer**

Et stort reportoar av metoder, spesielt innen fibrinolysesystemet benyttes for å evaluere effekter av ulike intervensjonsprinsipper.

**Biokjemisk evaluering av prostanoid-balansen**

i relasjon både til n-3 fettsyre påvirkning og til effekter av ASA og andre cyclo-oksxygenasehemmere.

**Nyere sirkulatoriske målemetoder for oksidativt stress**

- ligger i fremdriftsplan 1999-2000

**Egenmåling av TT**

I kjølvannet av WARIS-II studien er egenmåling av TT blitt evaluert opp mot rutine-prosedyrer og funnet interessant og forsvarlig. Dette etterfølges nå av en "skole" for interesserte/egnede pasienter.

**C. PÅGÅENDE PROSJEKTER**

kan vises til s. 4-9

I tillegg kan nevnes at fra CART-studien gjenstår evaluering av flere sub-prosjekter som ikke er del av det innleverte doktorgradsarbeid, bl.a. fra simultan kateterisering i aortarot og sinus coronarius under PTCA for å vurdere biokjemisk aktivering lokalt. I tillegg omfattende AKG-registrering som et verktøy for non-invasiv evaluering av restenose.

**D. PLANLAGTE PROSJEKTER**

1. I kjølvannet av SHOT og CART-studien med substudier er vi kommet under vær med at dosen av tilført omega-3-fettsyre konsentrat kan spille en avgjørende rolle for effekten. Således har vi indikasjoner på at doser over 4 g pr. døgn av omega-3-fettsyre konsentrat hos disponerte individer kan bidra til et oksidativt stress med generering av TBARS og reduksjon av vitamin E, samt økning av inflammasjonmarkører for endotel dysfunksjon. Markørene fra hemostasesystemet synes imidlertid selv ved slike doser av omega-3-fettsyrer å bli redusert.

Den pågående DOIT-studien med tilførsel av 2.4 g konsentrert omega-3-fettsyre tilskudd og/eller diet-intervensjon vil forhåpentligvis bidra til mer detaljert syn på dette spørsmål.

I tillegg planlegger vi en randomisert studie (OVITES) der doser på henholdsvis 1 g og 6 g av omega-3-fettsyre konsentrat blir tilført pasienter med risikoprofil for aterosklerotisk sykdom. I tillegg vil en gruppe få 6 g omega-3-fettsyrer + 800 mg vitamin E.

Evalueringens mål vil være biokjemiske markører på endotel-funksjon. I tillegg, cytokiner som tumor-nekrose faktor- $\alpha$ , kjemokiner som MCP-I og muligvis direkte måling av transkripsjons-faktor NF- $\kappa$ B. Mål for oksidativt stress vil også være evalueringsmål og ulike metoder for dette vil bli tatt opp. Nitrogenoksid-syntasehemmeren ADMA vil ytterligere kunne gi informasjon om NO-syntese med tanke på endotelets vasoaktive tilstand.

En substudie vil inkludere stimulert fullblodskultur fra de samme individer for å bedømme spesielt inflammasjonsrespons etter LPS-stimulering.

*Ansvalig:* Professor Harald Arnesen, dr.philos Ingebjørg Seljeflot

2. Under planlegging er også en klinisk studie på residiv av atrieflimmer etter elektrokonvertering. Frekvensen for dette er høy selv med bruk av de medikamenter som pr. idag er anbefalt. Omega-3 fettsyre har vist gunstig effekt på ventrikel-flimmer i dyreeksperimentelle forsøk og den gunstige effekten oppnådd i GISSI-4-studien (Am Coll Cardiol Congress, New Orleans March 1999), hvor behandling med lavdose n-3 FA i tillegg til tradisjonell behandling etter hjerteinfarkt, viste en reduksjon i plutselig død. Vi

ønsker å prøve ut dette prinsipp også for atrieflimmer-problematikk. En randomisert, placebo-kontrollert studie er planlagt i samarbeid med Bærum sykehus, og et antall på 200 pasienter tenkes inkludert

*Ansvarlig:* Overlege Pål Smith, professor Harald Arnesen

**3. Atorvastatin-studie.** Effekter av statiner i tillegg til lipidsenkning uavklart. Atorvastatin er vist å gi større senkning av triglycerider enn de øvrige statinene. På denne bakgrunn planlegger vi å studere effekten av dette preparat på det hemostatiske system og på endotelfunksjon bedømt ved sirkulerende biokjemiske markører samt grad av peroksidering. Planlagt cross-over-forsøk med 40 risikoindivider over 6-ukers intervensjonsperioder.

