

kronisk hovedpine af spændingstype under hvile og statisk arbejde og sammenlignet med tilsvarende målinger hos raske personer. Patienterne havde lavere stigning i blodgennemstrømningen under statisk arbejde end raske personer. Det blev konkluderet, at central sensibilisering kan påvirke regulering af perifere mekanismer og derved føre til øget ømhed og kronisk hovedpine. Nærvende disputats bidrager til belysning af de komplekse mekanismer, der fører til kronisk hovedpine af spændingstype og vil forhåbentlig medvirke til nye behandlingsprincipper i fremtiden.

Forf.s adresse: Neurologisk Afdeling, H:S Rigshospitalet, 2100 København Ø.  
E-mail: ashina@dadlnet.dk  
Forsvaret finder sted den 30. april 2003, kl. 14.00, Hannover Auditoriet, Panum Institutet, Blegdamsvej 3, 2200 København N.  
Opponent: Peter J. Goadsby, United Kingdom, Kai Jensen og Gudrun Boysen.  
Forsvarsleder: Per Soelberg Sorensen.  
Vejledere: Lars Bendtsen, Rigmor Jensen og Jes Olesen.

Lise Korbo:

### **Stereological quantitation of human and rat brain in normal brains and in various conditions with symptoms of memory impairment**

Disputatsen er baseret på syv tidligere publicerede arbejder og en sammenfattende redegørelse. Arbejdet er udført på Forskningslaboratorium for Stereologi og Neurovidenskab, H:S Bispebjerg Hospital.

Moderne stereologiske teknikker, som kvantiterer celler i tre dimensioner mod tidligere tiders celletællinger i to dimensioner, kan anvendes til at få et unbiased estimat af det totale antal neuroner i et givet område af hjernen. Disse metoder er blevet anvendt for at udforske celleantal og cellestørrelse i forskellige områder af både den normale hjerne samt eventuelle ændringer af morfometrien i hjernen under sygdom. Med vores nuværende viden om hjernen er det rimeligt at antage, at den funktionelle kapacitet i hvert fald delvist er korreleret til antallet af neuroner. En af de stereologiske metoder, disektoren, er anvendt til at bestemme det totale antal neuroner i cerebral og cerebellar cortex hos rotter. Det blev bl.a. vist, at rotter som var kronisk eksponeret for toluen ikke har tab af neuroner i hverken cerebral eller cerebellar cortex.

Hippocampus er et område af hjernen, som er essentielt for indlæring og hukommelse. Den optiske fraktionator er blevet anvendt til at bestemme det total antal neuroner i de fem regioner af hippocampus hos mennesker og rotter.

Hos seks rotter som var kronisk eksponeret for toluen blev der fundet et signifikant neurontab på 16% i regio inferior (CA3) i hippocampus sammenlignet med seks kontroller ( $p=0,027$ ).

I et studie som sammenlignede antal neuroner i hippocampus hos fem alkoholikere sammenlignet med fem kontroller, blev der ikke fundet et tab af nerveceller, men der blev derimod fundet et tab af gliaceller på 37% ( $p<0,05$ ).

Der er tidligere rapporteret et 30% tab af neuroner i neocortex hos aids-patienter. Dette tab er uafhængigt af om patienterne var klinisk demente eller ej. I et studie som be-

stemte det totale antal neuroner i hippocampus hos ni aids-patienter sammenlignet med ti kontroller, blev der ikke fundet nogen forskel mellem de to grupper. I et retrospektivt longitudinelt studie blev volumen af ventriklerne hos hiv-positive og aids-patienter bestemt ud fra CT. Sammenlignet med en kontrolgruppe blev der fundet signifikant forøgelse af ventrikelvolumen hos både gruppen af hiv-positive og aids-patienter. Resultaterne i de forskellige studier sammenlignes med andre lignende undersøgelser og diskuteres i forhold til de kliniske symptomer som er fundet hos patienterne. Kvantitering af hjernens anatomi kan være med til at skaffe os ny viden om strukturelle deficit ved en række forskellige neurologiske lidelser.

Forf.s adresse: Mørkager 51, 2620 Albertslund.  
E-mail: lise.korbo@dadlnet.dk  
Forsvaret finder sted den 2. maj 2003, kl. 14.00, Anneksauditorium A, Studiestræde 6, 1455 København K.  
Opponent: Johannes Jakobsen og Henning Laursen.

John Rømer Nielsen:

### **Skin cancer and wound healing**

#### *Tissue-specific similarities in extracellular proteolysis*

Disputatsafhandlingen er baseret på forskning udført i forbindelse med min ansættelse i 1989-1996 på Finsenlaboratoriet, H:S Rigshospitalet, og på otte publikationer trykt i internationale tidsskrifter efter »peer-review« i 1991-2001.

Formålet har været at belyse de molekulære mekanismer, som er involveret i regulation af ekstracellulær proteolyse ved normalfysiologisk vævsremodellering og cancer-spredning. Arbejdet har haft særlig fokus på en sammenligning af den ekstracellulære proteolyse ved sårheling og cancer i huden.

Ved hjælp af in situ-hybridisering og immunhistokemi kunne det vises, hvorledes PA-systemet udtrykkes in vivo i hudsårheling hos mus. Urokinase-type PA (uPA), PA inhibitor type 1 (PAI-1) og uPA receptoren (uPAR) er alle udtrykt i keratinocytter i fronten af det regenerative epidermale lag. Sårhelingshastigheden i plasminogen-deficiente mus er væsentligt nedsat, fra normalt 14 dage til 60 dage, antageligt som følge af ophobninger af fibrin foran de migrerende keratinocytter. I fronten af migrerende keratinocytter findes desuden ekspression af flere matrix-metalloproteaser (MMP); såsom gelatinase B, collagenase-3, og stromelysin-1. Behandling med den bredspektrede MMP-inhibitor-galardin nedsatte sårhelingshastigheden i vildtypemus, hvorimod der sås en komplet hæmning af helingen i plasminogen-deficiente mus. Dette fund støttede hypotesen, at PA- og MMP-systemerne har overlappende funktioner.

Undersøgelser i immundeficiente mus af xenograftede tumorer, deriveret fra den humane brystcancer-cellelinje MDA-MB-231, viste at både de humane tumorceller og musens stromaceller udtrykker uPA og uPAR. Specielt i områder med invasiv vækst fandtes stromacellerne positive for både uPA og uPAR. Et studie af effekten af lokal applikation af tumorpromoteren PMA på musehud, viste at der induceres ekspression af uPA, uPAR, PAI-1, og PAI-2, både i epidermis, dermis og subcutis. En undersøgelse af ekspressionen

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  $\text{PaCO}_2$ -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: dkmdx@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 pneumokobærrtilstanden 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-