

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

Litteratur

- Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br M Bull* 1994;50:272-98.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. The ACCESS Study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 2003;34:1699-703.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
- Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Reservelæge Daniella Bach Pedersen:

Karboanhydrasehæmning: Effekt på ilttension i retina og n. opticus og dens virkningsmekanismer

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, og blev udfærdiget under min ansættelse som klinisk assistent på H:S Rigshospitalets Øjenafdeling. Eksperimenterne er udført på Dyreeksperimentel Afdeling ved Københavns Universitet.

Karboanhydrasehæmmere (CAIs) anvendes i behandlingen af glaukom, da de mindsker kammervandsproduktionen. Systemisk administration af CAIs øger ilttensionen i n. opticus (ONPO₂) i grise - også ved konstant intraokulært tryk (IOP).

Formålet var at undersøge, om CAIs øger den retinale iltkoncentration (RPO₂) og at finde virkningsmekanismerne bag CAIs' effekt på ONPO₂.

Grisen blev brugt som forsøgsdyr, da griseøjets anatomi og kargebet er meget lig det menneskelige øjes.

Vi har fundet følgende resultater:

- CAIs øger RPO₂ lige så meget som det øger ONPO₂.
- CAIs dilaterer retinale arterioler og venoler. Denne vasodilatation er antageligt årsag til øgningen i ONPO₂ og RPO₂.
- Sænkning af IOP med et andet glaukompræparat, timolol (en betablokker), øger ikke ONPO₂.
- pH i n. opticus (ONpH) falder under karboanhydrasehæmning, metabolisk og respiratorisk acidose.
- Det, at CAIs sænker ONpH, er ikke årsagen til øgningen i ONPO₂.
- CO₂-ophobning imiterer CAIs' ONPO₂-øgende effekt. Derfor er CO₂-ophobning en mulig virkningsmekanisme bag denne effekt.
- Hæmning af prostaglandinsyntesen ved intravenøs administration af indomethacin sænker ONPO₂ og CAIs, og

CO₂'s effekt på ONPO₂ mindskes. Det er sandsynligt, at CAIs', og CO₂'s vasodilaterende effekt delvist er medieret via prostaglandiner.

Yderligere eksperimenter er nødvendige for at undersøge, om CAIs kan forhindre hypoksi og iskæmi i retina, og om CAIs kan bruges klinisk til behandling af retinale iskæmiske sygdomme.

Forf.s adresse: Øjenafdeling 2061, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø.
E-mail: Daniella@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted mandag den 9. februar 2004, kl. 14.00 i Auditorium B, Teilm Bygningen, Frederik V's Vej 11, København.
Bedømmere: *Oliver Arend*, Tyskland, *Niels Chresten Nyborg* og *Michael Larsen*.
Vejledere: *Peter Koch Jensen*, *Morten la Cour*, *Einar Stefánsson*, Island og *Martin Lauritzen*.

Lektor Torben Laursen:



Clinical pharmacological aspects of growth hormone administration

Doktordisputatsen omfatter 12 tidligere publicerede artikler og en oversigt. Arbejderne er udført i perioden 1991-2002 ved Medicinsk Afdeling M, Århus Kommunehospital.

GH-behandling gives som subkutan (sc) injektion hver aften. Herved opnås en biotilgængelighed på 50-70% uden betydende reduktion i bioaktivitet. Absorption er hurtigere fra abdomens end lårets subcutis, men effekten på responsparametre (IGF-I) er ens, og begge steder kan anvendes.

Imitation af endogen pulsatil GH-sekretion antages at medføre optimal effekt, og hos gnavere øges serum-IGF-I mest efter pulsatil GH-administration. Et væsentligt formål med afhandlingen var at illustrere effekten af intermitterende og kontinuerlig GH-tilførsel til mennesker på markører som IGF-I, GH-bindingsprotein, insulin, glukose og FFA. Serum-IGF-I og glukosehomøostase anvendes klinisk til monitorering af GH-behandling. Overordnet set var approksimeret pulsatil GH-administration ikke mere effektiv end konstant tilførsel. Selvom serum-GH-niveauerne var eleverede ca. en time efter en i.v. bolusinjektion, sås ingen effekt på serum-IGF-I. Udtalt stigning i serum-IGF-I opnåedes ved fordeling af døgndosis på mindre doser, hvorved perioden med GH i cirkulationen forlængedes. Konstant GH-eksponering, opnået ved kontinuerlig i.v. infusion, øgede serum-IGF-I endnu mere effektivt end frekvente injektioner, hvorimod kombination af injektioner og infusion ikke gav yderligere effekt.

Nasal tilførsel ville være klinisk attraktivt. Absorptionen er

VIDENSKAB OG PRAKSIS | MØDEREFERAT

hurtig og serum-GH øges i 3-4 timer, men biotilgængeligheden er 5-10%. Manglende effekt på serum-IGF-I nødvendiggør nasal administration flere gange dagligt. Dyrestudier betvivler dog sikkerheden ved nasal tilførsel.