*Ansvarlig:* Professor Harald Arnesen, dr.philos Ingebjørg Seljeflot, overlege Per Andersen

## PERSONELL

Enhet for klinisk forskning har et begrenset personell og er således sårbar. Enheten ledes av professor Harald Arnesen som, i sin professor II stilling, og som seksjonsoverlege ved Hjertemedisinsk poliklinikk, Ullevål sykehus, har en vesentlig del av sin arbeidstid okkupert med rutinearbeid ved Poliklinikken

Som heltids ansatt forsker fungerer dr.philos Ingebjørg Seljeflot som den daglige driver av Enheten. I to kortere perioder har vi hatt tilsatt bioingeniør i deltidstilling for blodprøvetaking.

Enheten har ukentlige forskningsmøter der kompetente medarbeidere som dr.med. Pål Smith, dr.med. Per Andersen, dr.med. Jan Eritsland, samt de aktuelle forskningsstipendiater, p.t. Odd Johansen, Mette Hurlen, Elsa M. Hjerkin møter fast. I tillegg, dr.philos. Michael Abdelnoor, som en helt vesentlig medarbeider og rådgiver innen biostatistikk og epidemiologi.

I tillegg inviteres relevante gjester og samarbeidspartnere til møtene.

### Samarbeid

Enheten har et utstrakt samarbeid med *andre forskningmiljøer ved Ullevål sykehus*, som:

- Forskningsforum ved dr.med. Torstein Lyberg
- Klinisk kjemisk avd, Avd. for forskning og utvikling ved v/ professor Peter Kierulf
- Klinisk kjemisk avdeling, generelt
- Avd. for preventiv kardiologi ved professor Ingmar Hjermann og dr.med. Serena Tonstad
- Institutt for eksperimentell medisinsk forskning
- Institutt for medisinsk genetikk.

I tillegg har vi samarbeid *internt på medisinsk klinikk* med

- Indremedisinsk forskningslaboratorium ved professor Ivar Eide og dr.med. Sverre Erik Kjeldsen.
- Hematologisk forskningslaboratorium ved overlege dr. med. Per Morten Sandset
- For metabolske studier samarbeider vi også med dr.med. Ingrid Os, spesielt omkring EWA-studien og implikasjoner av post-menopausal hormonsubstitusjon.
- Hjertemedisinsk avdeling, øvrige seksjoner

*Utenfor Ullevål sykehus* har vi utstrakt samarbeid med Institutt for ernæringsforskning, spesielt ved professorene Jan Ivar Pedersen og Christian Drevon.

## **ØKONOMI**

Dr. philos Ingebjørg Seljeflot er ansatt i FUS og lønnes således fra Ullevål sykehus. Endel av forskningsaktivitetene er integrert i den generelle pasientoppfølging og behandling, og der det er aktuelt, blir takster tilgodesett den gjeldende avdeling/kostnadssted.

Til de enkelte forskningsprosjekter er vi avhengig av ekstern finansiering.

Forskningsstipendiatene har stort sett vært lønnet av Hjerte-karrådet, Forskningsrådet, Forskningsforum, Ullevål sykehus, Universitetet i Oslo ved kliniske stipendiater og forøvrig ved ekstern finansiering.

Vi er til enhver tid avhengig av økonomisk støtte fra eksterne kilder for driften av forskningen ved Enhet for klinisk forskning, der spesielt de biokjemiske reagenser betinger en betydelig utgiftspost.

Enhet for klinisk forskning har sin egen konto i FUS-systemet ved Ullevål sykehus som revideres av kommunerevisor.

## **PRODUKSJON**

Ved Enhet for klinisk forskning har man lagt stor vekt på å publisere/formidle oppnådde resultater. Vedlagte liste over publiserte vitenskapelige artikler og publiserte abstracts ved kongresser gir et inntrykk av vår aktivitet. Således er siden 1994 anført 50 vitenskapelige publikasjoner, vesentlig i internasjonale tidsskrifter og 55 publiserte kongressreferat.

