

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

Formålet med studiet var primært at undersøge, om systematisk screening af patienter for somatisering, angst, depression og alkoholmisbrug forbedrer de praktiserende lægers evne til at diagnosticere og behandle disse lidelser. Sekundære formål var at evaluere redskabets eksterne validitet og kliniske anvendelighed.

Studiet blev gennemført i år 2000 i 28 lægepraksis. 1.785 konsekutive patienter blev screenet ved hjælp af et enkelt-sidet, selvudfyldt spørgeskema (SQ) med 39 spørgsmål. Patienterne blev randomiseret til to grupper: interventionsgruppen (900 ptt.) viste deres SQ til lægen, mens lægen ikke så SQ for kontrolgruppen (885 ptt.). De 38 deltagende lægers diagnoser blev sammenlignet med resultaterne af 701 blinde, semistrukturerede, psykiatriske diagnostiske interview (SCAN).

Undersøgelsen viste, at opdagelsesraten og den diagnostiske præcision var signifikant forbedret for patienter med høje screeningsscorer. Rutinemæssig screening af alle patienter viste sig derimod at have begrænset effekt. Patienter med høje screeningsscorer kunne i studiet identificeres ved hjælp af få relevante spørgsmål. De praktiserende læger registrerede oftere samtale om psykologiske emner og aftalte hyppigere opfølgende besøg, når positive screeningsresultater blev afsløret. Justering af scoringsproceduren forbedrede skalaernes diagnostiske ydeevne i forhold til ICD-10. Redskabet demonstrerede god eksternt validitet og praktisk anvendelighed. Selektiv brug forventes at optimere det diagnostiske udbytte og den praktiske anvendelighed af redskabet.

Forf.s adresse: Forskningsenheden for Funktionelle Lidelser, Nørrebrogade 44, DK-8000 Århus C. E-mail: kspar@akh.aaa.dk  
Forsvaret fandt sted den 16. januar 2004.  
Bedømmere: Per Bech, Jakob Kragstrup og Ole Mars.  
Vejledere: Frede Olesen og Per Fink.

*Læge Klaus Krogh:*

## Colorectal and anal sphincter function in patients with spinal cord lesions

*Symptoms, pathophysiology and novel treatment methods*

Doktordisputatsen indeholder en oversigt og otte publicerede arbejder. Disputatsen udgår fra Kirurgisk Afdeling L, Århus Amtssygehus.

Der er i dag et stort antal patienter (f.eks. 3.000 i DK og 200.000 i USA), der må leve med følgerne efter en rygmarsvskade. Tarmfunktionen hos rygmarsvskadede er ikke tidligere systematisk undersøgt. Formålet med afhandlingen var derfor at beskrive den kolorektale og anale sphincterfunktion blandt rygmarsvskadede.

Det første arbejde var en spørgeskemaundersøgelse blandt 424 rygmarsvskadede. Denne viste bl.a., at 81% manglede normal defækationstrang, 65% måtte tømme tarmen digitalt og 75% led af afføringsinkontinens. Symptomerne påvirkede livs-

kvaliteten hos 39%. De fleste symptomer var signifikant associerede til sværhedsgraden af rygmarsvskaden.

I næste arbejde validerede vi rektal impedansplanimetri (IP), der er en metode til beskrivelse af rektale vægegenskaber in vivo. Derefter anvendtes IP blandt rygmarsvskadede og raske. Hos personer med skader over conus medullaris (supranukleære skader) var rectum hypertont og de lokale reflekser hyperaktive. Hos patienter med læsioner af conus medullaris eller cauda equina var rektalvæggen hypoton. Efterfølgende bestemte vi prospektivt den gastrointestinale (GITT) og de segmentære colontransittider hos raske og rygmarsvskadede. I den akutte og kroniske fase var GITT mere end dobbelt så lang hos patienter som hos raske. Ved supranukleære skader var der generelt forlænget passagetid i colon undtagen recto-sigmoideum. Ved lave skader var der især forlænget passagetid i venstre colon og rectum. I næste studie udviklede vi en scintigrafisk metode til præcis bestemmelse af den kolorektale transport ved defækation. Dernæst anvendtes metoden blandt raske og patienter med læsioner af conus medullaris/cauda equina. Transporten i venstre colon og rectum var signifikant reduceret hos patienterne.

I et dobbeltblindt randomiseret studie afprøvede vi effekten af et nyt prokinetisk stof Prucalopride (serotonin HT<sub>4</sub>-agonist) hos patienter med obstipation pga. rygmarsvskader. Prucalopride reducerede signifikant GITT- og VAS-score for effekt viste klar dosisrespons. Afsluttende opgjorde vi resultaterne af Malones' operation blandt personer med svær obstipation eller inkontinens bl.a. pga. skader i nervesystemet. Ved Malones' operation dannes en lille stomi af appendix, hvor igennem coloretum kan skylles antegradt. Generelt var 75% tilfredse efter 17 måneder (median). Hyppigheden af inkontinens var drastisk reduceret, og hos obstiperede var det gennemsnitlige tidsforbrug til hver defækation reduceret fra 170 til 45 minutter.

Forf.s adresse: Ny Moesgårdvej 29, DK-8270 Højbjerg.  
E-mail: krogh@akh.aaa.dk.

