



Insulinliknende vekstfaktor og brystkreft

Det insulinliknende vekstfaktor (IGF)-systemet er av stor betydning for normal vekst og utvikling hos mennesket. Insulinliknende vekstfaktor I er effektormolekyl for veksthormon, og stimulerer celledifferensiering, proteinsyntese og glukoseopptak i en rekke vev. Plasmanivået av denne vekstfaktoren øker gradvis inntil puberteten, og faller deretter sakte med økende alder. Et annet nær beslektet peptid, IGF-II, har effekter tilsvarende IGF-I men har lavere affinitet for type I-IGF-reseptoren som medierer de metabolske og mitogene effekter av vekstfaktorene. Flere andre komponenter i IGF-systemet, som IGF-bindingsproteiner, vil kunne påvirke den biologiske effekten av disse vekstfaktorene. Mesteparten av IGF-I og -II i plasma er bundet i et 150 kDa kompleks til IGF-bindingsprotein 3 (IGFBP-3) som en syrelabil enhet (ALS). Dette komplekset passerer ikke kapillærmembranen og utgjør et depot av vekstfaktorer i plasma. Det finnes imidlertid proteolytiske enzymer som modifierer IGFBP-3. Proteolyse av IGFBP-3 reduserer bindingsaffiniteten for IGF-I, som deretter kan bli frigjort til vevet.

I tillegg til de metabolske effektene er både IGF-I og -II potente vekststimulatorer for en rekke kreftceller i vitro. Antistoffer for type I-IGF-reseptoren som blokkerer binding av vekstfaktor kan gi regress av brystkreftsvulster i dyremodeller. Høye nivåer av IGF-I er også vist å øke risikoen for forskjellige cancerformer som brystkreft, tykktarmskreft, prostatakreft, samt lungekreft.

Studiene ble initiert for å undersøke hvorvidt forskjeller i påvirkning av IGF-systemet kunne være involvert i den mangel på kryssresistens vi finner ved ulike endokrine behandlingsregimer for brystkreft. I tillegg var det av interesse å undersøke om brystkreftsykdommen i seg selv ville kunne påvirke dette vekstfaktorsystemet.

Arbeidet viser at man ved forskjellige antihormonbehandlinger kan påvirke nivået av denne vekstfaktoren i blodet hos kvinner med spredning av brystkreft. Østrogenagonisten dietylstilbøstrol og de partielle østrogenagonistene, tamoksifen og droloksifen, reduserer begge plasmanivået av IGF-I. Den motsatte effekten finner man ved behandling med progesteronagonisten megestrolacetat. Dette medikamentet reduserer også proteolyse av IGFBP-3, som kan være en viktig del av mekanismen for økningen i IGF-I. Videre

viser man at kreftsykdommen i seg selv er assosiert med økning i protelytisk modifikasjon av IGFBP-3. Effektiv behandling av svulsten reduserte proteolysen av IGFBP-3.

Ut fra de funn som er gjort er det mindre sannsynlig at moderate endringer i plasma IGF-I er tilstrekkelig for å oppnå en antitumoreffekt ved brystkreft. Økningen av plasma IGF-I under behandling med megestrolacetat kan være en av mekanismene bak den anabole effekten av dette preparatet.

Avhandlingens tittel

The insulin-like growth factor system in breast cancer – effects of endocrine treatment and alterations in tumor burden

Utgår fra

Seksjon for onkologi
Institutt for indremedisin

Disputas 14.6. 2001

Universitetet i Bergen

Svein Inge Helle
Onkologisk avdeling
Haukeland Sykehus
5021 Bergen



Multipel sklerose

Multipel sklerose (MS) er en inflammatorisk demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet som rammer unge voksne, oftest i en alder av 20–40 år. I Norge rammes 250–300 nye pasienter hvert år og totalt 6 000–8 000 pasienter har sykdommen. Årsaken til sykdommen er ukjent, men studier viser at den er immunmediert, utløst av eksogen(e) faktor(er) hos genetisk disponerte individer. Sykdomsforløpet er ofte uforutsigbart, og det finnes ingen kurativ behandling, men immunmodulerende medikamenter, som interferon, reduserer sykdomsaktiviteten og bremser utvikling av funksjonssvikt.

