

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Læge Nils Jakob Knudsen:***Risk factors for benign thyroid disease**

Disputatsen består af 13 tidligere publicerede artikler og en sammenfattende redegørelse. Undersøgelserne er udført på Klinik I, H:S Bispebjerg Hospital og Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed på Amtssygehuset i Glostrup i samarbejde med Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aalborg Sygehus og Danmarks Fødevare- og Veterinær Forskning. Disse fire institutioner har tilsammen dannet »Den Danske Jod og Stofskifteundersøgelse« (DanThyr).

Formålet med undersøgelserne var i første omgang at gøre status over forekomsten af benigne thyroideasygdomme i Danmark forud for et planlagt jodberigelsesprogram og identificere evt. risikofaktorer ud over jodmangel. Før jodtilsætning til salt analyserede vi data fra befolkningsundersøgelserne i Glostrup og indkaldte yderligere en kohorte på 4.649 personer fra normalbefolkningen i hhv. København og Aalborg for at beskrive forekomsten af stofskiftesygdomme og struma i de to regioner med forskelligt jodindtag. Vi udviklede og evaluerede endvidere metoder til brug i thyroideaepidemiologiske undersøgelser.

Vi fandt en 50% højere forekomst af både erkendt og uerkendt struma i Aalborg end i København og en lidt lavere jodudskillelse i Aalborg. Strumaforekomsten steg specielt i alderen 30-40 år, men med en fortsat stigning også derefter. I de fleste tilfælde af forstørret skjoldbruskkirtel var dette ledsaget af multinodøs kirtelstruktur ved ultralydsundersøgelse. Sammenlignet med andre lande med tilstrækkeligt jodindtag fandt vi en høj forekomst af højt stofskifte og en lav forekomst af lavt stofskifte.

Rygning var en væsentlig risikofaktor for struma med tre gange forøget risiko blandt rygere. Endvidere fandtes effektmodifikation mellem rygning og jodmangel, således at rygning var associeret med en større stigning i størrelsen på skjoldbruskkirtlen i Aalborg end i København, altså ved samtidig eksposition for mere udtalt jodmangel. Moderat til højt alkoholindtag var forbundet med lavere forekomst af struma og knuder i skjoldbruskkirtlen. Dette gjaldt uafhængigt af type af alkohol.

Vi fandt en forekomst af struma på en fjerdedel blandt pillebrugere sammenlignet med ikkebrugere efter justering for mulig effektforveksling. Tidligere graviditeter var forbundet med en øget strumaforekomst. Også her fandtes dog effektmodifikation, således at risikoen primært var øget ved samtidig jodmangel eller rygning.

Yderligere fandtes en association mellem struma og uddannelsesniveau med en lavere forekomst blandt højt uddannede. Dette kunne dog til dels forklares med sociale forskelle i jodindtagelse og rygning.

Jodmangel var altså en væsentlig risikofaktor for benigne thyroideasygdomme i Danmark forud for jodberigelse, men også andre, livsstilsrelaterede faktorer havde væsentlig indflydelse og kan inddrages i forebyggelse af thyroideasygdomme.

Forf.s adresse: Medicinsk Klinik I, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV.

E-mail: nk01@bbh.hosp.dk

Forsvaret finder sted den 30. september 2005, kl.14.00, Auditorium C, Amtssygehuset i Glostrup, Glostrup.

Opponent: Kaare Christensen og Ulla Feldt-Rasmussen.

*Læge Susette Krohn Therkelsen:***Atrial and ventricular volume and function in atrial fibrillation – a magnetic resonance imaging study**

Ph.d.-studiet udgår fra Kardiologisk Afdeling og Danish Research Centre for Magnetic Resonance på H:S Hvidovre Hospital og består af tre originalarbejder samt en oversigt.

Formålene var:

- At evaluere MR-scanning som metode samt beskrive atriernes og ventriklernes volumina og *ejection fraction* (EF) hos raske og hos patienter med atrieflimren (AF) før og efter DC-konvertering
- At bestemme plasma atrial (ANP) og B type-(BNP) natriuretisk peptid og beskrive sammenhængen til atriernes og ventriklernes volumina og EF
- At evaluere hvorvidt nogle af de målte parametre kan forudsige risikoen for recidiv af AF efter DC-konvertering

MR-scanning er en præcis metode med god reproducerbarhed også ved AF.

Efter DC-konvertering af patienter med persisterende AF er der et statistisk signifikant fald i alle volumina, ANP og BNP og stigning i EF. Kun højre atriums volumina normaliseres efter seks mdr. med sinusrytme.

ANP og BNP korrelerer ligefrem proportionalt med både højre og venstre atriums volumina ved AF. Δ venstre atriums volumina korrelerer ligefrem proportionalt med Δ ANP og Δ BNP.

Kun varighed af AF og tilstedeværelsen af hypertension kunne forudsige risikoen for recidiv af AF efter DC-konvertering.

Forbedringen af atriernes og ventriklernes volumina og funktion efter DC-konvertering taler for at forsøge at fastholde sinusrytme hos patienter med persisterende AF. Den vedholdende forhøjelse af volumina, ANP og BNP og de lavere EF efter seks mdr. med sinusrytme tyder på, at forandringerne er længerevarende eller måske permanente. Atriernes volumina er vigtige determinanter for ANP og BNP ved AF.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

Det støtter hypotesen, at BNP primært produceres i atrieerne ved AF, og at mekanismen for det høje BNP-niveau ved AF derfor er forskellig fra mekanismen ved hjertesvigt.

