

*Læge Liselotte G. Søndergaard Fisker:*

### Zinc ions in the pancreas – with special emphasis on $\beta$ -cells and diabetes



Ph.d.-afhandlingen udgår fra Neurobiologisk Afdeling, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet, og har til formål at undersøge tilstedeværelsen, lokaliseringen og bevægelsen af zinkioner i  $\beta$ -cellen ved hjælp af zinksulfid-autometallografi ( $ZnS^{AMG}$ ).

$\beta$ -cellen indeholder store mængder zink, hvis primære rolle er at binde insulin i de sekretoriske vesikler. Ved at optimere  $ZnS^{AMG}$ -metoden, til brug i pancreasvæv, fandt vi, at zinkionerne var lokaliseret både i  $\alpha$ - og  $\beta$ -cellernes sekretoriske vesikler samt i de acinære cellers vesikler.

Vi fandt ingen forskel i zinkionfordelingen hos type 2-diabetiske rotter og overvægtige, insulinresistente rotter. Derimod responderede de intravesikulære zinkioner i en  $\beta$ -celle-kultur på ændringer i den ekstracellulære glukosekoncentration specielt ved kronisk høje glukosekoncentrationer, hvor indholdet af vesikulære zinkioner faldt.

Endvidere påviste vi to zinktransportører,  $ZnT1$  og  $ZnT4$  i  $\beta$ -cellens cytoplasma.

Subklinisk zinkmangel i rotter fører til et let forhøjet blodsukker, mens insuliniveauet og  $\beta$ -celle-kapaciteten var uændret. Der var ingen ændring i mængden af zinkioner i de Langerhanske øer, men de acinære celler i den eksokrine pancreas var næsten helt tomme, hvilket tyder på at de Langerhanske øer kan kompensere for zinkmanglen, så der kan opretholdes et tilstrækkeligt zinkniveau i de sekretoriske vesikler til lagring af insulin.

Vi konkluderer, at resultaterne i denne afhandling støtter tanken om at nogle glukohomøostatiske problemer kan forklares ved en defekt zinktransportregulation. Derfor må fremtidige studier af ekspressionen af forskellige zinktransportører både i manipulerede  $\beta$ -celler og diabetiske dyremodeller være på sin plads.

Forf.s adresse: Anatomisk Institut, Aarhus Universitet, DK-8000 Århus C.  
E-mail: lgs@neuro.au.dk

Forsvaret finder sted den 21. april 2005, kl. 14.00, Lille Anatomisk Auditorium, Bygning 233, Aarhus Universitet.

Bedømmere: Annie Vesterby, Henrik Daa Schrøder og Nils Billestrup.

Vejledere: Jørgen Rungby, Meredin Stoltenberg og Allan Flyvbjerg.

*Læge Linda Makowska Rasmussen:*

### Internet-based monitoring of asthma

Dette ph.d.-studie blev gennemført under min ansættelse på Lungemedicinsk Forskningsenhed, Intern Medicinsk Klinik I, Københavns Universitetshospital, H:S Bispebjerg Hospital.

Formålet var at undersøge effekten af et lægeadministreret internetbaseret monitoreringsprogram til astmabehandling i forhold til traditionel behandling hos speciallæge eller egen læge. Endvidere blev det undersøgt, om astmakontrol ved internetbaseret behandling kunne opretholdes i 12 måneder.

I et 12-måneders prospektivt studie blev 300 astmatikere randomiseret til tre parallelle grupper: 1) Internetbaseret behandling (n=100), 2) Specialistbehandling (n=100), og 3) Egen læge (EL)-behandling (n=100).

