

Studiens hovedfunn viste at pasienter med stabil koronarsykdom hadde forhøyede nivåer av flere cytokiner (TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-1, IL-1-reseptorantagonist (IL-1Ra) og IL-7), kjemokiner (IL-8, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ ) og kjemokinreseptorer (CCR1, CCR2, CCR4, CCR5) sammenliknet med friske kontrollpersoner, vist på gennivå i PBMC og/eller på proteinnivå i plasma/serum. Pasienter med ustabil angina pectoris hadde spesielt høye nivåer av inflammatoriske cytokiner (TNF- $\alpha$ , IL-1 og IL-7) uten en tilsvarende økning av mengden antiinflammatoriske cytokiner (IL-10 og IL-1Ra). I celleforsøk hemmet IL-10 produksjon av TNF- $\alpha$ , IL-8, vevsfaktor og matriksdegraderende enzymer i PBMC fra pasienter med ustabil angina, og økte fettakkumulering i en human makrofagcellelinje ved å hemme apoptose av disse cellene. IL-7 og IL-1 $\beta$  på sin side økte produksjonen av henholdsvis kjemokiner og cytokiner i TNF superfamilien i PBMC fra koronar-pasienter. Behandling med statiner i seks måneder nedregulerte mRNA-nivåer av IL-1, IL-1Ra, kjemokinene IL-8, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  og kjemokinreseptorene CCR1 og CCR2 i PBMC fra pasienter med stabil koronarsykdom.

Inflammatoriske cytokiner som TNF- $\alpha$  og IL-1 kan fremme aterosogenese og plakkestabilisering, mens antiinflammatoriske cytokiner har beskyttende effekter. Den inflammatoriske versus antiinflammatoriske overvekt som ble funnet hos pasienter med ustabil angina, kan være med på å forsterke en ustabil koronarsituasjon. IL-10 hemmet flere plakkestabiliserende prosesser, og dette cytokinet kan ha terapeutisk potensial ved ustabil koronarsyndrom. Et økt uttrykk av kjemokiner og kjemokinreseptorer, kan bidra til rekruttering av leukocytter og forsterke en inflammatorisk respons i plakken. Det at IL-7, som kan frigjøres fra aktiverte blodplater, stimulerer til kjemokinproduksjon, understøtter at blodplater kan bidra til økt inflammasjon hos koronar-pasienter. Statinenes antiinflammatoriske egenskaper kan bidra til den gunstige kliniske effekten av disse medikamentene hos koronar-pasienter.

#### Avhandlingens tittel

Inflammatory mechanisms in coronary artery disease. The role of cytokines and chemokines. Clinical and experimental studies

#### Utgår fra

Institutt for indremedisinsk forskning  
Hjertemedisinsk avdeling  
Seksjon for klinisk immunologi  
og infeksjonssykdommer  
Instituttgruppe for klinisk medisin  
Rikshospitalet

#### Disputas 14.5. 2004

Universitetet i Oslo

#### Torgun Wæhre

torgunw@broadpark.no  
Medisinsk avdeling  
Akershus universitetssykehus  
1474 Nordbyhagen



## Legemiddelbehandling i sykehjem

Avhandlingen er basert på fire publikasjoner fra en sykehjemsundersøkelse i Bergensområdet, «the BERgen District NURSING home (BEDNURS) study», som belyser ulike kvalitetsaspekter ved legemiddelbehandling i sykehjem.

Eldre pasienter er spesielt utsatt for bivirkninger av legemiddelbehandling, samtidig som de ofte bruker mange medikamenter for sine sykdommer og plager. Tidligere forskning tyder på at problemer knyttet til medikamentbruk hos eldre er utbredt, men det har vært gjennomført få epidemiologiske studier av forekomsten i norske sykehjem. Avhandlingen er basert på en tverrsnittsundersøkelse av legemiddelbruk i 23 sykehjem og på en eksperimentell studie.

Potensielt uheldig legemiddelbruk ble avdekket hos 76 % av pasientene. Bruken av psykofarmaka, og spesielt antipsykotiske midler, ble hyppigst vurdert som problematisk. Halvparten av identifiserte potensielle legemiddelproblemer var relatert til sikkerhet (risiko for bivirkninger og interaksjoner), 25 % til effektivitet (uhensiktsmessig legemiddel i forhold til sykdom/symptom) og 28 % til indikasjon (underbehandling og unødvendig behandling).

