

Bedømmere: *Torben Jørgensen, Peter Matzen og Ove B. Schaffalitzky de Muckadell.*

Vejledere: *Henning Overgaard Nielsen, Claus Peter Hovendal, Michael Bau Mortensen og Peter Arne Wamberg.*

*Cand.scient. Lars Andresen:*

## Regulation af inducérbar nitrogen oxid syntase hos patienter med kollagen kolit

Arbejdet der ligger til grund for denne ph.d.-afhandling er udført ved Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling C, Amtssygehuset i Herlev, og Klinisk Forsknings Enhed, H:S Hvidovre Hospital, i årene 2000 til 2003.

Produktionen af nitrogen oxid og ekspresionen af enzymet, inducérbar nitrogen oxid syntase (iNOS), er signifikant og markant øget i den inflammerede kolonslimhinde.

Kollagen kolit er en kronisk inflammatorisk tarmsygdom af ukendt ætiologi, som er karakteriseret klinisk ved vandig diaré, trods en endoskopisk normal slimhinde, og histologisk ved et øget antal lymfocytter og plasmaceller i lamina propria, et fortykket subepitelialt kollagenbånd og et abnormt højt antal intraepiteliale lymfocytter. Ved denne sygdomstilstand er der observeret en lige så høj – eller højere – produktion af nitrogen oxid som ved aktiv og udbredt ulcerøs colitis.

I nærværende sammenlignende studie er ekspresionen af iNOS og aktiviteten af enzymets transkriptionsfaktor, nukleær faktor-kappa B (NF- $\kappa$ B), i slimhindebiopsier fra colonslimhinden hos patienter med henholdsvis kollagen kolit, ulcerøs kolit (positive kontroller) og funktionel tarmsygdom (negative kontroller) undersøgt.

Der fandtes en øget ekspresion af iNOS og aktivering af NF- $\kappa$ B ved både kollagen kolit og ulcerøs kolit. Da destruktiv, sårdannende betændelse aldrig forekommer ved kollagen kolit, anses det for usandsynligt, at aktivering af disse proteiner i sig selv er årsag til slimhindebeskadigelse ved inflammatorisk tarmsygdom. Resultaterne understreger derfor, at inflammationsreaktioner, som fører til vævsbeskadigelse, hidrører fra immunceller i lamina propria.

Forf.s adresse: Amtssygehuset i Herlev, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling C 112, Herlev Ringvej 75, DK-2730 Herlev.

E-mail: [laand@herlevhosp.kbhamt.dk](mailto:laand@herlevhosp.kbhamt.dk)

Forsvaret finder sted den 5. oktober 2004, kl. 13.00, Det Lille Auditorium, Amtssygehuset i Herlev.

Bedømmere: *Iic.scient. Niels-Erik Møllegaard, Ove Andersen og Brendan Whittle, UK.*

Vejleder: *Jørgen Rask Madsen.*

*Reservelæge Steffen Birk:*

## On cAMP signalling in cerebral haemodynamics – implications for migraine pathophysiology

Nærværende ph.d.-afhandling omfatter tre studier udført under ansættelse som klinisk assistent på Dansk Hovedpine Center, Amtssygehuset i Glostrup, 1999-2003.

Som et led i kortlægning af cellulære signalveje involveret i migræneanfaldet, var det overordnede formål at belyse signalstoffet cAMPs rolle for hjernens blodgennemstrømning og fremkaldelse af vaskulær hovedpine. Vi anvendte en tidligere valideret model, hvor et farmakologisk stof blev indgivet til raske forsøgspersoner i et dobbeltblindet overkrydsningsforsøg med bl.a. registrering af hovedpinerespons, hjernens genneblødning med  $^{133}\text{Xe}$  SPECT og flowhastigheden i a. cerebri media ved hjælp af transkraniel Doppler. Som teststoffer anvendte vi adenosin, der øger cAMP i isolerede hjerneblodkar, samt cilostazol, der hæmmer nedbrydningen af cAMP. Cilostazols nærmere virkningsmekanisme i hjerneblodkar blev analyseret i en række laboratorieforsøg.

Studierne viste, at phosphodiesterase type 3 og 4 (PDE3, PDE4) spiller en væsentlig rolle for nedbrydningen af cAMP i hjerneblodkar, og at hæmning af PDE3 med cilostazol dilaterer store hjerneblodkar, både in vitro og in vivo. 11 forsøgspersoner udviklede hovedpine efter cilostazol sammenholdt med to efter placebo. I modsætning hertil påvirkede adenosin ikke a. cerebri media i måleligt omfang, om end signifikant mange oplevede en tryk i hovedet. En mulig forklaring er, at intravenøs adenosin ikke kan passere blod-hjerne-barrieren i videre omfang.

Sammenfattende støtter studierne hypotesen om, at cAMP-signalvejen spiller en rolle i forbindelse med fremkaldelse af eksperimentel vaskulær hovedpine. I fremtidige studier bør dette karakteriseres nærmere med formålet at afdække nye farmakologiske targets til behandling af migrænesygdommen.

Forf.s adresse: M.Bechs Allé 170, DK-2650 Hvidovre.

E-mail: [birk@dadlnet.dk](mailto:birk@dadlnet.dk)

Forsvaret finder sted den 4. oktober 2004 kl. 13.30 i Haderup Auditoriet, Panum Institutet, Blegdamsvej 2-4, København N.

Bedømmere: *Gitte Moos Knudsen, Michael Langemark og Eva Degerman, Sverige.*

Vejledere: *Christina Kruuse, Peer Tfelt-Hansen, Lars Edvinsson og Jes Olesen.*