## VITENSKAPELIGE ARTIKLER

1. Arnesen H. Uvitenskapelig anvendelse av vitenskapelige data ? Tidsskr Nor Lægeforen, 1994; 114, 419-20
2. Seljeflot I, Haaland AH & Arnesen H. Stability of plasma PAI-I at room temperature. Thrombosis Res 1994; 73, 75-78
3. Eritsland J, Seljeflot I, Abdelnoor M & Arnesen H. Long-term influence of omega-3 fatty acids on fibrinolysis, fibrinogen, and serum lipids. Fibrinolysis 1994; 8, 120-125
4. Seljeflot I, Eritsland J, Torjesen P & Arnesen H. Insulin and PAI-I levels during oral glucose tolerance test in patients with coronary heart disease. Scand J Clin Lab Invest 1994; 54, 241-246
5. Seljeflot I, Eritsland J, Andersen P & Arnesen H. Global fibrinolytic capacity assessed by the serum D-dimer test. Correlation between basal and stimulated values. Thrombosis Res 1994; 75, 157-162
6. Eikvar L, Pillgram-Larsen J, Skjæggestad Ø, Arnesen H & Strømme JH. Serum cardio-specific troponin T after open heart surgery in patients with and without perioperative myocardial infarction. Scand J Clin Lab Invest 1994; 54, 329-335
7. Hurlen M, Erikssen J, Smith P, Arnesen H & Rollag A. Comparison of bleeding complications of warfarin and warfarin plus acetylsalicylic acid: a study in 3166 outpatients. J Intern Med 1994; 236, 299-304
8. Arnesen H. Koronar hjertesykdom i teknikkens tidsalder. Tidsskr Nor Lægeforen 1994; 114, 3413-14
9. Eritsland J, Arnesen H, Seljeflot I, Abdelnoor M, Grønseth K, Berg K & Malinov MR. Influence of serum lipoprotein(a) and homocyst(e)ine levels on graft patency after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 1994; 74, 1099-1102
10. Eritsland J, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H & Torjesen PA. Long-term effects of n-3 fatty acids on serum lipids and glycaemic control. Scand J Clin Lab Invest 1994; 54, 273-280
11. Eritsland J, Arnesen H, Seljeflot I & Kierulf P. Long-term effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on haemostatic variables and bleeding episodes in patients with coronary artery disease. Blood Coagulation and Fibrinolysis 1995; 6, 17-22
12. Eritsland J, Seljeflot I, Arnesen H, Westvik Å-B & Kierulf P. Effect of long-term moderate-dose supplementation with omega-3 fatty acids on monocyte procoagulant activity and release of interleukin-6 in patients with coronary artery disease. Thrombosis Res 1995; 77, 337-346



13. Eritslund J, Arnesen H, Seljeflot I & Høstmark AT. Long-term metabolic effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with coronary artery disease. Am J Clin Nutr 1995; 61, 831-836
14. Andersen P, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, Dale PO, Løvik A & Birkeland K. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome. Metabolism 1995; 44, 611-616
15. Seljeflot I, Arnesen H, Støen R & Lyberg T. Effects of insulin and some vasoconstrictors on the synthesis and release of t-PA and PAI-I from cultured human umbilical vein endothelial cells. Fibrinolysis 1995; 9, 253-258
16. Eritslund J, Gjønnnes G, Sandset PM, Seljeflot I & Arnesen H. Activated protein C resistance and graft occlusion after coronary artery bypass surgery. Thrombosis Res 1995; 79, 223-226
17. Eritslund J, Arnesen H, Berg K, Seljeflot I & Abdelnoor M. Serum Lp(a) lipoprotein levels in patients with coronary artery disease and the influence of long-term n-3 fatty acid supplementation. Scand J Clin Lab Invest 1995; 55, 295-300
18. Eritslund J, Arnesen H, Fjeld NB, Grønseth K & Abdelnoor M. Risk factors for graft occlusion after coronary artery bypass grafting. Scand J Thor Cardiovasc Surg 1995; 29, 63-69
19. Arnesen H & Eritslund J. Evidence for Antiatherothrombotic Effects of n-3 Fatty Acids: Graft Patency after Coronary Bypass Surgery. In Kristensen SD et al.: n-3 Fatty Acids: Prevention and Treatment in Vascular Disease, 1995, pp 85-86. Bi & Gi Publishers, Springer-Verlag, Berlin, Germany.
20. Dahl O, Aspelin T, Arnesen H, Seljeflot I, Kierulf P, Ruyter R & Lyberg T. Increased activation of coagulation and formation of late deep venous thrombosis following discontinuation of thromboprophylaxis after hip replacement surgery. Thrombosis Res 1995; 80, 299-306
21. Arnesen Harald. Diagnostikk ved tromboemboli. Sensitivitet og spesifisitet. I: Hemostase. Blødning/Trombose/Embolisme. Nycomed Pharma 1995; 72-79
22. Steine S, Lærum E, Eritslund J & Arnesen H. Predictors of enhanced well-being after coronary artery bypass surgery. J Intern Med 1996; 239, 69-73.
23. Eritslund J, Arnesen H, Grønseth K, Fjeld NB & Abdelnoor M. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. Am J Cardiol 1996; 77, 31-36
24. Seljeflot I, Moan A, Kjeldsen S, Sandvik E & Arnesen H. Effect of Angiotensin II Receptor Blockade on Fibrinolysis During Acute Hyperinsulinemia in Patients with Essential Hypertension. Hypertension 1996; 27, 1299-1304
25. Almendingen K, Seljeflot I, Sandstad B, Pedersen JI. Effects of partially hydrogenated fish oil, partially hydrogenated soybean oil and butter on hemostatic variables in men.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996; 16; 375-380

