



Søvn og våkenhet

Serotonin 1A (5-HT_{1A})-reseptoren har en viktig rolle i mekanismene som regulerer søvn og våkenhet foruten ved flere psykiske lidelser. Det serotonerge nevrotansmitter-systemet brer seg fra hjernestammen over hele hjernen. Postsynaptiske 5-HT_{1A}-reseptorer sitter på serotonerge nevroner og også som heteroreseptorer på nevroner i andre nevrotansmittersystemer. Presynaptiske 5-HT_{1A} autoreseptorer formidler negativ feedback tilbake på serotonerg aktivitet og syntese. 5-HT_{1A}-reseptoren har vært kjent i vel 20 år. Men hva som skjer når denne reseptortypen blir selektivt blokkert og ikke er tilgjengelig for påvirkning, er mindre kjent. Medikamenter som blokkerer 5-HT_{1A}-reseptoren har vært brukt for å øke effektiviteten av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) ved depressive lidelser. Eksperimentelt har selektive 5-HT_{1A}-reseptorantagonister angstdempende virkning i dyremodeller.

Dette er en avhandling innen basal søvnforskning. Den selektive 5-HT_{1A}-reseptorantagonisten p-MPPI blir gitt systemisk alene og forut for behandling med den selektive 5-HT_{1A}-reseptoragonisten 8-OH-DPAT. Ved hjelp av mikrodialyse perfunderes p-MPPI direkte i den dorsale rafekjernen (DRN) i hjernestammen. Den selektive 5-HT_{1A}-reseptorantagonisten WAY 100635 gis systemisk til polygrafisk våkne dyr.

Avhandlingen viser at både generell og presynaptisk blokkering av 5-HT_{1A}-reseptorene gir forandringer i søvn og våkenhet. Mengden av REM (rapid eye movement)-søvn avtar med økende systemisk medikamentdose. I tillegg sees en mer spesifikk reduksjon av dyp «slow wave»-søvn (SWS-2) og økning av våkenhet. Lokal perfusjon i den dorsale rafekjernen reduserer REM-søvn. Avhandlingen viser også at blokkering av 5-HT_{1A}-reseptorene øker nivået av ekstrasellulært serotonin hos våkne dyr. Samlet tyder data på at det er blokkeringen av de presynaptiske 5-HT_{1A}-reseptorene som er mest fremtredende. Når 5-HT_{1A}-reseptorantagonisten gis som forbehandling, reduseres virkningen av agonisten både på søvn og våkenhet og serotonin syndromet. Dette tyder på at også de postsynaptiske 5-HT_{1A}-reseptorene blokkeres, og at p-MPPI er en god selektiv antagonist.

Avhandlingens tittel

Serotonin1A receptor antagonism in sleep and waking

Utgår fra

Fysiologisk institutt og Regionsenter for barne- og ungdomspsykiatri Helseregion Vest

Disputas 23.5. 2001

Universitetet i Bergen

Eli Sørensen

Barne- og ungdomspsykiatrisk avdeling Haukeland Sykehus, 5021 Bergen



Psykiske problemer blant norske medisinstudenter og unge leger

Tidligere studier har vist en økt risiko for depresjon, selvmord og rusmiddelbruk blant leger. Prevalens og prediktorer av psykiske problemer i representative utvalg av medisinske studenter og unge leger er lite undersøkt, og det er uklart om problemene skyldes individuell sårbarhet og/eller uheldige studie-/yrkesfaktorer.

Avhandlingen bygger på en spørreskjemaundersøkelse i to landsomfattende utvalg av medisinske studenter, ett i første året (n = 379) og ett i siste året (n = 522) av studiet, den siste kohorten er fulgt opp ett og fire år senere.

Siste års psykiske problemer (med behov for behandling) ligger på omtrent samme nivå som ellers i befolkningen, men det var en økning i prevalens fra første til fjerde året etter studiet (11 % til 17 %). En uventet manglende kjønnsforskjell i utvalget kan skyldes mer opplevde problemer blant mannlige leger enn blant menn i befolkningen. De fleste med behov for behandling hadde ikke søkt profesjonell hjelp. Multivariat logistisk regresjonsanalyse viste følgende prediktorer i første året etter studiet: individuelle faktorer (tidligere psykiske problemer og nevrotisme), stress i arbeidet (følelsesmessig press/krevende pasientarbeid) og stress utenfor arbeidet (samlivsproblemer).

