

## &gt; AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Professor Thomas Gryesten Jensen:***Gene transfer into human epidermis as an experimental model for somatic gene therapy**

Doktordisputatsen er baseret på studier udført i perioden 1987-2002 på Institut for Human Genetik, Aarhus Universitet, og på Clinical Gene Therapy Branch, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA. Disputatsen er baseret på syv publicerede artikler.

Der er mange fordele ved at benytte huden som målorgan for genterapi. Huden er menneskets største organ og let tilgængeligt. Der findes i dag veludviklede teknikker, som gør, at keratinocytter kan dyrkes i vævskultur og her stimuleres til differentiering. Dette resulterer i dannelsen af et flerlaget pladeepitel, der kan bruges til transplantation.

Vi har i de sidste 15 år arbejdet med genoverførsel til epidermale keratinocytter mhp. at udvikle egnede modeller for somatisk genterapi. Nonviral genoverførsel til keratinocytter er en effektiv process; men den resulterende genekspression er af kort varighed. Med retrovirale vektorer kan transduktionsfrekvenser op imod 100% opnås, og her er genekspressionen permanent, tydende på at epidermale stamceller kan transduceres. Vi har vist, at det i keratinocytter er muligt at kombinere nonviral og retroviral genoverførsel og dermed opnå effektiv overførsel og langtidsfunktion.

Genoverførsel til huden kan måske bruges til behandling af arvelige hudsygdomme. Efter overførsel af steroidsulfatasegener til keratinocytter fra patienter med X-bundet ichthyosis har vi transient korrigeret den biokemiske defekt, som medfører sygdommen. Desuden har vi immortaliseret keratinocytter fra patienter med epidermolysis bullosa simplex ved at udtrykke enzymet telomerase. Disse celler benyttes til udvikling af metoder til korrektion af sygdomsfremkaldende keratinmutationer.

Medicinsk relevante proteiner som humant væksthomon, der syntetiseres i transfekterede keratinocytter transplanteret til immundefekte mus, secernerer til musens blod. Desuden kan genetisk modificerede keratinocytter fungere som »metabolic sink«, der kan rense blodet for metabolitter, der ophobes ved visse stofskiftesygdomme. Vi har vist, at genetisk modificerede keratinocytter kan metabolisere ornithin, der ophobes ved ornithinaminotransferasemangel, og fenylalanin, der kan medføre fenylketonuri.

Vores arbejde kan ses som begyndelsen på en videnskabelig og teknologisk udvikling henimod metoder, der tillader topisk applikation af genetisk materiale til huden for at opnå korttidseffekter, eller resulterende i specifik integration eller reparation af mutationer i epidermale stamceller. En sådan

teknologi vil kunne benyttes til behandling af arvelige hudsygdomme, sår og systemiske sygdomme.

Forf.s adresse: Egevej 2, DK-8541 Skødstrup.

E-mail: tgj@kennedy.dk

Forsvaret finder sted den 20. februar 2004, kl. 14.00, Auditorium 424, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet.

Opponent: Lic.scient. Finn Skou Pedersen og Finn Cilius Nielsen.

*Overlæge Lars Søndergaard:***Quantitative assessment of aortic regurgitation and stenosis using magnetic resonance velocity mapping: Technical aspects and clinical evaluation**

Doktordisputatsen indeholder otte publicerede arbejder og en sammenfattende redegørelse. Disputatsen udgår fra MR-afdelingen, H:S Hvidovre Hospital.

Ved hjerteklapsygdom varer det oftest mange år, før hjertefunktionen svigter, og patienten udvikler symptomer. Samtidig er hjerteklapkirurgi forbundet med en vis risiko. Det optimale er derfor at udskifte hjerteklappen før hjertet svigter, men samtidig undgå at udsætte patienten for de risici, som indsættelse af en ny hjerteklap medfører, før det er nødvendigt. De eksisterende undersøgelsesmetoder til vurdering af hjerteklapsygdom giver ikke altid nøjagtige og reproducerbare oplysninger om sygdommens sværhedsgrad, og formålet med nærværende afhandling var derfor at videreudvikle en metode til mere nøjagtig vurdering af hjerteklapsygdom.

Metoden udnytter, at det med magnetisk resonans (MR)-billeddannelse er muligt at opnå en lineær relation mellem strømningshastighed og fase-signal i hvert billedelement. Et potentielt problem for MR-metodens nøjagtighed er, at de turbulente blodstrømninger, som forekommer ved hjerteklapsygdomme, kan spolere denne linearitet. Således påvirkes fase-signalet ikke kun af strømningshastigheden, men også af acceleration og højere ordens bevægelseskomponenter. Det er i afhandlingen vist, at MR-metoden kan designes, således at linearitet er bevaret ved selv meget turbulente blodstrømninger. En vigtig parameter for dette er en kort varighed af målemetodens hastighedsindkodning. Det er in vitro vist, at den optimerede MR-metode kan give nøjagtige og reproducerbare målinger af tværsnitsareal, volumen hastighed og trykgradient ved klinisk relevante stenoser.

In vivo-validering af MR-metoden er udført på raske forsøgspersoner og patienter med aortaklapsygdom med fokus på evnen til at bestemme volumen hastigheder gennem hjerteklapper, den transversale trykgradient og hjerteklappens åbningsareal. Afhandlingens resultater indikerer, at MR-metoden er en pålidelig teknik til at vurdere patienter med aortainsufficiens eller -stenose. Der kræves imidlertid større sam-

menlignende studier mellem MR-metoden og konventionelle teknikker for at afklare MR-metodens rolle i rutineundersøgelser af disse patienter. På trods af dette synes MR at have potentialet for bedre bestemmelse af volumenhastigheder, venstre ventrikels dimensioner og systoliske funktion, samt disse variables ændringer over tid, hvilket kan være et fremskridt i fastsættelsen af det optimale tidspunkt for udskiftningen af hjerteklappen hos disse patienter.

