

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

Formålet med afhandlingen er på baggrund af data fra D:A:D-studiet (dataindsamling af bivirkninger til antiretroviral behandling), en multinational kohorteundersøgelse af 23.468 hiv-inficerede patienter, at beskrive forekomsten af risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom hos hiv-inficerede patienter, sammenhængen mellem antiretroviral behandling og sådanne risikofaktorer samt at undersøge en mulig sammenhæng mellem den antiretrovirale kombinationsbehandling og risiko for hjerte-kar-sygdom.

Der er en høj prævalens af risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom blandt hiv-smittede, herunder både sådanne der kan relateres til den antiretrovirale behandling og risikofaktorer der er uafhængige heraf (fx rygning). Der er en ophobning af risikofaktorer blandt patienter der er i behandling med kombinationsterapi, specielt for sådanne kombinationer der indeholder præparater fra alle 3 stofklasser.

Populationen af hiv-smittede er forholdsvis ung, 40 år i gennemsnit, og den absolutte risiko for hjerte-kar-sygdom derfor relativt lav (incidens af myokardieinfarkt 3,5 per 1.000 personårs-opfølgning). Vi fandt at kombinationsbehandlingen var forbundet med en relativ øgning i incidensen af myokardieinfarkt på 26% per års behandling, og foreløbige analyser tyder på, at dette i nogen grad er medieret via de metaboliske forandringer. Den observerede risiko lå tæt på den forventede risiko, vi havde estimeret ved brug af Framingham prædiktionsmodellen, hvilket kunne tyde på, at sådanne modeller kan anvendes også ved hiv-infektion, hvor de metaboliske forandringer helt eller delvist er medikamentelt inducerede.

Forf.s adresse: Copenhagen HIV Programme, Afdeling O44, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre.
E-mail: nfm@cphiv.dk
Forsvaret finder sted den 12. november 2004, kl.14.30 i Auditoriet, Medicinsk Museion, Bredgade 62, København.
Bedømmere: Lars Østergård, Per Hildebrandt og Jan Gerstoff.
Vejledere: Ole Kirk og Jens D. Lundgren.

Læge Jan Kroeg:

Human Natural Killer (NK) Cells – Redressed when Stressed?



Ph.d.-studiet er gennemført som et tværfagligt samarbejde mellem Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi, Aarhus Universitet og Anæstesiologisk-Intensiv afdeling N, Århus Sygehus, i perioden 2001 til 2004. Afhandlingen består af fire videnskabelige artikler.

Formålet med ph.d.-afhandlingen er at karakterisere stress-inducerede ændringer i NK-cellers fænotype og cytotoxiske

kapacitet, samt at relatere cytotoxiciteten til specifikke subpopulationer af humane NK-celler i perifert blod. Undersøgelserne er udført med henblik på en mulig anvendelse af NK-celler som en paraklinisk immunologisk markør for Systemisk Inflammatorisk Respons Syndrom (SIRS) og sepsis. NK-cellefænotypen, CD3⁺CD8⁺CD16⁺CD56⁺, er defineret ved hjælp af multicolor flow cytometri. Den cytotoxiske kapacitet er undersøgt som evnen til spontan tumorcelledrab af den humane tumorcelle line K562 i et konventionelt 4 timers ⁵¹Cr-release assay. Derudover er tekniske og teoretiske aspekter i forbindelse med anvendelsen af multicolor flow cytometri blevet undersøgt ved brug af svinelymfocytter fra perifert blod.

Afhandlingens hovedresultater viser, at det er muligt at opnå viden om funktionelle ændringer i specifikke cirkulerende NK-cellepopulationer, herunder ændringer induceret under stressfulde forhold. Viden om sådanne ændringer kan være af betydning for bedre forståelse af patofysiologien bag SIRS og sepsis, hos den kritisk syge patient. Afhandlingen lægger op til at multicolor flow cytometri inddrages i en klinisk relevant sammenhæng, og at undersøgelse af NK-cellers fænotype og cytotoxiske kapacitet kan inddrages i en eventuel paraklinisk definition på SIRS og sepsis.

