

af PA-systemet i humane hudcancer viste, at både uPA og uPAR er overudtrykt i planocellulære karcinomer, hvorimod det ikke var muligt at detektere uPA eller uPAR i basalcellekarcinomer. I områder med tegn på invasiv vækst af de planocellulære karcinomer var det muligt på nabosnit at finde ko-lokalisation af uPA og uPAR i invasionsfronten.

De ovennævnte undersøgelser har alle bidraget til grundlaget for følgende hypotese: Ekspresion af ekstracellulære proteaser i forskellige typer af cancer er bestemt af, hvorledes disse proteaser udtrykkes i normal vævsremodellering i det pågældende væv, hvorfra canceren udgår.

Forf.s adresse: Carl Johansgade 11, 1. tv., 2100 København Ø.  
E-mail: john.romer@dadlnet.dk  
Forsvaret finder sted den 6. maj, kl. 14.00, Auditorium A, Teilumbygningen, Frederik den V's vej 11, 2100 København Ø.  
Opponent: *Jørgen Rygaard og Lynn Matrisian, USA.*

*XiaoDong Ma:*

### **Effect of graded hyperventilation on cerebral blood flow, autoregulation, and metabolism in experimental subarachnoid hemorrhage and acute intracranial hypertension**

Ph.d.-afhandlingen omfatter tre eksperimentale studier udført på Neurokirurgisk Afdeling og Neurobiologisk Forskningsenhed i Neurocentret, H:S Rigshospitalet. Formålet med studierne var at undersøge påvirkningen af hyperventilation på hjernens blodgennemstrømning (CBF), autoregulation, og stofskifte (CMR) i rottemodel med subaraknoidal blødning (SAH) eller akut forhøjet intrakranielt tryk (ICP).

Undersøgelserne tydede på at en dysfunktionel autoregulation i den aktuelle SAH-model kunne genetableres ved blot let hyperventilation til  $\text{PaCO}_2=4,67$  kPa med en CBF-reduktion på kun ca. 10%. Hyperventilation sænkede CBF proportionalt med  $\text{PaCO}_2$ -reduktionen i både kontrol- og SAH-grupperne. Imidlertid var selv en 30% reduktion i CBF forårsaget af hyperventilation til  $\text{PaCO}_2=3,33$  kPa fulgt af en stigning i  $\text{O}_2$ -ekstraktionen fra blodet.  $\text{CMR}_{\text{O}_2}$ ,  $\text{CMR}_{\text{glc}}$  og  $\text{CMR}_{\text{lac}}$  forblev uændret ved alle  $\text{PaCO}_2$ -værdier i både kontrol- og SAH-grupperne.

I grupperne med intrakraniell hypertension forårsagede ICP-stigningen i sig selv et CBF-fald på 10% uden at påvirke  $\text{CMR}_{\text{O}_2}$  eller  $\text{CMR}_{\text{glc}}$ . Hyperventilation sænkede CBF på samme måde som i kontrol- og forsøgsgrupperne. Denne CBF-reduktion var igen fulgt af en stigning i  $\text{O}_2$ -ekstraktionen, og  $\text{CMR}_{\text{O}_2}$  og  $\text{CMR}_{\text{glc}}$  forblev uændret ved alle grader af hyperventilation.

Resultaterne antyder, at autoregulationen i den aktuelle SAH-model kunne genetableres ved blot let hyperventilation uden større CBF-reduktion. Herudover synes hyperventilation ned til  $\text{PaCO}_2=3,33$  kPa ikke at inducere cerebral iskæmi hverken i SAH-grupperne eller grupperne med forhøjet ICP.

Forf.s adresse: Ravnsnæsvej 19B, 3460 Birkerød.  
E-mail: dkmsd@hotmail.com  
Forsvaret finder sted den 5. maj 2003, kl. 14.00, Auditorium 93, H:S Rigshospitalet, København.  
Bedømmere: *Jes Olesen, Jens Astrup og Georg Emil Cold.*  
Vejlleder: *Marianne Juhler og John Hauerberg.*

*Cand.scient. Thomas Høj Rasmussen:*

### **Xenobiotika og PPARs modulerende effekt på østrogenregulerede mekanismer**

Ph.d.-afhandlingen er udført ved Miljømedicin, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet.

Formålet var at udvikle en biomarkør til måling af den samlede effekt af østrogen- og antiøstrogenvirkende kemiske stoffer i serum til monitorering af belastningsniveauer af potentielt eksponerede befolkningsgrupper.

Metoden bygger på det såkaldte E-Screen, som er baseret på østrogens vækststimulerende effekt på den humane brystkræftcellelinje MCF-7. Metodens specificitet blev evalueret, da serumprøver kan indeholde agonister for den peroxisom proliferator-aktiverede receptor (PPAR), som har en antiproliferativ effekt på mange celletyper. Det blev også undersøgt, om PPAR og østrogenreceptoren (ER) modulerer hinandens aktivitet. Studiet viser, at receptorerne påvirker hinanden, men at ER-medieret transkriptionsaktivering i MCF-7 celler er robust.

For at måle den samlede østrogene effekt af kemiske stoffer i sera blev endogene østrogene og deres metabolitter fjernet vha. HPLC-separation, og fraktionen indeholdende kemiske stoffer blev analyseret. Den samlede østrogene effekt i serumprøver fra en kohorte af PCB-eksponerede færøske gravide kvinder samt en kohorte af pesticideksponerede danske gartneriansatte kvinder blev undersøgt. De niveauer og blandinger, der fandtes i serumprøverne hos 72% af de PCB-eksponerede kvinder og hos 15% af de pesticid-eksponerede kvinder inducerede et sikkert østrogen respons. Specifikke årsagssammenhænge mellem den fundne serum-østrogenicitet og de stoffer, der formodes at kunne fremkalde den, blev ikke fundet i dette studium. Årsagen kan være, at en række forbindelser, som hver især var til stede i lave koncentrationer, samlet gav den fundne østrogene effekt.

Forf.s adresse: Miljømedicin, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet, Winsløwparken 17, DK-5000 Odense C.

E-mail: thoj@health.sdu.dk

Forsvaret fandt sted den 7. marts 2003.

Bedømmere: *Cand.scient. Jan Fleckner, cand.scient. Anna-Maria Andersson og Søren Risom Kristensen.*

Vejledere: *Cand.scient. Jesper Bo Nielsen og Philippe Grandjean.*

*Margit Staum Kaltoft:*

### **Streptococcus pneumoniae i barndommen**

*Et studie af pneumokokbæretilstanden blandt daginstitutionsbørn og af invasiv pneumokoksygdom hos børn i Danmark*



Ph.d.-afhandlingen, bestående af en artikel og fire artikeludkast, er baseret på studier udført i Streptokokafsnittet på Statens Serum Institut.

Formålet var at undersøge prævalensen af og risikoen for at bære pneumokokker og pneumokokker med nedsat føl-