

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Oana Ciofu:***Pseudomonas aeruginosa chromosomal β -lactamase in patients with cystic fibrosis and chronic lung infection**

Mechanism of antibiotic resistance and target of the humoral immune response

Disputatsen er udført under ansættelse ved Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi, Panum Institutet. Den er baseret på ni publicerede artikler og er en videreudførelse af ph.d.-afhandlingen fra 1996: »Chromosomal β -lactamase of *Pseudomonas aeruginosa*. Occurrence and significance in serum and respiratory secretions from patients with cystic fibrosis and chronic *P. aeruginosa* lung infection«.

Resistensudvikling over for anti-pseudomonal antibiotika er en af ulemperne ved den aggressive antibiotikabehandling af patienter med cystisk fibrose (CF) og kronisk lungeinfektion med *P. aeruginosa*.

Formålet med arbejdet har været at undersøge betydningen af β -lactamase som resistensmekanisme over for β -laktamantibiotika, samt betydningen af patienternes antistofdannelse mod bakteriernes β -lactamase.

En sammenhæng mellem resistensudvikling over for β -laktamantibiotika og fremkomsten af høj- β -lactamaseproducerende stammer blev fundet. Der blev også påvist, at høj-alginatproducerende *P. aeruginosa*-isolater, som er et karakterisk fund hos CF-patienter med kronisk lungeinfektion, er mere følsomme over for antibiotika og producerer mindre β -lactamase end de parvis non-mukoide isolater. Det blev også påvist, at β -lactamase, et periplasmisk protein, kan udskilles ekstracellulært indpakket i membranvesikler, som frigøres af høj- β -lactamaseproducerende *P. aeruginosa*.

Det humorale immunologiske respons mod β -lactamase blev undersøgt ved at måle β -lactamasespecifikke IgG- og IgG-subklasseantistoffer ($\alpha\beta$ ab), ved at undersøge allotypernes indflydelse på $\alpha\beta$ ab-IgG-subklassefordeling og ved at måle aviditeten af IgG- $\alpha\beta$ ab. Overraskende blev der fundet, at patienter med god lungefunktion tidligt i forløbet af den kroniske infektion havde højere $\alpha\beta$ ab-titre af bedre aviditet end patienter med dårlig lungefunktion. Dette førte frem til hypotesen, at $\alpha\beta$ ab har en positiv gavnlige effekt for CF-patienter, fordi nogle $\alpha\beta$ ab kan hæmme β -lactamaseaktiviteten og derfor kan forbedre β -laktamantibiotikas virkning. Hypotesen blev afprøvet i en rottemodel af kronisk lungeinfektion ved at vurdere effekten af β -lactamaseimmunisering på behandlingen med β -laktamantibiotika af resistente *P. aeruginosa*-stammer. Resultaterne har vist, at rotterne, som havde $\alpha\beta$ ab med β -lactamasehæmmende aktivitet, havde lavere bakterietal og mindre patologiske forandringer i lungerne i forhold til ikke-

vaccinerede rotter eller rotter uden β -lactamasehæmmende $\alpha\beta$ ab. Dette fund kan have betydning for forbedring af behandling med β -laktamantibiotika af høj- β -lactamaseproducerende, resistente *P. aeruginosa*-stammer, som udgør en trussel især for CF-patienter med kronisk lungeinfektion.

Forf.s adresse: Panum Institutet, IMMI, 24.1, Blegdamsvej 3, DK-2200 København N.

E-mail: O.Ciofu@immi.ku.dk eller oanaciofu@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 5. december 2003, kl. 14.00, Dam Auditoriet, Panum Institutet.

Opponent: Niels Frimodt-Møller, Hans Jørn Kolmos og Peter Skinhøj.

*Anne Lis Mikkelsen:***Clinical aspects of in vitro maturation of human ova**

Doktordisputatsen udgøres af ni tidligere publicerede arbejder og en sammenhængende oversigt. Forskningsarbejdet er udført i perioden 1997-2000 under min ansættelse på Gynækologisk Obstetrisk Afdeling G, Amtssygehuset i Herlev.

Studierne blev iværksat med henblik på at optimere metoden til in vitro-modning (IVM) af humane æg. Denne modning omfatter såvel kernemodning som cytoplasmatiske modning. Kernemodning registreres ved påvisning af metafase II-æg, cytoplasmatiske modning ved æggets evne til fertilisering, deling og efter tilbageførsel til kvinden udvikling til levende foster og fødsel af barn.

Umodne æg blev udtaget ultralydvejledt, transvaginalt fra 2-10 mm store follikler og efterfølgende modnet in vitro i 28-36 timer. Modningsmediet blev tilsat r-FSH og hCG samt maternelt serum (10%). Ved tilsætning af humant serumalbumin i stedet for serum kunne graviditeter ikke opnås. Metafase II-æg blev fertiliseret ved mikroinjektion, og befrugtede æg (maks. to æg) tilbageført til kvinden.

Metoden blev undersøgt hos to grupper af par henvist til reagensglasbehandling på fertilitetsklinikken: 1. Par med nedsat sædkvalitet hos manden og/eller ødelagte æggeledere hos i øvrigt normale kvinder. 2. Kvinder med polycystisk ovariesyndrom (PCOS) og risiko for ovarie hyperstimulationssyndrom under hormonstimulation.

