

samt for de konformationsomlejninger i proteinet, der fører til transport af Na<sup>+</sup> og K<sup>+</sup> over cellemembranen. Endvidere har vi opnået holdepunkter for, at en aminosyresidekæde i domæne A i forbindelse med transporten af Na<sup>+</sup>, men før transporten af K<sup>+</sup>, bevæges ind i den katalytiske region og derved deltager i aktivering af ATP-hydrolysen.

Forf.s adresse: *Mads Toustrup Jensen*, Kaserneboulevarden 21, DK-8000 Århus C.

E-mail: mtj@fi.au.dk

Forsvaret finder sted den 13. november, kl. 14.00, Auditorium 424, Anatomisk Institut, Universitetsparken, Bygning 230, Ole Worms Allé 230, 8000 Århus C.

Bedømmere: Cand.polyt. *Per Amstrup Pedersen*, cand.scient., *Marc le Maire*,

*Frankrig*, og *Jesper Vuust Møller*.

Vejledere: *Bente Vilsen*.

*Kurt Højlund:*

## Skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes investigated by two approaches

Studies of insulin signaling into glycogen synthase and proteome analysis

Ph.d.-afhandlingen består af en oversigt samt fire artikler og udgår fra Diabetesforskningscentret, Odense Universitetshospital.

En defekt i insulinaktivering af glykogensyntasen (GS), nøgleenzymet i glykogensyntesen, spiller en væsentlig patofysiologisk rolle for udviklingen af insulinresistens i skeletmuskulaturen og dermed type 2-diabetes (T2DM). Formålet med ph.d.-studiet var at belyse de underliggende cellulære mekanismer bag muskulær insulinresistens ved T2DM ved to strategier: 1) At undersøge insulinvirkning på enzymer i insulinsignalkaskaden (IRS-1/PI3K/Akt/GSK-3) og på aktiveringen af GS ved defosforylering af specifikke seriner. Herunder at studere andre enzymer som kunne påvirke GS-aktivitet. 2) At finde ændringer i ekspresion og posttranslationel modifikation af proteiner i skeletmuskulatur hos patienter med T2DM ved proteomanalyse.

Vi fandt at nedsat insulinaktivering af GS ved T2DM ikke skyldes defekter i insulinsignalkaskaden, men en øget fosforylering af seriner i den N-terminale ende af GS. Vi fandt ingen ændringer i AMP-aktiveret proteinkinase, som kunne forklare denne defekt. Insulinmedieret nedregulering af PP2A-proteinmængde var relateret til normal insulineffekt på glukose og fedtmetabolismen, men var ikke til stede hos patienter med T2DM. Ved proteomanalyse fandt vi otte potentielle proteinmarkører for muskulær insulinresistens ved T2DM, som tyder på øget cellulært stress og forstyrrelser i den mitokondrielle funktion, herunder specielt ATP-dannelsen.

Vi konkluderer, at fremtidige studier af de cellulære mekanismer bag defekt insulinaktivering af GS og muskulær insulinresistens også bør fokusere på betydningen af mitokondriel

dysfunktion og øget intracellulær stress for udviklingen af T2DM.

Forf.s adresse: Christian IX's Vej 28, DK-5230 Odense M.

E-mail: k.hojlund@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 14. november 2003, kl. 14.00, Aarestrup Auditoriet, Klinikbygningen, Odense Universitetshospital, Odense C.

Bedømmere: *Henrik Vestergård*, *Flemming Pociot* og *Ole Skott*.

Vejledere: *Henning Beck-Nielsen*, *Jørgen F. P. Wojtaszewski*, *Peter Mose Larsen* og *Stephen J. Fey*.

*Trine Hyrup Mogensen:*



## Molecular mechanisms of NF-κB activation during viral infections

Ph.d.-afhandlingen er baseret på arbejde udført ved Department of Cancer Biology, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, USA, og Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi, Aarhus Universitet. Afhandlingen består af tre originalartikler og to oversigtsartikler publiceret i internationale tidsskrifter.

Under en virusinfektion udløses et proinflammatorisk immunrespons, som har til formål at eliminere virus. Blandt de signalmolekyler, der aktiveres under en virusinfektion, spiller transkriptionsfaktoren NF-κB en afgørende rolle for initiering og regulering af immunresponsen.

Formålet med dette ph.d.-projekt var at undersøge nogle basale NF-κB-aktiveringsmekanismer under virusinfektion. Til det formål har vi dels benyttet et modelsystem med dobbeltstrengt RNA (som produceres i store mængder under virusinfektioner), dels undersøgt infektion af makrofager med herpes simplex virus. Vi har studeret nogle af de molekyler, der indgår i de signalveje, som fører til aktivering af NF-κB under de to eksperimentelle betingelser. Vi fandt, at kinaserne TAK1, NIK, MEKK1 og PKR aktiveres under virusinfektion og signalerer til den centrale NF-κB-regulerende kinase IKK. Desuden viste vi, at oxidativt stress udgør det signal, som initierer calciumfrigivelse fra mitokondrier og udløser signalvejen til NF-κB.

NF-κB har vist sig ikke kun at spille en afgørende rolle i dannelsen af et proinflammatorisk respons mod infektioner, men også at være involveret i akutte og kroniske inflammatoriske sygdomme samt cancer. Viden om denne transkriptionsfaktor er derfor vigtig for at opnå en bedre indsigt i NF-κB's patofysiologiske rolle i udviklingen af en hel række inflammatoriske og maligne sygdomme.

