

menlignende studier mellem MR-metoden og konventionelle teknikker for at afklare MR-metodens rolle i rutineundersøgelser af disse patienter. På trods af dette synes MR at have potentialet for bedre bestemmelse af volumenhastigheder, venstre ventrikels dimensioner og systoliske funktion, samt disse variables ændringer over tid, hvilket kan være et fremskridt i fastsættelsen af det optimale tidspunkt for udskiftningen af hjerteklappen hos disse patienter.

Det konkluderes således, at det synes muligt at opnå nøjagtige og reproducerbare oplysninger om sværhedsgraden af hjerteklapsygdom med MR-metoden, som nu er blevet tilgængelig på de fleste kommercielle MR-skannere. Dette kan medføre en bedre diagnostik og behandling af disse patienter.

Forf.s adresse: Kardiologisk Laboratorium B 2013, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø.
E-mail: lars.sondergaard@rh.dk
Forsvaret finder sted den 20. februar 2004, kl. 13.30, Medicinsk-historisk Museums Auditorium, Bredgade 62, København.
Bedømmere: Erik Morre Pedersen, Lars Køber og Stig Haunsø.

Læge Lene Holmvang:

Early electrocardiographic evaluation of patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes Implications for prognosis and treatment strategy

Doktordisputatsen indeholder en oversigt og syv publicerede arbejder. Disputatsen udgår fra Hjertemedicinsk Klinik B, H:S Rigshospitalet.

Diagnosen akut koronart syndrom (AKS) hviler på en kombination af symptomer, ekg-forandringer og måling af biokemiske iskæmimarkører. Patienter indlagt med AKS har stærkt varierende prognose, og det er derfor vigtigt med hurtig diagnosticering og risikostratificering for at kunne tilbyde den optimale behandling til den enkelte patient.

Formålet med denne afhandling er at karakterisere høj- og lavrisikopatienter med akut koronart syndrom på baggrund af non-invasive undersøgelser – især ekg-variable – udført tidligt efter ankomst til hospital.

Vore undersøgelser viser, at indlæggelses-ekg'et er velegnet til at identificere højrisikopatienter med non-ST-elevations akut koronart syndrom. ST-segment-depression er associeret med en dårlig prognose, uanset om dette diagnosticeres i et konventionelt 12-aflednings-ekg eller under kontinuerlig ekg-monitorering. Vi fandt desuden en sammenhæng mellem graden af ST-depression og dårlig prognose.

Desværre er ekg-analyse en disciplin præget af subjektive fortolkninger. Vi sammenlignede ekg-evalueringer udført i et ekg-core-laboratorium med ekg-fortolkninger udført af lokale investigatore i et stort multicenterstudie. Selv med hensyn til

relativt simple ekg-variable fandtes betydelige forskelle i tolkningen af ekg-forandringerne.

En del patienter med AKS præsenterer sig uden ST-segment-forandringer på indlæggelsestidspunktet. Vore undersøgelser viser, at disse patienter med fordel bør tilbydes måling af biokemiske iskæmimarkører (troponin T, troponin I, CK-MB-masse, myoglobin) eller 24-timers kontinuerlig ekg-monitorering med henblik på yderligere risikostratificering. Patienter uden ST-segment-depression, der yderligere har normalt niveau af biokemiske iskæmimarkører eller gennemgår 24-timers-ekg-monitoring uden iskæmiske episoder, har en særdeles god prognose, og længerevarende udredning under indlæggelse vil næppe være forbundet med nogen særlig gevinst for patienten. Gennemføres koronar angiografi på disse patienter, der vurderes som havende høj sandsynlighed for iskæmisk hjertesygdom, men samtidig bedømmes som værende i lavrisikogruppen i den akutte fase (på baggrund af ekg og biokemi), findes faktisk en relativt høj forekomst af udbredt koronarsygdom. På trods af dette har disse patienter alligevel en relativ god korttidsprognose og akut eller subakut intervention skønnes ikke indiceret. Omvendt viser vore resultater, at graden af ST-segment-depression i ekg'et identificerer patienter, der har størst gavn af en subakut invasiv strategi med angiografi inden for 5-7 dage og efterfølgende revaskularisering hvis indiceret.

Det må konkluderes, at elektrokardiografi, en snart 100-årig metode til evaluering af myokardiets elektriske impulsdannelse, fortsat har en vigtig plads ved evaluering af patienter med akutte brystmerter.

Eksemplarer af afhandlingen kan rekvireres gratis hos forfatteren.

Forf.s adresse: Rudersdalsvej 14, DK-2840 Holte.
E-mail: lene.holmvang@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted den 27. februar 2004, kl. 14.00 i H:S Rigshospitalets Auditorium 1.
Opponentter: Christian Torp-Pedersen og Gorm Boje Jensen.

