

Doktoravhandlinger



Regulert celledød

Programmert celledød, apoptose, er et selvmordsprogram som finnes i alle eukaryote celler. Gjennom hele livet produseres det store mengder nye, friske celler (celletilvekst), som erstatter celler og vev som er ødelagt/skadet, eller er blitt for gammelt til å utføre sin plikt. En hårfin balanse mellom celledød og celletilvekst regulerer kroppens utvikling og overlevelse. Regulert celledød skjer ved at cellen begår selvmord, et fenomen som styres av et komplekst dødsprogram og som involverer flere helt spesielle gener og genprodukter. Feil i dette dødsprogrammet fører til en rekke sykdommer, bl.a. kreft. Kreftceller vokser og utvikler seg ukontrollert, og har mistet evnen til å begå selvmord.

Under doktorgradsarbeidet er det utført studier av celledød fremprovosert ved ulike dødsstimuli (gifter fra alger, stråling og signalmolekylet cAMP). Det ble funnet et nytt genprodukt (Irod) som er årsak til blokkering av celledød (fremprovosert av stråling og algegifter) og et genprodukt (Cdk5) som fremskynder celledød (fremprovosert av signalmolekylet cAMP) i blodkreftceller. Blodkreftceller er umodne blodceller og unnslipper ofte celledød ved å utvikle seg til en annen type moden blodcelle, en prosess som kalles differensiering. Det ble vist at differensiering i en type blodkreftceller reguleres av et samspill mellom to genprodukter (C/EBP og Bcl-2).

Disse funnene øker forståelsen av mekanismer for celledød fremprovosert på ulike måter, og gir økt forståelse av hvordan kreftceller unnslipper. Denne type grunnforskning kan nyttes til å forbedre dagens behandling av blodkreft, og vil bidra til utvikling av mer målrettede behandlingsformer.

Avhandlingens tittel

Irod/Ian5, Cdk5 and Bcl-2; novel roles in apoptosis modulation

Utgår fra

Institutt for anatomi og cellebiologi
Universitetet i Bergen

Disputas (dr.philos.) 28.3. 2003

Universitetet i Bergen

Tone Sandal

Den Norske Kreftforening
Postboks 5327 Majorstuen
0304 Oslo



Hjerneslag hos eldre – langtidsprosen

Hjerneslag er en utbredt sykdom, og mer enn tre av fire av dem som rammes er over 65 år. Rehabiliteringen av eldre slagpasienter har ofte et annet siktemål enn hos yngre. For mange eldre er det særlig viktig å kunne bo og fungere hjemme og reetablere sin sosiale funksjon. Hensikten med avhandlingen var å identifisere faktorer i akuttfasen av hjerneslag hos eldre som har betydning for langtidsoverlevelsen og mulighetene for å bo i eget hjem. I alt 171 eldre pasienter (gjennomsnittsalder 78,4 år) overflyttet fra akuttavdeling til geriatrisk avdeling for rehabilitering etter hjerneslag ble inkludert i studien og fulgt i til sammen ett år. Det primære endepunktet for effektvurdering var pasientens bosted (hjem/sykehjem) etter ett år, mens dødelighet og sosial funksjon var sekundære endepunkter.

Et hovedresultat er at alder, inkontinens for urin i akuttfasen av slaget, og til en viss grad den kognitive funksjon, er viktige prediktorer for overlevelsen og om pasienten er hjemmeboende eller i institusjon ett år etter hjerneslaget. Praktisk funksjonsnivå, evaluert ved hjelp av Barthels ADL-indeks i akuttfasen, var eneste prediktor for grad av sosial funksjon på lang sikt.

