

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 cellyper. 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 undersøgtes 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-