

som SB's om, at det lugter. Vi er glade for at få vores resultater diskuteret, men må henstille til Ugeskriftets redaktion, at vi sikres mulighed for at kommentere indlæg i samme nummer. Indlæg som SB's er efter vor opfattelse ikke et videnskabeligt tidsskrift værdigt.

Århus
Marianne Engberg
Bo Christensen
Bo Karlslose
Torsten Lauritzen

Odense
Jørgen Lous

Litteratur

1. Engberg M, Christensen B, Karlslose B et al. General health screenings to improve cardiovascular risk profiles: a randomized controlled trial in general practice with 5-year follow-up. *J Fam Pract* 2002;51:546-52.
2. Engberg M, Christensen B, Karlslose B et al. Kan systematiske generelle helbredsundersøgelser forbedre den kardiovaskulære risikoprofil i befolkningen. *Ugeskr Læger* 2002;164:3354-60.
3. Olivarius NF, Vass M, Drivsholm TB et al. Skal befolkningen tilbydes generelle helbredsundersøgelser? *Ugeskr Læger* 2002;164:4199-200.
4. Lunde IM, Brodersen J. Generelle helbredsundersøgelser – er det fremtiden? *Ugeskr Læger* 2002;164:5280.
5. Beich A. Ebeltoft-undersøgelsen og formidling af forskningsresultater. *Ugeskr Læger* 2002;164:5169-70.
6. Bundgaard S. Den sag lugter. *Ugeskr Læger* 2003;165:141-2.
7. Engberg M, Christensen B, Karlslose B et al. Svar på: Skal befolkningen tilbydes generelle helbredsundersøgelser? *Ugeskr Læger* 2002;164:4200-1.
8. Engberg M, Lauritzen T. Svar på: Generelle helbredsundersøgelser – er det fremtiden? *Ugeskr Læger* 2002;164:5280-1.

AKADEMISKE AFHANDLINGER

Ole Ø. Rasmussen:

Fecal incontinence: Studies on physiology, pathophysiology and surgical treatment

Doktordisputatsen består af ti tidligere publicerede arbejder og en sammenfattende redegørelse. Den er baseret på laboratorieundersøgelser og kliniske undersøgelser foretaget på Kirurgisk Afdeling D, Amtssygehuset i Glostrup, og Kirurgisk Afdeling D, Amtssygehuset i Herlev.

De fysiologiske og patofysiologiske forhold omkring anal inkontinens er undersøgt ved anal manometri, dels den traditionelle statiske manometri og dels ved dynamisk anal manometri. Hos patienter med anal inkontinens fandtes abnorme trykforhold ved anvendelse af dynamisk anal manometri hos flere end ved almindelig anal manometri. Rektums fysiologi og patofysiologi er undersøgt ved hjælp af rektal compliance-målinger.

For at undersøge sammenhængen mellem idiopatisk anal inkontinens og nerveledningshastigheden i distale del af nervus pudendus blev nerveledningshastigheden målt hos 178 patienter. Størstedelen havde normal nerveledningshastighed, hvorfor idiopatisk anal inkontinens ikke ser ud til at være forårsaget af pudendus-nerveskade som tidligere antaget.

Rekonstruktion af den eksterne anale sphinctermuskel hos patienter med anal inkontinens på grund af obstetrisk sphincterlæsion viste dårligere funktionelt resultat blandt gruppen af patienter, der var ældre end fyre år, sammenlignet med de yngre. Den generelle muskulære svækkelse i forbindelse med aldrig bidrager således også til inkontinensen hos disse patienter.

Behandlingen af de mere komplicerede former for anal inkontinens består overvejende i enten muskeltranspositioner eller indsættelse af kunstig anal sphincter. Transposition af gracilismusklen medførte acceptabel eller tilfredsstillende kontinens hos halvdelen af patienterne. Hos patienter, hvor den transponerede gracilismuskel blev stimuleret ved hjælp af en neurostimulator, opnåede størstedelen en tilfredsstillende grad af kontinens. Indsættelse af kunstig anal sphincter medførte langtidsforbedring af kontinensen hos halvdelen af patienterne. Den anden halvdel af patienterne måtte have sphincteren fjernet af forskellige årsager, hyppigst infektion omkring den kunstige sphincter. Transposition af gracilis-musklen med stimulation ved hjælp af neurostimulator eller implantation af kunstig anal sphincter kan således være et alternativ til kolostomi hos udvalgte patienter.

