

Amar Akhtar Sethi:

Betydningen af hyppige mutationer i angiotensinogen genet for udvikling af forhøjet blodtryk, iskæmisk hjertesygdom og iskæmisk cerebrovaskulær sygdom

Ph.d.-afhandlingen er baseret på studier udført under ansættelse på klinisk-biokemisk afdeling, Amtssygehuset i Herlev, 1999-2001. Afhandlingen bygger på tre originalartikler og en metaanalyse.

Renin-angiotensin-aldosteron-systemet er afgørende for salt- og vandbalancen og opretholdelse af den vaskulære tonus i kroppen: øget niveau af plasma-angiotensinogen fører til øget angiotensin II-niveau, som medfører natrium-reabsorption i nyrene og vaskulær konstriktion, prædisponerende til forhøjet blodtryk.

Formålet med afhandlingen var at teste hypotesen om fire polymorfier (A(-20)C; G(-6)A; Thr174Met; Met235Thr) i angiotensinogen-genet prædisponerer individer til forhøjet plasma angiotensinogenniveau, forhøjet blodtryk, iskæmisk hjertesygdom eller iskæmisk cerebrovaskulær sygdom. Vi undersøgte 9.200 individer fra den almindelige danske befolkning (Østerbrounderundersøgelsen) og 1.374 patienter med iskæmisk hjerte- eller cerebrovaskulær sygdom.

Individer homozygote for 235TT og -6AA havde signifikant øget plasma-angiotensinogen-niveau sammenlignet med vildtype-individer. Hos kvinder var denne forskel associeret med 25% (-6AA) og 29% (235TT) øget risiko for forhøjet blodtryk sammenlignet med vildtype-individer. Hvis disse kvinder også var homozygote for 174TT og 235TT (uafhængig af genotype på position -20) øgedes risikoen for forhøjet blodtryk til 62% sammenlignet med kvinder med genotypen -6GG, 174TT, 235MM. Ingen af de undersøgte polymorfier var associeret til iskæmisk hjerte- eller cerebrovaskulær sygdom.

Kvinder homozygote for 235TT og -6AA har signifikant øget plasma-angiotensinogen-niveau og 62% øget risiko for forhøjet blodtryk, men ingen øget risiko for iskæmisk hjerte- eller cerebrovaskulær sygdom.

Forf.s adresse: Fasanhusene 44, 2620 Albertslund.

E-mail: amarsethi@dadlnet.dk.

Forsvaret finder sted den 7. marts 2003, kl. 14.00, Lille auditorium, Amtssygehuset Herlev, Herlev Ringvej 75, Herlev.

Bedømmere: *Hans Ibsen, Anders Green og Jens Kastrup.*

Vejledere: *Anne Tybjærg-Hansen og Børge G. Nordestgaard.*

Ernst Albin Hansen:

Is the freely chosen pedal rate optimal during cycling?

Ph.d.-afhandlingen omhandler et projekt, der inkluderede eksperimentelle undersøgelser udført på Institut for Idræt og Biomekanik, Syddansk Universitet.

Formålet var at kvantificere effekten af ændringer af pedalfrekvens på indre arbejds-effekt, nyttevirkning, oplevet anstrengelse og pedalkraft samt teste hypotesen, at selvvalgt pedalfrekvens ved submaksimal arbejds-effekt påvirkes af krankinertmoment og andelen af type 1-muskelfibre i låret.

Resultaterne viste, at indre arbejds-effekt steg med stigende pedalfrekvens og var ca. 14, 43 og 95 W ved 61, 88 og 115 rpm. Stigningen i indre arbejds-effekt forklarede, at bruttonyttevirkningen faldt med stigende pedalfrekvens fra omkring 58 rpm, hvor maksimumerne afhængigt af arbejds-effekten forekom. Den muskelmekaniske nyttevirkning var ca. 26%, som et overordnet gennemsnit af forsøgspersoner og forskellige forudbestemte pedalfrekvenser, og den var højere for forsøgspersoner med stor, i forhold til lille, andel type 1-muskelfibre. Graden af oplevet anstrengelse viste parabolisk sammenhæng med pedalfrekvens med minimumer forekommende omkring 68 rpm afhængigt af arbejds-effekten. Maksimalværdien af pedalkraften i hvert tråd aftog med øget pedalfrekvens. Den gennemsnitlige selvvalgte pedalfrekvens var omkring 77 rpm afhængigt af arbejds-effekten. Overordnet set var pedalfrekvensvalget tilsyneladende et kompromis af at minimere energiomsætningen, pedalkraften og den oplevede anstrengelse. Den selvvalgte pedalfrekvens var højere ved stort end ved lille krankinertmoment og tenderede til positivt at korrelere med andelen af type 1-muskelfibre.

