

Doktoravhandlinger



Icterus hos kirurgiske traumepasienter

Multitraumatiserte pasienter som har vært utsatt for skader med store blødninger, utvikler ofte icterus. Avhandlingen omhandler årsakene til dette hos traumepasienter, den prognostiske betydningen av det å utvikle icterus etter et traume og hvilke basale sykdomsmekanismer som er av betydning for slik utvikling hos denne pasientgruppen. I en klinisk studie fra Ullevål universitetssykehus ble multitraumepasienter som utviklet alvorlig icterus (serum-bilirubin > 100 µmol/l) undersøkt. Pasientene hadde fått massivt med blodtransfusjoner. Årsakene til icterus var økt produksjon av bilirubin fra nedbrytning av transfundert blod og nedsatt evne i leveren for utskilling av galle (intrahepatisk kolestase) forårsaket av sepsis, sirkulatorisk sjokk/hypotensjon og bilirubinoverbelastning. Studien viste at utvikling av alvorlig icterus i seg selv ikke er et uttrykk for en dårlig prognose da to tredeler av pasientene etter 10–12 dager fikk en gradvis normalisering av sine bilirubinverdier og overlevde. Imidlertid hadde en tredel av pasientene en stadig forverring av sin icterus fra dag 10–12 etter skaden og døde under et bilde av multiorgansvikt og svært uttalt icterus. Denne høyrisikogruppen av ikteriske traumepasienter hadde signifikant høyere alder og skadegrad enn de som overlevde. Med utgangspunkt i en litteraturgjennomgang og studien fra Ullevål universitetssykehus er det i avhandlingen klargjort hvordan kirurgiske pasienter med icterus etter ulykker og skader bør utredes og behandles.

Hoveddelen av avhandlingen består av dyreeksperimentelle studier som viser effekten av bilirubinoverbelastning på hepatocellulær ultrastruktur og gallesekretorisk funksjon. Studiene bestod i analyse av gallens sammensetning og cytotoxiske egenskaper, elektronmikroskopiske undersøkelser av hepatocytens ultrastruktur og molekylærbiologiske undersøkelser av hepatocellulære transportproteiner som er sentrale for utskilling av galle. En studie viste at infusjon av bilirubin og andre organiske anioner kraftig reduserer fosfolipidutskillingen til galle gjennom hemming av transportproteinet for fosfolipider til galle (MDR3: fosfatidylkolin flippase).

Avhandlingen viser at ukonjugert bilirubin øker gallens cytotoxicitet, akkumuleres i og skader hepatocytens kanalikulærmembran. Dette fører til hemming av transportproteinet

for gallesyrer til galle (Bsep: bile salt export pump), som ligger innbakt i en skadet membran, og resulterer i intrahepatisk kolestase. Denne modellen kan forklare utviklingen av intrahepatisk kolestase hos kirurgiske pasienter som får store mengder blodtransfusjoner og dermed har en stor endogen bilirubinproduksjon fra nedbrytning av transfundert blod og udrenerte hematomer. Avhandlingen peker på forhold som kan beskytte pasientene mot denne type skade.

Avhandlingens tittel

Features of bile formation and hepatocellular ultrastructure during hyperbilirubinemia

Utgår fra

Institutt for eksperimentell medisinsk forskning
Ullevål universitetssykehus

Disputas 23.2. 2004

Universitetet i Oslo

Knut Jørgen Labori

k.j.labori@ioks.uio.no
Gastrokirurgisk avdeling
Kirurgisk divisjon
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo



Nerveceller som innerverer skjelettmuskulatur

Nervesystemet har en bemerkelsesverdig evne til å tilpasse sin funksjon til nye krav. Lite er kjent om hva som skjer i nerveceller og synapser når de blir brukt til nye oppgaver over lengre tid. Nerveceller i ryggmargen som sender fibrer til musklene og får dem til å trekke seg sammen (spinale motonevroner) gir nå muligheter for å studere slike spørsmål. Det er gjort store fremskritt i kartleggingen av gener som får uddifferensierte nerveceller til å utvikle seg til motonevroner, og av gener som får tidlige motonevroner til å spesialisere seg i ulike retninger i fosterlivet. Mye er også kjent om hvordan forskjellig impulstrafikk i voksne motonevroner regulerer gener i muskelfibrene, og dermed musklens egenskaper. Forklaringer på hvorfor lammelse eller inaktivitet fører til tynne og svake muskler, mens ulike treningsformer fører til ulik grad av hurtighet, kraft eller utholdenhet, begynner å bli tilgjengelige på molekylært nivå. Foreløpig finnes det imidlertid lite informasjon om hvilke tilpasninger som skjer i motonevronene i slike situasjoner.

Avhandlingens hovedfunn er at motoriske nerveterminaler hos rotte viser betydelige tilpasninger i evnen til å opprettholde transmitterfrigjøring under ulike former for aktivitet. Det vil si at funksjonelt viktige karaktertrekk hos voksne motonevroner blir kontrollert av cellenes fremherskende aktivitetsmønstre over tidsom fra uker til måneder, slik det tidligere er vist for muskelfibrenes kontraktile egenskaper. Subcellulære mekanismer blir også belyst. Andre delarbeider gir nye bidrag til studier av genregulering i undergrupper av voksne motonevroner, og av selektiv genoverføring til disse hos rotte. Somatisk genterapi betyr å overføre rekombinant DNA til en gruppe celler (somatiske celler, men ikke kjønnceller) for at de skal produsere et nytt protein av terapeutisk eller eksperimentell verdi. For kliniske anvendelser befinner slike metoder seg ennå på et tidlig stadium. En hovedutfordring er å levere DNA til bestemte celler på en effektiv og selektiv måte for å unngå spredning i kroppen og uønskede bivirkninger. Nervesystemet inneholder et stort antall celletyper som ligger blandet og er vanskelig tilgjengelige. Somatisk genterapi for sykdommer i nervesystemet blir derfor regnet som en spesielt stor utfordring.

Avhandlingen vil kunne få betydning for videre grunnforskning og klinisk forskning vedrørende danning og vedlikehold av differensierte nerve- og muskelceller. Den vil også kunne bidra til utvikling av nye dyremodeller for å studere sykdommer i nerve-muskel-systemet og deres behandling, rehabilitering etter sykdom eller skade, og for forskning innenfor idrettsmedisin.

Avhandlingens tittel

Studies of plasticity in the neuromuscular system: new approaches

Utgår fra

Avdeling for fysiologi
Instituttgruppe for medisinske basalfag

Disputas 5.3. 2004

Universitetet i Oslo

Vladimir N. Martinov

v.n.martinov@basalmed.uio.no
Avdeling for fysiologi
Instituttgruppe for medisinske basalfag
Postboks 1103 Blindern
Universitetet i Oslo
0317 Oslo