

Doktoravhandlinger



Primær kronisk kuldeagglutininsykdom

Autoimmun hemolytisk anemi inndeles i varme- og kuldeantistofftyper. Ved kuldeantistofftypene er autoantistoffene kuldeagglutininer. Kuldeantistoffbetaget hemolytisk anemi som ikke skyldes akutt infeksjon, kalles kronisk kuldeagglutininsykdom. Man skiller mellom primær og sekundær form. Ved den primære formen har man tradisjonelt ikke kunnet påvise noen til grunnliggende sykdom, mens den sekundære formen er assosiert med malign sykdom, oftest non-Hodgkins lymfom. Konvensjonell medikamentell behandling av kronisk kuldeagglutininsykdom har liten effekt.

Arbeidet har tatt sikte på å belyse kliniske, hematologiske, immunologiske, histologiske og væskestrømscytometriske aspekter ved sykdommen. Et annet hovedmål var å fremsette behandlingsforslag på grunnlag av disse funnene og studere effekten.

Avhandlingen omfatter seks enkeltarbeider. I de to første er tilstanden studert ved undersøkelser av alle pasienter med kronisk kuldeagglutininsykdom som på det tidspunktet var kjent ved de hematologiske og indremedisinske sykehusavdelingene i Helseregion Vest. Artikkel 3 beskriver prospektiv oppfølging av en enkelt pasient som tidligere hadde fått påvist en «paradoks» form for kronisk kuldeagglutininsykdom. De tre siste arbeidene er fase 2-behandlingsstudier der forfatterne først studerte behandling med purinanalogen kladrabin og deretter behandling med rituximab (monoklonalt antistoff mot CD20).

Resultatene bekrefter at autoantistoffet ved sykdommen nesten alltid er monoklonalt IgM κ , syntetisert på grunnlag av gensegmentet V_H4–34. Studiene viser at nesten alle pasienter med primær kronisk kuldeagglutininsykdom har en tilsvarende ekspansjon av monoklonale lymfocytter med immunfenotypen CD20⁺, κ ⁺ i beinmargsspirat. Hos de fleste er lymfoproliferasjonen tilstrekkelig til å fremtre histologisk som non-Hodgkins lymfom, oftest lymfoplasmacytisk. Det ble funnet lave serumnivåer av komplementprotein C3 og særlig C4, og dette skyldes kontinuerlig forbruk av komplement. Tilsetning av komplement til pasientsera gav økt hemolytisk aktivitet *in vitro*. Akuttfasereaksjon med komplementproduksjon kan gi forverret hemolyse hos pasientene.

Kladrabin har neppe effekt ved sykdom-

men. Rituximab er effektivt både i førstelinjesituasjonen og ved rebehandling. Hos 27 pasienter som fikk til sammen 37 kurer, fant man en total responsrate på 54 %. Observerte median responsvarighet var 11 måneder, og behandlingen ble godt tolerert.

Funnene har bidradd til økt forståelse av patogenese og behandlingsmuligheter ved primær kronisk kuldeagglutininsykdom. Man kan stille spørsmål ved om sykdommen fortsatt bør kalles primær. Fase 3-behandlingsstudier er neppe realistisk ved denne sjeldne tilstanden, og man har for første gang dokumentert effekt av medikamentell behandling hos et flertall av pasientene.

Avhandlingens tittel

Primary chronic cold agglutinin disease

Utgår fra

Institutt for indremedisin og Avdeling for mikrobiologi og immunologi Gades Institutt

Disputas 13.10. 2004

Universitetet i Bergen

Sigbjørn Berentsen

s.beren@online.no
Medisinsk klinikk
Haugesund sjukehus
5504 Haugesund



Vekstregulering ved et tykktarmsspesifikt peptid

Tidligere arbeider har vist at N-substituerte oligopeptider hemmer normal- og svulstvekst, sannsynligvis som signalsubstanser (chaloner) i et vekstregulatorisk negativt feedbacksystem. Det blir antatt at denne typen vekstregulatorer regulerer organstørrelsen både ved normal slitasje og ved gjenvekst av skadet vev. I tillegg hemmer de veksten av kreftceller implantert i mus, og har derfor et potensial i kreftbehandlingen.

