

**Erkendelses**

**Lars D. Erikson**

Doctor juris honoris causa

Som motivering henviser Det retsvidenskabelige Fakultet til Lars D. Eriksons betydning for nordisk retsvidenskab, hvor han har bidraget til en stadig udvikling af retsvidenskabelig teori og metode. Specialiseret inden for retsfilosofi og retspsykologi.

# Akademiske grader og prisopgaver

**Niels M. Harboe**

Doctor medicinae honoris causa

Som motivering henviser Det lægevidenskabelige Fakultet til, at Niels M. Harboe i omfattende grad har fremskaffet medicinsk forskning gennem sin personlige forskningsindsats, ved stabilisering af et særligt kreativt forskningsmiljø og i de senere år ved gennemførelsen af vigtige opgavende indbuds og ved en omfattende indsats til videnskabelig forskning. Niels M. Harboe har ved sin praktiske indbudsret væsentligt til et dansk medicinsk professionsråd i dag og på høj international niveau. Specielle frembragte forskningsresultater Niels M. Harboes omfatter: studier af blødder hos ældre, basal forskning, applikativ forskning og laboratoriske undersøkelser.

**Anders Bjørkhaug**

Doctor medicinae honoris causa

Som motivering henviser Det lægevidenskabelige Fakultet til Anders Bjørkhaugs arbejde med centralnervensystemets styring af hormonsystemet. Ved hjælp af specielle særlige undersøgelser i stand til at ændre neurotransmitter og blev i stand til at kombinere strukturer og funktion i et meget vanskeligt tilgængeligt område. Siden begyndelsen af 1970'erne har Anders Bjørkhaug fulgt med i væsentlig lighed for neuroendokrin forskning fra hele verden. Op til lang række arbejder, som forskere har lært deres grundlæggende tekniker for centralnervensystemet af forskere, som har været fra neurologi til væsentlig endokrinologi påvirket Anders Bjørkhaug de store potentielle muligheder, der ligger i overførelse af hormonsystemet til systemet beskrevet i hjernen. Med stadig mere omfattende undersøgelser af retsvidenskab beskudiget voksen hjernen med specifikke farmakologiske centre.

**Georg Benoit**

Doctor philosophiae honoris causa

Som motivering henviser Det humanistiske Fakultet

til, at Georg B. Benoit med sit videnskabelige arbejde har betydeligt udvidet og styrket den nordiske retsvidenskab gennem sin personlige indsats og gennem sit akademiske arbejde som professor og som leder af det nordiske retsvidenskabelige forskningscenter. Benoit har gennemført en række vigtige og originale undersøgelser inden for retsfilosofi og retspsykologi, og har på denne grundlag af den særlige betydning af retsvidenskabelig forskning og metode. Benoit har gennemført en række vigtige og originale undersøgelser inden for retsfilosofi og retspsykologi, og har på denne grundlag af den særlige betydning af retsvidenskabelig forskning og metode.

**Knut Peder**

Doctor scientiarum honoris causa

Som motivering henviser Det naturvidenskabelige Fakultet til Knut Peders videnskabelige arbejder inden for de fleste af den moderne fysikens vigtigste områder. Geometriske metoder, specialiseret inden for relativitetsteori og elektromagnetisk feltteori, og inden for fysikens grundlæggende principper. Knut Peder har desuden været et væsentligt ledende af udviklingen af betragningsvinkler inden for relativitetsteori. I alle disse videnskabelige områder har Knut Peder gennemført en lang række publikationer, som har været af stor betydning for videnskaben. Knut Peder har været af stor betydning ved Københavns Universitet som skoleleder i fysik og som leder af fysikens grundlæggende og avancerede Observatorium.

**Steven L. Kleiman**

Doctor scientiarum honoris causa

Som motivering henviser Det naturvidenskabelige Fakultet til Steven L. Kleimans videnskabelige arbejder inden for algebraisk geometri og inden for kvantemekanik. Geometri, hvor han arbejder med kvantemekanik og anvendelse af kvantemekanik til fysik. Steven L. Kleiman har været en vigtig del af kvantemekanikens udvikling for flere årtier og har i 1988 været medarrangør af kvantemekanik og kvantemekanikens udvikling af kvantemekanik og kvantemekanikens udvikling af kvantemekanik.

**George Benoit**

Doctor scientiarum honoris causa

Som motivering henviser Det naturvidenskabelige Fakultet, som leder af George Benoit forskning i kvantemekanik og kvantemekanikens udvikling af kvantemekanik.

**Æresdoktorer***Lars D. Eriksson*

Doctor juris honoris causa.

Som motivering henviser Det samfundsvidenskabelige Fakultet til Lars D. Erikssons betydning for nordisk retsfilosofi, hvor han har bidraget til en stadig udvikling af retsvidenskabens teori og metode. Specielt fremhæves Lars D. Erikssons bidrag til udvikling af en marxistisk orienteret retsteori.

*Niels M. Harboe*

Doctor medicinae honoris causa.

Som motivering henviser Det lægevidenskabelige Fakultet til, at Niels M. Harboe i enestående grad har præget dansk medicinsk forskning gennem sin personlige forskningsindsats, ved skabelsen af et usædvanligt kreativt forskningsmiljø og i de seneste år ved gennem en engageret op søgende indsats at yde en omfattende støtte til medicinsk forskning. Niels M. Harboe har ved sin indsats bidraget væsentligt til, at dansk medicinsk proteinkemi i dag er på højt internationalt niveau. Specielt fremhæver fakultetet Niels M. Harboes store evner til at bygge bro mellem basal forskning, appliceret forskning og industrirelevant forskning.

*Anders Björklund*

Doctor medicinae honoris causa.

Som motivering henviser Det lægevidenskabelige Fakultet til Anders Björklunds arbejde med centralnervesystemets styring af hormonsystemerne. Ved hjælp af specifikke nervegifte blev han i stand til at ændre nervenetværk og blev herved i stand til at kombinere struktur og funktion i et meget vanskeligt tilgængeligt område. Siden begyndelsen af 1970'erne har Anders Björklunds laboratorium været hjemsted for neuroscience-forskere fra hele verden. Også en lang række københavnske forskere har lært deres grundlæggende teknikker her. Gennem transplantation af fosterhjernehalvdele fra rottefostre til voksne rottehjerner påviste Anders Björklund de store potentielle muligheder, der ligger i overførsel af fosterhjerneceller til voksen beskadiget hjerne. Med stadig mere forfinede metoder er det lykkedes Anders Björklund og hans medarbejdere at restituere beskadiget voksen hjerne med specifikke fosterhjerne centre.

*Victor E. Frankl*

Doctor philosophiae honoris causa.

Som motivering henviser Det humanistiske Fakultet

til, at Victor E. Frankl med sit forfatterskab har udøvet en betydelig indflydelse i den vestlige verden, hvor han har gjort sig gældende som talsmand for en eksistentialistisk opfattelse af mennesket. Gennem personlige erfaringer modnedes Victor E. Frankls filosofi og dannede baggrund for hans udvikling af den særlige psykoterapeutiske metode som benævnes logoterapi. I en verden, der rummer utallige overgreb på menneskerettighederne, og som skaber ensomhed og fremmedgørelse i så udtalt grad, har Victor E. Frankl formidlet troen på menneskets mulighed for at sejre over umenneskeligheden, ligesom han har formidlet en overbevisende enkelthed i en verden, hvis kompleksitet truer mennesket.

*Knud Poder*

Doctor scientiarum honoris causa.

Som motivering henviser Det naturvidenskabelige Fakultet til Knud Poders videnskabelige arbejder inden for de fleste af den moderne geodæsis nøgleområder: Geodætiske målemetoder, specielt astronomisk stedsbestemmelse og elektromagnetisk afstandsmåling, udjævning af geodætisk net og geodætisk datalogi. Knud Poder har desuden ydet et væsentligt bidrag til udviklingen af beregningsmetoder inden for astrometri. I alle disse videnskabelige områder har Knud Poder gennem en lang række publikationer dokumenteret sin forsknings høje kvalitet. Knud Poder har ydet en stor indsats ved Københavns Universitet som ekstern lektor i geodæsi og gennem sit samarbejde med Astro-nomisk Observatorium.

*Steven L. Kleiman*

Doctor scientiarum honoris causa.

Som motivering henviser Det naturvidenskabelige Fakultet til Steven L. Kleimans videnskabelige arbejder inden for algebraisk geometri og inden for enumerativ geometri, hvor han i dag står som den vigtigste eksponent for anvendelser af snitteorien herpå. Steven L. Kleiman har været en inspirerende samarbejdspartner for flere matematikere i Danmark og har i 1989 været medarrangør til et symposium på Københavns Universitet i anledning af H. G. Zeuthens 150-årsdag, hvor han har stået for den videnskabelige afvikling af mødet.

*George Benneh*

Doctor scientiarum honoris causa.

Som motivering henviser Det naturvidenskabelige Fakultet resultaterne af George Bennehs forskning i landbrugssystemer i Ghana, der har dannet grundlag

for andre forskeres arbejde. George Benneh har bidraget til fornyelse og nyprioritering i forskningen, og hans arbejde har yderligere været af stor betydning for Ghanas nationale landbrugsplanlægning. Som gæsteforelæser på Geografisk Institut på Københavns Universitet og som deltager i diverse konferencer har George Benneh haft afgørende indflydelse på undervisning og forskning inden for tropisk landbrug og udviklingslande på instituttet.

## Undervisningspris

### *Graham Caie*

Københavns Universitets pris for god undervisning blev i 1989 tildelt den 44-årige lektor, Ph.D. Graham Caie, der er tilknyttet Center for europæiske Middelalderstudier ved Det humanistiske Fakultet. Han er skotsk af fødsel, men har boet i Danmark siden 1972. Rektor begrundede priskomiteens valg ved bl.a. at fremhæve, at Graham Caie er læreren, som med humor og engagement videregiver sin begejstring for middelalderstudier, der med Graham Caies egne ord »i virkeligheden drejer sig om menneskets vilkår til alle tider og alle vegne«. Som en af initiativtagerne til dramagruppen The Unicorns har Graham Caie gjort det muligt for studerende også fra andre fag at få konkret viden om middelalderen. I tillæg har Graham Caie været en af hovedkræfterne bag modtagelsen af udvekslingsstuderende fra udenlandske universiteter og vejledning af danske studerende, der skal studere i udlandet.

## Ph.D.grader

Der blev i 1989 tildelt 91 Ph.D.grader:

Det teologiske Fakultet . . . . .	1
Det samfundsvidenskabelige Fakultet . . . . .	19
Det lægevidenskabelige Fakultet . . . . .	8
Det humanistiske Fakultet . . . . .	14
Det naturvidenskabelige Fakultet . . . . .	48

Oplysninger om forfatternes navne og afhandlingernes titler findes i forbindelse med det pågældende fakultets beretning.

## Ph.D.studerende

Der var pr. 1. oktober 1989 registreret i alt 487 Ph.D.studerende:

Det teologiske Fakultet . . . . .	9
Det samfundsvidenskabelige Fakultet . . . . .	11
Det lægevidenskabelige Fakultet . . . . .	64

Det humanistiske Fakultet . . . . .	115
Det naturvidenskabelige Fakultet . . . . .	243
Heraf er 144 kvinder.	

## Prisopgaver indleveret

Der blev i 1989 indleveret 22 besvarelser af universitetets prisspørgsmål for 1988. Af disse belønnedes 14 med universitetets guldmedalje og 5 med universitetets sølvmedalje.

Vedrørende de belønnede besvarelser findes oplysningerne om forfatterens navn, besvarelsens titel og den opnåede belønning umiddelbart efter indledningen til det pågældende fakultets beretning.

## Prisspørgsmål udskrevet i 1989

### Det teologiske Fakultet

*Teologi A:* En kritisk efterprøvelse af Martin Noths tese om det deuteronomistiske historieværk, i lyset af den nyere forskning.

*Teologi B:* Templets rolle i Lukasevangeliet og Apostlenes Gerninger.

*Teologi C:* En undersøgelse af den danske prædiken i de første 50 år efter reformationens indførelse.

*Teologi D:* Hovedlinier i O. Thune Jacobsens forfatter-skab.

*Teologi E:* Metaforens funktion i narrativ teologi.

*Teologi F:* Pavedømmet som fundamentalteologisk og økumenisk problem.

*Teologi G:* Den sene Wittgensteins teologiske betydning.

*Teologi H:* Kierkegaard og katolicismen.

*Teologi I:* Teologiske og pædagogiske principper for præsteuddannelsen.

*Teologi J:* Kønrefleksionens betydning for fortolkningen af bibelske tekster.

## Det samfundsvidenskabelige Fakultet

*Retsvidenskab A:* Statsbegreb og statsteori – og deres betydning for retlig regulering. En analyse af statsbegrebet efter 1500 på retshistorisk, retsfilosofisk og rets-sociologisk grundlag. Undersøgelsen afgrænses til en

kortere periode og koncentrerer sig om et bestemt reguleringsområde.

*Retsvidenskab B: Franchising.*

*Retsvidenskab C:* Der ønskes en redegørelse for anvendelsen af retsfor skrifter med tilbagevirkende kraft i dansk ret og en retspolitisk vurdering af den foreliggende praksis, hvorunder udenlandsk regulering kan inddrages.

*Retsvidenskab D:* Værnetingsaftalers gyldighed og retsvirkning i henhold til EF-domskonventionen og dansk ret i øvrigt.

*Statsvidenskab A:* Belys ved egne analyser af samfundsvidenskabelige data en problemstilling vedrørende flere statistiske variable. Giv en indgående diskussion af hvorvidt standardforudsætningerne for de anvendte metoder kan anses for at være tilnærmet opfyldt og diskuter konsekvenserne af, at forudsætningerne kun delvis eller slet ikke er opfyldt. Giv forslag til alternative modeller og metoder, der i højere grad er robuste over for afvigelser fra den opstillede model.

*Statsvidenskab B:* En kritisk redegørelse for modelgrundlaget for forsørgerbyrdebegrebet med udgangspunkt i anvendelser i nyere dansk samfundslitteratur.

*Statsvidenskab C:* Lønindexering med mikro- og makrovariable.

*Statsvidenskab D:* Der ønskes en gennemgang af, i hvilken udstrækning kulturlivet i Danmark kan beskrives med traditionelle industriøkonomiske modeller. Fremstillingen ønskes suppleret af en empirisk beskrivelse af et eller flere af delmarkederne for kultur.

*Statsvidenskab E:* Tilpasning af dansk pengepolitik og i danske finansielle institutioner som følge af etableringen af et europæisk indre marked for finansielle tjenesteydelser og en europæisk monetær union.

*Statsvidenskab F:* Den intertemporale synsvinkel på konjunkturbevægelser i en åben økonomi.

*Statsvidenskab G:* Ufuldkommen konkurrence og intertemporal optimering.

*Samfundsfag og forvaltning 1:* De danske interesseorganisationers tilpasning til EF-systemet.

*Samfundsfag og forvaltning 2:* Aspekter af danske forvaltningsinstitutioner og forvaltningstraditioner i et historisk perspektiv, evt. sammenlignet med et andet land.

*Samfundsfag og forvaltning 3:* En organisationsteoretisk

analyse af udviklingen enten i EF eller i FN i 1980'erne.

*Sociologi:* Der ønskes en fremstilling af forholdet mellem organisation – i videste forstand – og frihed, forstået på den måde at organisationen muliggør aktørernes projekter, men sætter på den anden side rammer for deres aktiviteter. Besvarelsen kan være logisk-analytisk og/eller empirisk, eksempelvis gennem udvikling af en teoretisk model, ved en teoriehistorisk sammenfatning af relevante bidrag til denne problematik eller ved analyse af en case study (evt. ved kombination af disse tilgange) og kan evt. lægge vægt på en teoretisk bearbejdelse af frihedsbegrebet.

*Antropologi:* Der ønskes en diskussion af de kulturelle aspekter af sundhedsproblemer, med udgangspunkt i en antropologisk analyse af sygdomsopfattelser og behandlingspraksis.

*Kultursociologi:* Køn og Autonomi i efterkrigstidens Danmark.

### Det lægevidenskabelige Fakultet

*Medicin A:* Tarmfunktion. Der ønskes en redegørelse for betydningen af tarmens intrinsiske nerver for tarmens funktion baseret på litteraturstudier og eventuelt egne undersøgelser.

*Medicin B:* Patofysiologiske mekanismer ved colon irritabile. Der ønskes en redegørelse baseret på litteraturstudier og eventuelt egne undersøgelser.

*Medicin C:* Interferonsystemet. Der ønskes en redegørelse for interferonsystemets funktion og regulation hos raske og hos en udvalgt patientgruppe på basis af litteraturstudier og eventuelt egne undersøgelser.

*Medicin D:* Trombolysebehandling af akut myokardieinfarkt. Der ønskes en redegørelse for en eller flere non-invasive metoder til vurdering af trombolysebehandlingens muligheder for reperfusion baseret på litteraturstudier og eventuelt egne eksperimentelle eller kliniske undersøgelser.

*Medicin E:* Ligamenter, fascier og aponeuroser. For et større funktionelt afsnit som ryggen eller en ekstremitet ønskes en redegørelse for ligamenters, fasciers og aponeuroser biomekaniske funktion. Yderligere ønskes redegjort for de nævnte strukturers sensoriske innervation og dennes mulige betydning for mekanoreception baseret på litteraturstudier og eventuelt egne undersøgelser.

*Medicin F:* Ventilator for shunting af cerebrospinalvæ-

skan. Der ønskes en redegørelse for de forskellige principper for ventiler og for CSF-shunting, samt en klinisk vurdering af forskellige shuntsystemers levelængde og komplikationsfrekvens. Indfyldelse af grundsygdom og operative omstændigheder (operatør, tidspunkt, varighed m.v.) kan eventuelt medinddrages.

*Medicin G:* Årsager til demens af Alzheimer type. Der ønskes en redegørelse over vor nuværende viden om de biologiske ændringer ved demens af Alzheimer type, samt en diskussion af hypoteser for sygdommens opståen og mulighed for rationel terapi, baseret på litteraturstudier og eventuelt egne undersøgelser.

*Medicin H:* Måling af helbredsforhold ved interviewmetoder. Der ønskes en redegørelse for validitets- og reliabilitetsproblemer ved selvrapportering om helbredsforhold, baseret på litteraturstudier og eventuelt egne undersøgelser.

*Medicin I:* Iatrogene komplikationer. Der ønskes en redegørelse for udvalgte typer af iatrogene komplikationer (skader eller komplikationer opstået i forbindelse med præventive, diagnostiske eller terapeutiske procedurer ved sygdom eller sygdomslignende tilstande) især med henblik på forekomst, følger og erstatningsaspekter. Besvarelsen ønskes baseret på litteraturstudier og eventuelt egne undersøgelser.

## Det humanistiske Fakultet

*Nordisk filologi A:* Dramatisk samtale. En kritisk redegørelse for udvalgte teorier for samtaleanalyse (teater-, litteraturteori, lingvistisk teori) samt – på grundlag heraf – en analyse af et eller flere værker eller udsnit af værker – fra nordisk litteratur.

*Nordisk filologi B:* Der ønskes en diskussion af og kritisk stillingtagen til relationen mellem sprog og billede, mellem oplevelse og analyse i Roland Barthes »Det lyse kammer: Bemærkninger om fotografiet« Kbh. 1983 (1980). Besvarelsen skal være såvel teoretisk som analytisk, og kan omfatte andre visuelle medier end det Barthes inddrager.

*Nordisk filologi C:* Der ønskes en vurderende karakteristik af nordisk, herunder specielt dansk, dialektgeografisk forsknings hidtidige resultater og fremtidige muligheder.

*Engelsk A:* Ækivalens-problematikkens betydning for oversættelse af engelsksproget litteratur, belyst ved eksempler fra et eller flere forfatterskaber.

*Engelsk B:* Der ønskes en ræsonneret behandling af tekstningens teori og praksis.

*Germansk filologi 1:* Der ønskes en belysning af tematik og struktur i Max Frisch's roman »Stiller«.

*Germansk filologi 2:* Der ønskes en kritisk redegørelse for den nyere forskningsdiskussion vedrørende germanistik som »Landeskunde«.

*Germansk filologi 3:* Der ønskes et eller flere eksempler på, hvilket bidrag kasusroller kan yde inden for et sprogs syntaksbeskrivelse.

Eksemplificeringen skal være inden for tysk og/eller nederlandsk.

*Romansk filologi 1:* Sproglig opgave: Der ønskes en diskussion af og stillingtagen til begrebet »sprogligt input«, specielt med henblik på dets betydning for udformningen af undervisningsmateriale.

Eksempelmaterialet bør hovedsagelig hentes fra et eller flere af de romanske sprog.

*Romansk filologi 2:* Litterær opgave: Det postmoderne belyst i et eller flere forfatterskaber (kulturkritik eller fiktion) fra de romanske sprogområder.

*Romansk filologi 3:* Opgave i historie og samfundsforhold: Arven fra den franske revolution som den har manifesteret sig politisk og/eller sociokulturelt i et eller flere romanske lande.

*Slavisk:* Den russiske nationalbevidsthed under Gorbatsjov. Der ønskes en analyse af den russiske nationale identitets forskellige fremtrædelsesformer samt af disses mulige indflydelse på den politiske udvikling i Sovjetunionen. Endvidere ønskes der en vurdering af den kulturhistoriske traditions betydning for den aktuelle nationalbevægelse.

*Klassisk filologi 1:* Plutarch som essayist.

*Klassisk filologi 2:* Romersk kultur i den augustæiske periode set i relation til hellenistisk kultur.

*Historie A:* Alexander den Store i antik historisk tradition.

*Historie B:* En karakteristik af Edvard Holm som forsker og historieskriver.

*Økonomisk historie:* En undersøgelse af sider af den danske maskinindustri teknologiske udvikling.

*Samtidshistorie:* Eisenhowers præsidentperiode.

*Forhistorisk arkæologi:* En experimentalarkæologisk undersøgelse og dens kulturhistoriske betydning.

*Klassisk arkæologi:* Kertch vaser.

*Kunsthistorie A:* En diskussion af Manierismen som periode og stilbegreb – herunder en vurdering af Vasaris betydning – i den nyere kunsthistoriske forskning.

*Kunsthistorie B:* En undersøgelse af indflydelsen fra japansk kunst på dansk kunst (arkitektur, havekunst, billedkunst og kunsthåndværk) og kunstteori fra 1880'erne frem til i dag, dog således at enkelte kunstarter eller enkelte perioder udvælges.

*Kunsthistorie C:* Bo & Wohlerts museumsbyggeri. Udførte arbejder og projekter. Arkitektur – funktion – museumskultur.

*Musikvidenskab:* Musikhistorisk udgivelsespraksis i Danmark. På baggrund af en redegørelse for international musikvidenskabelig udgivelsespraksis ønskes en gennemgang af danske videnskabelige udgivelser af ældre musik.

*Retorik:* En undersøgelse af gymnasiets formidling af skønlitteratur med særligt henblik på brugen af oplæsning.

*Teatervidenskab 1:* Det groteske som nutidig dramatisk udtryksform. Nogle tekster og deres realisation på teater, film og/eller TV.

*Teatervidenskab 2:* Sceneinstruktøren Peter Langdal. Beskrivelse og analyse af hans sceniske virkemidler, herunder tekstbearbejdelser, personinstruktion og samarbejde med scenograf, indsat i en større sammenhæng, eventuelt den der er fremstillet i Peter Brooks *The Empty Space*.

*Teatervidenskab 3:* En redegørelse for højdepunkter i repertoireet på teatret Casino i Amaliegade (1848-1938). Undersøgelsen forudsætter en statistisk analyse af repertoireet og kræver inddragelse af såvel økonomiske som sociale og kulturelle aspekter.

*Filmvidenskab A:* Der ønskes en redegørelse for oplevelsens tid som dramaturgisk faktor.

*Filmvidenskab B:* Der ønskes en empirisk undersøgelse af programpolitik og seeradfærd i Danmark med konkurrence mellem TV-kanaler.

*Psykologi 1:* Der ønskes en redegørelse for begrebers kognitive status, med hovedvægten lagt på en komparativ analyse af de teorier, som er udviklet inden for det tværvideenskabelige område, der kaldes kognitionsforskning. Der kan eventuelt tages udgangspunkt i selvstændig empirisk undersøgelse.

*Psykologi 2:* Med udgangspunkt i et selvvalgt emne indenfor den eksisterende samfundsvold ønskes en

grundlæggende diskussion af nogle centrale socialpsykologiske teorier om vold og aggression med henblik på en analyse af deres forklaringsværdi af det valgte genstandsfelt. Desuden ønskes udarbejdet en begrundet handlingsplan til reducere volden og aggressionen inden for det selvvalgte område.

*Nærorientalske oldtidskulturer:* Naturlige metalforekomster og metallurgi i et udvalgt område i den nære Orient. Der ønskes en kritisk redegørelse for den aktuelle viden.

*Filosofi 1:* Der ønskes en redegørelse for og kritik af de seneste års diskussion af funktionalisme inden for bevidsthedsfilosofien.

*Filosofi 2:* Giv en kritisk redegørelse for den nyere diskussion om menneskerettighederne.

*Østasiatisk:* Uddannelsesproblemer i en brydningstid i et øst- eller sydøstasiatisk land.

*Religionshistorie 1: Religionssociologi:* En religionssociologisk analyse af en religiøs minoritet.

*Religionshistorie 2: Indianske sprog og kulturer:* Der ønskes en sproghistorisk undersøgelse af slægtskabsforholdene mellem mixe-zoque sprogene i Mexico.

*Kvindeforskning:* Krop, køn og kreativitet.

## Det naturvidenskabelige Fakultet

*Datalogi A:* Der ønskes en teoretisk og eksperimentel undersøgelse af metoder til implementering af databaserede beslutningsstøttesystemer ('ekspertsystemer') for anvendelsesområder, for hvilke man dels kender visse kausale sammenhænge, dels besidder information i form af statistiske data.

*Datalogi B:* Der ønskes en teoretisk og eksperimentel undersøgelse af numeriske metoder til løsning af sædvanlige differentiaalligninger på paralleldatamat, herunder løsning af de algebraiske systemer som fremkommer ved diskretisering med implícite metoder.

*Datalogi C:* Både inden for humaniora og en række eksakte videnskaber – herunder datalogi, biologi og fysik – har forskere i de senere år beskæftiget sig med neurale netværk som referenceramme ved modelbygning.

Foruden en generel indføring i emnekredsen ønskes en kritisk vurdering af sådanne netværks potentiel ved løsning af specifikke datalogiske problemer efter forfatterens valg.

*Forsikringsmatematik:* Der ønskes en generel matema-

tisk statistisk beskrivelse af processen af skadeindtræffelser, anmeldelser og udbetalinger i forsikring, med henblik på afsætning af erstatningsreserver.

*Matematik A:* Der ønskes en redegørelse for én eller flere moderne metoder til løsning af Navier-Stokes' differentiaalligninger på områder med rand, gerne suppleret med egne bidrag.

*Matematik B:* Der ønskes en redegørelse for informationsteoretiske metoder såvel i klassisk som i ikke-kommutativ sandsynlighedsregning.

*Matematisk statistik:* I de sidste 10 år er matematisk statistiske metoder blevet anvendt i rekonstruktion af billeder fra Positron Emission Tomografi. Der ønskes en oversigt over de statistiske problemer og løsninger i dette område, eventuelt suppleret med egne bidrag.

*Kemi:* Der ønskes en redegørelse for og diskussion af teoretiske eller eksperimentelle metoder til bestemmelse af dynamikken i ultrahurtige (subpico sekund) fotodissociations processer.

*Geologi 1:* Der ønskes en petrogenetisk/geologisk/moddellering af en magnatisk og/eller metamorf bjergartskompleks/provins.

*Geologi 1:* Mineralogisk-krystalkemisk undersøgelse af en malmforekomst.

*Zoofysiologi:* En eksperimentel undersøgelse af væksthormoners virkning på padder.

*Molekylær fysiologi/biologisk kemi:* På baggrund af en kritisk gennemgang af den eksisterende litteratur om cellulære funktioner af myo-inositol forbindelser ønskes en eksperimentel undersøgelse af en eller flere funktioner. Arbejdet bør desuden omfatte metodikker til bestemmelse af myo-inositol forbindelser.

*Geografi 1:* Der ønskes en redegørelse for sedimenttransportmæssige og fluvialmorfologiske forhold, der har betydning for vandløbsrestaurering. Besvarelsen kan baseres på litteraturstudier og/eller egne observationer.

*Geografi 2:* Der ønskes en undersøgelse af forhold, der betinger forekomst af overfladisk afstrømning og deraf følgende erosion.

Besvarelsen kan baseres på litteraturstudier og/eller egne observationer.

*Geografi 3:* På grundlag af eksisterende materiale og detaljerede feltstudier ønskes en kortlægning og bonitering af et landskabskompleks. Kortlægningen af

geøkologiske faktorer skal relateres til landskabets husholdningsregnskab.

*Botanik:* Symbiose i planteriget. Med eksempler fra én eller flere plantegrupper ønskes en diskussion af symbiose som strategi for overlevelse og øget konkurrenceevne.

## Doktorer

I 1989 har der fundet 68 ordinære doktorpromoveringer sted. Der blev tildelt 4 juridiske, 2 statsvidenskabelige, 51 lægevidenskabelige, 4 filosofiske og 7 naturvidenskabelige doktorgrader.

## Doctores juris

*Adjunkt Mads Bryde Andersen*

forsvarede den 24. februar 1989 sin afhandling:

»Edb og Ansvar – Studier i edb-erstatningsrettens beskrivelsesproblematik« for den juridiske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, dr. Mogens Kockvedgaard og professor, dr. Jon Bing, Oslo. Af tilhørerne opponerede lektor, lic.jur. Peter Blume og professor, dr. Henrik Zahle.

Graden blev konferet den 7. marts 1989.

*Selvbiografi:* Mads Bryde Andersen. Født den 25. september 1958 i København. Student juni 1976 fra Statsgymnasiet Schneekloths Skole. Juridisk kandidatexamen fra Københavns Universitet, januar 1981. Advokatfuldmægtig, senere advokat hos højesteretssagfører Jon Palle Buhl, København. Nu: Lektor ved Retsvidenskabeligt Institut A.

Det forskningsprojekt, der resulterede i doktorafhandlingen, modtog en betydelig støtte fra Statens samfundsvidenskabelige Forskningsråd; dels i form af løn det første 1½ år, dels som tilskud til studierejser. Herudover støtte fra Krista og Viggo Petersens Fond, Tuborgfondet, Thomas B. Thriges Fond og Axel H's Rejselegat.

Artiklerne »Kopiering af standardprogrammel« (Ugeskrift for Retsvæsen 1986), »Edb-leverandørens ansvar for ophavsligt begrundede retsmangler« (Ugeskrift for Retsvæsen 1987) samt bogen »Edb-ret for brugere«, som jeg har redigeret og forfattet en del af.

Disputatsen behandler det problem, der består i at anvende erstatningsrettens almindelige regler i og udenfor kontraktsforhold på edb-området. På det erstatningsretlige område består der et alment problem, fordi de grundlæggende retsregler (culpapreglen m.fl.) præges af stor generalitet. Problemet skærpes på edb-området, fordi der her hersker en betydelig terminologisk usikkerhed, og fordi de relevante fænomener m.v.

hastigt skifter karakter på grund af teknologiens udvikling. På det edb-erstatningsretlige område er der derfor en dobbelt vanskelighed, der dels angår de relevante – generelt formulerede – regelsæt, dels de – komplicerede – faktiske fænomener, som dette regelsæt her finder anvendelse på. Disputatsen præsenterer dette problem og anviser tillige en række metodiske indfaldsvinkler til at løse det. Der er anlagt en meta-teoretisk – »analytisk« – metode, der bl.a. præsenterer dansk rets almindelige erstatningsregel (culpaparglen) på en ny måde, hvor dens egenskab af social ansvarsregel sættes i focus. Ved hjælp af system- og kommunikationsteorier vises det tillige, hvorledes ansvarsbedømmelsen bør anlægges i edb-forhold, hvor der er mange involverede aktører. Afhandlingen sætter disse konklusioner i forhold til nogle praktiske ansvarstilfælde i og udenfor kontraktforhold.

#### Lektor Peter Blume

forsvarede den 2. juni 1989 sin afhandling:

»Fra tale til data. Studier i det juridiske informationssystem« for den juridiske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, dr. Henrik Zahle og professor, dr. Jon Bing, Oslo. Af tilhørerne opponerede professor Mogens Koktvedgaard.

Graden blev konfereret den 27. juni 1989.

*Selvbiografi:* Peter Erik Blume. Født den 11. juli 1960 på Frederiksberg. Student den 10. juni 1969 fra Metropolitanaskolen. Juridisk embedseksamen, februar 1974, Københavns Universitet. Kandidat- og seniorstipendiat, Københavns Universitet, Retsvidenskabeligt Institut 1975-1981. Nu: Lektor, Retsvidenskabeligt Institut B.

Publ.: Appel – Den nationalretlige baggrund for retsplejeloven (licentiatafhandling 1980); Retsinformationssamfundet (1986); Personregistrering (1987).

Disputatsafhandlingen tager sigte på under et historisk perspektiv at analysere formidling af love og bekendtgørelser til både professionelle og ikke-professionelle adressater. Afhandlingen er således en fortsættelse af mine almindelige studier inden for retsinformatikken. Den er baseret på den hovedtese, at de informatoriske problemer i tilknytning til dels udformningen af retsforskrifter dels indretningen af informationssystemet dels adressaternes tilegnelsesforudsætninger må ansues uafhængigt af den anvendte teknologi. Fremstillingen spænder dermed fra det klassiske Grækenland til den kunstige intelligens. En væsentlig del angår kundgørelse efter grundlovens § 22, hvor det bl.a. konkluderes, at denne bestemmelse omfatter både love og bekendtgørelser. Udover dansk ret er inddraget norsk, svensk og engelsk ret. En væsentlig almen konklusion er, at almen jura bør indgå som et fag i folkeskolen, idet dette vil være et adækvat middel til at formindske den udbredte retsvidenhed.

Herudover foreslås, at moderne database- og teledatateknologi i videre udstrækning benyttes til formidling af retsforskrifter.

#### Lektor Joseph Lookofsky

forsvarede den 8. sept. 1989 sin afhandling:

»Consequential Damages in Comparative Context. From Breach of Promise to Monetary Remedy in the American, Scandinavian and International Law of Contracts and Sales« for den juridiske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, dr. Bernhard Gomard og professor, dr. E. Allan Farnworth, Columbia University, New York. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 3. oktober 1989.

*Selvbiografi:* Joseph Michael Lookofsky. Født den 26. maj 1945 i New York. Student juni 1963 fra Polytechnic Preparatory C.D.S. (New York). Leligh University B.A. 1967. New York University I.D. 1971. Københavns Universitet cand.jur. 1981. Firma-advokat v/ United Artists Corporation (New York). Nu: Lektor, Retsvidenskabeligt Institut, K.U. Fast bopæl i Danmark siden 1973. Dansk gift. 3 børn (4, 7 og 10 år).

Axel H's Rejselegat. Statens samfundsvidenskabelige Forskningsråd.

Publ.: »Fault and No-Fault in Danish, American and International Sales Law. The Reception of the 1980 United Nations Sales Convention«, Vol. 27 Scandinavian Studies in Law, 1983. »Mere om International Voldgift«, Ugeskrift for Retsvæsen, 1983 B. »Godsværnet og Due Process of Law« Ugeskrift for Retsvæsen, 1985 B. »Property-Based Jurisdiction and Due Process of Law«, Nordic Journal of International Law, 1985. »McDonnell Douglas Corporation v. Kingdom of Denmark: Indsigelser imod voldgift«, Ugeskrift for Retsvæsen, 1985 B. »Pre-Trial Discovery, den Internationale Proces, og Société Nationale, Ugeskrift for Retsvæsenet, 1987 B. »International Købelov«, Juristen marts 1989. »Remedies for Breach Under the CISG«, selvstændigt kapitel i Commercial Damages 1989.

Emnet for disputatsafhandlingen er en retssammenlignende undersøgelse af de amerikanske, skandinaviske og internationale retsregler, der regulerer erstatning for kommercielle følgerskader (konsekvensstab, føljdørlust): »Indirekte« tab som følge af kontraktbrud (misligholdelse). Afhandlingen omfatter såvel reglerne om kontrakterstatningens grundlag som de klassiske kontrakt- og køberetlige grundsætninger om erstatningens omfang, herunder retsreglerne om adækvans, tabsbegrænsningspligt mv. Afhandlingen opstiller imidlertid den tese, at emnet burde ses i en større sammenhæng, omfattende bl.a. de principper, der bestemmer indholdet af den kontraktretsrlige ydelse (løftet). Undersøgelsen er opbygget omkring en



række kortfattet paradigma (case-paradigms): konkrete sagsforløb, der skal præcisere de for analysen relevante problemstillinger. Disse paradigma, der ganske vist afspejler virkelige sager afgjort af skandinaviske og amerikanske domstole, anvendes som et retsneutral udgangspunkt for den sammenlignende undersøgelse, hvis formål bl.a. er, at beskrive den virkelighed, der ligger bag de forskellige retssystemers ofte meget komplekse begrebsverden. Analysen har et positivt og et normativt sigte. Den beskriver, sammenligner og vurderer de skandinaviske og amerikanske retstilstande, dels for at disse avancerede systemer kan lære om og fra hinanden, dels for at denne sammenligning af nationale retsregler kan danne et grundlag for fortolkning af den nye United Nations convention on Contracts for the International Sale of Goods (CISG).

