

Læge Morten Salomo:

Betydningen af den antineoplastiske effekt af aminobisfosfonater i behandlingen af myelomatose



Ph.d.-afhandlingen er udført på H:S Rigshospitalet, Hæmatologisk Klinik og Klinisk Biokemisk Afdeling, og resulterede i to originale publikationer.

Trods intensiv behandling er myelomatose fortsat en uhelbredelig sygdom. Den palliative anvendelse af bisfosfonater har reduceret de invaliderende symptomer fra knoglesygdommen. Afhandlingens formål var at opklare en yderligere antitumoreffekt af aminobisfosfonater (N-BP). Jeg vurderede først den antineoplastiske virkning af N-BP in vitro og fandt, at N-BP hæmmer væksten og inducerer en dosis og tidsafhængig apoptose i myelomceller. Apoptosen er associeret med aktivering af caspase-3, ekstracellulær eksponering af fosfatidylserin, fragmentering af DNA samt karakteristiske morfologiske forandringer. Længerevarende, kontinuerlig behandling af myelomceller med N-BP ophæver dog disse antineoplastiske effekter ved at udløse en relativ hurtig og vedvarende udvikling af resistens i tumorcellerne. Denne de novo-resistens er relateret til en opreguleret aktivitet af det N-BP-specifikke farmakologiske mål, enzymet farnesyl pyrofosfat syntase. Optagelsen af N-BP i cellerne er uændret og funktionaliteten af de apoptotiske signalveje bevaret. Den således specifikke resistensmekanisme forklarer, at der ikke samtidig opstår krydsresistens til konventionel kemoterapi, hvilket ville have indskrænket den palliative anvendelighed af N-BP. Ved undersøgelsen af resistensmekanismerne har jeg derudover udviklet en højopløsende gelelektroforese med albumin-kalibratører (Calibrator HRAGE) til reproducerbar og følsom kvantificering af frie lette kæder. Denne metode er blevet implementeret i rutineanalysen på H:S Rigshospitalet.

Forf.s adresse: Galionsvej 24, st. th., DK-1437 København K.

E-mail: salomo@rh.dk

Forsvaret finder sted den 12. maj 2004, kl. 15.30, Auditorium 93, H:S Rigshospitalet, Juliane Maries Vej 20-22, København.

Bedømmere: Hans E. Johnsen, Torben Plesner og Anders Waage, Norge.

Vejledere: Peter Gimsing og Lars Bo Nielsen.

Cand.scient. Pernille Kofoed Nielsen:

Vævskomposition og fysiologisk respons på muskelkontraktioner ved lav kraftudvikling

Ph.d.-afhandlingen er udarbejdet på Arbejds miljøinstituttet, København.

Formålet var dels at undersøge, hvorvidt ilttensionen er begrænsende for udholdenheden under en langvarig statisk kontraktion ved lav kraftudvikling udført indtil udmattelse. Tidspunktet for udmattelse var ikke relateret til et fald i ilttension, hvilket kunne indikere en mulig virkning af langvarigt ophobet lav ilttension på udholdenheden.

Formålet var også at udvikle en metode, der baseret på kvantitativ ultralydskanning og billedanalyse, kan benyttes til at karakterisere muskeltvævs sammensætning på grundlag af intensitet og struktur i ultralydbillederne, at undersøge metodens reproducerbarhed samt at benytte metoden til at karakterisere m. supraspinatus og m. vastus lateralis. Der var ingen forskel i gråtoneintensiteten målt på to forskellige dage. Gråtoneintensiteten i lårmusklen var højere, og strukturerne i ultralydbilledet var større end i skuldermusklen, hvilket indikerer at m. vastus lateralis indeholdt mere ikkekontraktile væv end m. supraspinatus, og at lårmusklen havde en grovere struktur. Således er der indikation for, at de udviklede billedanalyser kan benyttes til screening af muskuloskeletalt besvær og muskelsygdomme. Forinden vil det dog være nødvendigt at gennemføre flere undersøgelser på patienter sammenlignet med raske for at fastlægge metodens sensitivitet og specificitet.

Forf.s adresse: Arbejds miljøinstituttet, Lersø Parkallé 105,

DK-2100 København Ø.

E-mail: pkn@ami.dk

Forsvaret finder sted den 13. maj 2004, kl. 13.00, Haderup Auditoriet, Panum Institut, Bygning 20, Blegdamsvej 3, København.

Bedømmere: Cecilie Røe, Norge, Michael Bachmann Nielsen og Svend Kirkeby.

Vejledere: dr.lic.odont. Merete Bakke, cand.scient. Bente Rona Jensen og dr.scient Kurt Jørgensen.

Læge Anders Jørgen Schou:

High frequency skin ultrasound and knemometry in children treated with glucocorticoids

Ph.d.-afhandlingen er baseret på kliniske studier gennemført i Børneklinikken Randers under min ansættelse som ph.d.-stipendiat ved Aarhus Universitet og består af fire publicerede artikler samt en oversigt.

Formålet med ph.d.-afhandlingen var 1) at afdække metodologiske aspekter af ultralydskanning af hud og underhud hos børn med en 20 MHz Dermascan C, 2) at undersøge om korttidsbehandling med glukokortikoider som tabletter eller inhalationer påvirker tykkelsen af huden eller underhuden

hos børn og 3) at belyse hvorvidt glukokortikoidinduceret hæmning af underbensvæksten målt med et *knemometer* skyldes ændringer i tykkelsen af hud og underhud.

Et metodestudie med raske børn gjorde det muligt at opstille anbefalinger for brugen af ultralyd af hud i kliniske studier med børn samt foretage relevante styrkeberegninger.

