

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Læge Torben Lykke Sørensen Klitgaard:***Specific chemokines and chemokine receptors in the immunopathogenesis of multiple sclerosis**

Doktordisputatsen består af syv originalarbejder og en sammenfattende oversigt. Disputatsen udgår fra Neurologisk Afdeling, Amtssygehuset i Glostrup, men en betydende del af arbejdet er også udført ved Department of Neurosciences, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA.

Dissemineret eller multipel sklerose (MS) er en inflammatorisk sygdom i centralnervesystemet (CNS). Den egentlige årsag til sygdommen er ukendt, men immunopatogenesis er ved at blive klarlagt. Kemokiner spiller en afgørende rolle i denne proces. Kemokiner er små cytokiner, hvis hovedfunktion er at tiltrække leukocytter ind over blod-hjerne-barrieren, således at immunresponsen bliver reguleret og specifikt, hvilket er helt nødvendigt i CNS. Der findes ca. 40 kemokiner, der udvirker deres funktion ved hjælp af receptorer, som er udtrykt på specifikke leukocytpopulationer. Formålet med arbejdet var at undersøge, hvilke kemokiner der spiller den afgørende rolle for leukocytrekrutteringen ved MS. For at analysere leukocytens vej fra blod til cerebrospinalvæsken (CSV), anvendtes flowcytometri til undersøgelse af overfladeekspressionen af receptoren i blod og cerebrospinalvæske fra patienter med MS. Kemokinmålinger i blod og CSV blev foretaget med ELISA-teknik. Produktionen af kemokiner og tilstedeværelsen af kemokinreceptorbærende celler i patologisk væv fra patienter med MS undersøgte ved hjælp af immunohistokemi.

Disputatsen beskriver hvordan tre ud af de 40 kemokin/receptor-ligand-systemer synes at spille den væsentligste rolle i rekruttering af leukocytter ind i CNS - nemlig IP-10 og receptoren CXCR3, RANTES og receptoren CCR5 samt MCP-1 og receptoren CCR2.

CXCR3 er primært udtrykt på aktiverede Th1-T-celler, og disse celler kan nemt identificeres i patologisk væv fra patienter med MS. Leukocytterne, der udtrykker CXCR3 i væv, er placeret i relation til IP-10-producerende astrocytter. Der er øget koncentration af IP-10 i CSV hos patienter med MS sammenlignet med noninflammatoriske kontrolpatienter. CCR5 er udtrykt på både T-celler og monocytter. CCR5-udtrykkende celler findes i et stort antal hos patienter med MS både i CVS og væv. CCR2 er udtrykt på monocytter og Th2-T-celler. MCP-1 er nedreguleret hos patienter med aktiv sygdom og korrelerer negativt med andre inflammatoriske molekyler. Niveaulet af MCP-1 synes at normalisere sig, når sygdomsaktiviteten er aftagende. Andre kemokiner synes ikke at ændre ekspressionsniveau eller produktion ved MS.

Resultaterne viser, at det er specifikke receptor-ligand-systemer, der er op- eller nedreguleret ved MS. Det er kun

lykkedes at isolere relativt få processer i dette meget komplekse system. Forhåbentlig åbner det mulighed for en fremtidig terapeutisk blokering af kemokiners funktion, som kan forbedre sygdomsbehandlingen.

Forf.s adresse: Øjenambulatoriet E6, Amtssygehuset i Herlev, Herlev Ringvej, DK-2730 Herlev.

E-mail: torbenls@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 21. oktober 2004, kl. 14.30, Dam Auditoriet, Panum Instituttet, Blegdamsvej 3, København.

Opponenten: *Per Soelberg-Sørensen og Bente Finsen.*

*Læge Thomas Truelsen:***New stroke risk factors and trends in stroke occurrence**

Disputatsen udgår fra Neurologisk Afdeling og Institut for Sygdomsforebyggelse, H:S Bispebjerg Hospital.

