

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

1. reservelæge Klaus Fuglsang Kofoed:

Glucose uptake in normal and ischemically jeopardized myocardium measured by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography

Doktordisputatsen er baseret på syv tidligere publicerede artikler og udgår fra Medicinsk afdeling B, Hjertecenteret, Afdeling for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin KF, Diagnostisk Center, H:S Rigshospitalet, og Department of Molecular and Medical Pharmacology, UCLA School of Medicine, USA.

Formålet med afhandlingen var at validere ¹⁸F-fluorodeoxyglukose (¹⁸FDG) og positronemissionstomografi (PET) som metode til måling af regional glukoseoptagelse i normalt og iskæmisk kompromitteret myokardium. Desuden blev værdien af myokardiel glukosemetabolisme og koronare flow-målinger med PET evalueret i forbindelse med valg af behandlingsstrategi hos patienter med iskæmisk hjertesygdom og nedsat venstre ventrikel-funktion.

Studier af raske personer viste at såkaldt myokardiel glukosemetabolismeflow-»mismatch« er et normal fysiologisk fænomen i forsyningsområdet af venstre koronararteries circumflexusgren. Desuden var den interindividuelle variation af insulinstimuleret glukoseoptagelse i venstre ventrikel relateret til variationen i koronar vaskulær reaktivitet og insulinfølsomhed.

Dyreeksperimentelle studier viste at ¹⁸FDG-optagelsen også afspejler glukosemetabolisme i post-iskæmisk myokardium. Flux gennem glykolysen var nedsat tidligt efter akut regional myokardieiskæmi, formentlig som følge af en non-kompetitiv hæmning af enzymet glyceraldehyd-3-fosfat-dehydrogenase.

Lav helkropsinsulinfølsomhed hos patienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom og -insufficiens var ledsaget af regionale og globale abnormiteter i den insulinstimulerede myokardielle glukoseoptagelse. Disse abnormiteter var delvis prædiktive for det kliniske forløb efter koronar bypasskirurgi. Kronisk dysfunktionerende, men potentielt levedygtigt myokardium udviste en betydelig heterogenitet, hvad angår ¹⁸FDG-optagelse, kontraktile reserve og sestamibi-optagelse, hvilket formentlig afspejler en kompleks patofysiologi. Når venstre ventrikels funktion er nedsat efter langvarig medicinsk behandling, findes kun små områder i myokardiet med levedygtigt væv (»hibernation«), og en forbedring i venstre ventrikels funktion efter koronar bypasskirurgi ses sjældent hos patienter med iskæmisk hjertesygdom i flere koronarkar. Ikke desto mindre opnås en betydelig symptomatisk gevinst og en acceptabel langtidsoverlevelse efter koronar bypasskirurgi.

Det konkluderes at måling af hjertets glukoseoptagelse

med ¹⁸FDG og PET giver værdifuld information om patofysiologien ved iskæmisk kompromitteret myokardium. Klinisk evaluering af levedygtigt væv i myokardiet med ¹⁸FDG og PET synes derimod ikke at bidrage ved valg af behandling hos patienter med iskæmisk hjertesygdom og nedsat venstre ventrikel-funktion efter en længerevarende medicinsk behandling.

Forf.s adresse: Rødkildebanken 10, Højby, DK-4320 Lejre.

E-mail: kkofoed@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 18. marts 2005, kl 14.00, Auditoriet, Medicinsk-historisk Museum, Bredgade 62, København.

Opponent: Hans Erik Bøtker, Henrik Larsson og Ole Armtorp.

Cand.scient.

Anne Katrine Blangsted:

Significance of sustained low-force contractions on acute and long-term muscle fatigue development

Ph.d.-afhandlingen er udført på Arbejdsmiljøinstituttet og er baseret på en oversigt og tre artikler.

Mange job er karakteriseret af lange perioder med muskelarbejde på lave kraftniveauer, og samtidig rapporteres stigende hyppighed af muskelbesvær. Muskeltræthed er muligvis forløber til sådanne symptomer. For effektiv forebyggelse er det vigtigt at undersøge, om denne patomekanisme spiller en rolle. Formålet var at undersøge mulige mekanismer (elektriske, mekaniske og metaboliske variable) for udviklingen af akut og længerevarende muskeltræthed ved eksponeringsprotokoller svarende til muskelarbejdet ved f.eks. computerarbejde.

Studierne viste, at ved langvarige statiske kontraktioner på belastningsniveauer helt ned til 10% maksimal voluntær kontraktionskraft (MVC) var der klar evidens for træthedsudvikling: nedsat MVC og nedsat kraftrespons til elektriske stimulationer, der kunne detekteres selv efter 150 mins restitution. Et interessant fund var, at den langvarige restitution var reflekteret i det elektromyografiske og endnu tydeligere i det mekanomyografiske respons under kortvarige 5% MVC-testkontraktioner udført i restitutionsperioden. Dette peger på træthedsudvikling i de langsomme type 1-muskelfibre, der aktiveres på de lave kraftniveauer. Anvendelsen af testkontraktioner på lave kraftniveauer er derfor af stor betydning for identificering af muskeltræthed efter submaksimale kontraktioner. Den oxidative metabolisme, målt som ændringer i intramuskulært tryk og musklens oxygensaturation, blev ikke påvirket og kan derfor ikke forklare faldet i musklens evne til at udvikle kraft.

Den langvarige træthed i musklen kan måske føre til degenerative muskelforandringer ved utilstrækkelig restitution.

