> **Akademiske afhandlinger**

*Cand.scient. Malene Bagger:*

## Øget træningsbelastnings indflydelse på en række variabler associeret til den overtrænede tilstand

Hypotesen i denne ph.d.-afhandling, som udgår fra Syddansk Universitet, var at moderat trænede løbere ville vise symptomer på at have flyttet sig fra det veltrænede stadium til det overreachede eller overtrænede stadium, når træningsbelastningen blev øget kraftigt i fire uger. Endvidere at efterfølgende reduceret træningsbelastning i tre uger ville flytte dem tilbage til det veltrænede stadium. Slutteligt at øget træningsvarighed versus træningsintensitet ville påvirke kroppen forskelligt. På grund af kompleksiteten af det overtrænede stadium blev der målt variable fra fire symptomkategorier (præstation/fysiologisk, biokemisk, immunologisk og psykologisk). Da træningsresponset varierer meget mellem individer, var det vigtigt at se på individuelle ændringer, hvilket nødvendiggjorde, at den biologiske variation blev kvantificeret i trænings steady state. Formålene var at: 1) estimere variationskoefficienter, relative bidrag til variation og kritiske ændringer for de målte variabler; 2) undersøge ændringer i de målte variabler efter en kraftig stigning i træningsvarighed eller -intensitet baseret på biologisk variation; 3) undersøge forskelle i respons mellem øget træningsvarighed og -intensitet. Resultaterne viste, at efter perioden med øget træningsmængde havde nogle personer flyttet sig fra det veltrænede stadium til det overreachede eller overtrænede stadium. Efter perioden med reduceret træningsmængde var ændringer mindre udtalte. Det var ikke muligt at udpege forskel i respons mellem øget træningsvarighed og -intensitet. Fysiologiske og psykologiske test var de mest sensitive redskaber i forhold til træningsinducerede ændringer, og fokusering på individuelle ændringer gav mere information end blot ved at se på gruppeændringer.

Forf.s arbejdsadresse: Institut for Idræt & Biomekanik, Campusvej 55, DK-5230 Odense M.
E-mail: mbagger@health.sdu.dk
Forsvaret fandt sted den 11. juni 2003.
Bedømmere: Professor *Jostein Hallen*, Norge; *Michael Kjær* og *Peter Bie*.
Vejleder: Lektor *Preben K. Pedersen*.

*Peter Vestergaard Rasmussen:*

## Neuropathic pain – clinical aspects

Ph.d.-afhandlingen, bestående af tre artikler og en sammenfatning, er baseret på forskningsresultater fra et klinisk studie udført under ansættelse ved Dansk Smerteforskningscenter, Neurologisk Afdeling, Århus Universitetshospital i perioden 1999 til 2002, i samarbejde med Neurologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.

Studiet var en klinisk prospektiv undersøgelse af 214 patienter med kroniske (mulige) neuropatiske smerter (NS), som ofte er svære både at diagnosticere og behandle, og hvis patofysiologi kun delvist er belyst. Formålene med studiet var at undersøge om smertesymptomer og ledsagende abnorme sensibilitetsfænomener var relateret til graden af begrundet mistanke om NS, at karakterisere plasmakoncentrations-effekt-sammenhængen for imipramin ved behandling af NS, samt at undersøge om effekten af evidensbaseret farmakologisk behandling af NS var relateret til graden af evidens for læsion i nervesystemet.

Studiet bestod af afprøvning af en ny klinisk klassificering, en registrering af smertesymptomer og sensibilitetsundersøgelser samt kvantitative sensoriske test efterfulgt af behandling med imipramin (vejledt af plasmakoncentrationer) og gabapentin.

Studiet viste, at ingen symptomer eller tegn synes at være specifikke for patienter med høj sandsynlighed for at have NS. Der påvistes en stor interindividuel variation i plasmakoncentrations-effekt-sammenhængen for imipramin, dog således, at hovedparten af patienterne opnåede den individuelt bedste analgetiske effekt ved relativt lave koncentrationer (< 400 nM). Der kunne ikke påvises nogen sammenhæng mellem graden af evidens for læsion af nervesystemet eller abnorme sensoriske fænomener og behandlingseffekten af imipramin og gabapentin.

Forf.s adresse: Birkhøjen 28, DK-8382 Hinnerup.
E-mail: pvr@akhphd.au.dk
Forsvaret fandt sted den 16. juni, 2003.
Bedømmere: *Kristian Stengaard-Pedersen, Per Hansson,* Stockholm, og *Henry McQuay,* England.
Vejledere: *Flemming Winther Bach, Troels Staehelin Jensen* og *Søren Hein Sindrup.*

*Lene Udby:*

## Cysteine-rich secretory protein 3 (CRISP-3) – a novel protein in human neutrophilic granulocytes

### Development of an ELISA, and investigation of the subcellular localization in neutrophils and the presence in biological fluids

Ph.d.-afhandlingen er baseret på undersøgelser foretaget på Granulocytlaboratoriet, Hæmatologisk Afdeling, H:S Rigshospitalet, i perioden 1999-2002. Der indgår tre studier, hvoraf to er publicerede.

Formålet med projektet var at undersøge et nyt protein

med navnet *cysteine-rich secretory protein 3* (CRISP-3), som oprindelig blev beskrevet i neutrofile granulocytter i 1996. Polyklonale antistoffer blev rejst mod en rekombinant, trunkeret form af CRISP-3 og en sensitiv, specifik og reproducerbar ELISA blev etableret. CRISP-3 blev vist at findes i en glykosyleret og en ikke-glykosyleret form i neutrofile granulocytter, plasma og eksokrine sekreter.

Den subcellulære lokalisation af CRISP-3 i neutrofile granulocytter blev undersøgt ved subcellulær fraktionering af hvilende og aktiverede neutrofile granulocytter på tre-lags Percoll gradienter, ved studier af mobiliseringen af granulaproteiner ved forskellige stimuli, samt ved dobbeltmærknings-immunguld-elektronmikroskopi. CRISP-3 fandtes at være et matriksprotein i både specifikke granula og gelatinase-granula.

I modsætning til andre neutrofile granulaproteiner var koncentrationen af CRISP-3 i plasma meget høj i forhold til mængden i cirkulerende neutrofile granulocytter. Dette blev undersøgt ved gelfiltrering og immunpræcipitering af plasmaproteiner. Det viste sig, at CRISP-3 danner komplekser med et andet plasmaprotein, som ved massespektrometri blev identificeret som α-1-B glycoprotein.

Tilstedeværelsen af CRISP-3 i neutrofile granulocytter og eksokrine sekreter samt ligheden med *pathogenesis-related proteins* i planter tyder på en rolle i den medfødte immunitet. Nylige publikationer indikerer også at CRISP-3 har betydning ved inflammatoriske og maligne sygdomme.

Forf.s adresse: Granulocytlaboratoriet afsnit 9322, Hæmatologisk Klinik, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.
E-mail: l.udby@rh.dk
Forsvaret fandt sted den 18. juni 2003.
Bedømmere: *Niels Ødum, Jan Palmblad,* Sverige og *Urban Gullberg,* Sverige.
Vejledere: *Lars Kjeldsen* og *Niels Borregaard.*

*Kiropraktor Lise Hestbæk:*

## Forløbet af lændesmerter og tidlig identifikation af høj-risikopopulationer

Ph.d.-afhandlingen er udført på Institut for Idræt og Biomekanik, Syddansk Universitet, Odense.

*Baggrund:* Der er evidens for, at rygproblemer starter tidligt i livet, og folk med lændeproblemer i ungdommen har en øget risiko for lændeproblemer senere i livet. Den hidtidige ætiologiske forskning på området har primært fokuseret på risiko-*faktorer* hos voksne frem for risiko-*grupper.* Dette projekt forsøger først at klarlægge det spontane forløb af lændeproblemer dernæst at karakterise en »skrøbelig« gruppe af unge med høj risiko for at udvikle lændeproblemer.

*Metoder:* 1. En gennemgang af litteraturen omhandlende det spontane forløb af lændeproblemer, samt analyse af data fra en prospektiv, populationsbaseret undersøgelse af 30- til 50-årige individer (Sundhedsprojekt Ebeltoft). Forløbet af lændeproblemer over et femårigt forløb blev undersøgt.
2. En gennemgang af litteraturen omhandlende forekomsten af andre sygdomme i forbindelse med rygproblemer. Derefter analyse af data fra en 12-22-årig kohorte (Det Danske Tvillingeregister og Det Medicinske Fødselsregister). Lændeproblemer blev analyseret i forhold til forekomsten af andre sygdomme, fødselsdata og heritabilitet.

*Resultater:* 1. Der er oftest tale om et recidiverende forløb, sjældent med total remission. 2. Alle undersøgte sygdomme, med undtagelse af diabetes, var positivt associerede med rygproblemer hos både voksne og teenagere. 3. Der er muligvis en svag forhøjet risiko for lændesmerter i ungdommen ved en høj fødselsvægt. 4. Udviklingen af lændeproblemer har en signifikant genetisk komponent, hvis indflydelse aftager fra 12 til 19 år.

*Terapeutiske perspektiver:* Hvis en gruppe med høj risiko for lændeproblemer kan identificeres før valg af erhverv, kan omfanget af sygefravær og førtidspensioner måske reduceres.

Forf.s adresse: Drammelsbækvej 54, DK-8300 Odder.
E-mail: hestbaek@vip.cybercity.dk
Forsvaret fandt sted den 19. juni 2003.
Bedømmere: *Fin Biering-Sørensen, Anders Green* og *Karsten Thomsen.*
Vejleder: *Claus Manniche.*
Afhandlingen kan rekvireres ved henvendelse til:
Rygcenter Fyn, Sygehus Fyn Ringe, DK-5750 Ringe, tlf: 63 62 18 61.

*Cand.scient. Tove Kirkegaard:*

## Immune-mediated tissue injury – the expression of metalloproteinases in inflammatory bowel disease and during bone resorption as well as the role of cytokines in cartilage degradation

Ph.d.-afhandlingen er udført som et samarbejde mellem Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling C, Amtssygehuset i Herlev, og Nordic Bioscience A/S, med det formål at undersøge funktionen af metalloproteinaser ved kronisk inflammatorisk tarmsygdom (KIT) og cytokiners rolle ved modellering af brusknedbrydende celler i relation til reumatoid arthritis (RA).

Aktiv Crohns sygdom, fistulerende Crohns sygdom og RA kan behandles med TNF-α-antistoffer. TACE (TNF-α converting enzyme) er ansvarlig for frigivelsen af TNF-α, og vi fandt både udtalt TACE-ekspression i immunceller og i epitelet fra normal human colon og fra colon hos patienter med KIT. Disse resultater understreger colonepitelets betydning for patogenesen ved KIT.

Matriks-metalloproteinaser (MMP'er) er vævsnedbrydende enzymer, der er involveret i vævsskade ved aktiv KIT,