

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Læge Jens Mogensen:

Hypertrophic, restrictive, and dilated cardiomyopathy: Clinical and genetic investigations of hereditary sarcomeric protein diseases

Disputatsen er baseret på syv originalarbejder. Arbejdet blev udført på Hjertemedicinsk Afdeling B og Molekylær Medicinsk Forskningsenhed, Skejby Sygehus, Aarhus Universitets Sygehus, samt på Department of Cardiology, St. George's Hospital Medical School, London.

Kardiomyopati er en gruppe hjertesygdomme karakteriseret ved patologiske forandringer i myokardiets struktur og funktion. Tilstandene er hyppige og væsentlige årsager til såvel hjertetransplantation som pludselig død. Sygdommene er ofte arvelige med meget variable kliniske manifestationer og forløb. Disputatsen omhandler kliniske og genetiske undersøgelser af patienter med hypertrofisk kardiomyopati (HCM), restriktiv kardiomyopati (RCM), og dilateret kardiomyopati (DCM). Det overordnede formål var at belyse værdien af genetisk diagnostik i udredningen og behandlingen af patienter med kardiomyopati.

Vore undersøgelser af HCM-familier resulterede bl.a. i, at genet for hjertemuskel-actin (*ACTC*) blev identificeret som et nyt sygdoms-gen. Fundet var bemærkelsesværdigt, fordi mutationer i det samme gen tidligere var beskrevet hos patienter med DCM, hvorved *ACTC* blev det første kendte sygdoms-gen, som gav anledning til to forskellige kardiomyopati. Vore undersøgelser af genet for troponin I (*TNNI3*) i 748 HCM-familier identificerede 100 mutationsbærere i 23 familier. Sygdoms-penetransen var 48%. Det kliniske sygdomsbillede associeret med såvel *ACTC* som *TNNI3*-mutationer var overordentligt heterogent og individuelle sygdomsforløb uforudsigelige. Vi fandt tillige, at *TNNI3*-mutationer kunne forårsage RCM. Konklusivt tydede undersøgelserne på, at sygdomsudvikling blandt raske mutationsbærere kunne følges ved monitorering af EKG og symptomer på hjertesygdom.

Hyppigheden af mutationer i *TNNI3*, Troponin C (*TNNC1*), og Troponin T (*TNNT2*), blev undersøgt blandt 235 DCM-patienter. Vi identificerede det første recessive DCM-gen, (*TNNI3*), i en enkelt DCM-familie og påviste tillige *TNNC1* som et nyt sygdoms-gen i en anden større DCM-familie. Prævalensen af *TNNI3/TNNC1/TNNT2* blandt patienter med formodet arvelig DCM var 6% og det associerede sygdomsudtryk alvorligt med præmatur hjertedød hos 71%, (16/22), af mutationsbærerne og komplet penetrans.

De kliniske tegn på kardiomyopati kan være beskedne selv hos personer, som senere udvikler alvorlig sygdom. Ge-

netisk diagnostik kan definitivt afgøre, om man er i risiko for at udvikle sygdommene. Herved lettes udredningen, behandlingen og rådgivningen af sygdomsramte familier betydeligt. Samtidig vil antallet af sygdomskomplikationer og pludselige dødsfald sandsynligvis kunne reduceres.

Mutationsdiagnostik af HCM- og RCM-patienter er i dag klinisk anvendelig, mens yderligere undersøgelser må afklare det kliniske potentiale blandt DCM-familier.

Forf.s adresse: Svalevej 23, DK-8210 Aarhus V.

E-mail: jens.mogensen@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 16. september 2005, kl. 14.00, Auditorium 424, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet, Århus.

Opponent: Christian Hassager og Trond Paul Leren, Norge.

Læge Steen Buus Kristiansen:

Cardioprotection against ischemia-reperfusion injury by L-glutamate and K_{ATP} channel openers

Arbejdet udgår fra Kardiologisk Afdeling og Klinisk Institut, Skejby Sygehus og består af en oversigt og tre artikler, to publicerede i internationale tidsskrifter.

Myokardiet har en endogen beskyttelse mod iskæmi-reperfusionsskade (IR). De underliggende mekanismer er ukendte. Gennem år har det ud fra både kliniske og dyreeksperimentelle studier været kendt, at aminosyren L-glutamat har en kardioprotektiv effekt. Myokardiets omsætning af glutamat er ufuldstændig forstået. Åbning af ATP-følsomme kaliumkanaler (K_{ATP}) og faste er vist at have kardioprotektiv effekt. Ph.d.-afhandlingens formål var at belyse betydende mekanismer bag den gavnlige effekt af glutamat og åbning af K_{ATP}-kanaler på IR i isolerede perfunderede rottehjerter.

Tilførsel af glutamat under reperfusion efter no-flow-iskæmi reducerede infarktstørrelsen med 60%, forbedrede funktionen af venstre ventrikel (LV) og øgede myokardiets resyntese af glykogen. Disse effekter kunne ophæves af såvel transaminasehæmmeren aminoxyacetat som K_{ATP}-kanalblokkeren glibenklamid. Åbning af K_{ATP}-kanaler (diazoxid) reducerede myokardiets glykogenepletering under iskæmi, mens lukning med glibenklamid havde modsat effekt. Glutamattilførsel fandtes at give samme kardioprotektion som faste med reduceret glykogenepletering og laktatakkumulering under iskæmi samt forbedret postiskæmisk LV funktion.

Der er fundet ikke tidligere beskrevne mekanismer bag glutamats kardioprotektive effekt, specielt hvad angår myokardiets glykogenmetabolisme. Dette åbner for nye tiltag inden for adjuverende metabolisk intervention mod iskæmisk hjertesygdom.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

Forf.s adresse: Viborgvej 110, 8210 Århus V.