Ved fordeling af GH-døgndosis så $\frac{2}{3}$ gives til aften og $\frac{1}{3}$ om morgenen fås en ekstra »puls«, og eksponeringstiden forlænges. Med to daglige sc injektioner opnåedes højere steady state serum-IGF-I-niveauer end efter én daglig injektion. Det synes rationelt at give hovedparten af dosis om aftenen, idet GH's lipolytiske effekt, bedømt ved stigningen i FFA-niveauerne – primært om natten, mindskedes, når GH-dosis fordeltes på to daglige sc injektioner.

Efter hhv. kontinuerlig sc infusion og daglige sc injektioner i 4-26 uger opnåedes sammenlignelige serum-IGF-I-niveauer. Glukosehomøostase og insulinsensitivitet influeredes ikke. Det tilrådes dog ved konstant GH-eksponering – især med suprafysiologiske doser til obese patienter – at overveje en potentiel risiko for hyperinsulinæmi, glukoseintolerans eller diabetes.

En mere detaljeret efterligning af endogen GH-sekretion ved i.v.-tilførsel med pumpe kunne evt. optimere GH's effekter. Et klinisk relevant alternativ kunne være konstant GH-tilførsel med et depotpræparat. Sc injektion af GH hver aften rekommanderes dog fortsat.

Forf.s adresse: Bakke Allé 13 C, DK-8230 Åbyhøj.
E-mail: torben.laursen@dadlnet.dk
Forsvaret fandt sted den 16. januar 2004.
Bedømmere: Jørgen Rungby, Claus Hagen og Jesper Sonne.

Reservelæge Anne Mette Mørcke:

Lægeuddannelsens mål – hvad, hvordan og hvorfor?

Ph.d.-arbejdet udgår fra Enhed for Medicinsk Uddannelse, Aarhus Universitet. Formålet med studiet var at beskrive, analysere og vurdere tre metoder, der kunne anvendes af de sundhedsvidenskabelige fakulteter til udvikling af lægeuddannelsens kernecurriculum. Jeg diskuterede desuden fem problemstillinger af væsentlig betydning herfor: antal mål i et kernecurriculum, prioritering og operationalisering af mål, involvering af interessenter og rationaler bag mål. Afhandlingen er baseret på tre empiriske studier og en større litteraturgennemgang.

Konkluderende fandt jeg, at både Delphi-metoden, spørgeskemabaseret behovsanalyse og fokusgruppeinterview kunne bidrage med væsentlige, forskellige aspekter og resultater. Alle tre metoder var simple at gennemføre, både metodisk og ressourcemæssigt. Jeg fandt desuden, at ingen af de fem diskuterede problemstillinger kunne besvares entydigt el-

ler »teknisk«. På basis af de empiriske fund, litteraturen og diskussionerne vil jeg dog anbefale:

- at begrænse antallet af mål i en målbeskrivelse til et overskueligt antal
- at prioritere den prægraduate lægeuddannelses mål med basis i anvendelsesorientering, vægtning af intellektuelle færdigheder samt værdigrundlag og læringsteori
- også at inkludere de væsentlige »umålelige« mål i målbeskrivelsen
- at underviserne udspecificerer delmål i en *design down*-proces
- at inddrage både lokale interessenter og eksperter
- at man i forbindelse med målsætning diskuterer de adskillige vidt forskellige rationaler, der ligger bag mål. Rationaler får indflydelse på de mange valg, man tager omkring mål og deres implementering, og det bør gøres eksplicit.

Forf.s adresse: Enhed for Medicinsk Uddannelse, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet, Vennelyst Boulevard 9, DK-8000 Århus C.
E-mail: amm@medu.au.dk
Forsvaret fandt sted fredag den 19. december 2003.
Bedømmere: Peder Charles, Knut Aspegren og Per Fibæk Laursen.
Vejleder: Berit Eika.

> MØDEREFERAT

XIX. nordiske medicinsk-historiske kongres Oslo, 3.-7. september 2003

Kongressen blev afholdt i den norske lægeforenings konferencenter Soria Moria i højderne nord for Oslo i fællesskab med det europæiske medicinhistoriske selskab (EAHMH) med professor *Øivind Larsen* (professor i medicinsk historie ved Oslo Universitet) som præsident. Kongressens hovedtema var: Sundhed mellem det private og det offentlige, skiftende fremgangsmåder.

Deltagerne blev modtaget af Oslos borgmester i Edvard Munch-museet. Et selvportræt viste den triste kunstner, der ikke var anerkendt af sin samtid. *Munch* gav sine billeder til kommunen, der dog ikke vil sælge i dag, da billederne er yderst efterspurgt.

Professor *Thomas Söderqvist* (professor i medicinsk historie ved Københavns Universitet) gav den første forelæsning: Hvorfor er der så få medicinsk-historiske biografier? *Söderqvist* kræver, at en virkelig biografi ikke alene gør lægens indsats, men også hans/hendes livshistorie og personlige oplysninger til et humanistisk-kunstnerisk værk.

Der var over 160 deltagere, hvoraf godt en tredjedel var nordiske. Der blev holdt 80 foredrag med godt en fjerdedel nordiske foredragsholdere. Blandt andet om forensisk medicin, børnehelbredsundersøgelser, tuberkulose og veneriske sygdomme i Norge.