26. Moan A, Høieggen A, Seljeflot I, Risanger T, Arnesen H & Kjeldsen SE. The effect of angiotensin II receptor antagonism with losartan on glucose metabolism and insulin sensitivity. Journal of Hypertension 1996; 14, 1093-1097

27. Arnesen H. Trombotiske faktorer i patogenesisen av akutte koronarsyndromer. Hjerte-og karsykdommer i praksis 1996; 38, 1-2

28. Høibraaten E, Sandset PM, Arnesen H, Qvigstad E, Larsen S. Postmenopausal hormonbehandling og venøs trombose. Tidsskr. Nor Lægeforen 1996; 116, 653

29. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T, Müller C, Mathiesen P, Nyhus S, Abdelnoor M, Solhaug J-H, Arnesen H. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery - Results of a double-blind, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). Thromb Haemost 1997; 77, 26-31

30. Brude IR, Drevon CA, Hjermann I, Seljeflot I, Lund-Katz, Saarem K, Sandstad B, Solvoll K, Halvorsen B, Arnesen H, Nenseter MS. Peroxidation of low density lipoprotein from male smokers with combined hyperlipidemia supplied with omega-3 fatty acids and antioxidants. Atheroscler Thromb Vasc Biol 1997; 17, 2576-2588

31. Johansen O, Strømme JH, Brekke M, Seljeflot I, Skjæggestad Ø, Arnesen H. Myocardial damage during PTCA as evidenced by Troponin-T measurements. Eur Heart J 1997; 19, 112-117

32. Arnesen H, Qvigstad E. Postmenopausal hormonsubstitusjon og risiko for venøs tromboembolisme. Behov for prospektive, randomiserte studier. Tidsskr Nor Lægeforen 1997, 117, 4064

33. Andersen P, Seljeflot I, Herzog A, Arnesen H, Hjermann I, Holme I. Effects of doxazosin and atenolol on atherothrombogenic risk profile in hypertensive middle-aged men. J Cardiovasc Pharm 1998; 31, 677-683

34. Seljeflot I, Moan A, Aspelin T, Tønnesen T, Kjeldsen SE, Arnesen H. Circulating levels of endothelin-1 during acute hyperinsulinemia in patients with essential hypertension treated with AT1 receptor antagonist or placebo. Metabolism 1998; 47, 292-296

35. Hurlen M, Seljeflot I, Arnesen H. Platelet aggregability after myocardial infarction. Evidence of aspirin non-responsiveness in a subpopulation. Scand Cardiovasc J 1998; 32, 233-237

36. Seljeflot I, Arnesen H, Brude IR, Nenseter MS, Drevon CA, Hjermann I. Effects of omega-3 fatty acid and/or antioxidants on endothelial cell markers. Eur J Clin Invest 1998; 28 (8), 629-635

37. Muller H, Jordal O, Seljeflot I, Kierulf P, Kirkhus B, Leedsaak O, Pedersen JJ. Effect on plasma lipids and lipoproteins of replacing partially hydrogenated fish oil with vegetable fat in margarine. Br J Nutr 1998; 80, 243-251