Af de 300 astmatikere fuldførte 245 alle tre besøg ved 0, 6 og 12 måneder. Ved seks måneder viste internetbaseret astmabehandling en signifikant bedre sygdomskontrol end behandling i de to andre grupper i forhold til symptomer (internet versus specialist (p=0,002) og EL (p<0,001)), livskvalitet (internet versus specialist (p=0,03) og EL (p=0,04)), lungefunktion (internet versus specialist (p=0,002) og EL (p<0,001)) og bronkial hyperreaktivitet (internet versus EL (p=0,02)). Ved 12 måneder var forbedringen stadig fordelagtig for internetgruppen for symptomer (internet versus specialist (p=0,002) og EL (p<0,001)), bronkial hyperreaktivitet (internet versus EL (p<0,001)) og lungefunktion (internet versus EL (p=0,003)). Forbedringen i lungefunktion aftog dog i de sidste seks måneder, men forblev signifikant. Kun for livskvalitet opretholdes forbedringen ikke i de sidste seks måneder.

Konklusion: Internetbaseret astmabehandling forbedrer astmakontrol og kan opretholdes i 12 måneder, trods aftagende sygdomskontrol de sidste seks måneder.

Forf.s adresse: Borgmestervangen 8, 1. th., DK-2200 København N.  
E-mail: makowska@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 29. april 2005, kl. 13.00, Sygeplejeauditoriet, Indgang 50, Tuborgvej 235, H:S Bispebjerg Hospital, København.

Bedømmere: Charlotte Suppli Ulrik, Ronald Dahl og Henrik Harving.

Vejledere: Vibeke Backer, Klaus Phanareth og Hendrik Nolte.

*Læge Jørn Starklint:*

### Aquaporin 2 excretion in urine in humans

A study of urinary aquaporin 2 excretion after felodipine, furosemide, and fasting in healthy humans, and after furosemide in patients with chronic heart failure

Ph.d.-afhandlingen bygger på tre videnskabelige arbejder, som er udført på Medicinsk Forskningsafsnit, Holstebro Sygehus, i perioden 2002 til 2004.

Formålet var at belyse mekanismer vedrørende nyrenes evne til at regulere kroppens vand- og saltbalance under kon-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

trollerede omstændigheder, herunder specielt ændringer i urinudskillelsen af aquaporin-2 (u-AQP2) hos mennesker i forbindelse med farmakologisk behandling, i forbindelse med faste samt hos patienter med hjerteinsufficiens.

Studierne blev gennemført som randomiserede, kontrollerede overkrydsningsstudier.

Felodipinbehandling medførte ikke ændringer i u-AQP2, fritvands-clearance ( $C_{H_2O}$ ) eller plasmakoncentrationen af arginin-vasopressin (AVP). Furosemidbehandling medførte signifikant øget u-AQP2 og AVP såvel hos raske forsøgspersoner som hos patienter med hjerteinsufficiens, muligvis som udtryk for fysiologiske kompensatoriske mekanismer. Furosemidbehandling medførte ikke ændringer i  $C_{H_2O}$  hos raske forsøgspersoner, hvorimod  $C_{H_2O}$  var øget hos patienter med hjerteinsufficiens. Hos raske forsøgspersoner medførte 24 timers faste med standardiseret væskeindtag signifikant reduktion i u-AQP2, reduceret urinmolalitet, uændret urinvolumen, men øget AVP, tydende på en nedsat følsomhed af samlerørene for AVP efter faste.

Studierne bidrager til øget forståelse for de basale fysiologiske mekanismer for reguleringen af vand- og saltbalancen og hermed på længere sigt til forbedret behandling af patienter, hvor disse fysiologiske reguleringsmekanismer er forstyrret.

Forf.s adresse: Søparken 58, Mejrup, DK-7500 Holstebro.  
E-mail: j.starklint@dadlnet.dk  
Forsvaret finder sted den 29. april 2005, kl. 14.00, Foredragssalen, Holstebro Sygehus, Lægårdvej 12, Holstebro.  
Bedømmere: Søren Nielsen, Jakob Sølling og Jørn Theil Nielsen.  
Hovedvejleder: Erling Bjerregaard Pedersen.  
Medvejledere: Ole Nyvad og Jesper Nørgaard Bech.