Faktorer målt under studiet som var relatert til psykiske problemer i det fjerde året etter studiet var: tidligere psykiske problemer, «intensitet»-personlighet (ekstroverasjon), opplevd medisinsk studiestress, mestring ved ønsketekning. Det var ikke mulig å identifisere den enkelte student som senere fikk problemer, men ved hjelp av studie-stress kunne det selekteres en undergruppe med åtte av ti som senere fikk problemer.

Det ble funnet høy forekomst av selvmordstanker (siste års prevalens 14 %) og selvmordsplaner (livstidsprevalens 8 %). Forekomst av selvmordsforsøk var lavere enn i befolkningen ellers (livstidsprevalens 1,4 %). Selvmordstanker i studiet var i en multivariat analyse relatert til personlighetstrekk (manglende kontroll), psykisk stress (angst og depresjon), stress utenfor studiet (ingen partner, negative livshendelser), men ikke studiestress. Selvmordstanker i turnus-året var hovedsakelig relatert til psykisk stress (angst og depresjon), men før man kontrollerte for dette, var personlighet (nevrotisme), stress utenfor arbeidet (ingen partner), men også arbeidsfaktorer (tidspress/avbrytelser i arbeid, færre arbeidstimer) uavhengige prediktorer. En prospektiv analyse viste at selvmordstanker som student og personlighetstrekk av typen nevrotisme predikerte selvmordstanker i turnus.

Risikofylt drikking blant medisinske stu-

denter lå på samme nivå som blant andre norske studenter. Noe uventet var bruk av alkohol for å mestre spenning like vanlig hos de kvinnelige som hos de mannlige studentene. Kontrollert for andre prediktorer var slik mestring mindre vanlig hos sisteårsstudenter sammenliknet med førsteårsstudentene.

Det ble altså funnet at både individuell sårbarhet og yrkesrelatert stress var relatert til psykiske problemer, men også stressfaktorer utenfor arbeidet er medvirkende (det siste er også funnet i andre nyere studier blant unge leger). Ellers er forekomsten av selvmordstanker og manglende hjelpesøking for psykiske problemer urovekkende. Den manglende kjønnsforskjellen, og psykiske problemer blant mannlige leger bør undersøkes videre.

Forebyggende tiltak bør inkludere kurs i stresshåndtering allerede fra studiet av, og psykiatrisk helsetjeneste bør være enklere tilgjengelig både hos medisinske studenter og unge leger. Stressfaktorer relatert til legearbeidet må tas på alvor både av arbeidsgivere og leger.

Avhandlingens tittel

Mental health problems among medical students and young physicians. A nationwide and longitudinal study

Utgår fra

Institutt for medisinske atferdsfag

Disputas 30.3. 2001

Universitetet i Oslo

Reidar Tyssen

reidar.tyssen@basalmed.uio.no

Institutt for medisinske atferdsfag

Universitetet i Oslo

Postboks 1111 Blindern

0357 Oslo



Regulering av celledetthet i hornhinneepitelet

En klar hornhinne er en absolutt forutsetning for normalt syn. Overflatecellene i øyets hornhinne har en svært ensartet oppbygning og er avhengig av en balansert tilvekst og nedbrytning. Ytre faktorer (f.eks. UV-stråling, kjemiske stoffer, mekanisk skade), inflammasjon og infeksjon er årsak til nedsatt syn eller blindhet hos mange pasienter. Hensikten med avhandlingen var å studere regenerative forhold i øyets hornhinneepitel etter påvirkning av ulike ytre faktorer.

Eksperimentelle studier på rotteøyne viste nedsatt cellevekst ved bruk av dipivefrin og adrenalin, som har vært brukt i behandling av grønn stær. Timolol og benzalkoniumklorid viste ingen påvirkning av celledelingen. Ultrafiolett lys forårsaker flere patologiske tilstander i hornhinnen, bl.a. fotokeratitt, pterygium og «climatic droplet

keratopathy». UV-lys er en kjent faktor ved utvikling av hudkreft, mens neoplasmer i hornhinnen er en sjeldenhet. Ved hjelp av immunhistokjemiske teknikker ble det i dyreforsøk vist at selv biologisk relevante UV-doser gir DNA-skade i hornhinneepitelet. Under regenerasjon etter erosjonstraume og UV-stråling ble det også vist at programmert celledød (apoptose) bidrar til celletapet etter perioden med økt proliferasjon for å gjenopprette normalt celletall i hornhinneepitelet. Ved hjelp av kontaktlinsecytologi (CLC) på humane øyne viste avhandlingen at skjærende krefter gir økt celletap fra overflaten samtidig med en reduksjon av celledørrelsen. Immuncytokjemisk farging med annexin V og TUNEL viste mange celler i apoptose, men med intakt kjerne. Det ble også påvist mange celler uten kjerne, som indikerer at celler også mister kjernen før de forlater hornhinneepitelets overflate. Dette har betydning for forståelsen av sykdomstilstander med økt friksjon, f.eks. keratoconjunctivitis sicca, og kontaktlinsebruk.

