

er det helt centrale i behandlingen med statiner, når man ønsker at forebygge iskæmiske hjertetilfælde. I de seneste år har man fokuseret meget på statineffekter, som var uafhængige af dosering og kolesterolniveau, men med ALLHAT-LLT understreges vigtigheden af, at der opnås en betydelig LDL-reduktion for at opnå en reduktion i risikoen for iskæmiske hjertetilfælde i en højrisikopopulation. I studiet belyses imidlertid ikke, om en yderligere aggressiv LDL-reduktion vil medføre en større prognostisk gevinst. Dette spørgsmål vil først blive besvaret ved offentliggørelsen af igangværende undersøgelser, der er designet til at belyse denne problemstilling.

Århus Amtssygehus, Medicinsk Kardiologisk Afdeling A.

Litteratur

1. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomised to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
3. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-6.

> Akademiske afhandlinger

Ane Friis Bendix:

Kronisk lænderygbesvær og intensiv, tværfaglig rehabilitering

Doktordisputatsen udgøres af syv tidligere publicerede arbejder og en sammenfattende oversigt. Det kliniske forskningsarbejde er udført på H:S Rigshospitalets Rygcenter, Medicinsk Afdeling TTA, i perioden 1991-1994 med efterfølgende 5-års-opfølgning. Inspiration til design og afprøvning af den intensive, tværfaglige rehabilitering er hentet under studieophold på Spine Institute of New England, Vermont, USA i 1989-1990.

Kronisk uspecifik lænderygbesvær (LRB) er en såvel menneskelig som samfundsøkonomisk omkostningstung tilstand. Trods et stort udbud af behandlinger har ingen vist overbevisende effekt, og kronisk LRB synes at være en tilstand i stadig stigning. Der er således behov for at identificere relevante og virksomme måder at håndtere tilstanden på. Undersøgelser fra USA viste i slutningen af 1980'erne lovende resultater fra et intensivt, tværfagligt rehabiliteringsprogram (*functional restoration* = FR) til kroniske rygpatienter. Programmet bestod af en kombination af intensiv fysisk og ergonomisk træning, psykologisk smertebehandling og patientuddannelse. Med det formål at teste et sådant program i Danmark, indgik 354 patienter med kronisk, invaliderende lænderygbesvær i tre randomiserede, enkeltblindede parallelgruppetudier på H:S Rigshospitalets Rygcenter. I studierne blev FR-programmet sammenlignet med »Ingen behandling« samt med tre forskellige, mindre intensive rehabiliteringsprogrammer. Patienterne blev fulgt op efter 4 og 12 måneder (korttidsopfølgning) samt efter 2 og 5 år (langtidsopfølgning). Resultaterne viste, at deltagelse i FR-programmet på kort sigt gav bedre udbytte end deltagelse i et mindre intensivt program eller i en kontrolgruppe. På længere sigt udlignedes denne forskel dog og kunne efter 2 og 5 år kun findes i ét af projekterne.

Med det formål at identificere prædiktive faktorer til forudsigtelse af, hvilke kroniske rygpatienter der evt. ville få gavn af FR-behandlingen, analyseredes data fra 816 patienter fra H:S Rigshospitalets Rygcenter. Gennem lineære og logistiske regressionsanalyser korreleredes demografiske, socioøkonomiske og fysiske »før behandling«-variable til effektparametre for behandlingsudbytte efter 1 år. Faktorer som alder, antal sygedage, smerteniveau og tilknytning til arbejdsmarkedet viste sig positivt korreleret til at klare sig godt 1 år efter projektstart, dog uafhængigt af om patienterne havde deltaget i FR-programmet, i de mindre intensive programmer eller i kontrolgruppen. Der består fortsat væsentlige, utilstrækkeligt belyste områder inden for sekundær og tertiær forebyggelse af kronisk LRB. En væsentlig faktor for hvorledes patienterne klarer sig synes at være tilknytning til arbejdsmarkedet. Den

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

fremtidige forskning inden for området bør fokusere på fortsat udvikling af målrettede tværfaglige forebyggelses- og rehabiliteringstiltag, hvor emner som patientinformation, økonomisk kompensation og arbejdsmarkedstilknytning er centrale sammen med den fysiske træning.

Forfatterens adresse: Enghavevej 41, DK-5230 Odense M.
E-mail: ane.friis.bendix@ouh.fyns-amt.dk
Forsvaret finder sted d. 13. juni 2003, kl. 14.00, Auditoriet, Medicinsk-historisk Museum, Bredgade 62, København.
Opponent: Henrik Galbo og Michael Kjær.

Tommie Mynster:

Blood transfusion-induced immunomodulation – is storage time important?