#### *Advokat Per Håkon Schmidt*

forsvarede den 16. juni 1989 sin afhandling:

»Teknologi og Immateriel ret, Et studie i patent- og ophavsretten særligt med henblik på retsbeskyttelsen af edb-programmer og micro-chips« for den juridiske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, dr. Mogens Køktvedgaard og professor, dr. Ulf Bernitz, Stockholm. Af tilhørerne opponerede lektor, dr. Peter Brock Nannestad, Aarhus.

Graden blev konfereret den 27. juni 1989.

### **Doctores politicae**

#### *Cand.mag. Hans Mouritzen*

forsvarede den 2. dec. 1989 sin afhandling:

»Finlandization: Towards a General Theory of Adaptive Politics« for den statsvidenskabelige doktorgrad.

Officielle opponenter var professor Nikolaj Petersen og professor Gunnar Sjøblom. Af tilhørerne opponerede professor Håkan Wiberg, Lunds Universitet, docent Krister Wahlbäck, Stockholms Universitet, og lektor, dr.phil. Henrik S. Nissen, Københavns Universitet.

Graden blev konfereret den 30. januar 1989.

*Selvbiografi:* Hans Mouritzen. Født den 20. februar 1952 i Næstved. Student den 19. juni 1990 fra Haslev Gymnasium. Cand.mag. i filosofi og samfundsfag; Kbh. Universitet 1976. Kandidatstipendiat, Kbh. Universitet; Forskningsrådsstipendiat (SSF); University of Southern California; Hærens Officersskole, lektor i statskundskab. Nuværende stilling: Adjunkt, Inst. for Samfundsfag, Kbh. Universitet.

»Selecting Explanatory Level in International Politics: Evaluating a Set of Criteria«, *Cooperation & Conflict* 1980: 3. »Politologisk egenart – også i case-

studier?«, *Statsvetenskaplig tidskrift* 1979. »Maktstudium och värdering«, *Statsvetenskaplig tidskrift* 1979. »Doktrinstudier«, *Statsvetenskaplig tidskrift* 1980. »Prediction on the Basis of Official Doctrines«, *Cooperation & Conflict* 1981. »Reflections on Self-Reflection: In Favour of a Forwardoriented Type of Self-Reflection in Political Science«, *Statsvetenskaplig tidskrift* 1981. »Defensive Acquiescence: Making the Best out of Dependence«, Höll (Hrsg.), *Small States in Europe and Dependence*, Wien 1983, Braumüller Verlag.

Det manuskript, der blev antaget til forsvar for doktorgraden i statskundskab (dr.scient.pol.) i 1986, er blevet udgivet i bogform på forlaget Gower Publ. Co. under titlen 'Finlandization. – Towards a General Theory of Adaptive Politics' i 1988. 'Finlandisering' er blevet et modebegreb i debatter om international politik som betegnelse for en bestemt type tilpasningspolitik overfor Sovjetunionen. Bogen tager udgangspunkt i dette noget utilfredsstillende begreb, og begrebsliggør det som del af et alment og koherent begrebsapparat. Der opstilles generelle teorier for finlandiseringens drivkræfter og træghedsfaktorer: hvilke kræfter styrker eller svækker graden af finlandisering i hvert enkelt tilfælde, og hvilke træghedsfaktorer (bureaukratiske eller andre) modificerer de dynamiske faktorer? Teoriene afprøves primært på nogle historiske cases: Danmark 1935-40, 1940-43 og Sverige 1940-43.

Et vigtigt ærinde med bogen er at bidrage til løbende metodologiske og videnskabsteoretiske debatter i samfundsvidenskaberne.

#### *Lektor, lic.polit. et mag.scient.soc. Hans Aage*

forsvarede den 15. sept. 1989 sin afhandling:

»Inequality, Incentives, and Income. A review article and seventeen papers in comparative and Soviet studies« for den statsvidenskabelige doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, D. M. Nuti, Firenze, og professor, Erik Gørtz, København. Af tilhørerne opponerede professor Alec Nove, Glasgow, Scotland.

Graden blev konfereret den 3. oktober 1989.

*Selvbiografi:* Hans Aage. Født den 9. februar 1956 i København. Student juni 1964 fra Gl. Hellerup Gymnasium. Mag.scient.soc. 1970, Københavns Universitet. Cand.polit. 1973, Københavns Universitet. Lic.polit. 1988, Københavns Universitet. 1974-1975 fuldmægtig, Det økonomiske Sekretariat, Økonomiministeriet. 1975-1977 adjunkt i økonomisk teori og dens anvendelser, Økonomisk Institut, Københavns Universitet. 1977-1989 lektor samme sted. Nu: Docent i økonomisk teori og dens anvendelser, Økonomisk Institut, Københavns Universitet. Gift med læge Birte Thuesen, 1969. Børn: Karen (1976), Niels (1979), Kristen (1985).

Arbejdet med disputatsen er støttet økonomisk af: Statens samfundsvidenskabelige Forskningsråd,

Carlsbergfonden, Danmarks-Amerika Fonden, Det Sovjetiske Videnskabsakademis udvekslingsprogram, NATO's Forskningsstipendieprogram, The Kennan Institute for Advanced Russian Studies, Smithsonian Institution.

Publ.: »Some Reasons for and Effects of the Use of Attitude-Variables in Sociological Theory.« *Acta Sociologica* 15 1972. »L'Égalité dans les communautés utopique.« *Les Cahiers Internationaux de Sociologie* 56, 1974. »Endelige og uendelige pris-løns spiraler« *Nationaløkonomisk Tidsskrift* 115, 1977. *Noter om socialistiske økonomier* (424 pp.). Københavns Universitets Økonomiske Institut, 1981-1985. Eksempler på anvendt makroteori (325 pp., licentiatafhandling). Københavns Universitets Økonomiske Institut 1986.

Emnerne for de 18 særskilte artikler, som udgør doktorafhandlingen, kan opdeles i tre hovedtemaer svarende til den fælles titel. De første fem artikler indeholder en til dels sammenlignende, men fortrinsvis beskrivende oversigt over ulighed i Sovjetunionen, især lønforskelle mellem erhvervsgrupper, samt over sovjetiske vurderinger af dens oprindelse og virkninger. Det er forsøgt at rekonstruere de sparsomme sovjetiske oplysninger og gøre dem sammenlignelige med data fra vestlige lande. De følgende otte artikler tilsigter en analyse af et specielt mikroøkonomisk incitamentproblem, nemlig incitamentvirkningen af kollektive lønsystemer, især i sovjetisk landbrug og industri, for forskellige beslutningstagere, herunder den enkelte ansatte, gruppen af ansatte, virksomhedsledelsen og den centrale planmyndighed. Der bygges på økonomisk teori om arbejderstyrede virksomheder og overskudsdeling. De sidste fem artikler diskuterer sammenhængen mellem incitamenter og makroøkonomisk effektivitet mere generelt, især samlet indkomstdannelse og arbejdsløshed i forskellige økonomiske systemer. De overordnede udgangspunkter for alle artiklerne er nogle klassiske temaer i sociologisk og økonomisk teori: ulighedens tilsyneladende allestedsnærværelse og konflikten mellem retfærdighed og effektivitet. De hovedsynspunkter, der argumenteres for, er, at uligheden i Sovjetunionen er særegen med hensyn til omfang, dimensioner og sociale virkninger, at incitament- og allokeringsvirkningen af ulighed er flertydige, og at ulighed kan være disfunktionel som en hindring for at håndtere konflikter, som skærpes i takt med, at presset på naturressourcerne begrænser mulighederne for økonomisk vækst.

## Doctores medicinae

### Læge Ulrik Abildgaard

forsvarede den 15. dec. 1988 sin afhandling:

»Hemodynamic and Functional Changes during Renal Venous Stasis in Dog Kidneys« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var overlæge, dr.med. Jørgen Ladefoged og lektor, dr.med. Peter Bie. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 2. januar 1989.

*Selviografi:* Ulrik Abildgaard. Født den 10. marts 1949 på Frederiksberg. Student juni 1968 fra Statsgymnasiet Schneekloth's Skole. Cand.med. fra Københavns Universitet januar 1975. 1975-1978 Medicinsk afd. K.K.H. Hvidovre – R. læge. 1979-1982 Kardiologisk Afd. K.A.S. Gentofte – R. Lægestipendiat. Nu: 1. reservelæge, Med.afd. F, K.A.S. Herlev.

1982-1985 Forskningsrådsstipendiat (SLF).

Publ.: Abildgaard, U., Amtorp, O., Haunsø, S. Rosenkilde, P., and Sejrsen, P. The local Xenon washout method applied to the study of blood flow in the subcapsular cortex of the canine kidney. *Pflügers Archiv*. 1983. Stokholm, K.H., and Abildgaard, U. Calcium in the treatment of diarrhoea and hyperoxaluria after jejunoileal bypass for obesity. *Int. J. Obesity* 1980. Daugaard, G., Petersen, H.D., and Abildgaard, U. Sequelae to genital trauma in torture victims. *Archives of Andrology*, 1983. Amtorp, O., Eliassen, P., Abildgaard, U., and Haunsø, S. Distribution of myocardial blood flow and capillary diffusive capacity across the canine heart wall. *Cardiovasc. Res.*, 1984. Abildgaard, U., Daugaard, G., Petersen, H.D., Marcussen, H., Jess, P., and Wallach, M. Chronic organic psycho-syndrome in greek torture victims. *Dan. Med. Bull.*, 1984. Abildgaard, U., Henriksen, O., and Amtorp, O. Sympathetic reflex induced vasoconstriction during renal venous stasis elicited from the capsule in the dog kidney. *Acta Physiol. Scand.*, 1985. Daugaard, G., Abildgaard, U., and Aldershvile, J. Hepatitis B hos patienter med solide tumorer. *Ugeskr. Læg.*, 1985. Daugaard, G., Abildgaard, U., and Amtorp, O. Acute effect of cisdiamminedichloroplatinum on renal blood flow and glomerular filtration rate in dogs. In: *Renal heterogeneity and target cell toxicity*. Ed. P. Back and E. A. Lock, Wiley and Sons, 1985. Abildgaard, U., Aldershvile, J., Ring-Larsen, H., Falk, J., Christensen, N.J., Giese, J., Hammer, M., and J. H. Henriksen. Bed rest and increased diuretic treatment in chronic congestive heart failure. *Eur. Heart J.* 1985. Aldershvile, J. og Abildgaard, U. Isosorbide-5-mononitrat, en metabolit af isosorbid dinitrat. *Ugeskr. Læg.*, 1985. Abildgaard, U. Pentobarbital inhibits the vasoconstrictor response to renal venous pressure elevation in the dog kidney. *Acta Physiol. Scand.*, 1985. Petersen, H.D., Abildgaard, U., Daugaard, G., Marcussen, H., Jess, P., and Wallach, M. Psychological and somatic sequelae following torture. A reevaluation of greek torture victims. *Scand J. Soc. Med.*, 1985. Daugaard, G., Abildgaard, U., Holstein-Rathlou, N.-H., Leyssac, P.P., Amtorp, O., and Dikhoff, T. Acute effect of cisplatin on renal hemodynamics and tubular function in dog kidneys. *Renal*

Physiol., 1986. Abildgaard, U., Holstein-Rathlou, N.-H., and Leyssac, P.P. Effect of renal sympathetic nerve activity on tubular sodium and water reabsorption in dog kidneys as determined by the lithium clearance method. *Acta Physiol. Scand.*, 1986. Aldershvile, J., Abildgaard, U., og Fritz Hansen, P. Amiodaron: Et meget effektivt antiarytmikum med mange bivirkninger. *Ugeskr. Læg.*, 1986. Daugaard, G., Abildgaard, U., Holstein-Rathlou, N.-H., Amtorp, O., and Leysac, P.P. Effect of cisplatin on renal hemodynamics and tubular function in the dog kidney. *Int. J. Androl.*, 1987. Daugaard, G., Abildgaard, U., Holstein-Rathlou, N.-H., Amtorp, O., and Leyssac, P.P. Acute and subacute hemodynamic and functional effect of cisplatin in dogs. *Contr. Nephrol.*, 1987. Abildgaard, U., Amtorp, O., Gyrling, J., Daugaard, G., and Larsen B. Measurement of intrarenal blood flow distribution with  $^{99}\text{Tm}$ -microaggregates and  $^{201}\text{Tl}$  in the dog kidney. *Am. J. Physiol.* 1988. Abildgaard, U., Amtorp, O., Agerskov, K., Sjøntoft, E., Christensen, N.J., and Henriksen, O. Renal vascular adjustments to partial renal venous obstruction in dog kidney. *Circ. Res.*, 1987. Aldershvile, J., Abildgaard, U., Eliassen, P., and Amtorp, O. The effect of isosorbide dinitrate on the arterial vascular bed: A dose response study in dogs. *Pharmacol. Toxicol.*, 1987. Abildgaard, U., Amtorp, O., Holstein-Rathlou, N.-H., Agerskov, K., Sjøntoft, E., Christensen, N.J., and Leyssac, P.P. Effect of renal venous pressure elevation on tubular sodium and water reabsorption in the dog kidney. *Acta Physiol. Scand.*, 1988. Abildgaard, U. Angiotensin II and tubular transport responses to renal venous pressure elevation in the dog kidney. *Acta Physiol. Scand.*, 1988. Daugaard, G., Abildgaard U., Larsen, S., Holstein-Rathlou, N.-H., Amtorp, O., Olesen, H.P., and Leyssac, P.P. Functional and histopathological changes in dog kidneys after administration of cisplatin. *Renal Physiol.*, 1987. Daugaard, G., Abildgaard, U., Holstein-Rathlou, N.-H., Bruunshuus, I., Bucher, D., and Leussac. Renal tubular functions in patients treated with high-dose cisplatin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1988.

Effekten af akut obstruktion af nyrevenen på nyrens gennemblødning og tubulusfunktion blev undersøgt på neurolept-(Haldid og  $\text{N}_2\text{O}$ )-anæsteserede hunde. Nyregennemblødningen (RBF) blev undersøgt med elektromagnetisk flowmeter.  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-clearance blev anvendt som mål for den glomerulære filtrations-hastighed (GFR). GFR, diuresen, natriuresen og lithium-clearance ( $\text{C}_{\text{Li}}$ ) blev brugt til at bestemme absolutt og fraktionelle reabsorptions-hastigheder af natrium og vand i proksimale og distale nefronsegmenter.

Når nyrevenetrykket blev øget til 30 mmHg steg nyrens karkonduktans tydende på, at nyregennemblødningen er autoreguleret i denne eksperimentelle model. Det autoregulatoriske respons kom stadig påvises efter akut kirurgisk denervation af nyren, kronisk

denervation og  $\alpha$ -adrenoceptor-blokade af nyren. Dette taler for, at autoregulation af nyregennemblødningen skyldes lokale, ikke-nervøse refleksmekanismer. Vasokonstriktorresponsen på øget nyrevenetryk blev delvis ophævet ved akut kirurgisk denervation af nyren eller ved lokal applikation af lidokain på nyrens overflade. Disse observationer giver holdepunkt for, at øget nyrevenetryk op til 60 mmHg aktiverer en neurogen (adrenerg) vasokonstriktorrefleks, som involverer medulla spinalis, og som udløses via strækreceptorer i nyrens kapsel. Forsøg udført på  $\alpha$ -adrenergt blokerende eller kronisk denerverede nyrer og på dekapulerede nyrer støtter det synspunkt, at såvel neurogene som myogene mekanismer har indflydelse på nyrens vaskulære respons på øget nyrevenetryk: Det neurogene bidrag udgøres af både intrarenale og ekstrarenale vasokonstriktorrefleksmekanismer; det myogene bidrag til vasokonstriktorresponsen udgøres af modsat rettede vasodilationsmekanismer, som skyldes øget interstitielt tryk i nyren under det øgede nyrevenetryk.

Hvad angår tubulusfunktionen bestemt ved hjælp af lithium-clearance-metoden viser undersøgelserne på intakte nyrer, at øget nyrevenetryk til 20 mmHg øger reabsorptions-hastighederne af salt og vand i de proksimale nefronsegmenter uden at ændre diuresen og natriuresen. Akut kirurgisk denervation af nyren ændrede ikke dette respons, mens såvel kronisk denervation af nyren og lokal farmakologisk  $\alpha$ -receptorblokada af nyren ophævede den venestase-inducerede øgning i reabsorptions-hastighederne i proksimale tubulus-segmenter. Disse fund tyder på, at en funden øgning i de proksimale reabsorptions-hastigheder af salt og vand, induceret af det øgede nyrevenetryk hovedsagelig skyldes lokale intrarenale  $\alpha$ -adrenerge refleksmekanismer – et fund der er i overensstemmelse med resultaterne fra de hæmodynamiske undersøgelser.

#### Læge Rinette B. Andreassen

forsvarede den 17. februar 1989 sin afhandling:

»Monoclonal Antibodies in Characterization of Normal and Malignant Human Myeloid Cells« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var overlæge, dr.med. Jørgen Ellegård og lektor, overlæger, dr.med. Aage Drivsholm. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 2. marts 1989.

*Selvbiografi:* Ditte Rinette Borum Mølskov Bech (født Andreassen). Født den 20. juni 1953 i København. Student 1972 fra Gladsaxe International School of Copenhagen. Lægevidenskabelig kandidatexamen juni 1979 fra Københavns Universitet. Reservelæge, Afd. for Onkologi og Radioterapi, KAS Herlev; Reservelæge, Med. Afd. A, Rigshospitalet; Klinisk assistent, Med. Afd. A, Rigshospitalet; Censor i anatomi ved skolen for ergoterapeuter. Nu: Seniorstipendiat ved

Københavns Universitet. Gift med cand.med. Ole Mølskov Bech.

Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Kræftens Bekæmpelse, K. Brøchner-Mortensens Fond, Frk. Amalie Jørgensens Mindelegat.

Antibody producing human-human hybridomas II. Derivation and characterization of an antibody specific for human leukemia cells. *J. Exp. Med.*, 1984. A monoclonal antibody (NAT-9II:3F-6F) that identifies a differentiation on human myeloid cells. *Leuk. Res.*, 1985. Specificity and diagnostic implications of the reactivity pattern of a panel of murine monoclonal antibodies against myeloid leukemia cells. *Scand. J. Haematol.* 1986. Derivation and characterization and characterization of two antibodies with specificity for human myeloid cells. *J. Immunol.*, 1986. Identification and characterization of an antigen specific for normal erythroid precursor cells and its application in diagnosis of erythroleukemia. *Leuk. Res.*, 1987.

Karakterisering af normale og maligne humane myeloide celler ved hjælp af monoklonale antistoffer.

Udviklingen af monoklonale antistoffer mod leukocytdifferentieringsantigener har bidraget væsentligt til diagnostik af maligne blodsygdomme samt til forståelsen af myelopoiesens biologi og sygdomsprocesser. Ved hjælp af hybridometeknikken har det været muligt at fremstille antistoffer mod antigendeterminanter, som det ikke har været muligt at erkende med antisera. Med et panel af sådanne antistoffer kan man nu mere detaljeret analysere de maligne blodsygdommes antigenfænotyper.

Formålet med disputatsarbejdet har været at fremstille monoklonale antistoffer med specificitet for myeloide celler. Herigennem har det været muligt at belyse: a) til hvilke differentieringsstrin leukæmiske celler ved forskellige undergrupper (baseret på morfologi og cytokeremi) af akut myeloid leukæmi (AML) kan henføres i den normale myelopoiese; b) hvorvidt leukæmiske celler besidder abnorme antigendeterminanter; c) hvorvidt der inden for den leukæmiske proces optræder differentiering på linie med visse dele af den normale myelopoiese; d) hvorvidt patienter med AML danner antistoffer mod egne leukæmiske celler; samt e) om antistoffer, fremstillet ved human-human hybridometeknik, erkender andre epitoper end de, der er fundet ved konventionel murin hybridometeknik.

Flere monoklonale antistoffer med specificitet for myeloide celler er blevet fremstillet, oprenset og karakteriseret, og det er således blevet muligt at skelne mellem myeloide og monocytoid celler. Endvidere er der fremstillet et antistof, der erkender et differentieringsantigen i erythropoiesen. Ved hjælp af egne monoklonale antistoffer samt antistoffer fremstillet i andre laboratorier er den antigene fænotype blevet karakteriseret på et stort antal marv- og blodprøver fra patienter med AML. Ved hjælp af et relativt begrænset antal antistoffer er det nu muligt at skelne mellem

AML og akut lymfatisk leukæmi (All) samt for langt den største del af de leukæmiske celler ved AML at fastlægge den myeloide oprindelse.

Ved hjælp af human-human hybridometeknik er der fremkommet humane monoklonale antistoffer, som har vist reaktivitet med autolog og alloklonale leukæmiske celler af såvel lymfatisk som myeloid oprindelse, samt to antistoffer der har udvist specificitet for myeloide leukæmiske celler. De sidstnævnte antistoffer definerer antigener, som ekspireres på cellemembranoverfladen på subpopulationer af myeloide leukæmiceller samt intracellulært på subpopulationer af myeloide leukæmiceller samt intracellulært på en subpopulation af normale myeloide marvceller. Til disse antistoffer har det ikke på nuværende tidspunkt været muligt at danne murine penderter.

### Læge Hans Bisgaard

forsvarede den 18. nov. 1988 sin afhandling:

»Sulphidoleukotrienes in Human Allergic Diseases« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var lektor, dr.pharm. Svend Norn og overlæge, dr.med. Ole Østerballe. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 5. dec. 1988.

*Selvbibliografi:* Hans Bisgaard. Født den 24. januar 1955 i Aarhus. Student 1973 fra Aarhus Amtsgymnasium. Cand.med. vinter 1980/81 fra Københavns Universitet. Tidl. ansættelser: Børneafdelingen, Rigshospitalet. Kandidatstipendiat ved Det lægevidenskabelige Forskningsråd. Thoraxkirurgisk afdeling, Rigshospitalet. Epidemioafdelingen, Rigshospitalet. Børneafdelingen, Københavns Amtssygehus i Gentofte. Nuværende ansættelse: Undervisningsstilling ved børneafdelingen, Københavns Amtssygehus i Gentofte.

Vigtigere legater: Danmarks Asthma-Allergiforbunds Forskningsfond; Nordisk Gjenforsikrings Selskabs Jubilæumsfond; Mary Rosenkjær Legat; Mimi og Victor Larsens Fond; Dr. Louises Børnehospitals Forskningsfond; Statens lægevidenskabelige Forskningsråd; Nationalforeningens Forskningsfond; Danmarks Asthma-Allergiforbunds Forskningsfond; P. Carl Petersens Fond; Maskinmester C. O. Hansen og hustru G. E. H. Hansen's Legat; Otopathologisk Forskningsfonds Boglegat.

Vigtigste publikationer: Bisgaard H, Lerche A, Kristensen JK.: Leukotriene- and histamine-induced increases in transcapillary and interstitial transport of hydrophilic indicators in the skin. *J Invest Dermatol* 1985. Bisgaard H, Groth S, Madsen F.: Bronchial Hyperreactivity to LTD<sub>4</sub> and Histamine in Exogenous Asthma. *Br Med Jour* 1985. Bisgaard H.: Vascular effects of SRS-A leukotrienes in the human skin. *J Invest Dermatol* 1987. Bisgaard H, Groth S.: Effects of inhaled LTD<sub>4</sub> on airways in normal humans. *Clin*

Science 1987. Bisgaard H, Dalgaard P, Nyboe J.: Risk factors of wheezing during infancy: a study of 5955 infants. *Acta Paediatr Scand* 1987. Bisgaard H, Damkjær M, Andersen P, Foged N, Fuglsang G, Høst A, Leth C, Pedersen M, Pelck I, Stafanger G, Østerballe O.: Adrenal function in children with bronchial asthma treated with topical steroids. *J Allergy Clin Immunol* 1988. Bisgaard H, Robinson C, Romeling F, Mygind N, Holgate ST, Church M. Leukotriene C<sub>4</sub> and histamine in the early allergic reaction in the nose *Allergy* 1988.

Disputatsafhandlingen belyser sulphidoleukotrienernes (SRS-A) mulige rolle hos mennesker med allergisk urticaria, rhinitis og asthma.

Formålet har været at undersøge hos mennesker, om sulphidoleukotrienerne imiterer patofysiologiske træk ved de allergiske sygdomme, samt om de forekommer i øget mængde ved disse tilstande. Det har været en forudsætning for undersøgelserne at ny- og videreudvikle metoder til vurdering af effekten af mediatorer i hud, næse og lunge og til måling af mediatorer i biologiske væsker fra disse organer. Undersøgelserne er blandt de allerførste studier af sulphidoleukotriener hos mennesker. De har derfor været bredt anlagt, for at screene mulige effekter og forekomst af sulphidoleukotriener hos mennesker.

I huden øger sulphidoleukotrienerne blodgennemstrømningen og inducerer ødem. Disse effekter er dosis-afhængige og ekvipotente med histamin. Varigheden af de observerede effekter er ligeledes sammenlignelig med histamins. Tachyfykalsi udvikles for de vaskulære effekter af sulphidoleukotrienerne. Det foreslås, at denne mekanisme er medvirkende til at afgrænse sulphidoleukotrienernes effekter. Undersøgelserne af blodgennemstrømningen i huden efter injektion af sulphidoleukotriener har krævet videreudvikling af målemetoder til statisk og dynamisk vurdering af relative ændringer i den kutane blodgennemstrømning v.h.a. <sup>99</sup>Xe-udvaskning og laser Doppler teknik. Den observerede vasodilatation i huden strider mod dyreeksperimentelle undersøgelser og mod sulphidoleukotrienernes øvrige muskelkontraherende egenskaber. Det antages derfor, at sulphidoleukotrienernes vasodilaterende effekt er indirekte. Undersøgelserne udelukker, at histamin eller prostanoider medierer vasodilatationen, ligesom det påvises, at sympatikus tonus ikke påvirkes af sulphidoleukotrienerne. Det er muligt og foreneligt med dyreeksperimentelle undersøgelser, at andre endotel afhængige mediatorer udløser den observerede vasodilatation. De påviste egenskaber er forenelige med antagelsen af, at sulphidoleukotrienerne er af betydning for den antihistamin resistente del af de vaskulære forandringer ved den allergiske straksreaktion i huden, men næppe ved længerevarende vaskulære reaktioner.

I næsen øger sulphidoleukotrienerne mucosas blodgennemstrømning ekvipotent med histamin, målt ved

en laser Doppler teknik. Sulphidoleukotrienerne forårsager nasal obstruktion. Irritant receptorerne i næsen stimuleres ikke, idet sulphidoleukotrienerne ikke udløser kløe, nysen eller sekretion. Cilieslagfrekvensen hæmmes progressivt. Resultaterne er forenelige med antagelsen af, at sulphidoleukotrienerne deltager i den vaskulære reaktion ved allergisk rhinitis og bidrager til den antihistamin-resistente nasale obstruktion ved allergisk rhinitis. Hæmning af ciliernes slagfrekvens kan medføre en øget retention af allergener og irritanter i mucosa.

Sulphidoleukotriener kan overføres kvantitativt og intakt til aerosol, afhængigt af opløsningsmidlets polaritet og pH. I lungerne hos ikke-astmatiske personer fremkalder inhalation af sulphidoleukotriener bronkial obstruktion. En del af sulphidoleukotrienernes effekt er atropinsensitiv, men medieres ikke af histamin eller prostanoider. Bronkiernes reaktivitet ændres ikke efter inhalation af sulphidoleukotriener. Varigheden og effekten på centrale versus perifer bronkiefasnit er sammenlignelig med histamins effekt. Sulphidoleukotrienerne er dog 10<sup>3</sup>-10<sup>4</sup> gange mere potent end histamin, og til forskel fra histamin er sulphidoleukotriener uden ledsagende irritative symptomer. Det kliniske billede efter inhalation af sulphidoleukotriener minder om subklinisk asthma hos patienter med betydende bronkial obstruktion, men få subjektive symptomer. Patienter med allergisk asthma udviser et hyperreaktivt respons for sulphidoleukotriener inhalation. Resultaterne er forenelige med antagelsen af, at sulphidoleukotriener spiller en rolle i den antihistamin, anti-prostanoid og atropin resistente del af den bronkiale obstruktion ved allergisk asthma.

Sulphidoleukotriener identificeredes ved radioimmunoassay af fraktioner elueret simultant med standard sulphidoleukotriener under højtrykskromatografi. I passivt sensibiliseret hud opsamledes hudvindu-eksudater i hudblistre. Med denne teknik fandtes sulphidoleukotrienerne i øget mængde efter allergen provokation. Anvendeligheden af nasal lavage til måling af mediatorer før og efter allergen provokation blev studeret. Teknikken standardiseredes m.h.t. provokationsteknik, lavageopsamling, samt kvantitering af sekrettilblanding. En ny teknik til kvantitering af sekret i lavage udvikledes. Teknikken er simpel og med bedre præcision end tidligere anvendte metoder. De molære forhold mellem sulphidoleukotriener og histamin i nasal lavage var 1:50 efter allergen provokation og uafhængig af sekrettilblanding, men den øgede mediator frigørelse ved den allergiske reaktion afspejlede sig ikke i den nasale lavage. Sulphidoleukotrienerne fandtes i øget mængde i konjunktival-væske opsamlet efter allergen provokation af patienter med allergisk konjunktivitis.

Resultaterne er forenelige med antagelsen af, at sulphidoleukotriener er betydende mediatorer ved de undersøgte allergiske lidelser. Det endelige bevis af-

venter fremkomsten af specifikke sulphidoleukotrien antagonist.

Afhandlingen bidrager med introduktion og forbedring af metoder til in vivo undersøgelse af mediatorers effekter i hud og luftveje samt deres forekomst hos mennesker. Endvidere øger resultaterne vores viden om sulphidoleukotrienernes relative betydning ved de humane allergiske sygdomme og er således første skridt mod udvikling af farmaka til påvirkning af disse mediatorer og dermed muligvis nye behandlingsprinciper.

#### Læge Knut Borch-Johnsen

forsvarede den 2. marts 1989 sin afhandling:

»The Prognosis of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. An epidemiological approach« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var overlæge, dr.med. Anders Frøland, Kst. overlæge, dr.med. Thorkild I. A. Sørensen og professor, dr.med. Povl Riis. Af tilhørerne oppejrede ingen.

Graden blev konfereret den 10. marts 1989.

*Selvbiografi:* Knut Borch-Johnsen. Født den 17. september 1954 i Narvik, Norge. Student den 22. juni 1973 fra Gammel Hellerup Gymnasium. Cand.med. juni 1981, Københavns Universitet. 1982-1987 Reservelæge og Klinisk Assistent, Niels Steensens Hospital; 1987-1989 Centralsygehuset Hillerød, Kirurgisk Afd. A og Medicinsk Afd. B.: Reservelæge; 1989- Rigshospitalet, Med. afd. A. Reservelæge (Kursist i Intern Medicin). Gift med sygeplejerske Ingrid Poulsen. Datter: Liv Borch-Johnsen, f. d. 28/3-1989.

Diabetesforeningens Forskningsfond, Kong Chr. X's Fond, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Nordisk Insulin Laboratorium. Forsknings-stipendiat finansieret af Nordisk Insulin Laboratorium.

Vigtigste publikationer: Borch-Johnsen, K., Andersen P.K. & Deckert T.: The effect of proteinuria on relative mortality in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1985. Borch-Johnsen K., Kreiner S. & Deckert T.: Mortality of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Denmark *Diabetologia*, 1986. Borch-Johnsen K. & Kreiner S.: Proteinuria - value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Br. Med. J.*, 1987.

Før insulinet blev fremstillet i 1922, døde børn med diabetes efter 1-3 år. Insulinets opdagelse reducerede denne dødelighed drastisk, men det kunne ikke forhindre udviklingen af sendiabetiske komplikationer fra øjne, nyrer og karsystemet. Afhandlingens og de forudgående arbejders formål var at undersøge, om de seneste 50 års intensivisering af diabetes-behandlingen havde medført en faldende dødelighed og specielt et fald i hyppigheden af den diabetiske nyresygdom. Un-

dersøgelserne er baseret på 2.930 unge insulinkrævende diabetikere henvist til Niels Steensens Hospital. De viste, at den gennemsnitlige levetid var steget med 15 til 30 år. Diabetikernes dødelighed er dog fortsat højere end blandt ikke-diabetikere. Dette skyldes især udviklingen af den diabetiske nyresygdom. Den enkelte diabetikers risiko for at udvikle diabetisk nyre-sygdom er faldet med ca. 30 % gennem de seneste 50 år, et fald der nok i hvert fald til dels kan tilskrives den intensive diabetes-behandling. Denne antagelse støttes af, at undersøgelsen tyder på, at diabetes-regulationen er en væsentlig medvirkende risiko-faktor for udvikling af nyre-sygdom. Undersøgelsen peger dog samtidig på, at andre, endnu uidentificerede faktorer, må have betydning for om den enkelte patient udvikler nyresygdom.

#### Læge Gedse Daugaard

forsvarede den 18. august 1989 sin afhandling:

»Cisplatin nephrotoxicity: Experimental and clinical studies« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var overlæge, dr.med. Erling Bjerregaard Pedersen og lektor, dr.pharm. Sten Christensen. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 31. august 1989.

#### Læge Carsten Edmund

forsvarede den 22. september 1989 sin afhandling:

»Corneal topography and elasticity in normal and keratoconic eyes« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var lektor, dr.med. Jan Prause og professor, dr.med. Niels Ehlers. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 13. oktober 1989.

*Selvbiografi:* Carsten Auker Edmund. Født den 31. marts 1947 på Frederiksberg. Student juni 1967 fra Statens og Hovedstadskommunernes Kursus. Cand. med. sommer 1976 fra Københavns Universitet. Ansat: Rigshospitalets øjenafdeling.

Vigtigste publikationer: Edmund, C.: The significance of using different methods for analyzing photokeratographic data. *Acta Ophthalmol*, 1986. Edmund, C. & la Cour, M.: Some components affecting the precision of the corneal thickness measurement performed by optical pachometry. *Acta Ophthalmol*, 1986. Edmund, C.: Location of the Corneal Apex and Its Influence on the Stability of the Central Corneal Curvature. A Photokeratography Study. *Amer J Optom Physiol Opt*, 1987. Edmund, C.: Corneal apex in Keratoconic Patients. *Amer J Optom Physiol Opt*, 1987.

Disputatsarbejdet: Hornhindens form og dens evne til at forblive konstant har afgørende indflydelse på synskvaliteten, fordi 2/3 af øjets brydning finder sted på hornhindens overflade. Keratoconus er en progres-

siv sædvanligvis bilateral sygdom hos unge voksne karakteriseret ved udtynding og ændring af den tidligere tilsyneladende normale hornhindens form. Dette resulterer i betydelig synsreduktion, som ofte nødvendiggør hornhindetransplantation.

Hornhindens topografi kan karakteriseres ved dens overflade- og tykkelsesprofil. Den progressive ændring af den keratoconiske hornhindens topografi kan tænkes at ske ved elastisk deformation, hvorved hornhindevævet i tiltagende grad giver efter for øjets tryk. Teoretisk kan forøget tryk, nedsat vævsstyrke, nedsat vævsmængde eller en kombination være patogene faktorer ved udviklingen af keratoconus.

Gennem anvendelse og videreudvikling af klinisk kendte optiske metoder (photokeratoskopi og pachometri) vises det, at hornhindens topografi tilnærmelsesvis kan karakteriseres af 4 deskriptive parametre, som udtrykker hornhindens centrale krumningsradius og tykkelse, og dens central-perifere krumningsradius- og tykkelsesvariation. På basis af disse, samt yderligere måling af hornhindens diameter og øjets tryk, demonstreres det ved hjælp af nyudviklede beregningsmetoder, hvordan kvantitative mål for hornhindens vævsmængde (arealet af den horisontale tykkelsesprofil) og vævsstyrke (elastisitetskoeficient) kan opnås.

Ved at sammenligne den keratoconiske hornhindens topografi, vævsmængde og vævsstyrke med den normale sandsynliggøres det, at keratoconus udvikles ved elastisk deformation, og at nedsat vævsstyrke er den vigtigste patogene faktor.

Histologisk består hornhindevævet af en amorf matrix, i hvilken collagenfibre er indlejret parallelt med overfladen. Det sandsynliggøres, at collagenfibrene i fysiologisk steady state er afslappede, således at hornhindens topografi indenfor visse rammer er bestemt af matrixens elastiske egenskaber. Den biomekaniske ændring af den keratoconiske hornhinde synes derfor snarere at skyldes en ændring af matrixen end som hidindtil antaget en ændring af collagenfibrene.

Den eventuelle kliniske anvendelighed af de opnåede resultater med hensyn til diagnostik, forløb og terapi af keratoconussygdommen må baseres på longitudinelle studier af patienter monitoreret med den anvendte undersøgelsesmetodik. Derudover kan det aktuelle studium tænkes at få praktisk betydning ved såvel kontaktlinsetilpasning som ved refraktiv kirurgi.

