

af bevægelser, bevidsthed, og andre hjerneprocesser. GABA-systemet er også involveret i en lang række neurologiske sygdomme, ligesom GABA-receptorer er et vigtigt farmakologisk »target« for lægemidler der bruges klinisk og eksperimentelt. Det er derfor essentielt at studere alle aspekter af GABA-systemet, da det vil øge forståelsen for den normale hjernefunktion og give et bedre greb om en række kliniske problemstillinger.

Hippocampus og neocortex er hos mus og rotter både veludviklede og velstuderede. Jeg har undersøgt in vitro-præparationer af disse hjerneområder, og foretaget elektrofysiologiske *patch-clamp*-målinger fra enkelte nerveceller i vævskultur og i akutskårne hjerneskiver. Jeg har studeret hvorledes GABA frigives fra nerveterminalerne. Mine studier har kredset om at forstå hvordan synapserne frigiver GABA under realistisk højfrekvent aktivitet, samt hvorledes GABA-frigivelsen reguleres af præsynaptiske G-protein-koblede receptorer.

Studierne viste at GABA-frigivelsen kan både op- og nedreguleres afhængigt af det forudgående aktivitetsmønster i cellerne. Både nye og klassiske typer af synaptisk korttidsplasticitet kunne identificeres i de GABAerge synapser. Disse typer af plasticitet afhænger af dyrets udviklingsstadium og er specifikke for bestemte baner i hjernen, og de spiller højst sandsynligt en vigtig rolle for hjernens netværksaktivitet. Jeg testede også klinisk relevante stoffer såsom baklofen og gamma-hydroxybutyrat (et misbrugsstof) som begge stimulerer GABA_B-receptorer. Herigennem nedsættes synapseaktiviteten i hjernebarken hvilket kan forklare stoffernes hæmmende effekter in vivo. Studierne identificerede også antagonistiske som blokerede gamma-hydroxybutyrats effekter, hvilket åbner for muligheden af at udvikle antidoter til behandling af gamma-hydroxybutyrat-misbrug.

Forf.s adresse: Enheten för Experimentell Epilepsiforskning, Avdelningen för Neurologi, BMC A11, Lunds Universitet, S-221 84 Lund, Sverige.
E-mail: Kimmo.Jensen@neuro.lu.se
Forsvaret fandt sted den 7. februar 2003.
Opponent: Ph.D. Alexandra M. Thomson, England, Jørn Hounsgaard og Troels Staehelin Jensen.
Disputatsen kan rekvireres gratis fra forfatteren.

Jacob Rørbech Marstrand:

Cerebral hemodynamics measured with MR

Dette ph.d.-studie er udført i perioden fra 1. februar 1999 til 31. januar 2002 på MR-afdelingen, H:S Hvidovre Hospital.

Evnen til at opretholde en konstant blodforsyning i hjernen er forbundet med blodkarrenes evne til at ændre kardiameter, den såkaldte cerebrovaskulære reaktivitet (CVR). CVR kan måles som ændringen i blodgennemstrømningen ved indgift af acetazolamid (ACZ), der inducerer en generel cerebral kardilatation.

Med magnetisk resonans (MR)-billeddannelse kan blodgennemstrømningen såvel i store kar som i vævet måles. Ved samtidig at optage anatomiske billeder med høj opløsning og vævskontrast, kan hæmodynamikken i afgrænsede anatomisk definerede områder af hjernen undersøges med MR.

I vores undersøgelse af raske yngre kontrolpersoner målte vi en signifikant stigning i blodgennemstrømningen både i de store halskar samt i hjernens grå og hvide substans efter indgift af ACZ, og stigningen i vævgennemstrømningen var lineært relateret til stigningen i flowet i de store halsarterier.

Hyperintense områder i hvid substans (WMH) på T2-vægtede MR-billeder, er et øget fund med stigende alder. Disse WMH er ud over alder relateret til forekomsten af kardiovaskulære risikofaktorer. Patogenesen for WMH er ikke klarlagt, men meget tyder på at småkarsygdom spiller en afgørende rolle for dannelsen.

Vi undersøgte en gruppe normale 86-årige personer med en forventet aldersbetinget høj forekomst af WMH. I denne gruppe fandt vi nedsat perfusion og CVR lokalt i WMH i sammenligning med den omkringliggende normalt udseende hvide substans. Disse resultater understøtter hypotesen om at WMH er en vaskulært betinget forandring, der bør foranledige en forebyggende indsats rettet mod kardiovaskulære risikofaktorer.

