

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Læge Susanne Kjærgaard:

Congenital disorders of glycosylation type Ia and Ib: Genetic, biochemical and clinical studies

Disputatsen er baseret på otte tidligere publikationer og omhandler genetiske, biokemiske og kliniske studier af danske patienter med Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) udført på Klinisk Genetisk Afdeling, H:S Rigshospitalet. CDG er en gruppe nyligt karakteriserede sjældne multisystemsygdomme, som er forårsaget af indtil nu 15 forskellige defekter i glykosyleringsprocessen. Studierne omfatter patienter med CDG type Ia, som er forårsaget af mangel på phosphomannomutase (PMM) og CDG type Ib, som er forårsaget af mangel på phosphomannoisomerase. Begge enzymer har betydning for den intracellulære forsyning af mannosederivater, som er nødvendige for glykosyleringen af proteiner. Mangel på et af enzymerne medfører hypoglykosylering. Mutationsundersøgelse af det ansvarlige gen ved CDG type Ia viste, at 83% af patienterne var compound heterozygote for de samme to mutationer, og overraskende var ingen homozygote. In vitro ekspressionsstudier af mutationernes betydning for PMM aktiviteten i *E. coli* viste, at der var to mutationstyper: Den ene type resulterede i stort set ingen PMM aktivitet, den anden type resulterede i nedsat PMM aktivitet og/eller ændrede egenskaber som substrataffinitet og temperaturfølsomhed. Alle CDG type Ia patienter havde mindst en mutation med PMM restaktivitet, når den blev udtrykt i *E. coli*. Studierne underbygger hypotesen om, at homozygoti for nul mutationer er uforeneligt med liv.

Klinisk gennemgang af CDG type Ia patienter med samme molekylære defekt viste, at sygdommen havde neonatal debut og ensartede manifestationer i form af svære spiseproblemer, svær væksthæmning, hypotoni, specifikke dysmorfiske træk og psykomotorisk retardering tydelig før 6-mdr.-alderen. Funktionsniveauet på længere sigt var derimod varierende.

Tidligere studier af fibroblaster med PMM mangel har vist, at tilsætning af mannose til vækstmediet kunne normalisere glykosyleringen af proteiner. På denne baggrund iværksatte vi undersøgelse af mannoses absorption og clearance ved peroral indtagelse, og derefter forsøg med korttidsbehandling af CDG type Ia patienter. Undersøgelsen viste ikke forbedring af glykosyleringen af cirkulerende proteiner. Det eneste behandlingstilbud er fortsat symptomatisk behandling.

Manifestationerne ved CDG type Ib er variable og omfatter proteintabende enteropati, venøse tromboser, leverfibrose, koagulationsdysfunktion og hypoglykæmi, men adskiller sig fra de andre CDG typer ved, at der er normal psykomotorisk udvikling. Forsøg med mannosetilskud medførte markant forbedring af glykosyleringen af cirkulerende pro-

teiner. Mannosebehandling er nu veletableret til patienter med CDG type Ib.

Årsagerne til den kliniske variation blandt både CDG type Ia og CDG type Ib patienter med samme molekylære defekt er ikke kendt. Fremtidige dyremodeller kan muligvis belyse dette, samt hvorledes abnorm glykosylering fører til de mange forskellige manifestationer.

Forf.s adresse: John F. Kennedy Institutet, Gl. landevej 7, DK-2600 Glostrup.
E-mail: skj@kennedy.dk

Forsvaret finder sted den 20. august 2004, kl. 14.00 i Auditorium A, Teilmbygningen, H:S Rigshospitalet.

Opponent: Professor, ph.d. Niels A. Jensen og docent, dr.odont. Henrik Clausen.

Læge Carsten Reidies Bjarkam:

A porcine model of subthalamic high-frequency deep brain stimulation in Parkinsons disease

Ph.d.-afhandlingen er udfærdiget ved Neurobiologisk Afdeling, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet, i perioden 2000 til 2002.

Formålet var at etablere en porcin model for subtalammisk hjernestimulationsbehandling (DBS), der har vist sig som en lovende behandling af Parkinsons sygdom, ved at give en anatomisk beskrivelse af minigrisens subtalammiske kerne (STN) og undersøge, hvorvidt DBS-elektroder beregnet til humanbrug kunne implanteres heri.

Anatomiske studier viste, at minigrisen har en velafgrænset STN sammenlignelig med den, der er påvist hos primater.

Et stereotaksisk apparat og teknik blev udviklet mhp. STN-implantation af DBS-elektroder hos parkinsonistiske og normale minigrise. Postmortel analyse afslørede imidlertid, at præcisionen af elektrodeplaceringen havde været utilstrækkelig. En *localizer box*, som kunne omdannes til et stereotaksisk apparat uden samtidig ændring af dyrets hovedposition, blev derfor udviklet. Efterfølgende stereotaksi, med den udviklede *localizer box* og STN-estimering baseret på denne afhandlings anatomiske data, muliggjorde 70% korrekt STN-målsøgning.

Afhandlingen har således tilvejebragt anatomisk viden og bidraget til udviklingen af en stereotaksisk metode, som muliggør subtalammisk elektrodeimplantation hos minigrisen. Yderligere kendskab til minigrisens STN-elektrofysiologi, udvikling af en *localizer box* med interne stereotaksimarkører samt forbedret fastgørelse af det indsatte apparatur er dog påkrævet, før dyremodellen er endeligt etableret.

Forf.s adresse: Permelillevej 12, DK-8240 Risskov.

E-mail: cb@ana.au.dk

Forsvaret finder sted den 13. august 2004, kl. 14.00, Lille Anatomisk Auditorium, Bygning 233, Aarhus Universitet.

Bedømmere: Gitte Moos Knudsen, Jannick Brennum og Jens Astrup.

Vejledere: Finn A. Geneser, Karen Østergaard, Niels Aa. Sunde og Jens-Christian H. Sørensen.