



Samtaler om fastlåste kroppslige plager

Pasienter med fastlåste kroppslige plager uten kliniske funn oppfattes av mange leger som vanskelige. De kan føle at de ikke blir hørt i møte med legen og gjentar stadig sin presentasjon av plagene. Noen pasienter beskriver følelsen av å bli indirekte avvist, for eksempel ved henvisning til stadig nye undersøkelser. Noen leger får en ubehagelig følelse av å være en passiv mottaker av gjentatte klager som de ikke vet hva de skal gjøre med.

I dette prosjektet var formålet å utvikle et klinisk kommunikasjonshjelpemiddel for å endre slike fastlåste samtaler mellom lege og pasient i allmennmedisinske konsultasjoner. Pasienten ble oppfordret til å føre dagbok eller skrive personlige notater om plagene sine som et skriftlig hjelpemiddel for kartlegging og samarbeid omkring problemet. Metoden ble utviklet i samarbeid med et utvalg av 16 pasienter med ulik symptomvarighet og sykdomspresentasjon.

Den kvalitative evalueringen hadde som formål å gi en beskrivelse og analyse av hvordan helsedagbok påvirker lege-pasient-samtalen i konsultasjonen. Forskningsmaterialet var hentet fra 36 konsultasjoner med de 16 pasientene. Bearbeidingen av forskningsdata bygger på fenomenologisk analysemetode. Evalueringen drøfter styrke og begrensninger ved denne metodiske tilnærmingen til pasientens problem.

Helsedagbok bedret legens kliniske beslutningsgrunnlag ved å gi økt medisinsk relevant informasjon fra pasienten og ved å bidra til å konkretisere denne informasjonen. Helsedagbok gav legen tilgang til pasientens innsikt i egne plager. Legen fikk kunnskap om hvordan pasienten snakket til og med seg selv om disse plagene. Den kliniske samtalen kunne modifisere pasientens negative indre monologer og lete etter alternative dialoger som grunnlag for pasientens personlige mestingsstrategier. Prosjektet viste at pasientens skriftlige notater kunne gi ny mening til et talt budskap både for pasienten og for legen. Skriveprosessen gav pasienten anledning til å reflektere over sin egen sykdomspresentasjon. Bruk av helsedagbok endret konteksten for samtale mellom lege og pasient og endret med dette også legens holdning til møtet med pasienten.

Dette arbeidet var aksjonsforskning på egen praksis. Legen undersøkte klinisk samhandling samtidig som han innførte en endring med sikte på å forbedre den. Et eget delprosjekt omhandlet de metodologiske problemene knyttet til å forske på en interaksjon der allmennpraktikeren både er deltaker (lege) og observatør (forsker). Jeg presenterer en systematisk etablering av perspektivskifter for vurdering av egen forskerrolle

som utgangspunkt for en refleksiv tilnærming til forskning på seg selv.

Avhandlingens tittel

Approaching the locked dialogues of the body – communicating symptoms through health diaries

Utgår fra

Seksjon for allmennmedisin
Institutt for samfunnsmedisinske fag

Disputas 27.3. 2003

Universitetet i Bergen

Per Stensland

per.stensland@isf.uib.no
Sogndal legesenter
Postboks 224
6856 Sogndal



Ny DNA-kontrollregion i genet for plgR

Antistoffer finnes ikke bare i blodet, men også i sekreter som tarmsaft, tårer og spytt. Slike sekretoriske antistoffer beskytter slimhinnene mot kreftfremkallende stoffer, virus og bakterier. Sekretorisk IgA dannes ved en spesifikk transport av store (polymere) IgA-molekyler gjennom overflatecellene (epitelet) ved hjelp av en såkalt polymer Ig-reseptor (pIgR). Ved betennelsesreaksjoner skilles det ut signalstoffer (cytokiner) som gir økt uttrykk av pIgR, og dermed økt transport av sekretorisk IgA. Kroniske betennelsesreaksjoner i tarmen gir økt risiko for kreft, og det er vist at forekomsten av pIgR er redusert når det oppstår ondartede (premaligne) endringer i epitelet. Hensikten med avhandlingen var å studere molekylære mekanismer som regulerer pIgR-uttrykket.

