VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

Cand.scient.med. Peter Johansen:

Cavitation ved mekaniske hjerteklapper

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Hjertekirurgisk afdeling på Skejby Sygehus og har til formål at udvikle målemetoder til kvantitativ bestemmelse af cavitation ved mekaniske hjerteklapper.

Cavitation minder meget om kogning. Mikrobobler dannes i væsker ved lavt tryk (i stedet for høj temperatur) og kollapser igen, når trykket normaliseres. Ved kollaps frigives meget høje energier, der kan ødelægge nærliggende materialer.

I 1980'erne blev der registreret tilfælde med svære cavitationsbeskadigelser af én type mekanisk hjerteklap. Efterfølgende har flere in vitro-studier med højhastighedsvisualisering påvist cavitation selv under normale fysiologiske forhold.

Da denne metode ikke kan appliceres in vivo, er der i denne afhandling udviklet en målemetode baseret på registrering af højfrekvente trykfluktuationer. Disse signaler indeholder komposanter fra både cavitation og lukkelyd. For at adskille disse kan man benytte filter teknik eller opdeling i en deterministisk (lukkelyd) og en stokastisk (cavitation) komposant. Filterteknikken viste sig at have store begrænsninger, idet den kræver forhåndskendskab til frekvensindholdet af lukkelyden. Dekomposering og bestemmelse af energien i den stokastiske del viste sig at være i stand at prediktere graden af cavitation in vitro.

Efterfølgende blev metoden testet in vivo, hvor resultater indikerer, at metoden er applicérbar hos patienter.

Selv om nogle mekaniske hjerteklapper kan forårsage cavitation ved fysiologiske forhold, er det ikke sikkert, at energien er stor nok til at beskadige hjerteklappen. Men det kan muligvis være tilstrækkelig til at aktivere eller ødelægge trombocytter, og derved bidrage til den øgede risiko for tromboemboliske komplikationer hos disse patienter.

Forf.s adresse: T-forskning, Skejby Sygehus, DK-8200 Århus N.
E-mail: peter.johansen@ki.au.dk
Forsvaret finder sted den 5. november 2004, auditorium A, Skejby Sygehus.
Bedømmere: *Jan L. Svennevig*, Norge, dr.scient *K. B. Chandran*, USA og *Vibeke E. Hjortdal*.
Vejledere: Ingeniørdocent *Hans Nygaard* og *J. Michael Hasenkam*.

Læge Mikkel Faurschou:

Prodefensins and defensins of the human neutrophilic granulocyte

Denne ph.d.-afhandling er baseret på eksperimentelt arbejde udført i Granulocytlaboratoriet, H:S Rigshospitalet, i perioden 2001-2004.

Formålet med projektet var at studere de antimikrobielle α-defensiner (HNP1-3) og deres forstadier, de såkaldte prodefensiner (proHNP1-3), som dannes af myeloide celler i den humane knoglemarv. Polyklonale antistoffer blev rejst mod oprenset HNP1-3 og anvendt til at etablere en HNP ELISA. Ved hjælp af denne ELISA kunne vi bekræfte, at HNP1-3 opbevares i såkaldte defensin-rige azurofile granula i den hvilende neutrofile granulocyt. Gennem stimulationsforsøg demonstrerede vi efterfølgende, at disse granula mobiliseres fra den aktiverede granulocyt i samme omfang som andre azurofile granula.

For at studere prodefensiner i neutrofile og plasma, udtrykte vi proHNP-1 som et rekombinant peptid. Endvidere rejste vi antistoffer mod proHNP-1 gennem DNA-immunisering af kaniner og opsatte en proHNP/HNP ELISA. Disse redskaber muliggjorde påvisning af uprocesseret proHNP i neutrofile granulocytter. De neutrofile proHNP'er blev identificeret som nye matrixproteiner i specifikke granula gennem subcellulær fraktionering af neutrofile, eksocytoseforsøg, gelfiltreringer samt elektronmikroskopi.

Endelig påviste vi, at knoglemarvsplasma fra raske individer indeholder cirka femten gange højere koncentrationer af frit proHNP end blodplasma.

De opnåede resultater viser, at den neutrofile granulocyt ikke blot opbevarer store mængder processeret defensin i azurofile granula, men også rummer et lettere mobiliserbart reservoir af prodefensiner. Tilstedeværelsen af prodefensiner i granulocytter og plasma antyder, at disse defensinforstadier besidder selvstændige funktionelle egenskaber.

Forf.s adresse: Svanevænget 5, DK-2100 København Ø.
E-mail: mfaurschou@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted onsdag den 10. november 2004 kl. 13.00 i Auditorium 2, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, København.
Bedømmere: *Carsten Geisler, Uffe Holmskov* og *Urban Gullberg,* Sverige.
Vejledere: *Niels Borregaard* og cand.scient. *Jack Cowland.*

Læge Nina Friis-Møller:

Kardiovaskulære bivirkninger af antiretroviral behandling

Ph.d.-afhandlingen, der omfatter tre publicerede artikler og en sammenfatning, udgår fra Copenhagen HIV Programme, H:S Hvidovre Hospital.

Formålet med afhandlingen er på baggrund af data fra D:A:D-studiet (dataindsamling af bivirkninger til antiretroviral behandling), en multinational kohorteundersøgelse af 23.468 hiv-inficerede patienter, at beskrive forekomsten af risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom hos hiv-inficerede patienter, sammenhængen mellem antiretroviral behandling og sådanne risikofaktorer samt at undersøge en mulig sammenhæng mellem den antiretrovirale kombinationsbehandling og risiko for hjerte-kar-sygdom.