E-mail: sbk@ki.au.dk

Forsvaret finder sted den 26. august 2005, kl. 13.00, Auditorium B, Skejby Sygehus.

Bedømmere: Guro Valen, Peter Riis Hansen og Ole Gøtzsche.

Vejledere: Torsten Toftegaard Nielsen, Hans Erik Bøtker og Jens Erik Nielsen-Kudsk.

Læge Malene Vejby Mortensen:

Brain maps of auditory processes in normal hearing, postlingual deafness and cochlear implantation

Ph.d.-projektet er udført ved PET-Centret i samarbejde med øre-næse-halsafdeling H og audiologisk afdeling, Århus Sygehus, og Center for Funktionelt Integrativ Neurovidenskab (CFIN), Aarhus Universitet.

At gøre døve hørende er muligt med et cochleaimplantat (CI). En ekstern processor, som omdanner lyd til elektriske signaler, forbindes med elektroder i øresneglen, der via hørnerven sender impulser til hjernen. Udbyttet varierer, og udfordringen er at identificere de faktorer, som afgør patientens taleopfattelse.

Med udgangspunkt i specifikke spørgsmål om hjernens rolle ved taleopfattelse og relationen til den gængse metode til vurdering af hørnervens funktion, valgte vi at kortlægge dels de områder af hjernen, hvis funktion potentielt er afgørende for bearbejdning af lydinformation med et CI, dels de områder, som er i funktion hos CI-brugere med god taleopfattelse. Til dette formål blev i tre arbejder anvendt funktionelle hjerneskanninger (PET) af voksne med normal hørelse, døvblevne CI-kandidater og CI-brugere.

Studiet af normalthørende og døve afslørede et fronto-temporalt netværk i højre hemisfære med relation til arbejdshukommelsen og lydets tidsmæssige struktur. Evnen til at inddrage dette netværk var intakt hos normalthørende, men varierede blandt CI-kandidaterne. Hos CI-brugere var god taleopfattelse forbundet med aktivitet i højresidige temporale områder og Brocas område.

Resultaterne har terapeutiske konsekvenser, idet evnen til at udføre de fine temporale analyser af lyd, og dermed forbedre taleopfattelsen, formentligt kan påvirkes ved intensiv træning. Et vigtigt indsatsområde er neuroplasticitet som funktion af tiden og tegnsprogs indflydelse på udviklingen af normal hørelse og sprog hos døvfødte børn.

Forf.s adresse: CFIN, Århus Sygehus, Bygning 30, Nørrebrogade 44, DK-8000 Århus C.

E-mail: malene@pet.auh.dk

Forsvaret finder sted den 26. august 2005, kl. 14, Neurologisk Auditorium F, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, Århus.

Bedømmere: Johannes Jacobsen, Søren Vesterhauge og Per E. Roland, Sverige.

Vejledere: Therese Ovesen og Albert Gjedde.

Mag.scient. Anette Sonne Nielsen:

Smertelige erfaringer. Migrankvindes fortællinger om sygdom, marginalisering og diskursivt hegemoni

Ph.d.-afhandlingen belyser nogle migrankvindes erfaringer med længerevarende sygdom og deres oplevelse af behandlingen i det danske sundhedsvæsen. Studiet indgår som en del af de projekter om etniske minoriteter i sundhedsvæsenet, der udgår fra Afdeling for Sundhedstjenesteforskning, Institut for Folkesundhedsvidenskab, KU. Studiet er et bidrag til specielt sygehusenes overvejelser om iværksættelse af passende forebyggelsesinitiativer for etniske minoritetspatienter. Undersøgelsen har vist, at følelsen af manglende anerkendelse grundet lav samfundsmæssig rangering og ringe kulturel kapital synes at forårsage en udtalt sårbarhed, hvor diskriminationstemaet har mulighed for at udfolde sig. Jeg argumenterer i afhandlingen for, at man som migrankvinde med langvarig sygdom både er stillet og lader sig stille i nogle ugunstige positioner. Via analyser af enkelte kvinders fortællinger og identifikation af betydningsfulde begivenheder fremkommer forskellige aspekter af utryghed såsom eksistentiel, kommunikativ og socioøkonomisk utryghed. I lighed med andre undersøgelser peger denne på, at tid og sprog i klinikkens rum er helt afgørende faktorer for opretholdelse af tillid mellem behandler og patient, og disse ressourcer må derfor indgå i eventuelle overvejelser om forebyggelsesinitiativer. I forhold til patienterne vil det være relevant at beskæftige sig med deres angst og bekymring, der blandt andet relaterer sig til smerterne men også til deres eksistentielle og socioøkonomiske situation. Enkelte har behov for sundhedsfaglig støtte til at håndtere deres sygdomssituation og/eller i perioder en mere kontinuerlig kontakt med social- og sundhedsvæsen.

Forf.s adresse: Engvej 29A st. th., DK-2300 København S.

E-mail: A.S.Nielsen@pubhealth.ku.dk

Forsvaret finder sted den 29. august 2005, kl. 13.00, Hannover Auditoriet, Bygning 20.1, Panum Institut, København.

Bedømmere: Professor Bjørn Holstein, Professor Nora Ahlberg, Norge, og Lektor Vibeke Steffen.

Vejledere: Professor Allan Krasnik og Professor Kirsten Hastrup.

Læge Christina Rørbye:

Medicinsk versus kirurgisk provokeret abort i første trimester

Ph.d.-afhandlingen er baseret på undersøgelser udført på Gynækologisk/Obstetriske afdeling, H:S Hvidovre Hospital, i samarbejde med Gynækologisk/Obstetriske Klinik, H:S Frederiksberg Hospital, i perioden 2000-2004.