

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

En tvungen registrering af fremtidige kontrollerede forsøg kan formentlig forhindre publikationsbias, men overflødig og ikke en løbende revurdering af evidensen for allerede etablerede behandlinger. Hverken mesalazin eller sulfasalazin synes at have en klinisk relevant effekt hos patienter med Crohns sygdom, hverken i relation til aktiv sygdom eller som recidivprofylakse.

Litteratur

1. Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:79-388.
2. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. *Gastroenterology* 1993;104:293-301.
3. Lochs H, Mayer M, Fleig WE et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European cooperative Crohn's disease study VI. *Gastroenterology* 2000;118:264-73.
4. Malchow H, Ewe K, Brandes JW et al. European cooperative Crohn's study (ECCDS): Results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;86:249-66.
5. Summers RW, Switz DM, Sessions JT et al. National cooperative Crohn's disease study: Results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847-69.

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Lektor, cand.scient. Peter Møller:

Genotoxicity of environmental agents assessed by the alkaline comet assay

Doktordisputatsen omfatter otte originale publikationer og en sammenfattende oversigt. Det eksperimentelle arbejde der ligger til grund for disputatsen, er udført på Arbejds miljøinstituttet og Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet.

Dannelse af DNA-skader anses for at være et betydningsfuldt første trin i cancerprocessen. Der findes en række testmetoder til undersøgelse af kemiske forbindelsers genotoksiske effekter. Nogle af disse metoder har begrænset anvendelse pga. tekniske vanskeligheder, eller fordi de kun kan anvendes på enkelte celletyper. Comet-metoden er teknisk simpel og kan relativt hurtigt måle DNA-streng-brud og forskellige typer af oxidative DNA-skader i stort set alle pattedyrceller, uden at der kræves celledeling. Formålet med denne afhandling har været, at evaluere comet-metoden som en genotoksiske målemetode over for miljømæssige stoffer i dyreeksperimentelle modelsystemer og befolkningsundersøgelser.

De dyreeksperimentelle modelsystemer viste dannelse af DNA-streng-brud som følge af 1) dieseludstødningspartikler i lungevæv, 2) stegemutagenet 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline i tyktarmsepitel og levervæv, og 3) benzen i knoglemarv og levervæv. Forhøjet niveau af oxidative DNA-skader påvistes ved eksponering af benzen og røntgenbestråling, mens 2-amino-3-imidazo[4,5-f]quinoline ikke forårsagede disse skader. På basis af data fra et stort japansk studie kan det beregnes, at comet-metoden har nogenlunde samme

evne til at kende forskel på carcinogener og ikkecarcinogener som »alkaline elution«-metoden, som også måler strengbrud.

I befolkningsstudierne undersøgte betydning af almindelige eksponeringer og livsstil på niveauet af DNA-skade i mononukleære blodceller. Interindividuel variation og sæsonmæssig variation syntes at være de vigtigste determinanter for det basale niveau af DNA-streng-brud, hvorimod effekten af alder, fysisk aktivitet og indtagelse af antioxidanter var tvivlsom. Fysisk aktivitet forårsagede kun strengbrud under hypoxiske betingelser. Et placebokontrolleret studie af frugt- og grøntindtagelse (eller den samme mængde antioxidanter i tabletform) viste ingen gavnlige effekt på niveauet af oxidative DNA-skader. Selvom dette synes i modstrid med andre interventionstudier, viste en kritisk gennemgang af studier som havde anvendt oxidative DNA-skader som endepunkt, at velkontrollerede studier havde tendens til ikke at vise beskyttende effekt af antioxidant supplement.

Sammenfattende konkluderes det i disputatsen, at comet-metoden er en pålidelig målemetode til undersøgelse af DNA-skade i eksperimentelle modelsystemer og befolkningsundersøgelser. Desuden ses at pattedyrceller indeholder DNA-skader, og at niveauet af disse afhænger af miljømæssige eksponeringer.

Forf.s adresse: Institut for Folkesundhedsvidenskab, Panum Institut (18.5.48), Københavns Universitet, Blegdamsvej 3, DK-2200 København N.
E-mail: p.moller@pubhealth.ku.dk
Forsvaret finder sted den 28. januar kl. 14.00 i Lundsgaard Auditoriet, Panum Institut, Blegdamsvej 3, København.
Opponent: Vilhelm Bohr, Finn Gyntelberg og professor Andrew Collins, Norge.

Læge Peter Karl Jacobsen:

Preventing end stage renal disease in diabetic patients

Genetic aspects and dual blockade of the renin-angiotensin system

Denne doktordisputats er udført på Steno Diabetes Center fra 1995 til 2004. Den omhandler diabetisk nefropati, som er en af de vigtigste årsager til kronisk nyresvigt i den vestlige verden og en hovedårsag til diabetesrelateret morbiditet og mortalitet. Der er stor variation i den hastighed, hvormed nyrefunktionen tabes hos patienter med diabetisk nefropati. Udforskning af nye risikofaktorer, samt forbedring af de eksisterende behandlingsprincipper, er afgørende for at forstå årsagen til diabetisk nefropati, identificere patienter i høj risiko og ultimativt forhindre udviklingen af nyresvigt og død. Fokus i disputatsen er rettet mod renin-angiotensin-systemet (RAS), som spiller en afgørende rolle for både udvikling og progression af diabetisk nefropati.

Afhandlingen omhandler tre forskellige delområder. Vi har prøvet at belyse mekanismer, der ligger bag den glukose-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

medierede udvikling og progression i diabetiske senkomplikationer. Vi fandt, at kort tids hyperglykæmi inducerede en moderat stigning i det systemiske blodtryk. Dette fund kan medvirke til at forbinde hæmodynamiske og non-hæmodynamiske faktorerens rolle i udvikling og progression af diabetisk nefropati.