#### Læge Bo Feldt-Rasmussen

forsvarede den 30. marts 1989 sin afhandling:

»Microalbuminuria and clinical nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: Pathophysiological mechanisms and intervention studies« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, dr.med. C.E. Mogensen, professor, dr.med. Jørn Hess Thaysen og

overlæge, dr.med. Hans Ejlf Jørgensen. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 11. april 1989.

#### Læge Mogens Laue Friis

forsvarede den 24. august 1989 sin afhandling:

»Facial clefts and congenital heart defects in children of parents with epilepsy: Genetic and environmental etiologic factors« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var overlæge, dr.med. Mogens Dam og lektor, dr.med. Svend Asger Sørensen. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 31. august 1989.

*Selvbibliografi:* Mogens Laue Friis. Født den 28. maj 1956 i København. Student sommer 1965 fra Rysensteens Gymnasium. Cand.med. vinter 1972, Københavns Universitet. Speciaallæge i neuromedicin november 1982. Klinisk lektor i neuromedicin ved Københavns Universitets lægevidenskabelige Fakultet, sekt. V, sept. 1982-nov. 1985. Min neurologiske uddannelse er gennemført ved de neuromedicinske afdelinger på KAS Glostrup, Rigshospitalet og KAS Glostrup. I 1976-78 var jeg ansat som klinisk assistent ved Neuro-medicinsk afdeling på Hvidovre Hospital. Siden 1. november 1988 overlæge ved Neuromedicinsk afdeling på Odense Sygehus. Nu: Overlæge, Neuromedicinsk afd. N, Odense Sygehus. Gift med sygeplejerske Nina Vendel Korsgaard i 1976. Barn: Tobias Laue Friis, født 7.1. 1984.

Legater: Overlæge, dr.med. Mogens Lund's opmuntringslegat. Frk. Else Torps Legat til Fremme af videnskabelig Forskning ved Det medicinske Fakultet ved Københavns Universitet. Fondsbevillinger: Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Grosserer A. V. Lykfeldts og Hustrus Legat.

Vigtigste publikationer: Friis, M.L., Lund, M.: Stress convulsions. Arch. Neurol. (Chic.), 1974. Friis, M.L., Christiansen, J., Hvidberg, E.F.: Brain concentrations of carbamazepine and carbamazepin-10, 11-epoxide in epileptic patients. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1978. Johnsen, T., Friis, M.L.: Paramyotonia congenita (von Eulenburg) in Denmark. Acta Neurol. Scand., 1980. Nielsen, V.K., Friis, M.L., Johnsen, T.: Electromyographic distinction between paramyotonia congenita and myotonia congenita: Effect of cold. Neurology (NY), 1982. Jöhnsson, V., Jensen, T.S., Friis, M.L., Schrøder, H.D., Stigsby, B., Struck, J. Hippe, E., Trojaborg, W.: Immunoglobulin deposits in peripheral nerve endings detected by skin biopsy in patients with IgM M-proteins and neuropathy. Neurology, 1987.

Disputatsarbejdet er initieret under min ansættelse som klinisk assistent på Neuromedicinsk afdeling, Hvidovre Hospital og i øvrigt udført ved Neuromedi-

cinsk afdeling (Epilepsiklinikken) på Odense Sygehus og Neuromedicinsk afdeling, KAS Glostrup, Arvepatologisk Institut på Odense Universitet samt Plastikkirurgisk afdeling på Diakonissestiftelsen i København.

Afhandlingen belyser ætiologien, specielt genetiske faktorer og antiepileptisk medicins betydning for den i litteraturen rapporterede øgede hyppighed af læbe-ganespalter (CL(P)/CP) og hjerte-karmisdannelser (CHD) hos epilepsipatienters børn.

Siden 1963 har antiepileptika været mistænkt for at forårsage en øget hyppighed af medfødte misdannelser hos børn af behandlede mødre med epilepsi. Læbe-ganespalter og hjerte-karmisdannelser er beskrevet som særligt hyppigt forekommende og tidlige undersøgelser angav ca.  $30 \times$  øget hyppighed af CL(P)/CP og  $7-10 \times$  øget hyppighed af CHD. En genetisk association mellem de pågældende kongenitte defekter og epilepsi per se, eller en fosterbeskadigende effekt af generaliserede krampeanfald i første trimester af svangerskabet er andre ætiologiske muligheder.

Formålet med nærværende undersøgelser har været at påvise en mulig association, eventuelt genetisk, mellem misdannelserne CL(P)/CP og CHD og selve epilepsisygdommen.

Undersøgelserne er baseret på kliniske og personlige patientdata på (1): epilepsipatienter, mandlige som kvindelige, inklusive data vedrørende epilepsipatienternes børn og deres søskende, samt (2): levendefødte danske ansigtsspaltepatienter født 1934-77.

Analysen af disse patientdata gav holdepunkt for, at børn med ansigtsspalter (CL(P)/CP) hyppigere end forventeligt havde forældre med epilepsi, uden at der fandtes statistisk forskel på antallet af mødre og fædre med epilepsi. Yderligere vist, at der i en stor uselektet epilepsipatientpopulation, indsamlet i to danske amter, var dobbelt så mange patienter med CL(P)/CP, som i baggrundsbeholdningen. På baggrund af disse resultater analyseredes misdannelseshyppighederne af CL(P) og CP hos både epilepsipatienternes børn, samt hos epilepsipatienternes søskende. Her fandtes ikke holdepunkter for, at genetiske faktorer har væsentlig indflydelse på den øgede hyppighed af ansigtsspalter hos epilepsipatienternes børn, idet CL(P)/CP-frekvensen var ens hos epilepsipatienternes søskende, hos børn af fædre med epilepsi og i baggrundsbeholdningen. Læbe-ganespaltehyppigheden var imidlertid øget  $4,7 \times$  hos børn af mødre behandlet med antiepileptika i første trimester af svangerskabet, i forhold til baggrundsbeholdningen.

I en undersøgelse af forekomsten af hjerte-kardefekter af CHD fandtes, at hyppigheden var ens hos børn af henholdsvis fædre og mødre med epilepsi og helt sammenlignelig med baggrundsbeholdningens risiko for at få børn med CHD.

En eventuel fosterbeskadigende effekt af epileptiske

anfaldsphenomener i første trimester af svangerskabet synes ikke endeligt afklaret, men den er antagelig af mindre betydning.

Undersøgelserne viser, at antiepileptika indtaget i første trimester af svangerskabet øger risikoen ca.  $5 \times$  for at få et barn med CL(P)/CP, hvorimod hyppigheden af CHD ikke synes forhøjet. Misdannelseshyppigheden for disse medfødte defekter er betydeligt lavere end tidligere antaget ud fra litteraturen, og desuden er CL(P)/CP og CHD kirurgisk behandelbare lidelser. Der er således sædvanligvis ikke grund til at ændre den antiepileptiske behandling hos anfaldsmæssigt velkontrollerede fertile eller gravide kvinder med epilepsi. Genetiske faktorer har tilsyneladende kun en beskeden plads i ætiologien til de undersøgte misdannelser hos epilepsipatienternes børn. Der peges i afhandlingen på nødvendigheden af fortsat forskning på området, specielt af børnenes postnatale intellektuelle udvikling efter intrauterin eksposition for antiepileptika. Endvidere foreslås et permanent internationalt registrerings- og advarselssystem for fosterbeskadigelser hos børn af antiepileptikabehandlede mødre, med henblik på tidlig varsling af teratogenicitetsrisiko, specielt ved anvendelse af nye antiepileptika under klinisk afprøvning.

#### *Overlæge Lennart Gram*

forsvarede den 13. januar 1989 sin afhandling:

»Experimental studies and controlled clinical testing of valproate and vigabatrin« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, Dr. Dieter Schmidt, overlæge, dr.med. Rasmus Fog og professor, dr.med. H. Pakkenberg. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 19. januar 1989.

*Selvbibliografi:* Lennart Gram. Født den 20. december 1989 i København. Student 1968 fra Gentofte Studenterkursus. Cand.med. januar 1975 fra Københavns Universitet. Epilepsihospitalet i Dianalund, Ringsted Sygehus, Hvidovre Hospital, Bispebjerg Hospital. Nu: Overlæge ved Epilepsihospitalet i Dianalund.

Modtaget støtte fra Statens lægevidenskabelige Forskningsfond, Fondet til fremme af eksperimentel neurologisk forskning, Fondet til Fremme af lægevidenskabelig Forskning i Storkøbenhavn, Grønland og Færøerne.

Ca. 50 originale videnskabelige arbejder om epileptologiske emner, overvejende af klinisk art samt følgende bøger: Dam M, Gram L, Lund M. Epileptologi, Munksgaard, 1986. Dam M, Gram L. Epileptology - An International Perspective, Raven Press, New York, 1989 (in press).



*Læge Gorm Greisen*

forsvarede den 8. dec. 1989 sin afhandling:

»Cerebral blood flow in mechanically ventilated preterm neonates« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, dr.med. I. Kjellmer, professor, dr.med. Niels A. Lassen og professor, dr.med. J. C. Melchior. Af tilhørerne opponerede dr.med. Finn Becker-Christensen.

Graden blev konfereret den 4. januar 1990.

*Selubiografi:* Gorm Greisen. Født den 4. juli 1951 i Hørsholm. Student 21. juni 1969 fra Rungsted Statskole. Exam. scient. (datalogi) 1974. Cand.med. 1976 fra Københavns Universitet. Læge ved Kiruna og Kalmar lasaretter, i Namwala district Zambia, ved Rigshospitalets neonatalafdeling, og børneafdelingerne ved Glostrup og Hvidovre hospitaler. Klinisk assistent ved Rigshospitalets neonatalafdeling. Nu: 1. reservelæge ved Rigshospitalets neonatalafdeling GN. Gangsted Rasmussen's Fond, Dagmar Marshall's fond, Åge og Gerda Haensch's Fond, Dronning Louises Børnehospitals Forskningsfond og Forskningsfonden for København.

Vigtigste publikationer: Greisen, G.: Cerebral blood flow in preterm infants during the first week of life. *Acta Pædiatr Scand* 1986. Greisen, G, Pryds, O.: Intravenous <sup>133</sup>Xe clearance in preterm neonates with respiratory distress. Internal validation of CBF as a measure of global cerebral blood flow. *Scand J Clin Lab Invest*. 1988. Greisen, G, Trojborg, W.: Cerebral blood flow, PaCO<sub>2</sub> changes, and visual evoked potentials in mechanically ventilated infants. *Acta Pædiatr Scand* 1987. Greisen, G, Petersen, MB, Pedersen, SA., Bækgård, P.: Status at 2 years in 121 very low birth weight survivors related to neonatal intraventricular hæmorrhage and mode of delivery. *Acta Pædiatr Scand* 1986. Greisen, G., Hellström-Vestas, L., Lou, H., Rosén, I., Svenningsen, NW.: EEG-depression and germinal layer hæmorrhage in the newborn. *Acta Pædiatr Scand* 1987. Greisen, G., Munck, H., Lou, H.: Severe hypocarbia in preterm infants and neurodevelopmental deficit. *Acta Pædiatr Scand* 1987. Greisen, G.: Behandlingsvalg ved meget for tidlig fødsel. En landsdækkende spørgeskemaundersøgelse. Ugeskr Læger 1989.

Disputatsarbejdet: De vigtigste perinatale årsager til neurologiske og udviklingsmæssige senfølger hos for tidligt fødte børn er hæmoragisk og hypoksisk-iskæmisk hjerneskade. Da forsøg på forebyggelse hidtil har været forgæves er en bedre patofysiologisk forståelse ønskelig. Formålet med denne undersøgelse har været at beskrive hjernegennemblødningen. En intravenøs <sup>133</sup>Xe udvaskningsmetode blev tilpasset nyfødte børn. Efter datamat simulation og sammenligning af <sup>133</sup>Xe aktiviteten i arterielt blod og udåndingsluft med resultaterne af ekstern scintillation over thorax kunne det konkluderes at den intravenøse metode

giver samme værdier for den globale hjernegennemblødning (CBF<sub>00</sub>) som ville kunne opnås med den arterielle metode. CBF<sub>00</sub> sammenlignedes med Doppler ultralydbestemmelse af strømningshastigheden i arteria carotis interna hos nyfødte børn, der fandtes rimelig overensstemmelse. CBF<sub>00</sub> var lav hos raske, for tidligt fødte børn, ca 20 ml/100 g/min, sammenlignet med 45 ml/100 g/min for raske voksne. Hjernegennemblødningen faldt under dyb søvn som tegn på normal kobling til hjernens stofskifte. Hos respiratorbehandlede, for tidligt fødte børn var CBF<sub>00</sub> endnu lavere 10-14 ml/100 g/min. Årsagen til dette lave niveau kunne ikke identificeres. Hos klinisk stabile, respiratorbehandlede børn i 2. levedøgn fandtes normal CBF-CO<sub>2</sub> reaktivitet. Dette tyder på at den lave gennemblødning er vel reguleret, og specielt at den ikke skyldes lavt perfusionstryk eller forudgående fiffus hypoxisk-iskæmisk hjerneskade. Spontan-EEG og flashudløste EEG potentialer kunne påvises hos disse børn og ændredes ikke ved de CO<sub>2</sub> inducerede ændringer i CBF<sub>00</sub>. Dette bekræftede at der ikke forelå akut iskæmi. Den spontane EEG aktivitet ændredes heller ikke sikkert i forbindelse med øgning af hjernegennemblødningen (estimeret med Doppler ultralyd) ved blodtransfusion for arteriel hypotension og/eller klinisk bedømt cirkulationssvigt i de første levetimer. Det vil sige at trods den lave hjernegennemblødning var der ikke funktionelle tegn på cerebral iskæmi og dermed ingen sandsynlig direkte betydning for udvikling af hypoxisk-iskæmisk hjerneskade. Perfusionstærsklen for påvirkning af den elektriske funktion ligger derfor en del under 10 ml/100 g/min, og den iskæmiske tærskel må formodes at ligge betydeligt lavere. <sup>133</sup>Xe metoden er ikke tilstrækkeligt præcis i dette lave område til at påvise iskæmi hos det enkelte barn. Måling af hjernens globale gennemblødning kan derfor endnu ikke anbefales til klinisk brug hos denne gruppe patienter. Til forskningsbrug behøves en metode til måling af gennemblødningen af den periventriculære hvide substans, helst kombineret med en metode til påvisning af mere diskrete iskæmiske forstyrrelser i den elektriske funktion.

*Lektor, cand.scient, Lis Hasholt*

forsvarede den 18. maj 1989 sin afhandling:

»In vitro studier af Fabry's sygdom med henblik på enzymkorrektion« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var overlæge, dr.med. Flemming Güttler og lektor, dr.med. Bo van Deurs. Af tilhørerne opponerede ingen. Graden blev konfereret den 1. juni 1989.

*Selubiografi:* Lis Frydenreich Hasholt. Født den 22. maj 1945 i København. Student juni 1964 fra Nørre Gymnasium. Cand. scient. sommer 1971 fra Københavns Universitet. 1971-1975 adjunkt ved Arvebiologisk In-

stitut. Siden 1975 lektor ved Arvebiologisk Institut, Københavns Universitet. 1967 g.m. Bent Hasholt, lektor, cand.scient. Børn: Steen f. 1969, Lars f. 1972.

Modtaget støtte fra: Det lægevidenskabelige Forskningsråd, Fonden til Lægevidenskabens Fremme, Kong Chr. X's Fond, P. Carl Pedersens Fond.

Publikationer omhandlende: Cytogenetiske undersøgelser af Ehrlich ascites tumorer i relation til resistensændringer ved behandling med Daunomycin, Adriamycin, Vincristin og Vinblastin. Cytogenetiske og biokemiske analyser af fostervandsceller, herunder dyrkningsbetingelsernes indflydelse. In vitro studier af den arvelige stofskifteanomali, Fabry's sygdom; syv af disse publikationer danner grundlag for disputatsen.

Disputatsafhandlingen: Formålet med arbejdet har været at undersøge og udføre forsøg på humane cellekulturer til belyning af muligheder og betingelser for korrektion af  $\alpha$ -galaktosidase (A ( $\alpha$ -galA) manglen ved Fabry's sygdom. Sygdommen tilhører gruppen af de 30-40 kendte lysosomale enzymangelsygdomme. Fælles for disse er, at de skyldes en defekt i en eller flere af de sure hydrolaser, som normalt katalyserer nedbrydningen af makromolekyler i lysosomerne. Resultatet er alvorlige kliniske symptomer og oftest stærkt nedsat levealder. Genet, der koder for  $\alpha$ -galA, er beliggende på X-kromosomet, og den totale mangel på aktivt enzym hos Fabry hemizygoter mænd fører til ophobning af glykosphingolipider i urin, plasma, celler og væv; lipidet ses i lysosomerne som tæt pakket lamelmateriale. De første symptomer viser sig som regel omkring pubertetsalderen, oftest som smerter i fingre og tær ved temperaturændringer og feberanfald. Karakteristisk er endvidere forekomsten af angiokeratomer og corneaopaciteter. Sygdommen er langsomt progredierende med albuminuri, hypertension og uræmi, og patienterne dør ofte i 40-50 års alderen af nyresvigt eller hjerte-karsygdomme. Hovedårsagen til disse lidelser tilskrives en ophobning af glykosphingolipider i karendotelcellernes lysosomer. Der kendes endnu ingen effektiv behandling af sygdommen; men enzymterapi har længe været anset for en realistisk mulighed. I nærværende afhandling er optagelsen af  $\alpha$ -galA studeret i dyrkede fibroblaster fra Fabry hemizygoter. Enzymet blev isoleret og oprenset fra normalt placentavæv. Herved opnåedes to forskellige former, high-uptake  $\alpha$ -galA uden denne markør. På grund af vanskeligheder med at opnå tilstrækkelige mængder humant  $\alpha$ -galA med en høj renhedsgrad havde forsøg på korrektion i Fabry fibroblaster hidtil været få. Efter udvikling af en kvantitativ mikrometode kunne  $\alpha$ -galA aktiviteten imidlertid måles i kulturer bestående af nogle få hundrede celler, hvilket gav mulighed for større forsøgsserier. Der blev påvist  $\alpha$ -galA aktivitet i Fabry fibroblaster efter inkubation i medium tilsat high-uptake formen. De højest opnåede aktiviteter svarede til halvdelen af ak-

tiviteten i normale fibroblaster og måtte forventes at være tilstrækkeligt til at korrigere defekten. Ved elektronmikroskopiske undersøgelser (E.M.) kunne der således også iagttages ændringer i lysosomernes morfologi efter behandlingen; dog resterede der stadig noget lamelmateriale. Etableringen af celler fra karendotel (HUVE celler) muliggjorde undersøgelse af en celletype, som måtte anses for at være mere klinisk relevant. Fabry hemizygoter HUVE celler, der som forventet ikke indeholdt  $\alpha$ -galA, blev forsøgt korrigeret ved tilførsel af enzymet. High-uptake formen syntes ikke at blive optaget; ved immunofluorescensfarvning kunne det påvises, at HUVE celler har meget få eller slet ingen mannose 6-fosfat receptorer på overfladen. Det lykkedes derimod at få optaget low-uptake formen via binding til lektinet concanavalin A, men som det også var tilfældet i fibroblaster, inducerer lektinbehandlingen i sig selv morfologiske forandringer, og en eventuel effekt af enzymet på lysosomernes lamelmateriale kunne ikke påvises ved E.M. Resultaterne lægger således op til, at  $\alpha$ -galA må søges optaget i endotelcellerne via andre receptorsystemer. Kvinder, som er heterozygoter for Fabry's sygdom, har på grund af sygdommens X-bundne karakter, almindeligvis mindre alvorlige symptomer end de hemizygoter. Blandt de heterozygoter, der indgår i afhandlingen, er der imidlertid fundet såvel svære kliniske symptomer, som stærkt nedsat  $\alpha$ -galA aktivitet og lige så mange lysosomale inklusioner som hos mænd med sygdommen. Enzymterapi af nogle heterozygoter kunne således komme på tale. Det er imidlertid en vanskelighed for vurderingen af, hvem der vil have behov herfor, at der ikke synes at være en klar sammenhæng mellem cellernes enzymniveau og det kliniske billede.

*Cand.med. Carsten Hendriksen*

forsvarede den 8. juni 1989 sin afhandling:

»Rødvoreprojektet – forebyggende interventionsbesejg hos gamle mennesker« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var overlæge, dr.med. Marianne Schroll og lektor, mag.scient.soc. Bjørn Holstein. Af tilhørerne opponerede overlæge, dr.med. Gudmund Magnussen og socialinspektør Peter Cordt.

Graden blev konfereret den 15. juni 1989.

*Selvbibliografi:* Carsten Hendriksen. Født den 14. september 1948 i Odense. Student juni 1968 fra Odense Katedralskole. Cand.med. sommer 1975 fra Københavns Universitet. Reservelæge: Medicinsk blok, Hvidovre Hospital 1.3.76-31.11.76; Medicinsk afd. C, Herlev Sygehus 1.12.76-30.4.79; Konst. I. reservelæge: Medicinsk afd. C, Herlev Sygehus 1.5.79-31.7.80; Videnskabelig assistent: Medicinsk afd. C, Herlev Sygehus og Institut for almen Medicin, Kbh. 1.8.80-

31.8.81 + 1.3.82-28.2.84. Kursusstilling Intern Medicin 1.3.84-28.2.86. Siden 1. reservelæge ved Langtidsmedicinske afd. i Kbh. 1. reservelæge, Langtidsmedicinske afd. BL, Kommunehospitalet.

Sygekassernes Helsefond, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Fonden af 1870, »Sundhed for alle« prisen, Komiteen for Sundhedsoplysning, Wintertur-Borgen Legatet, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd.

Vigtigste publikationer: Henriksen, C., Binder, V.: Social prognos for ulcerative colitis. *Br Med J* 1980. Henriksen, C. et al.: The long term prognosis in ulcerative colitis. *GUT* 1985. Henriksen, C. et al.: Intake of drugs among elderly people in a Danish municipality. *Acta Med Scand* 1983. Henriksen, C. et al.: Consequences of assessment and intervention among elderly people. *Br Med J* 1984. Henriksen, C. et al.: Use of social and health services by elderly people during the terminal 18 months of life. *Scand J Soc Med* 1987. Henriksen, C. et al: Hospitalization of elderly people: a three year controlled trial. *J Am Geriatrics Soc* 1989.

Disputatsafhandlingen består af en sammenfattende redegørelse samt otte artikler. Arbejdet er udgået fra medicinsk gastroenterologisk afdeling C, Københavns amts sygehus i Herlev og med tilknytning til Institut for almen Medicin, Københavns Universitet. Sammenfatningen er udarbejdet under ansættelse på langtidsmedicinske afdeling HL, Kommunehospitalet i København.

Det grundliggende forskningsarbejde er i praksis udført i gamle menneskers hjem i Rødovre kommune i samarbejde med to hjemmesygeplejersker og med opbakning fra den kommunale social- og sundhedsforvaltning, almen praksis og sygehusvæsenet.

Der er benyttet epidemiologisk metode og indholdet rummer gerontologiske, forebyggende, samfundsmedicinske og almenmedicinske aspekter.

I alt 600 tilfældigt udtagne personer på og over 75 år og boende i eget hjem blev randomiseret til en interventions- og en kontrolgruppe. Interventionsgruppen 285 deltagere blev besøgt af én af de tre besøgere (projektlederen og to hjemmesygeplejersker), hver 3. måned i tre år. Kontrolgruppens 287 deltagere blev besøgt én gang ved undersøgelsens afslutning.

Indholdet i hjemmebesøgene bestod primært i en struktureret samtale, hvor deltagerne fik mulighed for at formulere tanker om egen livssituation og diskutere evt. problemer fra hverdagen, ligesom deres helbred og sociale forhold blev taget op. Det var hypotesen, at tillid til en professionel sundhedsperson kombineret med kendskab til støtteligheder i bred forstand kunne skabe øget tryghed og tro på egen formåen, helbredsmæssigt og socialt, og derigennem forebygge institutionsbenyttelse. Interventionen udviklede sig til at rumme

– medmenneskelig kontakt

- rådgivning om eksisterende offentlige og private støtte- og aktivitetsmuligheder
  - helbredsmæssig og social vurdering
  - forslag til handlemuligheder og støtte ved skønnet behov for ændringer i deltagerens hverdag.
- Samtalen har været det væsentligste arbejdsredskab.

I den sammenfattende redegørelse diskuteres projektet og sættes i relation til andre undersøgelser ud fra tre hovedemner:

- 1) Effekten af forebyggende interventionsbesøg vurderet ud fra den kontrollerede og randomiserede undersøgelse. Deltagerne var glade for og havde gavn af besøgene, idet der i interventionsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen fandtes 25 % færre døde, 19 % færre sygehusindlæggelser, 24 % færre sengedage, 31 % færre plejehjemsindflytninger og 50 % færre vagtlægebesøg.
- 2) Tværnsnitsundersøgelser af deltagerens subjektive symptomer og lægemiddelforbrug.
- 3) Forløbsundersøgelser med registrering af ændringer i deltagerens sundhedsmæssige og sociale forhold gennem tre år. Kontakter med de praktiserende læger, sygehusindlæggelser, kontakter med social- og sundhedsvæsenet i sidste leveår samt deltagerens funktionsformåen er beskrevet i forløbsundersøgelserne.

I et selvstændigt kapitel er en procesevaluering af selve interventionen beskrevet. Endelig er der foretaget en analyse af formidlingen af forskningsresultaterne, ligesom forslag til fremtidig praktisk udførelse af opfølgende og opfølgende interventionsbesøg er angivet.

Dokumentationen af forebyggelseffekten kan få store konsekvenser for social- og sundhedsvæsenets fremtidige indsats. Læger bør aktivt tage del i et sådant arbejde.

### *Cand.med. Læge Jørn Hounsgaard*

forsvarede den 11. august 1989 sin afhandling:

»Complex Information Processing in Nerve Cells« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor Gordon Shepherd, Yale Universitet, professor, dr.med. Per Andersen og professor, dr.med. Ove Sten-Knudsen. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 18. august 1989.

*Selubiografi:* Jørn Dybkjær Hounsgaard. Født den 24. august 1948 i Bjerringbro. Student den 1. juli 1968 fra Viborg Katedralskole. Cand.med. 75/76 fra Københavns Universitet. Ansættelser: 1976- Københavns Universitet, 1976-1980 Stipendiat, 1980-1981 Adjunkt, 1987- Lektor (New York Universitet 1980-1982).

Støtte fra: NOVO's Fond, Lundbeckfonden og SLF.

Artikler i J. Physiol. 1983-89.

Disputatsafhandlingen består af seks tidsskriftartikler og en sammenfattende redegørelse med titlen: »Complex information processing in nerve cells«. Artiklerne eksemplificerer signalbehandlingen i nerveceller fra modtagelsen af transmitterstimuli i dendritterne til dannelsen af impulsmønstre i de fraførende nervetråde. Emnet er behandlet for motorneuroner i rygmarven og Purkinjeceller i lillehjernen. Eksperimenterne, der er udført på isolerede præparater fra sumpskildpadder, bygger i hovedsagen på elektrofysiologiske metoder.

Resultaterne viser, at signalbehandlingen er stærkt specialiseret i de undersøgte celletyper. Cellernes komplekse membranegenskaber præprogrammerer snævre udvalg af impulsmønstre. Disse udvalg kan modificeres af transmitterstoffer, der regulerer komplekse membranegenskaber. Cellernes komplekse egenskaber tillader desuden, at synaptiske signaler modtaget over et længere tidsrum kan interagere og yde en balanceret indflydelse på impulsmønstret i fraførende axoner.

#### *Cand.med. Lars Hyldstrup*

forsvarede den 3. marts 1989 sin afhandling:

»24 hour whole body retention of 99m Tc-Methylene-diphosphonate in the assessment of bone formation. Methodological evaluation, clinical applications and comparison with serum alkaline phosphatase and serum osteocalcin« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var overlæge, dr.med. Ole Munck og lektor, overlæge, dr.med. Niels Juel Christensen. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 9. marts 1989.

*Selvbiografi:* Lars Hyldstrup. Født den 7. juli 1950 i København. Student juni 1969 fra Holte Gymnasium. Cand.med. sommer 1976 fra Københavns Universitet. Res.læge ved Hvidovre Hospitals radiologiske, ortopæd-kirurgiske, medicinske og klinisk immunologiske, 1976-1985. Medicinsk kursusstilling Københavns Amts Sygehuse i Herlev, Gentofte og Glostrup, 1985-1987. 1. Res. læge, Endokrinologisk afsnit, Hvidovre Hospital 1987-. 1. res.læge, Endokrinologisk afsnit, Hvidovre Hospital.

Støtte fra: Gigtforeningen, Lundbeck-fonden.

Publ.: Urinary 99m-Tcdiphosphonate excretion as a simple method to quantify bone metabolism. Scand J Clin Lab Invest 1984. Measurements of whole body retention of diphosphonate and other indices of bone metabolism in 125 normals: dependency on age, sex and glomerular filtration. Scand J Clin Lab Invest

1984. Bone mass as referent for the urinary hydroxyproline excretion: age- and sex-related changes in 125 normals and in primary hyperparathyroidism. Calcif Tissue Int 1984. Seasonal variations in bone mass is preceded by appropriate changes in indices of bone formation. Bone 1986. Studies on diphosphonate kinetics: evaluation of plasma elimination curves during 24 hours. Eur J Nucl Med 1987. Studies on diphosphonate kinetics: whole body bone uptake rate during constant infusion - an index of bone metabolism. Eur J Nucl Med 1987; 12: 585-8. GFR-corrected 24-hour whole body retention of diphosphonate - an improved index of bone metabolism. Scand J Clin Lab Invest 1988. Non-invasive indices of bone formation: comparison of s-alkaline phosphatase, 24-h whole body retention of diphosphonate and serum osteocalcin in metabolic bone disorders and thyroid disease. Scand J Clin Lab Invest 1988.

Disputatsafhandlingen: Med det øgede kendskab til kalciummetaboliske sygdommes affektion af knoglevævs lødighed og brudstyrke, har behovet for specifikke, ikke-invasive tests til vurdering af knoglevævs omsætning været stigende. Serum alkalisk fosfatase har hidtil været anvendt, men er uspecifik og derfor ofte vanskelig at fortolke. Formålet med nærværende afhandling har således været at udvikle og forbedre eksisterende tests til ikke-invasiv måling af knogledannelse, for derigennem at optimere og forenkle diagnostik og behandling af patienter med kalciummetaboliske forstyrrelser.

Afhandlingens hovedområder er klinisk endokrinologi, nuklearmedicin og klinisk kemi. I centrum står en metodologisk vurdering af 24 timers helkropsretention af difosfonat (WBR), som er videreudviklet og forenklet. Specielt til vurdering af dialyse-patienter er nyudviklet en tracerkinetisk metode, baseret på Stewart's princip. Endeligt er der etableret radioimmunoassay til måling af osteocalcin, et i serum forekommende knoglespecifikt protein.

Det påvises, at WBR-metoden kan udføres komplet ved bestemmelse af den fraktionelle urinudskillelse af tracer. Endvidere dokumenteres, at WBR er et specifikt og præcist mål for knogledannelse, at WBR er afhængig af eventuel nyrefunktionsnedsættelse, men at der kan foretages en enkel matematisk korrektion herfor. Hos dialyse-patienter har knogledannelsen kunnet vurderes ved bestemmelse af knoglevævs netto-clearance af difosfonat, en vurdering der hidtil har krævet knoglebiopsi. Efter udvikling af sterende ikke-invasive mål for knogledannelse.

Det konkluderes, at WBR og serum osteocalcin er ligeværdige og serum alkalisk fosfatase overlegne, at serum osteocalcin i daglig klinik er enklest at udføre, samt at begge metoder i forskningsmæssig sammenhæng har deres berettigelse, da de afspejler forskellige dele af knogledannelsen.

*Cand.med. Klaus Møller-Ernst Jensen*

forsvarede den 11. august 1989 sin afhandling:

»Clinical evaluation of routine urodynamic investigations in prostatism« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var overlæge, dr.med. Jørgen Nordling og lektor, overlæge, dr.med. Jens Thorup Andersen. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 18. august 1989.

*Selvbiografi:* Klaus Møller-Ernst Jensen. Født den 21. januar 1950 i Horsens. Student maj 1969 fra Aalborg-Statshøjskole. Cand.med. januar 1976 fra Aarhus Universitet. Dec. 1976-apr. 1978, røntgen- og medicinsk afd., Thisted Sygehus. Maj 1978-nov. 1981, kirurgisk-urologisk gynækologisk-obstetrisk, pædiatrisk afd. og patologisk institut Aalborg Sygehus. Dec. 1981-dec. 1982, section of urology, VA Hospital, Madison, WI, USA. Jan. 1983-juli 1983, kir. gastroent. afd., Aalborg Sygehus. Aug. 1983-okt. 1985, kir. afd. D,L,F, Bispebjerg Hospital. Nov. 1985-maj 1988, kir. afd., Slagelse CS. Juni 1988-maj 1989, urol. afd., Hvidovre Hospital. Nu: 1. reservelæge Kirurgisk afd. D, Rigshospitalet.

Støtte fra handelsgartner Ove Villiam Buhl Olsen og ægtefælle Edith Buhl Olsens Mindelegat, Fonden af 31/12 1977.

Publ.: Jensen et al. Predictive value of voiding pressures in benign prostatic hyperplasia. *Neurourol. Urodynam.* 1983. Jensen et al. Spontaneous uroflowmetry in prostatism. *urology* 1984. Frimodt-Møller, Jensen et al. Analysis of presenting symptoms in prostatism. *J. Urol.* 1984.

Disputatsafhandlingen: Selvom urodynamicke undersøgelser gennem den sidste snes år havde opnået stor udbredelse i den præoperative udredning af prostatikere fandtes den videnskabelige baggrund herfor inkonklusiv. Formålet med de aktuelle undersøgelser var derfor i hovedtræk at 1) klarlægge sammenhængen mellem urodynamicke variable og vandladnings-symptomer og 2) Undersøge den prognostiske værdi af præoperativ urodynamicke undersøgelse mht. den subjektive vurdering af operationsresultatet. Materialet til 1) bestod af et udtræk på 200 personer fra Folke-registeret, mens 2) omfattede 139 konsekutive patienter opereret for forstørret blærehalskirtel. Der fandtes kun minimal sammenhæng mellem uroflow-variable og både irritative og obstruktive symptomer, mens detrusor-instabilitet var associeret med urge.

Både uroflow og tryk-flow undersøgelse fandtes af prognostisk værdi i modsætning til cystometri. Konklusionen blev, at alle skal have udført præoperativ uroflow, idet patienter med maximum flow < 15 ml/sec vil få et godt postoperativt resultat. Hvis maximum flow  $\geq$  15 ml/sec, skal der udføres tryk-flow undersøgelse, og kun patienter der er urodynamicke obstruerede bør opereres.

*Cand.med. Peter Koch Jensen*

forsvarede den 20. oktober 1989 sin afhandling:

»Integration og glomerular and tubular function in normal and diabetic rat kidneys« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, dr.med. Erik Persson, overlæge, dr.med. Jørgen Ladefoged og lektor, dr.med. Peter Bie. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 8. november 1989.

*Selvbiografi:* Peter Koch Jensen. Født den 11 juli 1951 Solbjerg Sogn, Frederiksberg. 1970 Matematisk fysisk studentereksamen, Sorø Akademi. 1979 Medicinsk Embedseksamen, Københavns Universitet. Forskningsrådsstipendiat, Med. Fysiol. Inst. A; Kursusstipendiat, Københavns Universitet; Kandidatstipendiat, Med. Fysiol. Inst. A; Reservelæge, Kir. Afd. S, Rigshospitalet; Reservelæge, Med. Afd. P, Rigshospitalet; 1. Reservelæge, Med. afd. M, Frederiksberg Hospital; Reservelæge, Øjenafd. J, Århus Kommune-hospital; 1. Reservelæge, afd. J, Århus Kommune-hospital; Benzonstipendiat, Århus Universitet. Nu: Forskningsstipendiat, Øjenafdelingen, Århus Kommune-hospital. Børn: Anna Louise Jensen f. 20. april 1984. Cecilie Højgaard Nielsen f. 10. maj 1988.

Scholarstipendiat på Medicinsk Fysiologisk Institut A, Københavns Universitet (MFIA), Kursus i lægevidenskabens basale fag, Københavns Universitet i 12 mdr., Kandidatstipendiat på MFIA, NATO-stipendiat, USA. Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, J. Weimann & J. Seedorff's legat, P. Carl Petersens fond, Landsforeningen for Sukkersyge.