Forf.s adresse: Anæstesiologisk-Intensiv forskningskontor, bygning 1C, 1. sal, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, DK-8000 Århus C.
E-mail: Kroeg@akphpd.au.dk

Forsvaret fandt sted torsdag den 21. oktober 2004.

Bedømmere: Alf O. Brubakk, Norge, professor Peter J.K. Kuppen, Holland, og Niels Grønnet.

Vejledere: Else Tønnesen og Marianne Hokland.

Læge Jan Bech Pedersen:

Biomechanical properties and sensory function in the human oesophagus

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Center for Visceral Biomekanik og Smerte, kirurgisk og medicinsk gastroenterologisk afdeling, Aalborg Sygehus, kirurgisk gastroenterologisk afdeling L, Århus Sygehus, og fra Center for Sansemotorisk Interaktion, Institut for Sundhedsteknologi, Aalborg Universitet. Afhandlingen er baseret på fire originalarbejder. Der er specielt fokuseret på de biomekaniske og sensoriske egenskaber i den nedre del af spiserøret.

Alle studier blev foretaget på raske forsøgspersoner af begge køn. Det kunne her påvises, at graden af deformation af spiserøret havde størst betydning for udvikling af smerter. Det kendte længde-tensiondiagram fra muskelstrips in vitro kunne reproducere. Det var således muligt at fremstille kurver for den totale, den passive og den aktive vægtension som funktion af deformationen. Ved at differentiere kontraktioner i forhold til graden af deformation, kunne Starlings lov, kendt fra hjertefysiologien, påvises i spiserøret.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

Der blev ikke fundet nedsat smertetærskel hos kvinder, men kvinderne reagerede med signifikant større areal af de meddelte smerter til brystkassen. Disse fund tyder på kønsforskelle i centralnervesystemets bearbejdning af smerter.

VR1-receptoren er en nyligt opdaget og karakteriseret smertereceptor. Den er karakteriseret ved at, den kun er aktiv ved pH mindre end 6, og at den aktiveres af bl.a. capsaicin (den aktive substans i chilipeber), H⁺-ioner, varme m.m. Det blev påvist, at sensibilisering af spiserøret med syre nedsatte smertetærskelen for høje temperaturer (42-50°C), men ikke for kuldestimuli (5-10°C). Det indikerer, at der i spiserøret må være smertereceptorer med de samme egenskaber som VR1-receptoren.

Forf.s adresse: Klokkefaldet 35, DK-8210 Århus V.

E-mail: karin-jan@dadlnet.dk

Forsvaret fandt sted den 22. oktober 2004.

Bedømmere: Mark Berner Hansen, Gerda Elisabeth Villadsen og Kelan Wang.

Vejledere: Lars Arendt-Nielsen, Asbjørn Mohr Drewes og Hans Gregersen.

Læge Konstantinos Kamperis:

Pathophysiological aspects of nocturnal polyuria in monosymptomatic enuresis nocturna

Formålet med dette ph.d.-studium, som udgår fra Klinisk Institut, Aarhus Universitet var, at undersøge variationer i urinproduktionen hos raske børn og afklare de fysiologiske mekanismer bag den vasopressinanalogue dDAVP-resistente natlige polyuri set i en gruppe af børn med enuresis. Herudover undersøgte vi dDAVP og indometacins renaleffekt hos enuresisbørn med natlig polyuri. Enuresis nocturna (sengevædning) ses hos 7-10% af alle 7-årige børn og persisterer hos en betydelig del ind i voksenalderen. En øget urinudskillelse om natten, defineret som natlig polyuri, er en vigtig ætiologisk faktor, og tilstanden kan behandles med vasopressinanalogen dDAVP.

Døgnvariationer i urinproduktion, og udskillelse af elektrolytter er evident hos raske børn i alderen 3-14 år. Den natlige reduktion i urinproduktionen korrelerer med en tilsvarende reduktion i udskillelse af prostaglandin E2. Børn med enuresis nocturna og natlig polyuri, som ikke responderer på dDAVP, udskiller større mængder natrium end raske kontrolpersoner om natten og har en øget natlig prostaglandin E2-udskillelse. Børn med enuresis og natlig polyuri, som ikke responderer på dDAVP, reagerer godt på stoffet, når det anvendes under standardiserede forhold. Vi dokumenterer en markant effekt af dDAVP på udskillelsen af natrium, uden at dette influerer de natriumregulerende hormoner. Indometacin kan også nedsætte den natlige natriumudskillelse hos børn med enuresis og således reducere urinproduktionen.

Vores resultater har flere perspektiver, som bør undersøges i fremtiden. De ansvarlige mekanismer for den overskydende natriumudskillelse og øgede prostaglandinproduktion, der ses

i selekterede populationer af enuresisbørn, bør undersøges, og prostaglandinhæmmerne bør evalueres som et terapeutisk alternativ.

Forf.s Adresse: Pædiatrisk Forsknings Laboratorium, Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Brendstrupgaardsvej, DK-8200 Århus N.

E-mail: kamperis@dadlnet.dk

Forsvaret fandt sted den 29. oktober 2004.

Bedømmere: Johan Vande Walle, Belgien, Hans Ørskov og Peter Oluf Schiøtz.

Vejledere: Jens Christian Djurhuus og Søren Rittig.

Overlæge Tomas Toft:

Managing patients with functional somatic symptoms in general practice

Evaluation of a short-term training program for somatization in primary care

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Forskningsenheden for Funktionelle Lidelser, Århus Universitetshospital, og består af tre originalarbejder og to kapitler af en publiceret behandlingsmanual om behandling af patienter med somatisering og funktionelle lidelser i almen praksis. I studiet indgår dels udviklingen af kognitivt terapeutisk inspirerede behandlingsmetoder til anvendelse i almen praksis, The Extended Reattribution and Management (TERM) Model, og dels afprøvningen af modellen i almen praksis i en randomiseret kontrolleret undersøgelse. Fyrre alment praktiserende læger blev randomiseret til kontrol eller 24-timers uddannelse i behandlingen efter TERM-modellen; 1.785 konsekutive patienter fra disse lægepraksiser blev fulgt i to år med spørgeskemaer og forbrug af sundhedsydelse. En stratificeret stikprøve på 701 deltog i diagnostisk interview. Prævalensen af somatoform lidelse blandt patienter, som henvendte sig med et nyt helbredsproblem, blev estimeret til 36%, og komorbiditeten med anden psykisk lidelse var ca. 1/3. For patienter med somatoform lidelse bedredes det fysiske funktionsniveau signifikant efter intervention, men sygdomsbekymring steg også i den mest kroniske gruppe. Lægerne ændrede signifikant adfærd i retning af at diskutere ikkesomatiske problemer og at planlægge opfølgende samtaler. Trods nedgang i forbrug af sundhedsydelse i interventionsgruppen på i gennemsnit 2.010 kr. pr. somatiserende patient pr. år, var dette ikke signifikant pga. stor spredning. For at undgå at påføre patienten en odyssee gennem sundhedsvæsenet bør diagnosen kunne stilles på positive kriterier. Disse er endnu meget dårligt definerede og bør udforskes bedre, ligesom forskningsindsats i forebyggelse af kronificering mangler.

Forf.s adresse: Psykiatrisk afdeling P, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, DK-5000 Odense C. E-mail: tomas.toft@OUH.Fyns-amt.dk

Forsvaret fandt sted den 29. oktober 2004.

Bedømmere: Marianne Engberg, Flemming Bro og Ulrik Malt, Norge.

Vejledere: Per Fink og Frede Olesen.