

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

føre til kongenit anæmi. B19 kan også imitere eller komplicere en del forskellige blodsygdomme bl.a. hos børn og voksne med myelodysplastisk syndrom eller kronisk anæmi. B19 er sandsynligvis tillige den udløsende årsag hos en del børn med trombocytopeni, mens Schönlein-Henochs purpura sjældent er tidsmæssigt korreleret til dette patogen.

Endvidere har rapporter vedr. mulige nye parvovirus-isolater (V9 og A6) afstedkommet opfølgende studier. Der blev udviklet en specifik PCR-metode til påvisning af V9 DNA, men i et større materiale kunne der ikke detekteres nye isolater forskellige fra B19. En ELISA-baseret på V9-kapsider fandt derimod, at der var 100% serologisk krydsreaktion mellem B19 og V9 trods en betydelig forskel på nukleinsyre niveau.

De afledte diagnostiske metoder blev anvendt til at undersøge forekomsten af parvovirus blandt normalbefolkningen. Det kan heraf konkluderes, at B19 DNA forekommer i knoglemarven hos en mindre del af normalbefolkningen (~2%), hvilket er relevant i forbindelse med knoglemarvs-transplantation og opgørelser af patientserier. Derimod er persistente viræmi ikke et normalt forekommende fænomen.

Endelig er prævalensen af en undergruppe af B19-antistoffer (NS1) blevet undersøgt. Ved hjælp af konformationelle NS1-antigener produceret under non-denaturerende forhold blev en sensitiv ELISA-metode udviklet. NS1-antistoffer blev diagnosticeret blandt hovedparten af tidligere inficerede patienter og tilbageviste derved en række studier, som har fremhævet en sammenhæng mellem B19 NS1-antistoffer og kronisk infektion/artralgi. Dette assay kan være nyttigt som et supplement til kommercielle test i tilfælde af gråzone-resultater, samt til at undersøge effekten af fremtidige vacciner baseret på virale kapsider.

Forf.s adresse: Center for Biologisk Beredskab, Bygning 334 rum 118, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, 2300 København S.

E-mail: erh@ssi.dk Forsvaret finder sted den 30. maj 2003, kl. 14.00, Foredragssalen, Bygning 43, 1., Statens Serum Institut, Artillerivej 5, 2300 København S.

Bedømmere: Niels Højby, Kjeld Schmiegelow og Bent Faber Vestergaard.

Cand.polyt. Christian Glue:

### Inflammatory and allergic reactions to plasticizers in vitro

Arbejdet der ligger til grund for denne ph.d.-afhandling, er udført ved Laboratoriet for Medicinsk Allergologi, Allergiklinikken, H:S Rigshospitalet.

Formålet med denne ph.d.-afhandling er at udvikle og efterfølgende anvende in vitro-modeller til screening af miljøfremmede stoffer som phthalater for at undersøge deres



uspecifikke, proinflammatoriske potentiale og det specifikke, immunmodulerende potentiale.

En kvantitativ kompetitiv RT-PCR-metode er blevet udviklet til måling af IL-1 $\beta$ , IL-6 og IL-12 $\alpha$ (p35). Der er vist en lineær sammenhæng mellem målte værdier og mængden af RNA anvendt til cDNA-syntesen, inden for et område mellem 1-4  $\mu$ g RNA og en 32-fold fortynding af cDNA. Der er yderligere anvendt Real-time PCR til bestemmelse af ekspresion af IL-4, IL-5 and IFN- $\gamma$ .

Ved stimulering af monocytcellinjen THP-1 med LPS eller Actinomycin D kan udtrykkelsen af proinflammatoriske markører som IL-1 $\beta$  blive enten op- eller nedreguleret. Cytokinniveauet i stimulerede celler er næsten 20 gange højere end i ustimulerede celler, hvilket giver et fornuftigt dynamisk område mellem den positive og den negative kontrol. Der fandtes dog ingen ændring af cytokinekspression ved stimulering af THP-1 med monophthalaterne MBUP, MBEP, MEHP, MOP, MINP og MIDP. Der er tilsyneladende en sammenhæng mellem en stigende sidekædelængde og toksicitet af monophthalater.

Ifølge disse studier giver ingen af monophthalaterne anledning til en stigning i ekspresion af IL-4, IL-5 og IFN- $\gamma$ . Dog fandtes der ved enkelte individer en stigning i ekspresion efter stimulering, men der er ingen umiddelbar forskel på de to grupper af allergikere og ikkeallergikere. Der mangler yderligere data for at kunne klarlægge en eventuel forskel mellem de to grupper.

