

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 stofferne 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 placentalhormonerne 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