Legemiddelbehandling for hjertesvikt gitt til 469 pasienter ble sammenliknet med kliniske retningslinjer. Monoterapi med diuretika var den vanligste behandlingen, forskrevet til 64 % av pasientene. Det var underforbruk av anbefalt behandling med angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere (kun brukt hos 23 %) og betablokkere (kun brukt hos 4 %). Halvparten av pasientene behandlet med ACE-hemmer fikk for lav dose. Hver fjerde pasient med hjertesvikt brukte potensielt uheldige kombinasjoner av legemidler.

59 % av pasientene ble behandlet med psykofarmaka daglig > 3 md. 31 % brukte antidepressiver, 23 % antipsykotika, 15 % anxiolytika og 14 % hypnotika. Halvparten brukte flere ulike psykofarmaka daglig. Uhensiktsmessig langtidsbehandling med antipsykotika for uro og andre atferdssymptomer hos demente var svært utbredt. Den store variasjonen i psykofarmakabruk mellom sykehjemmene var uavhengig av institusjonenes størrelse og bemanning, med unntak av antidepressive legemidler som var positivt korrelert med relativt bedre legedekning.

I en randomisert placebokontrollert studie ble effekten av å seponere langtidsbehandling med antipsykotiske legemidler for ikke-psykotiske symptomer undersøkt hos 30 demente pasienter. Pasienter i intervensjonsgruppen (n = 15) fikk erstattet antipsykotika med placebo, mens kontrollgruppen fortsatte med uendret behandling med antipsykotika i fire uker. Endring i atferd ble vurdert ved hjelp av Neuropsychiatric Inventory Ques-

tionnaire (NPI-Q), basert på intervju med pasientenes primærkontakt på sykehjemmet. Søvn/våkenhet og generell fysisk aktivitet ble registrert kontinuerlig ved hjelp av et lite måleinstrument, aktigraf, som pasientene hadde festet til håndleddet som et armbåndsur. 11 av 15 pasienter i intervensjonsgruppen hadde uendret eller bedret atferdsskåre (NPI-Q) etter seponering, mens fire hadde sterkere symptomer. Søvnmengde (aktigrafi) avtok etter seponering, mens gjennomsnittlig aktivitetsnivå økte i begge grupper.

#### Avhandlingens tittel

Drug utilisation quality in nursing homes. The Bergen district nursing home (BEDNURS) study

#### Utgår fra

Seksjon for geriatri  
Institutt for samfunnsmedisinske fag

#### Disputas 24.6. 2004

Universitetet i Bergen

#### Sabine Ruths

sabine.ruths@isf.uib.no  
Institutt for samfunnsmedisinske fag  
Universitetet i Bergen  
Kalfarveien 31  
5018 Bergen



## Virkingen av isofluran og sevofluran i hjernen

Etter 150 år med klinisk bruk av anestesigasser kjenner man fortsatt ikke de eksakte virkningsmekanismene til disse gassene i hjernen. Ved nevrokirurgiske inngrep er det isofluran og sevofluran som er de mest benyttede anestesigassene, og dyrestudier har vist at disse gassene kan beskytte mot iskemisk hjerneskade. Formålet med dette arbeidet var å studere nærmere hvordan isofluran og sevofluran virker i hjernen.

Isolerte presynaptiske nerveterminaler (synaptosomer) er det enkleste preparatet for å studere utslipp – og opptak av neurotransmittere samt mitokondriefunksjon i et fysiologisk miljø. Synaptosomer ble isolert fra rottehjerne og fra humant hjernevev fjernet under epilepsikirurgi. Vevet ble eksponert for anestesigass i konsentrasjoner svarende til 1 og 2 MAC, hvor 1 MAC svarer til den minste alveolære konsentrasjonen av anestesigassen som forhindrer bevegelse hos 50 % av pasientene ved kirurgisk incisjon.

