

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

løsningsmåden i første graviditet, og 75% af de, som fik foretaget sectio i første graviditet, fødte vaginalt i den følgende graviditet.

Resultaterne af disse observationelle studier er relevante for den danske population af fødende og giver svar på risikoen for sjældne alvorlige komplikationer og langtidseffekter, hvilket ikke kan opnås ved randomiserede kontrollerede undersøgelser.

Informationen om den lille – men signifikant øgede – risiko for barnet ved planlagt vaginal fødsel vil formentlig føre til, at de fleste kvinder foretrækker forløsning ved sectio. Det kan derfor blive vanskeligt at opretholde den fornødne erfaring og de kliniske færdigheder, som er nødvendige for at varetage en vaginal forløsning ved UK.

Imidlertid vil der stadig være kvinder, som vælger en vaginal fødsel, eller som ankommer, når fødslen er så fremskreden, at sectio ikke længere er en mulighed. For at yde disse kvinder en optimal behandling er det nødvendigt fortsat at uddanne obstetrikere og jordemødre i at håndtere en vaginal forløsning ved UK.

Forf.s adresse: Præstegårds Alle 67, DK-2700 Brønshøj.

E-mail: lone.krebs@dadinet.dk

Forsvaret finder sted den 7. oktober 2005, kl. 14.00, Auditorium A, Teilum-bygningen, Frederik den V's Vej 11, København.

Opponent: *Mary Hannah*, Canada, *Gunilla Lindmark*, Sverige, og *Carsten Lenstrup*.

Læge Smita DuttaRoy:

Transplantation af autologe endotelceller og endoteliale progenitorceller for angiogenese. Muligheden at bruge autologe celler som genterapivektorer

Nye terapeutiske muligheder ved iskæmisk hjertesygdom



Denne ph.d.-afhandling er baseret på studier udført på Terrence Donnelly Heart Centre, St. Michael's Hospital, Department of Cardiovascular Research, Toronto General Hospital, Forskningslaboratoriet for Biokemisk Patologi, Århus Universitetshospital, Hjerte-lunge-karkirurgisk Afdeling T og Klinisk Institut, Skejby Sygehus, Århus Universitetshospital. Formålet med studierne var at undersøge om endoteliale progenitorceller (EPC) kan forbedre perfusion og hjerterefunktion ved kronisk iskæmi, at undersøge endotel- og glatmuskelcellers (EC og SMC) overlevelse efter transplantation og muligheden for at bruge EC som genterapivektorer.

Angiopietin-1 (Ang-1) er en væsentlig faktor for blodkarsdannelsen. EC og SMC samt EC transfekteret med Ang-1-plasmid transplanteredes til rottehjarter og overlevede i op

til 12 uger. Ang-1-signalet sporedes i op til seks uger. EC-overlevelse øgedes ikke efter Ang-1-transfektion.

EPC, forstadier til EC, kan medvirke til karnydannelse i iskæmiske områder. EPC transplanteredes til grise efter induktion af hjerteiskæmi ved hjælp af en ameroid-konstriktor. Man fandt en øget blodperfusion i hvile hos de EPC-transplanterede grisehjarter sammenlignet med kontroller, men der var ikke nogen signifikant forskel ved stress.

Ph.d.-projektet viser, at EC kan bruges som genterapivektorer med længere varende genudtryk. EPC kan øge perfusionen i et iskæmisk hjerte. Dette kan præsentere nye muligheder for den gruppe af patienter med iskæmisk hjertesygdom, som ikke kan revaskulariseres ved kateterbaseret intervention eller kirurgi.

Det nødvendige antal celler, optimale transfektionsforhold og mulighederne for at kombinere EPC og genterapi bør undersøges nærmere.

Forf.s adresse: Medicinkliniken SU/Ö, 416 85 Göteborg, Sverige.

E-mail: smita.dutta-roy@vgregion.se

Forsvaret finder sted den 4. oktober, kl. 14.00, Lokale 20, stueetagen, loftskilt 10, Skejby Sygehus, Brendstrupgårdsvej, Århus.

Bedømmere: *Claus Andersen*, *Jens Kastrup* og *Lise Bach Wogensen*.

Vejledere: *Thomas Ledet*, *Daniel Steinbrüchel*, *Duncan Stewart* og *Ren-Ke Li*.

Cand.scient. Sara Kristine Post Hansen:

Studies of genetic risk factors in the pathogenesis of monogenic diabetes and polygenic type 2 diabetes: Experimental focus on the candidate genes encoding insulin, HNF-4 α , KIR6.2, and PPAR- γ

De eksperimentelle studier i ph.d.-afhandlingen er udført på Steno Diabetes Center, Gentofte.

Type 2-diabetes (T2D) er en fænotypisk og genotypisk heterogen sygdom og menes at opstå ved et komplekst samspil mellem genetiske og miljømæssige risikofaktorer. Formålet var at give en kritisk og opdateret præsentation af den genetiske baggrund for T2D, samt at undersøge og diskutere betydningen af følgende fire kandidatgener i patogenesen til monogen diabetes og polygen T2D: *HNF4A*, *HphI* *INS-VNTR*-polymorfien, *KCNJ11* og *PPARG*.

En mutationsscanning af *HNF4A* P2-promoter (P2) og exon 1D blandt 36 MODY-probander identificerede en sygdomsforårsagende -181G→A-mutation i P2, som segregerede med diabetes og medførte nedsat binding af HNF-1 α til P2 og dermed nedsat *HNF4A*-transkription. Case-kontrol-studier af fire polymorfier i *HNF4A*-regionen blandt ~ 1.400 T2D-patienter og ~ 4.700 glukosetolerante (NGT) personer viste ydermere, at rs1884614-polymorfien var associeret med T2D og hyperglykæmi.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

Hph1 INS-VNTR-polymorfien var ikke associeret med T2D i et case-kontrol-studie af 1.462 T2D-patienter og 4.931 NGT-personer eller med ændret fødselsvægt blandt 358 raske personer, og der var ingen konsistent association med nedsat insulinsekretion blandt 358 raske individer og 4.444 NGT-personer. En »parent-of-origin«-effekt kunne heller ikke påvises.

