

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

langtidseffekten af en given kemoterapi ved AML. Det vil dog være nødvendigt med en betydeligt større undersøgelse i en mere homogen patientgruppe for definitivt at kunne fastslå dette. Ultrakorte cytotostatikaresistenstest er under udvikling og fortjener videnskabens bevågenhed.

Forf.s adresse: Hæmatologisk Afdeling, Århus Amtssygehus, Tage-Hansens Gade 2, DK-8000 Århus C.

E-mail: janmaxgaard@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 23. maj 2003, kl. 14.00 i Auditorium 424, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet.

Opponent: *Keld Danø og Bengt Simonsson, Sverige.*

Ole Gredal:

Amyotrophic lateral sclerosis – biochemical, stereological and clinical aspects

Disputatsafhandlingen er baseret på undersøgelser udført under mine ansættelser på Institut for Biologisk Psykiatri, H:S Sct. Hans Hospital, Neurologisk Afdeling, og Forskningslaboratorium for Stereologi og Neurovidenskab, H:S Bispebjerg Hospital.

Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) er en motorisk nervesygdom, hvor de motoriske nerveceller i hjernestammen og medulla spinalis degenererer med udbredte lammelser af svælg- og ekstremitetsmuskulaturen til følge. Ætiologien til den sporadiske ALS er ukendt.

I hvilken grad motorisk cortex er omfattet af de degenerative processer har jeg undersøgt i studier omfattende receptorbinding, stereologisk celletælling og in vivo-proton-magnetisk resonans-spektroskopi (¹H-MRS). I undersøgelsen af neurotransmitterreceptorforholdene påvistes uændret benzodiazepin- og muscarinreceptorbinding, men signifikant øget binding af en NMDA-receptor-ligand i flere cortexområder. I konventionelle neuropatologiske ALS-studier beskrives tab af neuroner i motorisk cortex, hvorimod vores resultater viste et normalt antal neuroner i alle kortikale områder hos ALS, når stereologiske celletællingsmetoder blev anvendt. I ¹H-MRS-undersøgelsen påviste vi en reduktion af NAA-koncentrationen i motorisk cortex hos ALS-patienter, der kan tolkes enten som en neuronal dysfunktion i NAA-metabolismen, et tab af neuroner eller et nedsat neuronalt cellevolumen.

I undersøgelsen af plasmakoncentrationen af glutamat efter glutamatindtag, bekræftes resultaterne om en ændret perifer metabolisering af glutamat. Indtag af forgrenede aminosyrer fandtes ikke at påvirke plasmaglutamatkoncentrationen.

Forstyrrelser i homøostasen af den frie intracellulære calciumionkoncentration ([Ca²⁺]_i) er en af de væsentlige effektormekanismer af en excitatorisk stimulering. I to af mine studier er undersøgt betydningen af ændringer i [Ca²⁺]_i i cellulære modelsystemer for ALS. I et studium med ALS-fibrobla-

ster, kunne vi ikke påvise nogle ændringer i det spatiotemporale [Ca²⁺]_i-respons ved anvendelse af Ca²⁺-mobiliserende agonister. I et andet studium anvendte vi dyrkede kortikale neuroner til at undersøge om CSF fra ALS-patienter indeholder en neurotoksisk faktor, der medfører en dysregulering af den intracellulære calciumhomøostase, men med et negativt resultat.

I en klinisk kontrolleret undersøgelse med en glutamat-receptorantagonist, dextromethorphan, analyserede vi overlevelsedata, men kunne ikke påvise nogen positiv virkning af dextromethorphan sammenlignet med placebo. I vores undersøgelse indgik et begrænset antal patienter, men sammenholdes resultatet med tilsvarende klinisk kontrollerede undersøgelser, understøtter det vores fund.

Forf.s adresse: Neurologisk Afdeling, H:S Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, DK-2400 København NV.

E-mail: gredal@dadlnet.dk

Forsvaret fandt sted den 15. maj 2003.

Opponent: *Sebastian Conradi, Sverige, og dr.scient. Arne Schousboe.*

Forsvarsleder: *Jes Olesen.*

Kristian Schönning:

Antibody Neutralization of HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus Type 1)

Doktordisputatsen bygger på eksperimentelt arbejde udført under min ansættelse som klinisk assistent på Infektionsmedicinsk Laboratorium ved Infektionsmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital, og belyser aspekter af antistofneutralisation af HIV-1 af betydning for vaccineudvikling.

I et kohortestudie undersøgte serumneutralisation hos langtidshiv-inficerede personer for at belyse betydningen af humoral immunitet for forløbet af virusinfektionen og for at vurdere immunogeniciteten af naturlig infektion. Serum fra personer med langsomt forløbende infektion neutraliserede patientens eget virusisolat bedre end serum fra personer med en normalt forløbende infektion. Der fandtes dog ikke holdepunkter for, at denne autologe neutralisation udøvede et tilstrækkeligt selektionstryk til at fremkalde neutralisationsresistent virus, ligesom der ikke fandtes holdepunkter for en stigende autolog neutralisationstiter over tid, hvilket tyder på, at virale neutralisationsepitoper er forholdsvis lavimmunogene.

I en serie forsøg belystes betydningen af glykokomponenten af hiv's overfladeprotein for antigenicitet og antistofneutralisation. En virusklon, der manglede en glykan, viste sig meget neutralisationsfølsom og ved antistofselektion in vitro selekteredes varianter, der havde gendannet glykanstrukturen. Tilstedeværelsen af glykanen ændrede ikke affiniteten af det neutraliserende antistof over for monomert overfladeprotein. Derimod var antistoffets affinitet langt mindre over for virion-associeret, oligomert overfladeprotein i tilstedeværel-