

Doktoravhandlinger



Osteoporose ved inflammatorisk tarmsykdom

Osteoporose er en alvorlig komplikasjon ved inflammatorisk tarmsykdom (ulcerøs kolitt og Crohns sykdom). Årsaken er trolig betinget av flere faktorer, inkludert behandling med kortikosteroider, forstyrrelser i kalkstoffskiftet som følge av malabsorpsjon og vitamin D-mangel, redusert ernæringsstilstand, røykevaner og den inflammatoriske prosess i tarmen med frigjøring av cytokiner som innvirker direkte på skjelettet.

Måling av beinmasse eller beinmineraltetthet (BMD) har en helt sentral plass i diagnostiseringen av osteoporose. I dag er flere metoder tilgjengelige, men røntgenbasert absorpsjonsmetri (dual energy X-ray absorptiometry, forkortet til DXA) er den mest anvendte og anses som standardmetoden. Det er en veldokumentert sammenheng mellom lav beinmineraltetthet påvist med DXA og forekomst av brudd. Kvantitativ ultralydundersøkelse (QUS) er en ny metode til å estimere beinmasse. I tillegg til beinmineraltetthet gir QUS mulig informasjon om beinkvaliteten. Osteokalsin, alkaliske fosfataser og pyridinolin er markører for osteoblast- og osteoklastaktiviteten og kan anvendes til å studere remoduleringsprosessen i beinvevet.

Dette arbeidet omhandler en populasjonsbasert tverrsnittundersøkelse av pasienter med inflammatorisk tarmsykdom hvor forekomsten av osteoporose i denne pasientgruppen er kartlagt. Beinmineraltetthet målt med både DXA og QUS var lavere hos pasienter med Crohns sykdom sammenliknet med pasienter med ulcerøs kolitt. Men det var ingen forskjell mellom pasienter med ulcerøs kolitt og friske kontrollpersoner. Hos pasientene med Crohns sykdom var lav beinmineraltetthet assosiert med bruk av kortikosteroider. Videre ble det påvist at dårlig vitamin D-status og sekundær hyperparatyreoidisme ofte forekommer hos tynntarmsreseverte pasienter med Crohns sykdom og at disse pasientene har spesielt lav beinmineraltetthet. Både hos pasienter med Crohns sykdom og hos dem med ulcerøs kolitt var ernæringsstilstanden vurdert ved kroppsmasseindeks, en signifikant prediktor for beinmineraltetthet. I tillegg ble kroppssammensetningen evaluert med DXA og forstyrrelser med lav bein- og muskelmasse, men normal fettmasse ble funnet hos pasienter med Crohns sykdom. Den kliniske betyd-

ningen av disse funnene bør studeres nærmere. Røyking og bruk av kortikosteroider var faktorer som hadde innvirkning på kroppssammensetningen.

Etter den initiale undersøkelsen ble pasientene prospektivt fulgt opp med nye DXA-målinger. Kun ubetydelige endringer i gjennomsnittsverdien i beinmineraltetthet ble observert i begge pasientgrupper gjennom en toårsperiode. Men bak disse gjennomsnittsverdiene skjulte det seg både betydelig økning og betydelig reduksjon i beinmineraltetthet hos enkelte pasienter. Behandling med kortikosteroider og sykdomsaktivitet i tarmsykdommen synes å være de viktigste faktorene for beintap, spesielt hos pasienter med Crohns sykdom. Markører for beinomsetningen hadde ingen verdi når det gjaldt å forutsi beintap hos disse pasientene.

Det er viktig at leger som behandler pasienter med inflammatoriske tarmsykdommer, er oppmerksom på de forhold som denne avhandlingen avdekker. Kunnskapen om årsakssammenheng og risikofaktorer for utvikling av beinskjørhet hos denne pasientgruppen, gir langt på vei et grunnlag for konkrete anbefalinger og terapeutiske muligheter.

Avhandlingens tittel

Bone metabolism and body composition in patients with inflammatory bowel disease. A population-based study

Utgår fra

Medisinsk avdeling, Aker universitetssykehus

Disputas 30.1. 2004

Universitetet i Oslo

Jørgen Jahnsen

jorgen.jahnsen@ioks.uio.no
Gastroenterologisk seksjon
Medisinsk klinikk
Aker universitetssykehus
0514 Oslo



Kardiovaskulære risikofaktorer og n-3-PUFA

Det foreligger komplekse interaksjoner mellom trombose, fibrinolyse, aterosklerose, endotel funksjon og inflammasjon i åreveggen ved akutt og kronisk koronarsykdom. Marine flerumettede fettsyrer (n-3-PUFA), spesielt EPA og DHA, har vist antiaterogene, antitrombotiske og antiinflammatoriske egenskaper.

Avhandlingen søker å belyse effekter av intervensjon med høydoserte, konsentrerte, marine flerumettede fettsyrer sammenliknet med maisolje på: etablerte kardiovaskulære risikofaktorer hos individer med kombinert hyperlipidemi og på markører for inflammasjon, koagulasjon og endotel funksjon samt lipidperoksidering hos pasienter etter et hjerteinfarkt.

