



Spinal langtidspotensering og smerte

Kronisk smerte er et stort problem både for pasientene som lider og for samfunnet som rammes i form av tapt arbeidsinntekt og økte utgifter til sykepenges. Det er viktig å avdekke de grunnleggende mekanismene som ligger under kronisk smerte for å kunne utvikle mer effektive smertehemmende medikamenter mot disse tilstandene. Basal smerteforskning har de senere år særlig vært rettet inn bl.a. mot ryggmargen, mer bestemt i synapsen mellom 1. og 2. ordens nociceptive nevroner. Spesielt er konvergente nociceptive celler (mottar både berørings- og smer-testimuli), såkalte «wide dynamic range» (WDR) nevroner, viet mye oppmerksomhet.

Arbeidene i denne avhandlingen er basert på elektrofysiologiske målinger fra disse WDR-cellene i anesteserte, men intakte rotter. Disse nevronene er spesielt viktige fordi de projiserer til hjernen, og aktiviteten i WDR-cellene bestemmer hvor mye nociceptiv informasjon supraspinale strukturer skal motta. I 1997 ble det for første gang vist at WDR-cellene kunne øke sin respons på elektrisk stimulering med 100% etter en kortvarig, men høyfrekvent og intenst elektrisk stimulus på isjiasnerven. Denne økningen varte i minst seks timer. Dette er blitt beskrevet som et somatosensorisk korrelat til langtidspotensering (LTP) av synaptisk styrke i hippocampus og andre steder i hjernen.

I denne avhandlingen beskrives det hvordan man fremkaller langtidspotensering i WDR-celler i en metodeartikkel og det vises for første gang at det samme fenomenet kan induseres etter en kortvarig vevsskadelig (ikke-elektrisk) smertestimulus. Videre ser det ut som om morfin gitt direkte på ryggmargen har redusert potens etter induksjon av en slik tilstand av langtidspotensering av responsen til WDR-cellene, og det ser ikke ut til at stimulering av opioide reseptorer er avgjørende for vedlikehold av fenomenet. En slik LTP-tilstand blir sannsynligvis også induert på grunn av nerveskade vist i en modell for nevropatisk smerte. Det foreslås at langtidspotensering av responsen til WDR-cellene delvis kan forklare redusert effekt av morfin som man ser ved noen nevropatiske smertetilstander. Spinal smertesystemer som involverer NMDA-reseptoren oppreguleres i de samme smertecellene etter en tilstand av betennelse.

Denne avhandlingen viser at konvergente smerteceller i ryggmargen kan øke sin eksitabilitet etter ulike typer smertestimulering

som perifer nevropati, betennelse, vevsskade og elektrisk stimulering. Mekanismene som ligger bak disse endringene kan bli nye angrepspunkter for fremtidige smertehemmende medikamenter.

Avhandlingens tittel

Long-term changes of spinal nociceptive processing following noxious stimulation

Utgår fra

Fysiologisk institutt

Disputas 8.6. 2001

Universitetet i Bergen

Lars Jørgen Rygh

lars.jorgen.rygh@fys.uib.no

Fysiologisk institutt

Universitetet i Bergen

Årstadveien 19

5009 Bergen



AIDS-materialet ved Ullevål sykehus 1983–98

Internasjonalt er det meget lave obduksjonsrater av AIDS-døde. I mange land er det dessuten stor pasientmigrasjon, lite homogene populasjoner og komplisert organisering av helsevesenet slik at resultatene fra de obduksjonsstudiene som finnes er usikre og vanskelige å tolke. Som regel mangler kliniske opplysninger, og man vet ikke om materialet er representativt for AIDS-populasjonen. Siden obduksjon er nødvendig for diagnostisering av mange tilstander relatert til HIV-infeksjonen, har dette hemmet den kliniske AIDS-forskningen i betydelig grad.

Ullevål sykehus har ansvaret for behandlingen av all symptomgivende HIV-infeksjon hos voksne i Oslo. Det foreligger detaljerte journalopplysninger om sykdomsforløpet for de aller fleste pasientene. Man har obdusert 73% av alle AIDS-døde fra Oslo (nær 50% av alle AIDS-døde i Norge). Dette materialet er derfor unikt idet man har en nesten komplett obduksjonsstudie som er basert på en homogen populasjon med liten migrasjon og komplette pasientjournaler. Man unngår dermed seleksjon som har vært hovedinnvendingen mot mange tidligere studier. Ingen andre tilsvarende studier i verden kan vise til en så høy obduksjonsfrekvens.

Ved å kombinere de kliniske funn og obduksjonsfunnene beskriver dette prosjektet

forekomst og utvikling av sykelige forandringer hos AIDS-pasientene i Oslo med vekt på risikofaktorer for AIDS-demens og kreftsykdom. Man finner at risikoen for å utvikle AIDS-demens og dets histopatologiske korrelat HIV-encefalitt øker med levetid etter smittetidspunkt, men at behandlingen med anti-HIV-medikamentet zidovudin bremser denne utviklingen. En særlig interessant observasjon er at Kaposi sarkom ser ut til å beskytte mot demensutvikling. Dette er en hyppig kreftform hos AIDS-pasienter og er assosiert med infeksjon med herpesvirus 8. En forskningsgruppe fra England fant at dette viruset lager molekyler som i laboratoriet blokkerer opptak av HIV i mikroglia celler og antydnet at AIDS-pasienter med Kaposi sarkom er beskyttet mot AIDS-demens. Undersøkelser i vårt materiale bekrefter hypotesen, hvilket antyder at det fra arvematerialet i herpesvirus 8 kan være mulig å utvikle medikamenter som beskytter mot AIDS-demens og HIV-encefalitt.

Studier har vist at personer med apolipoprotein E4-genotypen har større risiko for å utvikle Alzheimers sykdom og muligens sporadisk Creutzfeldt-Jakobs sykdom. Man finner ingen slik sammenheng mellom apolipoprotein E-genotyper og AIDS-demens eller HIV-encefalitt i dette materialet.

Man finner at primære hjernelymfomer forekommer langt hyppigere hos AIDS-pasienter enn tidligere antatt. Forekomsten av de ikke-AIDS-definerende kreftformene er også mangedoblet i forhold til forventet, hvilket indikerer at immunsystemet er viktig for kreftutvikling. Deler av arvestoffet har betydning for kreftutvikling. I den sammenheng har blant annet betydningen av apolipoprotein E-genet vært diskutert. Studier i dette materialet tyder på at de forskjellige apolipoprotein E-genotypene påvirker utviklingen av kreft.

Avhandlingens tittel

The AIDS material at Ullevål Hospital 1983–98 – an autopsy study

Utgår fra

Patologisk anatomisk avdeling

Ullevål sykehus

Disputas 15.6. 2001

Universitetet i Oslo

Anne Kristin Goplen

Patologisk anatomisk avdeling

Ullevål sykehus

0407 Oslo