Publ.: Jensen PK & K. Steven. Angiotensin II induced reduction of peritubular capillary diameter in the rat kidney. *Pflügers Archiv*, 1977. Jensen PK Continuous measurement of flow rate and volume in the nanoliter range. *Acta Physiol Scand*, 1979. Jensen PK, Christiansen JS, Steven K & H-H Parving. Renal function in Streptozotocin diabetic rats. *Diabetologia*, 1981. Jensen PK & K Steven. Tubuloglomerular feedback mechanism: A model study of the effector site and influence on renal autoregulation. *Acta Physiol Scand*, 1982. Jensen PK, Blæhr H & K Steven. Evaluation of the micropuncture determination of single nephron filtration fraction. *Kidney Int*, 1984. Jensen PK & K Spring. Feedback inhibitor of NaCl entry in Necturus gallbladder epithelial cells. *J Memb Biol*, 1984. Jensen PK, Steven K, Blæhr H, Christiansen JS & H-H Parving. The effects of indomethacin on glomerular hemodynamics in experimental diabetes. *Kidney Int*, 1986.

Disputatsarbejdet: Undersøgelsen blev udført for at analysere determinanterne af den glomerulære filtrationshastighed (GFR) på baggrund af Brandt-Rehberg's hypotese. Ifølge denne kan GFR ikke øges med mindre der sker en primær stigning i tubulusreabsorp-

tionen, fordi det distale tubulus system besidder en væsentlig hydraulisk modstand under normale omstændigheder. Det påvises, at tubulus modstanden er dynamisk, idet det transmural tryk påvirker tværsnitsdiameteren og dermed den aktiale hydrauliske modstand. Det intratubulære tryk er således reguleret ved en negativ tilbagekobling gennem distensibiliteten af tubulusvæggen. Denne regulationsmekanisme forstærkes af den tubulære flowafhængige væskereabsorption, der vil bevirke at kun en lille fraktion af en primær ændring i GFR udskilles som urin. Hypotesens præmisser er derfor ukorrekte. Koncentrationen af NaCl og flowhastigheden forbi cellerne i macula densa har en tonisk effekt på den afferente arterioles hydrauliske modstand og udøver dermed regulation af GFR ved negativ tilbagekobling. Hypotesens konklusion er derfor korrekt, idet en isoleret ændring af GFR kræver en omjustering af tilbagekoblingsmekanismen. Endvidere sker der et fald i den glomerulære ultrafiltrationskoefficient, når ultrafiltrationstrykket øges. Disse mekanismer bevirker at GFR holdes inden for snævre rammer under normale forhold.

Hos rotter med streptozotocin induceret sukkersyge påvises de samme ændringer i GFR, som er blevet observeret hos patienter med nyopdaget insulin afhængig diabetes mellitus. Ved mikropunktur fandtes forhøjet tryk i de ultrafiltrerende hårkar og nedsat tryk i tubulusystemet på grund af reduceret modstand i Henle's slyng. Den glomerulo-tubulære balance fandtes bevaret hos diabetiske dyr. Årsagen til forøgelsen af GFR fandtes væsentligst at være forårsaget af Xdet øgede glomerulære filtrationstryk. Dette var endvidere korreleret til nedsættelsen af hårkarrenes væskegennemtrængelighed. Denne mekanisme antages at være af central betydning for udviklingen af den sene manifestation af sygdommen med nyresvigt, idet en beskyttende effekt er observeret ved behandling og normalisering af trykket i hårkarrene efter indgift af angiotensin konverterende enzym hæmmer. I nærværende arbejde kunne normalisering af det øgede glomerulus kapillær tryk påvises efter hæmning af prostaglandin dannelsen med Indomethacin. Dette kunne i fremtidige studier underkastes en klinisk afprøvning af en mulig bevarende effekt på nyrefunktionen hos patienter med begyndende sendiabetiske manifestationer.

### *Speciellæge Søren Buus Jensen*

forsvarede den 3. februar 1989 sin afhandling:

»Seksuel dysfunktion og insulinbehandlet diabetes mellitus« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, overlæge, dr.med. Niels Reisby og lektor, overlæge, dr.med. Niels Juel Christensen. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 9. februar 1989.

*Selvbibliografi:* Søren Buus Jensen. Født den 8. maj 1948 i Aalborg. Student den 20. juni 1966 fra Ballerup Gymnasium. Cand.med. Københavns Universitet, s. 1974. 1974/75. Alkoamb, Forchhammersvej/Overførstergården, 1975 Hvidøre Hospital. 1976/77 Rotationsstilling Medicin/kirurgi/Gyn/Obst. KAS Gentofte/Herlev. 1977/78 Bispebjerg Hospital Psyk. afd. E, 1978 Frederiksberg Hospital Med. af. B 1978/79. 1979 Reservelæge, siden kursusreservelæge og 1. reservelæge Rigshospitalet afd. O. Fra 1981 Forskningsstipendiat Lægevidsk. Forskningsråd ca. 1 år, derefter Københavns Universitet, Kandidatstipendiat frem til 1985. 1. res.læge afd. B, St. Hans Hospital, 1986 Neurologisk afd. Rigshosp. 1987 1. reservelæge afd. R Hillerød. Fra 1.1.-89 fg. Overlæge samme sted. Nu: Fungerende overlæge, dr.med. Psykiatrisk af. R, Centralsygehuset, 3400 Hillerød. Gift med Forskningsstipendiat, cand.psych. Inger Agger. To børn: Mads Buus Jensen født 1973 og Trine Buus Jensen, født 1978.

Universitetets Guldmedalje i Medicin-afhandling Seksuel dysfunktion og diabetes mellitus. Københavns Universitet 1978/79, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Kandidatstipendium, Københavns Universitet.

Har publiceret 28 internationale artikler, foruden 1 amerikansk lærebog og 4 bogkapitler. Desuden 56 nordisksprogede artikler, eneforfatter på 2 bøger og redaktør af en tredje. Nogle udvalgte titler: SBJ: Seksuel Dysfunktion og diabetes mellitus. Guldmedalje-afhandling, Københavns Universitet. Internationalt publiceret: Diabetic Sexual Dysfunction. Arch. Sex Behavior, 1981. SBJ: Sexual Dysfunction in younger married alcoholics. Acta Psych Scand. 1984. SBJ. Emotional aspects in Diabetes Mellitus A study of 51 couples. J Psychosomatic Research. 1985. SBJ: Sexual Dysfunction in Diabetics. a 6-year follow-up study. Arch Sex Behavior, 1986. SBJ & Agger I. The Testimony Method as a psychotherapeutic tool in the treatment of traumatized refugees in Denmark. Schover LR & Jensen SB. Sexuality and Chronic Illness. A comprehensive Approach. International textbook, New York, 1988. Jensen SB & Hejl Bl. Par i Behandling. En bog om par samtale og parterapi.

Disputatsafhandlingen: Undersøgelsesrækkens formål var at belyse forekomst og art af seksuelt besvær hos sukkersygepatienter for at opnå en forståelse af de forhold, der kan være af betydning for udviklingen heraf og ud fra dette at skitsere mulige kliniske konsekvenser.

Undersøgelsesrækken er gennemført over en ti-årig periode fra 1975/1976 først og fremmest i samarbejde mellem Hvidøre Hospital og Rigshospitalets Sexologiske Klinik.

Baggrunden for undersøgelsen var, at det i den foreliggende litteratur blev angivet, at omkring halvdelen af sukkersyge mænd havde seksuelt besvær, hvilket

kunne bekræftes af indtryk fra den daglige klinik. Symptomet blev først og fremmest opfattet på linie med andre fysiske konsekvenser af sukkersygen – en art sen-diabetisk manifestation, hvis forklaring blev tilskrevet beskadigelse af nerver og kar til kønsorganerne.

Hos sukkersyge kvinder var de foreliggende oplysninger få og modstridende.

- Undersøgelserækken falder i fire hovedarbejder:
- en kortlægning af forholdene ved undersøgelse af 100 sukkersyge mænd (26-55 år) i 1975/1976.
  - en sammenlignende undersøgelse af 160 (80 mænd og 80 kvinder) sukkersyge med en kontrolgruppe af ikke-kronisk og ikke-psykiatrisk syge patienter fra almen praksis (40 mænd og 40 kvinder) i alderen 26-45 år. (Prisopgave, Københavns Universitet, 1977/78).
  - en længdeforløbende genundersøgelse af 101 sukkersyge, – som deltog i den forrige undersøgelse – 6 år efter, hvor hver deltager fungerede som sin egen kontrol til vurdering af symptomernes udvikling over tid.
  - en parundersøgelse, hvor 51 partnere til sukkersyge blev inddraget i undersøgelsen med henblik på at belyse parperspektivet, som er almindeligt anvendt i sexologisk behandling.

Undersøgelserækken er suppleret med flere meto-dearbejder og oversigter bl.a. på grund af en manglen-de forskningstradition på området – og for at udbygge de interview-data, der kan være vanskeligere at opgø-re talmæssigt i artikelform.

Blandt vigtige fund er, at i forhold til kontrolgrup-pen kan der påvises en øget forekomst af seksuelt bes-vær hos sukkersyge mænd, mest i form af rejsnings-besvær og nedsat seksuel lyst, men ikke hos sukkersyge kvinder. Forskellen kan delvis forklares ved kønsfor-skelle i definitioner af seksuelt besvær hos mænd og kvinder. Symptomerne kan ikke entydigt forklares ud fra en biologisk model, idet psykosociale faktorer synes at kunne være af betydning også. En øget biologisk sårbarhed kan være medvirkende til, at diabetikere kan være mere følsomme for de psykosociale faktoreres indvirken. Yderligere viser længdeforløbet, at sympto-merne kan forsvinde spontant, selv om der påvises be-tydelige biologiske forandringer. Parperspektivet nu-ancerer problemkredsen betydeligt.

Det findes hensigtsmæssigt at problemstillingen be-lyses fra et helhedsperspektiv. Endelig opregnes ek-sempler på kliniske, teoretiske og forskningsmæssige perspektiver af undersøgelsesrækkens fund.

#### *Læge Marianne Juhler*

forsvarede den 5. januar 1988 sin afhandling:

»Pathophysiological aspects of acute experimental allergic encephalomyelitis« for den medicinske dok-torgrad.

Officielle opponenter var professor, dr.med. Niels

A. Lassen og professor, dr.med. Jes Olesen. Af tilhø-erne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 16. januar 1989.

#### *1. reservelæge Eli Kassis*

forsvarede den 9. dec. 1988 sin afhandling:

»Baroreflex control of the circulation in patients with congestive heart failure« for den medicinske dok-torgrad.

Officielle opponenter var overlæge, dr.med. Ole Henriksen, overlæge, dr.med. Hans Ibsen og lektor, overlæge, dr.med. Niels Juel Christensen. Af tilhø-erne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 2. januar 1989.

#### *Læge Ulrich Knigge*

forsvarede den 17. nov. 1989 sin afhandling:

»Histaminergic regulation of prolactin secretion« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var overlæge, dr.med. Claus Hagen, overlæge, dr.med. Egil Haug og afdelingsle-der, dr.med. C. J. Hedeskov. Af tilhø-erne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 1. dec. 1989.

*Selvbiografi:* Ulrich Peter Knigge. Født den 23. maj 1951 i København. Student juni 1970 fra Kildegaard Gymnasium. Lægevidenskabelig embedseksamen vinter 1978 fra Københavns Universitet. Reservelæge ved røntgenafd., kirurgisk gastroenterologisk afd., medicinsk endokrinologisk afd., Hvidovre hospital; Klinisk assistent ved kirurgisk gastroenterologisk afd., Hvidovre hospital. Reservelæge ved gynækologisk ob-stetrisk afd. KAS Herlev; Reservelæge ved ortopædkir-urgisk afd., Bispebjerg hospital; Reservelæge ved kir-urgisk gastroenterologisk afd., KAS Herlev; Kursus-reservelæge i kirurgi ved Rigshospitalet; 1. reservelæ-ge ved kirurgisk afd. K, Frederiksberg Hospital. Nu: 1. reservelæge ved kirurgisk afd. K, Frederiksberg hos-pital. Ægtefælle: Forlagsredaktør, cand.mag. Lisbeth Møller-Madsen.

Støtte fra Den lægevidenskabelige Forskningsfond for Storkøbenhavn, Færøerne og Grønland. Gerda og Aage Haensch Fond. NATO Science Fellowship Pro-gramme. Aage Krarup Nielsens Rejselaget. P. M. Christiansen og Hustrus Fond. P. Carl Petersens Fond. NOVO's Fond. Statens sundhedsvidenskabelige Forskningsråd. Lægernes Forsikringsforening, Borgen-Winterthur Legatet.

16 artikler i Clin Endocrinology, J Clin Endocrinol Metab, Neuroendocrinologi, The Lancet, Acta En-docrinologica 1981-88.

Disputats: Undersøgelserne belyser histamins (HA) rolle i den neuroendokrine regulation af hypofy-sens prolaktin (RL) sekretion hos mennesker og for-

søgsdyr (rotter). HA, der fungerer som neurotransmitter i centralnervesystemet, stimulerer PRL sekretionen dosisafhængigt. Virkningen af HA sker ikke direkte på hypofysen, men foregår sandsynligvis i hypothalamus, hvor histaminerger neuroner og identificeret. Den PRL stimulerende effekt af HA medieres ved aktivering af specifikke HA receptorer. I visse områder af hypothalamus medieres virkningen via H1-receptorer (ses efter systemisk infusion af HA), mens virkningen i andre områder af hypothalamus medieres via H2-receptorer (ses efter intracerebro-ventricular infusion af HA). Derudover udøver HA en receptorspecifik, men svag hæmmende virkning på PRL sekretionen, men denne virkning afsløres kun når den receptor, der medierer den stimulerende effekt samtidig er blokeret.

Virkningen af HA er som anført indirekte og udøves ved en aktivering eller hæmning af hypothalamiske PRL regulerende faktorer. Dels nedsætter HA aktiviteten i det tuberoinfundibulære dopaminerger system, der tonisk hæmmer PRL sekretionen, og dels stimulerer HA det serotoninerger system, der er PRL stimulerende.

Endvidere synes vasopressin at være involveret i medieringen af den PRL stimulerende effekt af HA.

Endogent neuronalt HA spiller formentlig en fysiologisk rolle i medieringen af den stress-inducerede frigørelse af PRL hos hanrotter, idet hormonfrigørelsen efter immobiliserings- og æterstress blokeres eller hæmmes af H1- og primært H2-receptor antagonistier samt ved specifik hæmning af den neuronale HA syntese.

De gennemførte undersøgelser viser således, at HA som transmitter i centralnervesystemet spiller en væsentlig rolle i den neuroendokrine regulation af PRL sekretionen.

### *Cand.med. Annelise Krogdahl*

forsvarede den 14. april 1989 sin afhandling:

»Precancerous lesions of the larynx. A clinical and histological follow-up study of 184 patients from 1946-80« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, dr.med. Poul Bretlau og professor, dr.med. Jakob Visfeldt. Af tilhørende opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 25. april 1989

*Selvbioграфи:* Annelise Solveig Krogdahl. Født den 22. marts 1943 i Alminde. Student den 18. juni 1962 fra Maribo Gymnasium. Lægevidenskabelige embedseksamen 31. januar 1972 fra Københavns Universitet. Klinisk uddannelse: Almen-, og plastikkirurgisk afd. diakonisse-stiftelsen. Medicinsk afd. De Gamles By. Hoved-hals onkologisk afd. Radiumstationen, København. Specialuddannelse: Patologi på Rigshospitalet, FAC i Hillerød, KAS Gentofte og Frederiksborg

Hospital. Speciallæge i patologisk anatomi og histologi 5. nov. 1981. Nu: Overlæge, Patologisk Institut, Aalborg Sygehus.

Bankdirektor Hans Stener og hustru Fru Agnes Steners Legat, Illum Fondet, Kræftens Bekæmpelse, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd.

16 tidligere videnskabelige publikationer bearbejder problemer indenfor samme specialområde, hoved-hals onkologi, otologi og patologi, men ingen af disse arbejder omhandler den problematik, som er behandlet i disputatsen, da materialet herfra ikke tidligere er offentliggjort.

Disputatsafhandlingen, der er en monografi, er en retrospektiv undersøgelse af 184 patienter med prækankrøse larynxlidelser diagnosticeret i en 35-årig periode fra 1946-80. Emnet er behandlet både fra en klinisk-ætiologisk og en pato-anatomisk synsvinkel.

Kliniske data er hentet fra tilgængeligt journalmateriale. Observationstiden er minimum 6 år og maximum 40 år. Ætiologiske faktorer er belyst ved personlige samtaler med patienterne og for afdødes vedkommende efterlevende ægtefælle. Den histologiske undersøgelse er baseret på 5894 snit fra 531 biopsier.

Det overordnede sigte har været at undersøge de laryngeale prækankroser som sygdomsgruppe, specielt med henblik på, om de kliniske-ætiologiske faktorer havde indflydelse på prognosen både med hensyn til udvikling af cancer, overlevelse og bevarelse af stemmefunktionen, samt at undersøge om den histologiske diagnose kunne reproducere og havde prognostisk værdi.

Prognosen for prækankroser i larynx, der strålebehandles, er sammenlignet med dem, der observeres eller fjernes kirurgisk, for at få et rationelt grundlag for behandlingen, som hidtil har været individuelt varierende.

Resultatet viste, at gradering af veldefinerede parametre giver god reproducerbarhed og en diagnose, der kan tillægges prognostisk værdi. Visse cytomorfologiske parametre kunne udskilles som særlige risikofaktorer pga. disses hyppige forekomst i de progredierende prækankroser. Carcinoma in situ underinddeltes i 3 typer, og forskellig prognose kunne påvises for disse.

Klinisk fandtes, at progredierende restlæsion og hurtigt recidiv var prognostisk ufavorabel.

95,5 % af patienter med prækankroser i larynx har eller har haft et dagligt tobaksforbrug. Cigaretrygere udgjorde 73 % og storrygere var hyppigst repræsenteret. Patienter, der ophørte med at ryge på diagnose-tidspunktet og tidligere rygere, havde en bedre prognose end de, der fortsatte med at ryge.

Forløbet viste, at cancer udvikles ved let og moderat dysplasi i 7-8 % af alle observerede tilfælde. Risikoen for at udvikle cancer ved observation af svær dysplasi og carcinoma in situ er 54-60 %. Behandlingsmæssigt er det nødvendigt at skelne mellem let



og moderat dysplasi, og imellem svær dysplasi og carcinoma in situ.

Cancer udvikles hos i alt 37 % af patienter med prækankroser, der observeres og i 24 % af de tilfælde, der strålebehandles. Total laryngektomi er nødvendig i 18 % af tilfældene efter strålebehandling og i 6 % ved primær observation. Dødsfald pga. larynxcancer ses hos 9 % af de strålebehandlede prækankroser og hos 5 % af de primært observerede.

Antallet af prækankroser i larynx, der udvikler sig til cancer, er uacceptabelt stort, uanset om den primære behandling er biopsi efterfulgt af observation eller strålebehandling.

Behandlingen fremover anbefales primært at blive total fjernelse af den prækankrøse læsion, og at radikaliteten bekræftes histologisk. Efter total fjernelse af en læsion synes observation af let og moderat dysplasi at være unødvendig. Svær dysplasi og carcinoma in situ bør kontrolleres for recidiv selv efter total fjernet læsion.

Behandlingen af laryngeale prækankroser har overvejende været strålebehandling eller meget omfattende kirurgi, prognostiske studier som det herværende har derfor været lidet tilgængelige, især studier med tilstrækkelig lang observationstid.

Afhandlingen er den eneste danske undersøgelse af prækankroser i larynx, og materialet er stort sammenlignet med internationale materialer af samme art.

Den histologiske undersøgelse med udskillelse af prognostiske risikofaktorer foreligger ikke i andre undersøgelser af prækankroser i larynx, men undersøgelser af orale og cervikale prækankroser bekræfter, at disse risikofaktorer findes og har prognostisk værdi.

Undersøgelsen bekræfter, at primær kirurgisk fjernelse af den prækankrøse læsion er den mest rationelle behandling, hvilket også findes i en række nyere undersøgelser, hvor den tiltagende udbredelse af laserkirurgi har udviklet den endolaryngeale kirurgi hen imod mindre og stemmebevarende indgreb med gode prognostiske resultater.

### Læge Marianne Lau

forsvarede den 1. februar 1989 sin afhandling:

»Livskvalitet? hos lungekræftpatienter« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var lektor, overlæge, dr.med. Erik Hippe og professor Joseph Welner. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 10. februar 1989.

*Selvbibliografi:* Marianne Engelbrecht Lau. Født den 18. oktober 1951 i København. Student sommer 1970 fra Falkonergårdens Gymnasium. Cand.med. sommer 1976 fra Københavns Universitet. Reservelæge, Finseninstitutet, Radiumstationen, Videnskabelig assistent, Finseninstitutet, Reservelæge, Finseninstitut-

tet, kir. afd., med. afd. 01.07.82-31.12.82, kir. afd., Reservelæge, psyk. afd. KAS Nordvang, Reservelæge, neur. kir. afd. KAS Glostrup, Reservelæge neur. med. afd. KAS Glostrup, Kursusreservelæge, psyk. afd. Kbh. Kommunehospital. Nu: 1. reservelæge, Amtssygehuset Fjorden, Roskilde. Gift, 2 børn på 11 og 9 år.

Støtte fra: Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Kræftens Bekæmpelse, Fonden af 1870, Den lægevidenskabelige Forskningsfond for Storkøbenhavn, færøerne og Grønland, Fonden til Fremme af medicinsk Behandling af Cancer, Lægernes Forsikringsforening af 1891.

Vigtigste publikationer: Lau, M. m.fl.: A phase I trial of a New form of an Oral Administration of VP-16-213. Cancer Treatment Reports, 1979. Lau, M & Mouridsen, H.T.: Patientinformation – oplysning om kræftdiagnosen Ugeskrift for Læger, 1979. Hansen, M., Lau, M. & Hansen, H.H.: Unpredictable Hematologic Toxicity of weekly DDMP. Cancer Chem. Rep., 1978. Lau, M.: Erfaringer fra samtalegrupper med kræftpatienter. Ugeskrift for Læger, 81. Lau, M., Færch Jensen, g. m.fl.: Behov for etablering af samtalegrupper. En spørgeundersøgelse af 84 kræftpatienter. Ugeskrift for Læger, 1981.

Monografien er udarbejdet på baggrund af enqueteundersøgelse af ialt 148 lungekræftpatienter. Arbejdet er det første af sin art hos denne målgruppe.

Formålet med undersøgelsen var primært at beskrive ændringer i livskvalitetsoplevelser og levevilkår (fysiske, sociale og psykologiske forhold) under cytostatisk behandling hos patienter med småcellet lungecancer i relation til pt.s situation før sygdomsdebut, sygdomsforløbet og udviklingen i referencegruppen bestående af radikalt opererede planocellulært lungecancerpatienter.

98 af patienterne havde småcellet lungecancer og var i intensiv kemoterapi. Disse patienter blev fulgt fra diagnose til død, gennemsnitlig 12 mdr. Det kunne konkluderes, at objektiv behandlingsrespons og en overlevelse på mindst 6 mdr. var en forudsætning for at der blev opnået livskvalitetsbedring under den cytostatiske behandling. Rehabilitering nåede sit maximum efter 3 mdr. På dette tidspunkt kunne levevilkårene hos disse mest begunstigede patienter beskrives ved flg. prævalensangivelser: træthed (88 %), hoste (63 %), åndenød (50 %), appetitløshed (38 %), hæshed (38 %), smerter (17 %); angst (60 %), depression (35 %); aktivitetsbegrænset (96 %), fritidsinaktive (50 %), sygemeldt (54 %), i arbejde (15 %). God livskvalitetsoplevelse efter 3 mdr. behandling kunne forudses af initialt lavt depressions (BDI) -, angst (BAS), – neuroticisme (N) -score, ligesom der var klar sammenhæng til cytostatiske bivirkninger.

Der argumenteres for en ændret terapeutisk holdning, der individualiseres med udgangspunkt i patientens egne livskvalitetsmål. Det tilrådes at være yderst tilbageholdende med intensiv kemoterapi hos patienter

ter med dårlig performance-status og manglende behandlingsrespons.

De metodiske problemer ved livskvalitetsforskningen generelt og specifikt for den aktuelle undersøgelse gennemgås detaljeret, udmundende i en række evalueringsforslag med hovedfokus på de psykologiske skalærer.

#### Læge Suzan Lenz

forsvarede den 13. januar 1989 sin afhandling:

»In vitro fertilization treatment using ultrasonic guided puncture« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, med.dr. Lars Hamberger og professor, dr.med. G. Stakemann. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 24. januar 1989.

*Selvbibliografi:* Suzan Charlotte Lenz. Født den 13. juli 1946 i København. Student 1965 fra Marie Kruses Skole. Medicinsk embedseksamen 1973 fra Københavns Universitet. Siden 1973 ansat på Københavnske hospitaler ved anæstesiologiske, kirurgiske, gynækologiske og obstetriske afdelinger. Fra 1981-1986 ansat ved ultralydlaboratoriet og genetisk center, Rigshospitalet. I 1984 visiting teaching fellow ved Monash University, Australien. Fra 1986-1989 ansat som 1. reservelæge ved gynækologisk-obstetrisk afdeling først på Hvidovre Hospital og derpå på Herlev Sygehus. Nu: Seniorstipendiat under Kræftens Bekæmpelse. Gift med civiling. Rune Strube. Tre børn på henholdsvis 2, 4 og 18 år.

Vigtigste publikationer: Lenz et al. The effect of Ritodrine on carbohydrate and lipid metabolism in normal and diabetic pregnant women. *Acta Endocrinol*, 1979. Lenz. Observation af patienter med lette kranietraumer – en analyse af visitationsgrundlaget. *Ugeskr. for Læger*, 1980. Lenz et al. Influence of lactation on oral glucose tolerance in the puerperium. *Acta Endocrinol*, 1981. Lenz et al. Significance of the ultrasonic morphology of preovulatory ovarian follicles prior to in vitro fertilization. *Acta Eur Fertil*, 1983. Lenz. Ultrasonic study of follicular maturation, ovulation and development of corpus luteum during normal menstrual cycles. *Acta Obstet Gyn Scand*, 1985. Lenz et al. Isotonic dextrose and isotonic saline as solvents for intravenous treatment of premature labour with Ritodrine. *J Obstet Gynaecol*, 1985. Lenz et al. A possible prenatal evaluation of renal function by amino acid analysis on fetal urine. *Prenat Diag*, 1985. Lenz et al. Ultrasound in detection of early neoplasia of the testis. *International J Androl*, 1987.

Disputatsarbejdet omhandler introduktionen af ultralydvejledt punktur i reagensglasbehandling. Hovedtesen er udviklingen af en metode til udhentning af befrugtningmodne æg således at indlæggelse, fuld anæstesi og laparoskopier undgås. Arbejdet beskriver

hvorledes dette opnås ved ultralydvejledt punktur i lokalbedøvelse. Der beskrives tillige en teknik til tilbageføring af de befrugtede æg ved hjælp af ultralydvejledt punktur. Ultralydvejledt punktur er nu den foretrukne metode til ægopsamling ved de fleste reagensglasbehandlings klinikker verden over.

#### Cand.med. Dorte Linnemann

forsvarede den 8. september 1989 sin afhandling:

»The neural cell adhesion molecule (NCAM) and the L1 cell adhesion molecule in brain development« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, med.dr. Björn Öbrink og lektor, med.dr. Kjeld Møllgård. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 25. september 1989.

*Selvbibliografi:* Dorte Linnemann. Født den 7. december 1959 i Grindsted. Student den 14. juni 1978 fra Herlufsholm Gymnasium. Lægevidenskabelig embedseksamen sommer 1985 fra Københavns Universitet. Kandidatstipendium, Proteinlaboratoriet, Det lægevidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet. Forskningsstipendium, Kræftens Bekæmpelse, Proteinlaboratoriet, Københavns Universitet. Reservelæge, kirurgisk afd. D, KAS-Gentofte. Reservelæge, neuromed. afd. N, Rigshospitalet. Orlov i perioden maj-okt. 1989. Reservelæge, med.afd. F, KAS-Gentofte. Fra nov. 89 reservelæge Neuromedicinsk afd. N, Rigshospitalet. Gift.

Støtte fra: Kræftens Bekæmpelse, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Astrid Thaysens Legat, Novo's fond, Fonden af 17-12-1981, Frode V. Nygaard og Hustrus Fond, P. Carl Petersens Fond, Kong Christian den Tiendes Fond, Fonden til Lægevidenskabens Fremme.

Vigtigste publikationer: Bock E., Edvardsen, K., Gibson A., Linnemann D., Lyles J.M. and Nybroe O.: Characterization of soluble forms of NCAM. *FEBS Lett.*, 1987. Nybroe O., Linnemann D. and Bock E.: NCAM biosynthesis in brain. *Neurochem. Int.*, 1988.

Disputatsarbejdet: Cellers adhæsivitet, som medieres af specifikke celleadhæsionsmolekyler, er af afgørende betydning for cellernes interaktion med hinanden og med omgivelserne under morfogenesen. Basal cellebiologisk og proteinkemisk forskning indenfor dette emne har til formål at øge forståelsen for de normale processer, der styrer morfogenese, og at fremme indsigt i patologiske processer, som f.eks. cancerudvikling, hvor normale celle-celle interaktioner synes defekte.

I 1984 fremsatte den amerikanske forsker G.M. Edelman en hypotese: differentieret og specifik adhæsion sker ved modifikation af mængden og/eller strukturen af et begrænset antal adhæsionsmolekyler.

I de arbejder, der ligger til grund for disputatsen, er

det undersøgt, hvorvidt der er en udviklingsmæssig regulation af ekspressionen af to neurale celleadhæsionsmolekyler, NCAM og L1, under rottehjernens udvikling fra den sene embryonale periode til postnatale aldre. NCAM er et protein, som i hjernen findes på membranoverfladen af alle neurale celler under det meste af udviklingen, mens proteinet L1 er begrænset til neuroner i visse perioder af udviklingen.

Undersøgelserne har vist, at koncentrationen af NCAM i hjernen stiger i perioden omkring fødslen, formentlig som udtryk for en stigende koncentration af NCAM i cellerne. Fra tidlig postnatal alder falder NCAM koncentrationen indtil det voksne niveau nås. Dette fald i NCAM koncentrationen skyldes sandsynligvis, at mængden af gliaceller, som kun indeholder lidt NCAM i forhold til neuroner, stiger, og NCAM »fortyndes« dermed af de gliale proteiner.

NCAM udtrykkes i hjernen som tre polypeptider, NCAM-A, NCAM-B og NCAM-C, der tilsyneladende kun adskiller sig ved længden af den C-terminale del af polypeptidet, mens den N-terminale del, der medierer binding til andre molekyler, er fælles. NCAM-A og -B er integrale membranproteiner, mens NCAM-C er perifert associeret med membranen. Mængden og syntesen af NCAM-C øges i forhold til NCAM-A og -B gennem hjerneudviklingen, og samtidig øges affiniteten af NCAM-C til membranen. De udviklingsmæssige ændringer i NCAM-A/NCAM-B/NCAM-C ratioen af NCAM synes hovedsagelig at skyldes ændringer i celledenssætningen i hjernen. Således udtrykker neuroner hovedsagelig NCAM-A og -B, mens astroglia celler udtrykker NCAM-B og -C, og andre forfattere har vist, at oligodendrocyter udtrykker NCAM-C.

På posttranslationalt niveau reguleres NCAM ekspression via glykosylering, sulfatering og fosforylering. I lighed med andre studier er det her fundet, at NCAM-polysyalylering mindskes kraftigt med alderen. Denne sjældne glykosyleringsform, hvor lange kæder af sialinsyre er påhæftet proteinets kulhydrattræ, er af andre forfattere vist at modulere adhæsiviteten af NCAM fosforylering mindskes under hjerneudviklingen, men det har endnu ikke været muligt at korrelere disse fund til NCAM funktionen.

L1 koncentrationen i hjernen varierer under udviklingen som NCAM. Da gliaceller ikke udtrykker L1, kan faldet i L1 koncentrationen gennem den postnatale udvikling skyldes den stigende mængde gliaceller, mens den perinatale stigning i L1 koncentration sandsynligvis skyldes dels differentiering af neuroner, som dermed begynder at udtrykke L1, og dels udvækst af neuritter, som særlig i starten er stærkt L1-holdige. I modsætning til NCAM, synes L1 sulfatering ikke at ændres under udviklingen, mens L1 fosforyleringen falder. Strukturen af L1 er

langt mindre belyst end NCAM strukturen, og det har da heller ikke endnu været muligt at korrelere nogen af de ovennævnte karakteristika til funktionen af L1.

Som konklusion må det siges, at resultaterne i sammenhæng med andre forfatteres peger på en kraftig regulation af ekspressionen af specifikke celleadhæsionsmolekyler og således underbygger Edelmans teori om, at modulation af relativt få celleadhæsionsmolekyler under udviklingen kan regulere celleadhæsivitet og beslægtede processer.

### *I. reservelæge Franck B. Loud*

forsvarede den 26. maj 1989 sin afhandling:

»Glucagon and gastric acid secretion in man« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var overlæge, dr.med. Simon Rune og professor, dr.med. Fleming Stadil. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 12. juni 1989.

*Selvbibliografi:* Franck Bjørn Loud. Født den 3. marts 1947 i København. Student den 19. juni 1966 fra Sankt Annæ Gymnasium. Lægevidenskabelig embedseksamen juni 1974 fra Københavns Universitet. Reservelæge Københavns Amtssygehus i Glostrup på anæstesiafdelingen, kirurgisk afdeling D, medicinsk afd. C og gynækologisk-obstetrisk afd. Kirurgisk uddannelsesstilling på afdelingerne C,D,R-RE og U, Rigshospitalet. 1. reservelæge, kirurgisk afdeling, Frederiksborg amtsygehus i Hørsholm. 1. reservelæge kirurgisk gastroenterologisk afd. D, Københavns amts sygehus i Glostrup. Nu: 1. reservelæge, kirurgisk-gastroenterologisk afd. D Københavns Amts Sygehus i Herlev. Fader: Bjørn I. G. Loud. Moder: Else A. E. født Eriksen. Gift 29. november 1969 med Karin, født Henriksen. 2 børn: Claus født 1.11.71 og Stine født 15.1.78.

Støtte fra: Vera og Carl Johan Michaelsens Legat, Den lægevidenskabelige Forskningsfond for Storkøbenhavn, Færøerne og Grønland, Den lægevidenskabelige Forskningsfond for Region 3, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Mogens Andreassens Fond.

Vigtigste publikationer: F. B. Loud, D. Froberg, J. Reichardt, J. J. Holst, J. F. Rehfeld & J. Christiansen: Inhibition of Meal-stimulated Gastric Acid Secretion in Man by Exogenous and Endogenous Pancreatic Glucagon, *Scand J Gastroenterol* 1978. F. B. Loud, P. Kirkegaard, J. Christiansen & J. J. Holst: Effect of Arginine Infusion on Endogenous Pancreatic Glucagon and Gastric Acid Secretion in Duodenal Ulcer Patients and Normal Subjects, *Scand J Gastroenterol* 1980. S. Kiilerich, O. Dietrichson, F. B. Loud, J. Næstoft, C. Christiansen, P. P. Christoffersen, E. Juhl & G. Kjems: Zinkdepletion in Alcoholic Liver Disease,

Scand J Gastroenterol 1980. F. B. Loud, J. Christiansen, J. J. Holst, B. Petersen & P. Kirkegaard: Effect of Endogenous Pancreatic Glucagon on Gastric Acid Secretion in Duodenal Ulcer Patients before and after Parietal Cell Vagotomy, GUT 1981. P. Kirkegaard, A. J. Moody, J. J. Holst, F. B. Loud, P. Skov Olsen & J. Christiansen: Glicentin Inhibits Gastric Acid Secretion in the Rat, Nature 1982. J. J. Holst, F. B. Loud, S. Aggestrup & M. Olsen: Content and Gel Filtration Profiles of Glucagon-like and Somatostatin-like Immunoreactivity in Human Fundic Mucosa, J. Clin Endocrinol Metab 1983. F. B. Loud, J. J. Holst, E. Ege, B. Petersen & J. Christiansen: Is Somatostatin a Humoral Regulator of the Endocrine Pancreas and Gastric Acid Secretion in Man?, GUT 1985. J. Olsen, F. B. Loud & J. Christiansen: Inhibition of Meal-stimulated Gastric Acid Secretion by an Octapeptide Somatostatin Analogue SMS 201-995 GUT 1987. F. B. Loud, J. J. Holst, J. F. Rehfeld & J. Christiansen: Inhibition of Gastric Acid Secretion in Humans by glucagon during Euglycemia, Hypoglycemia and Hyperglycemia, Dig Dis Sci 1988. F. B. Loud, J. J. Holst, J. Christiansen & J. F. Rehfeld: Effect of Glucagon on Vagally Induced Gastric Acid Secretion in Humans, Dig Dis Sci 1988. J. Hoffmann, H.-E. Jensen, J. Christiansen, A. Olesen, F. B. Loud & O. Hauch: Prospective Controlled Vagotomy Trial for Duodenal Ulcer Annals of Surgery 1989.

Disputatsarbejdet: Glukagons inhiberende effekt på syresekretionen blev første gang påvist i slutningen af 1950'erne. Siden fulgte en serie af undersøgelser som bekræftede at indgift af pancreas-glukagon hæmmede såvel den basale, som den insulin-, penta-gastrin- og måltids-stimulerede ventrikelsyresekretion hos dyr og mennesker. Den påviste effekt må dog betegnes som farmakologisk, da der anvendtes høje glukagondoser og de opnåede plasma-glukagonkoncentrationer ikke var kontrollerede.

