



Eksperimentell stråleskade i rectum

Brakyterapi gis via endokavitært eller interstitielt plasserte radioaktive kilder og inngår i strålebehandling av svulster i bekkenregionen. Rectum er utsatt for skade ved bekkenbestråling, selv om raskt dosefall fra brakyterapi-kilden reduserer stråleeffekten i friskvevet.

En tidligere eksperimentell studie av høydose rate-effekter (> 1 Gy/min) viste større toleranse for endokavitært enn for ekstern bestråling. Det er uavklart om strålebiologiske faktorer eller induert vevshypoksi var årsaken. Betydningen av bestrålt rektalt volum er også lite undersøkt. Tradisjonelt ansees rectum som et serielt organ, der alvorlige skader i små volumfraksjoner har stor betydning for hele organets funksjon.

For å studere stråletoleranse og volumeffekter etablerte vi en eksperimentell endokavitært modell i rotterectum. Stråledosene fra ^{192}Ir -iridiumkilden ble kontrollert med termoluminescens og jernsulfatgel/MRI-basert dosimetri. Oksygeneringsstatus ble evaluert ved pulsoksymetri og $p\text{O}_2$ -histografi. Dosimetri viste maksimum 5% avvik fra kalkulert dose til rectum og lave organdoser utenom urinveiene. Oksygeneringsmålingene gav ikke holdepunkter for radiobiologisk hypoksi.

Observasjoner inntil 60 dager etter bestråling med uskjermet og halvcirkumferensiell blyskjermet applikator viste stråleskadeutvikling som ved ekstern bestråling. Blyskjermingen gav maksimalt 45% dosereduksjon, men reduserte ikke endoskopiske eller histopatologiske skåringstall. Signifikant mindre vektapp tydet likevel på en relativ sparing av akutt mucosaskade og indikerte potensial for redusert konsekvensiell senskade.

Etter enkeltdose uskjermet brakyterapi, med 13 mm lengde av 90% isodosen, var 50% effektose for senskade (rektal stenose) 23 Gy. Dette tilsvarer toleransen for ekstern bestråling. Fraksjonerte doser med 24-timers intervall førte til høyreforskryvning av dose-respons-kurven. Ifølge den lineær-kvadratiske modellen var α/β -verdien for senskade 5 Gy, som er forenlig med en korrelasjon mellom akutt og sen skade. Rektal stenose var alltid forårsaket av et velavgrænset ulcus i høydose-området. Histopatologi vurdert med et anerkjent klassifikasjonssystem viste samme karakteristika som ved alvorlig stråleproktitt hos menneske.

Bestrålt rectumvolum ble relatert til forekomsten av rektal stenose. Ved matematisk modellering basert på en treparameter biofysisk modell påviste vi en betydelig volumeffekt for utvikling av senskade etter bestrå-

ling. Rotterectum hadde en stor funksjonell reserve ($v_f = 0,53$) ved bestråling av $< 1/4$ av totalt rectumvolum.

Den observerte volumeffekten var forenlig med hypotesen om redusert konsekvensiell senskade ved skjermet bestråling og kunne bero på en større grad av parallellkoblede enn seriekoblede funksjonelle enheter (FSUs) i organet. Likevel var det sannsynlig at volumeffekten skyldtes fysiologiske (arrkontraksjon, celleproliferasjon og migrasjon) mer enn strålebiologiske prosesser. Disse mekanismene kan forklare den store friskvestoleransen som er observert ved endokavitært bestråling av små rectumsvulster og bør inkluderes i dose-volum-betraktninger i moderne målrettet stråleterapi (conformal radiotherapy).

Avhandlingens tittel

Radiation tolerance of the rectum. Studies of normal tissue damage in a brachytherapy model

Utgår fra

Instituttgruppe for klinisk medisin
Rikshospitalet/Det Norske Radiumhospitalet/
Akershus universitetssykehus

Disputas 16.5. 2002

Universitetet i Oslo

Hans-Olaf Johannessen

hans-olaf.johannessen@ulleval.no

Gastrokirurgisk avdeling
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo



Infeksjon og endotelaktivering ved koronar hjertesykdom

Endringer i vaskulært endotel skjer tidlig i ateroskleroseprosessen. De normale endotelcellene med overveiende antikoagulerende egenskaper endres til et proinflammatorisk, prokoagulant og dysfungerende endotel. Sekresjon av inflammatoriske cytokiner fra ulike celletyper i plakket øker, og adhesjonsmolekyler uttrykkes i økt mengde på endotelcellenes overflate og frigis til sirkulasjonen.

I tillegg til kjente risikofaktorer for koronar hjertesykdom som familiær belastning, røyking, sukkersyke, høyt kolesterolnivå og høyt blodtrykk er infeksjon med visse mikroorganismer lansert som mulig årsak til aterosklerose i koronarkarene. Foreslåtte kandidater har vært bakteriene Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, bakterier i munnfloraen samt en rekke virus.

I studien ble nivået av ulike inflammasjonsmarkører, endoteliale hemostasemar-

kører og antistoffer mot C pneumoniae og H pylori undersøkt hos 193 pasienter med koronar hjertesykdom og 193 kjønns- og aldersmatchede friske kontrollpersoner. Avhandlingen viser at nivået av C-reaktivt protein, tumornekrosefaktor α (TNF- α), interleukin 6, de løselige adhesjonsmolekylene vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), E- og P-selektin, samt von Willebrands faktor og vevsplasminogenaktivator-antigen er signifikant høyere hos koronarpasientene enn hos kontrollpersonene. Dette bekrefter vår oppfatning av koronar aterosklerose som en proinflammatorisk, prokoagulant tilstand. Det åpner også for muligheten til å bruke en eller flere av disse markørene i evalueringen av pasienter med koronarsykdom, for eksempel med tanke på effekt av livsstilsintervensjon og annen terapi.

Avhandlingen påviser en assosiasjon mellom en type antistoffer mot Chlamydia, rettet mot lipopolysakkarid (LPS) i bakteriens cellemembran, og forekomsten av koronarsykdom. Videre vises at de koronarpasientene som har slike Chlamydia-LPS-antistoffer har et høyere nivå av sICAM-1, E-selektin og TNF- α enn de seronegative pasientene. Forskjellen er fortsatt statistisk signifikant etter korreksjon for tradisjonelle risikofaktorer. Avhandlingen kan ikke gi noe svar på om C pneumoniae er årsak til koronarsykdom, men assosiasjonen mellom Chlamydia-LPS-antistoffer og inflammasjonsmarkører kan tyde på at C pneumoniae-infeksjon bidrar til økt endotelial inflammasjon og ateroskleroseutvikling. H pylori viste seg å ha betydning bare ved samtidig forekomst av C pneumoniae.

Til slutt gir avhandlingen en evaluering av tre ulike metoder for påvisning av antistoffer mot C pneumoniae. Ulikheter i analysesvar mellom de ulike metodene diskuteres som mulig årsak til sprikende resultater innen dette forskningsområdet.

Avhandlingens tittel

Studies on infection, inflammation and endothelial activation in patients with coronary heart disease

Utgår fra

Medisinsk og mikrobiologisk avdeling
Sykehuset i Vestfold, Tønsberg

og
Enhet for klinisk forskning
Ullevål universitetssykehus

Disputas 20.4. 2002

Universitetet i Oslo

Anita Schumacher

anita.schumacher@siv.no
Mikrobiologisk laboratorium
Sykehuset i Vestfold, Tønsberg
3103 Tønsberg