

## Doktoravhandlinger



### Human anaplasmose etter flåttbitt

Human anaplasmose er en nylig beskrevet febersykdom som oppstår hos mennesker som har vært utsatt for flåttbitt. Sykdommen forårsakes av bakterien *Anaplasma phagocytophilum* som har vært kjent i Europa så vel som i USA siden mellomkrigstiden som årsaken til en liknende febersykdom hos hest, hund og sau. I 1994 publiserte Bakken og medarbeidere den første beskrivelsen om sykdom hos mennesker i Minnesota og Wisconsin, USA. Ved utgangen av 2002 var det til helsemyndighetene i USA rapportert flere enn 2 000 humane tilfeller i 20 delstater. Sykdommen er i tillegg blitt beskrevet i 13 europeiske land, derav Norge og Sverige. Human anaplasmose er vanligvis en mild sykdomstilstand, men dødelig utgang er beskrevet, især blant eldre og immunsvakkede individer.

Hensikten med det foreliggende arbeid var å beskrive de epidemiologiske, kliniske, laboratorie- og behandlingsmessige forhold. Retrospektiv analyse av de første 12 pasientene viste at alle utviklet høy feber, hodepine, muskelsmerter, og nedsatt matlyst en til to uker etter flåttbitt. Sykdommen oppstår hyppigst i perioden juni til august og pasientenes gjennomsnittsalder (68 år) er høyere enn for andre flåttoverførte sykdommer, som for eksempel Lyme-borreliose. Leukopeni med stor venstreforskyvning, trombocytopeni, samt mildt forhøyede serum-aminotransaminaseverdier er uspesifikke, men karakteristiske forandringer som ofte noteres i akutfasen. Diagnosen bekreftes ved funn av karakteristiske inklusjonslegemer (morulae) i nøytrofile granulocytter. Human anaplasmose behandles effektivt med doksykyklin, og de fleste pasientene blir feberfrie i løpet av 24–48 timer etter påbegynt behandling.

I en separatundersøkelse som omfattet fem av de første 12 pasientene viste vi at diagnosen også kan bekreftes i laboratoriet ved hjelp av polymerasekjedereaksjon som påviser anaplasmaspesifikt DNA i akutfaseblod. I tillegg fant vi at 80 % av pasientene serokonverterte med spesifikke antistoffer rettet mot *A phagocytophilum* i løpet av de første fire ukene.

Seroepidemiologiske undersøkelser foretatt på serum fra 56 norske pasienter som hadde hatt Lyme-borreliose og 475 fastboende pasienter fra Minnesota og Wisconsin

viste en prevalensrate av *A phagocytophilum*-infeksjon på 10,2–14,9 %. Ingen av pasientene hadde tidligere hatt klinisk påvisbar anaplasmose, noe som antyder et mildt sykdomsforløp.

I en studie av hematologiske parametere hos 144 pasienter bekreftet vi at de fleste pasientene utvikler betydelig leukopeni og trombocytopeni i løpet av første sykdomsuke. Forandringene går spontant tilbake dersom sykdommen strekker seg over mer enn ni dager uten iverksatt doksykyklinbehandling.

I en undersøkelse av 152 pasienter fant vi at 92,8 % av pasientene serokonverterte og at 98,7 % av pasientene hadde forhøyede antistoffverdier mot *A phagocytophilum* fire uker etter sykdomsdebut. Tidlig behandling med doksykyklin hadde ikke hemmende virkning på antistoffsvaret. Antistoffverdiene i serum sank over tid, og bare 11 pasienter (7,2 %) hadde påvisbart forhøyede antistoffverdier etter 42 måneder.

#### Avhandlingens tittel

Human anaplasmosis. Epidemiological, clinical, laboratory, and therapeutic aspects of a new emerging tick-borne infectious disease

#### Utgår fra

Department of Family Medicine  
University of Minnesota, Duluth  
Minnesota, USA

og  
Medisinsk fakultet  
Universitetet i Tromsø

#### Disputas 18.9. 2003

Universitetet i Tromsø

#### Johan S. Bakken

jbakken1@d.umn.edu  
St. Lukes Infectious Disease Associates  
1000 East First Street  
Duluth, Minnesota 55805  
USA



### Revmatoid artritt og sosialt nettverk

Studien tar utgangspunkt i dokumentert kunnskap om sammenhengen mellom sosiale nettverk og helse og om det sosiale nettverkets betydning for å mestre det å leve med en sykdom. Mennesker som rammes av kroniske lidelser, får ikke bare en sykdom de daglig må leve med, de får en dobbelt belastning. Utover å håndtere selve sykdommen opplever de ofte at deres kontakt og omgang med andre mennesker blir svekket, dvs. at de

kan få et dårligere sosialt nettverk. Dette kan redusere deres evne til å mestre sykdommen.