Sakral nervestimulation er en ny metode som ser ud til at give de bedste resultater blandt de mere avancerede procedurer. Dens minimalt invasive karakter bidrager yderligere til at metoden i disse år ses anvendt i stadigt stigende grad.

Udredning og behandling af anal inkontinens er i hastig udvikling i retning af mere detaljerede undersøgelsesmetoder og mere nuanceret behandling.

Forf.s adresse: Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D, Amtssygehuset i Herlev, 2730 Herlev.
E-mail: ole.o.rasmussen@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted den 14. marts 2003, kl. 14.00, Aarestrup Auditoriet, Klinikbygningen, Odense Universitetshospital.
Opponent: Tom Öresland, Sverige og Søren Laurberg.

Jesper Melchior Hansen:

Cyclosporin A nephrotoxicity in renal transplant patients

Doktoridputatsen består af otte artikler og en oversigt. Undersøgelserne er udført på Nefrologisk og Klinisk Fysiologisk Afdeling, Amtssygehuset i Herlev. Formålet var at undersøge mekanismer for cyclosporins (CsA) toksicitet hos mennesker. Hos raske forsøgspersoner fandtes et initialt CsA-betinget hypertensivt respons. Det initiale hypertensive respons blev fulgt af faldende GFR og natriumretention. CsA resulterede i en uventet stigning i pulsen og et fald i hjertets slagvolumen. CsA's kardiovaskulære virkninger var ikke sekundære til hæmning af NO-systemet eller ændret sensitivitet for katekolaminer. Selv en enkelt dosis af CsA resulterede i et protraheret fald i GFR og ERPF. Ved infusion af aminosyre og dopamin fandtes en sammenlignelig renal reserve hos raske forsøgspersoner og nyretransplanterede patienter behandlet med eller uden CsA.

Det er foreslået, at reinnervation af den transplanterede nyre og en øget renal sympatisk nerveaktivitet kan bidrage til CsA-toksicitet. Ved undersøgelser anvendende *lower body negative pressure* og infusion af noradrenalin konkluderedes det, at den transplanterede nyre forbliver funktionelt denerveret. Infusion af en prostacyclinanalog resulterede i et fald i blodtrykket og øgning af ERPF. Trods disse hæmodynamiske virkninger var der ingen hæmning af det CsA-inducerede fald i GFR. Fiskeolie er også foreslået at kunne beskytte mod CsA-toksicitet. Hos nyretransplanterede patienter kunne der ikke påvises nogen gavnlige virkninger af tre måneders behandling med fiskeolie på nyrefunktionen ved nadir CsA-blodkoncentration, under akut CsA-induceret hypoperfusion eller under den aminosyreinducerede øgning af GFR. CsA resulterede i en halvering af plasmareninkoncentrationen hos raske forsøgspersoner, hvilket er i modsætning til fund i dyremodeller. Det hæmodynamiske og tubulære respons til hæmning af NO med L-NMMA blev ikke påvirket af indgift af CsA. Derimod resulterede L-NMMA og CsA i et udtalt fald i GFR parallelt med et fald i urinudskillelseshastigheden af cGMP og NO_x. NO-dannelse synes at beskytte mod det initiale CsA-inducerede fald i GFR. Plasma-endothelin var uændret efter CsA-indgift. Ved nadir CsA-blodkoncentration fandtes ingen effekt af CsA på den segmentelle tubulusfunktion (lithiumclearancemetoden) hos nyretransplanterede patienter. Ved peak CsA-blodkoncentration fandtes en øget fraktionel proksimal reabsorption af natrium og vand, som formentlig er sekundær til det CsA-inducerede fald i GFR. De aminosyre- og dopamininducerede ændringer i nyrens tubulusfunktion var sammenlignelige mellem patienter behandlet med og uden CsA. Den tubulære reabsorption af magnesium blev hæmmet af CsA. Sammenfattende er fundet, at den akutte nyrefunktionsnedsættelse efter en terapeutisk dosis af CsA formentligt module-res af NO-systemet, men er upåvirket af en række andre fysiologiske mekanismer og farmakologiske interventioner.

