

Læge Niklas Rye Jørgensen:

Short-range intercellular calcium signalling in bone

Disputatsen er baseret på fem publicerede arbejder udført på Osteoporosecentret, Kommunehospitalet, København, Department of Internal Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, og Klinik for Osteoporoseforskning, H:S Hvidovre Hospital.

Knogleomsætningen er en meget kompleks og fint reguleret proces. Mange faktorer regulerer knogleremodelleringen, herunder hormoner, vækstfaktorer, cytokiner m.fl. Derimod ved man kun lidt om de signaler, som kobler knogleformation og -resorption, ligesom man stort set ikke kender mekanismen for, hvorledes mekaniske påvirkninger af knogler er omsat til biologiske effekter. Intercellulære kalciumbølger er defineret som stigninger i intracellulær kalciumkoncentration i enkelte celler, som spreder sig til omkringliggende celler. Formålet med disse studier er at undersøge, hvorvidt knogleceller kan udbrede kalciumbølger, og, i bekræftende fald, identificere de tilgrundliggende mekanismer for denne signalering. Vi fandt, at osteoblaster kan udbrede kalciumbølger som reaktion på mekaniske stimuli, og at det er to principielt forskellige mekanismer, som ligger til grund for dette. Den ene mekanisme involverer sekretion af et nukleotid, formentlig ATP, som via en autokrin virkningsmekanisme aktiverer nabocellernes purinerge P2Y₂-receptorer. Dette medfører dannelse af IP₃ og efterfølgende frigivelse af intracellulære kalciumdepoter. Den anden mekanisme involverer passage af et lille budbringermolekyle, som passerer *gap junction*-kanalerne til cytoplasmaet af nabocellerne og inducerer depolarisering af cellemembranen. Dette medfører åbning af spændingsafhængige kalciumkanaler i membranen og deraf følgende influks af kalcium. Vi fandt endvidere, at osteoblaster kan overføre kalciumsignaler til osteoklaster. Dette foregår ved en parakrin mekanisme, hvorved ATP inducerer aktivering af purinerge receptorer af P2X₇-typen.

Vi har således vist, at kalciumsignaler ikke kun kan udbredes mellem osteoblaster, men også kan overføres til osteoklaster som respons på mekanisk stimulation. Intercellulær kalciumsignalering er således en mulig mekanisme, på hvilken mekaniske stimuli kan blive transmitteret til biologiske signaler og udbredes gennem netværket af celler i knoglevæv. De beskrevne observationer giver også nye muligheder for farmakologisk at påvirke knogleomsætningen, og i sidste instans behandle knoglemetaboliske sygdomme.

Forf.s adresse: Mitchellsgade 16, 5. th., DK-1568 København V.

E-mail: osteoporose@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 7. oktober 2005, kl. 14.00, Anneksauditorium A, Studiestræde 6, København.

Opponenten: Thomas Ledet og Moustapha Kassem.

Læge Jacob Bertram Springborg:

Neuroprotective effects of erythropoietin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Neuroanæstesiologisk Klinik, H:S Rigshospitalet, og omfatter en oversigt og tre originalarbejder.

En subarachnoidalblødning (SAH) er en af de mest alvorlige akutte neurologiske lidelser, og sekundære iskæmiske skader er en væsentlig årsag til død eller permanente cerebrale skader. Da sekundære iskæmiske skader normalt først opstår flere dage efter blødningen er der mulighed for »profylaktisk« behandling, hvilket er en potentiel fordel sammenlignet med andre former for apopleksi.

Behandling med erythropoietin (EPO) virker lovende, idet rekombinant EPO besidder neuroprotektive virkninger i dyremodeller af nerveskade, inklusive SAH. Et nyligt klinisk studie tyder endvidere på, at EPO kan være effektivt i behandlingen af tromboembolisk apopleksi.

Vi undersøgte:

1. Virkningen af rekombinant EPO på den cerebrale blodgennemstrømnings autoregulation. EPO forhindrede det tab af autoregulation, der normalt indtræder hos rotter med eksperimentel SAH.
2. Den endogene produktion af EPO i centralnervesystemet hos patienter med SAH. Hos patienter med SAH stammer EPO i cerebrospinalvæsken hovedsageligt fra centralnervesystemet.
3. Sikkerheden og effektiviteten ved at behandle patienter med SAH med rekombinant EPO: 73 patienter blev randomiseret til behandling med EPO eller placebo. EPO-behandling var sikker, og vi fandt en tendens til en positiv effekt af EPO på klinisk *outcome* og karspasmer, men forskellene mellem EPO-gruppen og placebogruppen var statistisk insignifikante.

Der er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelig dokumentation for at anbefale rekombinant EPO til patienter med SAH. Yderligere undersøgelser er nødvendige.

Forf.s adresse: Brumleby 53, DK-2100 København Ø.

E-mail: jbs@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 27. september 2005, kl. 14.00, i Auditorium 2, H:S Rigshospitalet.

Bedømmere: Jens Astrup, Else Tønnesen og Carl-Henrik Nordström, Sverige.

Vejleder: Niels Vidiendal Olsen.