Læge Elsebet Østergaard:

## Clinical findings and genetic investigations in mitochondrial disorders

Ph.d.-studiet er udført under min ansættelse på John F. Kennedy Institutet 2001-2004 og studieophold på Montreal Neurological Institute, McGill Universitet, Montreal, Canada. Formålet var at beskrive klinik og undersøge genetiske årsager til mitokondriesygdomme.

Hypigheden af A1555G-mutationen blev undersøgt hos danske patienter med nedsat hørelse; to ud af 85 patienter (2,4%) havde mutationen. To nye mutationer blev fundet i methylmalonyl CoA-mutasegenet hos en patient med methylmalonsyre-aciduri (MMA) og nedsat oxidativ kapacitet, og mulige årsager til respirationskædedysfunktion ved MMA diskuteres. Et nyt symptom, hypertrikose, bliver beskrevet hos patienter med SURF1-mutationer på basis af tre patienter og fem tidligere rapporterede tilfælde, og årsagerne til hypertrikose ved respirationskædesygdomme diskuteres. Hos en patient med en kompleks III-defekt blev der identificeret en ny og en tidligere beskrevet mutation i BCS1L-

genet. De kliniske fund resumeres på basis af 12 publicerede tilfælde, og sammenhængen med GRACILE-syndrom, som også skyldes BCS1L-mutationer, diskuteres.

I den molekylærgenetiske del bliver adskillige gener, som er involveret i samling og biogenese af kompleks IV, undersøgt ved sekventering og genotypering med mikrosatellitmarkører hos seks patienter med kompleks IV-defekter.

Derudover bliver der etableret to metoder med henblik på at identificere ukendte nukleare gener ved mitokondriesygdomme: *homozygosity mapping* og mikrocellemediert kromosom-transfer.

Der er under studiet etableret metoder til forbedring af diagnostik, identifikation af ukendte gener, og de første prænatale undersøgelser for mitokondriesygdomme er udført.

Forf.s adresse: John F. Kennedy Institutet, Gl. Landevej 7, DK-2600 Glostrup.  
E-mail: els@kennedy.dk  
Forsvaret finder sted onsdag den 4. maj 2005, kl. 14.30, Auditorium C, Glostrup Amtssygehus, Ndr. Ringvej 57, Glostrup.  
Bedømmere: Flemming Skovby, Ulrika von Döbeln, Sverige, og forskningsleder Niels Gregersen.  
Vejledere: Karen Brøndum-Nielsen og cand.scient. Lisbeth Birk-Møller.

Sygeplejerske Dorthe Overgaard:

## Den psykosociale arbejdsbelastnings indflydelse på danske sygeplejerskers vægt og vægtændring

Ph.d.-afhandlingens mål var at gennemgå litteraturen for eksisterende publicerede sammenhænge mellem det psykosociale arbejdsmiljø og vægtændringer.

Prospektivt blev det undersøgt, om der var sammenhænge mellem psykosocial arbejdsbelastning og efterfølgende vægtændringer, samt om en mulig sammenhæng mellem psykosocial arbejdsbelastning og vægtøgning blandt sygeplejersker var påvirket af en familiær disposition til fedme.

Kun få studier har undersøgt sammenhænge mellem psykosocialt arbejdsmiljø og arbejdsforhold og fedme, og hidtil har ingen studier blandt kvinder undersøgt sådanne sammenhænge i prospektive design. Afhandlingen bygger på en prospektiv spørgeskemaundersøgelse foretaget i 1993 og i 1999 baseret på data fra en kohorte på 23.200 danske kvindelige sygeplejersker over 44 år.

Gennemgang af litteraturen viste, at kun få tværnsnitstudier havde undersøgt sammenhænge mellem psykosocial arbejdsbelastning og kropsvægt. De beskrevne sammenhænge mellem psykosocial arbejdsbelastning og kropsvægt var inkonsistente.

De prospektive analyser viste, at både sygeplejersker, der rapporterede »aldrig at have travlt«, og sygeplejersker, der rapporterede »at have næsten altid travlt« i deres job, havde en større vægtøgning end de sygeplejersker, der havde »af og til havde travlt«.