Overlæge Niels A. Graudal:

The natural history and prognosis of rheumatoid arthritis

Association of radiographic outcome with process variables, joint motion and immune proteins

Doktordisputatsen udgår fra Reumatologisk Afdeling U og Radiologisk Afdeling R, Århus Universitetshospital samt fra Vævstypelaboratoriet-Klinisk Immunologisk afdeling og Institut for Inflammationsforskning, H:S Rigshospitalet. Disputatsen er baseret på en prospektiv kohorte af 685 patienter med RA inkluderet på afdeling U i perioden 1966-1978, typisk fulgt i 10-30 år. I alt 257 patienter er inkluderet i de seks tidligere publicerede arbejder.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

Formålet var at undersøge: 1) hvorledes langtidsforløbet af RA vurderet ved hjælp af årlige registreringer af kliniske og biokemiske variable samt røntgenbilleder af led, bedst karakteriseres individuelt og i grupper af patienter, 2) sammenhænge mellem disse variable, 3) den prognostiske værdi af relevante variable, herunder immunologiske proteiner, ved hjælp af nedfrosne sera og fuldblodprøver.

RA karakteriseres dels ved reversible variable (procesvariable), der afspejler den aktuelle inflammatoriske tilstand, typisk ledsvulst, ledømhed samt biokemiske fasereaktanter og dels ved irreversible udkomme variable, typisk radiologisk vurdering af leddestruktion. Disputatsen viser, at den radiologiske progression hos den enkelte patient er regelmæssig og kan beskrives matematisk. En simpel lineær funktion karakteriserede langtidsforløbet hos mere end 90% af patienterne lige så godt som de undersøgte mere komplicerede ikke lineære funktioner. Flere undersøgelser af RA har på basis af gennemsnitstal vist, at langtidsforløbet af procesvariable bedres, og at det radiologiske langtidsforløb forværres. Disputatsen viser, at dette tilsyneladende paradoks er et pseudoparadoks. En individuel vurdering af forløbene hos alle patienter viser, at procesvariabelforløbet kun bedres hos 20% af patienterne. På grundlag af det regelbundne radiologiske forløb udvikledes et system til at registrere radiologiske hændelser ved hjælp af Kaplan-Meier plots. Ved hjælp af dette system kunne det påvises, at det gennemsnitlige procesvariabelforløb er højsignifikant associeret med det radiologiske forløb. Desuden kunne associationer mellem proteiner, der formodes at være involveret i den reumatoide inflammation, og det radiologiske forløb, vurderes. De vigtigste fund var: 1) at genetisk bestemt medfødt mangel på mannan-bindende lectin var associeret med hurtig leddestruktion og 2) at tidlig tilstedeværelse af interleukin-1 α autoantistoffer hæmmede leddestruktionen.

Disputatsen bekræfter således nyere tids anbefalinger om intensiv behandling af tidlig RA for at begrænse inflammationsprocessen og den deraf følgende leddestruktion. De påviste associationer mellem immunproteiner og leddestruktion kan bidrage til kortlægningen af patogenetiske faktorer og disses kliniske betydning, for eksempel som mål for en behandling.

Forf.s adresse: H.P. Ørumsgade 35, DK-2100 København Ø.

E-mail: graudal@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted fredag den 5. marts 2004, kl. 14.00, Auditorium 424, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet.

Opponenten: Kim Hørslev-Petersen, Jørgen Petersen og Kristian Steengaard-Pedersen.

Cand.scient.

Rikke Katrine Jentoft Olsen:

Molecular genetic characterisation of multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency (MADD)



Ph.d.-afhandlingen er baseret på et studie udført på Molekylær Medicinsk Forskningsenhed, Skejby Sygehus, i samarbejde med Metabolisk Laboratorium, H:S Rigshospitalet, og Sheffield Children's Hospital, Storbritannien.

MADD er en arvelig stofskiftesygdom, der opstår som følge af mutationer i ETF/ETFDH-generne. ETF/ETFDH-generne er ansvarlige for dannelsen af to enzymer (ETF og ETFQO), der spiller en central rolle i cellens nedbrydning af fede syrer og forgrenede aminosyrer.

Med henblik på at undersøge den molekylærgenetiske baggrund for den store variation i det kliniske billede, som ses hos patienter, der lider af MADD, har vi undersøgt sammenhængen mellem ETF/ETFDH-mutationstyper og klinisk udtryk i patienter med MADD.

Vi har udredt strukturerne for ETF/ETFDH-generne og har opsat metoder til molekylærgenetisk karakterisering af patienter med MADD. I de 30 patienter, som vi har undersøgt, har vi identificeret 40 forskellige mutationer og vist, at der er en klar sammenhæng mellem mutationernes art og sygdomsudtrykket, således at patienter med alvorlige mutationer får alvorlig sygdom, mens patienter med mildere mutationer får et mildere sygdomsforløb. Hos patienter med mildere sygdom synes sygdomsudtrykket dog ikke alene at være bestemt af alvorligheden af mutationerne i ETF/ETFDH-generne, idet præliminære celledokumenter viser, at ikkegenetisk betingede faktorer som temperatur kan påvirke enzymaktiviteten og dermed sygdomsudtrykket.

Den opnåede viden har stor betydning for den generelle forståelse af sygdommens molekylærbiologi, men har ligeledes dannet basis for bedre diagnostik (f.eks. DNA-baseret fosterdiagnostik) og rådgivning af familier med MADD.

Forf.s adresse: Brendstrupgårdsvej 100, DK-8200 Århus N.

E-mail: rikke.olsen@mmf.au.dk

Forsvaret fandt sted den 4. februar, 2004.

Bedømmere: Anders Børglum, Allan Lund og Lis Hasholt.

Vejledere: Lic.scient. Niels Gregersen og cand.scient. Brage Storstein Andresen.