

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 mikrocellemedieret 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«.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

Sygeplejersker med »stor indflydelse« tog mindre på i løbet af den 6-årige periode end de sygeplejersker, der rapporterede at have »meget lidt indflydelse i job«.

Ud over den vægtstigning, der kan tilskrives sygeplejerskernes oplevelse af psykosocial arbejdsbelastning, viste undersøgelsen tillige, at familiær disposition til fedme syntes at forstærke de fundne sammenhænge mellem psykosocial arbejdsbelastning og fedmeudvikling.

Forf.s adresse: Gormsvej 16 A, DK-4000 Roskilde.
E-mail: dorthe@overgaard.mail.dk
Forsvaret finder sted onsdag den 4. maj 2005, kl. 13.00, Det Store Auditorium på Amtssygehuset i Herlev, Herlev.
Vejledere: Berit L. Heitmann og Finn Gyntelberg.
Bedømmere: Marianne Schroll, Jane Frølund Thomsen og Jesper Bælum.

Forf.s adresse: Steno Diabetes Center, Niels Steensens Vej 2, NSH2.16, DK-2820 Gentofte.

E-mail: gta@steno.dk

Forsvaret finder sted 6. maj 2005, kl. 13.00 på Hagedorns Forskningsinstitut.

Bedømmere: Cathrine Ørskov, Kirsten Ohm Kyvik og Bente Lomholt Langdahl.

Vejledere: Pierre De Meyts, Torben Hansen og Oluf Borbye Pedersen.

Cand.scient. Gitte Andersen:

Human sequence variation in metabolic disease – investigation of the genes encoding PPAR γ , GLUT10, NCB5OR, and G β 3

Formålet med denne ph.d.-afhandling, udført på Steno Diabetes Center og Hagedorns Forskningsinstitut i Gentofte, er at bidrage til en belysning af de molekylærgenetiske determinanter af fedme, type 2-diabetes (T2D), *maturity-onset diabetes of the young* (MODY), hypertension og andre fænotyper af det metaboliske syndrom. Afhandlingen indeholder fem videnskabelige arbejder, hvor genetisk variation forsøges relateret til ændringer i risiko for ovenstående fænotyper. En Pro12Ala-polymorfi i *peroxisome proliferator-activated receptor- γ* blev vist i en gruppe af monozygote og dizygote tvillinger at være associeret med en signifikant ændret risiko for T2D og insulinresistens. Dog kunne varianten ikke forklare tidligere observerede metaboliske forskelle, hvilket støtter at også det intrauterine miljø influerer på disse fænotyper. Ved undersøgelse af *SLC2A10*-genet, som koder for GLUT10-glukose-transportøren og som er lokaliseret i en kromosomal region, der har vist overbevisende genetisk kobling med T2D, fandt vi seks nye nukleotidvarianter. Ala206Thr-polymorfien viste signifikant association med ændret insulinsekretion. Et replikationsstudie blev udført i et stort populationsbaseret studiemateriale, hvor de oprindelige observationer dog ikke blev genfundet.

En nyligt beskrevet *Ncb5or^{-/-}* knockoutmus havde tidligt debuterende ikkeautoimmun diabetes, hvorfor vi undersøgte det humane *NCB5OR* i patienter med MODY/T2D og fandt i alt 22 nukleotidsubstitutioner, hvoraf en intronvariant var associeret med T2D men ikke med nogen af de undersøgte kvantitative træk. I et stort populationsbaseret studie af en hyppig *GNB3 825C<* T-polymorfi påvistes en association med T2D men ikke med fedme eller hypertension. Imidlertid var 825C< T-varianten associeret med hypertension i en meta-analyse af publicerede studier.