Et klinisk studie viste, at 5 mg prednisolon dagligt gennem en uge gjorde under huden tyndere på armen og låret samt tykkere på maven, ændringerne var signifikante. Behandlingen resulterede endvidere i negativ underbensvækst, som var signifikant korreleret til ændringerne i tykkelsen af under huden over knæet. Påvirkningen af under huden kunne forklare ca. 35% af væksthæmningen, den resterende del skyldes således enten nedsat knoglevækst eller ændringer i brusk. I et andet studie nedsatte 400 µg budesonid fra Turbuhaler underbensvæksten signifikant, behandlingen inducerede kun små og non-signifikante ændringer i tykkelsen af hud og underhud, og væksthæmningen må således skyldes nedsat knoglevækst eller ændringer i brusk. De kliniske studier bekræfter, at ultralyd af huden er en følsom metode til detektion af systemiske effekter af glukokortikoidbehandling og validerer knemometri i sådanne studier.

Forf.s adresse: Herslev Kirkevej 55, DK-7000 Fredericia.
E-mail: ajs@dadlnet.dk

Forsvaret fandt sted den 16. april 2004.

Bedømmere: *Jørgen Serup, Michael Hermandsen*, Tyskland, og *Ronald Dahl*.
Vejledere: *Ole D. Walthers* og *Carsten Heuck*.

Cand.scient. Thomas Sangild Sørensen:

A new look at congenitally malformed hearts

Diagnostics and interventional planning using interactive planar reformatting and three-dimensional virtual reconstruction of magnetic resonance imaging data

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Hjertekirurgisk Afdeling T, Skejby Sygehus.

Diagnostik og interventional planlægning i patienter med medfødt hjertefejl er en kompliceret process, der typisk benytter flere billedmodaliteter. Magnetisk resonans (MR) benyttes nu oftere som noninvasivt alternativ til diagnostisk karterisation og ekkokardiografi.

Baseret på tredimensionel MR af hele hjertet har vi udviklet en ny tilgang til diagnostisk billedoptagelse, processering samt til den interventionelle planlægning.

En konventionel morfologisk MR-session inden for medfødt hjertefejl består af en vanskelig og tidskrævende planlægning af en række todimensionelle snit, som samlet skal være diagnostisk fyldestgørende. Som alternativ foreslår vi at optage et enkelt tredimensionelt volumen og foretage det diagnostiske arbejde offline vha. interaktiv reformatering af vilkårlige snit i dette volumen. Evaluering af denne metode til slut-diastole morfologi beskrives. Desuden appliceres og dis-

kuteser metoden på tidsopløste data samt for blodstrømningsoptagelser.

På baggrund af ovennævnte tredimensionelle morfologiske data er der ligeledes udviklet teknikker til virtuelt at rekonstruere tredimensionelle modeller af medfødte hjertefejl. Perspektiverne i denne tilgang i forhold til interventionel planlægning diskuteres med udgangspunkt i konkrete patienter henvist til tredimensionel MR.

Forf.s adresse: Hjertekirurgisk Afdeling T, Skejby Sygehus, DK-8200 Århus N.
E-mail: sangild@daimi.au.dk

Forsvaret fandt sted den 20. april 2004.

Bedømmere: *Vibeke Hjortdal, Jens Haase* og *Phillip Kilner*, England.
Vejledere: *Erik Morre Pedersen* og *Ole Kromann Hansen*.

Reservelæge Lars Bjørn Stolle:

Microdialysis for the investigation of gentamicin in bone tissue

An experimental study

Formålet med denne ph.d.-afhandling, udført på Aarhus Universitet, var at undersøge om mikro dialysen kan anvendes til måling af gentamicin i knoglevæv. Kendskab til antibiotikas fordeling i perifert væv er vigtigt for en rationel og effektiv behandling af infektioner og i profylaktisk øjemed. Knoglevæv er vanskeligt at høste og svært at analysere. Ved mikro dialyse teknikken bliver en tynd semipermeabel membran anlagt i et væv, hvorefter dialysater kan høstes. Mikro dialysens fordele er at man kontinuerligt måler den frie, ubundne og aktive koncentration af et molekyle efter et relativt atraumatisk indgreb.

I et in vitro-arbejde blev forskellige kalibreringsteknikker for mikro dialysen testet. Alle in vivo-undersøgelser blev udført på grise. I to in vivo-arbejder blev mikro dialysen appliceret på henholdsvis kortikalt og spongios knoglevæv, hvorefter gentamicin blev injiceret intravenøst. Herefter blev gentamicin målt ved mikro dialysen og ved knoglebiopsier. Ved sammenligning af de farmakokinetiske parametre fandtes ingen forskel mellem værdierne opnået ved mikro dialysen og knoglebiopsier. I et tredje in vivo-arbejde blev mikro dialysen appliceret på spongios knogle med henblik på at måle gentamicin i knogle efter implantation af en Genta coll-svamp. Modsat den intravenøse indgift afgives gentamicin fra Genta coll ved lokal diffusion. Resultatet var, at mikro dialysen kunne detektere høje lokale vævskoncentrationer af gentamicin.

Dette arbejde vurderer systematisk mikro dialysens anvendelighed i knoglevæv for måling af gentamicin. Mikro dialysen kan benyttes til farmakokinetiske målinger af gentamicin i knoglevæv efter intravenøs eller lokal applikation.

Forf.s adresse: Institut for Eksperimentel Klinisk Forskning, Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, DK-8200 Århus N.

E-mail: stolle@iekf.au.dk

Forsvaret fandt sted den 23. april 2004.

Vejledere: *Johnny Keller, Peter Holmberg-Jørgensen, Magnus Arpi* og *Per Riegels-Nielsen*.

Bedømmere: *Finn Gottrup, Ebbe Stender Hansen* og *Ole Simonsen*.