*Læge Iza Kramer:*

## Paracetamol metabolism and the role of CYP1A2-, CYP2E1-, and CYP3A4-activity in overdosed and therapeutically dosed patients

Ph.d.-afhandlingen er udført ved Klinisk Farmakologisk og Hepatologisk Afdeling, H:S Rigshospitalet, i 2000-2003 med formålet at bestemme betydningen af tre forskellige P450-isozymer ved klinisk paracetamolforgiftning.

En simplificeret metode til at bestemme CYP2E1-aktiviteten blev udviklet, og eksisterende metoder til at bestemme CYP1A2 og CYP3A4 blev anvendt i den umiddelbare fase efter forgiftning og ved senere opfølgning. Resultaterne tyder på, at alle tre enzymer og ikke et enkelt enzym er ansvarlige for omdannelsen af paracetamol til den toksiske metabolit NAPQI.

CYP2E1-aktiviteten var ikke signifikant ændret hos forgiftede patienter (n 11) og viste en negativ korrelation med den mest valide kvantitative markør for leverbeskadigelse, PP nadir (r –0,65; p 0,03).

På et tidspunkt under forgiftningsforløbet optrådte en betydeligt reduceret aktivitet af 3A4, måske også 1A2, hvorimod aktiviteten af 2E1 var upåvirket. Dette kan danne en hypotese om at CYP2E1 spiller den vigtigste rolle for aktiveringen af paracetamol sent i forgiftningsforløb, og kan være én mulig forklaring på den store forskel i følsomhed for en given dosis og forskelle i det kliniske forløb.

Forf.s adresse: Bregnevej 20, DK-2820 Gentofte.
E-mail: lawkram@post1.tele.dk
Forsvaret finder sted den 28. oktober 2005, kl. 13.00, Dam Auditoriet, Panum Instituttet, Blegdamsvej 3, København.
Bedømmere: *Jesper Sonne, Per Damkier* og *Helmer Ring-Larsen*.
Vejledere: *Henrik Enghusen Poulsen, Kim Dalhoff* og *Steffen Loft*.

*Læge Jacob Marsvin Laurberg:*

## Passivation of unstable atherosclerotic lesions with apolipoprotein A-I

### Studies of detection and treatment in atherosclerotic mice

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Klinisk Institut, Aarhus Universitet, og Kardiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus.

High Density Lipoprotein (HDL)-kolesterol spiller en afgørende rolle for transporten af kolesterol fra perifere væv, herunder karvæggen, tilbage til leveren, hvor det kan udskilles, såkaldt *revers kolesteroltransport*. Den væsentligste proteinkomponent af HDL er apolipoprotein A-I (apoA-I). Tidligere studier har vist, at man ved indgift af apoA-I-varianter kan reducere fedtindhold og inflammation i aterosklerose. Et højt indhold af disse to komponenter øger risikoen for livstruende komplikationer som myokardieinfarkt og apopleksi.

Formålet med afhandlingen var at undersøge, om almindeligt, ikkepatenteret apoA-I kan fremkalde de samme gunstige ændringer i aterosklerose, samt om PET kan anvendes til at finde højrisikopatienter, som kunne have glæde af behandlingen.

Undersøgelserne blev fortaget i mus med accelereret aterosklerose. De viste, at apoA-I er i stand til at passivisere aterosklerose i løbet af blot to uger. Reduktionen i fedt- og inflammationsindholdet var i samme størrelsesorden, som de effekter, der er set for andre varianter, dvs. 15-30%. Under behandlingen sås som forventet øget revers kolesteroltransport. PET var ikke i stand til at identificere aterosklerotiske plaques i modellen.

Sammenholdt med andre studier ser apoA-I-baseret behandling ud til at kunne reducere og passivisere aterosklerose akut. Der foregår aktuelt humane studier til nærmere at belyse dette. Det er en udfordring at finde patienter, som kunne have glæde af behandlingen, inden de får trombotiske komplikationer, og i den sammenhæng tyder studierne ikke på, at PET kan anvendes.

Forf.s adresse: Ludvig Holbergs Vej 14, DK-8230 Åbyhøj.
E-mail: jlaurberg@gmail.com
Forsvaret finder sted 28. oktober 2005, kl. 14.30, Auditorium A, Skejby Sygehus.
Bedømmere: *Ingrid Bayer Kristensen, Lars Bo Nielsen* og *Steen Dalby Kristensen*.
Vejledere: *Erling Falk* og *Søren Kragh Moestrup*.