

> Akademiske afhandlinger

*Tan Jinquan:***Human lymphocyte motility: a quantitative examination of lymphocyte chemotaxis and adhesion, and its regulation**

Doktordisputatsen udgøres af syv tidligere publicerede arbejder og en sammenfattende oversigt. Forskningsarbejdet er udført under min ansættelse som klinisk assistent (1991-1996) og forskningslektor (1997-1998) på Marselisborg Hospital, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet ved Aarhus Universitet.

Normal migration af T- og B-celler involverer vandring fra det centrale immunsystem til sekundære lymfoide organer såsom lymfeknuder og milt. Migrationen omfatter desuden vandringen til perifert blod og den efterfølgende rekruttering af lymfocytter fra perifert blod til sekundære lymfoide væv og det centrale immunsystem. Denne vandring kræver en styring af hvilken retning cellerne bevæger sig.

En sådan cellulær vandring indgår i mange fysiologiske og patologiske processer, bl.a. hæmatopoiese, tumorgenese, embryogenese, hiv-infektion og inflammation. I forbindelse med sygdomme som atopisk dermatitis, eksem eller kroniske infektioner, forekommer abnorme ophobninger af lymfocytter i det afficerede væv. Det er endnu ikke afklaret, hvilke mekanismer, der er ansvarlige for dette fænomen?

Vi har identificeret adskillige nye kemoattraktanter og beskrevet mekanismerne bag regulationen af kemotaktisk migration af lymfocytter. IL-10 er en selektiv kemoattraktant, som inducerer kemotaksi af CD8⁺ T-lymfocytter, men ikke af CD4⁺ T-lymfocytter, monocytter og neutrofile. Rekombinant human (rh) psoriasis stimulerer signifikant kemotaksi af CD4⁺ T-lymfocytter og neutrofile in vitro. Rh-GRO- α udøver en potent tiltrækning af kemokiner som inducerer T-lymfocyt kemotaksi. Eotaxin er en potent kemotaktisk faktor for både IL-2- og IL-4-stimulerede T-lymfocytter. Eotaxin inducerer kemotaksi og adhæsion via forøget ekspresion af CCR3. Cytokinerne IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-10 og IL-13 kan opreguleres og hæmmer via IL-8 receptorer den kemotaktiske migration af både CD4⁺ og CD8⁺ T-lymfocytter samt B-cellemigration mod IL-8 og GRO- α .

Det kan konkluderes, at de kemotaktiske cytokiner og mediatorer har distinkte kemotaktiske egenskaber. De spiller hver især en specifik rolle i lymfocytvandring, transmigration, recirkulation, akkumulation og fokusering. Balancen mellem basale og inducible regulatorer af celleadhæsion og -bevægelser er af afgørende betydning. Disse resultater har ført til udvikling af et koncept for lymfocytbevægelighed, som indikerer, at human lymfocytkemotaksi er underlagt en meget subtil kontrol. Når lymfocytter får mulighed for at krydse endotelbarrieren i blodkarrerne, migrerer de som et respons på kemotaktiske gradienter bestående af kemokiner eller andre me-

diatorer. Når de kommer i kontakt med et område med cytokiner udskilt af aktiverede T-hjælper-celler, specielt Th2-cytokiner, mister lymfocytterne evnen til at respondere på nye kemokingradienter. Dette medfører en fokusering af lymfocytinflammationen.

Forf.s adresse: Hostrups Have 26 st.th., DK-1954 Frederiksberg C.
E-mail: jinquan_tan@hotmail.com

Forsvaret finder sted fredag den 5. september 2003, kl. 14.00 præcis i Auditorium 424, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet, Århus.

Opponent: *Niels Ødum og Peter Hokland.*

*Jens Otto Reimers Sønksen:***Assisted ejaculation and semen characteristics in spinal cord injured males**

Disputatsarbejdet er udført i perioden 1992-1999 under ansættelser på henholdsvis Urologisk Klinik, Abdominalcentret, H:S Rigshospitalet og Department of Urology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA. Herudover er studiet gennemført i samarbejde med Klinik for para- og tetraplegi, Neurocentret, H:S Rigshospitalet og Paraplegifunktionen, Viborg Sygehus og Departments of Obstetrics and Gynecology and Comparative Medicine, University of South Alabama, Mobile, Alabama, USA.

De fleste rygmærskadede mænd, som ofte er unge og ellers raske, har store fertilitetsproblemer på grund af ejakulatorisk dysfunktion og nedsat sædkvalitet. Tidligere resultater fra forskellige metoder til frembringelse af ejakulation herunder specielt penil vibratorisk stimulation var skuffende. Årsagen til den nedsatte sædkvalitet var uafklaret. På denne baggrund blev aktuelle studie iværksat med henblik på at udvikle og forbedre metoderne til frembringelse af ejakulation, at undersøge sædkarakteristika i den kroniske såvel som akutte fase hos rygmærskadede samt for om muligt at identificere faktorer, som kunne influere på resultatet af assisteret ejakulation og sædparametrene.

Penil vibratorisk stimulation og rektal elektrostimulation anvendtes til at frembringe ejakulation. For at kunne bestemme størrelsen af vibrationsudslaget (amplitude) i forbindelse med vibratorisk stimulation udvikledes et særligt udstyr til præcise målinger. Videourodynamiske undersøgelser gennemførtes i forbindelse med vibratorisk og elektrisk stimulation for at vurdere samspillet mellem de uretrale sphinctertryk før, under og efter ejakulation. Sædanalyser blev udført i henhold til WHO's kriterier, og der blev foretaget histologisk kvantitative og kvalitative undersøgelser af testisvæv samt DNA-flowcytometri i forbindelse med testikulær finnålsaspiration.

Efter fundet af en vibrationsamplitude på 2,5 mm (frekvens 100 Hz) kan hovedparten af rygmærskadede mænd med et læsionsniveau over Th10, i modsætning til tidligere, selv frembringe ejakulation med penil vibratorisk stimulation. Baseret

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

på målinger af de uretrale sphinctertryk beskrives en ny og forbedret elektrostimulationsteknik, som vil kunne medføre et øget antal bevægelige sædceller i det antegrade ejakulat.

Hos personer med kronisk rygmarsvsskade kan gentagne vibrationsfrembragte ejakulationer gennem et år ikke forbedre sædkvaliteten. Rygmarsvslæsionens niveau og kompletthed samt stimulationsmetoderne synes at have betydning for sædcellebevægeligheden, men disse faktorer er ikke direkte årsag til den generelt nedsatte andel af bevægelige sædceller, som ses hos rygmarsvsskadede mænd med kronisk, neurogen denervation. Derimod fandtes, efter etablering af en dyremodel, at den akutte neurogene denervation havde væsentlig betydning for sædparametrene og spermatogenesisen, idet man 3 uger efter kirurgisk induceret rygmarsvsskade fandt signifikant nedsat spermatogenesis og bevægelighed af sædcellerne sammenlignet med en kontrolgruppe.

Det vurderes, at fremtidige studier med anvendelsen af denne dyremodel kan bringe mere viden specielt vedrørende neurogene faktorerens betydning for dannelsen, modningen, lagringen og transporten af sædceller.

Forf.s adresse: Vidnæsdal 14, 2840 Holte.
E-mail: sonksen@mail.dk
Forsvaret finder sted den 12. september 2003, kl. 14.00 i Auditorium 2,
H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, København.
Oponenter: Jørgen Nordling og Svend Lindenberg.

Stud.med.

Christian Bonde Pedersen:

Eksperimentel in vitro model for cerebral iskæmi

Mekanismestudier i organotypiske skivekulturer af hjernevæv med induceret iltglukosemangel



Ph.d.-afhandlingen er udført ved Anatomi og Neurobiologi, Syddansk Universitet, i perioden 1.9.2001-28.2.2003.