Forf.s adresse: Allergiforskningen, FIN7551, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.

E-mail: cglue@rh.dk

Forsvaret finder sted den 2. maj 2003, kl. 14.00, Haderup Auditoriet, Panum Institutet.

Bedømmere: Cand.scient. Lisbeth Knudsen, cand.scient. Jesper Bo Nielsen og Torben Sigsgaard.

Vejledere: Cand.polyt. Lars Poulsen og Tan Jinquan.

Elise Snitker Jensen:

### Seasonal variation of meningococcal disease and factors associated with its outcome

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus samt Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus og Århus Universitetshospital og består af en oversigt og fem artikler (I-V). Hovedformålene var at undersøge I) om sæsonvariationen af meningokoksygdom (MS) afhænger af køn, alder og meningokokfænotype, II) om der på ugebasis findes en tidsmæssig sammenhæng mellem forekomsten af influenza og MS, III) om øget dødelighed af MS er associeret med bestemte meningokokfænotyper, IV) om øget dødelighed er associeret med bestemte klonkomplekser blandt meningokokstammer med ensartede fænotyper, og V)

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

om præhospital parenteral antibiotisk behandling forbedrer overlevelsen hos patienter med MS.

De fem studier var baseret på komplet registrering af patienter med MS i Nordjyllands Amt (NJA) 1980-1999 (n = 413). I studie V indgik også patienter indlagt på Randers Centralsygehus (n = 151). Influenzadata var fra nationale overvågningsprogrammer. I og II var økologiske studier, III, IV og V kohortestudier.

Det vistes, at sæsonvariationen af MS varierer med alder og meningokokfænotype. Incidensen af MS i en given uge var associeret med forekomsten af influenza i samme uge, mest udtalt for spædbørn. Fænotyperne B:15:P1.7,16 og C:2a:P1.2,5 var associeret med en højere dødelighed end andre fænotyper. Blandt stammer med B:15:P1.7,16, C:2a:P1.2,5 og lignende fænotyper (n = 181) identificeredes vha. multi-locusenzymelektroforese og ribotypning tre distinkte klonkomplekser, som alle var associeret med en markant højere dødelighed end andre stammer. For patienter med MS indlagt i NJA samt patienter med gruppe B MS påvistes en sammenhæng mellem præhospital parenteral antibiotisk behandling og øget dødelighed.

Forf.s adresse: Hanebuen 17, 9520 Skørping.

E-mail: esjensen@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted fredag den 2. maj, kl. 14.00, i Auditoriet på Aalborg Sygehus Syd, Hobrovej 18-22, 9100 Aalborg.

Bedømmere: Jens Frederik Dahlerup, Nina Weis og Jens Kjølsest Møller.

Vejledere: Henrik Carl Schønheyder og Henrik Toft Sørensen.

## Summary of contents

**1851 Consanguinity and congenital malformations.**

*Marie Søgaard & Agnete Vedsted-Jakobsen*

**1855 Traumatic basal subarachnoid hemorrhage.**

*Peter Lundgaard, Peter Mygind Leth & Markil Gregersen*

**1859 Clopidogrel: background information and use in clinical practice.**

*Birgitte Klindt Ziegler, Lars Hvilsted Rasmussen, Steen Dalby Kristensen, Per Rossen Hildebrandt, Hans Kræmmer Nielsen & Steen E. Husted*

**1863 Dupuytren's contracture.**

*Barbara Jemec*

**1868 Effect of Coenzyme Q<sub>10</sub> and Ginkgo biloba on warfarin dosage in stable, long-term warfarin treated outpatients. A randomised, double blind, placebo-controlled crossover trial.**

*Jytte Engelsen, Jørn Dalsgaard Nielsen & Kaj Flemming Winther Hansen*

**1871 How many patients are on oral anticoagulant therapy in Denmark? Methods to estimate the number.**

*Tomas Holm & Jens Flensted Lassen*

**1875 A Danish translation and validation of the Roland-Morris Questionnaire.**

*Hanne B. Albert, Anne-Mette Jensen, Dorte Dahl & Mette Nørbo Rasmussen*

**1880 Vena cava inferior atresia.**

*Santa Puspure Pilgaard & Morten Stahl Madsen*

**1882 Cerebral venous thrombosis. Clinical presentation in three cases.**

*Mogens Kegel, Frank Eldahl & Anette Wildschjødzt Hansen*

**1884 Prolonged hyperthermia after isocarboxazid poisoning.**

*Christina Ellervik & Asbjørn Høgholm*