

## &gt; 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<sub>ATP</sub> 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<sub>ATP</sub>) 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<sub>ATP</sub>-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<sub>ATP</sub>-kanalblokkeren glibenklamid. Åbning af K<sub>ATP</sub>-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.