

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 dysfunktionerende autoregulationen 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 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 O_2 -ekstraktionen fra blodet. CMR_{O_2} , CMR_{glc} og CMR_{lac} forblev uændret ved alle PaCO_2 -værdier i både kontrol- og SAH-grupperne.

I grupperne med intrakranielt tryk forårsagede ICP-stigningen i sig selv et CBF-fald på 10% uden at påvirke CMR_{O_2} eller CMR_{glc} . Hyperventilation sænkede CBF på samme måde som i kontrol- og forsøgsgrupperne. Denne CBF-reduktion var igen fulgt af en stigning i O_2 -ekstraktionen, og CMR_{O_2} og CMR_{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 pneumokobæretilstanden blandt daginstitutionsbørn og af invasiv pneumokosygdom 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-

somhed for antibiotika (PDSA) blandt daginstitutionsbørn. Formålet var endvidere at undersøge incidensen af invasiv pneumokoksygdom hos børn i Danmark og estimere den teoretiske dækningsrate af nye pneumokokkonjugatvacciner. Fordelingen af serotyper fundet blandt bærerisolater blev sammenlignet med fordelingen blandt invasive isolater.

I en prospektiv prævalensundersøgelse blandt 505 børn (0-6 år) fra 27 daginstitutioner var 56% pneumokokbærere og 5% bærere af PDSA. Lav alder og øredræn var risikofaktorer for at bære pneumokokker. Behandling med antibiotika var associeret til det at bære PDSA.

Som i udlandet dominerede de pædiatriske serotyper (6A, 6B, 14, 19A, 19 F, 23F) blandt pneumokokker båret af de yngste børn (≤ 2 år). Ældre børn bar en bredere vifte af serotyper. Et aldersafhængigt fald i dækningsraten af den 7-valente pneumokokkonjugatvaccine blev fundet blandt isolater både fra bærere og invasivt syge. Invasiv pneumokoksygdom i aldersgruppen under to år skyldes ofte bærerserotyper. Børn i aldersgruppen over to år er tilbøjelige til at bære serotyper, der sjældnere forårsager invasiv sygdom.

En retrospektiv gennemgang af 1.123 invasive pneumokokisolater indsamlet nationalt i perioden 1981-1999 viste, at nye 7-, 9- og 11-valente konjugatvacciner teoretisk kan forebygge 60, 70 og 80% af alle tilfælde med invasiv pneumokoksygdom blandt børn i Danmark, svarende til 12-14 meningistilfælde og 40-60 tilfælde af bakteriæmi årligt.

Forf.s adresse: Streptokokafsnittet, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, 2300 København S.
E-mail: msk@ssi.dk
Forsvaret fandt sted den 28. marts 2003.
Bedømmere: Dr.odont. *Mogens Kilian, Peter Skinhøj og Terhi Kilpi*, Finland.
Vejledere: Cand.scient. *Uffe Skov Sørensen, Henrik Westh og Helle Bossen Konradsen*.

Karoline Schousboe:

Body composition and glucose homeostasis: genes and environment

Ph.d.-afhandlingen er udført ved Det Danske Tvillingregister, Syddansk Universitet, Institut for Sygdomsforebyggelse, Københavns Universitet og The Australian Twin Registry, University of Melbourne.

Formålet var at undersøge den relative betydning af gener og miljø for fedmemål og for målinger fra en oral glukosetolerancetest (OGTT), samt undersøge hvorvidt denne relative betydning er stabil med stigende alder. Derudover var formålet at estimere den intraindividuelle variation (CV_w) af b-glukose- og S-insulinværdierne fra en OGTT.

Klinisk undersøgelse og efterfølgende multivariat analyse blev udført på 625 enskønnede tvillingpar i alderen 18-67 år. Dobbeltbestemmelse af OGTT-målingerne og efterfølgende variansanalyse blev foretaget på 52 personer (26 tvillinger og 26 frivillige blandt personalet).

Heritabilitet for fedmemål var 48-69%, for OGTT-værdierne var den 37-57%, undtagen for kvinders fastglukose, der viste en heritabilitet på 12%. Ovejende fandtes et fald i heritabilitet med stigende alder, undtagen for mænds 120-min-glukose, der viste stigende tendens.

CV_w for faste-b-glukose (7%) var en del lavere end CV_w for 2-timers-b-glukose (15%), som igen var lavere end CV_w for S-insulinkoncentrationerne. Fortolkningen af dette i forhold til tvillinganalyse er ikke ligetil, idet CV_w kan være bestemt af både genetiske og miljømæssige faktorer.

I tråd med tidligere studier fandtes høj heritabilitet for de forskellige fedmemål. Den mere beskedne heritabilitet for OGTT-værdierne understøtter igangværende forebyggende tiltag mod type 2-diabetes. Den overvejende faldende heritabilitet med stigende alder taler for anvendelsen af yngre undersøgelsespersoner i linkage- og associationsstudier.

Forf.s adresse: Æblegrenen 195, 5220 Odense SØ.

E-mail: kschousboe@health.sdu.dk

Forsvaret fandt sted den 2. april 2003.

Bedømmere: *Knut Borch-Johnsen*, seniorforsker *Jennifer Harris*, Norge og *Henning Bech-Nielsen*.

Vejledere: *Kirsten Ohm Kyvik, Thorkild I.A. Sørensen og Jan Erik Henriksen*.

BOGANMELDELSE

Redaktør: *Merete Nordentoft*



Almind G, Hjortdahl P,
eds.
Medicinsk årbog 2003

Så er den der igen. Medicinsk årbog, der hver gang er spændende og interessant at læse i udpluk eller hele vejen igennem. Nye meget komplicerede emner præsenteres, ofte på en meget enkel og læseværdig måde. Den spænder altid vidt, og ved et gensyn af de sidste ti års årbøger er det iøjnefaldende, at der er tekster som kræver relativt specifikke forudsætninger, mens andre artikler er lige at gå til. Spredningen er både et problem og en styrke. Problematisk fordi det kan reducere antallet af læsere, men en styrke fordi det illustrerer spændvidden i faget. Denne spændvidde illustreres i en artikel om sygelighed blandt unge mennesker, som er umiddelbart tilgængelig, mens en artikel om cellulærmediert allergi indeholder et så stort antal forkortelser, at det kræver lidt mere tid at læse artiklen igennem.

Biobanker kontra sikring af de individuelle menneskeretigheder er et aktuelt emne, der får en kort og klar gennemgang, ligesom udviklingen af molekylærbiologi inden for den interne medicin med eksemplarisk præcision illustreres for læseren. En artikel om minitransplantation af knoglemarv er vanskelig at gå til men uhyre relevant, og efter anden gennemlæsning står emnet klart. Omvendt er en artikel om sportsskader i knæledet naturligvis relevant, fordi fysisk aktivitet i stigende grad indtager receptblokken til