Slag rammer ikke bare pasienten selv, men også den nærmeste familien. Hvordan pasienten mestrer det å bo hjemme etter et slag, vil kunne være avhengig også av situasjonen for nære pårørende. Del to av avhandlingen omhandler derfor den psykososiale belastningen som mange pårørende til eldre slagpasienter opplever. Denne blir også sett i sammenheng med den belastning som ektefeller til eldre pasienter med andre typer degenerative hjernelidelser opplever. Av de 171 pasientene inkludert i avhandlingens første del, ble 68 hjemmeboende med en nær pårørende identifisert. Psykososial belastning hos pårørende ble målt ved hjelp av ni spørsmål utvalgt på grunnlag av en faktoranalyse av Pårørende Stress Skala. Den samme skalaen ble benyttet i sammenlikningen av belastningen på ektefeller til pasienter med slag (36 par), mild demens (92 par) og Parkinsons sykdom (58 par). Disse resultatene viser at mange aspekter av livet blir affisert, både for pårørende til slagpasienter og for pårørende til pasienter med demens og Parkinsons sykdom. I dette materialet viste det seg at graden og typen pårørende-

belastning er nokså lik for disse tre diagnostiske gruppene. For pasienter med slag og Parkinsons sykdom var redusert kognitiv funksjon den viktigste prediktor for senere økt pårørendebelastning hos ektefellene. For demenspasientene ble det funnet større byrde hos kvinnelige ektefeller.

Språk og språkfunksjon vil ofte være en viktig forutsetning for sosial funksjon og evnen til å klare seg i eget hjem. Studiens siste del omhandler en evaluering av hvorvidt språkspørsmålet (afasi-itemet) i Scandinavian Stroke Scale (SSS) diskriminerer mellom afasi og normal språkfunksjon hos slagpasienter i akuttfasen. Denne valideringsstudien viste at annenhver slagpasient med positiv test feilaktig ble klassifisert som afatisk ved bruk av språkdelen i SSS. For å kunne identifisere pasienter med afasi i akuttfasen av hjerneslag ble et norskspråklig screeninginstrument utviklet og validert, Ullevål Afasi Screening (UAS). Denne screeningen tar kun 5–15 minutter å gjennomføre, kan utføres av sykepleiere og viste seg å være et valid instrument for å identifisere afasi i akuttfasen av hjerneslag.

Avhandlingens tittel

Cerebral stroke in the elderly – patient outcome and caregiver burden

Utgår fra

Geriatrisk avdeling
Ullevål universitetssykehus
og
Instituttgruppe for Oslo kommunale sykehus

Disputas 1.3. 2003

Universitetet i Oslo

Bente Thommessen

Nevrologisk avdeling
Akershus universitetssykehus
1474 Nordbyhagen



Palliativ behandling

Palliativ (lindrende) behandling har som mål å bedre pasientenes livskvalitet og opprettholde funksjon så lenge som mulig. Slike tjenester er etablert i en rekke land, men effekten har vært mangelfullt dokumentert og kliniske studier har vært forbundet med metodologiske problemer, både når det gjelder pasientinkludering og design, inklusive valg av effektmål. Avhandlingen er basert på en studie gjennomført ved Seksjon lindrende behandling, Kreftavdelingen, St. Olavs Hos-