Tidligere er det gjort lite for å finne den molekylære mekanismen for slike hemmere. I denne avhandlingen ble tykktarmsmitosehemmeren (pyroGlu-His-Gly, pEHG) benyttet som en representant for oligopeptider. Effekten av hemmeren ble studert på vekstrelatert genuttrykk, syklisk-AMP-konsentrasjon, cellesyklusfasefordeling, cellevekst og celledød. På basis av disse funnene ble det foreslått følgende mekanisme for celleveksthemming med N-substituerte oligo-

peptider, representert med tykktarmsmitosehemmeren: Hemmeren binder antakelig en G-proteinkoblet reseptor på utsiden av tykktarmscellene og øker med dette det intracellulære nivået av syklisk-AMP, tilsvarende en del andre pyroglutamylpeptider. Dette øker genuttrykket av transkripsjonsfaktorer som c-fos, fosB og «early growth response protein 1 (egr-1)». Både syklisk-AMP og de aktuelle transkripsjonsfaktorene kan blokkere cellene i en cellesyklusfase kalt «G₂-fase», og dermed også hemme cellevekst. Økt uttrykk av de samme genene kan også føre til programmert celledød (apoptose), men det ble ikke funnet økt antall apoptotiske celler etter behandling med tykktarmsmitosehemmeren. Endret genuttrykk kunne i tillegg føre til økt modning av cellene (differensiering) og dermed redusert antall voksende (prolifererende) celler, men dette spørsmålet kunne ikke besvares i denne studien.

Avhandlingens tittel

Growth control by the colon mitosis-inhibiting peptide pyroglutamyl-histidyl-glycine (pEHG)

Utgår fra

Pediatrisk forskningsinstitutt Rikshospitalet

Disputas 24.8. 2004

Universitetet i Oslo

Wenche Hellen Reichelt

w.h.reichelt@klinmed.uio.no
Pediatrisk forskningsinstitutt Rikshospitalet
0027 Oslo



Osteokondrose – etiologi og patogenese

Når dyr og mennesker vokser, skjer knoklenes lengdevekst ved at en spesiell type brusk, den enkondrale brusken eller tilvekstbrusken, danner nytt vev. Slik brusk finnes under leddbrusken på epifysene og i vekstlinjene. Veksten skjer ved at bruskevvet som dannes, brukes som en forskaling for bein-cellene, slik at det omformes til mineralisert beinvev. Denne prosessen kalles enkondral forbeining.

Gjennom årene er det blitt undervist at brusk mangler blodkar og dermed ikke er avhengig av blodtilførsel. Blodkarene i de såkalte karkanalene i tilvekstbrusken ble imidlertid beskrevet så tidlig som på 1700-

tallet. Men de har i liten grad vært gjenstand for oppmerksomhet og er dermed heller ikke satt i forbindelse med noen sykdom. Først i 1980-årene ble det fremsatt teorier om at disse kunne spille en rolle i utviklingen av osteokondrose.

Osteokondrose er en av de vanligste årsakene til invalidiserende halthet hos gris, hest og hund. Den gir også alvorlig leddlidelse hos menneske. Selv om det har vært forsket mye på lidelsen, har man ikke klarlagt hva som forårsaker den eller hvordan den oppstår. Blant de foreslåtte etiologiske faktorene har man særlig satt søkelyset på effekten av arv og hurtig tilvekst. Men også anatomisk utforming, traume og feilernæring er nevnt som årsaksfaktorer. Osteokondrose har vært definert som en svikt i den enkondrale forbeiningsprosessen. Hva som fører til denne svikten, er imidlertid ukjent. Det har vært foreslått at patogenesen enten er danning av brusk med utilstrekkelig mekanisk styrke, en dyskondroplasi, subkontral beinvevsnekrose eller svikt i blodforsyningen til tilvekstbrusken.

Målet med dette prosjektet har vært å finne ut hva som er årsakene til osteokondrose og hvordan denne sykdommen oppstår og utvikler seg. Gris har vært brukt som modelldyr. Det har vært lagt særlig vekt på å belyse hvilken rolle blodkarene i tilvekstbrusken spiller, og om faktorer som hurtig vekst, vekt eller arv påvirker forekomsten og alvorlighetsgraden av osteokondrose.

Prosjektet viste at blodkarene er til stede i tilvekstbrusken ved kneleddet hos griser i ung alder, men at de tilbakedannes etter et fastlagt, tidsbestemt mønster, slik at grisen som «ungdom» etter hvert ikke lenger har slike blodkar. Det som skjer ved denne naturlige tilbakedanningen er at endotelet i enden av blodkaret dør, sannsynligvis i apoptose, mens antatte mesenkymale stamceller som finnes omkring dem, utvikler seg til matriksproduserende kondrocytter. Dermed «forsvinner» blodkaret, mens tomrommet fylles med brusk. Denne prosessen skjer gradvis og uten at den omkringliggende brusken skades.

Osteokondrose kjennetegnes i motsetning til dette av at hele blodkar dør samtidig. Brusken som mottar blodforsyning fra disse karene vil da nekrotisere. Den døde tilvekstbrusken vil ikke kunne omdannes til beinvev, men blir stående som et bløtt, nekrotisk vev. Leddbrusk som ligger over et slikt område blir utsatt for økt belastning og kan dermed sprekke opp, slik at en får en osteochondrosis dissecans.

