

> 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 diatese 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-