

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

Forf.s adresse: Klinisk Neurofysiologisk Afdeling, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, DK-8000, Århus C. E-mail: htank@as.aaa.dk  
Forsvaret finder sted den 31. marts 2005, kl. 14.00, M-auditorium, bygning 3, 2. sal, Århus Sygehus, Århus.  
Bedømmere: *Christian Krarup, Søren Sindrup og Johannes Jakobsen.*  
Vejledere: *Anders Fuglsang-Frederiksen og Birger Johnsen.*

*Læge Thomas Decker Christensen:*

### Self-management of oral anticoagulant therapy

Ph.d.-afhandlingen er udarbejdet under min ansættelse ved Hjerter-lunge-kirurgisk Afdeling T og Klinisk Institut, Skejby Sygehus, Århus Universitetshospital.

Afhandlingen består af fire publicerede originalartikler og en publiceret *review*-artikel.

Peroral antikoagulationsbehandling (AK-behandling) anvendes til at minimere risikoen for tromboembolier hos udvalgte patienter, men da behandlingen øger risikoen for blødninger, indebærer behandlingen en balance mellem disse to komplikationer. Måden at styre AK-behandlingen på er en nøgelfaktor for at optimere kvaliteten af behandlingen. Selvstyret AK-behandling (*patient self-management* (PSM)) synes at være en lovende mulighed til at øge behandlingskvaliteten.

Børn i AK-behandling udgør en særlig udfordring, da deres INR-værdier fluktuerer meget, og der er praktiske problemer ved blodprøvetagning: problemer/smerter ved venepunktur, forstyrrelse af skolegang m.v. Det synes derfor relevant at afprøve PSM hos børn. I et kohortestudie og et case-serie-studie indgik voksne patienter med indopereret mekanisk hjerte-klap, som gennemførte PSM. Det blev konkluderet, at PSM er gennemførlig, og at det giver en tilfredsstillende behandlingskvalitet hos denne patientgruppe.

I to case-serie-studier indgik børn med medfødte hjertesygdomme, som gennemførte PSM. Det blev konkluderet, at PSM giver en god behandlingskvalitet, og det er en sikker og gennemførlig behandling hos udvalgte børn.

I *review*-artiklen blev evidensen for PSM og forskellige aspekter af behandlingskonceptet kritisk gennemgået. Det blev konkluderet, at PSM hos udvalgte patienter giver en tilfredsstillende behandlingskvalitet, men at der fortsat mangler veldesignede randomiserede kontrollerede studier.

Forf.s adresse: Hjerter-lunge-kirurgisk Afdeling T, Skejby Sygehus, Brendstrupgårdsvej 100, DK-8200 Århus.  
E-mail: tdc@ki.au.dk  
Forsvaret finder sted den 1. april 2005, kl. 14.00, Auditorium A, Skejby Sygehus.  
Bedømmere: *Jens Flensted Lassen, Lars Hvilsted Rasmussen og Torben Bjerregaard Larsen.*  
Vejledere: *J. Michael Hasenkam og Vibeke E. Hjortdal.*

*Cand.scient. Søren Vang:*

### Familiære kardiomyopier – molekylære studier af aktinmutationer der forårsager familiær hypertrofisk kardiomyopati og familiær dilateret kardiomyopati



Ph.d.-afhandlingen udgår fra Molekylærmedicinsk Forskningsenhed på Skejby Sygehus, og har til formål at undersøge de molekylære mekanismer bag hypertrofisk og dilateret kardiomyopati, som er de mest almindelige, nedarvede hjertesygdomme. I hjerteaktin, et af de kendte sygdomsgener, er der identificeret otte forskellige mutationer i patienter, der alle giver anledning til en aminosyresubstitution. Generelt giver missense-mutationer ofte anledning til forkert foldede proteiner, hvilket kan have alvorlige konsekvenser for cellen. Listen over humane sygdomme, der involverer fejlagtigt foldede proteiner, er hastigt voksende.

Hidtil har studier af kardiomyopati været fokuseret på den defekte sarkomerenhed i myokardiet forårsaget af inkorporerede mutante sarkomerproteiner, og hypoteser for en molekylær patologi er derfor bygget herpå. For at teste hypotesen at proteinfoldningsvejen spiller en rolle for udviklingen af kardiomyopierne, blev proteinsyntesen af de mutante aktinmolekyler og den efterfølgende færdigfoldning undersøgt.

Ved hjælp af *in vitro*-translationsforsøg blev det påvist, at visse af aktinvarianterne har nedsat evne til at binde til chaperonin TRiC. Disse proteiner har ydermere en nedsat evne til at folde korrekt. De misfoldede aktinvarianter blev mærket med ubiquitin, men ikke som ventet nedbrudt af proteasomet. I stedet ophobedes de i uopløselige aggregater og kunne ses i cellelinjer, der udtrykte aktinvarianterne som aggregater i cytosolen i stedet for at blive inkorporeret i aktin fibre.

Studiet argumenterer for hypotesen, at sygdommen kan forårsages af nedsat foldning af aktin med efterfølgende op-hobning af cytotoksiske aggregater i cellen.

Forf.s adresse: Auditorium B, Skejby Sygehus, Brendstrupgårdsvej 100, DK-8200 Århus N.

Forsvaret fandt sted den 7. marts 2005.

Vejledere: Lic.scient., cand.scient., ph.d. *Peter Bross og Niels Gregersen.*

Bedømmere: *Poul Henning Jensen, cand.scient., ph.d. Karsten Kristiansen og Michael Christiansen.*