Endvidere fokuseres på identifikation af specifikke genetiske risikofaktorer med indflydelse på behandlingseffekt og progression af diabetisk nefropati hos type 1-diabetikere. Vi og andre har demonstreret at en polymorfi i genet, der koder for Angiotensin Converting Enzyme (ACE/ID-polymorfien), påvirker behandlingseffekten af ACE-hæmmere, som er den nuværende standardbehandling af diabetisk nefropati. Vores resultater viste også, at ACE/ID-polymorfien måske interagerer med to andre polymorfier i RAS, resulterende i særlig stort tab af nyrefunktion. Som konsekvens af dette kan bestemmelse af genotyper identificere patienter med diabetisk nefropati, som har den højeste risiko for udvikling af nyresvigt.

Formentlig kan tab af nyrefunktionen hos patienter med diabetisk nefropati bremses yderligere med mere effektiv RAS-blokade. Derfor har vi undersøgt, hvorvidt man kan optimere den nuværende behandlingsstrategi, som består af behandling med enten ACE-hæmmer eller angiotensin II-receptor-blokerende stoffer, hvis man kombinerer de to stofgrupper samtidig. Dette behandlingsprincip kaldes dobbeltblokkade af RAS, fordi både dannelse og virkning af stoffet angiotensin II påvirkes. I tre korttidsstudier fandt vi, at dobbeltblokkade var mere effektiv end monoterapi, med op til maksimal rekommanderet dosis ACE-hæmmer, hos type 1-diabetikere med nefropati. Der mangler nu langtidsstudier, der undersøger effekten af dobbeltblokkade på udviklingen af primære nyreendepunkter, som forekomst af nyresvigt, før man endeligt kan vurdere gevinsten ved dette nye behandlingsprincip.

Forf.s adresse: Emiliekildevej 54, DK-2930 Klampenborg.

E-mail: pkjacobsen@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 4. februar 2005, kl. 14.00 i Hagedorn Auditoriet på Steno Diabetes Center, Niels Steensens Vej 2, Gentofte.

Opponent: Sten Madsbad, Carl Erik Mogensen og Svend Strandgaard.

Afdelingslæge Finn Bjarke Christensen:

Lumbar spinal fusion

Outcome in relation to surgical methods, choice of implant and postoperative rehabilitation

Doktorafhandlingen er udgået fra Rygsektionen, Ortopædkirurgisk Afdeling, Århus Universitetshospital, og er baseret på ni originalarbejder.

Den lumbale spondylodese kirurgi til behandling af kroniske lænderyglidelser blev introduceret for mere end 70 år siden. Der er imidlertid fortsat divergerende forslag til, hvornår

stivgørende ryggkirurgi er indiceret, og hvordan dette skal udføres.

Det overordnede formål med aktuelle studier var: 1) at introducere patientbaseret evaluering af det funktionelle behandlingsresultat efter spondylodese kirurgi; 2) at evaluere radiologiske vurderingsmetoder ved forskellige operationsmetoder; 3) at analysere effekten af titanium versus kirurgiske stålskruer på mekanisk fiksering og knogleindvækst; 4) at analysere det kliniske og radiologiske resultat efter anvendelse af forskellige operationsteknikker; 5) at evaluere komplikationer og reoperationsrater efter forskellige spondylodese procedurer; 6) at analysere effekten af forskellige rehabiliteringsstrategier for patienter der har fået foretaget en lumbal spondylodeseoperation.

Radiologisk vurdering af både den posterolaterale fusion og den anteriore interkorporale fusion er vanskelig. Klassifikationen anvendt i denne afhandling til vurdering af den posterolaterale spondylodese viste god interobserver- og intraobserverenighed.

Den mekaniske binding mellem knogle og skrue var signifikant større for titaniumpedikelskruer sammenlignet med kirurgisk stål. Anvendelsen af titaniumskruer kan anbefales til osteoporotiske patienter og patienter med nedsat osteogenese.

Aktuelle studier observerede signifikant funktionel langtidsforbedring hos ca. 70% af patienter, der havde fået foretaget en lumbal spondylodese. Radiologisk heling varierede fra 52% til 92% afhængig af den valgte kirurgiske procedure. Valg af kirurgisk procedure bør relateres til diagnose, da patienter med istmuspondylolistese (grad I og II) var bedst behandlet med en posterolateral fusion uden instrumentering, mens man fandt en tendens til at patienter med discusdegeneration opnåede bedst resultat ved anvendelse af instrumenteret posterolateral dese eller ved kombineret anterior-posterior dese.

Reoperationsrisikoen efter en spondylodese fandtes signifikant lavere for patienter som fik en anterior-posterior dese sammenlignet med patienter med en posterolateral fusion med pedikelskruesystem. Endvidere var risikoen for manglende heling signifikant lavere ved anterior-posterior dese.

Aktuelle studie påpeger vigtigheden af »coping«-programmer og stiller spørgsmål ved effekten af intensiv rygtræning til rehabilitering af spondylodese patienter.

Forf.s adresse: Rygsektionen, Ortopædkirurgisk Afdeling, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, DK-8000 Århus C.

E-mail: f.b.christensen@dadlnet.dk

Forsvaret fandt sted den 14. januar 2005.

Opponent: Jeremy C.T. Fairbank, England, Rune Hedlund, Sverige, og Kristian Stengaard-Pedersen.