Der er en høj prævalens af risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom blandt hiv-smittede, herunder både sådanne der kan relateres til den antiretrovirale behandling og risikofaktorer der er uafhængige heraf (fx rygning). Der er en ophobning af risikofaktorer blandt patienter der er i behandling med kombinationsterapi, specielt for sådanne kombinationer der indeholder præparater fra alle 3 stofklasser.

Populationen af hiv-smittede er forholdsvis ung, 40 år i gennemsnit, og den absolutte risiko for hjerte-kar-sygdom derfor relativt lav (incidens af myokardieinfarkt 3,5 per 1.000 personårs-opfølgning). Vi fandt at kombinationsbehandlingen var forbundet med en relativ øgning i incidensen af myokardieinfarkt på 26% per års behandling, og foreløbige analyser tyder på, at dette i nogen grad er medieret via de metaboliske forandringer. Den observerede risiko lå tæt på den forventede risiko, vi havde estimeret ved brug af Framingham prædiktionsmodellen, hvilket kunne tyde på, at sådanne modeller kan anvendes også ved hiv-infektion, hvor de metaboliske forandringer helt eller delvist er medikamentelt inducerede.

Forf.s adresse: Copenhagen HIV Programme, Afdeling 044, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre.
E-mail: nfm@cphiv.dk
Forsvaret finder sted den 12. november 2004, kl.14.30 i Auditoriet, Medicinsk Museion, Bredgade 62, København.
Bedømmere: *Lars Østergård, Per Hildebrandt* og *Jan Gerstoft.*
Vejledere: *Ole Kirk* og *Jens D. Lundgren.*

Læge Jan Krog:

Human Natural Killer (NK) Cells – Redressed when Stressed?

Ph.d.-studiet er gennemført som et tværfagligt samarbejde mellem Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi, Aarhus Universitet og Anæstesiologisk-Intensiv afdeling N, Århus Sygehus, i perioden 2001 til 2004. Afhandlingen består af fire videnskabelige artikler.

Formålet med ph.d.-afhandlingen er at karakterisere stress-inducerede ændringer i NK-cellers fænotype og cytotoxiske kapacitet, samt at relatere cytotoxiciteten til specifikke subpopulationer af humane NK-celler i perifert blod. Undersøgelserne er udført med henblik på en mulig anvendelse af NK-celler som en paraklinisk immunologisk markør for Systemisk Inflammatorisk Respons Syndrom (SIRS) og sepsis. NK-cellefænotypen, $CD3^-CD8^+CD16^+CD56^+$, er defineret ved hjælp af multicolor flow cytometri. Den cytotoxiske kapacitet er undersøgt som evnen til spontan tumorcelledrab af den humane tumorcelle line K562 i et konventionelt 4 timers ^{51}Cr-release assay. Derudover er tekniske og teoretiske aspekter i forbindelse med anvendelsen af multicolor flow cytometri blevet undersøgt ved brug af svinelymfocytter fra perifert blod.

Afhandlingens hovedresultater viser, at det er muligt at opnå viden om funktionelle ændringer i specifikke cirkulerende NK-cellepopulationer, herunder ændringer induceret under stressfulde forhold. Viden om sådanne ændringer kan være af betydning for bedre forståelse af patofysiologien bag SIRS og sepsis, hos den kritisk syge patient. Afhandlingen lægger op til at multicolor flow cytometri inddrages i en klinisk relevant sammenhæng, og at undersøgelse af NK-cellernes fænotype og cytotoxiske kapacitet kan inddrages i en eventuel paraklinisk definition på SIRS og sepsis.

Forf.s adresse: Anæstesiologisk-Intensiv forskningskontor, bygning 1C, 1. sal, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, DK-8000 Århus C.
E-mail: Krog@akhphd.au.dk
Forsvaret fandt sted torsdag den 21. oktober 2004.
Bedømmere: *Alf O. Brubakk*, Norge, professor *Peter J.K. Kuppen*, Holland, og *Niels Grunnet.*
Vejledere: *Else Tønnesen* og *Marianne Hokland.*

Læge Jan Bech Pedersen:

Biomechanical properties and sensory function in the human oesophagus

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Center for Visceral Biomekanik og Smerte, kirurgisk og medicinsk gastroenterologisk afdeling, Aalborg Sygehus, kirurgisk gastroenterologisk afdeling L, Århus Sygehus, og fra Center for Sansemotorisk Interaktion, Institut for Sundhedsteknologi, Aalborg Universitet. Afhandlingen er baseret på fire originalarbejder. Der er specielt fokuseret på de biomekaniske og sensoriske egenskaber i den nedre del af spiserøret.

Alle studier blev foretaget på raske forsøgspersoner af begge køn. Det kunne her påvises, at graden af deformering af spiserøret havde størst betydning for udvikling af smerter. Det kendte længde-tensiondiagram fra muskelstrips in vitro kunne reproduceres. Det var således muligt at fremstille kurver for den totale, den passive og den aktive vægtension som funktion af deformationen. Ved at differentiere kontraktioner i forhold til graden af deformation, kunne Starlings lov, kendt fra hjertefysiologien, påvises i spiserøret.