

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Klinisk assistent Lise Mette Gjerdrum:***Laser-assisted microdissection of malignant tumours: a new and important method in cancer research**

Denne ph.d.-afhandling udgår fra Patologisk Institut, Århus Sygehus, og består af fem originale arbejder og en oversigt.

Kræft er nu anerkendt som en genetisk sygdom med gradvis ophobning af genetiske defekter i de maligne celler. Undersøgelsen af disse forandringer er afhængig af sammensætningen af analys materialet. Solide tumorer er heterogene, og genetiske analyser udført på hele biopsien vil øge risikoen for at tumorspecifikke forandringer maskeres af normalt DNA/RNA.

Laserassisteret mikrodisektion (LAM) har hurtigt vundet indpas til at indsamle homogent materiale. Vi brugte LAM sammen med PCR-baserede undersøgelser, og udviklede protokoller til udførelse af denne teknik på både frosset og arkivmateriale, samt protokoller for IHC og ISH. PCR-baseret DNA-analyse viste ingen negativ effekt efter IHC og ISH, helt ned til enkeltcelleniveau. Derimod var der et signifikant fald i mængden af RNA. Endvidere har vi udviklet og brugt protokoller for enkeltcellemikrodisektion og I-PEP PCR, og vi har brugt *real time*-PCR til at undersøge forandringer i DNA og RNA. Selv i 300 celler kunne der analyseres forandringer i Her-2-gen-ekspression og -amplifikation, og vi fandt en statistisk signifikant forskel mellem grupper af patienter med og uden Her-2-gen-amplifikation. Resultaterne fra *real-time*-PCR stemte godt overens med resultaterne fra IHC (HerceptTest) og FISH. Studiet viste bl.a. at mikrodisektion med efterfølgende DNA-analyse ved hjælp af LightCycler HER-2/*neu* Quantification Kit kan bruges som et alternativ til FISH, når man vil udvælge kandidater til Herceptin-behandling.

Resultaterne fra denne ph.d.-afhandling har vist mulighederne og understreget nødvendigheden af brugen af LAM, når man undersøger genetiske forandringer i solide tumorer.

Forf.s adresse: Hostrups Have 46, 2 t.v., DK-1954 Frederiksberg C.
E-mail: lmgje@mail.dk

Forsvaret finder sted den 29. november 2004, kl. 14, Patologisk auditorium, Patologisk Institut, Århus Sygehus, Århus.

Bedømmere: Jan Delabie, Norge, Per Guldberg og Torben Steiniche.

*Læge Betina Norager:***The myocardial performance index during dobutamine stress echocardiography**

Prognostic implications after a first acute myocardial infarction



Ph.d.-afhandlingen udgår fra Medicinsk Forskningsafdeling, Sygehus Fyn, Svendborg, og er baseret på tre originalartikler.

Formålet med ph.d.-studiet var at undersøge, om man ved at måle et Doppler-ekkokardiografisk derivet indeks, *myocardial performance index* (MPI), under dobutaminstress-ekkokardiografi, som udtryk for et kombineret mål for venstre ventrikels (VV) samlede systoliske og diastoliske funktionelle reserve, kunne forbedre den tidlige risikostratificering efter akut myokardieinfarkt (AMI).

Lavdosisdobutaminekkokardiografi (LDDE; 10 µg/kg/min) udførtes på 162 konsekutive patienter inden for 24 timer efter indlæggelsen for et førstegangs-AMI. Dobutaminatropinstress-ekkokardiografi (DASE; ≤40 µg/kg/min ± atropin) blev udført på 5. indlæggelsesdag. Det normale MPI-respons under LDDE undersøges på 25 raske personer. Serielle ændringer af VV-volumina vurderedes efter 1, 3 og 6 måneder. De præspecificerede endepunkter var 1) mortalitet og 2) kardiiale hændelser (kardial død eller genindlæggelse for hjertesvigt eller reinfarkt).

Resultaterne viste, at MPI-responset under LDDE tidligt efter AMI er et kvantitativt og reproducerbart mål for VV's samlede funktionelle reserve. Et abnormt MPI-respons under LDDE, dvs. en stigning i MPI, giver prognostisk information om mortalitet, kardiovaskulær morbiditet og VV-remodelering, der overgår den information, man får ved at vurdere kliniske data, VV's systoliske, diastoliske og globale funktion i hvile samt traditionelle systoliske stress-ekkokardiografiske data. Der opnås ingen yderligere prognostisk information ved at foretage DASE på 5. indlæggelsesdag.

Studiet danner basis for tidlig udvælgelse af højrisiko-AMI-patienter til interventionsstudier.

Forf.s adresse: Hjertemedicinsk afdeling, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 DK-København Ø.

E-mail: bnorager@mail.dk

Forsvaret finder sted den 19. november 2004, kl. 12.00, Aarestrup Auditoriet, Klinikbygningen, Odense Universitetshospital.

Bedømmere: Lars Køber, Hans Erik Bøtke og Hans Micklej.

Vejledere: Kenneth Egstrup, Jacob E. Møller, Patricia A. Pellikka, USA, og Christopher P. Appleton, USA.