I nærværende undersøgelser, er de opnåede plasma-glukagonkoncentrationer bestemt ved radioimmunanalyse (RIA). Det samme gælder gastrin, somatostatin og insulin, hvor det har været relevant. Blodglukosebestemmelser er udført i alle undersøgelserne.

Ventriklens syresekretion er undersøgt, dels ved aspiration af mavesaft over 15 minutters perioder med efterfølgende volumenbestemmelse og titrering, dels ved intragastrisk titrering efter indgift af et måltid a.m. Fordtran & Walsh. Desuden er en viderudvikling af sidstvænte metode anvendt samt kombination af automatisk intragastrisk titrering og vaginal stimulering af syresekretionen ved skinfodring.

Undersøgelserne har vist, at glukagon givet intravenøst i dosis af 300 ng/kg/time = 85 pmol/kg/time resulterer i plasmaglukagonkoncentrationer på samme niveau, som ses efter et proteinrigt måltid. Foruden infusion af eksogent glukagon har infusion af ar-

gininopløsning, som stimulerer endogen frigørelse af glukagon, været anvendt i flere af undersøgelserne

Undersøgelserne har bekræftet, at glukagon indgivet i fysiologiske doser hæmmer såvel måltidsstimuleret syresekretion som gastrin- og vagus-stimuleret syresekretion hos raske forsøgspersoner. Undersøgelserne med arginin-infusion har sandsynliggjort, at endogent frigjort pancreas-glukagon hæmmer syresekretionen i samme grad som eksogent glukagon og at denne effekt er identisk hos raske forsøgspersoner og patienter med ulcus duodeni. Desuden har undersøgelser på patienter, som har fået foretaget parietalcelle-vagotomi på grund af ulcus duodeni, vist, at denne hæmmingsmekanisme hos mennesket kræver intakt vagus innervation af ventriklens parietalceller, i modsætning til hvad man finder ved dyreforsøg.

Der er ikke påvist sammenhæng mellem den glukagoninducerede inhibition af syresekretionen og serum-gastrinkoncentrationen. Endvidere viser en undersøgelse med fikserede boldsukkerniveauer, at syrehæmmningen er uafhængig af glukagons virkning på glukosemetabolismen. Det er muligt, at glukagonhæmningen medieres via vagalt kontrolleret somatostatinfrigørelse i ventrikkelen.

Det konkluderes, at der hos mennesket findes en mekanisme, ved hvilken glukagon kan deltage i den postprandiale kontrol af ventriklens syresekretion og at denne mekanisme er under vagal kontrol.

#### *Læge Jan Kyst Madsen*

forsvarede den 10. februar 1989 sin afhandling:

»Prognosen for patienter indlagt på mistanke om akut myokardieinfarkt, men som fik diagnosen afkræftet« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var overlæge, dr.med. Gorm Boje Jensen og lektor, overlæge, dr.med. Erik Sandøe. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 27. februar 1989.

#### *1. reservelæge Hans-Jørgen Malling*

forsvarede den 8. sept. 1989 sin afhandling:

»Diagnosis and Immunotherapy of Mould Allergy. With special reference to Cladosporium herbarum« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var overlæge, dr.med. Ronald Dahl og lektor, dr.med. Niels Mygind. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 25. sept. 1989.

*Selubiografi:* Hans-Jørgen Malling. Født den 3. januar 1948 i Ringsted. Student sommer 1968 fra Roskilde Katedralskole. Cand.med. jan. 1977, Københavns Universitet. Frederiksborg Centralsygehus, Hillerød, 01.02.1977 til 31.10. 1977. Rigshospitalet, 01.11.79-

Nu: 1. reservelæge, Rigshospitalet, medicinsk afdeling TTA.

Vigtigste publikationer: Malling, H-J, Stahl Skov P, Permin H, Norn S & Weeke B: Basophil histamine release and humoral changes during immunotherapy. Dissociation between basophil-bound specific IgE, serum value, and cell sensitivity. *Allergy*. Malling H-J, Englund Andersen C, Boas M, Holgersen F, Munch EP & Weeke B: The allergy prickler. Qualitative aspects of skin prick testing using a precision needle. *Allergy*, 1982. Malling H-J, Djurup R, Søndergaard I & Weeke B: Clustered immunotherapy with yellow jacket venom. Evaluation of the influence of time interval on in vivo and in vitro parameters. *Allergy*, 1985. Malling H-J: Reproducibility of skin sensitivity using quantitative skin prick test. *Allergy*, 1985. Malling H-J: Proposed guidelines for quantitative skin prick test procedure to determine the biological activity of allergenic extracts using parallel line assay. *Allergy*, 1987.

Disputatsarbejdet: Allergi overfør skimmelsvampe er en vigtig, men utilstrækkeligt undersøgt årsag til allergiske sygdomme. Dette er først og fremmest betinget af skimmelsvampe-allergenekstrakteres dårlige kvalitet. Men introduktion af en højpotent, biologisk standardiseret Cladosporium-ekstrakt (Pharmalgen<sup>R</sup>) er der åbnet mulighed for en mere udførlig undersøgelse af Cladosporium-allergi.

Undersøgelsen er delt i to hovedafsnit omfattende henholdsvis diagnostik og immunterapi (hyposensibilisering) af Cladosporiumallergi. Det første omfatter en screening af 130 børn og voksne med klinisk mistanke om skimmelsvampeallergi. Ved anvendelse af Pharmalgen<sup>R</sup> Cladosporium ekstrakt påvist en signifikant højere forekomst af positiv hudtest sammenlignet med kommercielt tilgængelige Cladosporium ekstrakter. Intrakutantest er tidligere postuleret at være optimal til diagnostik af skimmelsvampeallergi. Undersøgelsen har imidlertid vist, at ved anvendelse af Cladosporium i koncentrationen 100.000 BU (biologiske enheder) opnås samme diagnostiske sikkerhed ved skin prik test (SPT). Med det formål at vurdere validiteten af allergologiske tests i relation til klinisk sygdom er der hos 33 voksne astmatikere gennemført 11 ugers daglig symptom-, peak flow- og medicinforbrugregistrering. Klinisk manifest allergi er defineret som symptommedicin score svingende parallelt med Cladosporium spore tallet og en positiv provokationstest i shockorganet (lunger). En trinvis kombination af SPT som screening test og RAST (måling af specifikt cirkulerende IgE) medfører en 100 % overensstemmelse med den kliniske diagnose.

Specifik behandling af skimmelsvampeallergi i form af immunterapi er kun udført hos få patienter. Hos 22 voksne astma-patienter med veldokumenteret allergi baseret på det diagnostiske studie er der gennemført en 12 måneders dobbelt-blind, placebo-kontrolleret

undersøgelse af den kliniske effekt af immunterapi. Ved sammenligning mellem 10 konsekutive ugers daglig symptom-medicin score før behandling (1981) fandtes en signifikant og klinisk betydningsfuld effekt af immunterapi. Det anvendte doseringsregime og den tilstræbte vedligeholdelsesdosis medførte imidlertid en høj frekvens af systemiske bivirkninger (primært astma).

Immunterapi medførte på trods af en kraftig initial stigning af specifikt IgE en faldende allergenfølsomhed bedømt ved SPT, histaminfrigørelse fra basofile granulocytter og bronkial provokationstest. Det specifikke IgG-responsen var primært af subklasse 1 & 4. En negativ korrelation mellem stigningen i specifikt IgG<sub>1</sub> og hyppigheden af systemiske bivirkninger.

Egne undersøgelser har tidligere givet indirekte holddepunkter for en reduceret Fc-receptor affinitet af immunterapi-induceret IgE. Undersøgelsen har verificeret dette og samtidig påvist en diskrepans mellem basofil celle-bundet specifikt IgE og cellens kapacitet til histaminfrigørelse under immunterapi. En mulig klinisk virkningsmekanisme af immunterapi er en kombineret funktionel ændring af immunterapi-induceret IgE og en IgE- og IgG- uafhængig, formentlig subcellulært reguleret, reduktion af frigørelsen af allergiske mediatorer.

### 1. reservelæge Jerzy Miskowiak

forsvarede den 20. oktober 1989 sin afhandling:

»Undersøgelser af gastroplastik for fedme« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var overlæge, dr.med. Ole Backer og lektor, overlæge, dr.med. Stig Jarnum. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 3. nov. 1989.

*Selvbibliografi:* Jerzy Miskowiak. Født den 30. marts 1947 i Wrzesnia, Polen. Student 1964 fra Slupca Gymnasium, Plen. Cand.med. med udmærkelse sommer 1970, Poznan, Polen, Medicinsk Akademi. Reservelæge: gynækologisk-obstetrisk afd., og kirurgisk afd., Slupca sygehus, kirurgisk afd., Bornholms Centralsygehus, kirurgisk afd., Vejle sygehus, medicinsk gastroenterologisk afd., Ålborg Sygehus Nord, nefrologisk afd., Herlev sygehus, Kursist i kirurgi: Bispebjerg Hospital, 1. reservelæge: kirurgisk afd., Vejle sygehus, kirurgisk gastroenterologisk afd., Herlev sygehus, kirurgisk gastroenterologisk afd., Gentofte Sygehus, urologisk afd., Herlev sygehus, urologisk afd., Bispebjerg Hospital, urologisk afd., Hvidovre Hospital. Nu: 1. reservelæge, urologisk afdeling, Hvidovre Hospital.

Vigtigste publikationer: Abdominal scintigraphy with 99mtechnetium-labelled albumin in acute gastrointestinal bleeding. *Lancet*, 1977, ii, 852-54. Scintigraphic diagnosis of gastrointestinal bleeding with 99m Tc-labeled blood pool agent. *Radiology*,

1981. Doktordisputas: »Scintigrafi med <sup>99m</sup>Techne-tium-albumin ved akut gastrointestinal blødning«, november 1981, Medicinsk Akademi, Poznan, Polen. How the lower oesophageal sphincter affects submucosal oesophageal varices. *Lancet*, 1978, ii, 1284-85. Effect of lower oesophageal sphincter on oesophageal varices. A portographic study. *Scand J Gastroenterol*, 1981. Esophagusvaricer: patofysiologi og behandling. Betydningen af lav øsofageal sphincter Ugeskr Læger, 1989. Closure of colostomy using GIA stapler. A modification of the Paul-Mikulicz procedure. *Dis Colon Rectum*, 1983. Traumatisk miltlæsion behandlet med resektion. *Ugeskr Læger*, 1983. Excision of rectal villous adenoma using TA or GIA stapler. *Br J Surg*, 1986. Stripping of the distal ureter after nephrectomy for pelvis papilloma. *Scand J Urol Nephrol*, 1986. Implantation of a pressure cuff around the subphrenic oesophagus in pigs. *Br J Surg*, 1987. Tarmdialyse. *Ugeskr Læger*, 1988. Transurethral incision of urethral diverticulum in female. *Scand J Urol Nephrol*, 1989.

Disputatsarbejdet: Undersøgelser af gastropæstik for fedme: Fedme er farligt og medfører hjerte- og lungesygdomme, forhøjet blodtryk, sukkersyge, galdesten, slidigt og psykosocial invaliditet. De skuffede resultater af diæt var årsagen til at man søgte en kirurgisk løsning. Ved den første operation for fedme, jejunoleal bypass, kortsluttes tyndtarmen og der efterlades et ganske kort fungerende stykke. Imidlertid stoppede man med operationen i 70-erne på grund af svære leverkomplikationer og metaboliske forstyrrelser. Man fandt derfor frem til ventrikeloperationer og gastroplastik. Man fik ideen, fordi patienter, som fik bortopereret det meste af mavesækken på grund af sår eller cancer, tabte sig meget. I gastroplastiken opdeles mavesækken i 2 dele. Maden ankommer til en lille lomme opadtil og bliver ført til resten af mavesækken gennem et smalt hul. Undersøgelser af gastroplastik er temaet for min afhandling. Belært af historien om de svære bivirkninger til den jejunoleal bypass har jeg fra starten iværksat en række undersøgelser omkring den nye operation for fedme.

Den første undersøgelse var en løbende sammenligning af 4 forskellige gastroplastiktyper. De blev ikke opfundet på en gang og kunne derfor ikke sammenlignes på samme tid. Kirurger indførte en ny gastroplastiktype, når patienterne ikke tabte sig nok eller igen steg i vægt. Imidlertid skulle min undersøgelse vise, om den ny type repræsenterede et reelt fremskridt. I alt 93 patienter blev undersøgt angående vægttab og komplikationer. Kun få procent af patienterne fik perforation af lommen, en byld i maven eller fjernet milten, men 17% havde sårinfektion og 12% fik brok. Vægttabet efter 18 måneder var størst efter den type gastroplastik, hvor lommen er lodret, ca. 44 kg. Konklusionen er, at den lodrette gastroplastiktype er klart bedst, og den horisontale type bør forlades.

Undersøgelsen af mave-tarmhormoner skulle svare på følgende spørgsmål: Er de hormonale mekanismer hos de overvægtige anderledes og kan de bidrage til fedme? Kan gastroplastik fremkalde mavesår, ligesom det ofte ses efter andre mavesæksoperationer? Kan hormonet VIP være ansvarlig for afslapning af den nedre del af mavesækken, når lommen er udspilet? Er hormonet PP et »mæthedshormon«, som det er blevet postuleret af andre forskere? Jeg ville også se, om operationen nedsætter blodsukkeret. Konklusionen af undersøgelsen var at gastroplastik nedsætter fasteværdierne af neurotensin og øger de fødestimulerede værdier af gastrin og muligvis sekretin. Disse ændringer kunne tyde på en øget risiko for mavesår, men de kunne også være en følge af en beskadigelse af vagusnerve-trådene, som løber i mavesækkens væg. VIP hormonet stiger mens lommen er udspilet med mad og kan derfor være ansvarlig for afslapning af resten af mavesækken. PP hormonet er nedsat hos de overvægtige, men påvirkes ikke af operationen og spiller derfor ingen rolle i mæthedsfølelsen efter gastroplastik. Gastroplastik nedsætter blodsukkeret og kan derfor virke gunstigt på sukkersyge eller forebygge sukkersyge.

Undersøgelsen af mavesæktømning blev gennemført for at besvare følgende spørgsmål: Har mavesækkens tømning betydning for udvikling af fedme? Påvirker gastroplastik tømningen af mavesækken? Er der sammenhæng mellem eventuelle ændringer i tømningen og vægttabet? Til formålet brugte man et flydende radioaktivt måltid. Der fandtes ingen belæg for hypotesen om at mavesækkens tømning har betydning for udvikling af fedme. Tømning af mavesækken påvirkes af gastroplastik, så den 3 måneder efter sinkes og efter 12 måneder fremskyndes. Der var ingen sammenhæng mellem tømningen og vægttabet.

Den radiologiske undersøgelse skulle belyse følgende forhold: Er røntgenundersøgelse af mavesækken nødvendig forud for operation? Ændres lommestørrelsen og passagens diameter i løbet af 12 måneder efter operationen? Har vægttabet sammenhæng med lommestørrelsen og passagens diameter? De vigtigste konklusioner var, at røntgenundersøgelse er overflødig, lommearealet falder i de første 3 måneder og er derefter uændret, passagens diameter forbliver uændret, men der dannes nye uhenigtsmæssige forbindelser mellem lommen og resten af mavesækken, så den anvendte hæfteklammerteknik var ikke god nok. Der var ingen sammenhæng mellem vægttabet og lommestørrelsen eller passagens diameter.

Gastroplastik kunne potentielt ændre optagelsen af lægemidler på grund af ændret anatomi og tømning af mavesækken. Der blev derfor undersøgt optagelse af penicillin, som er et af de mest anvendte lægemidler, i tablet og miksturform. Konklusionen var klar: patienter med gastroplastik kan uden problemer behandles med penicillin.

Problemstillingen ved den sidste undersøgelse var

følgende: Hvad og hvor meget spiser overvægtige? Virker gastroplastik kun ved mekanisk begrænsning af fødeindtagelsen? Er der sammenhæng mellem vægttab og ændringer i kosten? Konklusionen af kostundersøgelsen var: overvægtige spiser for meget og fortrækker højt fedtindhold. Indtagelsen af vitamin D, B<sub>6</sub>, folat, biotin og fluor er mangelfuld. Gastroplastik nedsætter drastisk kaloriemængden. Kostsammensætningen ændres også, idet andelen af fedt og kulhydrater falder. Indtagelsen af adskillige vitaminer, mineraler og sporstoffer falder under 50 % af de anbefalede værdier. Der er ingen sammenhæng mellem vægttab og ændringerne i kosten.

### Læge Svend Otto Mortensen

forsvarede den 18. august 1989 sin afhandling:

»Cross-sectional areas in the normal male urethra during voiding« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, dr.med. Tage Hald og professor, dr.med. Ove Sten-Knudsen. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 31. august 1989.

### 1. reservelæge Svend Aage Mortensen

forsvarede den 12. maj 1989 sin afhandling:

»Endomyocardial biopsy: Technical aspects and indications« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, MD FRCP FACC E. G. J. Olsen, London, overlæge, dr.med. P. Fritz-Hansen og professor, med.dr. Bertil Diamant. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 18. maj 1989.

*Selvbibliografi:* Svend Aage Mortensen. Født den 31. august 1942 i København. Student den 22. juni 1962 fra Sankt Annæ Gymnasium. Lægevidenskabelig embedseksamen ved Københavns Universitet februar 1974. Speciallæge i intern medicin november 1986 og speciallæge i cardiologi januar 1987. Tidligere ansættelser i årene 1974-79 som reservelæge ved kirurgisk- og medicinsk afd. Frederiksborg amts sygehus i Helsingør samt som 1. reservelæge ved medicinsk afd. samme sted. Fra 1979 ansat ved medicinsk afd. B, Rigshospitalet som reservelæge. I perioden oktober 1982 til juli 1985 ansat som klinisk assistent ved Rigshospitalet i forbindelse med et forskningsprojekt ved medicinsk afd. B og cardiologisk laboratorium; undersøgelserne dannede grundlaget for senere disputats.

Fra juli 1985 til november 1988 ansat som 1. reservelæge ved medicinsk afd. B, Rigshospitalet og i den efterfølgende periode frem til juni 1989 primært ansat som 1. reservelæge og senere som konstitueret overlæge ved medicinsk afd. B, Hillerød Centralsygehus. Tidligere uddannelse omfatter 18 kurser om bl.a. kredsløbsfysiologiske emner. Har deltaget i 70 inden-

og udenlandske kongresser, symposier eller konferencer. Uddannelsen er styrket via 5 studieophold af op til en månedens varighed på følgende hospitaler i Udlandet: King's College Hospital, London; Stanford University School of Medicine, California; Harefield Hospital, London; Deutsches Herzzentrum Berlin; Indiana Heart Institute, Indiana, USA. Formålet var bl.a. at lære teknikken til myokardiabiopsi, impedans cardiografi og PTCA (percutan transluminal coronar angioplastik) samt studere hjertetransplantationsprogrammer. Undervisningserfaring som klinisk lektor ved de propædeutiske kurser i intern medicin og fysiologi, fra forelæsninger for medicinske studenter og ved postgraduate kurser, bl.a. for Dansk cardiologisk Selskab, Dansk kirurgisk Selskab og Dansk Selskab for medicinsk Onkologi. Har holdt 76 videnskabelige foredrag og medforfatter til yderligere 28 foredrag præsenteret i ind- og udland, herunder inviteret som foredragsholder til 17 udenlandske møder. Administrativ erfaring omkring hjerte- og hjertelungtransplantationspatienter; siden 1986 deltaget i planlægningsarbejdet på Rigshospitalet vedrørende fremtidig hjertetransplantation i Danmark; deltaget i arbejdsgruppe under Sundhedsstyrelsens organtransplantationsudvalg vedrørende en opdatering af erfaringerne på området (»Status 1989«). Cardiologisk udviklingsarbejde med indførelse af endomyokardiabiopsi som ny diagnostisk teknik her i landet. Nuværende stilling: 1. reservelæge Cardiologisk Laboratorium, Rigshospitalet, B2014. Gift 1973, har en dreng og en pige på henholdsvis 14 og 12 år.

Støtte fra Hjerteforeningen, Kræftens Bekæmpelse og Dagny og Harry West Jørgensens Legat.

Publikationer før disputatsen: De videnskabelige arbejder omfatter 63 publikationer, overvejende engelsksprogede, og 40 abstracts; er 1. forfatter til 32 af artiklerne og 26 abstracts. Arbejderne omhandler mange aspekter indenfor cardiologien herunder pacemakerbehandling; behandling af iskæmisk hjertesygdom, specielt variant angina; provokation med hyperventilation som diagnostisk test ved koronararteriespasme; tromboseprofylakse efter akut myocardiinfarkt og ved aortokoronar bypass operation; risikomarkører for atherosclerose (DNA-analyser i samarbejde med Niels Steensens Hospital); klassifikation af cardiomyopati og myocarditis; diagnosticering og behandling af anthracyclin-induceret cardiotoxicitet; den cardiotoxiske profil af nyere antidepressiva; behandling af hjerteinsufficiens med coenzym Q10; ekkokardiografisk vejledt endomyokardiabiopsi; behandling af myocarditis med immunosuppressiva; opdatering omkring hjertetransplantation og hjertelungtransplantation.

Baggrunden for disputatsen: Afhandlingen består af 8 artikler publiceret i internationale tidsskrifter og en sammenfattende redegørelse: »Endomyocardial biopsy. Technical aspects and indications«, Lægefore-

ningens Forlag, København 1989. Undersøgelserne blev udført under mine ansættelser som reservelæge og klinisk assistent ved medicinsk afd. B, Rigshospitalet i perioden 1981-85.

Den diagnostiske anvendelighed af hjertebiopsi, de kliniske indikationer og de forskningsmæssige perspektiver diskuteres ud fra den foreliggende litteratur og egne resultater fra en prospektiv undersøgelse af patienter henvist til udredning for hjertemuskelsygdomme på Rigshospitalet igennem 4-5 år. Inden forfatteren indførte biopsi-proceduren i Danmark var metoden studeret og praktiseret ved studieophold på hospitaler i London, især på King's College Hospital hos dr. P.J. Richardson.

I forbindelse med hjertekateterisationerne fandtes det af sikkerhedsmæssige grunde nødvendigt at modificere den transvaskulære teknik (endomyokardiebiopsi). Den lange introducer-sheath (ledekateter) til King's biotom (biopsiinstrument) blev ændret, således at den dels blev røntgenfast (fluoroskopisk synlig), dels blev kraftigere i materialet, hvorved korrekt og stabil position kunne opretholdes under bioptering. Anvendelse af ultralyd (2D-ekkokardiografi) ved biopsi kunne forbedre monitoreringen, og der viste sig - via ekkokardiografi - en potentiel mulighed for selektiv bioptering fra dysfunktionelt myokardium i ven. ventrikel. I 149 konsekutive undersøgelser, hvor der blev anvendt samme modificerede teknik, blev der registreret en væsentlig (non-fatal) komplikation. Komplikationsfrekvensen var sammenlignelig med andre opgørelser vedrørende hjertekateterisation, hvor der ikke blev foretaget biopsi.

Der foreligger forskellige tekniske begrænsninger ved metoden, men som en patoanatomisk stikprøve in vivo vil endomyokardiebiopsi - ifølge egne follow-up undersøgelser, der omfatter autopsi-studier - afspejle den tilgrundliggende sygdom hos hovedparten af patienterne (89 %, 72-98 % med 95 % sikkerhedsgrænser).

På basis af lysmikroskopiske undersøgelser foretaget af dr. U. Baandrup, Århus Kommunehospital af gennemsnitlig 4 biopsier fra 130 konsekutive patienter fandtes specifikke histologiske diagnoser og/eller uventet diagnostisk information, der førte til ændring af behandlingen hos 28 % af patienterne; klinisk anvendelige informationer blev opnået hos yderligere 53 %. En særlig høj diagnostisk nytte af biopsi blev registreret ved hjertemuskelsygdomme af restriktiv type og ved tilstande præget af hypertrofi og samtidig hypokinesi. Ca. 25 % af patienterne med et billede af dilateret cardiomyopati kunne nyklassificeres som myocarditis på basis af biopsifundet.

Væsentlige histologiske forskelle mellem de to ventrikler (fra samme patient) fandtes hos ca. 20 % af patienterne, mens hovedparten fremviste diffuse, bilaterale forandringer. Ved mistanke om myocarditis bør bioptering omfatte septum i hø. ventrikel, der synes

af være et prædilektionssted for inflammation; formodet småkarssygdom, antracyclinkardiotoksicitet eller endomyokardial fibrose giver indikation for biopsi fra ve. ventrikel.

Alternative behandlingsprincipper ved hjerteinsufficiens er fremkommet i de senere år på basis af den patoanatomiske klassifikation af patienter med myocarditis. Resultaterne - inklusive egne erfaringer - ved intervention med immunosuppressiva har været positive, men det mulige respons har vanskeligt kunne adskilles fra en evt. spontan remission af tilstanden. Indtil resultatet af en større, randomiseret multicenterundersøgelse foreligger vil man aktuelt starte prednisolonbehandling hos patienter med biopsiverificeret myocarditis, hvis den kliniske og hæmodynamiske tilstand forværres på trods af traditionel hjerteinsufficiensbehandling. Behandlingen med prednisolon vil kunne intensiveres med azathioprin eller ceclosporin i specielt resistente tilfælde. Biokemiske undersøgelser af myocardievævet vil kunne bidrage til relevante subklassifikationer af hjerteinsufficiens og dermed nye behandlingsformer. Tidligere enzymatiske undersøgelser af biopsier fra patienter med dilateret cardiomyopati har vist tegn på defekt mitokondriefunktion. Egne undersøgelser omfattende vævsmålinger af coenzym Q10 kan understøtte hypotesen, at myocardiet under udviklingen af hjerteinsufficiens bliver yderligere kompromitteret som følge af depletering af essentielle cofaktorer, der kan tænkes at være hastighedslimiterende i energiomsætningen («energimangeltilstand»). Substitutionsterapi med coenzym Q10 synes at være et attraktivt princip, der med fordel kan adderes til den øvrige hjerteinsufficiens-behandling.

På det nuværende udviklingstrin kan de kliniske indikationer for endomyocardiobiopsi sammenfattes til følgende:

- 1) diagnosticering og gradering af den akutte afstødningssygdom i det transplanterede hjerte;
- 2) gradering af antracyclinkardiotoksicitet;
- 3) diagnosticering/udelukkelse af specifikke hjertemuskelsygdomme, inkl. myocarditis;
- 3) som led i en præoperativ evaluering af visse patientgrupper (før transplantation, før pericardiectomi, før septal myomektomi).

Som et acceptabelt og sikkert diagnostisk redskab forventes det, at endomyocardiobiopsi vil finde stigende anvendelse som led i den forestående cardiologiske forskning.

#### Læge Carsten Nickelsen

forsvarede den 2. juni 1989 sin afhandling:

»Monitoring of Fetal Carbon Dioxide Tension during Human Labour« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, dr.med. Jørgen Falck Larsen og 1. reservelæge, dr.med. Peter Wimberley. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 12. juni 1989.



*Selvbiografi:* Carsten Nahne Amtoft Nickelsen. Født den 13. marts 1947 i København. Student den 24. juni 1965 fra Sortedam Gymnasium. Lægevidenskabelig embedseksamen fra Københavns Universitet 1972. Reservelæge ved kirurgisk afd. Centralsygehuset i Nyk.F. (orlov i 14 mdr.). 1.11.73-1.07.74: Forsvarets Lægekorps. Reservelæge ved Gynækologisk-obstetriske afd. centralsygehuset i Nyk.F. Reservelæge ved medicinsk afd. Amtssygehuset i Nakskov. Reservelæge ved Gynækologisk-obstetriske afd. Centralsygehuset i Holbæk. Reservelæge ved Gynækologisk afd. Sønderbro Hospital. Reservelæge, klinisk ass., 1. reservelæge ved Gyn-obst afd. Rigshospitalet. 1. reservelæge ved gyn-obst afd. Frederiksberg Hospital. 1.01.89- 1. reservelæge ved gynækologisk-obstetriske afd. Hvidovre Hospital. Gift 22.06.68 med Bente Nickelsen (f. Winther-Mortensen). 5 børn: Thomas f. 29.11.68, Lise f. 14.08.72, Joachim f. 6.07.75, Andreas 27.09.81, Marie 25.01.86.

Vigtigste publikationer: Nickelsen C, Garner E. Metroragi efter sterilisation. Ugeskr Læg 1982. Garner E, Nickelsen C. Sene komplikationer efter sterilisation af kvinder. Ugeskr Læg 1982. Nickelsen C, Weber T, Hansen AJ, Hansen A, Zeuthen. T. Evaluation of a needle pH electrode for continuous tissue-pH monitoring during labour. Characteristics during acidosis in the rat. Int J Gynaecol Obstet 1986. Nickelsen PV, Stigsby B, Nickelsen C, Nim J. Intra- and interobserver variability in the assessment of intrapartum cardiotocograms. Acta Obstet Gynecol Scand 1987. Stigsby B, Nielsen PV, Nickelsen C, Nim J. Computer assessment of the intrapartum cardiotocogram: I. Methods of data reduction and diagnostic procedure. Acta Obstet Gynecol Scand 1988. Nielsen PV, Stigsby B, Nickelsen C, Nim J. Computer assessment of intrapartum cardiotocogram. II. The value of computer assessment compared to clinical assessment. Acta Obstet Gynecol Scand 1988. Nickelsen C, Weber T, Parnell C, Nim J, Kemp AM, Junge I. Kardiotokografisk fødselsovervågning: En prospektiv sammenlignende undersøgelse af to elektrodetyper, Ugeskr Læg 1989.

Disputatsafhandlingen består af et oversigtsarbejde samt 8 delarbejder, der vurderer mulighederne for monitorering af føtal asfyksi under fødslen ved hjælp af transkutan kuldioksid monitorering. Asfyksi defineres om en tilstand der er udløst af hypoksi som karakteriseres af acidose, påvirket respiration, hjerteaktion og reflekser. Vurdering af acidosen ud fra blodets pH eller vævets pH kræver en incision i huden, hvorfor det undersøges om måling af kuldioksid tensionen, som kan måles non-invasivt, kan anvendes til påvisning af føtal acidose. Ud fra litteraturen beskrives patogenesen for hypoksibetinget hjerneskade opstået under fødslen, og det konkluderes at den føtale metaboliske acidose, opstået ved anaerob metabolisme, indebærer størst risiko for hjerneskade.

På baggrund af navlesnors-arterie og -vene blod-

prøver undersøges blodets kuldioksid-tension i forhold til blodets pH hos nyfødte med normal og lav Apgar score, hos nyfødte som har gennemgået en lang og en kort presseperiode, hos nyfødte som er født spontant og efter kunstforløsning samt hos nyfødte der under fødselsforløbet har vist tegn på distress. Ændringerne i kuldioksid-tensionen viste sig at forløbe parallelt med ændringerne i pH, og der kunne påvises en signifikant korrelation mellem de to syre-base værdier i navlesnorsblod. Hvis man ud fra forhøjet kuldioksid-tension i navlesnors-arterieblod skal diagnosticere lav pH, kan dette gøres med en høj sensitivitet (0.92), men kun med en middelgod specificitet (0.63).

Princippet for transkutan kuldioksid-monitorering og opbygningen af den elektrokemiske elektrode beskrives. En metode for elektrodesterilisation beskrives, og procedures indflydelse på elektrodets følsomhed og drift vurderes. Elektrodens fixering til huden kan foretages ved limning eller ved fastsugning med en speciel suge-ring. Ved samtidig monitorering med to elektroder fixeret med de forskellige metoder sammenlignes måleresultat, succes-rate, elektrodedrift og »indsvingningstiden«, og det konkluderes at sugemetoden er lettere at anvende og at denne ikke påvirker måleresultatet. Ved anbringelse af elektroden på fosterets hoved kan der i nogle tilfælde forekomme en kompression af elektroden mellem fosterets hoved og fødselskanalens vægge. Betydningen af denne kompression vurderes ved samtidig måling med flere elektroder anbragt forskellige steder på fosterhovedet, og det konkluderes, at en eventuel kompression forårsager en betydelig forhøjelse af den målte transkutane værdi. Ved måling med forskellige elektrodetemperaturer (41° og 44° C) findes den transkutane kuldioksidtension at korrelere bedre til umbilicalarterieblodets kuldioksidtension ved den høje temperatur.

Normalværdien for fosterets transkutane kuldioksidtension bestemmes ud fra målinger på fostre født uden tegn på acidose, og der fandtes en svag stigning gennem udvidningsperioden og en mere udtalt stigning gennem presseperioden. Fostre født med acidose havde under fødslen en udtalt stigning i transkutan kuldioksidtension, men hvis man under fødslen skal påvise føtal acidose ud fra forhøjet transkutan kuldioksidtension, kan dette kun gøres med høj sensitivitet på bekostning af en lav specificitet.

Samtidig monitorering af fosterets kuldioksidtension og vævs-pH er mulig, og det kan således kontinuerligt vurderes hvorvidt en acidose er af metabolisk eller respiratorisk årsag. Ved hjælp af en mikro-computer bestemmes fosterets base-excess kontinuerligt, og vurderingen af den metaboliske komponent af acidosen lettes således. Under normale fødselsforløb findes base-excess konstant eller stigende, mens faldende base excess tyder på føtal distress som leder til asfyksi.

Det konkluderes, at den transkutane kuldioksidtension hos fosteret kan måles kontinuerligt under fødslen, og man udfra denne kan aflsøre føtalt distress, men i mange tilfælde er det nødvendigt at supplere målingen med en måling af fosterets pH.

*Afdelingsleder, cand. psych. Erik B. Nielsen*

forsvarede den 20. nov. 1989 sin afhandling:

»Behavioral Pharmacology of Psychotomimetics« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var overlæge, dr.med. Rasmus Fog og professor, dr.med. A. Mosfeldt Laursen. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 28. nov. 1989.

*Selvbiografi:* Erik Bardrum Nielsen. Født den 19. juni 1951 i København. Student juni 1970 fra Tårnby Gymnasium. Cand.psych. 1978 fra Københavns Universitet. Kandidat & seniorstipendiat ved Københavns Universitet/Sct. Hans Hospital. Nu: Funktionschef NOVO Nordisk A/S. Samlevende med Karin Olofsson, 1 barn.

Støttet af: Købmand i Odense, Johan & Hanne Weimann f. Seedorffs Legat, Danmark-Amerika Fonden, Egmont H. Petersens Fond, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd.

Vigtigste publikationer: Nielsen E.B., Rolandi W. and Appel J.B.: Drug effects on the repeated generalization of a visual discrimination acquired under one trial per day condition, 1984. Psychopharmacology. Nielsen E.B. and Jepsen S.A.: Antagonism of the amphetamine cue by both classical and atypical antipsychotic drugs. Eur. J. Pharmacol., 1986. Nielsen E.B. and Scheel-Krüger J.: Cueing effects of amphetamine and LSD: Elicitation by direct microinjection of the drugs into the nucleus accumbens. Eur. J. Pharmacol., 1986. Nielsen E.B., Randrup K. and Andersen P.H.: Amphetamine discrimination: Effects of dopamine receptor agonists. Eur. J. Pharmacol., 1989.

Disputatsen er en sammenfatning af arbejder, der er udført i årene 1980-1989 på Sct. Hans Hospital, Københavns Universitets Psykologiske Laboratorium, Department of Psychology, University of California, Los Angeles, Department of Psychology, University of South Carolina, Columbia samt ved Behavioral Pharmacology Laboratory, Novo Nordisk a/s, DNS Division. Udgangspunktet for disputatsen (der omfatter 13 tidligere publicerede arbejder) er de psykoselignende tilstande, der hos mennesker er beskrevet efter indtagelse af lysergysyre-dietylamid (LSD) eller amfetamin og beslægtede stoffer. Formålet med de aktuelle undersøgelser har været at karakterisere det farmakologiske og adfærdsmæssige grundlag for disse virkninger.

Den første del af disputatsen omhandler mulige adfærdsmæssige korrelater til amfetaminpsykose og »hallucinationer« i dyr. Det konkluderes, at disse stoffer fremkalder artsspecifikke symptomer på de nævnte tilstande, således at det er rimeligt at anvende hhv. LSD og amfetamin til at fremkalde farmakologiske modetilstande for psykose og hallucinationer. Anden del af disputatsen omhandler ændringer i dopamin-(DA)- og serotonin-receptorer efter kronisk amfetaminbehandling. Det vises, at kronisk amfetaminbehandling (hvorunder psykoselignende symptomer optræder hos både dyr og mennesker) fremkalder adaptive ændringer i antallet af DA- og serotonin-2-receptorer. Mekanismen bag disse ændringer er søgt belyst ved farmakologiske manipulationer. Resultaterne viste, at antallet af DA-receptorer kan moduleres af det endogene niveau af DA. En lignende mekanisme kan gælde for regulationen af serotonin-2-receptorer. I den sidste del af arbejdet belyses de adfærdsmæssige funktioner, der afspejler ændringer i interoceptive farmakologiske tilstande, induceret af hhv. LSD og amfetamin. Specielt er det undersøgt, hvorvidt man kan isolere farmakologiske effekter på perceptuelle funktioner fra effekter på »responskontrol«-funktioner. Resultater viser, at ved særlige »one-trial«-procedurer kan dette opnås, og her øger LSD tærkslen for ekstoceptive stimuli's effekt på adfærden. Det farmakologiske og anatomiske grundlag for nogle af disse diskriminative effekter af hhv. LSD og amfetamin undersøges videre i såkaldte »stofdiskrimination«-procedurer. Det vises, at en dopaminerg mekanisme i nucleus accumbens formentlig spiller en vigtig rolle i denne henseende, et resultat, der sætter denne struktur i fokus for yderligere undersøgelser af de neurobiologiske grundlag for psykoser, hallucinationer og lignende patologiske tilstande.

