

Det er foreslået, at reinnervation af den transplanterede nyre og en øget renal sympatisk nerveaktivitet kan bidrage til CsA-toksicitet. Ved undersøgelser anvendende *lower body negative pressure* og infusion af noradrenalin konkluderedes det, at den transplanterede nyre forbliver funktionelt denerveret. Infusion af en prostacyclinanalog resulterede i et fald i blodtrykket og øgning af ERPF. Trods disse hæmodynamiske virkninger var der ingen hæmning af det CsA-inducerede fald i GFR. Fiskeolie er også foreslået at kunne beskytte mod CsA-toksicitet. Hos nyretransplanterede patienter kunne der ikke påvises nogen gavnlige virkninger af tre måneders behandling med fiskeolie på nyrefunktionen ved nadir CsA-blodkoncentration, under akut CsA-induceret hypoperfusion eller under den aminosyreinducerede øgning af GFR. CsA resulterede i en halvering af plasmareninkoncentrationen hos raske forsøgspersoner, hvilket er i modsætning til fund i dyremodeller. Det hæmodynamiske og tubulære respons til hæmning af NO med L-NMMA blev ikke påvirket af indgift af CsA. Derimod resulterede L-NMMA og CsA i et udtalt fald i GFR parallelt med et fald i urinudskillelseshastigheden af cGMP og NO_x. NO-dannelse synes at beskytte mod det initiale CsA-inducerede fald i GFR. Plasma-endothelin var uændret efter CsA-indgift. Ved nadir CsA-blodkoncentration fandtes ingen effekt af CsA på den segmentelle tubulusfunktion (lithiumclearancemetoden) hos nyretransplanterede patienter. Ved peak CsA-blodkoncentration fandtes en øget fraktionel proksimal reabsorption af natrium og vand, som formentlig er sekundær til det CsA-inducerede fald i GFR. De aminosyre- og dopamininducerede ændringer i nyrens tubulusfunktion var sammenlignelige mellem patienter behandlet med og uden CsA. Den tubulære reabsorption af magnesium blev hæmmet af CsA. Sammenfattende er fundet, at den akutte nyrefunktionsnedsættelse efter en terapeutisk dosis af CsA formentligt module-res af NO-systemet, men er upåvirket af en række andre fysiologiske mekanismer og farmakologiske interventioner.

Forf.s adresse: Nefrologisk Afdeling B, Amtssygehuset i Herlev, 2730 Herlev.
E-mail: jmh@dadlnet.dk
Forsvaret fandt sted den 21. februar 2003.
Opponent: Hans Dieperink og professor, dr.pharm. Sten Christensen.

Cand.scient. Uffe Koppelhus:

In vitro- og ex vivo-studier af PNA, ada-PNA og peptid-PNA-konjugater

Ph.d.-afhandlingen er baseret på eksperimentelt arbejde udført henholdsvis på Biokemisk Afdeling B, Panum Institut-tet, og på Afdeling for Virus og Kræft, Kræftens Bekæmpelse, Århus.

Afhandlingen omhandler en række forskellige forskningsprojekter, som primært har haft til hensigt at undersøge og udvikle peptidnukleinsyres (PNA's) potentiale som anti-HIV-1-terapeutikum. PNA er en DNA-analog som udviser høj affinitet og specificitet i bindingen af komplementær DNA og RNA, og som desuden er fuldstændig stabil i biolo-

giske systemer. Disse egenskaber har bragt PNA i fokus inden for forskning i eksperimentel og terapeutisk genregulering ved den såkaldte »antisense«-teknik.

Det vises i afhandlingen at PNA bundet til HIV-1 *gag* RNA udgør en effektiv og specifik blokade af HIV-1 revers transkriptase-aktivitet når der testes i et cellefrit in vitro-system. Yderligere vises det, at anti-HIV-1 PNA tilsat i høje koncentrationer (>20 µM) har stor antireplikativ effekt på HIV-1 i cellekultur. En forudsætning for en fremtidig terapeutisk udnyttelse af PNA er dog at PNA's evne til at passere biologiske membraner forbedres. Afhandlingen omfatter derfor en undersøgelse af en række PNA'er modificeret med henblik på at øge det cellulære optag. Disse undersøgelser viste at mens konjugering af PNA til en lipofil gruppe (adamantyl) kun i meget ringe grad øgede PNA's cellulære optag, resulterede konjugering af PNA til såkaldte »cellepenetrerende peptider« i, at PNA blev effektivt internaliseret af de fleste testede celletyper. Det cellulære optag af disse peptid-PNA-konjugater var dog primært endocytotisk (vesikulært), og yderligere modifikationer er derfor påkrævede for at opnå en hensigtsmæssig cellulær kompartmentalisering af det optagede PNA.