Celledeling, differensiering og celletap reguleres av vekstfaktorer, i tillegg til den hormonelle døgnrytme. Dyreforsøk viste at man med en tidligere gjennomgått traumatisk erosjon i det motsatte øye, fikk en raskere sårtilheling. Dette indikerer at ytterligere systemiske faktorer bidrar til regulering av celledelingen i hornhinneepitelet. Avhandlingen bidrar til å øke forståelsen av de patofysiologiske prosessene i hornhinneepitelet ved øyemedikasjon, traumer og kontaktlinsebruk.

Avhandlingens tittel

Corneal epithelial cell fate: life and death

Utgår fra

Øyeavdelingen
og
Institutt for patologi
Rikshospitalet

Disputas 15.6. 2001
Universitetet i Oslo

Svein Arne Estil
Øyeavdelingen
Namdals sykehus
7800 Namsos



Smerte og analgesi studert ved PET

Smerte signaliseres gjennom et nettverk i hjernen, som også inneholder mekanismer som både kan dempe og forsterke smerteopplevelsen. Det dempende, analgetiske system omfatter produksjon av endogene opioide peptider (ofte omtalt som endorfiner). Hensikten med avhandlingen var å benytte moderne bildedannende teknikk (positronemisjonstomografi, PET) for å studere enkelte aspekter av disse mekanismene.

Undersøkelsene omfattet både smertepasienter og friske forsøkspersoner. Markøren $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ ble brukt til å måle lokal hjerneaktivitet (regional cerebral blodperfusjon, rCBF) hos pasienter med fantomsmerte under hypnotiske suggesjoner. Undersøkelsen gav holdepunkter for at både sensoriske og motoriske opplevelser av fantomlemmet involverer de samme hjerneområdene som i normal kroppsopplevelse hos friske individer. Pasienter med trigeminopati ble undersøkt før og under elektrostimulering av ganglion trigeminale. Forandret lokal hjerneaktivitet gjenspeilet de smertefulle opplevelsene og den analgetiske responsen av behandlingen. Virkningen av opiat er på hjerneaktiviteten ble undersøkt hos friske forsøkspersoner før og under kontinuerlig infusjon av den μ -selektive opioiddagonisten remifentanyl. Undersøkelsen viste en doseavhengig nevronal respons, og disse analgetikumrelaterte aktivitetsendringene overlappet i kortikale arealer med «smertenettverket». En ikke-selektiv opioiddantagonist (^{11}C -diprenorfin) ble brukt som ligand til å måle endringer i det endogene opioidsystem hos pasienter med sentral smerte. Redusert opioidd ligandbinding ble observert innenfor «smertenettverket» i regioner med nær forbindelse til det limbiske system samt innenfor regioner som blir modulert av eksogene μ -selektive opioider. Sammenfattet viser disse funnene en analgetisk funksjon innenfor det nettverk i hjernen som aktiveres under smerte. Fremre gyrus cinguli later til å være spesielt viktig ved modulasjon av smerteopplevelse i både dempende og forsterkende retning. Humant post mortem-vev og dyreekperiment ble anvendt for komplementære analyser av det humane opioide system og i evalueringen av en nyutviklet opioidd PET-ligand (^{18}F -etyl-diprenorfin).

Avhandlingen bidrar til forståelsen av hvordan hjernen er involvert i oppfattelse og modulering av smerte. Funksjonell bildeteknikk gir oss fysiologiske og kvantitative mål på smerteopplevelsen og den terapeutiske effekt. Ikke bare kan man med slike tilnærmelser visualisere og evaluere forskjellige behandlingsmetoder, men også objektivere behandlingen av ulike pasientgrupper og det enkelte individ.

Avhandlingens tittel

PET studies on pain and analgesia: brain activity changes & opioidergic mechanisms

Utgår fra

Farmakologisk institutt

Disputas 31.5. 2001
Universitetet i Oslo

Frode Willoch

frode.willoch@labmed.uio.no
Farmakologisk institutt
Postboks 1057 Blindern
0316 Oslo