

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

## &gt; AKADEMISK AFHANDLING

*Læge Nina Hannover Bjarnason:***Differential effects of alternatives to hormone replacement therapy in postmenopausal healthy women**

Denne doktordisputats er udarbejdet i Center for Clinical & Basic Research i Ballerup. Formålet med afhandlingen har været at evaluere effekten af tibolon og raloxifen, som er østrogenlignende alternativer til hormonsubstitutionsterapi i forebyggelsen af postmenopausal knogletab samt m.h.t. indflydelse på risikomarkører for hjerte-kar-sygdom. Som sammenligningsgrundlag valgtes hormonsubstitutionsbehandling. I alt tre randomiserede, placebokontrollerede og dobbeltblindede forsøg af 2-3 års varighed i 970 raske postmenopausale kvinder viste:

1. Tibolonbehandling reducerer knogleomsætningen og øger knoglemineralindholdet. Effekten af de to undersøgte dosisniveauer, 1,25 og 2,5 mg, er sammenlignelig og svarer til effekten af behandling med 1-2 mg østrogen.
2. Raloxifenbehandling reducerer ligeledes knogleomsætningen og øger knoglemineralindholdet. Effekten af de tre undersøgte dosisniveauer, 30, 60 og 150 mg, er af sammenlignelig størrelsesorden, men synes svagere end effekten af tibolon og standardregimer af hormonsubstitutionsbehandling.
3. Tibolon reducerer HDL-kolesterol og triglycerid, men ændrer ikke LDL-kolesterol. Dette er i overensstemmelse med en overvejende gestagen indflydelse. Tibolon har derimod en østrogenlignende effekt på markører for hæmostase, idet ændring til fordel for fibrinolyse induceres.
4. Raloxifen reducerer LDL-kolesterol men ændrer ikke HDL-kolesterol eller triglycerid. Dette svarer til en partiel østrogen virkning.

Endvidere viste i alt fire eksperimenter i 284 hunkaniner i den ooforektoimerede kolesterolfodrede model i varighed af tre uger til et år, at raloxifen reducerer graden af aterosklerosedannelse i aorta ligeledes med en partiel østrogen virkning.

Vurdering af sikkerhedsprofilen viste, at tibolon medfører en svag stimulation af endometriet, således oplever ca. 20% af kvinderne pletblødning. Raloxifen fører derimod ikke til menstruationslignende blødning og reducerer desuden forekomsten af brystcancer med 76% med en effekt, der udelukkende ses hos østrogenreceptorpositive cancere.

Det konkluderes, at selv om tibolon og raloxifen udvider behandlingsmulighederne hos postmenopausale kvinder, repræsenterer disse lægemidler ikke det ideelle alternativ til hormonbehandling. Tibolon kan medføre i det mindste nogle af de sikkerhedsmæssige problemer forbundet med hormonbehandling, og raloxifen synes mindre effektiv i forebyggelse

af osteoporose og afhjælper ikke klimakterielle gener, men kan forværre symptomerne. Imidlertid kan indsigten i de differentierede aspekter af disse lægemidler være med til at øge forståelsen for behandlingseffekter i østrogenfølsomme væv og til at målrette udviklingen af nye lægemidler til postmenopausale kvinder.

Forf.s adresse: Klinisk Farmakologisk Afd. Q7642, H:S Rigshospitalet, Tagensvej 20, DK-2200 N.

E-mail: nina.bjarnason@rh.dk

Forsvaret finder sted den 15. april 2005 kl 14.00 i Hannover Auditoriet, Panum Institutet, Blegdamsvej 3B, København.

Opponent: *Lisbeth Nilas* og *Jannik Hilsted*.

Afhandlingen kan rekvireres ved henvendelse til forfatteren.

*Hatice Tankisi:***The electrophysiological examination of polyneuropathy in Europe and the influence of medical audit**

Ph.d.-studiet er udført på Klinisk Neurofysiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, og har dels haft til formål at belyse forskelle i den elektrofysiologiske undersøgelse, diagnosticering og klassifikation af polyneuropati (PNP) på europæiske elektrodiagnostiske laboratorier, samt dels at evaluere muligheden for forbedring af elektrodiagnostik gennem internationalt samarbejde involverende medicinsk audit med peer review.

Dataanalyserne er fortrinsvis udført på baggrund af materialet i en europæisk multicenterdatabase, der blev dannet i 1992 og er under stadig udbygning gennem et samarbejde mellem syv erfarne neurofysiologer fra seks europæiske lande. Disse evaluerer, via telemedicin og halvårige workshopper, prospektivt indsamlede undersøgelser fra de deltagende afdelinger, primært mhp. på opnåelse af konsensus omkring diagnose samt vurdering af undersøgelsens kvalitet.

Projektet har påvist betydelig variation i deltagernes klassifikation af PNP som aksonal og blandet, hvorimod der har været større enighed om demyeliniserende PNP. Endvidere er der vist en stigende ensartethed blandt deltagerne i løbet af projektet mht. undersøgelsesstrategi ved PNP samt tolkning og klassifikation af undersøgelsen, hvilket er tilskrevet effekten af den løbende audit. Den i projektet påviste variation skyldes formentligt utilstrækkelige internationale standarder og retningslinjer, hvorfor den europæiske gruppes forslag til kriterier for tolkning af nerveledningsundersøgelser og klassifikation af PNP indgår i projektet.