Forf.s adresse: Biokemisk Afdeling B, IMBG, Panum Institut-tet, Blegdamsvej 3, 2200 København N.

E-mail: ukop@biobase.dk

Forsvaret finder sted den 12. marts 2003, kl. 14.30, Hannover Auditoriet, Panum Institut-tet, Blegdamsvej 3, København.

Bedømmere: lic.scient. Finn Skou Pedersen, professor, PhD Bernard Lebleu, Frankrig, og lektor, dr.scient. Jens Høiriis Nielsen.

Nina Skavlan Godtfredsen:

Smoking reduction and cessation – determinants and health consequences

Ph.d.-afhandlingen omfatter fem originale arbejder og en oversigt og er udført under ansættelse ved Institut for Sygdomsforebyggelse, H:S Kommuneskolen, i perioden 1998-2002.

Med udgangspunkt i data fra tre store befolkningsundersøgelser (Østerbro-undersøgelsen, Befolkningsundersøgelserne i Glostrup, Copenhagen Male Study) som er samlet i Hovedstadens Center for Prospektive Befolkningsstudier, var formålene med studiet: 1) at definere og beskrive rygereduktion samt karakterisere personer, der reducerer tobaksforbruget eller holder op med at ryge mellem to undersøgelsetidspunkter, 2) at analysere associationen mellem rygereduktion og rygeophør og risikoen for morbiditet og mortalitet af de mest almindelige tobaksrelaterede sygdomme sammenlignet med personer, der ikke ændrer rygevaner. Til at belyse de skitserede formål anvendtes epidemiologiske og biostatistiske analysemetoder, idet persondata blev koblet til oplysninger fra administrative registre, herunder Landspatientregisteret.

Analyserne resulterede i følgende konklusioner: 1) Punktprævalensen af såvel selvrapporeret rygeophør som rygereduktion (reduktion i dagligt tobaksforbrug på 50% eller mere uden ophør) var ca. 10%. Deltagere, der ophørte

med rygning var generelt karakteriserede ved enten at have en ufordelagtig risikofaktorprofil eller have en høj social status, medens der ikke kunne identificeres entydige prædiktorer for rygereduktion. 2) Efter justering for relevante confoundere viste det sig, at rygereduktion ikke reducerede risikoen for død (total og årsagsspecifik) eller hospitalsindlæggelse for KOL eller AMI sammenlignet med uændret rygemønster. Derimod var rygeophør associeret med en betydelig risikoreduktion.

Der savnes resultater fra interventionsstudier om langtidseffekterne af nedsat tobaksforbrug på helbredet.

Forf.s adresse: Høyrups Allé 28a, 2900 Hellerup.
E-mail: duegodt@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted den 14. marts 2003, kl. 14.00, Bartholinstituttets auditorium, H:S Kommunehospital, 2100 København.
Bedømmere: Mag.scient.soc. *Elsebeth Lyng, Inge Haunstrup Clemmensen og Niels Jørgen Seersholm.*
Vejledere: *Merete Osler, Eva Prescott og Jørgen Vestbo.*

Cand.scient. Malene Munk Jørgensen:

Grp78: an important factor in the protein quality control of the low density lipoprotein (LDL) receptor

Undersøgelserne som ligger til grund for denne ph.d.-afhandling, blev udført ved Molekylær Medicinsk Forskningsenhed, Skejby Sygehus, og ved Institut for Human Genetik, Aarhus Universitet.

Risikoen for iskæmisk hjertesygdom er proportionel med stigende indhold af LDL-kolesterol i blodet. Plasma-LDL-koncentrationen varierer individer imellem og bestemmes af eksterne faktorer, såsom kostvaner samt genetiske variationer. 50% af variationen tilskrives kendte såvel som ukendte genetiske faktorer. Ph.d.-projektets formål var at udpege nye kandidatgener som kan påvirke plasma-LDL-koncentrationen.