Kort forbehandling med FSH øger ikke modnings-, fertiliserings-, delings- eller graviditetsraten hos regelmæssigt menstruerende kvinder med normale ovarier, hvorimod tre dages forbehandling med FSH øger modnings- og graviditetsrate hos kvinder med PCOS. Hos kvinder med normale ægestokke, hvor æg udtages i ustimulerede cykler, blev opnået graviditetsrate på 13% pr. ægudtagning og 18% pr. oplægning. Ved yderligere finpudsning af metoden kan graviditetsraten øges til 24% pr. ægudtagning og 33% pr. ægoplægning. Således har antallet af follikler i ovarier og hormonmålinger dag 3

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

prognostisk værdi, ligesom timing af aspirationstidspunkt synes væsentlig for graviditetsraten. Der blev ikke påvist forskel i ægudviklingen fra æg udtaget fra æggestok med dominant follikel sammenlignet med æg udtaget fra æggestok uden dominant follikel. Embryoner af højest kvalitet opnås fra in vitro-modnede metafase II-æg uden morfologiske anomalier.

Efter i alt 277 ægudtagninger blev opnået fødsel af 25 børn. Et barn havde ganespalte, de øvrige var uden misdannelser. De opnåede data tyder på, at IVM i fremtiden kan være et alternativ til konventionel reagensglasbehandling. De bivirkninger, som ses under hormonbehandling, er elimineret. Desuden kan IVM kombineret med in vitro-follikeldyrkning i fremtiden give mulighed for ægmodning hos unge kvinder, som har nedfrosset ovarievæv inden kemoterapi for cancer, og som efter denne behandling senere kunne ønske at opnå graviditet og fødsel af barn.

Forf.s adresse: Steen Blichers Vej 5, DK-2000 Frederiksberg.

E-mail: alm@dadlnet.dk

Forsvaret fandt sted fredag den 10. oktober 2003.

Opponentter: *Outi Hovatta*, Sverige, *Lars Westergaard* og *Anders Nyboe Andersen*.

og molekylære mekanismer bag SP-D's funktioner i inflammation og systemisk lipidhomøostase i relation til både fedme og aterosklerose.

Forf.s adresse: Immunologi og Mikrobiologi, Institut for Medicinsk Biologi, Winsløwparken 21.1, Syddansk Universitet, DK-5000 Odense C.

E-mail: gllyster@health.sdu.dk

Forsvaret finder sted den 5. december 2003, kl. 14.00, Aarestrup Auditoriet, Klinikbygningen, Odense Universitetshospital.

Bedømmere: *Torben Haghfelt*, *Peter Riis Hansen* og *Erika Crouch*, USA.

Vejleder: *Uffe Holmskov*.

Cand.scient. Grith Lykke Sørensen:

Surfaktant protein D's rolle i atherogenese

Ph.d.-arbejdet udgår fra Institut for Medicinsk Biologi, Syddansk Universitet. Studiets formål var at undersøge den potentielle relation mellem surfaktant protein D (SP-D) og atherogenese. Studiet omfatter in vitro-data, en SP-D-deficient (*Spd*^{-/-}) musemodel for aterosklerose og fedme samt epidemiologiske data fra GEMINAKAR tvillingestudiet.

SP-D er et mucosa- og serumkolektin, som har antimikrobielle egenskaber og modulerer inflammation og lipidhomøostase.

Hovedkonklusionerne var: 1. SP-D syntetiseres i karbanens endotelceller, 2. SP-D hæmmer LDL-oxidation til oxLDL in vitro, 3. SP-D hæmmer oxLDL-induceret endotel-celle-apoptose in vitro, 4. *Spd*^{-/-}-mus på høj-fedt-diæt har signifikant forøget plasmatriglycerid og HDL-kolesterol 5. Behandling af *Spd*^{-/-}-mus med rekombinant SP-D sænker plasmatotalkolesterol, LDL-kolesterol og HDL-kolesterol, 6. *Spd*^{-/-}-mus har øget plasma-lipidperoxid-niveau 7. *Spd*^{-/-}-mus har øget kropsvægt sammenlignet med normale mus, 8. Serum-SP-D er inverst korreleret til BMI, 9. Serum-SP-D øges med alder, rygning og er højere hos mænd end hos kvinder, 10. Serum-SP-D er genetisk betinget.

Data påpegede, at SP-D kunne spille en kompleks rolle i udviklingen af aterosklerose med både pro- og antiaterogene aspekter. Fremtidig forskning vil kunne afdække de genetiske

Titler/stillingsbetegnelser på alle forfattere i Ugeskrift for Læger

Det har hidtil været praksis at kun ikkelæger fik påført stillingsbetegnelse ved artikler og indlæg. Da Ugeskrift for Læger læses af mange, som ikke kender alle de forfattere og debattører, som skriver til os, vil vi gerne være så informative som muligt i vores angivelser af forfattere. Derfor er det besluttet at anføre stillingsbetegnelser på alle. Endvidere vil e-mail-adresse på den korrespondanceansvarlige forfatter blive oplyst.

I de seneste måneder er dette allerede indført i den politiske del af Ugeskriftet og under debatten, men fra den 1. januar 2004 vil det også gælde for de videnskabelige artikler i Videnskab og praksis. Derfor bedes man allerede nu påføre stillingsbetegnelser for samtlige forfattere ved indsendelse af manuskripter.

Generelt anføres kun én stillingsbetegnelse og der medtages ikke akademiske grader. Der skrives f.eks. kun enten professor eller overlæge, ikke begge dele.

Ønskes et indlæg optaget som et privat debatindlæg, skal det anføres specifikt.

Det er forfatterens ansvar, at vi modtager de korrekte oplysninger.

Redaktionen