Afsluttende er den komplekse interaktion mellem Da-D-1/D-2-receptorer undersøgt; denne er bl.a. afhængig af den valgte model. Det påpeges, at Da-D-1-antagonisme repræsenterer en ny terapeutisk mulighed for farmakologisk behandling af psykoser.

*Cand.scient. Ole Nordfang*

forsvarede den 8. dec. 1989 sin afhandling:

»Coagulation factor VIII: Studies of its subunits« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var dr.med. Knut Wallerik, overlæge, dr.med. Sixtus Thomsen og professor, dr.med. Gunnar Bendixen. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 4. januar 1990.

*Selvbiografi:* Ole Nordfang. Født den 22. januar 1954 i Korsør. Student den 20. juni 1974 fra Slagelse Gymnasium. Cand.scient. i biokemi december, 1979 fra Københavns Universitet. Blodbank/Blodtypeafd,

Statens Seruminstitut. Nuklearmedicinsk Afdeling, Rigshospitalet. 1.1.82 – Nordisk Gentofte. Kemiker Biopharmaceutical Research, NOVO Nordisk A/S. Gift med sygeplejerske Eva Nordfang 12.1.80. Børn: Maria Nordfang, 28.8.81. Maj-Britt Nordfang, 4.3.85. Rasmus Nordfang 5.4.89.

Støtte fra: Rigsforeningen til Gigtens Bekæmpelse.

Vigtigste publikationer: Rubin B, Golstein P, Nordfang O, Hertel-Wulff B. 1980, *J Immunol.* Nordfang O. 1981, *Acta Path Microbiol Scand Sect C.* Nordfang O, Rubin B. 1981, *Immunogenetics.* Nordfang O, Høier-Madsen M, Halberg P, Lieberkind J. 1981, *J Immunol Meth.* Nordfang O, Høier-Madsen M, Danielsen A. 1984, *Scand J Rheumatol.* Nordfang O, Ezban M, Dinesen B. 1985, *Thromb Haemostas.* Nordfang O, Ezban M, Hansen JJ. 1986, *Factor VIII/von Willebrand Factor.* Burke RL, Pachel C, Quiroga M, Rosenberg S, Haigwood N, Nordfang O, Ezban M. 1986, *J Biol Chem.* Nordfang O, Ezban M, Hansen JJ. 1987, *Thromb Haemostas.* Nordfang O, Ezban M, Nilsson P, Knudsen JB. 1988, *Br J Haematol.* Nordfang O, Ezban M. 1988, *J Biol Chem.*

Disputatsen består af 5 publicerede tidsskriftsartikler samt en sammenfattende redegørelse. Afhandlingen omhandler protein-kemiske studier af koagulationsfaktor VIII (FVIII) samt undersøgelse af inhibitor-antistoffers reaktivitet over for FVIII. Disse studier er udført som en integreret del af det forskningsarbejde, der udføres på Novo-Nordisk med henblik på fremstilling af biosyntetisk FVIII.

Hel eller delvis mangel på FVIII resulterer i blødersygdommen hæmofili A, der er en X-bundet sygdom, som rammer ca. 1 ud af 10.000 personer af hankøn. Ved behandling med FVIII præparat udvikler ca. 14 % af hæmofili A patienterne inhibitor-antistoffer (koagulations-inhiberende antistoffer rettet imod FVIII).

FVIII syntetiseres i lever, nyre og andet væv som et enkeltkædeprotein med en molekylvægt nær 350.000 masse-enheder. FVIII består af homologe domæner ( $A_1A_2BA_3C_1C_2$ ). FVIII oprenset fra blodplasma er fragmenteret og består af 2 proteinkæder (tung og let kæde). Ved at udnytte specificitetsforskelle ved to monoklonale anti-FVIII-antistoffer er de to FVIII-kæder blevet isoleret separat. Med de isolerede kæder er det vist, at 7 testede humane inhibitorantistoffer alle kan blokere med FVIII-let kæde. Det ene antistof blokeres kun delvis, og dette antistof blokeres også delvis med FVIII tung kæde. På basis heraf foreslås FVIII-fragmenter (især FVIII-let kæde) anvendt til specifik immunoterapi af inhibitorpatienter. Fx kan matrixbundet FVIII-let kæde bortabsorbere antistoffer fra blodplasma.

Humane inhibitor-antistoffer er anvendt til at udvikle specifikke immunanalyser for henholdsvis FVII-let kæde og FVIII-tung kæde. Disse analyser har for første gang muliggjort en differentieret måling af de to

kæder i biologiske prøver. Det er således muligt separat at følge de to kæder under syntese af og oprensning af biosyntetisk FVIII. Desuden viser målinger på plasmaprøver fra inhibitorpatienter højt indhold af FVIII-tung kæde efter injektion af FVIII-præparat. Koagulationsaktivt FVIII kan ikke måles, og tung kæde-målingerne antyder eksistensen af cirkulerende immunkomplekser, som kan være vigtige for opnåelse af immuntolerans over for FVIII hos inhibitorpatienter.

Interaktionen mellem de to FVIII-kæder er undersøgt, og det har vist sig at mangan og calcium kan danne metalbro mellem kæderne og genskabe aktivt FVIII ud fra hver især inaktive kæder. Dannelsen af aktivt kompleks er også afhængig af koagulationsfaktor X og tilstedeværelse af mikromolære mængder af reduktionsmiddel. Det foreslås at de isolerede FVIII-kæder indeholder frie sulfhydrylgrupper. Disse grupper interfererer med den metalmedierede kompleksdannelse, idet metal virker som katalysator af kemiske reaktioner med sulfhydrylgrupper.

Ved rekombinant DNA-teknik er det vanskeligt at producere meget af det komplicerede FVIII-protein, især på grund af B-domænet som er stærkt glykosyleret. FVIII-fragmenter ( $A_1A_2$ -tung kæde og  $A_3C_1C_2$ -let kæde) kan opnås i større mængder end fuld længdehandling af inhibitorpatienter og især ved fremstilling af koagulationsaktivt FVIII opbygget som et kompleks af de to kæder. FVIII kompleks bestående af  $A_1A_2$ -tung kæde samt  $A_3C_1C_2$ -let kæde udgør en væsentlig del af FVIII-proteinet i plasma deriverede FVIII-præparationer.

#### *Cand.med. Peter Norsk*

forsvarede den 23. nov. 1989 sin afhandling:

»Influence of low-and high-pressure baroreflexes on vasopressin release in humans« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var overlæge, dr.med. Hans Ibsen og lektor, dr.med. Peter Bic. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 1. dec. 1989.

*Selvbibliografi:* Peter Norsk. Født den 14. juni 1953 i Helleruplund Sogn. Student den 14. juni 1972 fra Rungsted Statsskole. Cand.med 1982, juni fra Københavns Universitet. Værnepligt som læge i Flyvevåbnet, 1982-93. Videnskabelig medarbejder på Gymnastikteoretisk Lab., August Krogh Inst., Kbh. Universitet, 1983-85. Gæsteforsker på Miami School of Med., Miami, Florida 1986-87. Medicin og kirurgi på hver 6 mdr., Hørsholm Sygehus, 1985 og 1987-88. Videnskabelig medarb. på Rum- og Flyvemed. Lab Rigshospitalet, 1986 og 1988. Selvstændig virke som læge, 1988. Daglig leder, direktør siden august 1988. DAMEC Research A/S, c/o Afd. 7522, Rigshospitalet. Gift med

Mette Boesgaard Norsk d. 23. august 1986. To børn: Mikkel og Jakob født henholdsvis 23. februar 1987 og 31. marts 1989.

Støtte fra: Rumudvalget, Forskningsdirektoratet, Eksternt kandidatstipendium fra European Space Agency (ESA), William Ottesen og Hustrus Fond.

Vigtigste publikationer: Norsk, P., F. Bonde-Petersen, J. Warberg: Central venous pressure and plasma arginine vasopressin during water immersion in man. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 1985 Norsk, P., F. Bonde-Petersen, J. Warberg: Central venous pressure and plasma arginine vasopressin in man during water immersion combined with changes in blood volume. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 1986. Norsk, P., F. Bonde-Petersen, J. Warberg: Central transmural venous pressure and plasma arginine vasopressin during negative pressure breathing in man. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 1986. Norsk, P., F. Bonde-Petersen, J. Warberg: Arginine vasopressin, circulation and kidney during graded water immersion in humans. *J. Appl. Physiol.*, 1986. Norsk, P., F. Bonde-Petersen, J. Warberg: Influence of central venous pressure changes on plasma vasopressin in humans. *J. Appl. Physiol.*, 1986. Norsk, P., F. Bonde-Petersen, J. Warberg: Plasma arginine vasopressin during neck suction in upright sitting man. *Acta Endocrinol.*, 1987.

Disputatsarbejdet: Stimulation af volumenreceptorer i venstre atrium hos hunden medfører en nedsat sekretion af arginine vasopressin (AVP). Det er uklart om den samme mekanisme gælder hos mennesket. Til undersøgelse af dette, gennemførtes en række forsøg med henblik på systematisk at ændre det centrale venetryk på normale mandlige forsøgspersoner ved hjælp af nedsænkning i vand, negativt og positivt tryk omkring underkroppen og negativ trykånding. I yderligere et forsøg appliceredes negativt tryk omkring halsen (halssug) på forsøgspersonerne til selektiv stimulation af de arterielle baroreceptorer i sinus caroticus. På denne måde undersøgte betydningen af de arterielle baroreceptorer for regulationen af AVP-sekretionen. Resultaterne fra alle disse eksperimenter peger på en ringe eller ingen indflydelse af lavtryksbaroreceptorerne for regulationen af AVP hos mennesker, som er moderat dehydrerede natten over, og hos hvem der er induceret isosmotiske ændringer i det centrale blodvolumen. Det foreslås, at de arterielle baroreceptorer under disse omstændigheder spiller en mere afgørende rolle; sandsynligvis i samspil med en række andre mekanismer. Det er tænkeligt, at ændringer i det arterielle pulstryk og i pulstryksprofilen over tid (dp/dt) er mere væsentlige i regulationen af AVP sekretionen end ændringer i middelarterietrykket. Fremtidig eksperimentation bør fokusere på relationen mellem arterielle baroreceptorer og regulationen AVP. I denne henseende er nedsænkning i vand samt selektiv stimulation

af sinus caroticus ved brug af halssug lovende forsøgsmodeller.

#### *Cand.med. Søren-Peter Olesen*

forsvarede den 28. april 1989 sin afhandling:

»An electrophysiological study of microvascular permeability and its modulation by chemical mediators« for den medicinske doktorgrad.

Officielle apponenter var professor L. H. Smaje, docent, med.dr. Erik Svensjö og professor, med.dr. Hans Hultborn. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 8. maj 1989.

*Selvbiografi:* Søren-Peter Olesen. Født den 13. marts 1955 i Hadsund. Student juni 1974 fra Hobro gymnasium. Polyteknisk kandidateksamen, sommer 1979 fra DtH, Lyngby. Lægevidenskabelig embedseksamen, sommer 1982 fra Københavns Universitet. Med.-fysiol. Inst. A, KU, 1982-84, forskningsstipendiat. Med.-fysiol. Inst.A, KU, 1984-86, kandidatstipendiat. Pathology Dept., Brigham & Women's Hospital, Harvard Med.Sch., Boston, USA, 1986-87, visiting scientist. Rigshospitalet, okt. 1987 - sept. 1988, turnus. KAS Gentofte, okt. 1988-juli 1989, reservelæge afd. Ø. Nu: Forskningsstipendiat, Inst. f. almen Fysiol. & Biofys., KU.

Støtte fra: Scholarstipendium fra Hjerteforeningen & Weimanns Fond, forskningsstipendiat fra Vets Fond, Nato Science fellowship, Forskningsrådet (SLF), Hjerteforeningen + Weimann.

Vigtigste publikationer: Olesen S-P & Crone C: Electrical resistance of muscle capillary endothelium. *Biophys J*, 1983. Olesen S-P: A calcium-dependent reversible permeability increase in microvessels in frog brain, induced by serotonin. *J Physiol*, 1985. Olesen S-P & Crone C: Substances that rapidly augment ionic conductance of endothelium in cerebral venules. *Acta Physiol Scand*, 1986. Olesen S-P: Free oxygen radicals decrease electrical resistance of microvascular endothelium in brain. *Acta Physiol Scand.*, 1987. Olesen S-P: Regulation of ion permeability in frog brain venules. Significance of calcium, cyclic nucleotides and protein kinase C. *J Physiol*, 1987. Olesen S-P, Clapham DE & Davies PF: Haemodynamic shear stress activates a K<sup>+</sup> current in vascular endothelial cells. *Nature*, 1988. Olesen S-P, Davies PF & Clapham DE: Muscarinic acetylcholineactivated K<sup>+</sup> current in bovine aortic endothelial cells *Circ Res* 1988.

Disputatsafhandlingen består af 7 tidligere publicerede artikler og en sammenfattende redegørelse. Det videnskabelige arbejde er udført ved Medicinsk-fysiologisk Institut A, Københavns Universitet samt ved Vascular Research Division, Department of Pathology, Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA i perioden 1980-87.

Udvekslingen af næringsstoffer, vand, ilt og kuldi-

oxyd mellem blod og væv foregår i mikrokarrerne. Permeabilitetsbarrieren i mikrokarrerne udgøres af endotelet, som består af et enkelt lag endotelceller adskilt af vandfyldte intercellulærspalter. Kapillærendotelets barrierefunktion er de seneste godt 25 år blevet studeret med fysiologiske teknikker anvendt på hele organer, hvilket har medført stor indsigt i stofudvekslingen på organniveau.

I arbejdet, der ligger til grund for denne disputats, har jeg anvendt nyudviklede elektrofysiologiske mikroteknikker til permeabilitetsmålinger på enkelte kapillærer in vivo samt til studier af isolerede endotelceller in vitro. Tilsammen er der fremkommet en hel del nye informationer om funktionen af det vaskulære endotel, som ikke kun er et semipermeabelt filter indskudt mellem det cirkulerende blod og vævet, men tillige en overordentlig aktiv grænseflade.

De elektrofysiologiske permeabilitetsmålinger blev udført in vivo på enkelte kontinuerte mikrokar i frøen. Mikrokarrernes ionpermeabiliteter varierer med mindst 3 størrelsesordener fra det tætte hjerneendotel ( $P_K = 8,5 \times 10^{-7} \text{ cm s}^{-1}$ ) til de knap  $100 \times$  mere permeable mikrokar i muskel og hud og de  $1.000 \times$  mere permeable mesenterialkar. Venoler er  $1,5-3 \times$  mere permeable end arterioler. Kapillærens ionpermeabiliteter er ikke meget forskellig fra venolers, og da venolers overfladeareal er sammenlignelig med kapillæres, betyder dette, at venoler bidrager væsentligt til udvekslingen af ioner og små vandopløselige molekyler. Selve endotelcellemembranens ionpermeabilitet er godt  $10 \times$  mindre end hjernekapillærets, hvilket stærkt indikerer, at små vandopløselige stoffer hovedsagelig passerer mellem endotelcellerne (paracellulært) i hjernens såvel som i andre organers mikrokar.

Reversible ændringer i endotelets ionpermeabilitet blev studeret efter stimulation af frøens cerebrale mikrokar med stoffer som serotonin, bradykinin, ATP, ADP, AMP og leukotrien  $C_4$ . Disse receptoragonister inducerer alle følgende ændringer: permeabiliteten stiger 1-2 s efter tilsætning af agonisten, topper hurtigt herefter og reverterer ganske langsomt (5-15 min). De ovenstående autakoider stimulerer samtidig en øgning i endotelcellens frie intracellulære calciumkoncentration, og når denne stigning i den cytosoliske calciumkoncentration hæmmes, udløser receptorstimulationen ikke længere nogen permeabilitetsøgning. På den anden side inducerer ionoforer, stoffer som selektivt øger den frie intracellulære calciumkoncentration, en permeabilitetsøgning nøje svarende til den receptoragonist-inducerede. Tilsammen indikerer disse observationer at  $Ca^{2+}$  spiller en rolle som »second messenger« ved endoteliale permeabilitetsændringer. Stigningen i den frie intracellulære paracellulære diffusionsvej i form af fokale udvidelser af den intercellulære kløft.

Et afgørende led i aktiveringen af endotelcellen er således en transport af  $Ca^{2+}$  og muligvis også af andre

ioner ind i cellen, hvilket foregår via åbning af selektive ionkanaler i endotelcellemembranen. Studier af ionkanaler i endotelcellemembranen blev udført på dyrkede endotelceller fra kalve-aorta. Endotelcellemembranen indeholder flere typer ionkanaler, som kan aktiveres dels af nogle af ovenfor nævnte kemiske mediatorer, dels af blodstrømmens friktionskraft (»shear-stress«) og endelig af hyperpolarisation. Depolarisation inducerer meget lidt kanal-aktivitet. Kanalerne åbnes indenfor millisekunder og de fleste kanaler tillader passage af kaliumioner, men der er også observeret kanaler som en permeable for såvel  $Na^+$ ,  $K^+$  som  $Ca^{2+}$ . Aktivering af ionkanaler er sandsynligvis et af de første trin i den signaltransduktion, som begynder med fysisk eller kemisk stimulation af endotelcellen, og som kan lede til hurtige ændringer i såvel venolers permeabilitet som arteriolerers dilatationsgrad.

*Cand.med. Jørgen H. Olsen*

forsvarede den 21. juni 1989 sin afhandling:

»Erhverv og risiko for cancer i Danmark, 1970-1979, herunder en analyse af risikoen for cancer i næsehule og bihuler efter erhvervsmæssig eksponering for formaldehyd« for den medicinske doktorgrad.

Officille opponenter var institutchef, dr.med. Ib Andersen, professor, lic.med. Jørn Olsen og lektor, overlæge, dr.med. K. A. Thomsen. Af tilhørerne opførte dr.med. Johannes Clemmesen.

Graden blev konfereret den 12. juli 1989.

*Selvbiografi:* Jørgen Helge Olsen. Født den 2. februar 1948 i Frederiksberg. Student den juni 1968 fra Køge Gymnasium. Cand.med. januar 1976 fra Københavns Universitet. 1976-1981: Ansættelser i kliniske stillinger på hospitalsafdelinger i København. 02.79-08.79: Postgraduat kursus i lægevidenskabens basale fag, Københavns Universitet. 09.81 – Overlæge: Cancerregisteret, København.

Disputatsafhandlingen tager udgangspunkt i en edb-mæssig kobling af Cancerregisteret, Arbejdsmarkedets Tillægspension (ATP) og det centrale personregister (CPR). Datakoblingen er baseret på anmeldte tilfælde af malign lidelse til Cancerregisteret i perioden 1970-79. Fra ATP, som er en obligatorisk pensionskasse for alle lønmodtagere i Danmark, blev der ved brug af patienternes personnumre – udhentet erhvervsoplysninger i form af ansættelser efter 1. april 1964, og fra CPR oplysninger om stillingsbetegnelse. Sammen med de relevante tumoroplysninger fra Cancerregisteret blev de kobledede persondata indpasset i et nyoprettet subregister, henhørende under Cancerregisteret.

Ved hjælp af en proportional risikoanalyse blev forekomsten af cancer undersøgt for et bredt udsnit af danske erhverv. På forhånd velkendte associationer blev genfundet, og nye blev beskrevet. Det kobledede da-

tasæt blev etableret uden forhåndshypoteser, og var indsamlet uden hensyntagen til potentielle confounders. Koblingsundersøgelsen skal derfor betragtes som et potentielt redskab ved hypotesegenerering.

Afhandlingen omhandler tillige en case-kontrol undersøgelse af risikoen for sinonasalcancer efter erhvervsmæssig udsættelse for formaldehyd. Selv om undersøgelsen bygger på erhvervsoplysninger fra det koblede ATP-Cancerregister materiale, var undersøgelsen tilrettelagt som en hypotesetestende undersøgelse med samtidig indhentning af eksponeringsvurderinger vedrørende formaldehyd, træstøv og 10 andre potentielle confounders. Undersøgelsen viste, at erhvervsmæssig formaldehyd eksponering muligvis er svagt associeret til såvel pladecellekarcinomer som adenokarcinomer i næse- og bihuler.

Det koblede ATP-Cancerregister datasæt har således vist sig egnet som screeningsredskab for detektion af potentielle erhvervsmæssige risikoområder for så vidt angår maligne sygdomme og som grundlag for hypotesegenererende overvejelser. Yderligere er det med formaldehydundersøgelsen demonstreret, at det koblede datamateriale kan danne udgangspunkt for epidemiologiske undersøgelser af hypotesetestende karakter.

#### Læge Peter Oxholm

forsvarede den 3. marts 1989 sin afhandling:

»Epithelial immunoglobulin desposits and Langerhans Cells in patients with Primær Sjögrens Syndrom« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, med.dr. Frank Wollhøe og professor, dr.med. Svend Larsen. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 14. marts 1989.

*Selvbiografi:* Peter Christian Oxholm. Født den 16. juni 1953 i København. Student den 15. juni 1971 fra Herlufsholm Kostskole. Lægevidenskabelige kandidateksamen 1979 fra Københavns Universitet. Københavns Kommunchospital, patologisk institut. Københavns Kommunchospital, ortopædkirurgisk afdeling. Københavns Kommunchospital, medicinsk III afdeling. Hvidovre Hospital, ortopædkirurgisk afdeling. Rigshospitalet, neuromedicinsk afdeling. Rigshospitalet, medicinsk immunologisk laboratorium TA. Rigshospitalet, medicinsk afdeling TTA. Nu: Rigshospitalet, intern medicinsk kursusstilling.

Støtte fra Efamol Ltd., England.

Vigtigste publikationer: Oxholm P, Madsen EB, Mantorpe R, Rasmussen FV.: Pulmonary function in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 1982. Oxholm P, Bundgaard A, Madsen EB, Manthorpe R, Rasmussen FV.: Pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*, 198. Oxholm P, Winther K, Manthorpe R.:

Platelet function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Acta Med Scand*, 1986. Oxholm P, Winther K.: Thrombocyte involvement in immune inflammatory reactions. A review. *Allergy*, 1986. Oxholm P, Winther K.: Platelet involvement in salivary gland inflammation in patients with Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*, 1987.

Disputatsafhandlingens formål har været at belyse, hvorvidt immunglobulin (Ig) aflejringer i hud og slimhinder kan findes in vivo eller in vitro hos patienter med primært Sjögrens syndrom (SS), samt om undersøgelse for eventuelle aflejringer vil kunne have klinisk betydning. Der foreligger ikke sådanne tidligere undersøgelser omfattende et større antal patienter med primært SS, på trods af at hud og slimhinde Ig aflejringer er et velkendt og klinisk anvendeligt fænomen hos patienter med andre bindevævssygdomme (BVS), herunder specielt systemisk lupus erythematosus (SLE).

Primært SS betegner tilfælde med påvist keratoconjunctivitis sicca (KCS) og xerostomi uden at anden BVS samtidig er tilstede. Sekundært SS anvendes om tilfælde hvor anden BVS er ledsaget af KCS og/eller xerostomi. De senere års forskning har afsløret klare kliniske og immunologisk/genetiske forskelle mellem primært og sekundært SS. Autoimmunologiske mekanismer antages at ligge til grund for kardinalsymptomerne fra exocrine kirtler, såvel som for den lange række af extraglandulære manifestationer, som kan ses ved primært SS.

Ved anvendelse af en direkte immunfluorescens teknik fandtes som noget nyt at 68 % af undersøgte patienter med primært SS havde intraepidermalt lokaliseret, in vivo bundet IgG. Lignende in vivo aflejret IgG fandtes significant sjældnere hos patienter med reumatoid arthritis (RA) og SLE samt hos normale. I modsætning til forholdene ved RA og SLE fandtes lupus bånd testen negativ hos næsten alle patienterne med primært SS. Intraepithelialt in vivo aflejret IgG fandtes tillige i det flerlagede pladeepitel i læbe og livmoderhals hos patienter med primært SS. På baggrund af eksperimentelle immunhistologiske undersøgelser af hud og sera fandtes det sandsynligt, men ikke bevist, at det intraepidermale IgG er lejret som kompleks bundet til overfladen af Langerhans' celler og keratinocytter. Langerhans cellen, som her for første gang er undersøgt hos patienter med primært SS, fandtes i et nedsat antal i hud og livmoderhals slimhinde hos disse patienter, men denne abnormitet var uden relation til IgG aflejringerne. Endelig belystes forekomsten af arts-uspecifikke autoantistoffer rettet mod flerlaget forhornet pladeepitel ved brug af en indirekte immunfluorescens teknik og rotte oesophagus epitel som substrat. I lighed med tidlige undersøgelser fandtes cirkulerende antikeratin-antistoffer signifikant hyppigere hos patienter med SS sekundært til RA end hos patienter med primært SS.

Før en endelig vurdering af om undersøgelse for intraepithelialt lokaliseret in vivo affjret IgG er klinisk anvendelig m.h.p. diagnosen primært SS, bør sammenlignelige undersøgelser fra andre centre foreligge.

#### *Reservelæge Elisabeth Ralfkiaer*

forsvarede den 29. sept. 1989 sin afhandling:

»Immunohistological and Genotypic Studies of Cutaneous Malignant Lymphomas Compared with Benign Cutaneous Conditions and Cutaneous 'Pseudo-lymphomas'« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var overlæge, dr.med. Aage Drivsholm, overlæge, dr.med. Jørgen Rygaard og professor, dr.med. Kristian Thestrup-Pedersen. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 18. oktober 1989.

*Selvbibliografi:* Elisabeth Ralfkiær. Født den 30. oktober 1950 i København. Student juni 1968 fra Gentofte Statsskole. Cand.med. januar 1978 fra Københavns Universitet. Reservelæge, patologi afd., KAS Glostrup og Finseninstitutet, jan. 78-apr. 81. Kandidatstipendiat under Kræftens Bekæmpelse ved afd. for patologi og dermatologi, Finseninstitutet og afd. for patologi, John Radcliffe Hospital, Oxford Universitet, maj 83-aug. 86. Kursusstilling i patologi ved afd. for patologi, Finseninstitutet og Rigshospitalet. okt. 86-okt. 88. Nu: 1. reservelæge, patologi afd., Rigshospitalet.

Støtte fra: Kræftens Bekæmpelse, The Leukaemia Research Fund (England), Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Kgl. hofbundtmager Aage Bangs Fond, Handelsgartner Ole Villium Buhl Olesen og ægtefælle Edith Buhl Olesens Mindelegat.

Publikationer: Arbejder omhandlende morfologiske, immunologiske og genotypiske egenskaber ved normale lymfocytter, maligne lymfomer og leukæmier. Ialt 70 arbejder publiceret i internationale tidsskrifter. Endvidere 60 abstracts og foredrag.

Disputatsen omhandler anvendelsen af immunhistologiske og genotypiske tekniker til karakteristisk og diagnostik af akutte maligne lymfomer og pseudo-lymfomer. Arbejdet er udført i samarbejde med forskere i England, Tyskland og Frankrig og beror på påvisningen af antigener på lymfatiske celler i frysesnit og på undersøgelsen for configurationen af de gener, der koder for B- og T-cellenes antigen receptorer. Resultaterne viser, at immunhistologiske og genotypiske tekniker udgør et vigtigt supplement til konventionelle histologiske metoder ved karakteristikkens og diagnosen af en række maligne lymfomer og pseudo-lymfomer i huden.

#### *Overlæge, dr.med. Finn Vejlo Rasmussen*

forsvarede den 3. oktober 1989 sin afhandling: »Lungefunktion, boligforhold, erhverv og rygning« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var overlæge, dr.med. Kaj Vislum og professor Erik Holst. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 18. oktober 1989.

#### *Cand.med. Bente Juel Riis*

forsvarede den 16. juni 1989 sin afhandling:

»Prevention of Postmenopausal Bone Loss« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, dr.med. Eigill Hvidberg, professor, dr.med. Jørgen Falck Larsen og overlæge, dr.med. Steen Levin Nielsen.

Af tilhørerne opponerede cand.mag. Inger Balling og overlæge, dr.med. Hans Bohr.

Graden blev konfereret den 27. juni 1989.

*Selvbibliografi:* Bente Juel Riis. Født den 17. juni 1954 i København. Student den 12. juni 1973 fra Holte gymnasium. Cand.med. 1981, 17. juni 1981 fra Københavns Universitet. Psykiatrisk afd P, KAS Nordvang, Ortopædkir. afd A, KAS Glostrup. Klin.Kem. afd., KAS Glostrup. Med.afd. C, KAS Glostrup. 1986-Reservelæge, Calcium metabolisk Laboratorium, Klinisk Kemisk afd, KAS Glostrup.

Disputatsarbejdet »Forebyggelse af knoglemineraltab efter overgangsalderen« omhandler de ændringer, der sker i kalkstofskiftet hos kvinder, der passerer overgangsalderen. Arbejdets hovedformål har været følgende:

1. At vurdere og sammenligne tre eksisterende metoder til at bestemme knoglernes mineralindhold.
2. At undersøge effekten af østrogen, givet gennem huden (creme), på calciumstofskiftet hos kvinder lige efter overgangsalderen.
3. At undersøge effekten af tre forskellige gestagener på calciumstofskiftet hos kvinder lige efter overgangsalderen.
4. At undersøge om calciumtilskud modificerer den østrogene effekt på calciumstofskiftet.
5. At undersøge om store calciumtilskud eller behandling med en d-vitamin metabolit kan forebygge det tidligt postmenopausale knogletab.

For at besvare disse spørgsmål, blev der udført en 2-årig dobbeltblind undersøgelse, som inkluderede 240 kvinder i alderen 45-54 år, som blev tilfældigt fordelt til en række behandlingsgrupper.

Arbejdets vigtigste konklusioner kan summeres som følger:

1. Til at bestemme det østrogenafhængige knoglemineraltab lige efter overgangsalderen samt til at vurdere effekten af en forebyggende behandling, synes

- målinger på underarmen, ved hjælp af fotonabsorptionsprincippet, at være mest velegnet.
2. Østrogenbehandling forebygger det knoglemineraltab, der finder sted lige efter overgangsalderen, uanset om østroget gives som creme eller som tabletter.
  3. Nogle gestagener (19-nortestosteron derivater) synes at have en stimulerende effekt på knogledannelsen, hvorimod dette ikke er tilfældet for andre gestagener (hydroxyprogesteron derivater). Kalktilskud synes ikke at modificere effekten af østrogen på kalkstofskiftet hos kvinder lige efter overgangsalderen.
  4. De undersøgte potentielle alternative behandlingsformer til østrogen (store kalktilskud, behandling med en d-vitamin matabolit) har ingen væsentlig forebyggende effekt på kalktabet efter overgangsalderen.

#### *Kst. overlæge Jarl Rosenørn*

forsvarede den 28. februar 1989 sin afhandling:

»The risk of ischaemic brain damage during the use of self-retaining brain retractors« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, dr.med. Flemming Gjeris og lektor, dr.med. Albert Gjedde. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 2. maj 1989.

*Selviografi:* Jarl Rosenørn. Født den 20. april 1989 i København. Student den 20. juni 1962 fra Rungsted Statsskole. Lægevidenskabelig embedseksamen juni 1969 fra Københavns Universitet. 1969-1970 ortopædkirurgisk afd., Bispebjerg Hospital. 1970-1972 kirurgisk gastroenterologisk afd., Bispebjerg Hospital. 1972-1973 medicinsk afd., De gamles by. 1973-1975 neurokirurgisk afd., Bispebjerg Hospital. 1975-1976 neurokirurgisk afd., Rigshospitalet. 1976-1977 neuromedicinsk afd., KAS-Gentofte. 1977-1982 neurokirurgisk afd., Hvidovre Hospital. 1982- neurokirurgisk afd., KAS-Glostrup. Overlæge, ekstern lektor, neurokirurgisk afd. H, KAS-Glostrup. Er gift med læge Mary-Ann Rosenørn.

Vigtigste publikationer: Long-term follow-up review of patients with acute and subacute subdural hematomas. *J Neurosurg*, 1978. J. Rosenørn & Fl. Gjeris. Anterior cervical discectomy with and without fusion. A prospective study. *J Neurosurg* 1983, 59: 252-255. J. Rosenørn, E. Bech Hansen & M.-A. Rosenørn. Clinical features and outcome in 1076 patients with ruptured intracranial saccular aneurysms. A prospective consecutive study. *Br J Neurosurg*, 1987. J. Rosenørn, V. Eskesen, K. Schmidt, J. O. Espersen, J. Haase, Aa. Harmsen, O. Hein, V. Knudsen, S. Midholm, E. Marcussen, P. Rasmussen, F. Rønde, B.

Voldby & L. Hansen, cand.scient. The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 1987. J. Rosenørn, V. Eskesen, K. Schmidt & F. Rønde. Seasonal variation of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*, 1988. J. Rosenørn, F. Rønde, V. Eskesen & K. Schmidt. Age as a prognostic factor after intracranial aneurysm rupture. *Br J Neurosurg*, 1987. J. Rosenørn, V. Eskesen & K. Schmidt. Unruptured intracranial aneurysms: an assessment of the annual risk of rupture based on epidemiological and clinical data. *Br J Neurosurg*, 1988. J. Rosenørn, V. Eskesen & K. Schmidt. Antifibrinolytic therapy in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg*, 1988. J. Rosenørn, V. Eskesen, J. O. Espersen, J. Haase & K. Schmidt.

Disputatsarbejdet: For at finde begrænsningerne for brugen af selvholdende hjernespatler (SRBR), der er uundværlige ved mikroneurokirurgi, er der foretaget både dyreeksperimentelle undersøgelser og målinger på mennesker. Til måling af ændringer i hjernens regionale blodgennemstrømning (rCBF) og regionale cerebrale perfusionstryk (rCPP) ved hjernespateltryk (BRP) anvendtes i rotteforsøg blylodder, der modsvarede forskellige niveauer af mm Hg. Efter kraniotomi blev lodderne, der også havde forskellige profiler, placeret på parietalcortex i forskellige perioder. rCBF blev målt med autoradiografi med Carbon 14 (<sup>14</sup>C iodantipyrin) a.m. Gjedde et al. Evt. cerebral skade blev vurderet med en neuropatologisk metode. Grænseværdier for rotter: rCBF 20-25 ml/100g/min, rCPP 20 mm Hg, iskæmitid 7-10 min. Vågne patienter med intrakranielle sygdomme, men uden neurologiske udfald og normal præoperativ CT-scanning fik kontinuerligt målt BRP under både spids og centrum af SRBR samt middelblodtryk. Forhold ved induceret hypotension og Mannitol blev ligeledes vurderet. Humane grænseværdier rCPP 10 mm Hg og iskæmitid 6-8 min. Andre forfattere har fundet grænseværdier for rCBF hos mennesker på 10-13 ml/100g/min. Med forbehold for forskelle i grænseværdier for rCBF og rCPP mellem rotter og mennesker, er forholdene dog sammenlignelige. Hvis grænseværdierne nås er intermitterende BRP absolut anbefalelsesværdigt.

Der er kun foregået lidt forskning m.h.t. brugen af SRBR, men de få undersøgelser, der er foretaget (Albin et al., Hongo et al., Yokoh et al.), er i overensstemmelse med de i denne disputats fundne forhold.

#### *Cand.med. Ole Skøtt*

forsvarede den 3. marts 1989 sin afhandling:

»Studies on renin release in vitro« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, dr.med. Knud Poulsen og lektor, dr.med. Jørgen Hedemark Poulsen. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 10. marts 1989.



*Selvbioграфи:* Ole Skøtt. Født den 18. juli 1955 i Viborg. Student juni 1974 fra Herlufsholm. Cand.med. vinter 1982 fra Københavns Universitet. Feb. 82 Kandidatstip. Institut for eksperimentel Medicin, Københavns Universitet. Maj 1982, Værnepligt. April 1983 Kandidatstip, Inst. eksp. Med. KU, Okt. 85 Forskningsrådsstip. smmst. Okt. 86 Research Fellow, Dept. of Nephrology, Univ. Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA. Okt. Forskningsrådsstip. Inst. Eksp. Med. KU, Juli 88 Adjunkt smmst. Nu: Adjunkt Institut for eksperimentel Medicin, Københavns Universitet.

Støtte: Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Købmand i Odense Johan og Hanne Weimann, f. Seedorffs Legat. Christian den Tiendes Fond, Hjerteforeningen. LPH Poulsen og hustru Sofies fond.