Forf.s adresse: Arbejdsmiljøinstituttet, Lersø Parkallé 105, DK-2100 København Ø.
E-mail: akb@ami.dk
Forsvaret finder sted den 10. marts 2005, kl. 13.00, Auditoriet, Arbejdsmiljøinstituttet, Lersø Parkallé 105, København.
Bedømmere: Finn Gyntelberg, Per Aagaard og forsker Albert G. Crenshaw, Sverige.
Vejledere: Seniorforsker Karen Søgaard og Michael Kjær.

Læge Sisse Rye Ostrowski:

The soluble urokinase receptor in inflammation – with focus on HIV-infection and malaria

Ph.d.-afhandlingen består af en oversigt og fem artikler og udgår fra Epidemiafdelingen på H:S Rigshospitalet.

Den soluble urokinasereceptor (suPAR) er forøget i blodet ved infektioner, autoimmune sygdomme og cancer.

Formålet var at undersøge, om plasma suPAR afspejlede immunaktivering ved human immundefektvirus (hiv)-1-infektion og andre sygdomme med inflammation.

Tre-, to- og et-domæne suPAR (suPAR(I-III), suPAR(II-III) og suPAR(I)) samt bulk-suPAR (sum af suPAR(I-III), suPAR(II-III) og suPAR(I-III)-komplekser) blev målt i plasma og cellekultursupernatanter fra hiv-patienter og raske individer. Plasma bulk-suPAR blev målt hos børn med akut malaria.

Ubehandlede hiv-patienter havde forhøjet plasma suPAR, der faldt efter påbegyndt *highly active antiretroviral therapy*. Højt cirkulerende TNF- α , IL-6 og β_2 -microglobulin og anæmi var uafhængigt associeret med højt suPAR hos hiv-patienter. Neutrocytose var uafhængigt associeret med højt suPAR hos raske. Højt bulk-suPAR, suPAR(I-III) og suPAR(II-III) var uafhængige markører for øget mortalitet hos hiv-patienter. Hiv-patienter havde mindsket stimuleret og øget spontan frigivelse af suPAR fra fuldblodskulturer.

Malariapatienter havde forhøjet plasma bulk-suPAR, med de højeste niveauer hos børn, der døde eller havde kliniske malariakomplikationer, og højt bulk-suPAR var en univariat markør for øget mortalitet. Trombocytopeni, anæmi og neutrocytose var uafhængigt associeret med højt bulk-suPAR.

Disse fund indikerer, at højt cirkulerende suPAR afspejler inflammation og immunaktivering ved hiv-1-infektion og malaria hvilket muligvis forklarer suPAR's negative prognostiske værdi. Yderligere forståelse af suPAR's oprindelse i blodet ved sygdomme med inflammation har potentielt klinisk betydning.

Forf.s adresse: Epidemiafdeling M7641, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø.
E-mail: sro@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted den 23. marts 2005, kl. 14.00, Auditorium 2, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, København.
Bedømmere: John Rømer, Niels Obel og Jens Ole Nielsen.
Vejledere: Bente Klarlund Pedersen og Henrik Ullum.

Læge Merete Skovdal Christiansen:

Urinary orosomucoid excretion in patients with diabetes

Results from cohort studies, pathophysiological investigations and assay validation

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Klinisk Biokemisk Afdeling på Amager Hospital. Afhandlingen er baseret på fem artikler omhandlende urin-orosomukoid-udskillelse som mulig risiko markør for kardiovaskulære komplikationer hos patienter med type 2-diabetes samt en metodevalidering.

Ved 5-års-opfølgningen af en kohorte på 430 patienter med type 2-diabetes fandtes, at urin-orosomukoid-udskillelsestastighed (UOER) prædikerer kardiovaskulær mortalitet uafhængigt af klassiske risikomarkører inklusive urin-albumin-udskillelse. Ligeledes fandtes, at UOER er en uafhængig prædikator for kardiovaskulær mortalitet i en stor subgruppe af patienter med normoalbuminuri (n=251).

Vi validerede et partikelbaseret immunoassay for orosomukoid i urin og fandt en 20 gange lavere detektionsgrænse end det konventionelle assay. Det optimerede assay muliggjorde bestemmelse af referenceværdier for orosomukoid i urin hos raske personer.

Ved en tværseksundersøgelse af hjerteriske patienter med type 2-diabetes og forhøjet UOER fandtes tegn til kronisk subklinisk inflammation og endotel-dysfunktion; men normal nyrefunktion og systolisk venstre ventrikel-funktion.

Vi konkluderer, at UOER er en uafhængig prædikator for kardiovaskulær mortalitet hos patienter med type 2-diabetes; vores undersøgelser tyder på, at UOER er en tidligere og bedre markør end mikroalbuminuri. Vores resultater underbygger hypotesen om en kausal sammenhæng mellem forhøjet UOER, kronisk inflammation, begyndende endotel-dysfunktion og kardiovaskulær mortalitet hos patienter med type 2-diabetes.

Før UOER kan implementeres som brugbar risiko markør i den daglige klinik, bør der udføres supplerende longitudinelle prospektive undersøgelser og interventionsstudier.

Forf.s adresse: Eschrichtsvej 20, DK-2500 Valby.
E-mail: skovdal@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted den 31. marts 2005, kl. 14.00, Kirkesalen, Amager Hospital, Hans Bogbinders Alle 3, København.
Bedømmere: Jannik Hillsted, Peter Rossing og Per Erik Jørgensen.
Vejledere: Bo Feldt-Rasmussen, Eva Hommel og Erik Magid.