

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

## &gt; AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Adjunkt Meredin Stoltenberg:***Bismuth**

Some aspects of localization, transport and pathological effects of metallic bismuth and bismuth salts with special emphasis on its neurotoxicity to man and experimental animals



Doktorafhandlingen er baseret på ni originalarbejder, udført ved Neurobiologisk Afdeling, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet.

Bismuth er i århundreder blevet brugt som middel mod mave-tarm-sygdomme. Nyere medicinsk anvendelse inkluderer kombinationer af antibiotika og bismuth til patienter, der lider af mavesår forårsaget af *Helicobacter pylori*. Bismuth anvendes desuden i mange industrielle produkter og processer samt i bismuth-hagl. Den hastigt voksende brug af bismuth indebærer øget risiko for negative påvirkninger af miljøet, og indsigt i bismuths toksicitet får derfor stigende betydning. Afhandlingen har haft til formål I) at udvikle en histokemisk teknik til sporing af bismuth i vævssnit mhp. opnåelse af histo- og cytologisk viden om bismuths lokalisering og mulige skadelige virkninger, II) at bedømme aspekter af de til bismuth knyttede toksikologiske risici.

Bismuths potentielle neurotoksiske virkninger blev påvist i Frankrig i 1970'erne efter et udbrud af encefalopati blandt flere hundrede patienter i bismuthbehandling. De mekanismer, der lå bag »bismuth-syndromet«, er stadig ikke fuldt forstået, bl.a. fordi der indtil 1994 kun eksisterede kvantitative kemiske teknikker til måling af bismuth.

Disputatsarbejdet beskriver de forsøg, der ledte frem til den fuldt udviklede autometallografiske teknik til specifik påvisning af bismuth i vævssnit. Denne teknik anvendes i otte af artiklerne, hvori følgende beskrives: 1) Injektion af bismuthsalte i muskler resulterer i retrograd axonal transport af bismuth. 2) De franske ofre for bismuthforgiftning har betydelige ophobninger af bismuth i hjernen. 3) Bismuth trænger ind i nervesystemet uafhængigt af hvilke kemiske forbindelser der anvendes, eller måden det appliceres på. 4) Samtidig eksponering af forsøgsdyr med bismuth og selenium forårsager betydelig stigning i mængden af AMG-påviselig bismuth. 5) Bismuth-hagl frigør bismuth-ioner, hvis de anbringes i levende væv, og resulterer i spredning af bismuth til hele organismen. 6) Bismuth metaboliseres til bismuth-svovl-nanokrystaller, der findes i lysosomer. 7) I cellekulturer resulterer disse ophobninger i ødelæggelse af lysosomerne efterfulgt af celledød. 8) I vævskulturer fører høje doser af bismuth til massiv neuronød og ødelæggelse af vævskulturerne.

I den 9. artikel påvises det for første gang med stereologiske teknikker, at bismuth kan forårsage nervecelledød i forsøgsdyr.

Disputatsens resultater anfægter forestillingen om at bismuth er et metal med ringe eller ingen giftvirkninger, og understreger vigtigheden af at bismuths potentielt alvorlige langtidskader, f.eks. på anskudt vildt, kortlægges.

Forf.s adresse: Neurobiologisk Afdeling, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet, DK-8000 Århus. E-mail: ms@neuro.au.dk  
Forsvaret finder sted den 19. marts 2004, kl. 14.00, Lille Anatomisk Auditorium (Auditorium 424), Bygning 231, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet.  
Opponenten: Per Hultman, Sverige, Daa Schröder og Markil Gregersen.

*1. reservelæge Jan Frystyk Nielsen:*

### Frit insulin-lignende vækstfaktor I – bestemmelse og relation til væksthormonsekretion og glukosehomeostase



Doktordisputatsen er udført under ansættelser ved Medicinsk Forskningslaboratorium, Institut for Eksperimentel Klinisk Forskning og Medicinsk Afdeling M, Århus Universitetshospital, og omfatter ni originalarbejder publiceret i tidsrummet 1997-2003 samt en oversigtsartikel.

Vækstfaktoren IGF-I (insulin-like growth factor I) bærer hovedansvaret for kroppens normale vækst og regeneration, men er sandsynligvis også involveret i udviklingen af almindeligt forekommende cancersygdomme og aterosklerose.

Den endogene IGF-I bioaktivitet estimeres vha. serum/plasmaniveauet af immunoreaktivt IGF-I. Størstedelen af det cirkulerende IGF-I er imidlertid bundet til specifikke IGF-bindende proteiner, og da disse interfererer med den immunologiske IGF-I-bestemmelse, er det nødvendigt først at ekstrahere IGF-I fra bindingsproteinerne. Den målte koncentration består således af summen af frit og bundet IGF-I (= total IGF-I).

Generelt hæmmer de IGF-bindende proteiner IGF-I-bioaktiviteten, og det kan derfor anfægtes om total IGF-I er et godt mål for blodbanens IGF-I bioaktivitet. Vi udviklede derfor i 1994 en ultrafiltrationsmetode, der udmærker sig ved at isolere frit IGF-I i serum/plasma under tilnærmede fysiologiske omstændigheder (37°C og pH 7,4). Herudover findes en kommercielt tilgængelig immunoradiometrisk analyse (IRMA), der *ikke* kræver forudgående isolation af frit IGF-I.

Den aktuelle afhandling er en kritisk gennemgang af litteraturen om frit IGF-I. Afhandlingens 1. del indeholder en sammenligning af de to metoder til bestemmelse af frit IGF-I. Det konkluderes, at ultrafiltration giver det mest pålidelige resultat, mens IRMA'et *kan* medføre en betydelig bias af analyseresultaterne.

Væksthormon er det overordnede IGF-I-stimulerende hor-