Vigtigste videnskabelige publikationer L. Baumbach and O. Skøtt: Renin release from isolated rat glomeruli: Seasonal variations and effects of D600 on the response to calcium deprivation. *J Physiol (Lond)*, 1981. L. Baumbach and O. Skøtt: Isolated glomeruli in vitro: An approach to the macula densa mediated renin release. *Kidney Int* 22, 1982. O. Skøtt and L. Baumbach: Effects of adenosine on renin release from isolated rat glomeruli and kidney slices. *Pflügers Arch*, 1985. L. Baumbach and O. Skøtt: Renin release from different parts of rat afferent arterioles in vitro. *Am J Physiol*, 1986. O. Skøtt: Calcium and osmotic stimulation in renin release from isolated rat glomeruli. *Pflügers Arch*, 1986. O. Skøtt: Episodic release of renin from single isolated, superfused rat afferent arterioles. *Pflügers Arch*, 1986. O. Skøtt: Effects of amines, monensin and nigericin on the renin release from isolated superfused rat glomeruli. *Pflügers Arch*, 1987. O. Skøtt and R. Taugner: Effects of extracellular osmolality on renin release and the ultrastructure of the juxtaglomerular epithelioid cell granules. *Cell Tiss Res*, 1987. O. Skøtt and JP Briggs: Direct demonstration of macula densa-mediated renin secretion. *Science*, 1987. CP Bührle, E. Hackenthal, R. Nobiling, O. Skøtt, L. Baumbach, and R. Taugner: Tachyphylaxis of juxtaglomerular epithelioid cells to angiotensin II. Differences between electrical membrane response and renin secretion. *Pflügers Arch.*, 1987. O. Skøtt and JP Briggs: A method for superfusion of the isolated perfused tubule: *Kidney Int*, 1988. O. Skøtt: Do osmotic forces play a role in renin secretion? *Am J Physiol*, 1988. O. Skøtt: Effects of osmolality and calcium on renin release from superfused rat glomeruli treated with nigericin or monensin. *Pflügers Arch*, 1988.

Disputatsafhandlingen består af 6 tidligere publicerede artikler og en sammenfattende redegørelse. Arbejdet er udført ved Institut for eksperimentel Medicin, Københavns Universitet, og ved 1. Fysiologiske Institut, Heidelbergs Universitet.

Renin er et enzym der dannes af og frigøres fra de juxtaglomerulære celler i nyrens afferente arterioler.

Renin spalter angiotensin I fra reninsubstrat. Fra angiotensin I spalter »converting enzyme« den fysiologisk aktive form angiotensin II. Angiotensin II har dels virkning på den totale perifere vaskulære modstand og dermed på korttids regulation af blodtrykket, og dels en betydning for regulationen af salt og vandudskillelsen, og dermed for langtids regulationen af blodtrykket. Renin frigivelse reguleres af blodtrykket, det sympatiske nervesystem, natriumklorid koncentrationen i nefronen ud for macula densa segmentet og mange humorale faktorer. Studiet af sekretionsmekanismen var hovedsigtet med undersøgelserne.

En nyudviklet teknik, som tillod opsamling af renin frigivet fra en enkelt afferent arteriole med en tidsopløsning ned til 10 sekunder godtgjorde at reninsekretionen er episodisk. Den frigjorte mængde renin i den enkelte sekretionsepisode svarede til hvad der kunne beregnes at være renin indholdet af et sekretorisk granulum. Dette blev taget som evidens for at reninfrigivelsesprocessen involverer frigivelse af enkelte sekretoriske granula (exocytose). En sænkning af osmolaliteten udløste episodisk frigivelsesaktivitet fra enkelte superfunderede arterioler, stimulerede renin frigivelsen fra isolerede glomeruli og var forbundet med svulmning af de sekretoriske granula og dannelse af kontaktpunkter og fusion mellem granula og cellemembranen. Stigning i osmolaliteten gav en vedholdende hæmning af renin frigivelsen og hindrede svulmning af organellerne i de juxtaglomerulære celler. Det blev foreslået at hypo-osmolalitet stimulerer renin frigivelsen ved at inducere svulmning og exocytose af de sekretoriske granula, og at hyper-osmolalitet hæmmer sekretionen ved at hindre granulumsvulmning. Den osmotiske følsomhed kan spille en fysiologisk rolle for macula densa medieret renin frigivelse.

Behandling med svage permeable baser, der kan inducere granulum svulmning uden at ændre den ekstracellulære osmolalitet, stimulerede initialt reninfrigivelsen, og støttede dermed hypotesen. Der sås imidlertid også en forsinket hæmning af renin frigivelsen. Undersøgelser med ionoforerne monensin og nigericin samt resultater fra litteraturen sandsynliggjorde at denne hæmmende effekt skyldes dissipering af protongradienter i det intracellulære sekretoriske apparat. Stimulation med lav ekstracellulær calcium førte til en årstidsafhængig vedvarende øgning i reninfrigivelseshastigheden og til en proportionalt forøget følsomhed for ændringer i den ekstracellulære osmolalitet. Dette er foreneligt med at en osmotisk følsom proces indgår i reninfrigivelsesprocessen på et trin efter den calciumfølsomme proces. Tolkningen støttes yderligere af at en høj ekstracellulær osmolalitet kunne blokere responsen på lav calciumkoncentration.

Undersøgelserne har således givet stærk evidens for at renin frigives ved exocytose. Derudover er virkningen af osmotiske vandbevægelser, calciumkoncentrationerne og pH forsøgt kortlagt og en testbar hypotese

om disse faktorerets betydning for sekretionsprocessen er formuleret.

#### *Cand.med. Bente Sonne*

forsvarede den 30. juni 1989 sin afhandling:

»A model used to study exercise responses in the rat. With special reference to the regulation of carbohydrate metabolism« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, med.dr. Bengt Saltin og lektor, dr.phil. Niels Grunnet. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 20. juli 1989.

*Selvbiografi:* Bente Sonne. Født den 1. juli 1954 i Glostrup. Matematisk-fysisk student juni 1973 fra Rødovre Statskole. Lægevidenskabelig embedseksamen fra Københavns Universitet, vinter 1981. H.D. (A) – eksamen fra Handelshøjskolen i København, juni 1989. Forskningsråds-, kandidat- og seniorstipendiat ved Medicinsk fysiologisk Institut B, Københavns Universitet, 1981-86. Reservelæge ved Rigshospitalet (turnus) 1986-87, medicinsk afdeling F, KAS Herlev 1987-89 og klinisk fysiologisk/nuklear-medicinsk afdeling, KKH Hvidovre 1989. Nu: Kursusreservelæge, Klinisk fysiologisk/nuklearmedicinsk afdeling, Frederiksberg Hospital.

Vigtigste publikationer: Bente Sonne & Henrik Galbo: Simultaneous determinations of metabolic and hormonal responses, heart rate, temperature and oxygen uptake in running rats. *Acta Physiol. Scand.*, 1980. Bente Sonne & Henrik Galbo: Carbohydrate metabolism during and after exercise in rats. *Studies with radioglucose*. *J. Appl. Physiol.*, 1985. Bente Sonne et al.: Role of liver nerves and adrenal medulla in glucose turnover of running rats. *J. Appl. Physiol.*, 1985. Bente Sonne & Henrik Galbo: Carbohydrate metabolism in fructosefed and food-restricted running rats. *J. Appl. Physiol.*, 1986. Bente Sonne et al.: Glucose turnover in 48-hour-fasted running rats. *Am.J. Physiol.*, 1987.

Disputatsarbejdet: Der er udviklet en løbebåndsmode til arbejdsfysiologiske undersøgelser på rotter. Modellen muliggør kontinuerlig måling af iltoptagelse, respiratorisk udvekslingskoefficient, puls og rektaltemperatur samt blodprøvetagning fra en løbende rotte. Glukoseturnover måles i hvile og under arbejde med en isotopfortyndingsmetode ( $3\text{-}^3\text{H}$ -glukose).

Ved adgang fra hvile til løb sås i fodrede rotter en hurtig og direkte belastningsafhængig stigning i leverens glukoseproduktion ( $R_a$ ). Da denne stigning var hurtigere og større end stigningen i den perifere glukoseoptagelse, resulterede det i en stigning i plasmaglukosen. Endvidere fandtes, at stigningerne i  $R_a$  og glukose var større i rotter med høj end i rotter med lav leverglykogenindhold før løb. Kun i fastede dyr matchede stigningen i  $R_a$  den samtidige stigning i gluco-

seclearance, således at plasmaglukosen forblev uændret under løb.

Vore fund er i modstrid med den gængse opfattelse, at glukosekoncentrationen via effektive feedback mekanismer altid holdes konstant. Glukosemobiliseringen tidligt under arbejde synes derimod primært at være styret fra centre i CNS afhængigt af aktiviteten i motor cortex (central command), d.v.s. at  $R_a$  snarere er feedforward end feedback reguleret.

Den hurtige og arbejdsbelastningsafhængige stigning i  $R_a$  under løb kunne tyde på en direkte nervøs stimulation af leverglykogenolysen. Vi fandt imidlertid ingen effekt af selektiv leverdenervation på den arbejdsinducerede stigning i glykogenolyse,  $R_a$  eller plasmaglukose. Den manglende effekt skyldtes ikke kompensatoriske hormonelle ændringer. Derimod var – i forhold til kontrolrotter – stigningen i  $R_a$  under løb halveret, og stigningen i glukose og leverglykogenolyse helt ophævet i adrenomedullerede rotter med umåleligt plasmaadrenalin. Den hurtige glukosemobilisering under arbejde kan således hos rotter delvist tilskrives sympatisk aktivering via adrenalin af leverglykogenolysen.

#### *Cand.med. Jens Strøm*

forsvarede den 17. februar 1989 sin afhandling:

»Acute Propoxyphene Self-Poisoning. With special reference to propoxyphene cardiotoxicity and treatment« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, dr.med. Eva Steiness og professor Sophus H. Johansen. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 24. februar 1989.

*Selvbiografi:* Jens Johan Strøm. Født den 6. juni 1944 på Frederiksberg. Student fra Toftegårds Statskursus, Nysproglig linie Cand.med. fra Københavns Universitet, 1977. Bispebjerg Hospital, reservelæge 1977-1982. Københavns Amts Sygehusvæsen, kursusreservelæge 1982-1984. Glostrup Amtssygehus, Anæstesi-afdelingen, 1. reservelæge 1984-1987. Universitaire Ziekenhuizen, Leuven (Louvain), Belgien. Postgraduate fellowship 1987/88. Pt. overlæge Averstas Lasarett, Sverige, med opgave at skabe en basisenhed (akut enhed) bestående af ambulancetjeneste, skadestue og modtagelse, anæstesi- og intensivafdeling samt operationsafdeling. Tilladelse til selvstændigt virke som læge 1979. Speciallæge i anæsthesiologi 1985. Klinisk lektor i anæsthesiologi 1986, Københavns Universitet. Gift med Birgit Strøm, oversygeplejerske. Børn: Karina (-65), Claes (-70), Ulrike (-71) og Sune (-76).

Som student medforfatter af omfattende psykiatrisk publikation. Siden medforfatter til 25 tidsskriftartikler, næsten udelukkende publiceret i udenlandske tidsskrifter, samt medforfatter til 39 abstracts, over-

vejende forelagt ved internationale kongresser. Den videnskabelige publikation omhandler overvejende studier over medikamentelle forgiftninger, samt studier over kredsløbsfysiologiske forandringer under anæstesi.

Disputatsafhandlingen består af 7 tidligere publicerede artikler, omfattende 2 kliniske studier og 5 dyreeksperimentelle studier, samt en sammenfattende oversigtsartikel. Arbejdet udgår fra Anæstesiologisk afdeling, Bispebjerg Hospital. De eksperimentelle studier er gennemført ved den dyreeksperimentelle afdeling ved Umeå Universitet i et samarbejde med anæstesiafdelingen, Regionssjukhuset, Umeå, Sverige. Hovedformålet med projektet har været at finde behandlingsmuligheder mod kredsløbssjok fremkaldt af forgiftning med dextropropoxyphen (Abalgin, Doloxene).

Overdosis af dextropropoxyphen (DP) fremtræder som en af de alvorligste forgiftningstyper med en dødelighed, der opgives at være omkring 10% under hospitalsbehandling. Litteraturen vedrørende DP-forgiftning er karakteriseret af mange retsmedicinske opgørelser og kun få kliniske studier. Dette skyldes formentligt, at livstruende komplikationer ofte kommer så tidligt i forløbet, at døden i mange tilfælde indtræder inden den forgiftede når at komme under hospitalsbehandling. Den betydelige mortalitet i forbindelse med DP forgiftning er især tragisk, da mange patienter ikke indtager DP pga stoffets farlighed, men snarere pga dets store udbredthed; og oftest som led i en affekthandling.

Forgiftningssymptomerne ved DP forgiftning er delvis som ved andre morfika-forgiftninger: bevidstløshed og respirationsinsufficiens, og disse komplikationer kan behandles specifikt med antidot. Kramper synes at forekomme med højere incidens. I modsætning til andre morfika har DP i forgiftningsdoser også en direkte kredsløbsdeprimerende virkning. Det er tidligere påvist eksperimentelt, at DP har lokal anæstetiske virkninger, som er større end lidokains, og de negative effekter på hjerte og kredsløb i forgiftningsdoser kan formentlig relateres hertil. Til trods for, at kredsløbskomplikationer er en væsentlig årsag til den høje mortalitet ved DP forgiftning, findes der i litteraturen ikke hæmodynamiske studier, og behandlingen af kredsløbsinsufficiens er alene baseret på kasuistiske meddelelser og emperi.

Vore dyreeksperimentelle undersøgelser viste, at DP i toksiske doser havde en betydelig negativ inotrop og kronotrop virkning på hjertet, og at DP var en potent vasodilatator af både systemkredsløb og koronar-kredsløb. Den tidligst indsættende effekt var en nedsættelse af hjertets kontraktilitet, fulgt af langsommere hjertefrekvens og perifer vasodilatation. Den udtalte afterload reduktion reducerede initialt hjertets slagarbejde og iltforbrug betydeligt. Forgiftningsforløbet var 2-faset: Under en periode med normalt EKG, men

med fremadskridende mindskning af hjertets kontraktilitet og minutvolumen opretholdtes en tilstrækkelig kredsløbsfunktion gennem kompensatoriske mekanismer. Fase 2 var et hurtigt indsættende hjertepumpesvigt, som formentligt skyldtes svigtende koronargennemblødning, idet det var ledsaget af svære EKG forandringer.

Behandling med naloxone (specifik morfinantagonist) havde ingen effekt på den cirkulatoriske shocktilstand. Selektiv beta-1-adrenerg stimulation med prenalterol medførte en udtalt stigning i hjertets slagvolumen; men prenalterol modvirkede dog ikke kredsløbssjok, idet det arterielle blodtryk vedvarende var lavt. Kronotrop stimulation ved hjælp af pacemaker gav ingen bedring af kredsløbspåvirkningen, men forværrede derimod direkte den hæmodynamiske funktion, når forgiftningsdosis var over 50% af den dosis, der skulle til for at fremkalde kredsløbssjok. Heraf må konkluderes, at isoleret inotrop eller kronotrop stimulation ikke er tilstrækkelig til at revertere DP fremkaldt kredsløbssjok.

Kombineret inotrop og kronotrop stimulation med dopamin reverterede derimod shock fuldstændigt. Trods ufsylogisk store doser af dopamin sås ingen påvirkning af den udtalte vasodilatation, og normale perfusionstryk blev alene opnået via en udtalt øgning af hjertets minutvolumen. Kardiometaboliske bivirkninger blev ikke observeret under dopaminbehandlingen.

Undersøgelserne over behandlingsmuligheder blev gennemført under fortsat DP infusion for at undgå en tilsyneladende positiv behandlingseffekt, som ville være fremkommet alene som resultat af ophørt DP infusion. Det kan derfor ikke udelukkes, at man i klinikken kan bedre kredsløbsfunktionen gennem behandling med naloxone eller prenalterol, men dopamin bør være første præparatvalg.

Undersøgelserne viste indirekte, at leverens omsætning af DP hæmmes pga kredsløbskomplikationerne. Leverens clearance af DP er direkte afhængig af levergennemblødningen, og et fald i levergennemblødningen pga et fald i hjertets minutvolumen vil derfor øge toxiciteten af en given dosis. Denne effekt vil yderligere forstærkes af en nedsættelse af DP fordelingsvolumen som også indtræder når hjertets minutvolumen reduceres.

Konklusionen af afhandlingen er, at kardiovaskulære komplikationer hos DP forgiftede skal behandles så tidligt i forløbet som overhovedet muligt; og en begyndende kardiovaskulær insufficiens (BT <90 mmHg, CVP >10 mmHg) bør behandles, også selv om der ikke er forgiftningssymptomer fra andre organsystemer. Dopamin bør være første præparatvalg. Dosis skal være tilstrækkelig til at normalisere blodtryk, centralt venetryk og tæmdureser; og den nødvendige dosis kan ofte overskride terapeutisk rekommanderede doser. En tidligt indsat, understøttende behandling

(dopamin 3-5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) hos DP forgiftede uden kredsløbssymptomer, men som har indtaget en potentielt dødelig dosis, kan formentlig være livsreddende. Naloxone bør kun anvendes mod CNS-symptomer: bevidstløshed og respirationsinsufficiens samt kramper. Hvis pacemakerbehandling findes indiceret, bør denne kombineres med positiv inotrop behandling.

#### *Dyrlæge, lic.med.vet. Ove Svendsen*

forsvarede den 20. januar 1989 sin afhandling:

»Studies of tissue injuries caused by intramuscular injection of drugs and vehicles. Methods for quantification and effects of concentration, volume, vehicle, injection speed and intralipomatous injection« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, dr.med. Per Juul og professor, dr.med. Jens Schou. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 27. januar 1989.

*Selobiografi:* Ove Svendsen. Født den 7/3 1944 i Aarhus. Student den 21. juni 1963 fra Randers Statskole. Dyrlæge (cand.med.vet.), 1971, Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole. Lic.med.vet., 1974, Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole. Kandidatstipendiat, Afd. for farmakologi og toksikologi, Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole, 1971-1974. Afdeling for farmakologi og toksikologi, H. Lundbeck A/S, København, 1974-1986, afdelingsleder 1980-1986. Scantox A/S, Ll. Skensved, 1986. Direktør, Forskningschef, Scantox A/S, Ll. Skensved. Expert Pharmacologie-toxicologue, Ministère de la Santé, Frankrig, 1981. Expert for Laboratory Animal Science, GU-Solas, 1982. Dyreforsøgstilsynet, 1987.

Støtte fra: Professor G. Sands minde-eksamens legat, 1971. Professor Harald Krabbes minde legat, 1971. Professor, dr.med.hc. C. O. Jensen Minde-fond, 1979.

Disputatsafhandlingen bygger på ti videnskabelige publikationer offentliggjort i perioden 1978-1988. Hovedparten af arbejdet er udført i laboratorierne ved H. Lundbeck A/S, København, i årene 1976-1985, mens den seneste del er udført i laboratorierne ved Scantox A/S, Lille Skensved.

Intramuskulær injektion som administrationsvej for lægemidler har kun været anvendt i lidt mere end et århundrede. I dag opfattes intramuskulær injektion som en simpel og sikker rutineprocedure, som sjældent eller aldrig giver anledning til komplikationer eller uønskede virkninger. Forskellige kliniske og især klinisk-kemiske iagttagelser sandsynliggør imidlertid, at en række forskellige og ofte anvendte injektionspræparater forårsager lokal beskadigelse af vævet på injektionsstedet. I modsætning til de fleste andre bivirkninger af lægemidler, som kun ses under særlige omstændigheder, er injektionspræparaters lokalbeskadi-

gende effekt en bivirkning, der vil blive påført ved hver enkelt injektion.

I afhandlingen gives en beskrivelse af makro- og mikroskopiske forandringer i vævet på injektionsstedet efter intramuskulær injektion af forskellige lægemidler og vehikler i forskellige dyrearter. Omfanget af beskadigelse er præparatrelateret og variere over et spektrum fra meget beskedne inflammatoriske forandringer med fokal blødning forårsaget af kanylens traumatiseirng til omfattende muskellekrose. For to vehikler af vegetabilsk olie er der påvist lymfogen absorption af oliedråber med påfølgende ophobning i regionale lymfekirtler, hvorfra olien i dråbeform kan frigives til lymfen i ductus thoracicus med mikroembolisering af oliedråber i lungernes kapillærnet til følge. Olien forsvinder gradvis uden at efterlade sequelae.

Forskellige metoder i forsøgsdyr har været benyttet til kvantitering af lokal muskelbeskadigelse efter intramuskulær injektion. Bestemmelse af aktiviteten af muskelenzymet kreatinkinase i serum er en anvendelig metode. Med kaninen som forsøgsdyr er metoden meget følsom, idet kaninen sammenlignet med større forsøgsdyr og mennesker har et forholdsvis beskedent fordelingsvolumen for det ved en muskellæsion frigjorte enzym. Metoden er imidlertid ikke specifik for lokal muskellæsion forårsaget af injiceret lægemiddel. Vejning af makroskopisk forandret muskelvæv er en simpel metode til kvantitering af en læsionsomfang. Metodens anvendelighed begrænses af, at læsionen skal være klart afgrænset fra normalt væv og af, at alle typer af læsion inkluderes uanset karakteren heraf. En metode, som ikke har ovennævnte begrænsninger, består i en bestemmelse af den mængde muskelvæv, som ved beskadigelsen er udtømt for kreatinkinase. Denne metode giver et biokemisk og specifikt mål for den ved injektionen forårsagede muskelbeskadigelse uanset dennes karakter og omfang.

Cytotoksisk effekt i cellekultur og hæmolytisk effekt i fortyndet humant blod har været benyttet til en bedømmelse af nogle præparaters toksicitet. Denne toksicitet har en vis sammenhæng med den muskelbeskadigende effekt bestemt med den sidste af de foran nævnte in vivo metoder. Begge in vitro metoder kan derfor anvendes til screening for muskeltoksisk effekt, men de kan kun finde anvendelse til bedømmelse af vandige præparationer, hvori lægemidlet er opløst. Suspensioner eller opløsninger i olie er ikke blandbare med cellekulturens eller erythrocyfortyndingens vandige fase, hvorfor cellerne ikke vil blive eksponerede for lægemidlet.

Med én eller flere af ovennævnte metoder er det påvist ved injektion af et konstant volumen, at der inden for visse grænser er proportionalitet mellem beskadigelsens omfang og koncentrationen af lægemidlet i det injicerede præparat. Det er også påvist ved injektion af en konstant koncentration, at der er proportionalitet mellem beskadigelsens omfang og volumen af det inji-

vejende forelagt ved internationale kongresser. Den videnskabelige publikation omhandler overvejende studier over medikamentelle forgiftninger, samt studier over kredsløbsfysiologiske forandringer under anæstesi.

Disputatsafhandlingen består af 7 tidligere publicerede artikler, omfattende 2 kliniske studier og 5 dyreeksperimentelle studier, samt en sammenfattende oversigtsartikel. Arbejdet udgår fra Anæstesiologisk afdeling, Bispebjerg Hospital. De eksperimentelle studier er gennemført ved den dyreeksperimentelle afdeling ved Umeå Universitet i et samarbejde med anæstesiafdelingen, Regionssjukhuset, Umeå, Sverige. Hovedformålet med projektet har været at finde behandlingsmuligheder mod kredsløbssjok fremkaldt af forgiftning med dextropropoxyphen (Abalgin, Doloxen).

Overdosis af dextropropoxyphen (DP) fremtræder som en af de alvorligste forgiftningstyper med en dødelighed, der opgives at være omkring 10% under hospitalsbehandling. Litteraturen vedrørende DP-forgiftning er karakteriseret af mange retsmedicinske opgørelser og kun få kliniske studier. Dette skyldes formentligt, at livstruende komplikationer ofte kommer så tidligt i forløbet, at døden i mange tilfælde indtræder inden den forgiftede når at komme under hospitalsbehandling. Den betydelige mortalitet i forbindelse med DP forgiftning er især tragisk, da mange patienter ikke indtager DP pga stoffets farlighed, men snarere pga dets store udbredthed; og oftest som led i en affekthandling.

Forgiftningssymptomerne ved DP forgiftning er delvis som ved andre morfika-forgiftninger: bevidstløshed og respirationsinsufficiens, og disse komplikationer kan behandles specifikt med antidot. Kramper synes at forekomme med højere incidens. I modsætning til andre morfika har DP i forgiftningsdoser også en direkte kredsløbsdeprimerende virkning. Det er tidligere påvist eksperimentelt, at DP har lokal anæstetiske virkninger, som er større end lidokains, og de negative effekter på hjerte og kredsløb i forgiftningsdoser kan formentlig relateres hertil. Til trods for, at kredsløbskomplikationer er en væsentlig årsag til den høje mortalitet ved DP forgiftning, findes der i litteraturen ikke hæmodynamiske studier, og behandlingen af kredsløbsinsufficiens er alene baseret på kasuistiske meddelelser og emperi.

Vore dyreeksperimentelle undersøgelser viste, at DP i toksiske doser havde en betydelig negativ inotrop og kronotrop virkning på hjertet, og at DP var en potent vasodilatator af både systemkredsløb og koronar-kredsløb. Den tidligst indsættende effekt var en nedsættelse af hjertets kontraktilitet, fulgt af langsomme hjertefrekvens og perifer vasodilatation. Den udtalte afterload reduktion reducerede initialt hjertets slagarbejde og iltforbrug betydeligt. Forgiftningsforløbet var 2-faset: Under en periode med normalt EKG, men

med fremadskridende mindskning af hjertets kontraktilitet og minutvolumen opretholdtes en tilstrækkelig kredsløbsfunktion gennem kompensatoriske mekanismer. Fase 2 var et hurtigt indsættende hjertepumpesvigt, som formentligt skyldtes svigtende koronargennemblødning, idet det var ledsaget af svære EKG-forandringer.

Behandling med naloxone (specifik morfinantagonist) havde ingen effekt på den cirkulatoriske shocktilstand. Selektiv beta-1-adrenerg stimulation med prenalterol medførte en udtalt stigning i hjertets slagvolumen; men prenalterol modvirkede dog ikke kredsløbssjok, idet det arterielle blodtryk vedvarende var lavt. Kronotrop stimulation ved hjælp af pacemaker gav ingen bedring af kredsløbspåvirkningen, men forværrede derimod direkte den hæmodynamiske funktion, når forgiftningsdosis var over 50% af den dosis, der skulle til for at fremkalde kredsløbssjok. Heraf må konkluderes, at isoleret inotrop eller kronotrop stimulation ikke er tilstrækkelig til at revertere DP fremkaldt kredsløbssjok.

Kombineret inotrop og kronotrop stimulation med dopamin reverterede derimod shock fuldstændigt. Trods ufysiologisk store doser af dopamin sås ingen påvirkning af den udtalte vasodilatation, og normale perfusionstryk blev alene opnået via en udtalt øgning af hjertets minutvolumen. Kardiometaboliske bivirkninger blev ikke observeret under dopaminbehandlingen.

Undersøgelserne over behandlingsmuligheder blev gennemført under fortsat DP infusion for at undgå en tilsyneladende positiv behandlingseffekt, som ville være fremkommet alene som resultat af ophørt DP infusion. Det kan derfor ikke udelukkes, at man i klinikken kan bedre kredsløbsfunktionen gennem behandling med naloxone eller prenalterol, men dopamin bør være første præparatvalg.

Undersøgelserne viste indirekte, at leverens omsætning af DP hæmmes pga kredsløbskomplikationerne. Leverens clearance af DP er direkte afhængig af levergennemblødningen, og et fald i levergennemblødningen pga et fald i hjertets minutvolumen vil derfor øge toxiciteten af en given dosis. Denne effekt vil yderligere forstærkes af en nedsættelse af DP fordelingsvolumen som også indtræder når hjertets minutvolumen reduceres.

Konklusionen af behandlingen er, at kardiovaskulære komplikationer hos DP forgiftede skal behandles så tidligt i forløbet som overhovedet muligt; og en begyndende kardiovaskulær insufficiens (BT <90 mmHg, CVP >10 mmHg) bør behandles, også selv om der ikke er forgiftningssymptomer fra andre organsystemer. Dopamin bør være første præparatvalg. Dosis skal være tilstrækkelig til at normalisere blodtryk, centralt venetryk og tidediureser; og den nødvendige dosis kan ofte overskride terapeutisk rekommanderede doser. En tidlig indsat, understøttende behandling

(dopamin 3-5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) hos DP forgiftede uden kredsløbssymptomer, men som har indtaget en potentielt dødelig dosis, kan formentlig være livsreddende. Naloxone bør kun anvendes mod CNS-symptomer: bevidstløshed og respirationsinsufficiens samt kramper. Hvis pacemakerbehandling findes indiceret, bør denne kombineres med positiv inotrop behandling.

#### *Dyrlæge, lic.med.vet. Ove Svendsen*

forsvarede den 20. januar 1989 sin afhandling:

»Studies of tissue injuries caused by intramuscular injection of drugs and vehicles. Methods for quantification and effects of concentration, volume, vehicle, injection speed and intralipomatous injection« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, dr.med. Per Juul og professor, dr.med. Jens Schou. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 27. januar 1989.

*Selobiografi:* Ove Svendsen. Født den 7/3 1944 i Aarhus. Student den 21. juni 1963 fra Randers Statskole. Dyrlæge (cand.med.vet.), 1971, Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole. Lic.med.vet., 1974, Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole. Kandidatstipendiat, Afd. for farmakologi og toksikologi, Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole, 1971-1974. Afdeling for farmakologi og toksikologi, H. Lundbeck A/S, København, 1974-1986, afdelingsleder 1980-1986. Scantox A/S, Ll. Skensved, 1986. Direktør, Forskningschef, Scantox A/S, Ll. Skensved. Expert Pharmacologue-toxicologue, Ministère de la Santé, Frankrig, 1981. Expert for Laboratory Animal Science, GU-Solas, 1982. Dyreforsøgstilsynet, 1987.

Støtte fra: Professor G. Sands minde-eksamens legat, 1971. Professor Harald Krabbes minde legat, 1971. Professor, dr.med.hc. C. O. Jensen Minde-fond, 1979.

Disputatsafhandlingen bygger på ti videnskabelige publikationer offentliggjort i perioden 1978-1988. Hovedparten af arbejdet er udført i laboratorierne ved H. Lundbeck A/S, København, i årene 1976-1985, mens den seneste del er udført i laboratorierne ved Scantox A/S, Lille Skensved.

Intramuskulær injektion som administrationsvej for lægemidler har kun været anvendt i lidt mere end et århundrede. I dag opfattes intramuskulær injektion som en simpel og sikker rutineprocedure, som sjældent eller aldrig giver anledning til komplikationer eller uønskede virkninger. Forskellige kliniske og især klinisk-kemiske iagttagelser sandsynliggør imidlertid, at en række forskellige og ofte anvendte injektionspræparater forårsager lokal beskadigelse af vævet på injektionsstedet. I modsætning til de fleste andre bivirkninger af lægemidler, som kun ses under særlige omstændigheder, er injektionspræparaters lokalbeskadi-

gende effekt en bivirkning, der vil blive påført ved hver enkelt injektion.

I afhandlingen gives en beskrivelse af makro- og mikroskopiske forandringer i vævet på injektionsstedet efter intramuskulær injektion af forskellige lægemidler og vehikler i forskellige dyrearter. Omfanget af beskadigelse er præparatrelateret og varierer over et spektrum fra meget beskedne inflammatoriske forandringer med fokal blødning forårsaget af kanylens traumatiseering til omfattende muskelnekrose. For to vehikler af vegetabilisk olie er der påvist lymfogen absorption af oliedråber med påfølgende ophobning i regionale lymfekirtler, hvorfra olien i dråbeform kan frigives til lymfen i ductus thoracicus med mikroembolisering af oliedråber i lungernes kapillærnet til følge. Olien forsvinder gradvis uden at efterlade sequelae.

Forskellige metoder i forsøgsdyr har været benyttet til kvantitering af lokal muskelbeskadigelse efter intramuskulær injektion. Bestemmelse af aktiviteten af muskelenzymet kreatinkinase i serum er en anvendelig metode. Med kaninen som forsøgsdyr er metoden meget følsom, idet kaninen sammenlignet med større forsøgsdyr og mennesker har et forholdsvis beskedent fordelingsvolumen for det ved en muskellæsion frigjorte enzym. Metoden er imidlertid ikke specifik for lokal muskellæsion forårsaget af injiceret lægemiddel. Vejning af makroskopisk forandret muskelvæv er en simpel metode til kvantitering af en læsions omfang. Metodens anvendelighed begrænses af, at læsionen skal være klart afgrænset fra normalt væv og af, at alle typer af læsion inkluderes uanset karakteren heraf. En metode, som ikke har ovennævnte begrænsninger, består i en bestemmelse af den mængde muskelvæv, som ved beskadigelsen er udtømt for kreatinkinase. Denne metode giver et biokemisk og specifikt mål for den ved injektionen forårsagede muskelbeskadigelse uanset dennes karakter og omfang.

Cytotoksisk effekt i cellekultur og hæmolytisk effekt i fortyndet humant blod har været benyttet til en bedømmelse af nogle præparaters toksicitet. Denne toksicitet har en vis sammenhæng med den muskelbeskadigende effekt bestemt med den sidste af de foran nævnte in vivo metoder. Begge in vitro metoder kan derfor anvendes til screening for muskeltoksisk effekt, men de kan kun finde anvendelse til bedømmelse af vandige præparationer, hvori lægemidlet er opløst. Suspensioner eller opløsninger i olie er ikke blandbare med cellekulturens eller erythrocyfortyndingens vandige fase, hvorfor cellerne ikke vil blive eksponerede for lægemidlet.

Med én eller flere af ovennævnte metoder er det påvist ved injektion af et konstant volumen, at der inden for visse grænser er proportionalitet mellem beskadigelsens omfang og koncentrationen af lægemidlet i det injicerede præparat. Det er også påvist ved injektion af en konstant koncentration, at der er proportionalitet mellem beskadigelsens omfang og volumen af det inji-

cerede præparat. Det osmotiske tryk af et injektionspræparat er nært knyttet til den molære koncentration af lægemidlet. Det er derfor ikke overraskende, at osmotisk tryk over et vist niveau giver muskelbeskadigelse.

For visse lægemidler, som i vandig opløsning forårsager beskadigelse, er det muligt ved anvendelse af vehikler af vegetabilsk olie at beskytte vævet mod den beskadigende virkning. Tilsvarende kan opnås ved anvendelse af et vehikel, som indeholder  $\beta$ -cyklodextrin. Den beskyttende effekt skyldes antagelig, at lægemidlet først efter frigivelse fra olien eller  $\beta$ -cyklodextrinet til interstitialvæsken kommer i kontakt med muskelvævet. Herved eksponeres muskelvævet for en væsentlig lavere koncentration af lægemidlet.

Mod umiddelbar forventning fandtes det ved injektion under forskellige hastigheder af et muskelbeskadigende præparat og af fysiologisk saltvand, at injektionshastigheden ikke har nogen væsentlig betydning for beskadigelsens omfang. Dette fund i forsøgsdyr støttes af resultater fra en undersøgelse med frivillige forsøgspersoner, som fik intramuskulær injektion af fysiologisk saltvand under forskellig hastighed.

Ved CT af bækkenregionen hos en række patienter fandt en canadisk forskergruppe i begyndelsen af dette årti, at laget af subkutan fedtvæv var så tykt, at en kanyle af sædvanlig længde hos mere end 85 % af patienterne ikke ville kunne nå ind i det underliggende muskelvæv. Det injicerede præparat ville i stedet blive placeret i det overliggende fedtvæv. Her fandtes også forandringer hos patienter, som tidligere havde fået injektioner i denne region. Ved makro- og mikroskopisk bedømmelse af beskadigelsens omfang i grise efter almindelig intramuskulær injektion og såkaldt intralipomatøs injektion i laget af fedtvæv mellem huden og muskelvævet af en række lægemidler viste vor undersøgelse, at intralipomatøs injektion resulterer i mindre omfattende beskadigelse end intramuskulær injektion. Præliminære absorptionsstudier i grise med tre forskellige formuleringer af det samme lægemiddel antyder, at absorptionen er ensartet efter begge typer af injektioner.

Den kliniske relevans af ovennævnte studier skal ses i lyset en række i litteraturen beskrevne komplikationer efter intramuskulær injektion omfattende lokal smerte, lokal hævelse eller induration, lokal afstødning af nekrotiseret hud, nervebeskadigelse, muskelkontraktur og hævelse i regionale lymfekirtler. Uheldig injektionsprocedure fremhæves ofte som årsagen til disse komplikationer, men de kan imidlertid også forklares som et resultat af en lokal beskadigende virkning af det injicerede præparat. I erkendelse heraf er det af betydning, at der findes pålidelige metoder til eksperimentel identifikation af nye injektionspræparater, som ikke har denne uheldige virkning. Dette kan opnås ved identifikation og påfølgning maskering af den eller de fysiske-kemiske egenskaber ved et injek-

tionspræparat, som er ansvarlig for den toksiske effekt. En maskering må helt eller delvis kunne opnås gennem valg af egnet vehikel for lægemidlet.