Apopleksi er globalt set den næsthøypigste dødsårsag, hvor omkring 5,5 millioner personer hvert år dør af sygdommen. Derudover er der endnu flere, der har varige mén efter apopleksi, idet størstedelen af patienterne overlever den akutte fase. Det er en sygdom, der rammer i alle aldersgrupper, men størstedelen af patienterne er over 60 år. I årtierne fremover vil denne aldersgruppe udgøre en stadig større del af befolkningen i mange lande, og da der endnu kun er få muligheder for aktiv behandling, der tillige er bekostelig, er forebyggelse essentiel.

Der er flere kendte og veletablerede risikofaktorer for apopleksi, hvor blodtryksniveau, tobaksrygning og sukkersyge er blandt de mest kendte. Det er estimeret, at omkring 50% af alle apopleksier kan sættes i relation til for højt blodtryk samt tobaksrygning. Men der foregår fortsat forskning, med det formål at beskrive nye mulige faktorer, der er associeret med apopleksiforekomsten. I afhandlingen diskuteres passiv rygning, lungefunktion, stress, indtag af alkohol og type af alkohol, samt homocysteinkoncentrationen i blodet, og deres mulige effekt på risikoen for apopleksi. Endvidere indgår en vurdering af prævalensen af faktorerne, og den mulige effekt af at reducere eksponeringen. Det konkluderes, at disse mulige nye risikofaktorer på nuværende tidspunkt sandsynligvis kun vil give en beskedent mulighed for at reducere antallet af apopleksitilfælde.

Både inden- og udenlandske studier indikerer, at forebyggelsen af velkendte risikofaktorer for apopleksi er utilstrækkelig, og at forbedret indsats på dette område udgør en nærliggende mulighed for at reducere antallet af personer, der udvikler apopleksi.

En del risikofaktorer for apopleksi er de samme, som dem man kender fra andre hjerte-kar-sygdomme. Til trods for dette er ændringerne i forekomsten og dødeligheden af apopleksi og koronarkarsygdom forskellige. Dette tyder på, at der

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

er andre vigtige faktorer ud over de kendte risikofaktorer, der har en afgørende betydning for udviklingen af disse sygdomme. Det understreger endvidere, at det er nødvendigt at etablere studier med særligt fokus på netop apopleksi, og at sygdommen ikke kan forventes at følge udviklingen i andre hjerte-kar-sygdomme.

Langt størstedelen af alle apopleksitilfælde forekommer i udviklingslande. Det forventes, at alene den demografiske udvikling fremover vil medføre et stigende antal apopleksitilfælde. Desuden er forekomsten af forhøjet blodtryk og tobaksrygning stigende i visse befolkningsgrupper i udviklingslande. Disse ændringer, kombineret med knappe ressourcer, kan blive en stor sundhedsmæssig belastning fremover.

Forf.s adresse: Neurologisk Afdeling, H:S Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, DK-2400 København NV.
E-mail: truelsen@post3.tele.dk
Forsvaret finder sted den 11. oktober 2004, kl. 14.30, Dam Auditoriet, Panum Institutet, Blegdamsvej 3, København.
Opponent: Jes Olesen og Birgitta Stegmayr, Sverige.

Læge Rikke Bølling Hansen:

Urological complications 10-45 years after a traumatic spinal cord injury

A follow-up study

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Klinik for Rygmarvsskadede og Urologisk Klinik på H:S Rigshospitalet og er baseret på tre originalartikler.

Formålet med dette ph.d.-studie var at undersøge den urologiske situation for traumatisk rygmarvsskadede 10-45 år efter skaden med hovedvægten lagt på blæretømningsmetoder, urininkontinens og sten i urinvejene.

I studiet indgik dels retrospektive oplysninger fra patientjournaler, dels besvarelserne af et spørgeskema. 279 rygmarvsskadede fik tilsendt spørgeskemaet, og 236 besvarede det (84,6%). De var tilskadedkommet i perioden fra 1956 til 1990.

