brokonstruktion mellem molekylærbiologisk grundforskning og lægevidenskabelig målforskning.

Tilbage står nu at få afprøvet afgørende elementer i tesen om CCK-resistens hos mennesker, dvs. kolesterolstenspatienter. Er tyndtarmens motilitet nedsat hos patienter med kolesterolsten? Er CCK-A-receptoren og/eller dens signaltransduktion i tyndtarmens muskelceller defekt? Hvilke defekter drejer det sig om? – Når spørgsmålene er besvarede, er der grundlag for rationel diskussion af ny behandling: Skal galdestensbehandling i fremtiden flyttes fra kirurgisk gastroenterologi til medicinsk endokrinologi? Kan patienterne behandles med en CCK-analog-pille ud fra en forståelse af CCK-resistens a la insulinresistens? Det vil sige behandling efter molekylærdiagnostik af defekter i receptorgen og signaltransduktionsvej.

Litteratur

1. Wang DQH, Schmitz F, Kopin AS et al. Targeted disruption of the murine cholecystokinin-1 receptor promotes intestinal cholesterol absorption and susceptibility to cholesterol cholelithiasis. J Clin Invest 2004;114:521-8.
2. Thompson JC, Fried GM, Ogden WD et al. Correlation between release of cholecystokinin and contraction of the gallbladder in patients with gallstones. Ann Surg 1982;195:670-6.
3. Pomeranz IS, Schaffer EA. Abnormal gallbladder emptying in a subgroup of patients with gallstones. Gastroenterology 1985;88:787-91.
4. Yu P, Harnett KM, Amaral J et al. Direct G-protein activation reverses impaired CCK signalling in human gallbladders with cholesterol stones. Am J Physiol 1995;269:G659-65.
5. Harnett KM, Amaral J, Biancani P et al. CCK receptor dysfunction in muscle membranes from human gallbladders with cholesterol stones. Am J Physiol 1999;276:G1401-7.

> **AKADEMISKE AFHANDLINGER**

Læge Niels Smedegaard Andersen:

Mantle Cell Lymphoma (MCL) – molecular, biological and clinical findings

Disputatsen er baseret på seks publicerede artikler udført på Hæmatologisk Klinik, H:S Rigshospitalet, og Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston. Arbejdet præsenterer molekylære, biologiske og kliniske fund, herunder PCR-analyse af minimal restsygdom (MRS), ved MCL.

MCL er en lymfom-subgruppe kendetegnet ved translokation (11;14), dereguleret cellecyklus og associeret med en kort overlevelse. Som led i vore molekylære undersøgelser af klonale immunglobulingener fra MCL-patienter fandt vi tegn på somatisk hypermutation og antigenselektion. I modsætning til tidligere antaget, synes MCL-transformation derfor også at kunne ske under immunopoiesen. Samtidig sandsynliggøres, at celleinteraktioner i mikromiljøet er vigtige medspillere i patogenesen. Dette er yderligere understreget af, at flere intracellulære signalveje er fundet konstitutivt aktiverede in vivo ved MCL, og i primære cellekulturer påviste vi tumorcelleproliferation efter CD40-stimulering. Disse fund sætter også spørgsmål ved anvendelse af in vivo CD40-stimulation i forbindelse med adaptiv immunterapi hos MCL patienter.

I vores populationsbaserede undersøgelse fandtes ca. 25 nye MCL-patienter årligt i Danmark. Den typiske MCL-patient er en ældre mand med udbredt sygdom ofte med involvering af knoglemarv (KM) og tarm. Femårsoverlevelsen efter konventionel kemoterapi er kun 21%. I modsætning til det internationale prognostiske indeks fandtes særligt alder, anæmi og splenomegali på diagnosetidspunktet associeret med dårlig prognose i multivariat analyse. Hos patienter under 65 år er autolog stamcelletransplantation (ASCT) for nylig etableret som primærbehandling. I vores nordiske protokol var femårsoverlevelsen efter ASCT 50%. Komplet remission forud for ASCT fandtes associeret med forlænget overlevelse, hvilket har intensiveret induktionsbehandlingen i efterfølgende protokoller. PCR-påvisning af MRS i autograften hos MCL-patienter, som undergår ASCT, var associeret med kortere overlevelse, og MCL-celler fandtes særligt resistente over for forsøg på oprensning af autograften. Dog sås ingen sikker forskel i overlevelsen efter ASCT hos MCL-patienter med få eller mange forurenende tumorceller i autograften, og betydningen heraf er fortsat uklar. Efter ASCT var fravær af MRS i KM-prøver et godt prognostisk tegn. Blandt patienter med vedvarende MRS-positive KM-prøver varierede længden af den sygdomsfrie overlevelse betragteligt, hvilket reducerer den prognostiske værdi af MRS. Med real-time-PCR-analyse påvistes en stigning i MRS i KM forud for klinisk recidiv. Hermed kan terapeutisk intervention dirigeres til højrisikopatienter på et tidligere sygdomsstadie. Data søges

aktuelt bekræftet i større prospektive undersøgelser i fælles nordisk og europæisk regi.