#### *Cand.med. Søren Stampe Sørensen*

forsvarede den 27. januar 1988 sin afhandling:

»Minor müllerian anomalies and oligomenorrhea in infertile women. A syndrome. Gynecologic and obstetric implications« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var overlæge, dr.med. Otto Resen Steenstrup og lektor, overlæge, dr.med. Jørgen Starup. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 6. februar 1989.

#### *Cand.scient. Susan M. Thorpe*

forsvarede den 9. juni 1989 sin afhandling:

»Estrogen and progesterone receptor determinations in breast cancer: Technology, biology, and clinical significance« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var overlæge Hans Brincker, professor, med.dr. Bo Nordenskjöld og lektor, overlæge, dr.med. Kaj Fischerman. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 4. august 1989.

*Selvbibliografi:* Susan Marie Thorpe. Født den 14. juni 1947 i Minnesota, USA. Student juni 1965 fra Arcadia High School, Arcadia, California, USA. Bachelor of Arts, University of California, Santa Barbara, 1972. Cand.scient., cellebiologi, Københavns Universitet, 1974. Postgraduate kursus i basale lægevidenskabelige fag, Københavns Universitet 1974-1976. Kandidat stipendiat, Fibiger Laboratoriet, 1976-1978. Vikar for afdelingsleder, Fibiger Laboratoriet, 1979-1982. Vikar for afdelingsleder, Klinisk fysiologisk Afd., Finseninstitutet, 1982-1983. Kemiker, Klinisk Fysiologisk Afd., Finseninstitutet 1983-1989. EORTC/NCI Research Training Fellow, Stanford University, California, 1987. Kemiker, Afd. for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin, Finseninstitutet 1989. Søn, Morten, 13 år.

Støtte fra: Mogens Andreassen Fond, EORTC/NCI Research Training Fellow, Kandidat stipendiat, Kræftens Bekæmpelse.

Vigtigste publikationer: Thorpe SM. Increased uptake of iodide by hormone-responsive compared to hormone-independent mammary tumors in GR mice, *Int. J. Cancer*, 1976. Thorpe SM and Briand P. The ability to concentrate iodide as a marker of hormone dependence in GR mouse mammary tumors. *Int. J. Cancer*, 1984. DeSombre ER, Thorpe SM, Rose C, Blough RM, Andersen KW, Rasmussen BB, and King WJ. Prognostic usefulness of estrogen receptor immunocytochemical assays (ER-ICA) for human breast cancer. *Cancer Res*, 1986. Thorpe SM and Ro-

se C. Estrogen and progesterone receptor determinations in breast cancer: Technology and biology, Cancer Surveys, 1986, samt de 9 artikler der udgør basis for disputatsen.

Disputatsarbejdet: Vor øgede viden om østrogen- og progesteron-receptorer (ER og PgR) ved mamma-cancer har ført til ændringer i behandlingen af patienter med denne sygdom. Patienter uden steroidreceptorer i deres tumorvæv kan ikke forventes at respondere på den endokrine behandling. Imidlertid er vi stadig ikke i stand til at forudsige, hvilke patienter der vil have gavn af endokrin behandling. For at nå dertil kræves en væsentlig større forståelse af steroidhormonernes virkningsmekanisme og interaktion med deres receptorer.

Det fulde udbytte af receptorbestemmelserne kræver en koordineret indsats af mange forskningscentre. Holdbare og reproducerbare konklusioner forudsætter dog iagttagsomhed over for flere faktorer både ved selve receptoranalysen såvel som sammensætningen af patientpopulationen. Det traditionelt benyttede radioligandanalyse (dextran-coated charcoal-(DCC)-metode) er følsom over for selve små ændringer i forsøgsudførelsen. Det er derfor af afgørende betydning at såvel intra- som interlaboratoriestandardisering af receptoranalysen finder sted. Indtil nu har korrelationer mellem receptorstatus og/eller koncentrationer samt det kliniske forløb af mamma-cancersygdommen fra forskellige centre vist modstridende resultater. Den nyligt udviklede immunenzymatiske metode til bestemmelse af receptorer (IEMA) er nemmere at reproducere og har en større følsomhed end DCC-metoden. Man kan derfor håbe på, at de ovennævnte problemer løses i fremtiden.

Receptoranalyser for ca. 4.000 DBCG danner grundlag for undersøgelser præsenteret her. Receptorstatus og/eller koncentrationer undersøges i relation til prognostiske variabler såsom alder, menopausal status, tumorstørrelse, anaplasigrad samt lymfeknudestatus.

Både ER- og PgR-indhold i patienternes tumorer er fundet at være signifikante prognostiske variabler for præmenopausale kvinder under 50 år. Omvendt findes hver Er- eller PgR-indhold at være af betydning for prognosen hos postmenopausale patienter med tumorer under 5 cm og uden indvækst i aksillære lymfeknuder. Postmenopausale patienter med høj risiko for udvikling af recidiv (tumorer  $\geq$  5 cm og/eller indvækst i aksillære lymfeknuder) har derimod en bedre prognose, såfremt tumorerne indeholder østrogenreceptorer, et forhold der ydermere synes at være uafhængigt af graden af indvækst i de aksillære lymfeknuder.

Både biologisk og klinisk synes receptorbestemmelsen at kunne skelne mellem 3 forskellige typer af tumorvæv: hormonfølsomme (ER+PgR+ og ER-PgR+); hormon-ufølsomme (ER-PgR-); samt tumorer, der

kun delvis er hormonfølsomme (ER+PgR-). Denne sidste tumorform findes væsentligst hos postmenopausale patienter. Flere undersøgelser tyder desuden på, at tumorvæv fra postmenopausale patienter indeholder et østrogen-bindende molekyle, som adskiller sig fra den normale fysiologisk fungerende østrogenreceptor.

Til trods for at ER- og PgR-bestemmelser afgiver væsentlig prognostisk information vedrørende forløbet af mamma-cancer er det fortsat nødvendigt at påvise andre prognostiske faktorer i et forsøg på mere rationelt at stadiinddele patienterne på tidspunktet før operation. En mere præcis stadiinddeling vil tillade en ydre rationalisering af den systemiske adjuverende behandling og dermed forhåbentlig være med til at forbedre overlevelsen for patienter med mamma-cancer.

#### *Cand.med. Kim Toftager-Larsen*

forsvarede den 20. okt. 1989 sin afhandling:

»Carbohydrate heterogeneity of human-alpha-fetoprotein in pregnancy. Methodological and clinical studies« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var overlæge, dr.med. Claes Lundsteen og lektor, lic.tech. Thorkild C. Bøg-Hansen. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 3. november 1989.

#### *I. reservelæge, cand.scient. Jesper Hægg Wandrup*

forsvarede den 13. oktober 1989 sin afhandling:

»Towards Optimality in Potentiometric Measurements of Calcium Ion Activity in Blood« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, dr.med. Poul Kildeberg og lektor, dr.med. Jørgen Christoffersen. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 26. oktober 1989.

*Selvbibliografi:* Jesper Hægg Wandrup. Født den 23. marts 1946 i København. Student 1965 fra Frederiksborg Statsskole. Cand.scient. i kemi vinter 1973, Københavns Universitet. Cand.med. vinter 1980, Københavns Universitet. Tidligere ansættelser, Klinisk kemi: Sønderborg, Odense, Herlev, og Glostrup. Konst. overlæge Klinisk kemisk afd. Glostrup.

Disputats: På baggrund af metodologiske og fysiologiske undersøgelser har disputatsarbejdet givet et nyt og bedre grundlag for evaluering af neonatal hypocalcæmi. Faglige interesseområder: Amperometrisk og potentiometrisk måleudstyr. Klinisk kemiske kvantiteter hos nyfødte i forbindelse med optimal diagnose og behandlingsmonitorering. Intensiv behandling i relation til klinisk kemiske målinger i fuld-blod.



*Speciallæge Niels K. Veien*

forsvarede den 17. nov. 1989 sin afhandling:

»Systemically Induced Eczema in Adults« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, dr.med. Halvor Möller og overlæge, dr.med. Torkil Menné. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 29. nov. 1989.

*Selvbiografi:* Niels Kren Veien. Født den 27. april 1941 i Bjerager. Student sommer 1959 fra Frederikshavn Gymnasium. Lægevidenskabelig Embedseksamen januar 1969 fra Københavns Universitet. Wayne State University, Detroit, Michigan, U.S.A. i intern medicin 1970-71. Baylor College of Medicine, Houston, Texas, U.S.A. 1971-72, i dermatologi. Desuden dermatologisk uddannelse ved Københavns Kommnehospitals Hudklinik, Finseninstitut og Rigshospitalet. Desuden ansættelse ved Radiumstationen i København. Nu: Praktiserende speciallæge i dermatologi, Hudklinikken, Vesterbro 99, 9000 Aalborg.

Stipendiat gennem Danmark-Amerika Fondet, Essex prisen i Dermatologi, Bill Reed Travel Grant; desuden økonomisk støtte fra adskillige Fonde til konkrete udgifter til laboratoriebaserede undersøgelser i forbindelse med delarbejder til disputatsen.

Vesentligste forskningsområder har været sarcoidose i huden og forskellige aspekter af eksem, specielt allergisk kontaktdermatitis forårsaget af metaller som nikkel, kobolt og krom.

Disputatsarbejdet: Formålet med undersøgelsen var at vise, om indtagelse gennem føden af almindeligt forekommende kontaktallergener som nikkel, kobolt, krom og balsamer kan forårsage og/eller forværre visse typer eksem, og om indtagelse af levnedsmiddeltilægsstoffer kan være af betydning for udvikling af nogle typer eksem.

Undersøgelsesmetoden var for de fleste patientkategorier placebokontrolleret peroral provokation med de mistænkte stoffer.

Resultaterne af provokationsforsøgene og påfølgende eliminationsdiæter tyder på, at indtagelse af nikkel, kobolt, krom og galsam i maden spiller en rolle for vedligeholdelse af eksem hos nogle patienter med kontaktallergi overfor disse stoffer.

Måling af nikkelindholdet i en række levnedsmidler blev udnyttet til at udarbejde kostforslag med henblik på reduktion af nikkelindtagelsen, som viste sig at kunne halveres ved hjælp af kostplanen.

Ved prospektiv registrering af samtlige eksemdiagnoser i en dermatologisk speciallægepraksis, hvor peroral provokation blev anvendt rutinemæssigt som diagnostisk metode, viste det sig, at der hos ca. 2 % af samtlige voksne patienter fandtes eksem, som sandsynligvis var forårsaget eller forværret af indtagelse af fødeemner.

*Læge Hendrik Vilstrup*

forsvarede den 31. marts 1989 sin afhandling:

»On urea synthesis-regulation in vivo« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var overlæge, dr.med. Kjeld Winkler og lektor, dr.phil. Niels Grunnet. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 7. april 1989.

*Selvbiografi:* Hendrik Vilstrup. Født den 7. maj 1948 i Hobro. Student juni 1966 fra Helsingør Gymnasium. Cand.med. sommer 1975 fra Københavns Universitet. Ansat på medicinske afdelinger på Rigshospitalet, Hvidovre Hospital og Bispebjerg Hospital. Kand. stip. v. Københavns Universitet 1977-78. Speciallæge i hepatologi 1988. Speciallæge i intern medicin 1989. Nu: 1. reservelæge, Epidemiafdelingen, Rigshospitalet.

Støtte: Searle-Prisen, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, F. L. Schmidts Jubilæumsfond, Nordisk Genforskrings Jubilæumsfond, Fonden til Lægevidenskabens Fremme, Kong Christian X's Fond, Regionalfondene for Storkøbenhavn, Færøerne og Grønland, Brøchner-Mortensen Fonden, P. Carl Petersens Fond.

Vigtigste publikationer: Vilstrup H.: Synthesis of urea after stimulation with amino acids: relation to liver function. GUT, 1980. Vilstrup H, Bucher D, Krog B, Damgaard SE. Elimination of infused amino acids from plasma of control subjects and of patients with cirrhosis of the liver. Europ J Clin Invest, 1982. Vilstrup H. Effects of glucose on alanine-derived urea synthesis. Clin Physiol, 1984. Hansen BA, Vilstrup H. A method for determination of the capacity of urea synthesis in the rat. Scand J Clin Lab Invest, 1985. Vilstrup H, Skovgaard LT. Kinetics of hepatic alanine uptake and urea synthesis in pigs. Am J Physiol, 1988. Heindorff H, Vilstrup H, Bucher D, Billesbølle P, Thygesen V. Increased hepatic amino nitrogen conversion after elective cholecystectomy in man. Clin Sci, 1988. Almdal TP, Vilstrup H. Loss of nitrogen from organs in rats induced by exogenous glucagon. Endocrinology, 1988. Vilstrup H, Hansen BA, Almdal TP. Glucagon increases hepatic efficacy for urea synthesis. J Hepatology, in press.

Formålet med disputatsarbejdet har været at måle urinstofsyntesens hastighed in vivo og beskrive dens regulering. Alt amino-nitrogen fra aminosyrer, som i leveren omdannes til f.eks. glucose eller ketonstoffer, inkorporeres irreversibelt i urinstof, som ikke omdannes af pattedyr. Hastigheden af processen måles simpelt ved udskillelsen i urinen, korrigeret for opbobning i legemsvandet og for mikrobiotisk nedbrydning i tarmen. Metodens forudsætninger og begrænsninger er vurderet kvantitativt. Resultater opnået med metoden svarer til hvad der måles med mere komplicerede metoder. Reguleringen af urinstofsyntesen in vivo er be-

skrevet ved hjælp af fysiologiske modeller for sammenhængen mellem blod aminosyrekoncentration og proceshastighed i mennesker, grise og rotter. Urinstofsyntesen er stimuleret ved infusion af aminosyreblandinger, og forskellige aminosyrers betydning for modellerne er vurderet. Modellerne er dernæst anvendt til beskrivelse af substratafhængig regulering ved leverfunktionen, hormoner (glucagon, insulin, cortisol), kulhydrater (glucose, xylitol), diæt (høj- og lavprotein og faste), pH og lægemidler. Den patofysiologiske betydning heraf er vurderet i lyset af processens relation til den lille, hurtigt omsatte blodpool af fri aminosyrer, hvis sammensætning ændres af substratafhængig regulering af urinstofsyntesen. Det er vist, at substratstandardiserede mål for urinstofsyntesen er leverfunktionsmål med mulig prognostisk værdi ved leversygdomme. Det er påvist, at patologisk regulering af urinstofsyntesen er af primær betydning for nitrogenhomeostasens ved sukker-syge og stress. Denne aktive funktion af leveren repræsenterer en udvidelse af hidtidig tænkemåde, i henhold til hvilken leveren passivt fjerner tilbudte substrater. Den kommende forskning skal sigte mod at forbedre mulighederne for vurdering af yderligere regulering og mod at udvikle simple metoder, som muliggør mere epidemiologisk prægede kliniske undersøgelser.

#### *Cand.med. Niels Ødum*

forsvarede den 14. juni 1989 sin afhandling:

»Cellular typing for HLA-DP. Bulk-expansion of Primed Lymphocyte Typing (PLT) Cells« for den medicinske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, dr.med. Morten Simonsen og overlæge, dr.med. Niels Grunnet. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 22. juni 1989.

#### **Doctores philosophiae**

##### *Professor Michael Herslund*

forsvarede den 5. maj 1989 sin afhandling:

»Le datif. Etude sémantico-syntaxique des structures à N en français« for den filosofiske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, dr.phil. Ebbe Spang-Hanssen, KUA, og professor Carl Vikner, Handelshøjskolen. Af tilhørerne opponerede lektor, dr.phil. Poul Skårup, Århus.

Graden blev konfereret den 18. maj 1989.

*Selvbiografi:* Michael Dencker Herslund. Født den 21. juli 1945 på Frederiksberg. Student den 23. juni 1964 fra Aalborg Katedralskole. Magisterkonferens i romansk filologi, januar 1972 fra Københavns Universitet. Københavns Universitet, 1972-1986. Universitetet i Trondheim 1978-1980. Nu: Professor, Handelshøjskolen i København.

Vigtigste publikationer: *Structure phonologique de l'ancien français*. København 1976. »La préposition entre en ancien français«. *Revue de linguistique Romane* 43, 1979. *Problèmes de syntaxe de l'ancien français*. Compléments datifs et génitifs. København 1980. (Sammen med Finn Sørensen) *De franske verber*. En valensgrammatisk fremstilling. I. Verbernes syntaks. København 1985. »The Double Object Construction in Danish«. In: *Topics in Scandinavian Syntax*. Dordrecht 1986.

Udgangspunktet for disputatsen er en hypotese om syntaktiske strukturer, som fremsættes og illustreres på et omfattende empirisk materiale: de franske verber, som konstrueres med et valensled indledt af præpositionen à. Grundhypotesen siger i korthed, at der kun er grund til at regne med tre valensled (dvs. led som leksikalsk dikteres af verbet): subjekt, objekt og indirekte objekt. Denne sidste ledfunktion kan underinddeles i forskellige typer, for hvilke det semantiske grundlag i alle tilfælde synes at være en lokativ struktur (leddet betegner et »sted« i vekslende grader af metaforisk forståelse). Ved en nøjere syntaktisk og semantisk analyse kan man fremsætte den hypotese, at dativ kan forstås som en speciel underafdeling af lokativ. Denne underafdeling, for hvilken begrebet 'subjekt' spiller en central rolle, beskrives og sammenhængen mellem dativobjekt og subjekt illustreres i lyset heraf. Disputatsen er ikke bare et bidrag til den grammatiske beskrivelse af fransk, men også en generel hypotese om syntaktiske strukturers opbygning i naturlige sprog.

##### *Mag.scient. Anne Knudsen*

forsvarede den 27. september 1989 sin afhandling:

»En Ø i Historien. Korsika. Historisk antropologi 1730-1914« for den filosofiske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor Kirsten Hastrup, Århus, og professor Peter Madsen, København. Af tilhørerne opponerede dr.phil. Thomas Riis.

Graden blev konfereret den 228. september 1989.

##### *Lektor, mag.art. Rolf Kuschel*

forsvarede den 10. februar 1989 sin afhandling:

»Vengeance is their reply: Blood Feuds and other Homicides on Bellona Island« for den filosofiske doktorgrad.

Officielle opponenter var professor, dr.philos. Jan Brøgger, Trondheim, og professor, dr.phil. I.K. Moustgaard. Af tilhørerne opponerede professor Torben Monberg, adjunkt Niels Kastfelt og lektor Lars von der Lieth.

Graden blev konfereret den 16. februar 1989.

*Selvbiografi:* Rolf Kuschel. Født den 25. oktober 1939 i Flensborg. Student juli 1961 fra Statens og Hovedstadskommunernes Kursus, København. Mag.art i

på celtekulturer og molavæv. Sidstnævnte teknik er bl.a. blevet anvendt i en tværfaglig, videnskabelig undersøgelse af 7 mumificerede eskimologisk fundet ved Qilakitsoq i Umanak-distriktet og dateret til ca. 1460.

Forskningsprojekter og metodeudvikling i øvrigt har indtil videre resulteret i 41 artikler i engelsksprogede tidsskrifter, samt et afsnit i Grønlands Landsmuseums bog »Qilakitsoq« om mumiefundet.

Støtte til projekter fra Statens lægevidenskabelige Forskningsråd og fra Dagmar Marshalls Fond.

#### *Harald S. Hansen*

forsvarede den 27. juni 1989 sin afhandling: »Linoleic Acid – Essential Fatty Acid and Eicosanoid Precursor« for den naturvidenskabelige doktorgrad.

Officielle opponenter var lektor, lic.agro. Jens Knudsen og professor S. O. Andersen. Af tilhørerne opponerede overlæge dr.med. Jørn Dyerberg.

Graden blev konfereret den 27. juni 1989.

#### *Lektor Hans Plesner Jacobsen*

forsvarede den 31. marts 1989 sin afhandling:

»Højeste-Vægt moduler, Tensorprodukter, Unitaritet, Differentialoperationer« for den naturvidenskabelige doktorgrad.

Officielle opponenter var professor Mogens Flensted-Jensen og lektor Henning Haahr Andersen. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 31. marts 1989.

#### *Lotte Melchior Larsen*

forsvarede den 13. oktober 1989 sin afhandling:

»Tidlig tertiære plateaubasalter fra Scoresby Sund regionen, Østgrønland. Et eksempel på magmaudvikling under opbrydning af et kontinent« for den naturvidenskabelige doktorgrad.

Officielle opponenter var professor Henning Sørensen og dr.phil. Keeth-Cox. Af tilhørerne opponerede dr.phil. C. K. Brooks.

Graden blev konfereret den 13. oktober 1989.

#### *Lektor, lic.techn. Jens Jørgen Led*

forsvarede den 12. februar 1988 sin afhandling:

»NMR-spektroskopiske studier af nogle paramagnetiske metalcomplexer af biologisk betydning« for den naturvidenskabelige doktorgrad.

Officielle opponenter var professor R.J.P. Williams, Oxford og professor J. Kowalewski, Stockholm. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 12. februar 1988.

*Selubiografi:* Jens Jørgen Led. Født den 21. april 1938 i København. Student den 20. juni 1957 fra Aalborg Ka-

tedralskole. Cand.polyt. januar 1963, Lic.techn. 1968, Danmarks tekniske Højskole. Militærtjeneste 1963-1965; Løjtnant i Flyvevåbnet, Hærens Reserveofficerskole, Jonstrup 1964; Universitetsadjunkt ved Københavns Univ., Kemisk Laboratorium V 1968; Amanuensis samme sted 1968; Lektor i kemi samme sted 1972. Nuværende stilling: Lektor, Kemisk Laboratorium. Gift d. 11. januar 1964 med socialrådgiver Kirsten Led.

Støtte fra Statens naturvidenskabelige Forskningsråd, NATO Science Program, Max Nørgaard og hustrus Fond, University of Utah, Statens teknisk-videnskabelige Forskningsråd, Teknologirådet, Nordisk Gentofte, Julie Damms Fond.

Publikationer: J.J. Led, L. Kristensen: Detection in Denmark of the Sinkiang Nuclear Detonation, Nature 1965. J.J. Led: Preparation og mikrobølgespektre af cyclobuten samt [1-<sup>13</sup>C]-, [3-<sup>13</sup>C]-, [1-D]- og [3-D] cyclobuten. Cyclobutens struktur. Licentiatafhandling, DTH, 1968. B. Bak, J.J. Led: Preparation of [1-<sup>13</sup>C], [3-<sup>13</sup>C], [1-D], and [3-D] enriched cyclobutenes, J. Labelled Comp. 1968. B. Bak, J.J. Led, L. Nygaard, J. Rastrup-Andersen, G.O. Sørensen: Microwave spectra of isotopic cyclobutenes. Molecular structure of cyclobutene, J. Mol. Structure 1969. B. Bak, J.J. Led: Bent bonds in cyclopropane, cyclopropene, cyclobutane, and cyclobutene, J. Mol. Structure 1969. B. Bak, J.J. Led, E.J. Pedersen: Isotopic labelling of tryptophan and tryptophan residues in polypeptides, Acta Chem. Scand. 1969. B. Bak, J.J. Led, E.J. Pedersen: Reversible chemical changes of polypeptides in CF<sub>3</sub>COOH as seen by nuclear magnetic resonance spectra. Kgl. danske Videnskab. Selskab, Mat.-Fys. Medd. 1969. B. Bak, J.J. Led, E.J. Pedersen: Proton magnetic resonance spectra of glucagon at 220 MHz, J. Mol. Spectry. 1969. D.H. Christensen, R. Kortzeborn (IBN, San Jose), B. Bak, J.J. Led: Results of ab initio calculations on formamide, J. Chem. Phys. 1970. J.J. Led, D.M. Grant, W.J. Horton (University of Utah), F. Sundby and K. Vilhelmsen (NOVO): Carbon-13 magnetic resonance study of structural and dynamical features in carbamylated insulins, J. Am. Chem. Soc. 1975. J.J. Led, D.M. Grant (University of Utah): Carbon-13 relaxation in paramagnetic complexes of amino acids. Structural and dynamical information on a manganese (II) complex and histidine, J. Am. Chem. Soc. 1975. H.K. Ladner, J.J. Led, D.M. Grant (University of Utah): Deuterium isotope effects on <sup>13</sup>C chemical shifts in amino acids and dipeptides, J. Magn. Reson. 1975. D.W. Alderman (University of Utah), J.J. Led, E.J. Pedersen and N.F. Andersen: Measurement of spin-lattice relaxation times on a high resolution CW NMR spectrometer using audio modulation pulses, J. Magn. Reson. 1976. J.J. Led, D.M. Grant (University of Utah): Carbon-13 relaxation in paramagnetic complexes of amino acids. Structural and dynamical information on nickel (II) complexes of histidine, J. Am. Chem. Soc. 1977.

- J.J. Led, S.B. Petersen: Heating effects in carbon-13 NMR spectroscopy on aqueous solutions caused by proton noise decoupling at high frequencies, *J. Magn. Reson.* 1978. J.J. Lewd, S.B. Petersen: Deuterium isotopic effects on carbon-13 chemical shifts in selected amino acids as function of pH, *J. Magn. Reson.* 1979. J.J. Led: Field dependent carbon-13 relaxation in paramagnetic nickel (II) complexes of histidine. A study of the applicability of the Solomon-Blombergen-Morgan theories, *Mol. Phys.* 1980. J.J. Led, A.J. Andersen: The use of paramagnetic  $^{13}\text{C}$  NMR relaxation to study the mechanisms of the amino acid activation catalyzed by a cognate tRNA synthetase, *FEBS Letters* 1981. P.E. Hansen (RUC), J.J. Led: CH, CD, CC and HH coupling constants in isotopically enriched cyclobutene, *Org. Magn. Reson.* 1981. S.B. Petersen, J.J. Led: Watson-Crick base pairing between guanosine and cytidine studied by  $^{13}\text{C}$  nuclear magnetic resonance spectroscopy, *J. Am. Chem. Soc.* 1981. J.J. Led, H. Gesmar: The applicability of the magnetization-transfer NMR technique to determine chemical exchange rates in extreme cases. The importance of complementary experiments, *J. Magn. Reson.* 1982. S.B. Petersen, J.J. Led, E.R. Johnston, D.M. Grant (University of Utah): NMR studies of self-association of disodium guanosine 5'-monophosphate, *J. Am. Chem. Soc.* 1982. J.J. Led, E. Neesgaard, J. Johansen: Carbon dioxide hydration activity and metal-substrate distance of Manganese (II) human carbonic anhydrase B determined by  $^{13}\text{C}$  magnetization-transfer NMR, *FEBS Letters* 1982. Aa. Hvidt, H. Gesmar, J.J. Led: Magnetization-transfer NMR investigation of the hydrogen exchange in mixtures of N-methyl acetamide and water, *Acta Chem. Scand.* 1983. J.J. Led: Kernmagnetisk resonans spektroskopiske studier af proteiners struktur og funktion, *Dansk Kemi* 1983. J.J. Led, W.K. Swinton, K.F. Jensen: Phosphorolytic activity of E. coli glycyl-tRNA synthetase towards its cognate aminoacyl adenylate detected by  $^{31}\text{P}$  NMR spectroscopy and thin-layer chromatography, *Eur. J. Biochem.* 1983. J.J. Led: A concerted investigation of the stability structure and dynamics of Mn(II)-glycine complexes in solution using paramagnetic  $^{13}\text{C}$  NMR relaxation, *J. Phys. Chem.* 1984. J.J. Led and H. Gesmar:  $^{31}\text{P}$  magnetization-transfer NMR studies of the interchange between structures of self-assembled disodium guanosine 5'-monophosphate in solution, *J. Phys. Chem.* 1985. J.J. Led: Paramagnetic carbon-13 and phosphorous-31 NMR relaxation studies of the stability, structure and dynamics of complexes in the glycine/manganese (II)/adenosine 5'triphosphate system, *J. Am. Chem. Soc.* 1985. H. Gesmar, J.J. Led: Optimizing the multi-site magnetization-transfer experiment, *J. Magn. Reson.* 1986. J.J. Led, E. Neesgaard: Paramagnetic carbon-13 NMR studies of the kinetics and mechanism of the  $\text{HCO}_3/\text{CO}_3$  exchange catalyzed by manganese (II) human carbonic anhydrase I. *Biochemistry* 1987. H. Gesmar, J.J. Led: Spectral estimation of complex timedomain NMR signals by linear prediction, *J. Magn. Reson.* 1988. J.J. Led, H. Gesmar, F. Abildgaard: Chemical Exchange rates measured by magnetization-transfer NMR. A computational challenge. In »NMR and Drug Development« Munksgaard Copenhagen, 1988. J.J. Led, H. gesmar, K. Hejnæs, F.B. Hansen: Differences between human and porcine insulin investigated by linear prediction carbon-13 NMR, *J. Am. Chem. Soc.* 1988. F. Abildgaard, H. Gesmar and J.J. Led: Quantitative analyses of complicated non-ideal Fourier transform NMR spectra, *J. Magn. Reson.* 1988. H. Gesmar and J.J. Led: Spectral estimation of 2D NMR signals, applying linear prediction to both dimensions, *J. Magn. Reson.* 1988. J.J. Led: NMR spektroskopiske studier af nogle paramagnetiske metalcomplexer af biologisk betydning. Disputats, Københavns Universitet, 1987.
- Disputatsarbejdet: NMR spektroskopiske studier af paramagnetisk metalcomplexer er en værdifuld kilde til oplysninger om metalcomplexernes struktur, dynamik og kinetik i opløsning. Årsagen hertil er de store og eksperimentelt let tilgængelige ændringer af ligandatombkernerens NMR-parametre, som vekselvirkningen mellem disse atomkerner og de paramagnetiske metalioners uparrede elektroner giver anledning til. Dette gælder såvel ændring af ligandkernerens magnetiske skærmning som forøgelse af deres longitudinale og transversale relaxationshastigheder. Da kerne-elektron-vekselvirkningen, og dermed de observerede ændringer, afhænger af de paramagnetiske molekylers strukturelle, dynamiske og kinetiske egenskaber, er det derfor i princippet muligt at få oplysninger om disse egenskaber ud fra de målte paramagnetiske påvirkninger.
- Ikke mindst ved studier af biologisk relevante molekyler finder paramagnetiske NMR-undersøgelser anvendelse. Dette skyldes ikke blot, at paramagnetiske ioner indgår eller kan indgå i mange biologiske aktive systemer, men også at de store og specifikke paramagnetiske påvirkninger er specielt fordelagtige ved studier af de ofte komplicerede spektre og mekanismer, der kendetegner sådanne systemer.
- Men er de paramagnetiske bidrag til NMR-parametrene store og eksperimentelt let tilgængelige, kan det til gengæld være vanskeligt at udlede informationen om de molekylære egenskaber af de eksperimentelle data. Hertil er der to væsentlige årsager:
- 1) For det første afhænger de målte paramagnetiske bidrag som oftest af et stort antal parametre. For at sikre en pålidelig og uafhængig bestemmelse af disse er det nødvendigt at have et omfangsrigt og alsidigt eksperimentelt materiale, hvilket det i praksis kan være vanskeligt eller endog umuligt at fremskaffe.

2) For det andet kan en korrekt fortolkning af de eksperimentelle data vanskeliggøres eller forhindres af en utilstrækkelig teoretisk model.

Men den voksende forståelse af metodens potentielle anvendelighed til fremskaffelse af detaljerede oplysninger om metalcomplexers molekylære egenskaber begyndte der i midten af 1970'erne i litteraturen at fremkomme stadig mere detaljerede fortolkninger af eksperimentelle paramagnetiske NMR-målinger. På grund af det store antal parametre, der indgår i de teoretiske modeller, var det eksperimentelle materiale i mange af disse undersøgelser langt fra tilstrækkeligt til at sikre en uafhængig bestemmelse af samtlige modelparametre. Det var derfor en hyppigt anvendt fremgangsmåde at gøre visse antagelser med hensyn til betydningen og naturen af de involverede relaxationsmekanismer og størrelsen af de indgående parametre. I en række tilfælde førte undersøgelser, hvor denne fremgangsmåde blev benyttet, til klare uoverensstemmelser, som af forfatterne ofte blev tilskrevet mangler ved modellen snarere end fejl i antagelserne.

Disputatsen omfatter en serie eksperimentelle NMR-spektroskopiske studier af nogle biologisk relevante paramagnetiske systemer. Formålet med disse studier har været dels at klarlægge gyldigheden af den anvendte teoretiske model, dels at skaffe information om strukturen, dynamikken og kinetikken af de complexer, der dannes i de konkrete systemer.

Studiernes primære resultat er en eksperimentel bekræftelse af den teoretiske models gyldighed for de typer af paramagnetiske systemer, der er blevet undersøgt. Endvidere har studierne resulteret i en række detaljerede og præcise oplysninger om de molekylære egenskaber af de metalcomplexer, der er blevet undersøgt, herunder mekanismer for nogle af de kemiske reaktioner, de indgår i. Især skal fremhæves bidraget til opklaring af mekanismen for enzymet kulsyreanhydridases katalyse af bicarbonat/kuldioxid omdannelsen.

#### *Peter Lind*

forsvarede den 16. juni 1989 sin afhandling:

»IgE-bindende antigener fra hustøvmider« for den naturvidenskabelige doktorgrad.

Officielle opponenter var professor Ole J. Bjerrum og lektor Bent Rubin. Af tilhørerne opponerede lic.scient. Anette Andersen.

Graden blev konfereret den 16. juni 1989.

*Selvbiografi:* Peter Lind. Født d. 11. februar 1947; student 1965 fra Sorø Akademi Skole; studerende 1965-69 på biokemi- og kemi-linjen, Kbhvns. Universitet; studiesekretær i Studenterrådet 1967-68; aftjent civil værnepligt 1970-71 på Søllerød Lille Skole; studerende 1971-77 på biologi-linjen, Kbhvns. Universitet; embedseksamen 1977 med speciale i parasitologi; an-

settelse hos Allergologisk Laboratorium a/s 1977-78 og fondsstøttet herfra som stipendiat på Proteinlaboratoriet, Kbhvns. Universitet fra 1978-1987. Fra 1988 stipendiat på Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole og Proteinlaboratoriet med fondsstøtte fra Lundbeck-fonden. Ægteskab 1981 med arkitekt Jytte Toft; fælles barn, Nana Elvira Lind, født 1981.

#### *Henrik Ramlau-Hansen*

forsvarede den 30. juni 1989 sin afhandling:

»Applications of life history analysis in actuarial mathematics« for den naturvidenskabelige doktorgrad.

Officielle opponenter var professor Jan Hoem og lektor Marin Jacobsen. Af tilhørerne opponerede professor Odd Aalen, Oslo.

Graden blev konfereret den 30. juni 1989.

#### *Cand.med. Jens F. Rehfeld*

forsvarede den 22. sept. 1989 sin afhandling:

»Ekspression af Progastrin, Procholecystokinin og dere Hormonale Produkter i Hypofysen« for den naturvidenskabelige doktorgrad.

Officielle opponenter var professor S. O. Andersen og professor Leif Wide, Uppsala. Af tilhørerne opponerede ingen.

Graden blev konfereret den 22. sept. 1989.

#### *Lic.scient Bo Riemann*

forsvarede den 9. juni 1989 sin afhandling:

»Bakterieplanktonets økologi: Studier af biomasse, aktivitet, produktion og betydning i kulstofkredsløbet« for den naturvidenskabelige doktorgrad.

Officielle opponenter var professor Tom Fenchel og professor Kaj Sand Jensen. Af tilhørerne opponerede Morten Søndergård, RUC.

Graden blev konfereret den 9. juni 1989.

*Selvbiografi:* Bo Riemann. Født den 18. september 1946. Student fra Århus Katedralskole, naturfaglig gren, 1967. Cand.scient i biologi fra Århus og Københavns Universitet. Speciale i botanik i mossernes systematik og økologi fra Botanisk Institut, AU. Lic.scient 1976 i planktonalgers økologi med afhandlingen »Studies on the biomass of the phytoplankton«. Forskningsrådsstipendium 1976-78 i studier omkring bestemmelser af bakterie- og alge-planktons biomasser og produktion. Disse undersøgelser blev gennemført dels på Botanisk Institut, AU, og på University of California, Scripps Institution of Oceanography. Arbejdet blev suppleret med adskillige kortere studieophold i England, Tyskland og U.S.A. Lektor ved Ferskvandsbiologisk Laboratorium, KU i efteråret 1978. Forskningsområde indenfor søers og kystnære marine

områdets økologi med speciel reference til bakterier, alge- og dyreplanktonet. I perioden 1982-1985 blev der etableret en temporær forskergruppe under Statens naturvidenskabelige Forskningsråd med arbejdstitlen »kulstofomsætning og kvantificering af bakteriel produktion i eutrofe søer i relation til fytoplanktonvækst og spildevandsbelastning«. Arbejdsgruppen, der i perioder bestod af 25 forskere, teknikere og speci-

alestuderende blev ledet af undertegnede og lektor Morten Søndergaard, Botanisk Institut, AU. Undertegnede har løbende modtaget forskningsmidler fra Statens naturvidenskabelige Forskningsråd, Carlsbergfondet samt fra NPO programmet under Miljøstyrelsen. Har publiceret 3 bøger og mere end 50 afhandlinger i internationale tidsskrifter.

Økonomiske forhold