

## &gt; AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Læge Jørgen Jeppesen:***Triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, and risk of ischemic heart disease: a view from the Copenhagen Male Study**

Doktordisputatsen består af en sammenfattende redegørelse af seks tidsskriftartikler. Arbejderne, der danner grundlag for disputatsen, er udført ved endokrinologisk afdeling på Stanford University School of Medicine og ved the Copenhagen Male Study (CMS), H:S Bispebjerg Hospital, Epidemiologisk Forskningsenhed.

Formålet med denne afhandling er at resumere resultater af forskning med fokus rettet på betydningen af triglycerid, HDL-kolesterol og det metaboliske syndrom som risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom (IHS).

Forskningen udført på Stanford involverede kliniske metaboliske studier. Studierne viste, at personer med en høj total kolesterol/HDL-kolesterol-ratio, en stærk prædikator for udvikling af IHS, som gruppe betragtet havde alle de karakteristiske træk ved det metaboliske syndrom: højt triglycerid, lav HDL-kolesterol, højt insulin, højt glukose, og højt blodtryk. Forskningen udført på Stanford fungerede som basis for forskningen udført ved CMS.

Forskningen udført ved CMS involverede kardiovaskulær epidemiologi. CMS blev startet i 1970 som et prospektivt kardiovaskulært studie. I 1985-1986 blev kohorten genundersøgt. De data, der diskuteres her, stammer fra de værdier, der blev registreret ved genundersøgelsen, samt indhentede oplysninger fra registre omkring sygdom og død efter en opfølgningsperiode på otte år. Kohorten bestod af 2.906 mænd i alderen 53-74 år uden klinisk kardiovaskulær sygdom i 1985-1986. I CMS er der ikke målinger af insulin eller glukose. Derfor benyttes tilstedeværelsen af en høj triglycerid-lav HDL-kolesterol-koncentration som markør for det metaboliske syndrom, ligesom tilstedeværelsen af en lav triglycerid-høj HDL-kolesterol-koncentration blev benyttet som markør for fravær af det metaboliske syndrom. De vigtigste fund i CMS med relation til triglycerid, HDL-kolesterol og risiko for IHS var: hypertriglyceridæmi var en stærk risikofaktor for IHS uafhængig af andre vigtige risikofaktorer; et højt niveau af HDL-kolesterol beskyttede ikke mod IHS, hvis triglycerid samtidig var højt; en høj triglycerid-lav HDL-kolesterol-koncentration, den karakteristiske dyslipidæmi i det metaboliske syndrom, var en meget stærk risikofaktor for IHS - mindst lige så stærk som en høj LDL-kolesterol-koncentration, hvorimod en lav triglycerid-høj HDL-kolesterol-koncentration, en markør for fravær af det metaboliske syndrom, var associeret med en lav risiko for IHS.

Resultaterne fra CMS peger på, at triglycerid og HDL-kolesterol spiller en vigtig rolle for udvikling af IHS, ligesom resul-

taterne indikerer, at det metaboliske syndrom også spiller en vigtig rolle.

Forf.s adresse: Hostrups Have 34, st.tv., DK-1954 Frederiksberg C.

E-mail: jj@heart.dk

Forsvaret finder sted den 28. maj 2004, kl. 14.00, Auditorium A, Amtssygehuset i Glostrup, Ndr. Ringvej, Glostrup.

Opponent: Ole Færgeman, Børge G. Nordestgaard og Gorm B. Jensen.

*Læge Jens Hannibal:***Neurotransmitters of the retino-hypothalamic tract**

Doktorafhandlingen, publiceret i et særnummer af Cell & Tissue Research 2002, omhandlende circadiansystemet, er baseret på otte tidligere publicerede arbejder udført fra 1996 til 2002 under min ansættelse på Klinisk Biokemisk Afdeling, H:S Bispebjerg Hospital.

Hjernens biologiske ur har sjældent en periodelængde på 24 timer og må derfor, i lighed med et almindeligt ur der enten går for langsomt eller for hurtigt, dagligt justeres. Uret, som er lokaliseret i den suprakiasmatiske kerne (SCN), genererer fysiologiske og adfærdsmæssige døgnrytmer (søvn/vågenrytme, temperatur, hormonsekretion osv.). Dagslyset »stiller« uret via en specifik nerveforbindelse fra øjet til SCN, den retino-hypotalamiske bane (RHT) (*retino-hypothalamic tract*, RHT). Afhandlingen giver anatomiske og fysiologiske beviser for, at neuropeptidet *pituitary adenylate cyclase activation polypeptide* (PACAP) samt glutamat er de primære neurotransmittere i RHT. Med en kombination af immunohistokemi på både lys- og elektronmikroskopisk niveau og tracingeksperimenter vises det, at de to neurotransmittere er kolokaliseret i en subpopulation af retinale ganglionceller. Disse ganglionceller projicerer til den retino-recipient zone af den ventrale SCN. Det vises, at de PACAP/glutamatholdige retinale ganglionceller, som udgør RHT, i deres cellemembran indeholder et nyligt identificeret fotoreceptorprotein, melanopsin. Denne observation kan muligvis forklare, at de PACAP/glutamat/melanopsinholdige ganglionceller i sig selv er lysfølsomme uafhængigt af de klassiske fotoreceptorer, som findes i den ydre del af nethinden. De PACAP/glutamat/melanopsinholdige celler udgør et nyt selvstændigt lysfølsomt system i øjet. Tidligere in vivo- og in vitro-studier har vist, at glutamat er den primære neurotransmitter i RHT. Med in vivo- og in vitro-studier vises det, at PACAP fungerer som kotransmitter med glutamat i RHT. PACAP har en koncentrationsafhængig effekt på hjernens ur, idet nanomolære koncentrationer af PACAP faseskifter den endogene rytme som lys og glutamat, mens PACAP i mikromolære koncentrationer modulerer glutamatinduceret faseskift. Mulige mål for PACAP og glutamat-signaler er de nyligt identificerede »klokkegener« period1 (Per1) og period2 (Per2), som induceres i SCN om natten af