Prosjektet viste at utviklingen av osteokondrose ikke hadde sammenheng med hurtig vekst, tung vekt eller en generelt forstyrret tilbakedanning av blodkarene i tilvekstbrusken. Derimot fantes en tydelig sammenheng mellom arv og forekomst/alvorlighetsgrad av sykdommen. Et viktig funn var at blodkarene i tilvekstbrusken i en viss periode skifter kilde fra blodkar utenfor

leddene til blodkar inne i beinmargen. De nye karforbindelsene dannes i overgangen mellom tilvekstbrusk og bein. Undersøkelsene indikerer at det er disse blodkarene som ødelegges ved osteokondrose.

Man kan tenke seg at det ved mekaniske påkjenninger mot overgangen mellom tilvekstbrusk og bein oppstår mikrofrakturer som river over eller blokkerer blodforsyningen til tilvekstbrusken. Det berørte blodkaret og den berørte tilvekstbrusken vil da dø. Om det er slik, kan anatomisk utforming av leddet, en faktor som i høy grad er arvelig, tenkes å avgjøre om et individ er disponert for å få slik mekanisk påkjenning, mikrofrakturer og osteokondrose.

Denne modellen for hvordan osteokondrose oppstår, representerer en ny måte å tenke på. Om den fremsatte teorien er riktig, vil det være mulig å forebygge osteokondrose hos dyr ved å fokusere på optimal utforming av ledd og knokler ved valg av avlsdyr. Videre kan man forsøke å forebygge osteokondrose hos disponerte individer gjennom å forhindre uheldig mekanisk påkjenning i de tidsperiodene de er utsatt for skade, for eksempel gjennom tilrettelegging av trening og miljø.

Avhandlingens tittel

Osteochondrosis – a morphological study of aetiology and pathogenesis

Utgår fra

Institutt for basalfag og akvatisk medisin

Disputas 22.6. 2004

Norges veterinærhøgskole

Bjørnar Ytrehus

bjornar.ytrehus@veths.no
Institutt for basalfag og akvatisk medisin
Norges veterinærhøgskole
Postboks 8146 Dep
0033 Oslo



MR-undersøkelse ved nakkeslengskade

Man antar at nakkeslengskade utgjør ca. 30 % av alle trafikkskader. Antall nye tilfeller i Norge anslås til 1/1000 per år, og hyppigheten har vært økende de siste 20 årene. Langtidsoppfølging viser at 25–50 % har permanente plager i form av hode- og nakkesmerte, innskrenket bevegelighet, svimmelhet og ulike former for funksjonssvikt etter slik skade. 10–15 % blir sterkt handikappet og ute av arbeid.

Til tross for omfattende forskning er nakkeslengskadens natur fortsatt ukjent, og det finnes ingen undersøkelse som har påvist skade, verken i skjelett eller bløtvev. Mange pasienter har av den grunn følt seg mistrodd og opplever seg dårlig ivaretatt av helsevesenet.

Ut fra hypotesen om at nakkeslengskade kan ramme båndstrukturene i øvre nakkere-

gion, har doktoranden anvendt en spesiell MR-metode for å avbilde denne regionen. Pasientgruppen som er undersøkt, består av 92 personer med nakkeslengskade fra flere år tilbake samt en kontrollgruppe på 30 friske av samme alder og kjønn. Bildene er tolket av tre radiologer uten kjennskap til hvilken gruppe de tilhørte. Følgende båndstrukturer er undersøkt: Ligamentum transversum, ligamenta alaria, membrana tectoria og membrana atlanto-occipitale posterior. I nakkeslenggruppen ble det funnet tegn til overstreking av nevnte båndstrukturer hos et betydelig antall, men svært få forandringer i kontrollgruppen. Graden av enighet mellom de ulike radiologene som tolket bildene, var god for noen strukturer og moderat for andre.

Gjennom denne studien er det etablert bildemessige kriterier som gjør det mulig å klassifisere båndskade i øvre nakkeregion etter alvorlighetsgrad. Avhandlingen kaster nytt lys over nakkeslengskadens patologiske anatomi, og kan således være første skritt i retning av å kunne etablere effektive behandlingsmetoder.

Avhandlingens tittel

MRI analysis of craniocervical ligaments and membranes in the late stage of whiplash injury

Utgår fra

Seksjon for radiologi
Institutt for kirurgiske fag
og
Seksjon for nevrologi
Institutt for klinisk medisin
og
Haukeland Universitetssykehus

Disputas 21.9. 2004

Universitetet i Bergen

Jostein Kråkenes

jostein.krakenes@helse-bergen.no
Radiologisk avdeling
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen