

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

PTH. In vivo og in vitro øgede exogentilførsel af PTHrP dramatisk med 200% det sekretoriske PTH-respons til stimulation med lavt  $Ca^{2+}$  tydende på eksistens af en autokrin/parakrin-stimulerende effekt af ligander for PTH/PTHrP-receptoren i PT-kirtlen. Hypotesen er derfor at PTH- og PTH-fragmenter har en autokrin virkning på PTH-sekretionen fra PT-kirtlen.

Forf.s adresse: Ewa Lewin, Frederik V's Vej 13, DK-2100 København Ø.  
E-mail: lewin@dadlnet.dk  
Forsvaret finder sted den 6. maj 2004, kl. 14.00, i Auditoriet, Medicinsk-historisk Museum, Bredgade 62, København.  
Opponent: Niels Juel Christensen og Ole Helmer Sørensen.  
Disputatsen kan erhverves gratis ved henvendelse til forfatteren.  
Vil blive publiceret online i Danish Medical Bulletin, No. 2, maj 2004.

*Cand.mag. Annette Erlangsen:*

### Forskelle i selvmord blandt ældre og ældste ældre i Danmark

Ph.d.-afhandling: De ældste ældre (80+) har over de seneste årtier ikke kun opnået en længere levetid, men også bedre helbred og livsvilkår. Det er ikke klart om disse forbedringer har haft en indflydelse på den meget høje selvmordsrate blandt de ældste ældre, og om selvmordsadfærden hos de ældste ældre adskiller sig fra de yngre ældre (65-79). Formålet med denne afhandling er at undersøge trend og forskellene i selvmordsrisiko mellem de yngre og ældre ældre.

Analyserne er udført med individbaserede registerdata for alle personer (50+) i Danmark. Forskelle i trend er undersøgt i perioden 1972-1998 med hensyn til år, kønsratio, civilstatus og selvmordsmetode. Forandring i risikoen for at begå selvmord er beregnet ved at benytte event history-analyseteknik for perioden 1994-1998. Associationen mellem selvmord og stressfulde hændelser, såsom død af partner, indlæggelse med psykiatriske og somatiske diagnoser, er undersøgt.

Resultater fra afhandlingen viser, at mens selvmordshyppigheden i perioden 1972-1998 faldt blandt de yngre ældre (65-79-årige), fandtes dette ikke for ældre over 80 år. De øvrige analyser af trend viste klare forskelle mellem yngre og ældre ældre.

For alle undersøgte hændelser blev der fundet forskelle i risikomønstret med hensyn til selvmord mellem yngre og ældre ældre. Blandt mænd fandtes en tendens til stigende risiko med stigende alder i forbindelse med somatisk indlæggelse og tab af partner. Et modsat mønster fandtes for psykiatrisk indlæggelse og for kvinder også for somatisk indlæggelse. Alligevel havde psykiatrisk hospitalisering den stærkeste indflydelse på risikoen for at begå selvmord, mens indlæggelse med somatisk diagnose forklarede mest i absolutte tal hos de ældste ældre.

Forfs. adresse: Max Planck Institute for Demographic Research, Konrad-Zuse-Str. 1, D-18057 Rostock, Tyskland.  
E-mail: aer@ncrr.dk  
Forsvaret fandt sted den 8. marts 2004.  
Bedømmere: Annette Lolk, Merete Nordentoft og Margda Waern, Sverige.  
Vejleder: Bernard Jeune.

*Læge Niels Patrick Gosden:*

### Mental disorder and violence among young criminals

A clinical- and register-based study

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Justitsministeriet, Retspsykiatrisk Klinik og Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet. Ph.d.-projektet er udført i forbindelse med min ansættelse som forskningsassistent på Retspsykiatrisk Klinik i perioden november 1997 til februar 2002. Afhandlingen bygger på et sammendrag samt en publiceret og to indsendte artikler.

Formålet har været at 1) estimere prævalensen af psykiske sygdomme blandt 15-17-årige varetægtsfængslede, at 2) estimere associationer mellem psykiske lidelser og voldskriminalitet blandt 15-17-årige varetægtsfængslede, samt at 3) identificere prædiktorer for skizofreni blandt 15-19-årige kriminelle.

Til dette er udført et klinisk projekt (formål 1+2) og et registerprojekt (formål 3). I det kliniske projekt, som var en tvær-schnittundersøgelse med brug af psykiatriske interview (N=100 drenge), blev der fundet psykiske lidelser blandt 71% og 5% havde tidligere psykiatrisk indlæggelse. Der blev ikke fundet en association mellem psykiske lidelser og voldskriminalitet.

I registerprojektet, som var et historisk followup, blev alle 15-19-årige kendt af Kriminalforsorgen i perioden 3.11. til 4.12.1992 (N=780) undersøgt i Det Psykiatriske Centralregister, Det Centrale Kriminalregister, og Dødsårsagsregisteret i år 2001 (8,7 års followup).

Psykiatrisk indlæggelse før alderen 15-19 var prædiktor for senere indlæggelse for skizofreni (OR=1,83 [1,49;2,12]). En voldsdom i alderen 15-19 var prædiktor for senere indlæggelse for skizofreni (OR=4,59 [1,54;13,74]).

På baggrund af den høje prævalens anbefales det, at unge varetægtsfængslede screenes for psykisk sygdom, samt at unge kriminelle med tidligere psykiatrisk indlæggelse og voldsdom identificeres, idet de har øget risiko for skizofreni.

Forf.s adresse: Folevadsvej 14, DK-2400 København NV.  
E-mail: npg@dadlnet.dk  
Forsvaret finder sted den 30. april 2004, kl. 13.00 i Hannover Auditoriet, Bygning 20, Panum Institutet, Blegdamsvej 3B, København.  
Bedømmere: Lisbeth Kortegaard, Ellen Kjelsberg, Norge og Jens Lund.  
Vejledere: Mag.scient.soc. Tavs Folmer Andersen, Dorte Sestoft, Peter Kramp og cand.stat. Gorm Gabrielsen.

*Læge Jens Kelsen:*

### Clonality, regulatory properties and homing potential of cultured gut-derived T-cells from patients with Crohn's disease

Ph.d.-afhandlingen udgår fra V-Forskningslaboratorium, Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V, Århus Syge-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

hus, og beskriver T-cellers rolle i Crohn's sygdom med fokus på udviklingen af en cellemedieret immunterapi.

Grundlaget for projektet er et særligt dyrkningssystem, der muliggør in vitro-opformering af T-celler fra tarmslimhinden med udgangspunkt i hele tarmbiopsier.

Det har været projektets hovedsigte at studere den klonale selektion, der indtræder under langtidscyklisk dyrkning (mere end 12 uger) af tarmderiverede T-celler. Hos patienter med Crohn's sygdom har vi fundet en signifikant overrepræsentation af T-cellepopulationer, der udtrykker T-celleceptor V $\beta$ 5.1 og 8, hvilket kunne repræsentere sygdomsfremkaldende *driver clones*.

Et andet mål har været opformering af tarmderiverede regulatoriske T-celler, der ved tilbageførsel potentielt vil kunne etablere den immunologiske balance lokalt i tarmslimhinden. Vi har vist, at CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>GITR<sup>+</sup>-regulatoriske T-celler kan opformerer fra tarmbiopsier in vitro. Disse celler er i stand til at hæmme andre T-cellers cytokinproduktion og proliferation.

Endvidere har vi undersøgt om in vitro-opformede tarmderiverede T-celler bevarer evnen til *homing* - dvs. at de efter infusion fortrinsvis vender tilbage til tarmen. In vitro udviser tarmderiverede T-celler en stærkere adhæsion til MAdCAM-1 (Mucosal Addressin Cellular Adhesion Molecule-1) end celler fra perifert blod. Men in vitro-adhæsion modsvarer ikke af en specifik migration til tarmen in vivo, vurderet ved Indiumscintigrafi efter infusion af dyrkede autologe T-celler i 5 raske personer. Efter en forsinket passage gennem lungegebetet migrerer de dyrkede T-celler til leveren, knoglemarven og milten.

---

Forf.s adresse: Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, DK-8000 Århus C. E-mail: jekel@akh.aaa.dk  
Forsvaret finder sted fredag den 30. april 2004, kl. 14.00, Patologisk Auditorium, Bygning 18, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44.  
Bedømmere: Thomas Ledet, cand.scient. Lars P. Ryder og research scientist Jens Brimnes.  
Vejledere: Jens F. Dahlerup, Jørgen Agnholt og Lars Fugger.

---

1. reservelæge Christina E. Kruse:

### Immunologic and immunogenetic determinants of recurrent miscarriage

Ph.d.-afhandlingen er baseret på arbejde udført på Gynækologisk/Obstetrisk Afdeling og Klinisk Immunologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, og Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi, Århus Universitet. Afhandlingen omfatter tre originalartikler.

Formålet var at undersøge forskellige immunologiske faktorer, som i tidligere studier er vist associerede med idiopatisk abortus habitualis (AH).

Første delstudie viste en signifikant øget hyppighed af lavt serum niveau af mannan-bindende lectin (MBL) hos kvinder med AH sammenlignet med en rask kontrolgruppe. Blandt AH-patienter med lavt s-MBL fandtes en signifikant øget

abortfrekvens i næste graviditet, sammenlignet med patienter med normalt s-MBL.

Andet delstudie var et case-control-studie af fordelingen af HLA-DR- og -DQ-alleler blandt AH-patienter og raske kontrolpersoner. Studiet viste en signifikant øget hyppighed af allelet HLA-DRB1\*03 hos AH-patienter.

Tredje delstudie omfattede serielle undersøgelser af cytokinproduktion fra perifere lymfocytter fra gravide AH-patienter gennem første trimester, samt en enkelt måling fra normale gravide kontroller. De serielle målinger var reproducerbare gennem første trimester hos AH-patienter, og studiet kunne ikke bekræfte en forskel i cytokinprofiler mellem patienter og kontroller.

Som konklusion må AH betragtes som en multifaktoriel tilstand, hvor faktorerne lavt serum-MBL og HLA-DRB1\*03-allelet bidrager til risikoen for at opleve gentagne aborter. Flere studier er nødvendige for at identificere yderligere risikofaktorer, som kan anvendes i rådgivning og behandling af AH-patienter.

---

Forf.s adresse: Rolighedvej 6, DK-9400 Nørresundby.

E-mail: ckruse@dadlnet.dk

Forsvaret fandt sted den 22. april 2004.

Bedømmere: Niels Grunnet, Peter Garred og Helle Meinertz Jensen.

Vejledere: Cand.scient. Jens Chr. Jensenius og Ole B. Christiansen.

---

Overlæge Jens Fromholt Larsen:

### Pathophysiological and clinical aspects of carbonic dioxide pneumoperitoneum

Ph.d.-afhandlingen er baseret på fem artikler. Dataindsamlingen er udført på Kirurgisk Gastroenterologisk afdeling A, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital.

Forudsætningen for at udføre kikkertkirurgi i bughulen er etablering af en arbejdskavitet. Traditionelt anvendes kuldioxid (CO<sub>2</sub>), som er ufarligt, hurtigt opløseligt, ikkebrændbart og billigt, ligesom det normalt ikke danner luftbobler ved optagelse i blodbanen. Overtryks CO<sub>2</sub>-pneumoperitoneum har imidlertid nogle virkninger, som i kombination med de til tider ekstreme lejeændringer kan have en række uheldige konsekvenser for forskellige organsystemer. Baseret på et randomiseret design sammenlignes konventionel med gasløs laparoskopisk mhp. at analysere virkningen af CO<sub>2</sub>-pneumoperitoneum på:

- klinisk forløb, postoperative smerter og rekonvalescens
- koagulations- og fibrinolysemærker
- kirurgisk stress respons
- perifer kredsløb og perioperativ hjertefunktion
- perioperativ lungefunktion og blodgasser

Undersøgelserne viser, at CO<sub>2</sub>-pneumoperitoneum