

Flere faktorer synes at være medvirkende til udvikling af hypoxæmi under fysisk arbejde. Evnen til at opretholde en høj PAO<sub>2</sub> er kritisk for oxygenering af blodet, og evnen til at øge PAO<sub>2</sub> synes nedsat hos store personer. Omvendt er atleter med store lunger og dermed en høj diffusionskapacitet beskyttet mod en reduktion af PaO<sub>2</sub> under maksimalt arbejde. Selv hvis PAO<sub>2</sub> øges vedbliver differencen mellem PAO<sub>2</sub> og PaO<sub>2</sub> at være stor under arbejde, hvilket indikerer en diffusionslimitering muligvis med bidrag fra en ventilationsperfusion »mismatch« samt en pulmonal shunt. Under arbejde medfører indånding af 30% O<sub>2</sub> at en reduktion af differencen mellem PAO<sub>2</sub> og PaO<sub>2</sub> vedbliver at være på niveauet i hvile. Dette fund tages som udtryk for, at diffusionsbegrænsning kombineret med en kritisk transitid er afgørende for ækvilibrering af O<sub>2</sub> over alveolemembranen.

Reaktive O<sub>2</sub>-radikaler og aktivering af immunsystemet kan påvirke ilttransporten i lungerne. En antioxidant forhindrer neutrofile granulocytters evne til at frigive reaktive O<sub>2</sub>-radikaler, men det påvirker ikke PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, iltoptagelsen eller ventilationen under maksimal ergometerroning. Det er derimod foreslået, at visse cytokiner er af betydning for udvikling af hypoxæmi under fysisk arbejde, idet basofile granulocytter, under påvirkning af visse cytokiner, frigiver histamin, som kunne påvirke den alveolo-kapillære membran.

Under maksimalt arbejde øges laktatkoncentrationen i blodet betragteligt, hvilket bidrager til, at pH reduceres til 7,1 og i henhold til iltbindingskurven vil acidose være kritisk for SaO<sub>2</sub> når PaO<sub>2</sub> er lav. Således øges SaO<sub>2</sub> fra 89 til 95%, når infusion af natrium-bikarbonat hindrer reduktion af pH. Dermed øges arbejdsevnen tilsvarende, når indånding af ekstra ilt opretholder PaO<sub>2</sub> og SaO<sub>2</sub>. I dette tilfælde øges arbejdsevnen mere end det kan forklares ved ændringer af iltoptagelsen, iltindholdet i blodet og muskeloxygenering. Det foreslås, at andre organer får gavn af det øgede iltindhold i blodet. Særlig hjernens oxygenering synes påvirket af en lav ilttension og saturation under maksimalt arbejde.

Forf.s adresse: Fyrrevang 65, 2830 Virum.

Email: h.bay@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted fredag den 21. marts 2003, kl. 14.00, Auditorium A, Teilmbygningen – H:S Rigshospitalet, Frederik V's Vej 11, København.

Opponent: *Michael Kjær og Inge-Lis Kanstrup.*

*Torben Norre Rasmussen:*

### **Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a potential efferent neurotransmitter in the gastrointestinal tract**

Doktordisputatsen bygger på undersøgelser, der er udført under min ansættelse som forskningsstipendiat på Medicinsk Fysiologisk Institut, Panum Institut, og Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling C, H:S Rigshospitalet.

Calcitonin gen-relateret peptid (CGRP) er til stede i alle afsnit af grisens mave-tarm-kanal og i dens pankreas. To molekyler former af CGRP er påvist i mennesket og rotten ( $\alpha$ - og  $\beta$ -CGRP), hvorimod der kun er fundet en enkelt form i grisen. Aminosyresekvensen af grisens CGRP adskiller sig fra humant  $\alpha$ -CGRP på seks positioner og fra human  $\beta$ -

CGRP på tre af de i alt 37 aminosyrer. Hos grisen er der fundet to metabolitter af: CGRP<sub>18-37</sub> og CGRP<sub>19-37</sub>, begge er potentielt biologisk aktive.

Ved immunhistokemi findes CGRP-immunoreaktive nervefibre i submucosa samt i muscularis externa i den porcine antrum. I den porcine ileum findes immunreaktivitet i nervefibre i det submukøse muskellag samt i nervefibre og celler i plexus myentericus og i plexus submucosa. CGRP-immunoreaktivitet ses i den porcine pankreas i nervefibre i interlobulære ganglier og omkring udførselsgangene. Der ses ingen immunoreaktivitet i de Langerhanske øer.

I den isolerede perfunderede porcine antrum, øger CGRP, dosis-afhængigt, motiliteten i antrum. Endvidere øger CGRP frigørelsen af neuropeptiderne substance P og neurokinin A. Den observerede motilitets øgning er ikke en indirekte effekt, som teoretisk kunne være udløst via denne frigørelse, men skyldes formentlig aktivering af kolinerge inter- eller motorneuroner.

CGRP frigøres fra enteriske nerver i grisens ileum. De intrinsiske CGRP-neuroner modtager excitatorisk input fra parasympatiske præganglionære fibre, via frigørelsen af acetylkolin som reagerer på nikotinreceptorer. Det parasympatiske input stammer muligvis fra nervus vagus. Frigørelsen af CGRP stimuleres endvidere af capsaicin, hvilket indikerer, at peptidet også frigøres fra ekstrinsiske sensoriske neuroner.

CGRP øger motiliteten i grisens ileum og sphincter Oddi, samt nedsætter galdens passagehastighed til duodenum. Den observerede øgning af motiliteten blev ophævet med atropin, hvilket indikerer, at virkningen af CGRP på den kontraktile aktivitet skyldes aktivering af kolinerge neuroner og ikke en direkte påvirkning af de glatte muskelceller. CGRP har en dobbelt effekt på frigørelsen af glukagon og insulin fra den isolerede perfunderede porcine pankreas. Ved lave koncentrationer af peptidet øges frigørelsen af begge hormoner, hvorimod den ved høje koncentrationer nedsættes. Endvidere frigør CGRP somatostatin ved samme høje koncentrationer. CGRP nedsætter den glukosestimulerede insulinfrigørelse. Denne effekt er muligvis medieret af somatostatin i en parakrin virkningsmekanisme.

Forf.s adresse: Fredensvej 19, 2920 Charlottenlund.

E-mail: norre@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted fredag den 21. marts 2003, kl. 14.00, Dam Auditoriet, Panum Institut, Blegdamsvej 3, 2200 København N.

Opponent: *Frank Sundler, Sverige og Jørgen Rask Madsen.*

*Kent Valentin Haderslev:*

### **Dual-energy X-ray absorptiometry**

#### *Measurement of body composition in patients with low body weight and chronic bowel disease*

Ph.d.-afhandlingen er udarbejdet i perioden 1998-2002 under min ansættelse som klinisk assistent ved Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling, Rigshospitalet. Afhandlingen består af fire engelsksprogede artikler og en oversigt. Dual energy X-ray Absorptiometry (DXA) er en relativ ny metode til måling af kropssammensætningen (KS). DXA tillader opdeling af kropsvægten i tre ernæringsfysiologisk vigtige bestand-

dele; den totale fedtmasse (FM), knoglemineralindholdet (TBBMC), og den resterende del som kaldes den slanke legemsmasse (LTM).

Formålet var at undersøge præcisionen og akkuratessen af DXA til bestemmelse af KS hos undervægtige patienter med kronisk tarmsygdom, samt at beskrive sammenhængen mellem den intestinale energiabsorption og KS hos patienter med tyndtarmsresektion.

Præcisionen af DXA (CV%) var ca. 2%, hvilket svarer til fund hos raske. DXA-metoden var samtidig akkurat, men akkuratessesfejlen hos den enkelte patient, udtrykt ved SEE af regressionsligningen mellem målte og forventede værdier, var næsten dobbelt så stor som hos raske. Målingerne af FM ved brug af DXA var overensstemmende med en række veletablerede metoder til bestemmelse af FM. Kropsvægten hos patienter med tyndtarmsresektion var i gennemsnit 7,5 kg lavere end hos raske, og 80% af vægtreduktionen skyldtes nedsat FM (30% reduktion,  $p < 0,001$ ), hvorimod LTM kun var moderat nedsat (3% reduktion,  $p > 0,05$ ). Der kunne ikke påvises nogen signifikant korrelation mellem den intestinale energiabsorption og DXA-variabler hos disse patienter.

Forf.s adresse: Vodroffs Tværgade 5 D, 4. sal, 1909 Frederiksberg C.

E-mail: khaderslev@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 21. marts 2003, kl. 14.00, Hannover Auditoriet, Panum Institutet, Blegdamsvej 3, København.

Bedømmere: *Jannik Christian Hilsted, Anne Mette Rosenfalck og Anders Gotfredsen.*

Vejleder: *Michael Staun.*

*Kristian Valbak:*

### Egnethed til psykoanalytisk psykoterapi

Ph.d.-afhandlingen er baseret på studier foretaget under ansættelse på Psykoterapeutisk Afdeling, Psykiatrisk Hospital i Århus. Den består af en litteraturgennemgang af 41 artikler med kvantitative undersøgelser af før-terapikarakteristika for ambulante patienter i psykoanalytisk psykoterapi og fire originale arbejder vedrørende 72 ikke-psykotiske patienter i langtidsterapi, 74 førstegangs-diagnosticerede psykotiske patienter, som fik hurtigt indsættende manualiseret, støttende psykodynamisk psykoterapi i Det Nationale Skizofreniprojekt, samt tolv patienter med svær bulimi i specialiseret gruppeanalytisk langtidsterapi.

Formålet var at undersøge, hvilke patientkarakteristika terapeuten kan benytte for at bedømme patientens mulighed for at få et godt udbytte af terapien og at udvikle og afprøve metoder til selektion og udbyttebedømmelse inden for empirisk psykoterapiforskning.

Prædiktorerne var psykologiske variabler, som tænkes vigtige til etablering af en terapeutisk alliance. Patienternes egnethed blev operationaliseret og scoret vha. DAI-skalaen (Dynamic Assessment Interview) og en nykonstrueret APPP-skala (Assessment of Psychotic Patients for Psychotherapy). Disse skalaer blev korreleret til andre velprøvede skalaer og til patienternes adherence og udbytte.

Resultaterne lignede fundene i andre internationale undersøgelser: Korrelationerne er små og det er vanskeligt at isolere enkelte prædiktorer, der kan forudsige udbytte på in-

dividplan. Hvad angik terapitilknytning for de psykotiske patienter, havde APPP-skalaen en god positiv prædiktiv værdi.

På baggrund af et god udbytte for de bulimiske patienter blev mulighederne for tilpasning af gruppeterapiens metode og teknik til relativt »uegnede« patienter diskuteret.

Forf.s adresse: Ledelsesgang Nord, Psykiatrisk Hospital i Århus, 8240 Risskov.

E-mail: kv@psykiatri.aaa.dk

Forsvaret finder sted fredag den 21. marts 2003, kl. 14.00, Auditoriet, Psykiatrisk Hospital i Århus.

Bedømmere: *Frede Olesen, Thorkil Sørensen, professor Bengt-Åke Armelius, Sverige.*

Vejledere: *Povl Munk-Jørgensen, Bent Rosenbaum og lektor Esben Hougaard.*

*Henrik Frederiksen:*

### Genes and physical functioning in the elderly

Ph.d.-afhandlingen der består af fire artikler og en oversigt, er baseret på arbejde udført ved Epidemiologi, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet.

Formålet var at studere indflydelsen af familiære faktorer, genetiske faktorer samlet og specifikke genetiske faktorer på det fysiske funktionsniveau hos ældre. Resultaterne baseres på data fra mere end 10.000 deltagere i undersøgelser foretaget af Det Danske Tvillingregister og Center for Aldringsforskning.

Ekstreme længelevende er per definition sjældne og kan tænkes at være selekterede på grundlag af genetiske faktorer der fremmer en vellykket aldring. I så fald vil børn af længelevende forældre selv ældes med et højere funktionsniveau og bedre helbred end børn af forældre som døde tidligt. Studierne bekræftede at ældres muskelstyrke, kognitivt funktionsniveau og helbred er positivt associeret med forældrenes livslængde, om end effekten er lille.

Den generelle muskelstyrke kan hos ældre estimeres ved gribestyrken. Resultaterne fra studierne blandt 1.757 ældre tvillingepar viste, at 50% af variationen i gribestyrken kan forklares af genetiske forskelle. Denne fænotype benyttes derfor nu til at lede efter specifikke genetiske varianter af betydning for gribestyrken.

Blandt yngre betyder I/D polymorfien i ACE-genet muligvis noget for den fysiske funktion. Hvis dette også gælder ældre ville det være vigtigt for forståelsen af årsager til funktionsindskrænkning. Resultaterne fra studierne kunne imidlertid ikke bekræfte at ACE-genotype betyder noget for hverken funktionsniveauet, de spontane ændringer i den fysiske funktion eller effekten af træning hos ældre.

Forf.s adresse: Epidemiologi, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syd-

dansk Universitet, Sdr. Boulevard 23A, 5000 Odense C.

E-mail: hfrederiksen@health.sdu.dk

Forsvaret fandt sted den 12. marts, 2003.

Bedømmere: *Jaakko Kaprio, Finland, Jørn Olsen og cand.scient. Torben Kruse.*

Vejledere: *Kaare Christensen, David Gaist og cand.scient. Lis Puggaard.*