Undersøgelse af *KCNJ11 E23K (E23K)*- og *PPARG P12A (P12A)*-polymorfierne blandt 1.164 T2D-patienter og 4.733 NGT-personer viste at E23K var associeret med T2D samt nedsat serum C-peptid-sekretion og øgede plasmaglukoseniveauer, mens P12A var associeret med øget insulinfølsomhed samt nedsat fastende serumtriglycerid-niveau. I kombination var effekten af de to polymorfier additiv på risikoen for T2D.

Forf.s adresse: Ørbækgårds Allé 408, DK-2970 Hørsholm.

E-mail: posthansen@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 5. oktober 2005, kl. 13.00, i Auditoriet på Hagedorn Research Institute, Niels Steensens Vej 6, Gentofte.

Bedømmere: Jens Juul Holst, Henrik Vestergaard og Anne Tybjerg Hansen.

Vejledere: Oluf Borbye Pedersen, Torben Hansen, Knut Borch-Johnsen og Torben Jørgensen.

Læge Louise Pyndt Diederichsen:

Afferent signalling and muscular coordination in normal and painful shoulders

Ph.d.-afhandlingen er udført ved Institut for Idrætsmedicin, H:S Bispebjerg Hospital/Reumatologisk Afdeling, i samarbejde med Ortopædkirurgisk Afdeling, H:S Bispebjerg Hospital, og Medicinsk Fysiologisk Institut, Panum Institut, Københavns Universitet.

Det foreliggende arbejde belyser afferent signalering og muskulært aktivitetsmønster i den normale såvel som den smertefulde skulder med særlig henblik på motorkontrol og det muskulære aktivitetsmønster i den normale skulder og desuden effekten af akutte skuldersmerter hos raske og kroniske skuldersmerter hos patienter med subakromiel *impingement* på muskelkoordinationen i skulderen.

EMG blev målt fra skuldermusklerne ved hjælp af overflade- og intramuskulære elektroder under alle forsøgene. For at undersøge det neuromuskulære sammenspil mellem ligament og skuldermuskler, blev der givet ikkesmertefuld elektrisk stimulation i det coracoakromiale ligament. Kortvarig skuldersmerte hos raske blev induceret ved hjælp af injektion af hypertont saltvand subakromielt eller i m. supraspinatus.

Vi fandt et inhibitorisk respons i skuldermusklerne som følge af elektrisk stimulation af det coracoakromiale ligament, hvilket bekræfter en neuromuskulær kobling mellem ligament og muskler i skulderen. Desuden påviste vi ændringer i muskelkoordination ved både kroniske smerter og akut eksperimentel induceret smerter i skulderen, som dog ikke var ens ved de to forskellige smertetilstande.

Det foreliggende arbejde bidrager til forståelsen af den normale skulderfunktion og de patogenetiske mekanismer ved skulderlidelser. Denne forståelse er afgørende for en relevant og effektiv håndtering af patienter med kroniske skuldersmerter og eventuel forebyggelse af skulderproblemer.

Forf.s adresse: Lodsvej 25A, DK-5270 Odense N.

E-mail: louise.diederichsen@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 7. oktober 2005, kl. 15.30 i Anton Dam auditoriet, Panum Institut, Københavns Universitet.

Bedømmere: Jan Pødenphant, Kristian Steengaard-Pedersen og Jens Ole Søjbjerg.

Vejledere: Jesper Nørregaard, Poul Dyhre-Poulsen og Michael Krogsgaard.

Læge Susanne Schouw Nielsen



Urea synthesis, acute phase response and cirrhosis studied in rats

Ph.d.-afhandlingen er udført ved Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V, Århus Universitetshospital.

Omdannelse af aminosyre-nitrogen (N) til urinstof i leveren er både en aktiv medspiller i kroppens N-homeostase og en essentiel leverfunktion.

Med udgangspunkt i henholdsvis urinstofsyntesens potentielle rolle i stresskatabolismen og den stærkt øgede infektionssårbarhed hos patienter med levercirrose har denne afhandling følgende formål:

- At undersøge reguleringen af urinstofsyntesen ved at bestemme den spontane og den substratmættede urinstofsyntesehastighed samt urinstofenzymernes genekspression under akut fase-responset (AFR) hos raske og cirrotiske rotter.
- At undersøge produktionen af akut fase-proteiner under AFR hos cirrotiske rotter.

AFR blev induceret med lipopolysakkarid (LPS) og levercirrose med underbinding af galdevejene.

LPS havde en dosisafhængig suppressiv effekt på genekspressionen af de to nøgle-urinstof-enzymers, og LPS havde en bifasisk dosis-afhængig indflydelse på in vivo-reguleringen af urinstofsyntesen. Ved cirrose medførte LPS en yderlig nedregulering af urinstofsyntesen in vivo, medens produktionen af de målte akut fase-proteiner var opretholdt.

Det konkluderes, at urinstofsyntesens kapacitet nedreguleres af et mildt AFR, med mulig relation til akut fase-proteinsyntesen, hvorimod urinstofsyntesen er en aktiv medspiller i stresskatabolismen under AFR'et induceret med en højere dosis LPS. Endvidere at den yderligere nedsættelse af urinstofsyntesens kapacitet samt opretholdelsen af akut fase-proteinsyntesen under AFR'et ved cirrose kan være patofysio-