Glutamat er den viktigste eksikatoriske neurotransmitter i hjernen, men virker nevrotoksisk i høye konsentrasjoner. Sevofluran reduserte det presynaptiske utslippet av glutamat både i rotte- og menneskehjerne, mens reopptaket av glutamat ikke ble påvirket. Både sevofluran og isofluran økte den Ca<sup>2+</sup>-avhengige aktiviteten til enzymet proteinkinase C, som regulerer både synaptisk transmisjon og nervecellens svar på iskemisk skade. Mitokondrier bruker normalt forskjellen i membranpotensialet mellom innsi-

den og utsiden av mitokondriemembranen til å produsere energi i form av ATP samt å regulere nivået av  $Ca^{2+}$  inne i cellen. Ved iskemi stiger  $Ca^{2+}$ -konsentrasjonen raskt, og mitokondriene kan da bli utsatt for skadelige mengder  $Ca^{2+}$ . Sevofluran ser ut å påvirke mitokondriefunksjonen i hjernen ved sakte å depolarisere mitokondriemembranpotensial. Denne effekten var ikke avhengig av  $Ca^{2+}$ -influx til cytosol, og skyldtes delvis åpning av ATP-avhengige  $K^{+}$ -kanaler i mitokondriemembranen.

Avhandlingen har gitt ny kunnskap om hvordan isofluran og sevofluran virker på cellulært nivå i hjernen, og forsøk med humane synaptosomer er viktige med tanke på den kliniske implikasjonen av resultatene. Avhandlingen kan derfor på sikt være med på å optimalisere bruken av isofluran og sevofluran, også som proteksjon mot iskemisk hjerneskade.

#### Avhandlingens tittel

Isoflurane and sevoflurane – mechanisms of action in the presynaptic terminal. An experimental study in the rat and human brain

#### Utgår fra

Insitutt for kirurgisk forskning og  
Nevrokirurgisk avdeling  
Rikshospitalet

#### Disputas 18.9. 2004

Universitetet i Oslo

#### Morten Carstens Moe

morten.moe@cns.ki.se  
Neurokirurgiska sektionen  
Karolinska Institutet  
SE-171 77 Stockholm



### Økt forekomst av astma hos voksne

Det har vært en utbredt oppfatning at antall tilfeller av astma har økt, særlig hos barn. Men endringer i forekomsten av astma hos voksne har vært lite undersøkt. Formålet med avhandlingen var å belyse endringer i forekomsten av astma hos voksne i Oslo fra 1972 til 1998. Et tilfeldig utvalg på 20 000 personer i alderen 17–70 år ble undersøkt med spørreskjema i 1972 og et nytt utvalg ble undersøkt i 1998.

Et sentralt funn i avhandlingen er en stor økning i prevalens av astmadiagnosen, fra 3,4% til 9,3%. Økningen var størst hos kvinner og dem under 30 år, men var til stede helt til ca. 70 år. Mens det i 1972 var en tydelig kjønnsforskjell i astmaforekomst, er denne forskjellen nå mye mindre. Den negative effekten av røyking, målt ved pakkeår, var ikke forandret fra 1972 til 1998.

Endringer i forekomst av astmadiagnose kan avhenge av tilgang til leger og av diagnosepraksis. Man undersøkte derfor også antallet symptomer som et mål på symptombyrde. Det var en økning i symptombyrde som sam-

menfalt med økningen i astma. Man fant at mesteparten av økningen i symptomer kom hos dem uten astmadiagnose. Det kan tyde på at det har vært en liten forskyvning av hele befolkningens «obstruktivitet», som har ført til at en relativt større andel sårbare mennesker er blitt skjøvet over en grense som vi i dag kaller astma. For samme antall symptomer fikk man lettere astmadiagnose i 1998 enn i 1972. Dette kan tyde på at terskelen for å få astmadiagnose også er noe senket.

Det er også påvist en viktig metodefeil i en del tidligere studier av økningen i astma. Disse studiene laget rekonstruerte kohortstudier ved å gjøre en tverrsnittsstudie. I tverrsnittstudien spurte man om når personene med astma fikk astma, og kunne så rekonstruere trender i astmainsidens. En slik studie fra Hordaland i 1998 ble sammenliknet med en kohortstudie i Hordaland fra 1985 til 1998. Sammenlikningen viser at en rekonstruert kohortstudie gir helt motsatte konklusjoner enn en gullstandard prospektiv kohortstudie.