Det var tidligere vist at cytokiner gir økt produksjon av pIgR ved at avlesningen (transkripsjonen) av genet blir forsterket. Transiente transfeksjoner av en human adenokarsinomcellelinje med rapporteringsgenet regulatorisk DNA fra pIgR-genet kontrollerer uttrykket av luciferase, ble brukt til å studere mekanismer for genregulering. Systematiske delesjoner og mutasjoner ble brukt til å identifisere og kartlegge en DNA-region som kontrollerer transkripsjonen av pIgR-genet ved stimulering med cytokinene tumornekrosefaktor (TNF) og interleukin-4 (IL-4). Kontrollregionen ligger innenfor en 300-bp region i intron 1 og inneholder seks DNA-elementer som binder regulatoriske faktorer og definerer en tredimensjonal struktur som kalles et «enhanceosome». Tre faktorer som kan binde til regionen ble identifisert: «Hepatocyte nuclear factor-1» (HNF-1), «signal transducer and activator of transcription 6» (STAT6) og «nuclear factor-kappa B» (NF-κB). STAT6 aktiveres av IL-4, mens NF-κB aktiveres av TNF. HNF-1 er den første vevsspesifikke

faktoren som er vist å være involvert i reguleringen av pIgR, og den viser god korrelasjon med forekomsten av pIgR i flere vev. Resultatene fra denne avhandlingen bidrar til bedre forståelse av de komplekse mekanismene som kontrollerer genaktiveringen i ulike celledyper.

Avhandlingens tittel

Transcriptional regulation of the human polymeric immunoglobulin receptor (pIgR) gene: characterization of a cytokine-responsive enhancer in intron 1

Utgår fra

Institutt for patologi
Universitetet i Oslo
Instituttgruppe for laboratoriemedisin
Rikshospitalet

Disputas (dr.philos.) 28.3. 2003

Universitetet i Oslo

Hilde Schjerven

hilde.schjerven@labmed.uio.no
Institutt for patologi
Rikshospitalet
0027 Oslo



Multipel sklerose

Multipel sklerose er en inflammatorisk sykdom i sentralnervesystemet, og er den sykdommen som hyppigst fører til uførhet hos unge voksne i den vestlige verden. Årsaken til sykdommen er ukjent, men det er vist at flere sykdomsdisponerende gener sammen er nødvendige for å utvikle sykdommen (såkalt polygen arv). Fordi gener koder for proteiner, kan man ved å identifisere de sykdomsdisponerende genene påvise molekyler som er aktører i sykdomsutviklingen og slik bidra til å kaste lys over sykdomsmekanismene.

Avhandlingen benytter polymerasekjedereaksjon (PCR) i genotyping av «single nucleotide polymorphisms» (SNP) og mikrosatellitter i DNA fra et norsk og et skandinavisk pasient- og kontrollmateriale, samt i et nordisk og britisk familiemateriale. I to genomvide screeninger som inngår i det omfattende europeiske samarbeidsprosjektet Genetic Analysis of Multiple Sclerosis in EuropeanS (GAMES), ble 6 000 mikrosatellittmarkører analysert i sammenslått (pooled) DNA fra 400 skandinaviske pasienter og kontrollpersoner. Dette er de første genomvide assosiasjonsanalyser som er utført på multipel sklerose i Skandinavia. I tillegg til at den kjente assosiasjonen til HLA-klasse II-gener ble bekreftet, identifiserte screeningene flere nye genregioner som ser ut til å bidra til den genetiske disposisjonen ved sykdommen. Dette arbeidet vil inngå i en meta-analyse av tilsvarende screeninger av til

sammen 6 000 pasienter og 12 000 kontrollpersoner fra 19 nasjoner.

Avhandlingen inkluderer vidare tre kandidatgenstudier. Loci i HLA-klasse I-regionen, i nærheten av HLA-A, ble påvist å modifisere den genetiske disposisjonen som er forbundet med HLA-klasse II-haplotypen HLA-DR2, DQ6.

Vi fant vidare at *CTLA-4*-genet, som koder for et protein som hemmer aktiveringen av T-lymfocytter, var assosiert med multipel sklerose. Visse *SH2D2A*-alleler, som gir redusert uttrykk av det T-cellehemmende TSAd-proteinet i aktiverte T-celler, ble også vist å være assosiert med sykdommen. Vi fant dessuten at HLA-DR2, DQ6-haplotypen forekommer hyppigere hos kvinnelige pasienter, og at denne haplotypen forekommer oftere hos pasienter som får multipel sklerose i ung alder.