Forf.s adresse: Skindergade 28A 3. th., DK-1159 København K.
E-mail: nanders@rh.dk
Forsvaret finder sted den 16. juni 2005, kl. 14.00, Auditorium 2, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, København.
Opponenter: *Francesco d´Amore* og *Richard Rosenquist*, Sverige.

Læge Christian Backer Mogensen:

Anaemia among small children in a malaria-endemic area of rural Tanzania: epidemiological and diagnostic aspects

Ph.d.-afhandlingen, der udgår fra Infektionsmedicinsk Afdeling C, Odense Universitetshospital, er baseret på studier fra Ulanga, Tanzania, og består af to accepterede og tre indsendte artikler.

Formålet var at undersøge udbredelse og årsager til anæmi hos 6-36 måneder gamle børn, og om bleghed eller andre fund kunne anvendes til stille diagnosen klinisk.

På landsbyniveau var 54-82% af børnene anæmiske, 11-18% havde moderat og 1% svær anæmi. Hos 24% blev der fundet *P. falciparum*-parasitter i blodet, 7% havde klinisk malaria, og over to måneder blev 3% indlagt med svær anæmi. Der blev ikke fundet nogen sammenhæng mellem anæmi, sociale faktorer eller sundhedssøgende adfærd. 86% havde klorokin i blodet, men malariaparasitæmi og hæmatokrit var uafhængig af rapporterede behandlinger og målte klorokinkoncentrationer. Fundet »udtalt bleghed« kunne ikke identificere svært anæmiske børn. I hospitalets ambulatorium var sensitiviteten af fundet »enhver bleghed« til at detektere svær anæmi 86% og specificiteten 61%. En model, som kombinerede bleghed med høj respirationsfrekvens eller feber mere end tre dage, øgede sensitiviteten til 96% og specificiteten til 71%.

Anæmi var således særdeles almindeligt og *P. falciparum* den vigtigste årsag. Klorokinresistens var meget hyppig. Den kliniske diagnose svær anæmi kan med nogen sikkerhed stilles ved at kombinere febervarighed med fund af bleghed og høj respirationsfrekvens.

Forf.s adresse: Hvedemarken 19, DK-6230 Rødekro.
E-mail: cbmogensen@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted den 13. juni 2005 kl 14.00, Auditoriet, Winsløwsparken 25, Odense.
Bedømmere: *Ib Bygbjerg, Morten Sodemann* og *Kaare Christensen*.
Vejleder: *Court Pedersen.*

Læge Helena Dominguez:

The role of tumor necrosis factor alpha (TNF) on insulin resistance and vascular dysfunction

Denne ph.d.-afhandling består af to manuskripter og en sammenfatning, baseret på humane studier udført på H:S Bispebjerg Hospital (dog initieret på Amtssygehuset i Gentofte).

Personer med type 2-diabetes har øget produktion af cytokinet tumornekrotiserende faktor alfa (TNF-α). Formålet var at belyse en mulig rolle for TNF-α i udvikling af aterosklerose ved insulinresistens. Studierne blev udført i to faser.

1. fase: Endotelfunktion blev vurderet hos raske, slanke mænd ud fra stigningen af underarmsgennemblødning – målt med venøs okklusions-pletysmografi – under acetylcholin-infusion i arteria brachialis. Denne øges yderligere med samindfusion af insulin og derved estimeres endotelinsulinfølsomhed. Når TNF-α blev tilføjet til infusionerne (basalkoncentrationen øget med en faktor 100) blev vasodilatationen og glukoseoptagelse hæmmet.

2. fase: En gruppe overvægtige patienter med type 2-diabetes blev randomiseret til behandling/kontrol med en specifik TNF-α-hæmmer, etanercept. Ud over den vaskulære og den metaboliske insulinfølsomhed i underarmen blev der undersøgt helkropsinsulinfølsomhed med hyperinsulinæmiske euglykæmiske clamps og β-celle-funktion med intravenøs glukosetolerancetest. På trods af, at etanercept medførte et markant og signifikant fald af de systemiske inflammationsmarkører C-reaktiv protein og interleukin-6, blev der ikke påvist ændringer i karfunktionsmålinger, i glukosoptagelse i underarmen eller i helkropsinsulinfølsomhed.

Konklusioner: 1) En akut og markant stigning af TNF-α medfører vaskulær og metabolisk insulinresistens samtidig. 2) Modifikation af det subkliniske inflammation hos overvægtige personer med type 2-diabetes ved TNF-α-hæmmeren etanercept forbedrede ikke insulinresistens.

Forf.s adresse: Mikkelborg Allé 11, 2970 Hørsholm.
E-mail: hd@heart.dk
Forsvaret finder sted den 17. juni 2005, kl. 14:00, Store Auditorium, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23 (sygeplejerskole), København.
Bedømmere: *Bente Klarlund Pedersen*, *Allan Flybjerg* og *Hans Erik Bøtker*.
Vejleder: *Christian Torp-Pedersen*