Forf.s adresse: Nordre Fasanvej 46, 1. tv., 2000 Frederiksberg.
E-mail: marstrand@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted den 20. februar 2003, kl 14.00, Haderup Auditoriet, Panum Institutet, Blegdamsvej 3, 2200 København N.
Bedømmere: Leif Østergaard, Lars Friberg og Marianne Juhler.
Vejledere: Henrik B.W. Larsson, Sverre Rosenbaum og Ellen Garde.

Pia Ekbom:

Microalbuminuria and metabolic control as predictors of complications in pregnancy in women with Type I diabetes

Ph.d.-afhandlingen er baseret på et prospektivt klinisk studie udført i Obstetrisk, Endokrinologisk og Nefrologisk Klinik, H:S Rigshospitalet fra 1.1.1996 til 31.12.2001.

Studiet undersøgte prædiktorer for præeklamsi og præterm fødsel hos 288 konsekutive gravide med type 1-diabetes. Data for urinalbuminudskillelse og blodtryk før og hæmoglobin A1c omkring konceptionstidspunktet blev indsamlet fra diabetesjournaler. I graviditetsugerne 10, 14, 20, 28 og 34 blev målt: døgnurinalbuminudskillelse, døgnblodtryk, hæmoglobin A1c og serumkoncentrationer af placentahormonerne activin A og inhibin A.

Prævalensen af præeklamsi var over 40% hos gravide med mikroalbuminuri før graviditet i forhold til 4% hos gravide med normal urinalbuminudskillelse. Dårlig glykæmisk kontrol og blodtryk højt i normalområdet var også associeret med præeklamsi. Evaluering af blodtryk med ambulante døgnblodtryksmåling bidrog ikke yderligere til prædiktation af præeklamsi. Serumkoncentrationer af activin A og inhibin A var sammenlignelige hos kvinder med og uden senere udvikling af præeklamsi.

Forhøjet urinalbuminudskillelse tidligt i graviditet og hæmoglobin A1c var uafhængige prædiktorer af præterm fødsel. Prævalensen af præterm fødsel var øget hos gravide med forhøjet urinalbuminudskillelse og associeret med præeklamsi. Hos gravide med normal urinalbuminudskillelse var præterm fødsel bedst prædikeret af hæmoglobin A1c

i 3. trimester med en 3 gange øget risiko per 1% stigning i hæmoglobin A1c.

Både præterm fødsel og præeklampsi forekom hyppigst hos gravide med diabetisk nefropati.

Hos gravide med type 1-diabetes bør urinalalbuminudskillelse evalueres tidligt og hæmoglobin A1c hyppigt, så kvinder i risikogrupper kan monitoreres intensivt.

Forf.s adresse: Epidemiklinikken, M-5131, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.

E-mail: ekbom@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted fredag den 21. februar 2003, kl. 14.00 i auditorium B, Teilum-Bygningen, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.

Bedømmere: Allan Flyvbjerg, Sten Madsbad og Knut Borch-Johnsen.

Vejledere: Elisabeth Mathiesen, Bo Feldt-Rasmussen, Peter Damm og Ulla Feldt-Rasmussen.

Søren Rasmussen Deutch:

Elbow dislocation

An experimental study of the patokinematics

Ph.d.-afhandlingen baseres på eksperimenter udført på Ortopædisk Forskningslaboratorium, Århus Universitetshospital. Tre internationale artikler publiceres. Formålet var at belyse patokinematikken i den posteriore albueluksation og de enkelte ledstrukturers betydning for stabiliteten imod instabilitet og luksation. Humane albuepræparater blev undersøgt i et ledanalysesystem som simulerede patokinematikken i den posteriore albueluksation. Tre delstudier inkluderede i alt 36 præparater.

Der fandtes holdepunkter for, at den posteriore simple albueluksation kan frembringes ved påvirkning af leddet med en aksial kraft under samtidig patologisk udadrotation af underarmen. Dette forekommer i aktuelle testopstilling ved mindst mulig udadrotationskraft, når albuen er cirka 30 grader flekteret og samtidig under påvirkning af varus-stress.