Fremtidig forskning kan fokusere på 1) relationen mellem pedalfrekvens og præstation, 2) neurale faktorer involveret i pedalfrekvensvalget.

Forf.s adresse: Institut for Idræt og Biomekanik, Syddansk Universitet, Campusvej 55, 5230 Odense M.

E-post: eahansen@health.sdu.dk

Forsvaret fandt sted den 31. januar 2003.

Bedømmere: *Jens Bo Nielsen, lektor Michael Voigt og docent Anthony M. Carter.*

Vejleder: *Gisela Sjogaard.*

Maj-Britt Helle Abel:

Tidlig opsporing af patienter med førstegangs-psykose i det skizofrene spektrum

Ph.d.-afhandlingen udgår fra psykiatrisk afdeling, H:S Bispebjerg Hospital, og indgik i OPUS-projektet.

Formålet med undersøgelsen var at undersøge, om en opsporingsindsats reducerede længden af den initiale periode (VUP, Varighed af Ubehandlet Psykose) med ubehandlede psykotiske symptomer hos patienter med psykose inden for det skizofrene område og at belyse, om tidlig opsporing har en effekt på sygdommens forløb.

Nogle undersøgelser af patienter med en førsteepisode-psykose viser, at patienter med en kort VUP har kortere og mildere forløb. Men det er ikke vist, at disse resultater kun afspejler effekten af reduktion af VUP. Der findes kun få andre undersøgelser med et quasi-eksperimentelt design i forbindelse med undersøgelse af VUP.

Undersøgelsen er en quasi-eksperimentel undersøgelse af tidlig opsporing kontra standardopsporing af første episode psykotiske patienter, og der blev undersøgt 295 patienter.

Længden af VUP fandtes ikke signifikant reduceret ved opsporingsindsatsen i den aktuelle undersøgelse.

Dårligere præmorbid funktion var forbundet med længere VUP. Længere VUP var forbundet med dårligere sygdomstilstand ved inklusionstidspunktet og dårligere syg-

domsforløb ved 1-års-efterundersøgelsen men i mindre grad efter kontrol for den præmorbid tilstand.

Disse resultater kan ikke umiddelbart bekræfte en hypotese om, at behandling indsat på et tidligere tidspunkt i den psykotiske fase bedrer prognosen, men da oplevelsen af en psykose sædvanligvis er ubehagelig og smertefuld for patienten og hans eller hendes familie, er yderligere forsøg på at reducere VUP påkrævet, hvor forhindringer for reduktion af VUP forsøges undgået.

Forf.s adresse: Psykiatrisk Afdeling, Hvidovre Hospital, Brøndbyøstervej 160, 2605 Brøndby.
E-mail: mabel@dadlnet.dk
Forsvaret fandt sted fredag den 21. februar 2003.
Bedømmere: *Annette Gjerris, Pia Rubin og Tor Ketil Larsen, Norge.*
Vejledere: *Merete Nordentoft, Ralf Hemmingsen og Aksel Bertelsen.*

Søren Bak:

Environmental exposures and genetic factors in stroke

Ph.d.-afhandlingen består af fire artikler og en sammenfatning. Undersøgelserne er udført ved Institut for Sundheds- tjenesteforskning, Epidemiologi, Syddansk Universitet.

Formålene var at undersøge risiko for apopleksi ved brug af selektive serotonin-reuptake-hæmmere (SSRI) og non-steroid antiinflammatoriske farmaka (NSAID), at estimere genetiske og miljømæssige faktoreres relative betydning for udvikling af apopleksi, at opbygge en database til brug i studier af genetiske og miljømæssige faktoreres betydning for apopleksi samt at vurdere ændring af rygevaner blandt apoplek- sipatienter.