Disputatsen, der består af otte artikler og en oversigt, er udarbejdet under min ansættelse ved kirurgisk gastroenterologisk afdeling, H:S Hvidovre Hospital, samt som klinisk assistent (1998-2000) ved kirurgisk immunologisk laboratorium, H:S Hvidovre Hospital.

Blodtransfusion virker immunmodulerende og er derfor mistænkt for at medvirke til øget risiko for infektiøse komplikationer efter større traumer og kirurgi samt at øge cancerrecidivhyppigheden efter kirurgi for kræft. Alle celler i erytrocytsuspensioner undergår forandringer under blodbanks-lagring, herunder frigivelse af potente bioaktive substanser som myeloperoxidase, eosinofile proteaser og histamin fra leukocytter der ikke er frafiltreret, men også membranmateriale fra erythrocyterne. Formålet var at undersøge, om lagringen af blod har betydning for den ved transfusionen omtalte immunmodulation. Der er udført fem laboratoriestudier af *in vitro* transfusion med måling af immunhormonerne TNF α , IL-2 og IL-10 i et fuldblodsassay tilsat blodpræparater med forskellig lagringstid på 1-35 dage. Både fuldblods- og erythrocytkoncentrat (SAGM-blod) udviste med lagringstiden større hæmning af immunsystemet, reduktion i TNF α og IL-2 samt stigning i IL-10 – karakteristisk for såkaldt T_H2-respons. Leukocytfiltrering af blodprodukterne reducerede denne effekt, men fjernede den ikke helt. Overordnet konkluderedes, at en lagringstidsafhængig hæmning af immunsystemet kan skyldes såvel frigjorte bioaktive substanser fra leukocytter og blodplader, som nedbrydning af erythrocyterne.

I et klinisk studie havde patienter, som undergik operation for endetarmskræft og som modtog blodtransfusion med SAGM-blod, en øget risiko for udvikling af infektiøse komplikationer til operationen. Dette var mere udtalt blandt patienter som modtog SAGM-blod lagret mere end tre uger, sammenlignet med de patienter som kun fik under tre uger gammelt blod. En undersøgelse af recidiv efter operation for kolorektal cancer viste, at en kombination af blodtransfusion og efterfølgende udvikling af infektiøse komplikationer var en større risikofaktor end blodtransfusion eller infektion som

isolerede tilfælde. I en supplerende undersøgelse fandtes, lidt overraskende, at blodtransfusion med SAGM-blod lagret under tre uger øgede risikoen for recidiv efter operation for kolorektal cancer også efter statistisk korrektion for udvikling af infektiøse komplikationer og andre risikofaktorer.

Konklusionen er, at lagringstiden er betydende for den immunmodulerende effekt af blodtransfusion, og at dette kan være en årsag til de mange forskellige resultater, der er set i tidligere kliniske undersøgelser af blodtransfusionseffekten også efter leukocytfiltrering. Resultaterne tyder på at de mekanismer, som forårsager øget risiko for infektion og recidiv efter operation for kræft ved blodtransfusion, ikke er identiske.

Forf.s adresse: Lorcksvej 10, 2820 Gentofte.
E-mail: mynster@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted den 13. juni 2003, kl. 14.00, Auditorium 3-4, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre.
Opponent: Torben Barington og Allan Randrup Thomsen.

Cand.scient. (humanbiologi) Jakob Ek:

Genetiske og epidemiologiske studier af proteiner der er involveret i patogenesen til MODY, type 2-diabetes og fedme



Ph.d.-afhandlingen er baseret på fem publicerede arbejder og en sammenfattende redegørelse. Arbejdet blev udført på Steno Diabetes Center og Hagedorn Research Institute.

Tvillinge- og familiestudier har overbevisende vist en genetisk komponent i patogenesen til type 2-diabetes, men kun få gener er vist associeret til sygdommen. Formålet med denne afhandling var at bidrage til at identificere genetisk variation som kan relateres til insulinmangel, nedsat insulinfølsomhed, fedme eller type 2-diabetes. I afhandlingens første del undersøges gener, hvor mutationer er vist at være årsag til *maturity onset diabetes of the young* (MODY), en autosomal dominant form for diabetes ofte med tidlig debut, i grupper af danske og tjekkiske MODY-familier. Resultatet af denne screening viste, at et betragteligt antal MODY-mutationer i den centrale del af Europa er lokale, og at der eksisterer endnu ukendte gener der er betydningsfulde i den autosomaldominante nedarving af diabetes.

I afhandlingens anden del undersøges den for nyligt identificerede Pro12Ala-polymorfi i *peroxisome proliferator-activated receptor- γ* (PPAR γ)-genet for en relation til fedme, insulinresistens og/eller type 2-diabetes. Dette arbejde viser, at Pro12Ala-varianten har en effekt på forskellige mål for fedme samt på insulinfølsomhed og type 2-diabetes. Desuden, blev