

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Læge Morten Krogh Jensen:***Clinical and pathogenetic aspects of platelet activation in chronic myeloproliferative disorders**

Disputatsen baserer sig på syv publicerede arbejder og en oversigt. Afhandlingen udgår fra Hæmatologisk Afdeling L, H:S Rigshospitalet.

Myeloproliferative lidelser (MPD) er karakteriseret ved trombofili, hæmorrhagisk diatase og knoglemarvsfibrose sekundært til megakaryocyt/trombocyt-dysfunktion.

Populationsbaserede data over incidens, kliniske og parakliniske karakteristika og overlevelse for patienter med essentiel trombocytose afslørede en trefolds øgning af sygdomsincidensen, signifikant dårligere overlevelse end baggrundsbefolkningen og en øget morbiditet som følge af trombose. Patienter i antiaggregatorisk behandling med acetylsalicylsyre havde en signifikant lavere tromboseisiko.

I eksperimentelle studier af patienter med MPD påvistes ved flowcytometri en øget trombocytmembranekspresion af a-granulaproteiner og kvantitative ændringer af densiteten af GPIIb/IIIa, GPIb og GPIV. Stimulation med trombocytagonister udløste et svækket trombocytrespons mht. ekspresion af α - og lysosomale granulaproteiner, aktivering af fibrinogenreceptoren på GPIIb/IIIa samt redistribuering af membran-glukoproteiner, hvilket afspejler signaltransduktionsdefekter eller kvantitative ændringer af proteinindholdet i granula og overfladeforbundne trombocytmembraner. I fuldblod fandtes en øget forekomst af aggregater mellem trombocytter og henholdsvis granulocytter og monocytter sekundært til trombocytaktivering, hvor aktiveringsantigenet P-selektin medierer trombocyt-granulocyt/monocytinteraktionen. En øget forekomst af aggregater af leukocytter og trombocytter sås hos de patienter, som tidligere havde haft en trombose eller mikrovaskulære forstyrrelser, i overensstemmelse med undersøgelser af andre tilstande med trombofili. Koagulationsundersøgelser viste ingen aktivering af koagulationsskaden, men en nedsat koncentration af K-vitamin-afhængige antikoagulanter, øget forekomst antikardiolipinantistoffer og forstyrret endotelcellefunktion kunne tænkes at øge den kumulative risiko for trombose.

Analysen af bindevævsmetabolitter viste samtidig type III-kollagen-syntese og type I-kollagen-degradering, hvilket afspejler vedvarende remoduleringsprocesser i knoglemarven. Med påvisning af en øget plasmakoncentration af opløselig urokinase-plasminogen-aktivator-receptor (suPAR) og en korrelation mellem plasma-suPAR og bindevævsmetabolitter i serum er der fremsat en hypotese for uPA-systemets aktivering som led i et megakaryocyt/trombocytafhængig ændret vækstfaktormiljø. Andre enzym-systemer kan have betydning

for udvikling af knoglemarvsfibrosen med påvisning af en øget koncentration af en hæmmer af matrix-metalloproteinaser, vævshæmmer af metalloproteinaser-1 (TIMP-1), og en øget ratio af TIMP-1/matrix-metalloproteinase-9.

Forf.s adresse: Rude Vang 29B, DK-2840 Holte.

E-mail: mkj@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted fredag den 7. oktober 2005, kl 14.00, Auditorium 1, H:S Rigshospitalet.

Opponenten: *Johan Lannig Nielsen og Ellen Taaning.*

*Afdelingslæge Lone Krebs:***Breach at term. Early and late consequences of mode of delivery**

Doktorafhandlingen, som omfatter syv originale publikationer og en sammenfattende oversigt, tager udgangspunkt i kvalitative og kvantitative analyser af danske fødsler i 1982-1995. Formålet var at vurdere den planlagte forløsningsmåde med hensyn til barnets og moderens risiko for komplikationer på kort og langt sigt.

Analysen afspejler resultaterne af klinisk håndtering af sædefødsler (UK) i en population, hvor 21% fødte vaginalt, 45% ved elektivt sectio, 34% ved akut sectio, og hvor vaginal fødsel var planlagt hos 17% af kvinder med et enkelt foster til terminen.

Planlagt vaginal fødsel var forbundet med en 15 gange højere risiko for lav Apgar-score (<7 efter 5 min) eller fosterdød (under fødslen eller i første leveuge) sammenlignet med elektivt sectio.

Den estimerede hyppighed af føtale komplikationen pr. 1.000 planlagte vaginale fødsler var ét dødsfald og 17 tilfælde af børn med lav Apgar-score, hvoraf tre udviklede et større eller mindre handicap.

Cerebral parese og epilepsi forekom lidt hyppigere blandt børn født i UK til terminen. Sammenhængen var ikke korreleret til forløsningsmåden, men kunne tilskrives en hyppigere forekomst af intrauterin væksthæmning.

For moderen indebar elektivt sectio en større risiko for infektion eller blødning end ved vaginal fødsel. Til gengæld forekom komplikationerne hyppigere ved et akut sectio end ved et elektivt sectio, og ved sammenligning af elektivt sectio med planlagt vaginal fødsel var risikoen for maternelle komplikationer derfor ikke øget.

Der var ingen maternelle dødsfald ved elektivt sectio ved UK til terminen, og moderens mortalitet eller morbiditet på længere sigt var ikke øget. Hyppigheden af komplikationer i de følgende graviditeter og fødsler var ikke påvirket af for-

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 rottehjerter 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 grisehjerter 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-promoterens (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.