Avhandlingen identifiserer og karakteriserer nye gener og genregioner som disponerer for multipel sklerose. Fremtidig arbeid kan nå rettes mot ytterligere karakterisering av disse.

Avhandlingens tittel

Genome-wide screen and candidate gene search in multiple sclerosis

Utgår fra

Immunologisk institutt
Rikshospitalet
Instituttgruppe for laboratoriemedisin
Universitetet i Oslo

Disputas 27.5. 2003

Universitetet i Oslo

Hanne-C. Flinstad Harbo

Immunologisk institutt
Rikshospitalet
0027 Oslo



Strålebehandling ved blærekreft

Om lag 1 100 nye tilfelle av blærekreft vert diagnostiserte årleg i Noreg. I omkring ein firedel av desse tilfella invaderer svulsten muskulaturen i blæreveggen, og desse pasientane vert i Noreg i dag behandla anten med radikal operasjon (cystektomi) eller strålebehandling. Cystektomi er ei effektiv behandling, men er eit omfattande kirurgisk inngrep som kan føre med seg store komplikasjonar og såleis redusert livskvalitet for pasienten.

Arbeidet i avhandlinga har sett fokus på strålebehandling av muskelinvaderande blærekreft, og har hatt som målsetnad å forbetre dagens strålebehandling slik at denne kan verte eit fullgodt behandlingssalternativ for desse pasientane.

Den første delen av prosjektet sette søkelyset på utvikling, verifisering og evaluering av ein ny strålebehandlingsteknikk for blære-

kreft. Metoden er basert på datastyrt rørsle av mekaniske delar av strålemaskinen undervegs medan strålinga vert gjeve. Først vart difor grundige kontrollmålingar av metoden gjennomførte.

Det vart vidare påvist at med denne teknikken ville det vere mogleg å forme fordelinga av stråledosen betre omkring målområdet ein vil bestråle hos pasientar med blærekreft, og dermed spare det omkringliggende friske vevet.

Matematiske modellar for prediksjon av utfallet av strålebehandling ved blærekreft (kontroll av svulsten/skade i friskt vev) vart nytta som evalueringsverktøy.

I eit pågåande klinisk forsøk ved Haukeland Universitetssjukehus undersøker ein no om dette behandlingssprinsippet verkeleg tillet ein auke stråledosen som ein gjev til blæresvulstar utan at dette fører til auka insidens av normalvevsskade hos pasientane.

Ved fraksjonert strålebehandling er det naudsynt å legge til tryggleiksmarginar omkring målorganet for å ta omsyn til at dette kan forflytte seg internt frå dag til dag, samt at innstillinga av pasienten på behandlingssbordet også varierer noko mellom dei ulike behandlingane.

Tryggleiksmarginane må vere så store at ein sikkert treff svulsten ved kvar behandling, men heller ikkje større enn dette sidan ein i størst mon vil unngå stråling av omkringliggende friskt vev.

Dette er ei problemstilling som er særskilt viktig dersom ein ønskjer å auke stråledosen til svulsten.

Den andre hovuddelen av prosjektet var difor ein klinisk studie der det kvar veke vart innhenta CT-bilete og såkalla feltkontrollbilete av pasientar med blærekreft.

Ut ifrå dette datamaterialet vart det berekna kor store tryggleiksmarginar ein må legge omkring blæra. Dei oppdaterte marginane er allereie tekne i bruk for dette behandlingssopplegget ved Haukeland Universitetssjukehus. Datamaterialet har også gjeve grunnlag for fleire andre pågåande studiar av organ- og pasientinnstillings-variasjon ved strålebehandling av svulstar i bekkenet.

Tittel

A contribution to improved radiotherapy for muscle-invading urinary bladder cancer

Utgår frå

Seksjon for onkologi
Institutt for indremedisin

Disputas (dr.philos.) 28.11. 2002

Universitetet i Bergen

Ludvig Paul Muren

ludvig.muren@haukeland.no
Radiofysisk avdeling
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen