

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

2. Roberts I, Edwards P, Mclelland B. More on albumin: use of human albumin in UK fell substantially when systematic review was published. *BMJ* 1999; 318:1214-5.
3. Human albumin administration in critically ill patients. *BMJ* 1998;317:882-6.
4. Götzsche PC. Why we need a broad perspective on metaanalysis. It may be crucially important for patients. *BMJ* 2000;321:585-6.
5. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. *Ann Intern Med* 2001;135:149-64.
6. The SAFE study investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Overlæge Henrik Steen Andersen:***Mental health in prison populations**

A review – with special emphasis on a study of Danish prisoners on remand



Disputatsen er udarbejdet på baggrund af syv originalartikler i samarbejde mellem Psykiatrisk Afdeling, H:S Bispebjerg Hospital, og Justitsministeriets Retspsykiatriske Klinik.

Undersøgelsen var en longitudinel undersøgelse af isolerede og ikkeisolerede varetægtsarrestanter. Prævalensdata bekræftede høj psykiatrisk morbiditet generelt, og i særdeleshed af afhængighedssyndromer. Lidelser i det skizofrene spektrum, såvel som angsttilstande og affektive lidelser, var hyppige og sammenlignelige med internationale fængselsundersøgelser.

Prævalens af psykopati var sjældnere end i nordamerikanske undersøgelser, men sammenlignelig med europæiske studier. Social dysfunktion og tidligere suicidalforsøg fandtes hyppigere jo højere psykopatiscore, mens komorbiditet med andre psykiske lidelser inkl. stofafhængighed var hyppigst blandt medium højt scorende på grad af psykopati.

Heroin var det foretrukne misbrugsstof blandt danske arrestanter med afhængighedssyndromer. Tendensen i den vestlige verden mod højere prævalens af rygeheroinafhængighed blev ikke genfundet, formentlig som følge af selektionsbias. De injektionsheroinafhængige var mere dysfunktionelle på de fleste områder, om end det psykosociale funktionsniveau umiddelbart op til fængslingen var på samme lave niveau uanset administrationsform.

Den tidlige fængslingsfase udgør en vulnerabel fase med 15% risiko for at udvikle en incident psykiatrisk forstyrrelse blandt almindelige varetægtsarrestanter og den dobbelte risiko blandt isolationsfængslede. Forstyrrelserne var primært tilpasningsreaktioner af moderat sværhedsgrad. En anden indikation af højere stress forbundet med isolationsfængsling var en højere, og over tid stigende, relativ risiko for, at en ind-

læggelse på fængselshospitalet var på psykiatrisk indikation, hvis man var isolationsfængslet i forhold til ikkeisolation. Kvantitative mål for psykopatologi viste forskelligt forløb blandt isolerede over for ikkeisolerede. I løbet af de første fængslingsmåneder oplevede de ikkeisolerede faldende scorer på psykopatologiske mål, mens de isolerede var uændrede. Ved overgang fra isolation til ikkeisolation skete der et fald i scorer. Isolationsfængslingen fandtes at være den mest sandsynlige forklaring på forskellene i incidens og symptomudvikling mellem isolerede og ikkeisolerede. Validiteten af GHQ-28 som screeningsinstrument var kun moderat god, og for at undgå lav specificitet bør *cut-off* af testen øges.

Forf.s adresse: Psykiatrisk Klinik, H:S Rigshospitalet, afsnit 7122, Blegdamsvej 15, DK-2100 København Ø. E-mail: hsa1@rh.dk
Forsvaret finder den 29. oktober 2004, kl. 14.00, Anneksauditorium A, Studiestræde 6.
Opponentter: Annette Gjerris og Lars Kessing.

*Overlæge Dorte Lisbet Nielsen:***Mechanisms and functional aspects of multidrug resistance in Ehrlich ascites tumour cells**

Disputatsen er baseret på otte arbejder og en sammenfattende redegørelse og udgår fra Onkologisk Afdeling, Amtssygehuset i Herlev.