Resultaterne viste, at den hyppigst anvendte blæretømningsmetode på undersøgelsestidspunktet var ren intermitterende kateterisation. Skift i blæretømningsmetode hos rygmarvsskadede i årene efter skaden er almindeligt, både i retning af mere og af mindre anbefalelsesværdige metoder. Det er derfor vigtigt at informere rygmarvsskadede grundigt, for dermed at begrænse skift til mindre anbefalelsesværdige blæretømningsmetoder og dermed risikoen for urologiske komplikationer mest muligt.

Urininkontinens viste sig at være et almindeligt problem blandt de rygmarvsskadede, men kun et begrænset antal deltagere i studiet brugte medicinering mod inkontinens.

Risikoen for at få nyre- og blæresten var højere i populationen af rygmarvsskadede end i forhold til normalbefolkningen. Blæresten opstod oftest i de første år lige efter rygmarvs-

skadens opståen, hvorimod nyresten opstod både initialt og i årene efter.

Derfor fremhæves vigtigheden af at kontrollere nyre-urinsystemet hos de rygmarvsskadede, ikke blot lige efter skadens opståen, men livslangt grundet risikoen for udvikling af urinvejssten og urininkontinens for om muligt at følge op med nødvendige tiltag i relation hertil.

Forf.s adresse: Gl. Kalkbrænderivej 15 C, 2. th., DK-2100 København Ø.
E-mail: rikke@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted mandag den 11. oktober 2004, kl. 14.00, Auditorium B, Teilm-bygningen, H:S Rigshospitalet, Frederik den V's Vej 11, København.
Bedømmere: Jørgen Nordling, Troels Munch Jørgensen og Nils Hjeltnes, Norge.
Vejledere: Fin Biering-Sørensen og Jørgen Kvist Kristensen.

Cand.scient. Louise Odgaard Jakobsen:



Strukturelle studier af kation- og nukleotidbindingssteder i Na,K-ATPasen

Mit ph.d.-arbejde ved Biofysisk Institut, Aarhus Universitet, omhandler Na,K-ATPasen, som er et membranbundet enzym, der på bekostning af ATP transporterer 3 Na⁺ ud af og 2 K⁺ ind i cellen mod deres kemiske gradienter. Dette enzym tilhører P-type ATPase-familien, hvor kun strukturer af Ca-ATPasen i bestemte konformationer er kendte. Strukturel viden er vigtig for forståelsen af enzymets virkemåde. Fastfase-NMR er en anvendelig teknik til belysning af ligand-protein-vekselvirkninger, da den i modsætning til andre teknikker ikke kræver krystaller eller hurtig molekylær rotation.

Tl⁺-kationen binder til Na,K-ATPasen på samme måde som K⁺ blot med højere affinitet. Denne stærke binding gør sammen med en høj NMR-følsomhed og et stort kemisk skift-område Tl⁺ ideel for NMR-studier, som afspejler vekselvirkninger mellem ionen og lokale kemiske omgivelser. Tl⁺-spektrene indikerer en delvis mobilitet af de såkaldte fastbundne (okkluderede) Tl⁺-ioner i Na,K-ATPasen, hvilket synes at være i modsætning til tæt bundne Ca²⁺-ioner i Ca-ATPasen. Også binding af andre kationer og substratet ATP er studeret med NMR og andre biofysiske metoder.

En anden tilsyneladende forskel mellem de to ATPaser er strukturen af det femte transmembrane domæne, M5, som er vigtigt i koordineringen af de specifikke bindingssteder. Foreløbige analyser af væskefase-NMR-spektrene antyder en hovedsagelig betafoldning for Na,K-ATPase M5-peptidet. Dette er i modsætning til Ca-ATPasen, hvor M5 har en klar α -helixstruktur. Denne forskel kan være relateret det faktum, at