Glutamat er den vigtigste excitatoriske transmitter i menneskets hjerne. Men glutamat har også en »mørk« side, når koncentrationen af ekstracellulært glutamat øges. Herved overstimuleres glutamatreceptorerne med indstrømning af ioner i toksiske koncentrationer. En sådan excitotoksicitet er involveret i en række degenerative tilstande herunder cerebral iskæmi.

Under ph.d.-forløbet blev en in vitro model for cerebral iskæmi etableret ved anbringelse af dyrkede skiver fra rottens hippocampus, i et ilt- og glukosefrit dyrkningsmedium (oxygen-glucose deprivation, OGD). Ved brug af en række glutamatreceptorblokerende stoffer fandtes, at såvel ionotrope som visse metabotrope glutamatreceptor er involveret i den inducerede celledød svarende til in vivo. Under normale forhold bliver ekstracellulært glutamat fjernet af glutamattrans-

portører, som findes overvejende på astroglia-celler. I situationer med energisvigt i vævet, f.eks. cerebral iskæmi, mener man transporten kan vendes og i stedet frisætte glutamat. Til støtte for dette fandtes et reduceret neurontab ved blokade af disse transportører under OGD. Behandling af skivekulturerne med vækstfaktoren GDNF i 2-5 døgn opregulerede expressionen af glutamattransportører. I sådanne situationer øgedes neurontabet ved OGD, sandsynligvis pga. en øget glutamatfrigørelse. Resultaterne af ph.d.-studiet, opnået i en let manipulerbar og let analyserbar organotypisk vævskulturmodel, har øget forståelsen af en række tilgrundliggende mekanismer ved cerebral iskæmi, en forståelse som er nødvendig for på rationelt grundlag at kunne udvikle terapeutiske tiltag.

Forf.s adresse: Gyldenløvesgade 17, 2. tv., 5000 Odense C.
Email: Cbonde@health.sdu.dk
Forsvaret fandt sted den 8. august 2003.
Bedømmere: Jon Storm-Mathisen, Norge, Morten Møller og Henrik Daa Schrøder.
Hovedvejleder: Jens Zimmer Rasmussen.

Annette Wind Olesen:

Prolonged pregnancy: methods, causal determinants and outcome

Ph.d.-afhandlingen er udarbejdet ved Gynækologisk/obstetriske afdeling D, Odense Universitetshospital, og Institut for Epidemiologi og Socialmedicin, Center for Epidemiologisk Grundforskning, Aarhus Universitet, og består af fem artikler og et oversigtsarbejde.

Overbåren graviditet (gestationslængde ≥ 294 dage) er hyppigt forekommende. Der er en øget risiko for perinatale og obstetriske komplikationer, men ætiologien er relativt ukendt. Formålet var at undersøge incidensen af overbåren graviditet, at bestemme risikoen for komplikationer, og at påvise prænatale risikofaktorer, samt at validere metoder til at bestemme terminen. Data fra Medicinsk Fødselsregister (MFR) og Landspatientregisteret blev anvendt til at undersøge incidensen og risikoen for komplikationer. Data fra »Bedre sundhed for mor og barn« og Fertilitetsdatabasen blev benyttet til at undersøge prænatale risikofaktorer. Kvinder fra Odense blev ultralydsskannet for at validere metoder til at bestemme terminen.

Incidensen af postterme fødsler i MFR var 9% i perioden 1978-1993. Ved ultralydsskanning i 2. trimester var incidensen af postterme fødsler 4%. Risikoen for perinatale og obstetriske komplikationer (OR mellem 1,2 og 3,1) og perinatal mortalitet (OR=1,36) var højere i postterme fødsler sammenlignet med fødsler til terminen. Der var nedsat risiko for at gentage en overbåren graviditet, hvis kvinden skiftede partner ved næste graviditet. Højt maternelt *body mass index* for graviditet og postterm fødsel var associeret. Der er brug for flere undersø-