

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Læge Torben Bruhn:***Homeostasis of extracellular glutamate in the brain**

Influence of epileptic seizure activity and cerebral ischemia

De grundlæggende studier til nærværende doktordisputats blev udført på Neuropatologisk Laboratorium, Institut for Molekylær Patologi, Københavns Universitet. Afhandlingen har til formål at belyse basale patologiske processer i hjernen ved svær epilepsi og cerebral iskæmi, med fokus på de homeostatiske mekanismer der er af betydning for den ekstracellulære koncentration af den excitatoriske neurotransmitter og det potentielle neurotoksinglutamat (Glu). Speciel vægt er lagt på den cellulære optagelse af Glu, og en nyudviklet metode, baseret på mikrodialyse, der gør det muligt at monitorere patologiske processer over tid i den intakte hjerne, præsenteres.

I forbindelse med epileptisk aktivitet i hippocampusregionen menes transmitter-Glu at frigøres i excessive mængder. Resultater af nærværende studier antyder, at stigninger i $[Glu]_e$ ikke er et karakteristikum for epileptiform aktivitet, og at den cellulære optagelse af Glu stiger i forbindelse med svære kramper udløst af Glu-analogen kainsyre. Homeostasen af $[Glu]_e$ kan således bibeholdes i forbindelse med epileptiform aktivitet, sandsynligvis som følge af en opregulering af den cellulære optagelse af Glu.

I forbindelse med cerebral iskæmi stiger $[Glu]_e$ voldsomt. Resultater af nærværende studier antyder, at frigørelsen af Glu under global cerebral iskæmi primært stammer fra metaboliske pools, og at den cellulære optagelse af Glu reduceres gradvist, men ikke ophører fuldstændigt under 10 min iskæmi. Dette peger på, at visse celletyper (sandsynligvis astrocytter), og/eller visse Glu-transportproteiner, er delvist aktive under kortere varende cerebral iskæmi, akkumulerende Glu intracellulært. I dagene efter cerebral iskæmi falder den cellulære Glu-optagelse, sandsynligvis som følge af en nedregulering i astrocytternes kapacitet. Under fokal cerebral iskæmi blev det påvist, at optagelsen af Glu er reduceret, både i områder hvor iskæmien er komplet, og i den iskæmiske randzone. Endvidere blev det påvist, at optagelsen af Glu er nøje korreleret til det ekstracellulære DC-potentiale, som udtryk for Glu-transportproteinernes afhængighed af de transmembrane iongradienter. Resultaterne demonstrerer, at trods vedvarende fokal iskæmi normaliseres optagelsen af Glu gradvist i randzonen, et sandsynligt udtryk for en bedring i den lokale blodgennemstrømning og/eller en opregulering i den cellulære optagelse af Glu.

Forf.s adresse: Wildersgade 40, st., DK-1408 København K.
E-mail: torben-bruhn@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 14. januar 2005, kl. 14.30, i Lundsgaard Auditoriet, Panum Institutet, Blegdamsvej 3B, København.

Opponenten: *Martin Lauritzen* og *Jens Zimmer Rasmussen*.

Afhandlingen kan vederlagsfrit erhverves ved henvendelse til afdelingsleder *Annette Krogh*, Institut for Molekylær Patologi, Teilm-bygningen, Frederik V's vej 11, 5. sal, 2100 København Ø, tlf. 35 32 60 45, e-mail: annettek@pai.ku.dk

*Læge Jeannet Lauenborg:***Gestational diabetes mellitus: consequence & inheritance**

Ph.d.-afhandlingen er baseret på en oversigt og tre originalarbejder. De kliniske studier er udført på Obstetrisk klinik, H:S Rigshospitalet, og de genetiske studier på Steno Diabetes Center i 2000-2002.

Formålene med undersøgelsen var at beskrive forekomsten af *impaired fasting glucose* (IFG), *impaired glucose tolerance* (IGT), diabetes og det metaboliske syndrom blandt kvinder med tidligere gestationel diabetes mellitus (GDM), at identificere prædiktorer for udvikling af manifest diabetes og at belyse aspekter af den genetiske patogenese for GDM. Studiepopulationen bestod af en *gammel kohorte* (n=151) med diætbehandlet GDM i 1978-1985 og en *ny kohorte* (n=330) med GDM i 1987-1996. Medianalder var 43 år. Resultaterne blev sammenlignet med en aldersmatchet kontrolgruppe (n=1.000).

40% havde diabetes og 26% IFG/IGT uden forskel i de to kohorter trods 11 år længere opfølgning af den *gamle kohorte*. Dette kunne primært forklares ved et markant højere BMI i den *nye kohorte*. En række uafhængige prædiktorer for diabetes blev identificeret. Det metaboliske syndrom blev fundet hos 38%, hvilket var tre gange så mange sammenlignet med den aldersmatchede kontrolgruppe. En polymorfi der er associeret til nedsat glukosestimuleret insulinsekretion - Ala/Val98 på HNF1 α -genet - kunne ikke vises at være relateret til GDM.

Kvinder med tidligere GDM har en høj forekomst af IFG/IGT, diabetes og det metaboliske syndrom og er derfor en målgruppe for intervention for derved at kunne udskyde eller forhindre udviklingen af kardiovaskulære følgetilstande. Regelmæssig undersøgelse af glukosetolerancen efter graviditeten anbefales, og screening for det metaboliske syndrom kan overvejes.

Forf.s adresse: Snedronningvej 33, DK-2730 Herlev.

E-mail: jeannet@lauenborg.org

Forsvaret finder sted den 6. januar 2005, kl. 15.00, Auditorium A, Teilm-bygningen, Frederik V's Vej 11, København.

Bedømmere: *Sten Madsbad*, *Kresten Rubeck Petersen* og *Henning Beck-Nielsen*.
Vejledere: *Peter Damm*, *Peter Hornnes*, *Oluf Borbye Pedersen* og *Torben Hansen*.