38. Ilebekk A, Arnesen H. Forbibående postiskemisk myokardskade - har tilstanden praktisk klinisk betydning? Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118, 745-748
39. Arnesen H, Seljeflot I. Biokjemiske markører for endotel dysfunksjon ved aterosklerotisk sykdom. Hjerte-og karsykdommer i praksis. Nr.3 1998
40. Brude IR, Finstad HS, Seljeflot I, Drevon CA, Solvoll K, Sandstad B, Hjermann I, Arnesen A, Nenseter MS. Plasma homocysteine concentration related to diet, endothelial function and mononuclear cell gene expression among male hyperlipidaemic smokers. Eur J Clin Invest 1998; 29, 100-108
41. Arnesen H. Antitrombotisl behandling under og etter akutt PTCA. Hjerteforum 1998, 11, 90-92
42. Strømme JH, Johansen O, Brekke M, Seljeflot I, Arnesen H. Markers of myocardial injury in the blood following PTCA. A comparison of CKMB, cardiospecific troponine T and troponine I. Scand J Clin Lab Invest. 1998; 58, 693-700
43. Seljeflot I, Arnesen H, Johansen O, Eggesbø JB, Kierulf P. Procoagulant activity and cytokine production in whole blood cultures from patients with atherosclerosis supplemented with omega-3 fatty acid. Thromb Haemost 1999; 81,566-570
44. Johansen O, Brekke M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen. N-3 fatty acids do not prevent restenosis after coronary angiography. Results from the CART study. J Am Coll Cardiol 1999 *In press*.
45. Johansen O, Seljeflot I, Høstmark AT, Arnesen H. The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. Atheroscler Thromb Vasc Biol. 1999; 20, 000-000 (*in press*)
46. Dammen T, Arnesen H, Ekeberg Ø, Husebye T, Friis S. Panic disorder in chest pain patients referred to cardiological out-patient investigation. J Intern Med 1999. *In press*
47. Dammen T, Ekeberg Ø, Arnesen H, Friis S. The detection of panic disorder in chest pain patients. Gen Hosp Psychiatry 1999. *In press*
49. Dammen T, Ekeberg Ø, Arnesen H, Friis S. Personality profiles in patients referred for chest pain investigation. Psychosomatics 1999. *In press*
50. Seljeflot I, Arnesen H, Andersen P, Aspelin T, Kierulf P. Effects of doxazosin and atenolol on circulating endothelin-1 and von Willebrand factor in hypertensive middle-aged men. *Submitted /Revised* J Cardiovasc Pharm 1999

**ABSTRACTS**

1. Eritsland J and Arnesen H. N-3 fatty acids and graft occlusion after coronary artery bypass surgery. Results from the SHOT study. *International Congress on Thrombosis*, Bilbao. Haemostasis 1994, 24 (S1), 111.
2. Seljeflot I, Eritsland J, Andersen P and Arnesen H. Basal levels of t-PA and serum D-dimer are strongly correlated to the levels after venous occlusion. *International Congress on Thrombosis*, Bilbao. Haemostasis 1994, 24 (S1), 179.
3. Eritsland J, Arnesen H, Grønseth K, Fjeld NB, Abdelnoor M. Effect of supplementation with n-3 fatty acids on graft patency in patients undergoing coronary artery bypass operation. Results from the SHOT study. *XIVth Congress of the European Society of Cardiology*, Berlin 1994, *Europ Heart J* 1994, 15, Suppl., Abstract no 351.
4. Eritsland J, Arnesen H, Grønseth K, Berg K, Seljeflot I, Abdelnoor M, Malinov MR. The influence of serum lipoprotein(a) and homocyst(e)ine levels on graft patency after coronary artery bypass operation. *XIVth Congress of the European Society of Cardiology*, Berlin 1994, *Europ Heart J* 1994, 15, Suppl., Abstract no 2915.
5. Seljeflot I, Kahler H, Arnesen H, Lyberg T. Effects of vasoconstrictors and insulin on synthesis and release of t-PA and PAI-I from human umbilical vein endothelial cells. *XIIIth International Congress on Fibrinolysis*, Leuven 1994, *Fibrinolysis* 1994, 8, suppl. 1, Abstract no 328.
6. Seljeflot I, Eritsland J, Andersen P, Arnesen H. Correlations between stimulated and basal values of t-PA and the serum D-dimer test. *XIIIth International Congress on Fibrinolysis*, Leuven 1994, *Fibrinolysis* 1994, 8, suppl. 1, Abstract no 352.
7. Andersen P, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, Dale PO, Løvik A, Birkeland K. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with the polycystic ovary syndrome. *XIIIth International Congress on Fibrinolysis*, Leuven 1994, *Fibrinolysis* 1994, 6, suppl. 1, Abstract no 406.
8. Eritsland J, Arnesen H. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on shunt occlusions after coronary artery bypass operations: results from the Shunt Occlusion Trial (SHOT). *Xth International Symposium on Atherosclerosis*, Montreal 1994. *Atherosclerosis* 1994, 109, 155.
9. Arnesen H. Evidence for antiatherothrombotic effects of n-3 fatty acids: graft patency after coronary bypass surgery. *ESCI Workshop on Preventive Strategies in Vascular Disease: Focus on n-3 Fatty Acids*. pp 18-19, Cambridge 1995.
10. Seljeflot I, Johansen O, Arnesen H. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) on vascular endothelial cell markers. *XVth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*. Jerusalem 1995. *Thromb Haemostas* 1995, 73, 908.
11. Dahl OE, Aspelin T, Lyberg T, Seljeflot I, Kierluf P, Ruyter R, Arnesen H. Low initial plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) response associated with late deep vein thrombosis