Tumorcellers resistens over for cytostatika udgør et stort behandlingsmæssigt problem. En række cellulære mekanismer kan mediere resistens over for kemoterapi blandt andet: ABC-transportproteinerne (*ATP binding cassette transporters*); P-glycoprotein (PGP), der bliver kodet af generne: *mdr1a* og *b*, multidrug resistance-associated protein 1 (*mrrp1*) og mitoxantron resistensproteinet (*mrxr/bcrp/abcp/abcg2*). Disse proteiner pumper aktivt kemoterapeutika ud af cellen. Formålet med studiet var dels at identificere faktorer, der influerer på ekspresionen af resistensproteinerne, dels at undersøge deres transportegenskaber. Den murine Ehrlich ascitestumorcellelinje anvendtes som eksperimentel model.

Luria-Delbrücks fluktuationsanalyse er en kombineret eksperimentel og statistisk metode, der giver mulighed for at bestemme, om resistente celler er opstået ved mutation eller adaptation. Ved anvendelse af analysen fandtes det, at et moderat selektionstryk (daunorubicin) giver spontane mutationer.

Selektion i en kombination af kemosensitiser (verapamil eller cyclosporin A) og cytostatika viste, at tilstedeværelse af kemosensitiser i selektionsmediet nedsatte ekspresion af *mdr1a* og PGP. Selektion med cyclosporin A forsinkede desuden resistensudviklingen.

Strålebehandling førte til øget ekspresion af såvel PGP som *mrrp1*. Trods øget PGP fandtes ingen ændringer i *mdr1a*- og *mdr1b*-mRNA. Lignende resultater er beskrevet af andre og

kan forklares ved en øget halveringstid af PGP. For *mrp1* fandtes derimod en øgning i *mrp1*-mRNA, svarende til proteinniveauet. Dette kan forklares ved enten øget transkription eller post-transkriptionel regulation f.eks. øget halveringstid af *mrp1*-mRNA.

Selektion i topoisomerase (TOPO)-II-inhibitorerne etoposid (VP16) og mitoxantron resulterede i øget ekspresion af *mrp1*, medens såvel TOPO II α som β fandtes at være reduceret. Nettooptagelse af daunorubicin i den mitoxantrone-selektede cellelinje fandtes at have en karakteristisk profil, der var forskellig fra celler, der udtrykker PGP eller *mrp1*. Det er efterfølgende vist, at denne cellelinje har øget ekspresion af mitoxantron resistensgenet.

En sammenligning af en række daunorubicin-resistente cellelinjers ekspresion af PGP, grad af resistens samt in- og effluks-kapacitet tydede på, at PGP fungerer som en effluks-pumpe, og resultaterne understøtter hypotesen om, at PGP genkender de forskellige substrater i plasmamembranens lipider.

Nærværende disputats bidrager til belysning af de cellulære mekanismer, der medierer resistens over for kemoterapi og vil formentlig medvirke til nye behandlingsprincipper i fremtiden.

Forf.s adresse: Onkologisk Afdeling, Amtssygehuset i Herlev, Herlev Ringvej, DK-2730 Herlev.

E-mail: dln@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 12. november 2004, kl. 14.00, Københavns Universitets Anneksauditorium A, Studiestræde 6, København.

Opponenter: *Michael Rørth* og *Maxwell Sehested*.

Speciallæge Charlotte Vibeke Ringsted:

In-training assessment

In a work-based postgraduate medical education context

Doktorafhandlingen er baseret på seks internationalt publicerede artikler og en sammenfattende oversigt. Arbejdet er udgået fra H:S Postgraduate Medicinske Institut i perioden 2000 til 2004.

Afhandlingen er centreret om temaet klinisk kompetencevurdering i postgraduat lægeuddannelse. Kompetencevurdering er et middel til at sikre effektiv uddannelse og dokumentation af resultatet. Postgraduat lægeuddannelse er arbejdsbaseret og foregår i en travl institution, hvis primære mission er sundhedsydelse. Det er derfor en udfordring at designe et kompetencevurderingsprogram, som kan implementeres og fungere i praksis. Det overordnede formål var at studere, hvorledes man på baggrund af teorier om uddannelse og kompetencevurdering kan designe kliniske kompetencevurderingsprogrammer, samt hvorledes dette relaterer sig til funktionen af et konkret program i praksis.

Ud fra teorierne kunne det konkluderes, at kompetencevurderingsprogrammer skal nøje designes i relation til uddan-

ningsmæssigt niveau og speciale. Principperne for et program for introduktionslæger i et overvejende teknisk orienteret speciale vil formentlig ikke umiddelbart kunne overføres til mere kognitivt orienterede specialer eller give mening på højere uddannelsesstrin.

På baggrund af litteraturen udarbejdedes et kompetencevurderingsprogram for introduktionslæger i anæstesiologi i Danmark. Programmet bestod af 21 vurderinger, som var nøje sekventielt placeret hen over uddannelsesåret. Til hver af vurderingerne hørte en tjekliste med specificering af de aspekter af kompetence, som den uddannelsessøgende skulle opnå.

Studier af programmet i praksis viste, at det var bredt implementeret landet over. Kompetencevurdering blev generelt positivt modtaget af både uddannelsessøgende og lærerkræfterne og anset som en hjælp til at strukturere oplæringen. Brugere værdsatte de specificerede checklister, som bidrog til, at alle parter var klare over kravene. Studierne viste også, at programmet ikke altid blev anvendt efter forskrifterne, og at nogle af bedømmerne ikke var rigoristiske nok i deres vurderinger. Dette var formentlig årsagen til, at man to år efter implementering af programmet ikke kunne spore en effekt målt ved lægernes fortrolighed med et bredt spektrum af kompetence. Tre forhold var afgørende for, om brugerne fandt kompetencevurdering meningsfuld: Det skal relateres til praksis og fungere som »kørekort« frem for »sluttest«; tages alvorligt af bedømmerne og ikke blot være indsamling af indholdslose underskrifter; samt indeholde en læringsmæssig værdi.

Litteraturen vedr. kliniske kompetencevurderingsprogrammer i postgraduat lægeuddannelse er indtil nu sparsom. Der er stort behov for yderligere studier af, hvorledes disse kan designes mest hensigtsmæssigt, og hvilken effekt de har.

Forf.s adresse: Center for Klinisk Uddannelse, H:S Rigshospitalet, afsnit 5404, DK-2100 København Ø. E-mail: charlotte.ringsted@rh.hosp.dk

Forsvaret fandt sted 2. juli 2004, Maastricht University, Faculty of Health Science, Holland.

Opponenter: Professor *M. von Meyenfeldt*, professor *M. van Kleef*, dr. *Y. van Leeuwen*, alle Holland, *B. Eika* og professor *E. Petrusa*, USA.

Vejledere: Professor *A.J.J.A. Scherpbier* og professor *C. van der Vleuten*, Holland.

Reservelæge Lone Bak Hansen:

Malignt melanom i Danmark i perioden 1985-94

Ph.d.-afhandlingen, udført ved Klinik for Plastikkirurgi og Brandsårsbehandling, H:S Rigshospitalet, omfatter validering, deskriptiv analyse og overlevelsesanalyser af den danske melanompopulation behandlet i perioden 1985-1994, baseret på data fra den kliniske DMG-database. Indflydelsen af biopsitype, og tiden mellem diagnose og radikal behandling, på overlevelsen er ligeledes blevet undersøgt. Endelig er detaljerede overlevelsesanalyser inden for gruppen tykkelsesuklassificerbare melanomer (TUM) blevet gennemført med henblik