

Studiens hovedfunn viste at pasienter med stabil koronarsykdom hadde forhøyede nivåer av flere cytokiner (TNF- α , IL-10, IL-1, IL-1-reseptorantagonist (IL-1Ra) og IL-7), kjemokiner (IL-8, MIP-1 α , MIP-1 β) 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- α , 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- α , 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 β på sin side økte produksjonen av henholdsvis kjemokiner og cytokiner i TNF superfamilien i PBMC fra koronarpatienter. Behandling med statiner i seks måneder nedregulerte mRNA-nivåer av IL-1, IL-1Ra, kjemokinene IL-8, MIP-1 α , MIP-1 β og kjemokinreseptorene CCR1 og CCR2 i PBMC fra pasienter med stabil koronarsykdom.

Inflammatoriske cytokiner som TNF- α 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 koronarpatienter. Statinenes antiinflammatoriske egenskaper kan bidra til den gunstige kliniske effekten av disse medikamentene hos koronarpatienter.

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 eksitatoriske 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 Ca²⁺-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-