

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

> 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 eksposering 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 neurondød og ødelæggelse af vævskulturene.

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 Schrøder 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-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

mon. Omvendt udøver cirkulerende IGF-I negativ feedback på hypofysens væksthormonafgift. I afhandlingens 2. del beskrives relationen mellem væksthormon- og serumniveauet af henholdsvis total IGF-I, ultrafiltreret IGF-I og IRMA-frit IGF-I. Det konkluderes, at ultrafiltreret frit IGF-I generelt udviser den tætteste relation til væksthormon og derfor må formodes at være det bedste mål for blodbanens reelle IGF-I-bioaktivitet.

Afhandlingens 3. del omhandler betydningen af IGF-I og den beslægtede vækstfaktor IGF-II for glukoseomsætningen. Det konkluderes, at IGF-I og -II ikke medvirker i den måltidsrelaterede glukoseomsætning, hvorimod vækstfaktorerne kan have en vis betydning for glukoseomsætningen i den postabsorptive fase. Dog synes det sikkert, at IGF-II er involveret i tumorinduceret hypoglykæmi, et sjældent paraneoplastisk fænomen, der skyldes tilstedeværelse af en IGF-II-producerende tumor. Tumors IGF-II-produktion resulterer i ekstremt forhøjede serumniveauer af frit IGF-II, hvilket medfører hypoglykæmi. Måling af frit IGF-II har derfor stor diagnostisk betydning i udredningen af hypoglykæmi.

Forf.s adresse: Medicinsk Forskningslaboratorium, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, bygning 3 kælderen, DK-8000 Århus C.
E-mail: jan@frystyk.dk.
Forsvaret fandt sted fredag den 27. februar 2004.
Opponent: Niels Erik Skakkebæk og Kerstin Brismar, Sverige.

Læge Michele Colombo:

Lifestyle prevention in animal diabetes (type 2)

Effect of exercise and energy restriction

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Medicinsk-Endokrinologisk Afdeling C, Aarhus Amtssygehus, og Institut for Eksperimentel Klinisk Forskning, Aarhus Universitet.

Livsstilsintervention som motion og reduktion af kalorieindtag kan forebygge udviklingen af diabetes hos overvægtige og bremse progression af type 2-diabetes. Nyligt opdagede peptider, såsom ghrelin, er involveret i regulationen af kalorieindtag og menes at spille en rolle i flere endokrine kirtler.

Vores hypoteser var: 1) Motion og kalorierestriktion påvirker ekspressionen af en række enzymer/proteiner i såvel insulinproducerende øceller som lever-, muskel- og fedtvæv samtidig med at udviklingen af diabetes forsinkes. 2) Ghrelin og andre peptider (cocaine and amphetamine regulated transcript CART, melanin concentrating hormone MCH og orexin) kan, foruden at påvirke kalorieindtaget, også påvirke insulinsekretionen.

Formålet med den første del af projektet var at studere glukose- og lipidmetabolisme samt genekspressionen i muskelvæv og insulinproducerende øceller efter længerevarende motion og kalorierestriktion. Forsøgene er udført på type 2-diabetiske rotter. Ved hjælp af såkaldt gen-chip-teknologi har vi været i stand til at monitorere mere end 8.000 forskellige

gens ekspression i de undersøgte væv. Vore forsøg viser, at både motion og kalorierestriktion medførte en markant bedret glukose- og lipidmetabolisme hvilket var klart associeret til en række specifikke ændringer i genekspressionen i vævene. Den anden hypotese blev testet på insulinproducerende øceller, hvor effekten af ghrelin og andre peptider på insulinsekretionen studeredes. Vore forsøg viser, at ghrelin hæmmer insulinsekretionen dosis- og glukoseafhængigt, mens CART, MCH og orexin ikke påvirker insulinsekretionen.

Forf.s adresse: Højtoftevej 33, DK-7700 Thisted.
E-mail: mcolombo@dadlnet.dk
Forsvaret fandt sted den 27. februar 2004.
Bedømmere: Niels Møller, lic.scient. Jens Høiriis Nielsen og cand.scient Jørn Wulff Helge.
Vejledere: Kjeld Hermansen og Søren Gregersen.

Læge Helle Laustrop:

Systemic lupus erythematosus

A population based study on epidemiology and autoimmunity

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Medicinsk Afdeling C/reumatologi og Klinisk Immunologisk Afdeling, Odense Universitetshospital og har følgende formål:

a) At beregne prævalens og incidens samt forekomst af sygdomsflares i en populationsbaseret kohorte af patienter med Systemisk Lupus Erythematosus (SLE). b) At undersøge forekomsten af autoantistoffer og helbredsforhold hos pårørende til kohorten. c) At kvantitere T-, B-lymfocytter og monocytter i perifert blod kombineret med mRNA-ekspression for udvalgte cytokiner/receptorer hos patienter med SLE, fra patienter med nydiagnosticeret reumatoid artrit og raske kontrolpersoner.

Ad a) Danmark er et lavincidens-prævalensområde med hensyn til SLE. Kohorten kunne inddeles i to lige store grupper, hvoraf patienterne i den ene var karakteriseret ved recidiverende sygdomsflares, mens den anden havde et stabilt sygdomsforløb.

Ad b) Førstegradsslægtninge til lupuspatienterne havde signifikant øget forekomst af ANA sammenlignet med ægtefæller/samlevere og raske kontrolpersoner. ANA-prævalensen var højst hos førstegradsslægtninge til de mest syge lupuspatienter. Forekomsten af en række helbredsproblemer var større hos beslægtede pårørende end hos ægtefæller/samlevere. Disse iagttagelser tyder på, at forekomsten af ANA er genetisk betinget, men at også andre faktorer er af betydning for deres patogenicitet.

Ad c) Mens antallet af plasmaceller og B-lymfocytter var identisk i de undersøgte grupper, fandtes ekspressionen af BlyS mRNA let øget hos patienter med inaktiv SLE. Monocyttekspressionen af mRNA for TNF- α var nedsat hos SLE, især ved aktiv sygdom og også CRP-responset var lavt. Dette