

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

Undersøgelsen er et samarbejde mellem Sundhedsstyrelsen, Rigspolitichefen, Afdeling A, NEC og de tre retsmedicinske institutter. Projektet omfatter opbygning af en webdatabase indeholdende resultater af retskemisk undersøgelse af alle beslaglagte ecstasytabletter. Databasen er en lukket database, hvortil der kræves speciel adgangstilladelse.

Lic.pharm. *Elisabet Kaa*, e-mail: ek@retskemisk.au.dk

Cand.pharm. *Irene Breum Müller*

Cand.scient. *Dorte Rollmann*

Alle ansat på Retskemisk Afdeling på henholdsvis Aarhus Universitet, Københavns Universitet og Syddansk Universitet

> Akademiske afhandlinger

Cand.scient.

Jane Hvarregaard Christensen:

Molecular Cell Pathology of Autosomal Dominant Familial Neurohypophyseal Diabetes Insipidus

Ph.d.-afhandlingen er baseret på studier udført ved Pædiatrisk Forskningslaboratorium, Skejby Sygehus i samarbejde med Molekylær Medicinsk Forskningsenhed, Skejby Sygehus og Institut for Human Genetik, Aarhus Universitet.

Autosomal dominant familiær neurogen diabetes insipidus (adFNDI) skyldes mutationer i genet, der koder for argininvasopressin (AVP)-prohormonet. Det vides imidlertid ikke, hvorledes mutationer i kun den ene allel af AVP-genet kan resultere i, den for sygdommen så karakteristiske, AVP-mangel.

For at undersøge de molekulære processer, der ligger til grund for udviklingen af adFNDI, foretog vi genetisk analyse af medlemmer af femten familier med adFNDI og undersøgte effekten af mutationer i AVP-genet på den cellulære håndtering af AVP-prohormonet ved ekspresion i neuronale celler. Vi identificerede syv forskellige allerede kendte mutationer i ni af de undersøgte familier og nye unikke mutationer i hver af de resterende seks familier. Ved ekspresionsstudier viste vi, at kun mutationer associeret med adFNDI og ikke arFNDI (autosomal recessiv FNDI) resulterer i reduceret processering og sekretion af AVP-prohormonet, sandsynligvis på grund af tilbageholdelse i det endoplasmatiske reticulum (ER).

Ph.d.-afhandlingen har dermed bidraget til at afklare mutationsspektret ved adFNDI. Endvidere støtter dens resultater hypotesen, at adFNDI-mutationer fører til produktion af et mutant AVP-prohormon, der ikke folder og/eller dimeriserer i ER, og som derfor tilbageholdes af proteinkvalitetskontrol-



len. Der er dog stadig mange vigtige aspekter ved sygdommens patogenese, som endnu ikke er belyst, herunder hvorvidt akkumulering af mutant protein i ER har en toksisk effekt på den AVP-producerende celle.

Forf.s adresse: Chr. Wærums Gade 11A, 1.th., DK-8000 Århus C.

E-mail: jane.hvarregaard@iekf.au.dk

Forsvaret finder sted den 18. september 2003, kl. 14.00, Modelokale 4, Skejby Sygehus, Brendstrupgaardsvej, Århus

Bedømmere: *Anders Børglum, Peter Bie og Matthias Mann.*

Vejledere: *Lars Bolund, Niels Gregersen og Søren Rittig.*

Liselotte Sabroe Ebbesen:

Hyperhomocysteinemia due to folate deficiency.

Impact on haemostasis and vascular biology



Ph.d.-afhandlingen udgår fra Institut for Eksperimentel Klinisk Forskning, Koagulationslaboratoriet, samt Molekylær Diagnostisk Laboratorium, Klinisk Biokemisk Afdeling, Aarhus Universitet/Skejby Sygehus, og er baseret på tre (fire) artikler som er hhv. publiceret i/indsendt til internationale tidsskrifter. Hyperhomocysteinæmi (HH) er via epidemiologiske studier kendt som risikofaktor for trombose, men den patogenetiske sammenhæng er stadig uafklaret.

En dyreeksperimentel model med HH-dyr, induceret ved fodring med en folinsyrefattig kost, blev anvendt. I alt tre dyreserier blev undersøgt.

Resultater viste, at fuldblodskoagulationen er ændret i trombogen retning karakteriseret ved en øget hastighed i blodets størkningsevne, øget elasticitet af det dannede blodkoagel, men med en forlænget initieringsfase af koagulationen.

Genekspressionsstudier af blodceller, målende ca. 8.800 genes ekspresion, viste opregulation af integrin beta 3, glykoprotein V, PECAM-1 og Rap 1b, medvirkende til en øget trombocytaktivering, hvilket måske kan forklare den øgede hastighed i blodets størkningsevne. Nedregulation af renal kalikrein kan være årsag til den forlængede initieringsfase via et nedsat basalt trombinpotentiale (målt ved TAT og FII:C) samt nedregulation af kontaktaktiveringskoagulationsfaktorerne (FXII:C, FX:C og FII:C). Tegn til hæmmet fibrinolyse ved HH blev fundet via øget PAI-1 og nedsat tPA. FVII:C og TF var upåvirket af HH. Ændringerne i enkeltfaktorerne kunne reverteres ved behandling med folinsyreholdig diæt til HH-dyr.

HH's indvirkning på aterosklerose blev belyst i model med ballon-induceret neointimadannelse i a. carotis com. Der fandtes en mindre mængde neointima i HH-dyr end i kontrol dyr.