Det konkluderes således, at det synes muligt at opnå nøjagtige og reproducerbare oplysninger om sværhedsgraden af hjerteklapsygdom med MR-metoden, som nu er blevet tilgængelig på de fleste kommercielle MR-skannere. Dette kan medføre en bedre diagnostik og behandling af disse patienter.

---

Forf.s adresse: Kardiologisk Laboratorium B 2013, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø.  
E-mail: lars.sondergaard@rh.dk  
Forsvaret finder sted den 20. februar 2004, kl. 13.30, Medicinsk-historisk Museums Auditorium, Bredgade 62, København.  
Bedømmere: Erik Morre Pedersen, Lars Køber og Stig Haunsø.

---

*Læge Lene Holmvang:*

### Early electrocardiographic evaluation of patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes Implications for prognosis and treatment strategy

Doktordisputatsen indeholder en oversigt og syv publicerede arbejder. Disputatsen udgår fra Hjertemedicinsk Klinik B, H:S Rigshospitalet.

Diagnosen akut koronart syndrom (AKS) hviler på en kombination af symptomer, ekg-forandringer og måling af biokemiske iskæmimarkører. Patienter indlagt med AKS har stærkt varierende prognose, og det er derfor vigtigt med hurtig diagnosticering og risikostratificering for at kunne tilbyde den optimale behandling til den enkelte patient.

Formålet med denne afhandling er at karakterisere høj- og lavrisikopatienter med akut koronart syndrom på baggrund af non-invasive undersøgelser – især ekg-variable – udført tidligt efter ankomst til hospital.

Vore undersøgelser viser, at indlæggelses-ekg'et er velegnet til at identificere højrisikopatienter med non-ST-elevations akut koronart syndrom. ST-segment-depression er associeret med en dårlig prognose, uanset om dette diagnosticeres i et konventionelt 12-aflednings-ekg eller under kontinuerlig ekg-monitorering. Vi fandt desuden en sammenhæng mellem graden af ST-depression og dårlig prognose.

Desværre er ekg-analyse en disciplin præget af subjektive fortolkninger. Vi sammenlignede ekg-evalueringer udført i et ekg-core-laboratorium med ekg-fortolkninger udført af lokale investigatører i et stort multicenterstudie. Selv med hensyn til

relativt simple ekg-variable fandtes betydelige forskelle i tolkningen af ekg-forandringerne.

En del patienter med AKS præsenterer sig uden ST-segment-forandringer på indlæggelsestidspunktet. Vore undersøgelser viser, at disse patienter med fordel bør tilbydes måling af biokemiske iskæmimarkører (troponin T, troponin I, CK-MB-masse, myoglobin) eller 24-timers kontinuerlig ekg-monitorering med henblik på yderligere risikostratificering. Patienter uden ST-segment-depression, der yderligere har normalt niveau af biokemiske iskæmimarkører eller gennemgår 24-timers-ekg-monitoring uden iskæmiske episoder, har en særdeles god prognose, og længerevarende udredning under indlæggelse vil næppe være forbundet med nogen særlig gevinst for patienten. Gennemføres koronar angiografi på disse patienter, der vurderes som havende høj sandsynlighed for iskæmisk hjertesygdom, men samtidig bedømmes som værende i lavrisikogruppen i den akutte fase (på baggrund af ekg og biokemi), findes faktisk en relativt høj forekomst af udbredt koronarsygdom. På trods af dette har disse patienter alligevel en relativ god korttidsprognose og akut eller subakut intervention skønnes ikke indiceret. Omvendt viser vore resultater, at graden af ST-segment-depression i ekg'et identificerer patienter, der har størst gavn af en subakut invasiv strategi med angiografi inden for 5-7 dage og efterfølgende revaskularisering hvis indiceret.

Det må konkluderes, at elektrokardiografi, en snart 100-årig metode til evaluering af myokardiets elektriske impulsdannelse, fortsat har en vigtig plads ved evaluering af patienter med akutte brystmerter.

Eksemplarer af afhandlingen kan rekvireres gratis hos forfatteren.

---

Forf.s adresse: Rudersdalsvej 14, DK-2840 Holte.  
E-mail: lene.holmvang@dadlnet.dk  
Forsvaret finder sted den 27. februar 2004, kl. 14.00 i H:S Rigshospitalets Auditorium 1.  
Opponentter: Christian Torp-Pedersen og Gorm Boje Jensen.

---

*Overlæge Niels A. Graudal:*

### The natural history and prognosis of rheumatoid arthritis

Association of radiographic outcome with process variables, joint motion and immune proteins

Doktordisputatsen udgår fra Reumatologisk Afdeling U og Radiologisk Afdeling R, Århus Universitetshospital samt fra Vævstypelaboratoriet-Klinisk Immunologisk afdeling og Institut for Inflammationsforskning, H:S Rigshospitalet. Disputatsen er baseret på en prospektiv kohorte af 685 patienter med RA inkluderet på afdeling U i perioden 1966-1978, typisk fulgt i 10-30 år. I alt 257 patienter er inkluderet i de seks tidligere publicerede arbejder.