Forf.s adresse: Klokkervej 1B, DK-8210 Aarhus V.  
 E-mail: trine@microbiology.au.dk  
 Forsvaret finder sted den 14. november 2003, kl. 14.00, Det Blå Auditorium,  
 Viktor Albeck Bygningen, Universitetsparken, Århus.  
 Bedømmere: *Niels Ødum, Fernando Arenzana-Seisdedos, Frankrig, og Claus Munch Petersen.*  
 Vejledere: *Per Höllsberg og Svend Birkelund.*

*Marcin Szkuclarek:*

## Ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis

Ph.d.-studiet er udført ved Reumatologisk Afdeling, Røntgenafdelingen, og Dansk Videncenter for Magnetisk Resonans på H:S Hvidovre Hospital i perioden 2000-2002 og er baseret på resultater af tre studier og to substudier.

Formålet med ph.d.-studiet var at undersøge, ved sammenligning med magnetisk resonans scanning (MRI), røntgen- (RTG) og klinisk undersøgelse, om ultralydundersøgelse (UL) kan bruges til at afsløre og gradere destruktive og inflammatoriske forandringer i finger- og tåled ved reumatoid arthritis (RA).

Den nye aggressive behandlingsstrategi ved RA, som tilstræber hurtig og effektiv suppression af inflammation, kræver følsomme og specifikke metoder til afsløring af sygdoms tegn og monitorering af sygdomsaktivitet. Finger- og tåled er ofte involveret ved tidlig RA, og metoder til bedømmelse af disse led er derfor af særlig betydning.

UL i disse studier var en reproducerbar metode til evaluering af destruktive og inflammatoriske forandringer i RA i finger- og tåled. Det var muligt at gradere disse forandringer. Med MRI som referencemetode, blev UL vist at være en pålidelig metode til evaluering af knogledestruktion og inflammationstegn i RA i finger- og tåled. UL havde den samme specificitet og en højere sensitivitet end RTG for evaluering af knogledestruktion i de undersøgte led. B-mode UL var mere sensitiv end klinisk undersøgelse for evaluering af inflammationstegn med et minimalt tab i specificitet. I et substudium af power Doppler UL af metakarpofalangeale led fandtes en meget tæt overensstemmelse med fund ved dynamisk MRI mht. evaluering af synovitis. Anvendelse af UL-kontraststof førte ikke til visualisering af flere led med power Doppler-signal i synovialis.

Dette ph.d.-studium indikerer, at UL er pålidelig til evaluering af RA i finger- og tåled og opmuntrer stærkt til yderligere studier.

Forf.s adresse: Reumatologisk Klinik 232, Medicinsk Center, H:S Hvidovre Hospital, Kettegård Allé 30, DK-2650 Hvidovre.  
 E-mail: marcin@dadlnet.dk  
 Forsvaret finder sted den 14. november 2003, kl. 14.00 i auditorium 3-4, H:S Hvidovre Hospital, Kettegårds Allé 30, Hvidovre.  
 Bedømmere: *Jan Pødenphant, Wolfgang Schmidt, Tyskland og Michael Bachmann Nielsen.*  
 Vejledere: *Henrik S. Thomsen, Mikkel Østergaard, Mette Klarlund og Michel Court-Payen.*

*Teodor P. Grantcharov:*

## Virtual Reality computer simulation – a valid method for assessment of technical skills in laparoscopic surgery

Ph.d.-afhandlingen er baseret på arbejde udført på Kirurgisk Afdeling L, Århus Kommunehospital, og Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling, H:S Hvidovre Hospital, og omfatter fire artikler.

Formålet var at validere simulatorsystemet MIST-VR som værktøj til evaluering af kirurgiske, laparoskopiske færdigheder.

MIST-VR giver mulighed for både træning og evaluering af psykomotoriske færdigheder, som kræves til at udføre laparoskopi. Simulatoren beregner *performance score* baseret på objektive parametre som tidsfaktor, antal fejl og rationalitet af hændernes bevægelser.

Validiteten af MIST-VR er undersøgt ved at sammenligne *performance score* på MIST med den samme persons score ved udførelse af laparoskopisk kolecystektomi på gris. Studiet viste signifikant korrelation mellem værdierne registreret af simulatoren og fra operationerne, hvilket tyder på, at computeren bedømmer præstationsparametre med praktisk relevans for laparoskopisk kirurgi. Endvidere blev det påvist, at MIST kan differentiere mellem kirurger af forskellige erfaringsniveauer, der demonstrerer validiteten af computersystemet som evalueringsværktøj af laparoskopiske, psykomotoriske færdigheder.

Evaluering af laparoskopiske færdigheder før og efter en nattevagt demonstrerede signifikant forværring af præstationen efter 17 timers vagt. Dette fund indikerer, at en aftenvag har negativ effekt på kirurgiske, tekniske færdigheder.

Evaluering generelt har stor betydning for den moderne træningsproces i form af en struktureret og objektiv feedback til de uddannelsessøgende læger. MIST-VR kan for første gang give mulighed for kvantitativ, objektiv og valid evaluering af psykomotoriske evner og bør introduceres i de fremtidige uddannelsesprogrammer.

Forf.s adresse: Møllevvej 27, DK-4040 Jyllinge.  
 E-mail: ttgrant@tdcadsl.dk  
 Forsvaret fandt sted den 17. oktober 2003.  
 Bedømmere: *Pål Wara, Niels Øqvist og Svend Schulze.*  
 Vejledere: *Peter Funch-Jensen, Jacob Rosenberg og Linda Bardram.*