Forf.s adresse: Prins Buris Vej 29, DK-4000 Roskilde.

E-mail: susette@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 2. september 2005, kl. 14.00, Auditorium 1, Undervisningsbygningen, H:S Hvidovre Hospital, Kettegaard Alle 30, Hvidovre.

Bedømmere: Niels-Henrik Holstein-Rathlou, Lars Køber og Peter Steen Hansen.

Vejledere: Bjørn A. Grønning, Jesper Hastrup Svendsen og Gorm B. Jensen.

Læge Julie Pildal:

Protection against bias in randomised clinical trials and meta-analyses

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Det Nordiske Cochrane Center, H:S Rigshospitalet. Den omhandler beskyttelse mod bias i randomiserede kliniske studier, og hvordan dette håndteres i oversigtsartikler. Der fokuseres på maskering af patientallokeringen, idet manglende beskrivelse af denne forholdsregel i publikationer af randomiserede studier er associeret med en overdrivelse af den eksperimentelle behandling med ca. 20% (målt som ratio af odds-ratioer).

I en systematisk oversigtsartikel over 21 randomiserede studier af supplerende behandling af sepsis med polyklonale immunoglobuliner var den relative risiko for død 0.77 (95% CI, 0.68-0.88), hvis alle studierne indgik. Derimod viste studierne med et højt niveau af beskyttelse mod bias ingen reduktion af den relative risiko for død: 1.02 (0.84-1.24).

I et kohortestudie sammenlignede vi 102 par af samhörrende protokoller og publikationer af randomiserede studier. Vi fandt, at de fleste publikationer med uklar maskering af allokering også havde uklar maskering i følge protokollen.

I det sidste studie fandt vi, at to tredjedele af konklusioner fra 70 meta-analyser af 499 randomiserede studier ikke længere var understøttet af statistisk signifikante resultater, hvis man kun inddrog studier med tilstrækkelig maskering af allokering.

Vi fandt ikke belæg for at anvende polyklonale immunoglobuliner til behandling af sepsis. Desuden påviste vi et behov for: 1) At politikere giver lægemiddelstyrelser og etiske komiteer incitament til kun at godkende protokoller, der beskriver tilstrækkelige metoder til maskering af allokering; 2) At forfattere til publikationer af randomiserede studier eksplicit beskriver bias forebyggende tiltag i langt højere grad.

Forf.s adresse: Åboulevarden 16, 5. th., DK-2200 København N.

E-mail: jpl@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 6. september 2005, kl. 14.00, Medicinsk Museions Auditorium, Bredgade 62, København.

Bedømmere: Marjukka Mäkelä, John Ioannidis, og Peter Jüni.

Vejledere: Peter Göttsche og Jørgen Hilden.

Læge Per Kallestrup:

Schistosomiasis and HIV in rural Zimbabwe



Ph.d.-afhandlingen udgår fra Epidemifdelingen, H:S Rigshospitalet og omfatter en oversigt og tre originalartikler.

Schistosomiasis er højprævalent i Afrika syd for Sahara, der samtidig er hårdest ramt af hiv/aids-pandemien. Denne afhandling fokuserer på mulige interaktioner mellem schistosomiasis og hiv og formålet var: 1) at sammenligne schistosomiasis' intensitet mellem hiv-negative og hiv-positive og beskrive sammenhængen mellem intensitet og immundefekt, 2) at undersøge, om behandling af schistosomiasis er effektiv blandt hiv-inficerede, 3) at undersøge, om behandling af schistosomiasis påvirker hiv-progression.

Studiet udførtes i Mupfure, Mashonaland Central, Zimbabwe. I et tværsnitsstudie med 1.545 deltagere havde 43.4% schistosomiasis og 26.3% var hiv-positive. 379 deltagere fulgtes i en prospektiv kohorte med randomiseret behandlingsintervention og indsamling af kvantitative data for intensitet og immundefekt.

Der fandtes ingen forskel i ægudskillelse mellem hiv-positive og hiv-negative med *S. haematobium*, *S. mansoni* eller begge. Hiv-relateret immundefekt påvirkede ikke ægudskillelsen. Praziquantel behandling resulterede i tilfredsstillende reduktion af ægtal blandt begge hiv-grupper, men hiv-positive havde nedsat reduktion af CAA - et schistosom-associeret antigen. Schistosomiasis var associeret med øget hiv RNA hos co-inficerede, og effektiv behandling af schistosomiasis bremsede denne øgede hiv-replikation. Behandling af schistosomiasis øgede CD4-tal uafhængigt af hiv-status.

Sammenfattende indikerer vore fund, at behandling af schistosomiasis kan moderere en ellers accelereret hiv-progression hos den co-inficerede person. I bestræbelser på at implementere antiretrovirale behandlingsprogrammer i Afrika og andre steder, hvor schistosomiasis er endemisk, bør samtidig schistosomiasiskontrol overvejes.

Forf.s. adresse: Hanstedvej 12, DK-8250 Egå.

E-mail: kallestrup@dadlnet.dk

Forsvaret fandt sted den 26 august 2005.

Bedømmere: Thor Theander, Åse Bengaard Andersen og Birgitte Jyding Vennevald.

Vejledere: Henrik Ullum, Anthony Butterworth og Bente Klarlund Pedersen.

Afhandlingen kan fås ved henvendelse til forfatteren på e-mail:

kallestrup@dadlnet.dk