Det laterale kollaterale ligamentkompleks er den vigtigste ligamentære stabilisator mod patologisk underarmsudadrotation.

Caput radii og processus coronoideus har begge en selvstændig betydning for stabiliteten, og ved fraktur af begge vil leddet sublukkere uafhængigt af intakte kollaterale ligamenter. Sublukkationen kunne i vores set up neutraliseres med en caput radii-protese. Ligamentrekonstruktion af det laterale kollaterale ligamentkompleks viste sig sufficient til at stabilisere imod patologisk underarmsudadrotation.

Studierne belyser luksationsmekanismen og understøtter rekonstruktion af det laterale kollaterale ligament, også efter excision af caput radii uden indsættelse af protese. Desuden gives rekommandationer for bandagering af den instabile albue og for undersøgelse for klinisk instabilitet.

Forf.s adresse: Klintevej 41, 8240 Risskov.

E-mail: deutch@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted 28. februar 2003, kl. 14.00, Det Blå Auditorium, Victor Albeck Bygningen, Vennelyst Boulevard, 8000 Århus C.

Bedømmere: Rolf O. Norlin, Sverige, Ove Rasmussen og Johnny Keller.

Vejledere: Bo Sanderhoff Olsen og Otto Sneppen.

Heidi Storgaard:

Insulin secretion and insulin action in glucose intolerant first-degree relatives of type 2 diabetic patients – impact of short- and long-term low-grade intralipid infusion

Ph.d.-afhandlingen er baseret på en litteraturgennemgang og tre artikler. Eksperimenterne er udført på Endokrinologisk Afdeling og Klinisk Forskningsenhed, Hvidovre Universitetshospital.

Formålet med vores studier var at undersøge insulinsekretion og insulinvirkning, med særlig fokus på skeletmuskulatur og komponenter i insulinsignaltransduktionkaskaden (ISK) i dette væv (IRS-1, PI 3-k samt Akt), hos glukoseintolerante førstegradsslægtninge til patienter (IGT-relativer) med type 2-diabetes (T2DM). Vi ønskede endvidere at undersøge, om kort- (2 t) og langvarig (24 t) lavdosis Intralipid-infusion påvirkede insulinsekretion og/eller insulinvirkning hos IGT-relativer sammenlignet med matchede kontrolpersoner.

Vi udførte IVGTT, trinvis glukoseinfusion, hyperinsulinæmisk euglykæmisk clamp, indirekte kalorimetri og skeletmuskelbiopsier på otte overvægtige, midaldrende, mandlige IGT-relativer og ni matchede kontrolpersoner. Alle undersøgelser udførtes tre gange hver forudgået af hhv. to eller 24 t lavdosis Intralipid-infusion eller kontrolinfusion med saltvand.

IGT-relativerne havde tendens til højere insulinsekretion men signifikant lavere perifer insulinfølsomhed end kontrolpersonerne. IGT-relativernes insulinresistens kunne ikke forklares ved påvirkning af ISK i skeletmuskulaturen.

Kort- og langvarig lavdosis Intralipid-infusion reducerede insulinfølsomheden hos både IGT-relativer og kontrolpersoner, men kunne ikke forklares ved påvirkning af ISK i skeletmuskulaturen. Insulinsekretionen reduceredes efter fedteksposition hos IGT-relativerne men ikke blandt kontrolpersonerne. IGT-relativerne havde endvidere lavere insulinfølsomhed og tenderede til at have lavere dispositionsindeks end kontrolpersonerne efter kort- og langvarig fedtinfusion.

Vi konkluderede, at lipotoksicitet kan betragtes som værende relativt mere skadelig for IGT-relativer end kontrolpersoner.

Forf.s adresse: Engelstedsgade 6, 2100 København Ø.

E-mail: hstorgaard@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 3. marts, 2003, kl. 14.00 i Dam Auditoriet, Panum Institutet, København.

Bedømmere: Erik A. Richter, Ole Schmitz og Jan Erik Henriksen.

Vejledere: Sten Madsbad og Allan A. Vaag.

Marianne Marquard Knap:

Radical cystectomy in bladder cancer

Indication, pronosis and morbidity.

Analysis of a consecutive cohort of patients treated at Aarhus University Hospital 1992-1998

Ph.d.-afhandlingen er udført ved Urologisk Afdeling, Skejby Sygehus og ved Afdeling for Eksperimentel Klinisk Onko-