Man undersøkte også mulige feilkilder fra flere forhold. Man fant få tegn til effekter av lav svarprosent, bortsett fra at røykere svarer sent. En systematisk oversikt over andre studier gav lite empirisk grunnlag for en stor ikke-responseeffekt. Det var heller ingen store forskjeller mellom telefonintervjuer og intervjuer via post. En test av to forskjellige spørreskjemaer viste at ordlyden i spørreskjemaet kan ha stor betydning i måling av forekomst. Det er viktig at trendstudier av sykdom basert på spørreskjema bruker nøyaktig samme ordlyd.

#### Avhandlingens tittel

Long term trends in asthma in Oslo, Norway: survey methods, symptoms and diagnosis

#### Utgår fra

Seksjon for lungemedisin  
Institutt for indremedisin

#### Disputas 4.5. 2004

Universitetet i Bergen

#### Jan Brøgger

jan.brogger@med.uio.no  
Seksjon for lungemedisin  
Institutt for indremedisin  
Universitetet i Bergen  
5021 Bergen



### Psykobiologiske effekter av meditasjon

Årsaker til og virkninger av stress er undersøkt i mange studier. Hvordan man kan redusere stress er langt dårligere kartlagt. En modell for å studere stressreduksjon er å se på effekter av meditasjon. Denne doktoravhandlingen, som består av sju arbeider, omhandler effekter av ACEM-meditasjon, den hyppigst anvendte meditasjonsteknikken i Norden. I en studie ble ACEM-meditasjon sammenliknet med autogen trening. Effekter av meditasjon på avspenning, stressreak-

tivitet og evnen til å ta seg inn etter fysisk anstrengelse, ble studert. Studiedeltakerne var gjennomsnittlig 40 år (18–60 år) gamle.

Eliteskyttere som praktiserte meditasjon skjøt bedre i konkurranser, men ikke på test-skyting. Lav til moderat selvopplevd spenning var assosiert med god skyteprestasjon. Variabelen «spenning» forklarte 18% av variasjonen i prestasjonen. Meditasjon dempet belastningen av hardt fysisk arbeid på CD8-positive T-celler, dessuten reduserte den produksjonen av laktat i blod etter submaksimal belastning. Meditasjon påvirket ikke vanlige blod- og immunparametere målt to timer etter halvmaraton, når meditasjonsgruppen mediterte den siste av den to timer lange observasjonsperioden. Studier av lang sammenhengende meditasjon (tre timer) og av meditasjon praktisert over tid viste også fysiologiske tegn på økt avspenning. Hjerterefrekvensen falt gradvis i de første to av tre timers meditasjon. Variasjonen i hjerterefrekvens ble redusert hos dem som mediterte sammenliknet med ikke-mediterende. Verken tre timers meditasjon eller en times hvile påvirket blodtrykket hos forsøkspersonene som allerede hadde normalt blodtrykk. Mediterende som hadde praktisert meditasjon over lang tid, hadde redusert antall lymfocytter i blod sammenliknet med ikke-mediterende. Nivået på nevrohormonet, melatonin, var høyere hos mediterende enn hos ikke-mediterende. Melatoninnivået falt i løpet av tre timers meditasjon. Konsentrasjonen av signalstoffet serotonin ble like mye redusert etter en times meditasjon som etter en times hvile.

Forbedringen av skyteprestasjonen og redusert immun- og laktatrespons på fysisk belastning kan indikere at meditasjon reduserer stressreaktivitet og bedrer arbeidsøkonomien. Reduksjonen i hjerterefrekvens tyder på at meditasjon virker avspennende og at avspenningsinduksjonen øker ved lang meditasjon. Redusert variasjon i hjerterefrekvens peker på at meditasjon påvirker det autonome nervesystemet. Melatonin kan være involvert i avspenningsprosesser. Studien forklarer ikke at melatoninnivået faller i løpet av tre timers morgenmeditasjon. Serotonin kan være en markør for generell avspenning og ikke meditasjonsspesifikk avspenning. Meditasjon påvirket ikke evnen til å ta seg inn innen to timer etter fysisk anstrengelse.

#### Avhandlingens tittel

Psycho-biological effects of meditation

#### Utgår fra

Hjerte-Lunge senteret  
Ullevål universitetssykehus  
og  
Avdeling for medisinske atferdsfag

#### Disputas 16.6. 2004

Universitetet i Oslo

#### Erik Ekker Solberg

Lovisenberg Diakonale Sykehus  
Medisinsk avdeling  
0440 Oslo