



Ny test for ventrikkeltømming

Under faste fremviser øvre gastrointestinaltractus et syklisk motilitetsmønster (det migrerende motorkompleks, MMC) som veksler mellom ingen kontraktile aktivitet (fase I), noe aktivitet (fase II) og intens aktivitet (fase III). Ved fødeinntak induseres kontraksjoner i distale ventrikkel og tarm som respons på måltidet. Man antar at det migrerende motorkompleks da blir avbrutt og vender tilbake når måltidet er ferdig fordøyd. Motiliteten i øvre gastrointestinaltractus varierer betydelig både intra- og interindividuelt. Denne variasjonen gjør at det kan være vanskelig å skille mellom patologi og normalitet. Et av formålene i denne avhandlingen var å undersøke om den preprandiale motoriske aktivitet i øvre gastrointestinaltractus kan forklare noe av variasjonen i den postprandiale respons. I avhandlingen ble det vist at postprandial ventrikkeltømming, tarmmotilitet og frigjøring av visse gastrointestinale hormoner er avhengig av den preprandiale motoriske aktivitet, hvilket stiller spørsmål ved oppfatningen om at måltidsinntak avbryter det migrerende motorkompleks. Resultatene indikerer at motilitetstester bør foretas synkronisert til MMC-fase for å redusere variasjonen i den postprandiale respons.

I avhandlingen ble også erytromycins effekt på både pre- og postprandial tynntarmsmotilitet studert. I tillegg til å være et antibiotikum virker erytromycin som en motilinagonist. Det er kjent at erytromycin akselererer ventrikkeltømming og kan indusere fase III av det migrerende motorkompleks. I avhandlingen ble det vist at erytromycin stimulerer motorisk aktivitet under faste, men samtidig hemmer postprandial tynntarmsmotorikk. Det har vært foreslått at erytromycin kan brukes som et prokinetikum, men de aktuelle resultatene reiser tvil om hvorvidt en slik behandling totalt sett er gunstig for motiliteten i øvre gastrointestinaltractus.

Som en del av denne avhandlingen ble det også utviklet en test for måling av ventrikkeltømming. Testen er basert på at paracetamol ikke absorberes fra ventrikkel, men meget hurtig fra tynntarm. Etter inntak av et måltid inneholdende paracetamol vil derfor serum-paracetamolnivået delvis gjenspeile ventrikkelens tømmingshastighet. Serum-paracetamol er imidlertid også avhengig av individuell førstepassasjemetabolisme, individuell eliminasjon og ulik distribusjon av paracetamol mellom intra- og ekstracellulærvæske i perioder med rask tømming. Det ble derfor utviklet en algoritme som justerer for disse faktorene som ikke er relatert til ventrikkeltømming. Ved bruk av den utviklede algoritmen transformeres også serum-paracetamol til måltidsvolum tømt per tidsenhet, hvilket forenkler tolkingen av testen. Testen ble utprøvd på både friske for-

søkspersoner og pasienter samt sammenliknet med en aspirasjonsmetode for måling av ventrikkeltømming. Resultatene viser at testen er valid og måler ventrikkeltømming med høy grad av sensitivitet.

Den utviklede testen vil være særlig aktuell hos diabetikere som ofte har patologisk ventrikkeltømming. Diabetikere kan enten ha akselerert eller forsinket tømming, og symptomene gjenspeiler ikke entydig hvilken type tømmingspatologi som foreligger. For å fastsette behandlingsregime er det derfor viktig å kunne bestemme ventrikkeltømmingshastigheten. Den utviklede testen er et billig og godt alternativ som ikke utsetter pasienten for stort ubehag eller risiko og som vil kunne utføres ved de fleste sykehus i Norge.

Avhandlingens tittel

The interplay between fasting and postprandial motility of the upper gastrointestinal tract and gastric emptying of caloric liquids estimated by the paracetamol absorption test

Utgår fra

Medisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus

Disputas 20.10. 2001

Universitetet i Oslo

Asle W. Medhus

Medisinsk avdeling
Diakonhjemmets sykehus
0319 Oslo



Brystkreft og vekstfaktorreseptorer

Hensikten med avhandlingen var å studere ekspresjon og klinisk betydning av epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR)-familie-medlemmene EGFR, c-erbB-2, c-erbB-3, c-erbB-4 og deres ligander, samt hormonreseptorene ER og PR, i benigne og maligne brysttumorer.

Det ble utført immunhistokjemiske undersøkelser av brystkreftsvulster med tilhørende klinisk informasjon fra Norge, Kina og Sverige (totalt 325 pasienter). Ved bruk av RT-PCR ble total-RNA isolert fra fryst vev. En mikroseleksjonsmetode ble utviklet for å bedre RNA-renhet. C-erbB-2-RT-PCR-produktet ble klonet og sekvensert. 22 fylloder (phyllodes tumour; også kalt phylloides tumor på norsk) og 40 carcinoma in situ-tumorer ble også studert med immunhistokjemi og elektronmikroskopi.

Det ble bekreftet i avhandlingen at tilstedeværelse av c-erbB-2-immunreaktivitet og RNA-ekspresjon var knyttet til en ugunstig prognose. Samtidig uttrykk av EGFR og c-erbB-2 hadde en synergistisk effekt. C-erbB-4-ekspresjon viste seg derimot å være assosiert med en bedre prognose og var nedregulert i brystkarsinomer i forhold til i benigne og normale epiteliale celler. Dette fe-

nomenet ble også demonstrert i brystkreft-cellelinjer, slik som MCF-7 og T47-D, som viste et sterkt uttrykk av c-erbB-4, mens cellelinjene SK-BR-3 og MDA-MB-231 var negative for c-erbB-4.

Selv om ulikt uttrykk av EGFR-familie-ligander i svulstene ble påvist, fant vi ingen signifikant klinisk-patologisk assosiasjon. En tett assosiasjon mellom ER og c-erbB-4-uttrykk både i carcinoma in situ og i invasive brystkarsinomer og brystcancer-cellelinjer ble observert. Funnene antyder at c-erbB-4 kan ha en rolle i endokrin terapi av brystkreft.

I fylloder var uttrykk av Ki67, BM28, p53, EGFR, c-erbB-3 og c-erbB-4 i neoplastiske celler økt parallelt med histologisk grad. Det var også funn av økt uttrykk av ER- α og PR i de epiteliale cellene i fylloder i forhold til i normale epiteliale celler. Funnene i avhandlingen støtter dessuten også at elektronmikroskopi kan brukes i aggressivitetssvurdering av fylloder.

Avhandlingen viser behovet for kartlegging av alle fire EGFR-familie-medlemmene og ER i klinisk vurdering og behandling av brystkreftpasienter. C-erbB-2-positive brystkreftsvulster med forskjellig uttrykk av EGFR, c-erbB-3 og særlig c-erbB-4 kan være assosiert med forskjell i klinisk respons på anti-cerbB-2-terapi. Det er også stort behov for videre studier av c-erbB-4 og dets signaltransduksjon, fordi funnene fra vår gruppe, også bekreftet av andre, nå peker på at c-erbB-4 har en antagonistisk rolle mot c-erbB-2. Funnene er således viktige for klinisk optimalisering av immunterapi rettet mot medlemmer av EGFR-familien.

Avhandlingens tittel

The epidermal growth factor receptor family and ligands in benign and malignant breast lesions

Utgår fra

Det Norske Radiumhospital

Disputas 26.6. 2001

Universitetet i Oslo

Zhenhe Suo

zhenhes@labmed.uio.no
Fagområde patologi
Det Norske Radiumhospital
0310 Oslo

Annonse