

Doktoravhandlinger



Analyse av DNA-varianter

Kreft oppstår som en konsekvens av uopp-rettelige skader i viktige deler av arvematerialet. Skadene er forskjellige fra krefttilfelle til krefttilfelle, men skyldes ofte mutasjoner i tumorsuppressorgener og onkogener. Skadene akkumuleres i premaligne celler som etter hvert viser større og større grad av aggressivitet, invasivitet og autonomi. Flere studier har vist korrelasjon mellom medisinsk intervensjon og forskjellige skader og polymorfier i kreftcellenes DNA. For eksempel er det rapportert at 5-fluorouracil gir redusert terapeutisk effekt i behandlingen av coloncancer ved tilstedeværelse av k-ras- eller TP53-mutasjoner i kreftcellene. Videre er det vist at polymorfier i genet dihydropyrimidin dehydrogenase fører til forskjellig omsetning av 5-fluorouracil. Lav omsetning fører til økt konsentrasjon og toksiske bivirkninger på blodceller, nervesystemet og mage-tarm-kanalen. Høy omsetning gir suboptimal konsentrasjon av 5-fluorouracil i kreftcellene. I dag er det ikke rutine å analysere mutasjoner og polymorfier forut for medisinsk adjuvant behandling av cancer.

I avhandlingen vises det at ulike DNA-skader og polymorfier i arvematerialet kan analyseres i store grupper av pasienter med høy presisjon og enkel analyse. Metoden som er utviklet, bygger på DNA-smelteteori som beskriver oppsmelting av dobbeltrådig DNA til enkeltrådig DNA under påvirkning av temperatur eller kjemisk denaturant. Forskjellige DNA-sekvenser smelter på en karakteristisk måte og kan separeres under elektroforese. Ved applisering av DNA-smelteteori på kommersielt tilgjengelige kapillar elektroforese-instrumenter, kan mutasjoner i forskjellige DNA-sekvenser identifiseres direkte i store materialer (96 DNA-prøver per 30 minutter). Dette kan gjøres med høy sensitivitet og reproducerbare resultater til lave kostnader.

De siste årene har mikromatriseteknikk (micro-array) gjort det mulig å undersøke flere geners funksjonelle uttrykk i samme undersøkelse. Konsekvensen av dette er at man kan få et mer fokusert søk etter viktige gener i forskjellige biokjemiske prosesser. Innen kreftforskning vil man sannsynligvis ved denne teknikken kunne identifisere gen-sekvenser som er viktig i tumorigenese og som kan føre til subklasifikkasjon av forskjellige krefttyper. For å kunne utnytte in-

formasjon fra denne type teknikker i diagnose, prognose og behandlingsøymed er det viktig med hurtige og sensitive metoder for enkeltgenanalyse.

Smeltegelteknikk som er brukt i avhandlingen, kan brukes på store deler av arvematerialet med små justeringer. Metodologien som er beskrevet i avhandlingen er generell og kan appliseres til alle kommersielt tilgjengelige kapillar elektroforese-instrumenter designet for DNA-analyse. Videre er teknikken enkel. Kun to trinn er nødvendig for identifikasjon av DNA-varianter, polymerasekjedereaksjon og denaturerende kapillar elektroforese.

Avhandlingens tittel

Automated denaturant capillary electrophoresis in DNA variation analysis

Utgår fra

Seksjon for immunterapi
Avdeling for immunologi
Radiumhospitalet

Disputas 11.6. 2003

Universitetet i Oslo

Jens Bjørheim

Kirurgisk avdeling
Aker universitetssykehus
0514 Oslo



Depresjon i barselperioden

Omtrent dobbelt så mange kvinner som menn, blir behandlet for depresjon. Overvekten av kvinner er størst i alderen 25–45 år, svarende til den reproduktive alder.

Det er fremsatt ulike mulige forklaringer på denne forskjellen. En av hypotesene er at kvinnes sårbarhet for depresjon er knyttet til svangerskap og fødsel. Antallet innleggelser for psykiatriske lidelser er høyere i barseltiden enn ellers, hovedsakelig på grunn av økt insidens av psykoser. Imidlertid er det usikkert hvorvidt det også er en forhøyet risiko for depresjon i barseltiden. Blant internasjonale studier er det få som har inkludert en kontrollgruppe av ikke-barselkvinner fra samme populasjon i tilsvarende alder. Man vet at depresjon hos en barselkvinne kan gå utover samspillet mellom mor og barn. Kunnskap om kvinners mentale helse gjennom svangerskapet og etter fødselen er derfor viktig for å kunne forebygge skadevirkninger av dårlig mental helse hos mor.

Hovedmålene for doktorgradsarbeidet var å validere en norsk versjon av Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), undersøke om kvinner post partum har økt risiko for depresjon, og å undersøke om postnatal depresjon er kvalitativt forskjellig fra depresjon i andre livsperioder. Studiepopulasjonen var alle kvinner mellom 18 og 40 år (N = 4 303) i to kommuner (Nes og Sørums), hvorav 485 var i en barselperiode. Data ble samlet inn ved hjelp av spørreskjema. I tillegg ble det foretatt en intervjustudie blant en undergruppe av barselkvinnene (n = 56).

Resultatene viser at Edinburgh-skalaen kan være et nyttig hjelpemiddel i primærhelsetjenesten i Norge for å identifisere kvinner som kan være deprimerte i barselperioden. Forekomsten av depresjon var lavere blant barselkvinnene enn blant ikke-barselkvinnene. De viktigste risikofaktorene viste seg å være premenstruell dysfori (PMD), mange belastende livshendelser og dårlig forhold til partner. Disse risikofaktorene var vanligere hos ikke-barselkvinner. Når det ble kontrollert for ulike forekomst av risikofaktorer viste det seg at risikoen for depresjon ble noe høyere i barselperioden enn ellers. Symptomprofilen for angst og depresjon var forskjellig mellom barselkvinner og ikke-barselkvinner. Relativt sett var depresjonssymptomer vanligere enn angstsymptomer blant barselkvinnene.

Resultatene tyder på at kvinner flest velger å bli gravide når risikofaktorer for depresjon i liten grad er til stede. Når det ble kontrollert for ulikheter i risikofaktorer mellom gruppene, fremgikk det at barselperioden i seg selv utgjorde en risikofaktor for depresjon. Sannsynligvis er kvinner også sårbare for depresjon i siste del av svangerskapet.

Avhandlingens tittel

Depression in women with focus on the postpartum period

Utgår fra

Nasjonalt folkehelseinstitutt og
Avdeling for psykiatri
Ullevål universitetssykehus

Disputas 11.6. 2003

Universitetet i Oslo

Malin Eberhard-Gran

malin.eberhard-gran@fhi.no
Divisjon for epidemiologi
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo