

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

vesækken, og de frigjorte mono- og diglycerider samt frie fede syrer virker herefter synergistisk med lipasen fra bugspytkirtlen i tyndtarmen, hvor gastrisk lipase i øvrigt selv fortsætter med at være aktiv. Hvordan og under hvilke omstændigheder gastrisk lipase reguleres, afdækkes hos raske forsøgspersoner. Endvidere undersøges patienter med betændelse i bugspytkirtlen, som har svært nedsat dannelse af enzymer i bugspytkirtlen og dagligt må indtage oprensede enzymer fra svin. Normalt nedbryder gastrisk lipase ca. 20% af det fedt vi indtager, men kan under særlige omstændigheder nedbryde endnu mere fedt, og dermed kompensere for manglende dannelse af enzymer i bugspytkirtlen. Derfor har nogle af disse patienter ikke vanlige symptomer (malabsorption, væggtab og fedtdiare) på manglende funktion af bugspytkirtlen.

Gastrisk lipase er underlagt neurohormonal regulering. Blot ved at se, lugte og smage på mad eller tyggegummi begynder vi at producere gastrisk lipase. Endvidere beskrives hormoner, der dels stimulerer frisætning (gastrin) dels hæmmer gastrisk lipase (CCK, GLP-1). Disse hormoner har direkte effekt på hovedcellerne, men også faktorer der ændrer pH i mavesækken, vil indirekte modulere aktiviteten af gastrisk lipase (sekretin, omeprazol). Tilstedeværelsen af fedt i tyndtarmen sender et signal via hormoner og hjerne tilbage til mavesækken der slukker for frisætningen af gastrisk lipase. Disse reguleringsmekanismer synes at være defekte hos patienter med betændelse i bugspytkirtlen. Ud over deres ødelagte bugspytkirtel har disse patienter en defekt i den normale tarm-hjernekoordination af fordøjelsen. Malabsorption og fedtdiare kan formentlig bedres ved rekombinant gastrisk lipase eller stimulation af endogen frisætning af gastrisk lipase, hvilket må afklares i fremtidige studier med platform i denne disputats.

Forf.s adresse: Rosenholms Allé 6, DK-2500 Valby.

E-mail: mwojde@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 18. juni 2004, kl. 14.00 auditorium II, H:S Rigshospitalet, København.

Opponent: *Ove B. Schaffalitzky de Muckadell, John Christiansen og Flemming Bendtsen.*

Læge Nikolaj Iblemann:

The effects of glucose and insulin on endothelial function in the human forearm

Ph.d.-afhandlingen er en sammenfatning, som bygger på to publicerede artikler og udgår fra Kardiologisk Afdeling Y, H:S Bispebjerg Hospital.

Baggrund: Type 2-diabetes (T2DM) er en vigtig risikofaktor for udvikling af aterosklerose, men de bagvedliggende mekanismer er ufuldstændigt forklaret. T2DM er karakteriseret ved hyperinsulinæmi og hyperglykæmi. Formålet med afhandlingen er at afklare betydningen af disse to faktorer for endotel-funktion. Ændringer i endotelfunktionen (EDV) er de tidligst erkendelige i den aterosklerotiske proces, og måling af

EDV har vist sig nyttig som indikator for udvikling af aterosklerose.

Metode: »Den isolerede underarmsmodel« blev anvendt til bestemmelse af EDV. En kanyler i a. brachialis blev anvendt til infusion af agonister til at udløse henholdsvis endotelafhængig (acetylkolin, serotonin) og -uafhængig (natrium, nitroprussid) vasodilatation. Underarmsgennemblødning blev målt ved hjælp af venøs okklusions-pletysmografi.

Resultater: 1) Betydningen af blodsukkerstigninger, efter en oral glukosebelastning (OGTT), blev undersøgt. Undersøgelsen viste at EDV hurtigt hæmmes efter en OGTT, og at mekanismen for nedsat EDV kan tilskrives nedsat tilgængelighed af en essentiel kofaktor til eNOS, tetrahydrobiopterin.

2) Insulin vil hos raske stimulere eNOS og være medvirkende til en konstant NO-sekretion fra endotelet. Hos personer med insulinresistens og T2DM mister endotelet sin »insulinfølsomhed«. Undersøgelsen af patienter med iskæmisk hjertesygdom og insulinresistens viste, at disse havde normal insulinfølsomhed af endotelet. Det konkluderes at forhøjet blodsukker snarere end ændret insulinfølsomhed af endotelet, er medvirkende årsag til atherogenese hos disse patienter.

Forf.s adresse: Hostrups Have 4, 3. th. DK-1954 Frederiksberg C.

E-mail: nihl@heart.dk

Forsvaret finder sted den 11. juni 2004, kl. 13.00, H:S Rigshospitalets Auditorium 1.

Bedømmere: *Sten Madsbad, Hans Erik Bøtker og Niels-Henrik Holstein-Rathlou.*
Vejledere: *Lars Køber og Christian Torp-Pedersen.*

Læge Line Kessel:

Lens fluorescence as a marker of ageing in relation to heritability, diabetes mellitus, and ischemic heart disease

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Øjenafdelingen, Amtssygehuset i Herlev. Afhandlingen omfatter fem originalvidenskabelige arbejder. Formålet var at undersøge sammenhængen mellem aldringsprocesser i øjets linse og generel helbredsstatus med særlig vægt på diabetes mellitus og iskæmisk hjerte-kar-sygdom. Aldringen i øjets linse blev kvantificeret ved linseautofluorometri.

Der blev påvist en kraftig sammenhæng mellem linsens egenfluorescens og alder samt glukosepåvirkning, rygning og risiko for iskæmisk hjertesygdom. Endvidere demonstrerede en tvillingundersøgelse, at niveauet af fluorescerende forbindelser i øjets linse til dels er genetisk bestemt. Et studium med 14-års followup viste, at linsens egenfluorescens svarede til et langtidsglykæmisk indeks. Ved at anvende sammenhængen mellem linsefluorescens og langtidsglykæmi blev en matematisk model modelleret, hvoraf den prædiagnostiske varighed af nyopdaget type 2-diabetes mellitus kan estimeres. Ved hjælp af denne model blev den prædiagnostiske varighed anslået til at være to år i en gruppe af patienter netop diagnosti-

ceret med type 2-diabetes mellitus på grund af en screeningsundersøgelse.

Fluorescens i øjets linse stammer fra advanced glycation end products (AGEs), der opstår ved non-enzymatisk glykering af linsens proteiner, og som blandt andet er af betydning for udvikling af diabetiske senkomplikationer. Ph.d.-studiet har påvist en lang række sammenhænge mellem linsens egenfluorescens og generaliseret helbred og sygdom. Det foreslås derfor, at linsefluorescens kan anvendes som markør for graden af vævspåvirkning af AGEs i resten af kroppen, hvilket kan være af væsentlig betydning for håndteringen af patienter med diabetes mellitus.

Forf.s adresse: IP Hansensvej 13, DK-4000 Roskilde.

E-mail: line.kessel@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 4. juni 2004, kl. 14.00 i Lille Auditorium, Amtssygehuset i Herlev, Herlev Ringvej 75, Herlev.

Bedømmere: Jens Christian Nørregaard, Jesper Hjortdal og Allan Vaag.

Vejledere: Michael Larsen, professor, dr.scient. Lennart B-A Johansson, Sverige, og akademiingeniør Lars Lindvold.

Cand.scient. Anne Marie Ottesen:

Investigations of chromosomal aberrations and DNA content in early stages of testicular germ cell cancer: Implications for the pathogenesis

Ph.d.-afhandlingen udgår fra afdelingerne for Vækst & Reproduktion og Klinisk Genetik, Juliane Marie Centret, H:S Rigshospitalet. En del af arbejdet blev desuden udført på Finsenlaboratoriet, H:S Rigshospitalet.

Formålet med studiet var at undersøge genomiske afvigelser i carcinoma in situ (CIS), forstadiet til germinale celletumorer (GCT), for at belyse tidspunktet for dannelse af de tidlige kromosomforandringer, specielt isokromosom 12p, samt for polyploidisering.

CIS blev isoleret fra det omgivende testisparenkym vha. *laser-capture-microdissection* eller fluorescensaktiveret flowsortering af cellekerner i forskellige subpopulationer baseret på DNA-indhold. Undersøgelse af kromosomafvigelser skete vha. *high-resolution comparative genomic hybridization* (HR-CGH). Det blev endvidere testet, om kombination af flere cytogenetiske analysemetoder kunne anvendes til at undersøge blodprøver og tumorvæv for kromosomafvigelser i en familie med forøget forekomst af GCT, stærkt mistænkt for at være arveligt relateret.

Undersøgelsen af familien viste det samme karakteristiske afvigelsesmønster i kræftceller, men ingen abnormiteter i konstitutiv DNA, mens et spørgeskema viste en tidligere eksponering for stofforbindelser vidt udbredt i miljøet og mistænkt for hormonforstyrrende virkning.

Projektet viste, at forøgelsen af kromosommateriale fra 12p er en sekundær ubalance forudgået af en polyploidisering af CIS-cellen. Årsagen til GCT skal sandsynligvis søges både i

øget genetisk betinget følsomhed – der måske disponerer for fejl i celledelingen – og i miljømæssige faktorer, som kan have forstyrrende indvirkning på regulationen i tidlige kimeceller i skiftet fra en prædestineret mitotisk til en meiotisk deling.

Forf.s adresse: Helenevej 1B, DK-1873 Frederiksberg C.

E-mail: amott@rh.dk eller amotte@sol.dk

Forsvaret finder sted torsdag den 3. juni 2004, kl. 14.30, i Auditorium A, Teilum-bygningen, Frederik V's Vej 11, København.

Bedømmere: Mikael Rørth, Steen Kølvrå og professor, dr.phil. Ragnhild Lothe, Norge.

Vejledere: Ewa Rajpert-De Meyts, Niels E. Skakkebæk og Claes Lundsteen.

Læge Anders Ramløv Ivarsen:

Characterization of corneal wound repair after laser in situ keratomileusis

Ph.d.-afhandlingen er baseret på fem artikler og udgår fra Øjenafdelingen, Århus Universitetshospital.

Kirurgisk behandling af nærsynethed er i dag et accepteret alternativ til korrektion med briller eller kontaktlinser. Det fremherskende princip er at ændre hornhindens brydning ved at fjerne væv fra hornhindestromaet med en 193 nm excimer laser. Ved laser in situ keratomileusis (LASIK) foretages excimer laser-behandlingen midt i hornhindens stroma, under en hængslet vævslap. LASIK er i dag den foretrukne keratorefraktive teknik, men kliniske studier har demonstreret flere postoperative problemer, inklusive et gradvist tab af den refraktive effekt og komplikationer til den tildannede vævslap. Hornhindens sårheling synes at være vigtig for udviklingen af disse komplikationer.

Formålet med ph.d.-afhandlingen er at karakterisere hornhindens centrale og perifere sårheling efter LASIK i kaniner. Temporale forandringer i hornhindens tykkelse, reflektivitet og morfologi blev evalueret med in vivo konfokal mikroskopi, mens udvalgte strukturelle proteiner og vækstfaktorer blev undersøgt med immunfluorescens.

Hornhindens sårheling frembød betydelige regionale forskelle efter LASIK. Således blev der kun observeret minimale morfologiske forandringer i hornhindens centrum, mens sårhelingen langs vævslappens kant udviste et fibrotisk respons, der var skarpt afgrænset af den overliggende defekt i epitelets basalmembran. En gradvis gendannelse af ca. 20% af det fjernede væv blev identificeret i hornhindens centrum. Under vævslappen kunne der desuden observeres tusindvis af mikroskopiske plastikfragmenter fra operationskniven. De observerede forandringer efter LASIK i kaniner giver øget indsigt i kliniske postoperative komplikationer.

Forf.s adresse: Holme Parkvej 363, DK-8270 Højbjerg.

E-mail: anders@akhphd.au.dk

Forsvaret fandt sted den 15. maj 2004.

Bedømmere: Jan Ulrik Prause, Rudolf Guthoff, Tyskland, og Jesper Hjortdal.

Vejledere: Torben Møller-Pedersen og Niels Ehlers.