Hensikten med avhandlingen var for det første å undersøke om kronisk somatisk sykdom førte til en svekking av pasientens sosiale nettverk og av kvaliteten i nettverket (sosial støtte), og for det andre å undersøke om intervensjon fra det sosiale nettverket førte til at den kronisk syke vedlikeholdt eller gjenopprettet og styrket den sosiale kontakten, bedret sin sosiale fungering og om dette hadde positiv innvirkning på opplevelsen av egen helse. Avhandlingen består av to studier: en *tverrsnittsstudie* (med pasient-kontroll-design og dessuten «one-sample»-design) og en *prospektiv, kontrollert nettverksintervensjonsstudie* (en nettverksintervensjonsgruppe og to kontrollgrupper hvor den ene kontrollerte for oppmerksomhetseffekten ved en annen type intervensjon) av de samme pasientene. Nettverksintervensjonen bestod av to deler: *et planleggingsmøte* hvor pasientens sykdomssituasjon og hennes psykososiale fungering ble kartlagt (bl.a. hennes sosiale nettverk og hennes sosiale aktivitetsnivå og fungering), og *et nettverksmøte* med pasientens viktigste personer fra hennes private nettverk (familie, venner, naboer, kolleger) og utvalgte personer fra det profesjonelle nettverket (lege, hjemmehjelper, sykepleier). Informantene hadde en gjennomsnittsalder på 57 år (spredning 20–70 år), var bosatt i Oslo/Akershus-området. Pasientene, som i hovedsak ble rekruttert fra Revmatologisk avdeling ved Diakonhjemmet sykehus (og noen fra Martina Hansens Hospital), var kvinner med gjennomsnittlig sykdomsvarighet på 20 år og med en gjennomsnittlig HAQ-skåre på 1,5 (HAQ måler fysisk funksjonsnivå på en skala 0–3, hvor 3 innebærer at pasienten er helt avhengig av hjelp fra andre).

Mens revmatoid artritt har en negativ innvirkning på kvaliteten av pasientens sosiale nettverk (graden av mottatt emosjonell støtte og graden av sosialt samvær), opprettholder pasienten i hovedsak størrelsen på sitt sosiale nettverk. Intervensjonsstudien viste at pasientene i intervensjonsgruppen i noen grad hadde et større sosialt nettverk, fikk økt emosjonell støtte og hadde noe bedret sosial fungering som følge av intervensjonen. Effekten var imidlertid større for enslige, som hadde større utbytte av intervensjonen enn gifte/samboende, både når det gjaldt nettverksstørrelse, sosial fungering og egenopplevd helse, sammenliknet med pasientene i kontrollgruppene.

Mangel på den daglige muligheten for samtale og problemløsning som samboende/gifte har tilgang til, kan være årsaken til at enslige pasienter har størst behov for nettverksmøter, hvor sentrale personer i deres sosiale nettverk er til stede.

Nettverksmøtet gir muligheter for å drøfte både somatiske og psykososiale (for eksempel relasjonelle) utfordringer som den kroniske sykdommen representerer både for pasienten og hennes sosiale relasjoner.

**Avhandlingens tittel**

Rheumatoid arthritis, social network and social support. A cross-sectional survey of female patients with rheumatoid arthritis and a controlled trial of a social network intervention

**Utgår fra**

Institutt for medisinske atferdsfag og Revmatologisk avdeling Diakonhjemmet sykehus

**Disputas (dr.philos.) 23.10. 2003**

Universitetet i Oslo

**Live Fyrand**

Institutt for medisinske atferdsfag Universitetet i Oslo Postboks 1111 Blindern 0317 Oslo



**B-vitaminer og antiepileptika**

Antiepileptika brukes i behandlingen av epilepsi, ved enkelte smertetilstander og ved visse psykiske lidelser. Behandlingen strekker seg ofte over mange år. Man har tidligere hatt mistanke om at antiepileptika kan gi mangel på B-vitaminer og påvirke omsetningen av aminosyren homocystein. Dette kunne i så fall være årsak til viktige bivirkninger forbundet med antiepileptika.

I denne studien ble 101 pasienter med epilepsi undersøkt og sammenliknet med 101 friske personer av samme kjønn og alder, og med de samme tobakksvaner. Metioninbelastning ble anvendt for å få mer presis informasjon om homocysteinomsetningen i kroppen. Pasienter under behandling med medikamentene carbamazepin, fenytoin, fenobarbital eller primidon, hadde høye plasmakonsentrasjoner av homocystein, kombinert med lave nivåer av vitaminene folat, B<sub>2</sub> og B<sub>6</sub>. Pasientene som fikk medikamentet valproat hadde normale plasmakonsentrasjoner av homocystein, folat og vitamin B<sub>2</sub>, men lave konsentrasjoner av vitamin B<sub>6</sub> og høye konsentrasjoner av vitamin B<sub>12</sub>.

Pasientene med fastende hyperhomocysteinemi hadde økte plasmakonsentrasjoner av to endotelcellemarkører: von Willebrands faktor og P-selektin. Dette kan bety at disse pasientene har et aktivert vaskulært endotel og dermed begynnende hjerte- og karsykdom. Funnet er interessant, sett i lys av tidli-

gere rapporter om tre ganger så høy dødelighet av hjerte- og karsykdom blant pasienter med epilepsi.