Avhandlingen omhandler studier av årsaksforhold, interferonbehandling, sykdomsforløp og prognostiske markører ved multipel sklerose. En populasjonsbasert studie fra Hordaland viste at en signifikant høyere andel av pasientene med multipel sklerose hadde gjennomgått Epstein-Barr-virus (EBV)-infeksjon, sammenliknet med en alders- og kjønnsjustert kontrollgruppe. I tillegg viste en høyere andel av slike pasienter tegn til reaktivering av latent infeksjon. Resultatene støtter funn fra andre studier og impliserer Epstein-Barr-virus som en aktuell eksogen faktor ved multipel sklerose.

Undersøkelse av sykdomsutvikling og prognostiske faktorer i samme pasientgrup-

pe viste at 40% hadde permanent behov for ganghjelpemidler og 55% hadde fått uføretrygd etter 15 års sykdom. Pasienter med initialt attackvis multipel sklerose (relapsing-remitting MS, RRMS) hadde en mindre alvorlig sykdomsutvikling enn dem med en gradvis, snikende sykdomsdebut (primær progredierende MS, PPMS). Lange intervaller mellom, og få angrep indikerte en bedre prognose blant RRMS-pasientene. Pasienter med langt intervall mellom symptomdebut og diagnose hadde best prognose i PPMS-gruppen. Ung alder og optikusnevritt eller sensibilitetsforstyrrelse ved debut indikerte en bedre prognose i hele gruppen pasienter med multipel sklerose, men disse variablene var assosiert til RRMS. Tilsvarende indikerte motoriske symptomer/pareser ved debut en dårlig prognose i hele gruppen pasienter med multipel sklerose, men dette var assosiert til PPMS. Pasientens kjønn og hvorvidt de hadde andre familiemedlemmer med sykdommen, influerte ikke på sykdomsutvikling/prognose.

Antistoffmedierte immunmekanismer er sentrale i sykdomsprosessen. Antistoff, oftest av immunglobulin (Ig) G-type, bindes til effektorcellene ved hjelp av en Ig-reseptor (FcγR). Genetiske variasjoner (polymorfismer) påvirker bindingsevnen til disse reseptorene, og dette er vist å influere på sykdomsforløpet av infeksjon og autoimmune sykdommer. Distribusjonen av disse FcγR-polymorfismene ble derfor studert i samme gruppe multipel sklerose-pasienter. Resultatene viste lik genotype og allelfrekvens i pasientgruppen og kontrollgruppene. Men pasienter med spesielle genotyper, særlig FcγRIIB-NA1/NA1, men også FcγRIIA-H/H, hadde en mindre alvorlig sykdomsutvikling. Mekanismen bak dette kan forklares ved at pasienter med disse genotypene binder mer effektivt IgG og immunkomplekser. Dette kan gi bedre immunkontroll ved infeksjoner og mer effektiv fjerning av ugunstige immunkomplekser fra sirkulasjon.

Effekt av immunmodulerende behandling ble også studert i avhandlingen. I en norsk multisenterstudie (nevrologiske avdelinger og røntgenavdelinger ved ni sykehus), ble 97 RRMS-pasienter behandlet i seks måneder med injeksjon av 9,0 eller 4,5 millioner internasjonale enheter (mIE) interferon-α-2a (IFN-α2a), eller placebo. Pasientene ble fulgt med månedlige kliniske og MR-kontroller. Resultatene viste en klar dose-respons-effekt av IFN-α2a, målt ved MR-sykdomsaktivitet, som forsvant etter avsluttet behandling. Ingen klinisk effekt ble påvist, men dette var sannsynligvis på grunn av den korte behandlingstiden. Om lag 30% av pa-