Forf.s adresse: Institut for Eksperimentel Klinisk Forskning, Skejby Sygehus, Brendstrupgaardsvej, DK-8200 Århus N eller Kirsebærhaven 13, DK-8660 Skanderborg.

E-mail: lse@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted fredag den 19. september 2003, kl. 14.00, Auditorium B, Skejby Sygehus.

Bedømmere: *Ottar Nygaard*, Norge, *Søren Risom Kristensen* og *Ebba Nexø*.

Vejledere: *Jørgen M. Ingerslev*, *Torben Falck Ørntoft* og *Ulrik Baandrup*.

Cand.scient. Christian Gottrup:

Development of instance-based methods to predict tissue outcome in acute ischemic stroke based on specific patterns in MRI

Ph.d.-afhandlingen er et erhvervsforskerprojekt gennemført i et samarbejde mellem Neuroradiologisk afdeling P, Center for Funktionel Integrativ Neurovidenskab, Århus Universitets-hospital, Akademiet for de Tekniske Videnskaber (ATV) og Dimac A/S, Højbjerg. Akut cerebral apopleksi er den største årsag til neurologiske handicap blandt voksne i den vestlige verden og en hyppig dødsårsag. Den eneste etablerede behandling af iskæmisk apopleksi (ca. 85% af alle apopleksier), trombolyse, medfører en betydelig risiko for intracerebral blødning, og det ville derfor være nyttigt i den akutte fase at have redskaber, der hos den enkelte patient kan forudsige infarktprogression og dermed styrke indikationen for trombolytisk behandling.

Formålet med dette studie har været at undersøge eksempelbaserede (instance-based - IB) metoder som grundlag for prædiktive modeller, der, baseret på akutte MR-undersøgelser, kan beskrive udviklingen af infarkter. IB-metoder er yderst fleksible og nye billedbaserede eller kliniske parametre, som måtte være associeret med infarktvækst kan relativt nemt inkluderes, og deres prædiktive værdi vurderes. Afhandlingen viser, at kombinationen af akut cerebral perfusions- og diffusions-MRI og IB-metoder genererer modeller med gode prædiktive egenskaber.

Konklusionen af studiet er, at IB-modeller kan anvendes til at forudsige progression af infarkt hos apopleksipatienter samt påvise relevante risikofaktorer blandt de udvalgte billedparametre. Sådanne redskaber forventes at kunne få stor betydning i den akutte behandling af akut apopleksi, men yderligere arbejde, herunder afprøvning i et større eksempelmateriale, er nødvendigt, før et klinisk anvendeligt redskab kan implementeres.

Forf.s adresse: Center for Funktionel Integrativ Neurovidenskab (CFIN), Bygning 30, Århus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, DK-8000 Århus C.

E-mail: cgottrup@pet.auh.dk

Forsvaret finder sted den 26. september 2003, kl. 14.00 i Auditorium M, Bygning 3, Århus Kommunehospital, Nørrebrogade 44, 8000 Århus C.

Bedømmere: *Bach.scient. Fernando Calamante*, England, *cand.scient. Bengt Nielsen*, Sverige, og *cand.scient. Peter Vestergaard Poulsen*.

Vejledere: *Carsten Gyldensted*, *Leif Østergaard*, *cand.scient. Knud Thomsen* og *cand.scient. Peter Loch*.

> RETTELSE

Rettelse

I artiklen »Sarkopeni og styrketræning« i Ugeskrift for Læger (2003;165:3307-11) var sidste afsnit af resuméet fejlagtigt placeret i selve artikelteksten. Vi bringer her resuméet i den rigtige udformning.

Resumé

Sarkopeni betegner tabet af muskelmasse og dermed muskelstyrke, som foregår ved normal aldring. Sarkopeni synes at have mange årsager, herunder muskulære og neurale ændringer. I takt med muskelatrofien sker der et nonlinear fald i muskelstyrken. Dette fald accelererer efter 60-årsalderen. Den muskulære effektudviklingsevne (power) reduceres i endnu større grad end muskelstyrken.

En del af den aldersrelaterede reduktion i muskelstyrke og power kan modvirkes ved styrketræning. Forbedringer afhænger dog af de ældres initiale status. Samlet vil de ældste og svageste kunne profitere mest af styrketræning, om end ældre generelt vil kunne drage nytte heraf. Med en voksende ældrepopulation synes fokus på sarkopeni og modtræk hertil at være mere relevant end nogensinde.

Forlaget beklager fejlen.

Redaktionen

Tilskud til lægemidler

I medfør af § 3, stk. 1, i bekendtgørelse nr. 63 af 24. januar 2000 om medicintilskud meddeler Lægemedelstyrelsen, at følgende lægemidler pr. 4. august 2003 optages på fortegnelsen over lægemidler, hvortil der ydes generelt tilskud efter sygesikringslovens § 7:

(J-01-FA-06) Roximstad filmovertrukne tabletter*,

PharmaCoDane ApS

(J-02-AC-01) Fluconazol »Nycomed« kapsler*, Nycomed Danmark A/S

(C-09-BA-03) Lisinopril-hydroklortiazid »Copyfarm« tabletter*, Copyfarm A/S

(M-01-AH-02) Vioxx tabletter*, ParmaCoDane ApS

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme

Denne bestemmelse trådte i kraft den 4. august 2003.

*) Omfattet af tilskudsprissystemet.