

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Læge Trine Tandrup Lamm:***Unbiased estimates of number and size of rat dorsal root ganglion cells in studies of structure and cell survival**

Disputatsen er baseret på syv tidligere publicerede artikler og en sammenfattende oversigt. Arbejdet er udført på Stereologi og Elektronmikroskopi Forskningslaboratorium, Klinisk Institut, Aarhus Universitet, og Neurologisk Afdeling, Århus Universitetshospital.

Neurodegenerative sygdomme er karakteriseret ved tab af nervefibre og nervecellegemer. Tilstande med fysiske eller toksikologiske beskadigelser af de primære sensoriske nerveceller hos rotten har ofte været anvendt som model for forståelse af de processer, der fører til celledød eller -overlevelse. Ved enhver neurodegenerativ sygdom og i enhver neurodegenerativ sygdomsmodel er det afgørende at have pålidelige metoder til monitorering af nervecellegemernes struktur og antal.

Udviklingen af de stereologiske principper i midten af 1980'erne gjorde det muligt at opnå kvantitative pålidelige estimater. Ved hjælp af disse principper har jeg udviklet en metode, der gør det muligt at bestemme antallet og størrelsen af nervecellegemer i spinalganglier hos rotter og studere ændringer i parametrene i de to spinalganglietypen, A- og B-celler. I disputatsarbejdet har jeg fastlagt forholdene i normaltilstanden og vist, at disse nerveceller er pseudounipolære. Det har også været muligt kvantitativt at sandsynliggøre, at A-celler udsender de myelinerede fibre og B-celler de umyelinerede fibre.

Den stereologiske metode har været anvendt i flere forskellige modeller for celledød og -overlevelse. Det har vist sig, at nervecelletabet ved axotomi er mere protraheret, end man hidtil har antaget, og at B-celler reagerer hurtigere på axotomi end A-celler. Cellelegemer tabes hurtigere ved læsioner tættere på gangliet, men tabet synes at være uafhængig af, om læsionstypen er en overskæring eller en knusning med bevarelse af ydre kontinuitet. Systemisk administration af vækstfaktoren Nerve Growth Factor (NGF) har været testet i en model for permanent axotomi, men der blev ikke fundet effekt på celleoverlevelse. Undersøgelse af spinalganglietypen ved kronisk acrylamid forgiftning viste ikke celletab men betydelig skrumpning af A-cellerne, hvorimod B-cellerne ikke var afficeret. Undersøgelser af metylkviksølv og bismut lavet af andre har, modsat undersøgelserne med acrylamid, vist celletab i spinalgangliet.

Pålidelige stereologiske principper er afgørende for evaluering af nervecelledød og -overlevelse. Nye studier fra vores laboratorium viser, at den stereologiske teknik kan udvikles til

at karakterisere involveringen af apoptotiske proteiner og neuropeptider. Denne udvikling vil give yderligere muligheder for at forstå de processer, der forløber ved degenerative sygdomme.

Forf.s adresse: Skolemestervej 23, DK-9000 Ålborg.

E-mail: tandrup.lamm@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 29. april 2005, kl. 14.00, Auditorium 424, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet, Århus.

Opponent: Professor A.R. Liebermann, England, og Bente Pakkenberg.

Vejledere: Hans Jørgen G. Gundersen og Johannes Jakobsen.

*Læge Susanne Vinkel Koch:***Psykosociale senfølger af kræft i barnealderen**

Ph.d.-afhandlingen blev udført på Pædiatrisk Klinik, H:S Rigshospitalet, og Kræftens Bekæmpelse.

Overlevelsen blandt børn med kræft er igennem de sidste årtier steget til 75%, hvoraf op mod 30% kan have senfølger med helbredsmæssig betydning. Psykosociale senfølger - målt som opnåelse af vigtige livsmål såsom at flytte hjemmefra, at få uddannelse og at stifte familie - blev undersøgt for canceroverlevende.

Undersøgelsen blev udført som et registerbaseret kohortestudium. I alt 2.384 cancerpatienter diagnosticeret før 20-årsalderen og 53.143 matchede kontrolpersoner blev identificeret i henholdsvis Cancerregisteret og registre i Danmarks Statistik, hvorfra der også blev indhentet data om demografiske og socioøkonomiske forhold. Statistiske analyser blev udført med diskrete Cox regressions-modeller.

Overlevende, som ikke havde haft hjernetumorer, opnåede generelt de samme livsmål som kontrolpersonerne, bortset fra en mindre reduktion i evnen til at etablere samboskab. I modsætning hertil viste overlevende efter hjernetumorer sig at være en sårbar gruppe, som udviste deficit inden for alle områder. Denne gruppe af canceroverlevende er kendt for at have en høj frekvens af neuropsykologiske problemer, og surrogatmål for kranial bestråling pegede på dette som en væsentlig risikofaktor. Somatiske problemer lod ikke til at have stor betydning for opnåelse af de forskellige livsmål. Socioøkonomiske faktorer havde betydende indflydelse på opnåelse af alle livsmål, men der kunne ikke påvises effektmodifikation.

De beskrevne fund bør undersøges yderligere, f.eks. i en spørgeskemaundersøgelse, for at klarlægge de kausale mekanismer. Der er behov for udvikling af behandlingen af hjernetumorer for at reducere senfølgerne i denne patientgruppe.

Forf.s adresse: Abildgaardsgade 19, DK-2100 København Ø.

E-mail: susannevinkelkoch@hotmail.com

Forsvaret finder sted den 26. april 2005 kl. 13.00, Lokale 4.1, Kræftens Bekæmpelse, Strandboulevarden 49, København.

Bedømmere: Torben Jørgensen, Finn Wesenberg, Norge, og Henrik Toft Sørensen. Vejledere: Kjeld Schmiegelow, Christoffer Johansen og cand.stat. Gerda Engholm.