I tillegg studeres effekten av seponering av n-3-PUFA på kliniske hendelser og biokjemiske markører. Risikomarkørenes evne til prediksjon av et nytt akutt koronart syndrom (ACS) hos hjerteinfarktpasientene er også blitt evaluert.

Triglyseridnivået ble signifikant redusert etter 12 ukers intervensjon med høydoserte n-3-PUFA (n = 29) versus maisolje (n = 29) hos individer med kombinert hyperlipidemi. I n-3-PUFA-gruppen ble det observert en signifikant økning av HDL-kolesterolnivået og en reduksjon av blodtrykket. Insulin-, proinsulin-, og glukoseverdiene samt insulin-glukose-ratio ble ikke påvirket av intervensjonen. Nivået av totalt plasma-homocystein (t-pHcy) forble uendret under korttidsbehandlingen med n-3-PUFA. Hemostasemarkørene fibrinogen, koagulasjonsfaktor VII og hemmeren av det ytre koagulasjonssystemet (tissue factor pathway inhibitor) endret seg heller ikke. I tråd med tidligere funn økte nivået av inhibatoren av vevs-plasminogenaktivator (PAI) i n-3-gruppen.

Etter 12 måneders intervensjon hos infarktpasientene (n = 300) ble t-pHcy-nivået signifikant redusert i n-3-gruppen (n = 118) sammenliknet med maisoljegruppen (n = 123). Effekten var begrenset til pasienter < 65 år. Redusert nyrefunksjon hos eldre kan ha bidratt til å maskere en mulig respons i denne aldersgruppen. Vitamin B₁₂ og folater forble uendret under intervensjonen. Endotelmarkørene sE-selectin og sICAM-1 samt μCRP, som uttrykk for global inflammasjon, lot seg ikke påvirke. Parallelt økte tiobarbitursyre-malondialdehyd-komplekset (TBA-MDA) i n-3-gruppen (n = 125) sammenliknet med maisolje-gruppen (n = 130), hvilket taler for økt lipidperoksidering som følge av intervensjon med n-3-PUFA. Langtidsbehandling med n-3-PUFA sammenliknet med maisolje hos infarktpasienter påvirket ikke markører for det eksterne koagulasjonssystemet, kontaktfasesystemet eller «end-stage»-koagulasjon, uttrykt som sirkulerende vevsfaktor (TF), aktivert factor XII (FXIIa) og fibrinmonomer (FM). Seponeringsstudien viste ingen forskjeller mellom gruppene mht. kardial død eller nytt akutt koronarsyndrom.

FXIIa ble identifisert som en prediktor for nytt akutt koronarsyndrom. Residiv av akutt koronarsyndrom i løpet av en 18 måneders median observasjonsperiode (n = 62) forekom hos 32,0 % versus 16,9 % av pasientene med FXIIa henholdsvis over og under 75 %-percentilen. Tiden frem til hendelsen var kortere hos pasienter med et høyere nivå av FXIIa.

Fremtidige studier med en inert kontrollsubstans bør sette søkelyset på en optimal dosering av n-3-PUFA.

Avhandlingens tittel

Risk evaluation in atherothrombotic populations receiving a high dose of n-3 fatty acids, with special reference to homocysteine, tissue factor, activated factor XII and peroxidation

Utgår fra

Institutt for Indremedisin

Disputas 1.4. 2004

Universitetet i Bergen

Heidi Grundt

heidi@madlalia.no

Medisinsk klinikk

Helse Stavanger HF – Sykehuset

4068 Stavanger



Koordinering av nervevekst og organ danning

I løpet av fosterlivet er danningen av organer avhengig av et nøye samspill mellom ulike celler og vevstyper i fosteret. Tenner under utvikling har vist seg å være gode modeller for å beskrive de ulike signalveiene som cellene benytter for å kommunisere seg imellom under denne utviklingen, og flere av genene som er ansvarlig for dette spillet er identifisert. På samme måte er utviklingen av nervesystemet nøye regulert. Flere gener som er ansvarlig for at nervefibrene «finner veien», på rett sted og til riktig tid, har nylig blitt oppdaget, men mekanismene bak nervevekst til tennene har i stor grad vært ukjente.

Tannorganer hos mus er benyttet for å studere spillet mellom organ danning og nervevekst til organene i fosterlivet. Flere gener med kjente nevroregulatoriske funksjoner ble undersøkt, og ved hjelp av bl.a. in situ-hybridisering og studier av transgene heterozygote lac-Z knockinmus ble det kartlagt hvor og når disse ev. var aktive i tannorganene. Ut fra dette og studier av knockoutmus ble genet Semaphorin3A identifisert som en viktig regulator av nervevekst til tennene. I mus som mangler dette genet mottar ikke nervecellene tilstrekkelig informasjon om hvor de skal/ikke skal, og vokser dermed ukoordinert. Flere gener med kjente nevroregulatoriske funksjoner viste seg imidlertid å være aktive også på steder som ikke kunne forbindes med nervevekst. Et av disse genene, Slit1, viser seg utelukkende å være aktivt i ulike signaller som regulerer vekst og

form på de voksende tennene. Aktiviteten til dette genet identifiserte også et nytt mulig signaller i tannen etter fødselen. Dette åpner for at ulike molekylfamilier kan ha både nevroregulatoriske og morfogenetiske roller, og således koordinere innervasjon og vekst av samme organ.

