

ret fra 20% i 1968 til ca. 80%. Langtidsoverlevelsen er ikke bedret i samme grad, og én af årsagerne til dette er udviklingen af en obliterativ kranspulsåresygdom, *transplantationsarteriosklerose*, i det transplanterede hjerte. Hjertetransplanterede behandles livslangt med immunsupprimerende medicin for at undgå akut afstødning, der er hyppigst det første år. Den immunsupprimerende behandling, der kan have alvorlige bivirkninger, reduceres derfor med tiden. Ciclosporin, har været anvendt i denne behandling siden firserne, og dets virkning på transplantationsarteriosklerose har været uklar.

De aktuelle studier, udført på aorta-transplanterede kaniner, belyser *ciclosporins virkning* på eksperimentel transplantationsarteriosklerose. Kaninerne blev individuelt kolesterolfodret for at opnå ens (humane) plasmakolesterolværdier og ciclosporin blev givet i kliniske relevante doser.

Immunhistokemiske undersøgelser viste, at læsionerne i ubehandlede aorta-transplanterede kaniner indeholdt T-lymfocytter, makrofager og glatte muskelceller. Desuden sås tab af endotelceller, og opregulering af adhærenceproteinerne ICAM-1 og VCAM-1, samt af *major histocompatibility complex II* (MHCII), sidstnævnte som tegn på immunologisk aktivering. Ciclosporin hæmmede udviklingen af transplantationsarteriosklerose dosisafhængigt samt opreguleringen af adhærenceproteiner og MHCII, og nedsatte tabet af endotelceller. Det blev ligeledes vist, at iskæmisk beskadigelse har mindre betydning for udviklingen af transplantationsarteriosklerose end den immunologiske beskadigelse.

Ciclosporins virkning på neointimal proliferation efter mekanisk beskadigelse (ballonskade) blev undersøgt på grund af de mange histopatologiske fællestræk mellem transplantationsarteriosklerose og restenoselæsioner. En gruppe af kaniner fik udført ballonskade, mens en anden gruppe både fik udført ballonskade og aortatransplantation. Ciclosporin var uden virkning i den ballonskadede aorta, mens virkningen på den transplanterede aorta var som beskrevet ovenfor. De patogenetiske mekanismer for udviklingen af læsionerne i de to typer skade synes derfor at være forskellige.

Konklusionen på studierne er, at ciclosporin i klinisk relevante doser nedsætter udviklingen af eksperimentel transplantationsarteriosklerose. Denne effekt skyldes primært hæmning af lymfocytproliferation og migration, der ellers ville have medført øget produktion af cytokiner, adhærenceproteiner og vækstfaktorer.

Forf.s adresse: Thoraxkirurgisk Afdeling RT, 2152, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.

Forsvaret finder sted fredag den 28. februar 2003, kl. 14.00 i Medicinsk-histologisk Museums auditorium.

Opponenten: Preben Kirkegaard og Jan Nilsson, Lunds Universitet.

Palle Bekker Jeppesen:

Intestinal insufficiency and failure

Doktordisputatsen er baseret på 14 publicerede artikler og en sammenfattende oversigt. Studierne er gennemført under min ansættelse som klinisk assistent på medicinsk ga-

stroenterologisk afdeling CA, H:S Rigshospitalet, i perioden 1994-2001.

Tarmfunktion vurderes ved balancestudier med måling af peroralt indtag og fækal udskillelse. Patienter med tarminsufficiens kompenserer for malabsorption gennem hyperfagi. Patienter med tarmsvigt har så svær malabsorption, at parenteralt tilskud kræves for at opretholde ernærings- og væskebalancen. Patienter med absorption af våd vægt (vægt af kost minus afføring) >1,4 kg/dag, samt energiabsorption >84% af det beregnede basale energibehov klarer sig generelt uden parenteral væske- eller ernæringstilskud. Mangeltilstande, som følge af reduceret absorption af fødeemner, kan ses trods sufficient væske- og energiabsorption. Parenteral tilførsel bliver da påkrævet.

Korrelationen mellem intestinal absorptionen af den essentielle fedtsyre 18:2n-6 og koncentrationen i plasma-phospholipiderne er signifikant. Biokemiske tegn på essentiel fedtsyremangel ses sjældent ved tarminufficiens. Ved tarmsvigt synes den at kunne undgås ved tilførsel af Intralipid 20%, 500 ml/uge.

Patienter med tarmsvigt uddannes i hjemmeparenteral ernæring (HPN). Komplikationerne til HPN er få. I perioden fra 1991 til 1996 fandtes blandt 129 HPN-patienter i DK kun 4 HPN-relaterede dødsfald. HPN reducerer patienternes livskvalitet. Behandlingstiltag stræber mod at optimere patienternes tarmfunktion. Omlægning af kostens kulhydrat:fedt-ratio forbedrer energiabsorptionen hos korttarmspatienter med bevaret colonfunktion, idet kulhydrat og protein, malabsorberet på tyndtarmsniveau, gennem fermentering i colon til kortkædede fedtsyrer, gives en ekstra chance for absorption. Sammenligning af grupper af HPN-patienter med og uden bevaret colonfunktion har vist, at colon bidrager med >3 MJ/døgn til kroppens energibalance. Erstatning af kostens langkædede med mellemkædede triglycerider øger energiabsorption hos korttarmspatienter med bevaret colonfunktion. Behandling med H₂-receptor-antagonister og protonpumpehæmmere reducerer det intestinale output. Da det er de patienter, som har den dårligste tarmfunktion, der har størst effekt af behandlingen, er det kun få, der vænnes fra HPN derved. Tarmrehabilitering med glutamin og væksthormon har ikke vist effekt i kontrollerede undersøgelser. Interesse har rettet sig mod det tarmtrofiske hormon, *glutamin-like peptide-2* (GLP-2), der dannes i L-celler i terminale ileum og colon ved fødestimulation. Subkutan GLP-2 er i et pilotstudie vist at øge den intestinale absorption og forbedre ernæringstilstanden hos korttarmspatienter med manglende fødestimuleret GLP-2-sekretion grundet resektion af ileum og colon.

Forf.s adresse: Jagtvej 204, 2. th., 2100 København Ø.

E-mail: bekker@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 7. marts 2003, kl. 13.30, Lundsgaard Auditorium, Panum Institut, Blegdamsvej 3, 2200 København N.

Opponenten: Jeremy Nightingale, England, Ole Østergaard Thomsen, Jørgen Rask Madsen.

Vejleder: Per Brøbech Mortensen.