



Tumorbiologiske markører i malignt melanom

I Norge er malignt melanom den hyppigste kreftform hos menn i alderen 30–54 år og kvinner i alderen 15–29 år. Insidensen er seksdoblet i løpet av de siste 30 år, selv om mye kan tyde på at antallet ikke-invasive melanomer *in situ* øker mer enn de invasive, trolig på bakgrunn av økende oppmerksomhet i befolkningen og dermed tidligere diagnostisering. Ultrafiolett lys fra solen er regnet som viktigste ytre årsak til utvikling av melanom. Tatt i betraktning de primære hudlesjonenes beskjedne størrelse ved diagnosetidspunktet er melanom blant de aller mest aggressive kreftsvulster. Mens den totale femårsoverlevelsen er rundt 80%, er den rundt 20% ved spredning. Behandlingen er kirurgi, mens metastasert melanom er regnet som nærmest resistent for kjemo- og stråleterapi.

Hovedmålet for denne studien har vært å identifisere tumorbiologiske markører assosiert med redusert overlevelse og sykdomsprogrediering, samt å identifisere viktige tumorbiologiske trinn i melanomutvikling. Spesielt er det forsket på tumorsuppressorer assosiert med cellesyklusregulering (p16 og p53) samt regulatorer av tumorindusert angiogenese og lymfangiogenese. Studien baseres på en uselektert serie av pasienter fra Hordaland (N = 202) operert for nodulært melanom i perioden 1981–97.

Tre artikler omhandler angiogenese og melanomcellenes relasjon til karstrukturer. Det ble vist at innvekst av tumorceller i blodkar kan påvises i 15% av svulstene og at dette relaterer til redusert overlevelse. Økt kartetthet (angiogenese) var også assosiert med redusert overlevelse. Seks sentrale regulatorer av angiogenese samt deres reseptorer ble analysert ved hjelp av immunohistokjemi, *in situ*-hybridisering og RT-PCR, og det viste seg at bFGF (basic fibroblast growth factor) var sterkest assosiert med økt kartetthet. Vaskulær fenotype, uttrykt ved ekspresjon av bFGF i endotelceller, var knyttet til bedre overlevelse og lavere frekvens av karinnvekst.

En artikkel omhandler tetthet av lymfekar rundt og inne i svulstene. Ved hjelp av dobbeltfarging med LYVE-1 (lymfemarkør) og Ki-67 (proliferasjonsmarkør) ble det påvist prolifererende intratumorale lymfekar. Økt tetthet av lymfekar i melanom var overraskende relatert til bedret overlevelse.

Tre artikler omhandler cellesyklusregulering. Tap av tumorcelleekspresjon av suppressorgenet p16 var relatert til økt celleproliferasjon (Ki-67) og redusert overlevelse, mens positiv p53-farging var relatert til bedret overlevelse. Metylering (inaktivisering) av tumorsuppressorgener har vist seg å være et viktig steg i kreftutvikling, og vi fant at p16-promotoren var metylert i 19% av tilfellene,

mens mutasjoner ble funnet i kun 4%. Metylering var assosiert til økt tumorcelleproliferasjon og redusert overlevelse. En spesifikk polymorfisme i p16-genet var signifikant hyppigere blant melanompatientene sammenliknet med normalbefolkningen, men likevel var denne polymorfismen assosiert med mindre aggressive melanomer.

Avhandlingens tittel
Biological and prognostic markers in cutaneous malignant melanoma

Utgår fra
Avdeling for patologi
Gades Institutt

Disputas 28.6. 2002
Universitetet i Bergen

Oddbjørn Straume
oddbjorn.straume@gades.uib.no
Avdeling for patologi
Haukeland Sykehus
5021 Bergen



Psykiatriske pasienter i Troms og Finnmark 1980–97

Omleggingen av psykiatrisk helsetjeneste i Norge, som startet i slutten av 1970-årene, innebar en radikal reduksjon av antall senger ved psykiatriske avdelinger, og oppbygging av psykiatriske poliklinikker. I Norge som helhet ble sengetallet redusert med 49% fra 1970 til 1997. I Troms og Finnmark ble nedbyggingen av den eneste psykiatriske avdelingen for området, Åsgård sykehus, særlig brå. En personalkrise førte til en 50% reduksjon av sengetallet i løpet av sommeren 1980. Avhandlingens overordnede hensikt er å belyse kvaliteten av den nye helsetjenesten som ble bygd opp fra 1980.