Forsvaret fandt sted den 16. januar 2004.

Opponenter: Neil Mortensen, Oxford, Fin Biering-Sørensen og Troels Munch Jørgensen.

*Cand.scient. Maj Britt Larsen:*

## Effect of insulin antibodies on the bioactivity of insulin

Ph.d.-afhandlingen er baseret på studier udført i samarbejde mellem De Medicinske Forskningslaboratorier, Århus Universitetshospital og Novo Nordisk A/S.

Formålet har været udvikling af metoder til bestemmelse af aktiviteten af insulin og insulinanaloger til analyse af insulinaktiviteten i serum med insulinantistoffer. Disse antistoffer interfererer i immunometriske insulinanalyser.

Måling af antistoffer ved anvendelse af immunometriske

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

metoder kan ikke forklare eller forudsige den kliniske betydning af disse antistoffer. Et bioassay er derfor påkrævet til vurdering af antistoffers evne til at neutralisere et nyt proteinlægemiddel.

Udvikling af nye insulinanaloger og proteinlægemidler generelt samt udvikling af alternative administrationsveje for disse lægemidler har øget interessen for immunogenicitet både hos klinikere og myndighederne.

Receptorbindingsstudier baseret på binding til trunke insulinreceptorer er anvendt til karakterisering af binding af human insulin, insulinanaloger, IGF-I og IGF-II til de to splejsningsvarianter af receptoren.

Et cellebaseret bioassay baseret på måling af receptorfosforilysering er udviklet, optimeret og valideret til måling af bioaktivitet af human insulin og insulinanaloger i serumprøver. Ved sammenligning af bioaktiviteten af insulin-aspart og insulin-lispro hos type 1-diabetikere viste disse analoger samme farmakokinetiske bioaktivitetsprofiler.

En række insulinantistoffer er anvendt til karakterisering af metoden. Bioassayet kan således anvendes til vurdering af den neutraliserende effekt af insulinantistoffer udviklet hos patienter behandlet med insulinanaloger eller pulmonal insulin.

Yderligere har metoden potentiale til produktkontrol samt til basalforskning.

---

Forf.s adresse: Cell Biology, Novo Nordisk A/S, Hagedornsvej 1, HAA 2.63, DK-2820 Gentofte. E-mail: MajL@novonordisk.com  
Forsvaret fandt sted den 16. januar 2004.  
Bedømmere: *Niels Møller, Sten Lund* og cand.scient. *Kirsten Drejer*.  
Vejledere: *Hans Ørskov* og *Ole Nordfang*.

---

*Cand.scient. Lotte Risom:*

## DNA damage and defence gene expression after oxidative stress induced by X-rays and diesel exhaust particles

Ph.d.-afhandlingen er baseret på arbejde udført på Afdeling for Miljø- og Arbejdsmedicin, Københavns Universitet, og er baseret på fire publicerede artikler.

Partikulær luftforurening er en af de mest betydningsfulde miljøfaktorer for helbredet i byerne med fokus på den fine og ultrafine fraktion af den trafikgenererede partikulære udstødning som mulige årsager til kræft, lunge- og hjerte-kar-sygdomme. Forståelse af risikovurderinger og de underliggende mekanismer mangler stadig. Formålet med dette studie var at undersøge helbredseffekter af dieseludstødningspartikler (DEP) ved induktion af oxidativt stress og de underliggende mekanismer.

Metoder til bestemmelser af oxidativt stress, DNA-skader og genregulering blev valideret og kalibreret i lungevæv ved at undersøge dosis-respons-sammenhænge efter ioniserende stråling og viste sig anvendelig som in vivo-model for induktion og reparation af oxidative DNA-skader samt ekspres-

af DNA-reparationsenzymmer og antioxidante forsvarsenzymmer.

En »nose-only« musemodel til indånding af ultrafine partikler viste, at partikler inducerer oxidative DNA-skader i lungevæv samt i bronkiealveoleceller. Eksponeringen forhøjede ekspresionen af heme oxygenase-1 mRNA (vigtig i det akutte forsvar mod oxidativt stress) og oxoguanine DNA glycosylase OGG1 mRNA (base-excision-reparationsenzym for en af de vigtigste oxidative DNA-skader 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxodG)). Der var en omvendt sammenhæng mellem niveauet af 8-oxodG-skader og ekspresionen af OGG1 mRNA.

Colon og lever blev analyseret efter administration af DEP via kosten med eller uden stigende doser af sukrose. Dette studie indikerede, at DEP inducerer DNA-addukter og oxidativt stress ved dannelse af DNA-strengbrud, ekspresion af DNA-reparationsenzymmer, apoptose og proteinoxidation i colon og lever ved relativt lave eksponeringsdoser.

---

Forf.s adresse: Afdeling for Miljø- og Arbejdsmedicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, c/o Farmakologisk Institut, Panum Institut, bygn. 18.5., Blegdamsvej 3, DK-2200 København N. E-mail: lotte.risom@farmakol.ku.dk  
Forsvaret fandt sted den 17. januar 2004.

Bedømmere: Cand.scient. *Jesper Troelsen*, cand.scient. *Eva Bonfeld-Jørgensen* og *Ruel Schins*, Tyskland.  
Vejledere: *Steffen Loft* og cand.scient. *Ulla Vogel*.