(DVT) after hip replacement surgery (HRS). *XV<sup>th</sup> Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*. Jerusalem 1995. *Thromb Haemostas* 1995, 73, 1005.

12. Dahl OE, Andreassen G, Muller C, Mathisen P, Nyhus S, Aspelin T, Solhaug JH, Abdelnoor M, Arnesen H. The effect of prolonged thromboprophylaxis with dalteparin on the frequency of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) 35 days after hip replacement surgery (HRS). *XV<sup>th</sup> Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*. Jerusalem 1995. *Thromb Haemostas* 1995, 73, 1094.

13. Eritsland J, Gjønnnes G, Sandset PM, Seljeflot I, Arnesen H. Activated protein C resistance: Prevalence among patients undergoing coronary artery bypass surgery and relation to shunt occlusions. *XV<sup>th</sup> Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*. Jerusalem 1995. *Thromb Haemostas* 1995, 73, 1373.

14. Eritsland J, Arnesen H, Seljeflot I. Does long-term warfarin therapy adversely affect the atherogenic lipid profile in patients with coronary artery disease ? *XV<sup>th</sup> Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*. Jerusalem 1995. *Thromb Haemostas* 1995, 73, 1390.

15. Arnesen H, Eritsland J. The effect of omega-3 fatty acids (N-3 FA) on graft occlusion after aorto-coronary by-pass surgery (CABG). *XII International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism*, Houston, Texas 1995. Abstract p. 37.

16. Seljeflot I. Laboratory methods for evaluation of the fibrinolytic system in haemostatic disorders. *22<sup>nd</sup> World congress of Medical Technology*. Oslo 1996. Abstract no. 122

17. Arnesen H. Links between lipids and haemostasis. *22nd World Congress of Medical Technology*, Oslo 1996. Abstract no 111.

18. Arnesen H. Treatment of haemostatic disorders. Principles of action and monitoring of therapy. *22nd World Congr of Medical Technology*, Oslo 1996. Abstract no 123.

19. Andersen P, Seljeflot I, Herzog A, Arnesen H, Hjermann I, Holme I. Effects of Doxazosin and Atenolol on lipids and fibrinolysis in hypertensive men with atherothrombogenic risk profile. *Norsk farmakologisk vintermøte*, Beitostølen 1996.

20. Moan A, Høieggen A, Seljeflot I, Risanger T, Arnesen H, Kjeldsen SE. Effect of selective AT1 receptor antagonism on glucose metabolism and insulin sensitivity. *16th scientific meeting of the international society of hypertension*. Glasgow 1996. *J Hypertension* 1996 14 (suppl 1), S78.

21. Andersen P, Seljeflot I, Herzog A, Arnesen H, Hjermann I, Holme I. The effect of doxazosin and atenolol on the atherothrombogenic risk profile in middle-aged hypertensive men. *66th Congress of the European Atherosclerosis Society*, Florence 1996. Abstract 90.

22. Seljeflot I, Moan A, Kjeldsen SE, Sandvik K, Arnesen H. The effect of angiotensin II receptor blockade on circulating levels of t-PA and PAI-I in patients with moderate hypertension, evaluated during acute hyperinsulinemia. *14th International Congress on Thrombosis*. Montpellier 1996. *Hæmostasis* 1996, 26, suppl. 3, abstr. 300.