Det administrative pasientregisteret for Psykiatrisk avdeling ble gjennomgått og kvalitetskontrollert for perioden 1980–95. Registeret omfatter 2 875 pasienter og 8 405 innleggelser. Det er foretatt analyser av diagnostisk praksis ved Psykiatrisk avdeling, dødelighetsmønsteret for pasientene ved kobling til Dødsårsaksregisteret i Norge, og prediktorer for innleggelse ved hjelp av kobling til den generelle helseundersøkelsen Tromsø II, som ble gjennomført i 1980.

Det tar betydelig lenger tid for kvinner enn for menn å få schizofrenidiagnose. Dette kan skyldes at klinikere tolker de samme symptomer forskjellig, etter hvilket kjønn pasienten har. Dette kan føre til forsinket behandling av schizofreni hos kvinner i forhold til menn.

Det påvises økende overdødelighet hos pasientene i forhold til normalbefolkningen (Standardisert Mortalitäts Ratio, SMR) sammenliknet med situasjonen før 1980. Økningen gjelder både for død ved sykdommer og død ved selvmord/ulykker. Eneste unntak er

kreftdød. SMR for selvmord var 12 for menn og 16 for kvinner. I det første året etter utskrivning var SMR for selvmord 134 for menn og 209 for kvinner. Kobling til Tromsø II viste at personer med etablert alvorlig psykiatrisk lidelse hadde 20% lavere oppmøterate enn normalbefolkningen. Dette medfører undervurdering av forekomsten av psykiske lidelser i befolkningen, og at man ikke får undersøkt 30–40% av dem med alvorlige psykiatriske lidelser mht. deres generelle helsetilstand.

Vi fulgte også dem som ikke hadde vært innlagt for helseundersøkelsen i 1980, for å finne prediktorer for utvikling av alvorlig psykisk lidelse. Det var høyere risiko for innleggelse både for avholdsfolk og dem med moderat eller høyt alkoholkonsum i forhold til dem med et lite alkoholkonsum. Forhøyet risiko var også knyttet til menn som var enslige, kvinner som var dagligrøykere, og personer av begge kjønn med lettere psykiske plager. For menn var det beskyttende å drive trening i fritiden.

Avhandlingens tittel
Psychiatric morbidity and mortality in northern Norway in the era of deinstitutionalisation. A case register study

Utgår fra
Institutt for Samfunnsmedisin

Disputas 8.12. 2001
Universitetet i Tromsø

Vidje Hansen
vidje.hansen@unn.no
Avdeling for Klinisk Psykiatri
Institutt for Klinisk Medisin
Universitetet i Tromsø
9291 Tromsø



Dyremodell for påvisning av blodplateaktivering

Ved dykking dannes det ofte bobler i blodet når omgivelsestrykket reduseres (under oppstigning – dekompresjon). Slike bobler kan føre til dekompresjonssykdom dersom oppstigningen skjer for raskt. Bobler kan også påvises hos mange dykkere uten at det oppstår symptomer, såkalte «stille bobler». Tidligere arbeider har påvist at blodplater aktiveres av gassbobler av samme type som kan oppstå under dekompresjon. Hovedhypotesen for avhandlingen har vært at gassbobler i tillegg til selv å gi symptomer og funn ved dekompresjonssykdom også kan føre til mikrotromber som kan bidra til tilstanden.

Forsøk er utført på blodplater fra gris og det er etablert en modell i gris for påvisning av blodplateaktivering. Det bekreftes at grisens blodplater er svært lik humane blodplater og at de aktiveres av bobler på samme måte som humane. Avhandlingen omfatter oppbygging av den første modell i gris som

ble tatt i bruk i Vivariet ved Universitetet i Bergen, inkludert logistikk-løsninger, instrumentering og valg av anestesimetode for dyrene. Forskjellige kjente blodplateaktivatører (agonister) har vært gitt til dyrene. Deretter har man undersøkt grad av blodplateaktivering med tre forskjellige metoder i hvert dyr der lungene har vært målorgan (gjentatte blodplattetellinger, lungescintigrafi og -mikroskopi). Hovedkonklusjonen er at den etablerte modellen generelt kan brukes til påvisning av blodplateaktivering. Videre arbeid med modellen vil blant annet kunne være å undersøke om gassbobler faktisk medfører blodplateaktivering i dyrene og bruke ytterligere metoder for påvisning av blodplateaktivering in vivo.