pital i perioden 1995–99. Helsedistrikter ble randomisert til intervensjon eller kontroll (clusterrandomisering). Kreftpasienter med uheldelig sykdom og kort forventet levetid fra intervensjonsdistrikt fikk oppfølging og behandling ved Seksjon for lindrende behandling i samarbeid med primærhelsetjenesten. Tilsvarende pasienter fra kontroll-distriktene ble fulgt opp på tradisjonelt vis uten medvirkning fra seksjonen. 434 pasienter deltok. Den palliative intervensjonen gav langt flere pasienter mulighet til å dø hjemme (25 % mot 15 %). Liggetiden i sykehus ble derimot ikke signifikant redusert. En forklaring er at styrking av hjemmetjenestene (kompetanse og personell) er nødvendig for å oppnå en større endring mot mer hjemmeomsorg. Bruken av sykehjem var betydelig redusert (dødsfall 9 % mot 21 %, gjennomsnittlig prosentvis liggetid 7 % mot 15 %), samtidig som vi kunne vise at høy alder, det å være uten ektefelle/samboer og å ha betydelig funksjonssvikt var assosiert med død i sykehjem. Motsatt var lavere alder og det å være gift/samboende assosiert med død i eget hjem. Den reduserte bruken av sykehjem i intervensjonsgruppen skyldtes sannsynligvis at eldre pleietrengende ble tatt hånd om ved Seksjon for lindrende behandling sengepost i stedet for i sykehjem. Resultatene indikerer at økt oppmerksomhet på sykehjemmene er nødvendig, både for å unngå at sykehusbaserte palliative senger fungerer som erstatning for sykehjem, og fordi eldre pleietrengende kreftpasienter har spesielt mange plager som dagens sykehjem er lite rustet for å møte.

Vi målte helserelatert livskvalitet i de to gruppene (EORTC QLQ-C30 og Impact of Event Scale), men fant ingen forskjeller. Flere forklaringer kan tenkes, deriblant metodologiske, bl.a. gikk svarprosenten betydelig ned når døden nærmet seg. Studien gav dermed lite informasjon om en ev. effekt den siste levetiden. En annen mulighet er at intervensjonsprogrammet ikke fungerte tilfredsstillende fordi ingen av de impliserte var godt kjent med det nye rutinene og få hadde formell kompetanse i palliativ medisin.

I avhandlingen inngår en metodisk beskrivelse av studiegjennomføring med vekt på pasientidentifisering og inklusjon (vellykket med få pasienter som avslo deltakelse), frafall pga. sykdomsforverring og død, og etterlevelse (compliance) ved bruk av livskvalitetsskjema i aktuelle pasientgruppe. Basisdata er analysert i en egen studie der risikoen for seleksjonsskjevhet ved bruk av cluster-randomisering påpekes. I tillegg er det gjort en analyse av betydningen av sosiodemografiske og medisinske faktorer for pasientenes egenrapporterte livskvalitet. Data fra studieinkludering ble brukt til dette formålet. Vi fant at sosiodemografiske variabler som kjønn og alder synes å bety mindre i denne pasientgruppen enn i normalmaterialer. Funksjonsnivå (performance status) og tid fra livskvalitetsskåring til død var derimot avgjørende

faktorer som alltid bør rapporteres/vurderes når slike data sammenliknes hos kreftpasienter med avansert sykdom.

Avhandlingens tittel

The impact of comprehensive palliative care. Results from a cluster randomised trial

Utgår fra

Institutt for kreftforskning og molekylær medisin og Seksjon lindrende behandling
Kreftavdelingen
St. Olavs Hospital

Disputas 14.5. 2003

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Marit Slaaen Jordhøy

Enhet for kreft og lindrende behandling
Nordlandssykehuset
8092 Bodø



Sårinfeksjoner ved hjerteoperasjon

Sårinfeksjoner representerer et betydelig problem i hjertekirurgien. Det har til nå vært vanskelig å gjennomføre studier som kan avdekke insidensen av postoperative sårinfeksjoner. Pasientmaterialene er ofte forskjellige, det dreier seg om forskjellig alvorlighetsgrad og forskjellige risikofaktorer. Det kan være vanskelig å definere dype og overflatiske infeksjoner.

I perioden oktober 1999 – juli 2001 ble det ved Thoraxkirurgisk avdeling, Rikshospitalet utført en prospektiv randomisert studie av 600 elektive og akutte pasienter som gjennomgikk hjertekirurgi med sternotomi og hjerte-lunge-maskin.