sientene som fikk 4,5 mIE IFN- α 2a utviklet nøytraliserende antistoffer (NAs) mot IFN- α 2a, som reduserte behandlingseffekten. Dette er et vanlig problem som også sees ved interferon- β (IFN- β) behandling ved multipel sklerose. Utvidede studier av NAs-IFN- α 2a viste at de ikke kryssreagerte med tilgjengelige IFN- β preparater. Tilsvarende var det ingen kryssreaksjon av NAs-IFN- β med IFN- α 2a. Dette kan åpne for muligheten til å skifte IFN-preparat; fra IFN- α til IFN- β , og omvendt, dersom pasienter utvikler terapivikt på grunn av danning av NAs.

Avhandlingens tittel

Multiple sclerosis: etiology, interferon treatment and prognosis

Utgår fra

Nevrologisk avdeling
Haukeland Sykehus
og
Institutt for Nevrologi
Universitetet i Bergen

Disputas 7.9. 2001

Universitetet i Bergen

Kjell-Morten Myhr

kjmy@haukeland.no

Det Nasjonale Kompetansesenter for
Multipl Sklerose
Nevrologisk avdeling
Haukeland Sykehus
5021 Bergen



HIV-infeksjon og cytokiner

Selv om de senere års forskningsresultater har bidratt til en bedre forståelse av de patofysiologiske mekanismer ved humant immunsviktvirus (HIV)-infeksjon, er det fremdeles flere patogenetiske aspekter ved denne sykdommen som er uavklarte. Hensikten med avhandlingen var å belyse den immunologiske og kliniske betydningen av forstyrrelser i cytokinnettverket hos HIV-infiserte pasienter.

Doktorgradsarbeidet omfatter studier av cytokinnivået i plasma og i forskjellige cellessubpopulasjoner fra perifert blod hos HIV-infiserte pasienter før og under behandling med nye potente antiretrovirale kombinasjonsregimer (highly active antiretroviral therapy, HAART). Avhandlingen viser at HIV-infeksjon karakteriseres av betydelige forstyrrelser i cytokinnettverket med overproduksjon av noen cytokiner (f.eks. interleukin (IL)-10, alfainterferon (IFN- α), og interferon-inducible protein (IP)-10) og redusert produksjon av andre (f.eks. IL-12). Denne cytokin dysreguleringen var mer fremtredende ved avansert HIV-sykdom. Samtidig med at HAART førte til stigning i antall CD4-celler i perifert blod og fall i virusmengde (HIV-RNA) i plasma, var det bedring av forstyrrelsene i cytokinnettverket. Det var imidlertid ingen normalisering av cytokinnivået, verken i blodet eller ved

stimulering av celler i kulturer. Manglende fall i nivåene av IL-10, IP-10 og IFN- α var assosiert med behandlingssvikt. Også høyt IFN- α -nivå i blodet ved start av behandling var en prediktor for behandlingssvikt hos disse pasienter. Avhandlingen viser også at IL-12 og anti-IL-10 har potensial til å bedre lymfocytproliferasjonen hos pasienter under HAART uavhengig av virologisk behandlingsrespons, noe som underbygger det terapeutiske potensial i cytokinnettverksforstyrrelser ved HIV-infeksjon.

Doktorgradsarbeidet konkluderer med at HIV-infeksjon fører til betydelig dysregulering i cytokinnettverket, og at disse forstyrrelsene kan bidra til immunsviktutvikling hos HIV-infiserte pasienter. Disse immunologiske forstyrrelser korrigeres bare delvis under HAART. Basert på våre funn foreslår vi at behandling av HIV-infeksjon bør bestå av både antivirale midler og immunmodulerende behandling. Både IL-10 og IFN- α vil kunne være potensielle mål for slik terapi.

Avhandlingens tittel

Dysregulation of the cytokine network in HIV infection

Utgår fra

Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonsmedisin
Medisinsk avdeling
Rikshospitalet
og
Instituttgruppe for klinisk medisin

Disputas 22.6. 2001

Universitetet i Oslo

Eva Stylianou

eva.stylianou@klinmed.uio.no

Institutt for indremedisinsk forskning
Rikshospitalet
0027 Oslo



Kroniske smerter og selvforståelse

Avhandlingen beskriver utvikling og evaluering av en læringsmodell for behandling av personer med kroniske muskel- og skjelettsmerter. Modellen vektlegger kroppen som bærer av mening, og er bygd på teorier om selvforståelse, konstruktivisme og konfluent pedagogikk.

Læringsmodellen ble gjennomført i grupper (ni grupper med 6–12 deltakere) over 12 ganger à fire timer og evaluert i et klinisk kontrollert forsøk. Hver gruppe ble ledet av spesialopplært bedriftshelsepersonell (leger, sykepleiere, fysioterapeuter, ergoterapeuter og sosionom). Programmet vektla at kroniske smerter ikke er *enten* fysiske *eller* psykiske, men et mulig tegn på sammenhenger mellom tanker, følelser, kroppslige reaksjoner og levd liv. Søkelys på egne ressurser og potensialer fremfor problemer var sentralt. Læringsmodellen vektla også gruppeaspektet og at læringen er erfarings- og prosessorientert.

Resultatene tyder på at læringsmodellen bidrar til økt handlingsberedskap for helsepersonell. Resultatene viser videre at denne gruppeintervensjonen bidrar til reduserte smerter og bedre smertemestring på sikt. Deltakerne rapporterte reduserte psykiske plager rett etter og et år etter avsluttet intervensjon. Det var færre som mottok atfering/uføretrygd et år etter avsluttet gruppedeltakelse i tiltaksgruppen enn i kontrollgruppen, og det var psykiske plager og ikke smerter som forutsa hvorvidt de gikk tilbake til arbeid eller fikk trygd. I tiltaksgruppen rapporterte både de som var i arbeid og de som mottok atfering/uføretrygd reduserte psykiske plager et år etter avsluttet gruppedeltakelse. I kontrollgruppen var det bare de som mottok trygd som rapporterte reduserte psykiske plager. Vi tolker disse resultatene dit hen at de i kontrollgruppen som fortsatt er i arbeid, sannsynligvis har høyere risiko for å falle ut av arbeidslivet enn tiltaksgruppen. Forbruket av helsetjenester er også redusert i tiltaksgruppen.

Resultater fra den kvalitative analysen av deltakernes erfaringer fra læringsprogrammet tyder på at økt bevisstgjøring knyttet til sammenhenger mellom tanker, følelser, kropp og hvordan de lever livet sitt, skifte av fokus fra diagnose og problemer til egne ressurser og muligheter og det selv å finne frem til hva de trenger fremfor å lytte til andres råd var sentralt. De beskrev gruppen som et rom for fellesskap, utforskning og aksept av seg selv og andre; et sted hvor det å bli sett, trodd og tatt på alvor stod sentralt.

Vi konkluderer med at denne læringsmodellen er et nyttig supplement i behandlingen av personer med kroniske muskel- og skjelettsmerter og at denne type gruppeopp-læring egner seg til bruk i bedriftshelsetjenesten.

Avhandlingens tittel

Kroniske muskel/skjelettsmerter og selvforståelse. Utvikling og evaluering av en læringsmodell som vektlegger kroppen som meningsbærer

Utgår fra

Institutt for allmennmedisin og samfunnsmedisinske fag
og
Institutt for atferdsfag
og
Pedagogisk forskningsinstitutt

Disputas 21.6. 2001

Universitetet i Oslo

Liv Haugli

liv.haugli@basalmed.uio.no
Institutt for medisinske atferdsfag
Universitetet i Oslo
Postboks 1111 Blindern
0317 Oslo

Eldri Steen

e.steen@nrrk.diakonisyk.no
Nasjonalt revmatologisk rehab.-
og kompetansesenter (NRRK)
Diakonhjemmets sykehus
Postboks 23 Vinderen
0319 Oslo