Avhandlingens tittel

Porcine platelet activation: aspects on diving and establishing an animal model

Utgår fra

Institutt for Molekylærbiologi og Biokjemi og Kirurgisk Institutt

Disputas 14.6. 2002

Universitetet i Bergen

Eirik Sjøfteland

Anestesi- og Intensivavdeling
Haukeland Sykehus
5021 Bergen



Anestesiens historie i Norge

Anestesiologi har i løpet av 50 år utviklet seg til å bli den femte største medisinske spesialiteten med 547 aktive spesialister. Fra å være et «ikke-fag» like etter den annen verdenskrig har det vokst til å bli et akademisk fag på linje med de store medisinske spesialitetene. De første årene var anestesifaget bare knyttet til operasjonsstuene. Den lille kjernen av anestesileger som rundt 1950 bestod av ti stykker, måtte derfor ha en strategi for å bygge opp faget og gi det anseelse og autoritet. Spesielt var de to første norske anestesilegene, Otto Mollestad (1908–73) og Ivar Lund (1911–92), sentrale i fagbyggingarbeidet. De tok blant annet initiativ til stiftingen av Norsk anestesilegeforening 28. januar 1949 som ble svært viktig i arbeidet.

I denne avhandlingen beskrives anesthesiologiens utvikling i Norge, i tillegg behandles i de første kapitlene den internasjonale anesthesihistorien.

En viktig forutsetning for anesthesiologiens utvikling i Norge var kirurgens krav til bedre og mer kontrollert bedøvelse og overvåking. For thoraxkirurgene innebar det at man måtte ha spesialtrene leger til dette arbeidet. På mange måter har kirurgien og anesthesiologien slik vært hverandres forutsetninger.

Utviklingen av faget var fullstendig overlatt til pionerene som raskt følte at operasjonsstuene var for «trange». I tillegg så de at de hadde kunnskaper og ferdigheter som blant annet var viktig i behandlingen av de sykeste av de syke. Dermed beveget de seg over på et nytt fagområde, intensivmedisinen, som skulle bli fagets andre søyle. Av stor betydning for denne utviklingen var polioepidemiene tidlig i 1950-årene hvor nye intensivmedisinske prinsipper ble tatt i bruk.

Et annet område innen medisinen som var lite påaktet og som var «ledig», var det som het transportmedisinen. Kvaliteten på og organiseringen av denne tjenesten var tilfeldig. Også her var anestesilegene de nærmeste til å ta ansvar og gi faglig innhold og utvikle akuttmedisinen.

Den siste av fagets fire søyler, smertebehandling, ble en del av faget i 1970-årene.

Omtrent samtidig ble en meget viktig sak for fagets anseelse avsluttet med at den første professoren i anesthesiologi ble utnevnt. I mer enn 30 år hadde fagets pionerer kjempet for å få akademiske stillinger. Dette sammen med rekruttering, utdanning, spesialisering, vitenskap og lønnskamp hadde vært prioritert for å gi anesthesiologien anseelse. Virkemidler i dette arbeidet var etablering av foreninger, tidsskrifter og kongresser både på nasjonal og nordisk basis. I forlengelsen av dette har den vitenskapelige aktiviteten også økt og anesthesiologien er blitt en likeverdig og attraktiv medisinsk spesialitet.

Avhandlingens tittel

Et fag på søyler. Anestesiens historie i Norge

Utgår fra

Anestesiavdelingen
Molde sjukehus

Disputas (dr.philos.) 12.6. 2002

Universitetet i Oslo

Kjell Erik Strømskag

kjelleriks@c2i.net
Anestesiavdelingen
Molde sjukehus
6407 Molde