SSRI og NSAID er hyppigt anvendte lægemidler med mulige blødningskomplikationer. Risiko for apopleksi ved brug af disse præparater blev undersøgt i et populationsbaseret studie. Resultaterne tyder på at SSRI og NSAID ikke øger risikoen for intracerebral hæmorrhagi og formentlig ikke beskytter mod cerebralt infarkt.

Genetiske faktorer synes at influere på tilbøjeligheden til apopleksi. De genetiske og miljømæssige faktoreres relative betydning for udvikling af apopleksi blev derfor undersøgt i et tvillingestudie. Resultaterne tyder på, at genetiske faktorer influerer på risikoen for apopleksi, og at den samlede indflydelse af de genetiske faktorer er moderat.

Skønt rygeophør anbefales efter apopleksi, er kendskabet til patienternes rygevaner begrænset. Et followupstudie viste, at kun hver femte ryger ophørte med rygning efter apopleksi. Mænd, aleneboende, arbejdere samt patienter uden fysisk handicap havde øget risiko for at fortsætte med rygning.

Studier af lægemidler og gener med mulig indflydelse på risiko for apopleksi samt studier af interventionsmetoder, der kan hjælpe apoplekspatienter til rygeophør, kan anbefales.

Forf.s adresse: Neurologisk afdeling N, Odense Universitetshospital. Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.
E-mail: sbak@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted fredag den 28. februar 2003.
Bedømmere: *Gudrun Boysen, Henrik Toft Sørensen og Henrik Steen Hansen.*
Vejledere: *Kaare Christensen, David Gaist og Søren Hein Sindrup.*

STATENS SUNDHEDSVIDENSKABELIGE FORSKNINGSRÅD

Den årlige uddeling

I alt 476 ansøgninger var hvad Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd (SSVF) modtog til sin årlige uddeling. Det var en stigning på 110 ansøgninger i forhold til sidste år. Der var søgt om godt 1 mia. kr. mod 721 mio. kr. i 2001 – en stigning på 39%.

SSVF rådede i 2002 over 157 mio. kr. Heraf blev 136 mio. kr. uddelt ved den årlige uddeling.

De 157 mio. kr. repræsenterer en glædelig stigning i SSVF's rådighedsbeløb i forhold til 2001. Men der var flere midler til sundhedsvidenskabelig forskning i sidste halvdel af 1990'erne, fordi der både var flere programmidler, og SSVF havde flere midler.

Forskning af høj kvalitet

Rådet er imponeret over den høje kvalitet i dansk sundhedsforskning, som de mange gode ansøgninger er udtryk for. Hele 319 ansøgninger (67%) var støtteværdige. Den årlige uddeling gav indtryk af, at kvaliteten i dansk sundhedsvidenskabelig forskning fortsat er meget høj, også set i et internationalt perspektiv.

Desværre blev bevillingsprocenten lav – 13%. I meget hård konkurrence opnåede 163 forskningsprojekter en bevilling. Så 34% af ansøgerne fik deres ansøgning imødekommet, men langt de fleste fik kun et mindre beløb i forhold til projektets omkostninger.

En oversigt over alle SSVF's bevillinger givet i 2002 kan ses på www.forsk.dk/ssvf/ssvf_proj.htm

Yngre forskningsledere

SSVF fik tildelt 5 mio. kr. fra UMTS-puljen. Pengene stammer fra auktionen over licenser til tredjegenations mobilnet, som indbragte 2 mia. kr. for perioden 2001-2005. Pengene skal bruges til it og forskning, herunder til programmet Yngre forskningsledere.

Rådet modtog i alt 43 ansøgninger til dette virkemiddel. SSVF finder det vigtigt, at yngre forskningstalenter får erfaring med projektledelse, og valgte derfor at supplere puljen med 5 mio. kr. af rådets egne midler. Dermed kunne rådet give bevillinger på hver 5 mio. kr. til to yngre forskningsledere:

Abdeljabbar El Manira, Københavns Universitet. Cellular and molecular mechanisms underlying locomotion.

Bo Torben Porse, H:S Rigshospitalet. Functional mouse genetics: the role of C/EBPalpha in acute myeloid leukemia, and the development of a flexible genetic system for the analysis and signal transduction pathways in cancer and development.

På baggrund af ansøgningernes høje kvalitet valgte SSVF desuden at lade de øvrige ansøgninger indgå i konkurrencen med de andre ansøgninger og besluttede at imødekomme 12 ansøgninger.