Med ca. 10 % infeksjon på brystet og ca. 20 % på leggen, er det flere infeksjoner enn tidligere antatt. Suturlukningsteknikken er av stor betydning for infeksjonsrate og kosmetisk resultat. Infeksjonsetiologien i hjertekirurgien er multifaktoriell, og det er en rekke risikofaktorer. Det ble utført logistisk multivariat analyse for å korrigere for mulige andre risikofaktorer da suturlukningsteknikk ble vurdert som risikofaktor.

Lukning med transkutan sutur gav minst infeksjoner. Standardteknikken overalt de siste tiår har av kosmetiske hensyn vært intrakutan. Denne teknikken gav imidlertid flere infeksjoner og et dårligere kosmetisk resultat enn transkutan lukning. En ny glide-låslukning, der man limer sårkantene inntil hverandre, gav de fineste arrene.

Arbeidet viser også hvordan operasjoner med hjerte-lunge-maskin aktiverer immunapparatet. Selve operasjonen utløser cytokin- og kjemokinfriking, og aktiverer komplement med like store utslag som ved en alvorlig sepsis. I motsetning til infeksjon dominerte det antiinflammatoriske cytokinet IL-10 cytokinreaksjonen under operasjonen, og nådde maksimal konsentrasjon like etter operasjonen. Komplementfaktorene og

de proinflammatoriske cytokinene hadde en mer moderat økning under operasjonene, og nådde toppkonsentrasjon senere. Den antiinflammatoriske responsen kan spille en viktig rolle under og etter inngrepet.

Hos pasienter med mediastinititt var det også et karakteristisk samspill mellom de ulike signalsubstansene. Det foregår en systemisk komplementaktivering og cytokin- og kjemokinfriking som kan ha betydning for patogenesen ved mediastinititt. Konsentrasjonen av det terminale SC5b-9 komplementkompleks (TCC) var betydelig høyere hos mediastinitittpasienter enn i kontrollgruppen, og ser ut til å være en spesiell interessant parameter for å skille mediastinitittpasienter fra pasienter uten infeksjon.

Dette arbeidet har medført en viss endring i rutinene for sårlukning ved vår avdeling.

Avhandlingens tittel

Wound infection in open heart surgery. A clinical trial

Utgår fra

Thoraxkirurgisk avdeling Rikshospitalet

Disputas 28.3. 2003

Universitetet i Oslo

Ivar Risnes

Thoraxkirurgisk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo



Fettsyrer og hjerte- og karsykdommer

Fraksjonen av ikke-esterifiserte fettsyrer (NEFA) i serum er kjent som risikomarkør for hjerte- og karsykdommer, men betydningen av denne fraksjonens sammensetning er lite kjent. Hensikten med avhandlingen var å studere eventuell sammenheng mellom fettsyresammensetningen i serum-NEFA og risiko for hjerte- og karsykdom, samt korrelasjon mellom fettsyrene i serum-NEFA, fettvev og kosthold. Fettsyrene i serum-NEFA etter faste ble analysert ved hjelp av gasskromatografi i en pasient-kontrollstudie samt i en intervensjonsstudie.

I den første undersøkelsen med 107 hjerteinfarktspasienter og 112 kontrollpersoner var en høy prosentvis andel av de meget lange omega-3-fettsyrene dokosaheksaensyre (DHA) og eikosaheksaensyre (EPA) i serum-NEFA assosiert med lav risiko for hjerteinfarkt. I en multivariat analyse var risiko (oddsratio) for hjerteinfarkt ca. en femdel hos gruppen i den høyeste kvartil av lange omega-3-fettsyrer i serum-NEFA sammenliknet med gruppen i den laveste kvartil. Det var sterke korrelasjoner for flere enkeltfettsyrer mellom serum-NEFA, fettvev og kosthold, spesielt for flerumettede fettsyrer. Mengden flerumettede fettsyrer, men også palmitin- og stearinsyre var rikeligere i serum-NEFA enn i fettvev. Dette tyder på at disse fettsyrene i første rekke blir mobilisert fra fettvev. I en intervensjonsstudie var den prosentvise