23. Seljeflot I, Andersen P, Herzog A, Arnesen H, Hjermmann I, Holme I. Effects of doxazosin and atenolol on lipids and fibrinolysis in hypertensive men with atherothrombogenic risk profile. *14th International Congress on Thrombosis. Montpellier 1996*. *Hæmostasis 1996*, 26, suppl. 3, abstr. 470.
24. Dahl OE, Andreassen G, Muller C, Mathiesen P, Arnesen H, Solhaug JH. Long term prevention of thromboembolism following hip replacement surgery with dalteparin (Fragmin) versus placebo. *14th International Congress on Thrombosis. Montpellier 1996*. *Hæmostasis 1996*, 26, suppl. 3, abstr. 626.
25. Johansen O, Strømme JH, Brekke M, Seljeflot I, Skjæggestad Ø, Arnesen H. Irreversible myocardial damage during PTCA as evidenced by Troponin T (TnT) measurements *Hjerteforum 1996*,9,42.
26. Bergsdorf Nils, Johansson Elisabeth, Seljeflot Ingebjørg, Norrman Bo. Chromolize™ PAI: A new assay for active plasminogen actinator inhibitor type 1. *XIIIth International Congress on Fibrinolysis and Thrombolysis. Barcelona 1996*
27. Seljeflot I, Moan A, Tønnessen T, Kjeldsen SE, Arnesen H. Effects of hyperinsulinemia and angiotensin II receptor blockage on plasma endothelin-1 in patients with hypertension. *American Heart Association 69th Scientific Sessions. Suppl. Circulation 1996*, 94, abstr. 1988.
28. Arnesen H. Trombotiske faktorer i patogenesisen av akutte koronarsyndromer. *Hjerte- og karsykdommer i praksis, Nr. 1, 1996*, 38, 1-2.
29. Hurlen M, Seljeflot I, Arnesen H. Platelet aggregability after myocardial infarction. Evidence of aspirin non responsiveness in a subpopulation. *XVIIIth Congress of the European Society of Cardiology, Birmingham 1996*.
30. Andersen P, Seljeflot I, Herzog A, Arnesen H, Hjermmann I, Holme I. Effects of doxazosin and atenolol on atherothrombogenic risk profile in hypertensive middle-aged men. *4th International Symposium on Multiple Risk Factors in Cardiovascular Disease, Washington 1997*.
31. Seljeflot I, Moan A, Aspelin T, Tønnessen T, Kjeldsen SE, Arnesen H. Effekt av hyperinsulinemi og angiotensin II receptor antagonisme på endothelin-1 hos pasienter med hypertensjon. *Vintermøte, Norsk Hypertensjonsforening, Spidsbergseter 1997*
32. Seljeflot I, Johansen O, Eggesbø JB, Kierulf P, Arnesen H. Decreased procoagulant activity and impaired cytokine expression in whole blood cultures from patients with coronary heart disease supplemented with n-3 fatty acids. *XVIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Firenze 1997*. *Thomb Haemostas Suppl, June 1997*, Abstract no 464.
33. Seljeflot I, Arnesen H, Hjermmann I, Brude I, Nenseter M, Drevon C. Effect of supplementation with n-3 fatty acids and/or antioxidants on circulating markers of vascular endothelial function in male hyperlipidemic smokers. *XVIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Firenze 1997*. *Thomb Haemostas, Suppl. June 1997*, Abstract no 2781.

34. Arnesen H, Seljeflot I, Sandset PM, Hjermann I, Pedersen T. Changes in soluble endothelial cell markers during treatment with simvastatin or placebo in patients with coronary heart disease. *XVIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*, Firenze. Thomb Haemostas, Suppl. June, Abstract no 558.
35. Arnesen H, Dahl OE, Aspelin T, Seljeflot I. Predictivity of serum D-dimer, a global test of fibrinolysis on deep venous thrombosis after hip replacement surgery. *XVIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*, Firenze 1997. Thomb Haemostas, Suppl. June 1997, Abstract no 653.
36. Hagberg IA, Hurlen M, Seljeflot I, Arnesen H, Lyberg T. Platelet-leucocyte adhesion: A study of aspirin vs warfarin treatment in stable phase after AMI. *XVIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*, Firenze 1997. Thomb Haemost, Suppl. June 1997, Abstract no 2789.
37. Dahl OE, Aspelin T, Røise O, Arnesen H, Lyberg T. Concomitant use of dextran-70 (Macrodex) and low molecular weight heparin (Dalteparin) do not increase major orthopedic surgery related perioperative bleeding compared to dextran-70 alone. *XVIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*, Firenze 1997. Thomb Haemostas, Suppl. June 1997, Abstract no 1188.
38. Johansen O, Brekke M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H. N-3 fatty acids do not prevent restenosis after coronary angioplasty. *XIV Congress of the European Society of Cardiology*, Stockholm 1997. Eur Heart J Vol.18, Suppl. August 1997, Abstract No 3591
39. Johansen O, Seljeflot I, Arnesen H. The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. *4th International Congress on essential fatty acids and eicosaenoids*. Edinburgh 1997
40. Johansen O, Brekke M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen. Does n-3 fatty acids prevent restenosis after coronary angioplasty? *4th International Congress on essential fatty acids and eicosaenoids*. Edinburgh 1997
41. Seljeflot I, Johansen O, Eggesbø JB, Kierulf P, Arnesen H. Decreased procoagulant activity and impaired cytokine expression in whole blood cultures from patients with coronary heart disease supplemented with n-3 fatty acids. *Satellite symposium of the XIth International Symposium on Atherosclerosis*, Marseille/Paris 1997
42. Seljeflot I, Arnesen H, Hjermann I, Brude I, Nenseter M, Drevon C. Effect of supplementation with n-3 fatty acids and/or antioxidants on circulating markers of vascular endothelial function in male hyperlipidemic smokers. *Satellite symposium of the XIth International Symposium on Atherosclerosis*, Marseille/Paris 1997
43. Arnesen H, Dahl OE, Aspelin T, Seljeflot I. Predictivity of serum D-dimer, a global test of fibrinolysis on deep venous thrombosis after hip replacement surgery. *Satellite symposium of the XIth International Symposium on Atherosclerosis*, Marseille/Paris 1997
44. Brude IR, Finstad HS, Drevon CA, Seljeflot I, Hjermann I, Arnesen H, Nenseter MS. Plasma homocysteine concentration related to markers of atherothrombogenesis among