Avhandlingen identifiserer også faktorer som regulerer Semaphorin3A under tannutviklingen, og indikerer at et koordinert samspill mellom ulike vevstyper, såkalte epitelial-mesenkymale interaksjoner, er nødvendig både for organ- og nerveutvikling.

Avhandlingens tittel

Axon guidance molecules in tooth morphogenesis and innervation

Utgår fra

Institutt for anatomi og cellebiologi

Disputas (dr.philos.) 14.11. 2003

Universitetet i Bergen

Sigbjørn Løes

sigbjorn.loes@iac.uib.no

Odontologisk fakultetsadministrasjon

Årstadveien 17

5009 Bergen



Endoskopisk screening for kolorektalcancer

Kolorektalcancer er den hyppigste kreftformen i Norge, og forekomsten er økende. De aller fleste tilfeller utvikler seg via benigne polypper (adenomer), over en lang tidsperiode (ca. ti år). For å finne ut om bruk av endoskopi med fjerning av adenomer kan føre til reduksjon i forekomsten, ble det initiert en stor norsk studie, den såkalte NORCCAP-undersøkelsen (NORwegian Colorectal Cancer Prevention).

NORCCAP er en randomisert undersøkelse, hvor 21 000 kvinner og menn fra Telemark og Oslo i alderen 50–64 år (tilfeldig trukket fra folkeregisteret) ble invitert til screening for kolorektalcancer ved hjelp av sigmoidoskopi. Deltakere som fikk påvist adenomer ved denne undersøkelsen, ble tilbudt full koloskopi med fjerning av polypper innen 4–6 uker. Avhandlingen omhandler gjennomføringen av NORCCAP-screeningsperioden, samt spesielle problemstillinger innen forebygging av kolorektalcancer ved hjelp av endoskopi.

Screeningen i NORCCAP ble gjennomført over tre år (1999–2001). Fremmøtet var høyt (65%), og over 12 000 undersøkelser ble gjennomført. Fremmøtet var noe lavere i Oslo (60%), sammenliknet med Telemark (70%).

Det er kjent at 30–50 % av pasientene klager over varierende grad av smerter og ubehag i abdomen i forbindelse med undersøkelsen, ofte forårsaket av luft som må blåses inn i tykktarmen for optimal oversikt under prosedyren. Det ble testet en metode for

å minske smerter og ubehag i forbindelse med endoskopisk screening ved hjelp av insufflert av karbondioksid (CO₂) istedenfor luft under endoskopien. To randomiserte studier ble gjennomført, og det ble vist at insufflert av CO₂ fører til signifikant mindre smerter, sammenliknet med den tradisjonelle metoden (insufflert av luft). Dette kan føre til økt aksept for endoskopisk screening i befolkningen, og dermed høyere fremmøte.

I en annen randomisert studie ble det vist at bruken av et nytt engangsendoskop gjør det mulig å gjennomføre desentralisert screening utenfor tettbygde strøk ved hjelp av mobile endoskopienheter. Dette har ikke vært mulig med det utstyret som brukes i dag, først og fremst pga. lite mobile vaskemaskiner. Muligheten for desentralisert screening kan være til hjelp når det gjelder eventuell fremtidig innføring av landsomfattende screening for kolorektalcancer i Norge.

Til slutt ble det foretatt en studie av kvaliteten på endoskopier utført av de forskjellige endoskopier i NORCCAP. Det var til dels store forskjeller endoskopier imellom i funn av patologiske forandringer. Dette indikerer at det er behov for kontinuerlig kvalitetskontroll og programmer for kvalitetsutvikling innen screening for kolorektalcancer.

Avhandlingens tittel

Colorectal cancer screening by flexible sigmoidoscopy. Aspects of quality control and quality improvement based on experience from the NORCCAP (NORwegian Colorectal Cancer Prevention) trial

Utgår fra

Kreftregisteret

og

Sykehuset Telemark, Skien

Disputas 14.1. 2004

Universitetet i Oslo

Michael Bretthauer

bretthauer@rikshospitalet.no

Medisinsk avdeling

Rikshospitalet

0027 Oslo



Stafylokokkinfeksjoner

Vellykket behandling av stafylokokkinfeksjoner er avhengig av hurtig og korrekt identifikasjon samt påvisning av følsomhet for antimikrobielle midler. Utvikling av genotypiske metoder for påvisning av spesielle gener og for epidemiologisk typing har i stor grad kunnet tilfredsstillende økende krav til hurtig og korrekt påvisning av bakterienes egenskaper.

I to av arbeidene er nye metoder (agglutinasjon) for diagnostikk av Staphylococcus aureus sammenliknet med koagulase og ulike metoder for deteksjon av TNase inkludert