LDL-receptoren er ansvarlig for at fjerne størstedelen af LDL-kolesterolet fra blodbanen, og mutationer i dette gen fører til den alvorlige sygdom familiær hyperkolesterolemie (FH). Hypotesen var, at genetiske variationer i generne kodende for de proteiner, som er involveret i proteinkvalitetskontrollen af nysyntetiseret LDL-receptor, kan påvirke antallet af LDL-receptorer og derved indirekte påvirke LDL-kolesterol-niveauet i plasma. Dette studie identificerede den endoplasmatiske retikulum-(ER)-lokaliserede chaperone, Grp78 som værende involveret i kvalitetskontrollen af vildtype LDL-receptoren og i tilbageholdelsen af sygdomsfremkaldende mutante LDL-receptorer i ER. Det blev vist at en nyopdaget polymorfi i promoterregionen af genet kodende for Grp78 (HSPA5) kan påvirke gentranskriptionen. En multivariantanalyse viste imidlertid, at blandt FH-patienter, med kendt sygdomsfremkaldende mutation, bidrog Grp78-polymorfien ikke til den observerede variation i det totale plasmakolesterolniveau. Fremtidige studier vil vise, om denne polymorfi påvirker LDL-kolesterol-niveauet i den generelle befolkning hvor de fleste tilfælde af iskæmisk hjertesygdom forekommer.

Forf.s adresse: Molekylær Medicinsk Forskningsenhed, Skejby Sygehus, Brendstrupgaardsvej, 8200 Århus N.
E-mail: mmj@mmf.au.dk
Forsvaret finder sted den 13. marts 2003, kl.14.00, undervisningslokale 4, Skejby Sygehus.
Bedømmere: *Poul Henning Jensen, adjunkt, ph.d. Kaare Lehman Nielsen og Anne Birthe Bo Hansen.*
Vejledere: Lic.techn., dr.med. *Niels Gregersen og Lars Bolund.*

Christian Emil Faber:

Flextube reflectometry – a new method for determination of sites of upper airway narrowing during sleep



Ph.d.-afhandlingen omfatter fire originale arbejder og en oversigt, som er udført i forbindelse med ansættelse på Øre-, Næse- og Halsafdeling H, Århus Universitetshospital.

Formålet med ph.d.-studiet var at evaluere flextubereflektometri til bestemmelse af obstruktionsniveauer i de øvre luftveje under søvn. Metoden baserer sig på akustisk refleksionsteknik via et tyndt kateter (»flextube«) til at måle tværsnitsarealet i luftvejene.

Undersøgelserne omfatter dels in vitro-studier, dels målinger i vågen tilstand og under søvn. Resultaterne af flextubemålinger blev sammenlignet med resultaterne af endoskopi samt polysomnografi, MR-scanning og trykmålinger under søvn.

De væsentligste resultater var:

- Forsnævninger af flextuben in vitro kunne lokaliseres med højst 1,9 mm afvigelse fra den sande værdi. Den maksimale forskel mellem faktisk og akustisk bestemt varighed af afklemninger af flextuben var 0,6 sekunder.
- Obstruktionsniveauerne af forsnævninger var uden signifikant forskel når der blev målt to forskellige nætter.
- Der var ingen signifikant forskel mellem niveaufordelingerne af obstruktioner bestemt med flextuben og MRI under søvn.
- Der var en signifikant korrelation mellem antallet af flextubeforsnævninger og antallet af obstruktive apnøer og hypopnøer bestemt med polysomnografi.
- Der var ingen signifikant korrelation mellem procentdelen af retropalatal forsnævring ud af den totale forsnævring (retropalatal og retrolingual forsnævring) målt med flextube henholdsvis trykkateter under søvn.

Studierne indikerer at metoden kan skaffe værdifulde informationer om niveauerne af øvre luftvejs-obstruktioner under søvn. Større studier vil kunne give mere præcise estimater af metodens reproducerbarhed.

Forf.s adresse: Henriettevej 56, 5000 Odense C.
E-mail: c.e.faber@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted den 22. april 2003, kl. 14.00, Det Blå Auditorium, Victor Albeck Bygningen, Aarhus Universitet.
Bedømmere: *Ronald Dahl, Poul Jørgen Jennum og Aksel Møller Grøntved.*
Vejledere: *Luisa Grymer, Ole Nørregaard, Christian Brahe Pedersen og Ole Hilberg.*