male smokers with combined hyperlipidemia. *International Conference on Enzymes, Receptors and Drugs in obesity and atherosclerosis*. Toronto. 1998

45. Seljeflot I, Arnesen H, Hofstad AE, Os I. Reduced expression of endothelial cell markers after long-term hormone replacement therapy in women with coronary heart disease (the EWA-study). *XXth Congress of the European Society of Cardiology*, Vienna. Eur Heart J 19; Suppl. August 1998. Abstract 1317

46. Johansen O, Seljeflot I, Arnesen H. Consumption of vitamin E along with changes in soluble adhesion molecules during supplementation with omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease. *XXth Congress of the European Society of Cardiology*, Vienna. Eur Heart J 19; Suppl. August 1998. Abstract 2115

47. Seljeflot I, Johansen O, Arnesen H. Reduced levels of tPA antigen and soluble thrombomodulin in patients with coronary heart disease after supplementation with omega-3 fatty acids. *14th International Congress on Fibrinolysis and Thrombolysis*, Ljubljana, Fibrinolysis & Proteolysis 12; Suppl.1, 1998. Abstract 60

48. Arnesen H, Seljeflot I, Johansen O, Brekke M. Fibrinolytic variables as predictors of restenosis after PTCA. *14th International Congress on Fibrinolysis and Thrombolysis*. Ljubljana. Fibrinolysis & Proteolysis 12; Suppl. 1, 1998. Abstract 23

49. Os I, Seljeflot I, Hofstad AE, Djurovic S, Arnesen H. Hormone replacement therapy in women with coronary artery disease reduces endothelial cell markers. The EWA-study. *Am Heart Association 71st Scientific Sessions*, Dallas. Circulation 98; 17: Suppl. Oct.27, 1998. Abstract 3467

50. Seljeflot I. Fibrinolysesystemet. Mekanismer / Funksjon - Trombose / Blødning - Klinikk. Markører / Metodikk. *Regionalt etterutdanningskurs for bioingeniører*, Kristiansand 1998

51. Arnesen H. Koagulasjonsaktivering. Mekanismer / Funksjon - Trombose / Blødning - Klinikk. *Regionalt etterutdanningskurs for bioingeniører*, Kristiansand 1998

52. Arnesen H. Oral antikoagulasjonsbehandling. INR. *Regionalt etterutdanningskurs for bioingeniører*, Kristiansand 1998

53. Arnesen H. Egenmåling av TT. Metodikk. Erfaringer fra et prosjekt. *Regionalt etterutdanningskurs for bioingeniører*, Kristiansand 1998

54. Arnesen H. Atherotrombose - noe nytt ? *Regionalt etterutdanningskurs for bioingeniører*, Kristiansand 1998

55. Hoibraaten, Hofstad AE, Os I, Andersen TO, Seljeflot I, Sandset PM. Effects of hormone replacement therapy (HRT) on haemostasis in women with coronary artery disease (CAD). *15th International Congress on Thrombosis*. Turkey. Haemostasis 28; Suppl 2, 1998. Abstract 325