Fremtidsperspektivet er at hæve den internationale standard for elektrodiagnostik af patienter med neuromuskulære lidelser, herunder PNP.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

Forf.s adresse: Klinisk Neurofysiologisk Afdeling, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, DK-8000, Århus C. E-mail: htank@as.aaa.dk  
 Forsvaret finder sted den 31. marts 2005, kl. 14.00, M-auditorium, bygning 3, 2. sal, Århus Sygehus, Århus.  
 Bedømmere: *Christian Krarup, Søren Sindrup og Johannes Jakobsen.*  
 Vejledere: *Anders Fuglsang-Frederiksen og Birger Johnsen.*

*Læge Thomas Decker Christensen:*

### Self-management of oral anticoagulant therapy

Ph.d.-afhandlingen er udarbejdet under min ansættelse ved Hjerte-lunge-kirurgisk Afdeling T og Klinisk Institut, Skejby Sygehus, Århus Universitetshospital.

Afhandlingen består af fire publicerede originalartikler og en publiceret *review*-artikel.

Peroral antikoagulationsbehandling (AK-behandling) anvendes til at minimere risikoen for tromboembolier hos udvalgte patienter, men da behandlingen øger risikoen for blødninger, indebærer behandlingen en balance mellem disse to komplikationer. Måden at styre AK-behandlingen på er en nøgelfaktor for at optimere kvaliteten af behandlingen. Selvstyret AK-behandling (*patient self-management* (PSM)) synes at være en lovende mulighed til at øge behandlingskvaliteten.

Børn i AK-behandling udgør en særlig udfordring, da deres INR-værdier fluktuerer meget, og der er praktiske problemer ved blodprøvetagning: problemer/smerter ved venepunktur, forstyrrelse af skolegang m.v. Det synes derfor relevant at afprøve PSM hos børn. I et kohortestudie og et case-serie-studie indgik voksne patienter med indopereret mekanisk hjerte-klap, som gennemførte PSM. Det blev konkluderet, at PSM er gennemførlig, og at det giver en tilfredsstillende behandlingskvalitet hos denne patientgruppe.

I to case-serie-studier indgik børn med medfødte hjertesygdomme, som gennemførte PSM. Det blev konkluderet, at PSM giver en god behandlingskvalitet, og det er en sikker og gennemførlig behandling hos udvalgte børn.

I *review*-artiklen blev evidensen for PSM og forskellige aspekter af behandlingskonceptet kritisk gennemgået. Det blev konkluderet, at PSM hos udvalgte patienter giver en tilfredsstillende behandlingskvalitet, men at der fortsat mangler veldesignede randomiserede kontrollerede studier.

Forf.s adresse: Hjerte-lunge-kirurgisk Afdeling T, Skejby Sygehus, Brendstrupgårdsvej 100, DK-8200 Århus.  
 E-mail: tdc@ki.au.dk  
 Forsvaret finder sted den 1. april 2005, kl. 14.00, Auditorium A, Skejby Sygehus.  
 Bedømmere: *Jens Flensted Lassen, Lars Hvilsted Rasmussen og Torben Bjerregaard Larsen.*  
 Vejledere: *J. Michael Hasenkam og Vibeke E. Hjortdal.*

*Cand.scient. Søren Vang:*

### Familiære kardiomyopier – molekylære studier af aktinmutationer der forårsager familiær hypertrofisk kardiomyopati og familiær dilateret kardiomyopati



Ph.d.-afhandlingen udgår fra Molekylærmedicinsk Forskningsenhed på Skejby Sygehus, og har til formål at undersøge de molekylære mekanismer bag hypertrofisk og dilateret kardiomyopati, som er de mest almindelige, nedarvede hjertesygdomme. I hjerteaktin, et af de kendte sygdomsgener, er der identificeret otte forskellige mutationer i patienter, der alle giver anledning til en aminosyresubstitution. Generelt giver missense-mutationer ofte anledning til forkert foldede proteiner, hvilket kan have alvorlige konsekvenser for cellen. Listen over humane sygdomme, der involverer fejlagtigt foldede proteiner, er hastigt voksende.

Hidtil har studier af kardiomyopati været fokuseret på den defekte sarkomerenhed i myokardiet forårsaget af inkorporerede mutante sarkomerproteiner, og hypoteser for en molekylær patologi er derfor bygget herpå. For at teste hypotesen at proteinfoldningsvejen spiller en rolle for udviklingen af kardiomyopierne, blev proteinsyntesen af de mutante aktinmolekyler og den efterfølgende færdigfoldning undersøgt.

Ved hjælp af in vitro-translationsforsøg blev det påvist, at visse af aktinvarianterne har nedsat evne til at binde til chaperonin TRiC. Disse proteiner har ydermere en nedsat evne til at folde korrekt. De misfoldede aktinvarianter blev mærket med ubiquitin, men ikke som ventet nedbrudt af proteasomet. I stedet ophobedes de i uopløselige aggregater og kunne ses i cellelinjer, der udtrykte aktinvarianterne som aggregater i cytosolen i stedet for at blive inkorporeret i aktin fibre.

Studiet argumenterer for hypotesen, at sygdommen kan forårsages af nedsat foldning af aktin med efterfølgende op-hobning af cytotoksiske aggregater i cellen.

Forf.s adresse: Auditorium B, Skejby Sygehus, Brendstrupgårdsvej 100, DK-8200 Århus N.

Forsvaret fandt sted den 7. marts 2005.

Vejledere: Lic.scient., cand.scient., ph.d. *Peter Bross og Niels Gregersen.*

Bedømmere: *Poul Henning Jensen, cand.scient., ph.d. Karsten Kristiansen og Michael Christiansen.*