Forf.s adresse: Nefrologisk Afdeling B, Amtssygehuset i Herlev, 2730 Herlev.
E-mail: jmh@dadlnet.dk
Forsvaret fandt sted den 21. februar 2003.
Opponent: Hans Dieperink og professor, dr.pharm. Sten Christensen.

Cand.scient. Uffe Koppelhus:

In vitro- og ex vivo-studier af PNA, ada-PNA og peptid-PNA-konjugater

Ph.d.-afhandlingen er baseret på eksperimentelt arbejde udført henholdsvis på Biokemisk Afdeling B, Panum Institut-tet, og på Afdeling for Virus og Kræft, Kræftens Bekæmpelse, Århus.

Afhandlingen omhandler en række forskellige forskningsprojekter, som primært har haft til hensigt at undersøge og udvikle peptidnukleinsyres (PNA's) potentiale som anti-HIV-1-terapeutikum. PNA er en DNA-analog som udviser høj affinitet og specificitet i bindingen af komplementær DNA og RNA, og som desuden er fuldstændig stabil i biolo-

giske systemer. Disse egenskaber har bragt PNA i fokus inden for forskning i eksperimentel og terapeutisk genregulering ved den såkaldte »antisense«-teknik.

Det vises i afhandlingen at PNA bundet til HIV-1 *gag* RNA udgør en effektiv og specifik blokade af HIV-1 revers transkriptase-aktivitet når der testes i et cellefrit in vitro-system. Yderligere vises det, at anti-HIV-1 PNA tilsat i høje koncentrationer (>20 µM) har stor antireplikativ effekt på HIV-1 i cellekultur. En forudsætning for en fremtidig terapeutisk udnyttelse af PNA er dog at PNA's evne til at passere biologiske membraner forbedres. Afhandlingen omfatter derfor en undersøgelse af en række PNA'er modificeret med henblik på at øge det cellulære optag. Disse undersøgelser viste at mens konjugering af PNA til en lipofil gruppe (adamantyl) kun i meget ringe grad øgede PNA's cellulære optag, resulterede konjugering af PNA til såkaldte »cellepenetrerende peptider« i, at PNA blev effektivt internaliseret af de fleste testede celletyper. Det cellulære optag af disse peptid-PNA-konjugater var dog primært endocytotisk (vesikulært), og yderligere modifikationer er derfor påkrævede for at opnå en hensigtsmæssig cellulær kompartmentalisering af det optagede PNA.

Forf.s adresse: Biokemisk Afdeling B, IMBG, Panum Institut-tet, Blegdamsvej 3, 2200 København N.

E-mail: ukop@biobase.dk

Forsvaret finder sted den 12. marts 2003, kl. 14.30, Hannover Auditoriet, Panum Institut-tet, Blegdamsvej 3, København.

Bedømmere: lic.scient. Finn Skou Pedersen, professor, PhD Bernard Lebleu, Frankrig, og lektor, dr.scient. Jens Høiriis Nielsen.

Nina Skavlan Godtfredsen:

Smoking reduction and cessation – determinants and health consequences

Ph.d.-afhandlingen omfatter fem originale arbejder og en oversigt og er udført under ansættelse ved Institut for Sygdomsforebyggelse, H:S Kommuneskolen, i perioden 1998-2002.

Med udgangspunkt i data fra tre store befolkningsundersøgelser (Østerbro-undersøgelsen, Befolkningsundersøgelserne i Glostrup, Copenhagen Male Study) som er samlet i Hovedstadens Center for Prospektive Befolkningsstudier, var formålene med studiet: 1) at definere og beskrive rygereduktion samt karakterisere personer, der reducerer tobaksforbruget eller holder op med at ryge mellem to undersøgelsetidspunkter, 2) at analysere associationen mellem rygereduktion og rygeophør og risikoen for morbiditet og mortalitet af de mest almindelige tobaksrelaterede sygdomme sammenlignet med personer, der ikke ændrer rygevaner. Til at belyse de skitserede formål anvendtes epidemiologiske og biostatistiske analysemetoder, idet persondata blev koblet til oplysninger fra administrative registre, herunder Landspatientregisteret.

Analyserne resulterede i følgende konklusioner: 1) Punktprævalensen af såvel selvrapporeret rygeophør som rygereduktion (reduktion i dagligt tobaksforbrug på 50% eller mere uden ophør) var ca. 10%. Deltagere, der ophørte