33 pasienter med høye plasmakonsentrasjoner av homocystein og lave av B-vitaminer fikk behandling med tre B-vitaminer (folat, B<sub>2</sub> og B<sub>6</sub>) i en måned. Etter vitaminbehandlingen var homocystein-konsentrasjonene tilnærmet normalisert, men plasmakonsentrasjonene av von Willebrands faktor og P-selektin var upåvirket. Derimot var konsentrasjonen av ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) og E-selektin redusert, mens konsentrasjonen av VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) hadde økt etter vitaminbehandlingen. Funnet er vanskelig å tolke, men kan tyde på at slik vitaminbehandling motvirker hjerte- og karsykdom hos pasienter som bruker «antiepileptika».

Det er rimelig å anta at endringene i B-vitamin- og homocystein-konsentrasjoner har betydning for den økte forekomst av misdannelser hos barn av mødre med epilepsi. De har sannsynligvis også betydning for andre bivirkninger av antiepileptika, så som tretthet, depresjon og hukommelsesvansker.

Konklusjonen er at pasienter som behandles med antiepileptika, ofte har behov for tilskudd av både folsyre, vitamin B<sub>2</sub> og B<sub>6</sub>.

**Avhandlingens tittel**

Homocysteine and B-vitamins in patients on antiepileptic drugs

**Utgår fra**

Institutt for indremedisin og Sentralsjukehuset i Rogaland

**Disputas 3.9. 2003**

Universitetet i Bergen

**Terje Apeland**

terje.apeland@med.uib.no Medisinsk klinikk Sentralsjukehuset i Rogaland 4011 Stavanger



**Fertilitetsbevarende behandling ved testikkelkreft**

Femårsoverlevelse for pasienter med cancer testis er nå > 95 %. Langtidbivirkninger og livskvalitet, der fertilitet er viktig for det psykososiale velværet, er derfor blitt svært viktig for disse pasientene. Målet med arbeidet var å vurdere fertilitet hos pasienter med testikkelkreft og betydningen av fertilitetsbevarende behandling.

Arbeidet er basert på undersøkelser av pasienter som ble behandlet for cancer testis ved Radiumhospitalet i tiden 1980–99. Data er hentet fra pasientjournaler, spørreskjemaer og målinger av stråledoser utført på et Aldersonfantom.

Strålebehandling mot paraaortalfelt (PA)

fører til betydelig lavere stråledose mot testiklene enn ved tidligere brukt doglegfelt (DL). Ved strålebehandling mot DL avtar gonadedosen med økende symfyse-testikkel-avstand. Gjenværende testis bør plasseres med 30 vinkling fra pasientens longitudinelle akse for mest mulig å redusere strålebelastningen.

Sammenliknet med PA-bestråling er spermiekonsentrasjonen etter strålebehandling mot DL signifikant redusert ett år etter behandling. En matematisk modell for beregning av gonadedosen ble utviklet.

Etter postkjemoterapeutisk nervesparende retroperitonealt lymfeknutetoalett (RPLND) ble antegrad ejakulasjon bevart hos 90 % av pasientene sammenliknet med 10 % ved modifisert bilateralt RPLND. 50 % av pasientene som forsøkte å få barn etter slik behandling, lyktes.

Hos pasienter som fikk tett oppfølging (surveillance) bedret spermatogenesis seg i løpet av det første året etter orkidektomi, spesielt ved normalt FSH-nivå initialt. For høyet FSH-nivå etter unilaterale orkidektomi er assosiert med vedvarende oligospermi og representerer en risikofaktor for cancer testis bilateralt. FSH-nivået er assosiert med tidsintervaller mellom de to diagnosene av testikkelkreft. En tredel av pasientene med metakron, bilateralt invasiv cancer som forsøker å få barn etter første orkidektomi lykkes i å initiere et svangerskap, ikke sjelden ved hjelp av assistert befruktning. Mange pasienter med cancer testis kan bli far selv ved svært lave spermiekonsentrasjoner ved hjelp av nye teknikker for assistert befruktning (ICSI).

Nedfrysing av sæd bør derfor gjøres så sant det kan påvises levende spermier. Tiden mellom de to orkidektomier bør benyttes til gjentatte nedfrysninger av sæd hos pasienter med høy risiko for bilaterale cancer og som senere kan tenke seg barn.

Arbeidet har bidratt til bedre informasjon og bedre fertilitetsbevarende behandling for pasienter med cancer testis. Resultatet fremkommet i arbeidet vil også komme til nytte for unge pasienter med andre kreftformer.

De fleste pasienter med testikkelkreft kan bli fedre etter sin behandling hvis ansvarlig lege i størst mulig utstrekning anvender fertilitetsbevarende behandlingsmetoder.

**Avhandlingens tittel**

Fertility saving treatment in testicular cancer

**Utgår fra**

Onkologisk avdeling Radiumhospitalet

**Disputas 20.6. 2003**

Universitetet i Oslo

**Kari Dolven Jacobsen**

Onkologisk avdeling Radiumhospitalet 0310 Oslo