

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

bedst løses decentralt. Det må dog erkendes, at der er betydelige logistiske vanskeligheder ved at administrere en forskerskole mellem flere fakulteter, fordi den administrative praksis omkring ph.d.-forløb og kursusafholdelsen er forskellig.

Økonomi. Sammen med medfinansieringen fra fakulteterne og de eksterne partnere råder forskerskolen over ca. 18 mio. kr. (inkl. overhead) over 5-års-perioden. Til kvalitetsløft er opstillet et årsbudget på 1,6 mio. kr. til kurser, gæsteprofessorer, sommermøder, frikøb af forskerskoleleder, edb-udstyr, hjemmeside og administration. Midlerne rækker til opslag af i alt ni ph.d.-stipendier.

Vejledere. DaCRA har valgt at være åben for optagelse af nye vejledere, og antallet er nu oppe på 90. Kriteriet for registrering som vejleder er, at man driver kardiovaskulær forskning på internationalt niveau, og at man har erfaring med vejledning af ph.d.-studerende.

Ph.d.-studerende. Alle indskrevne ph.d.-studerende med projekter inden for det kardiovaskulære område kan lade sig registrere i forskerskolen, der kan tilbyde ikke tidligere afholdte kursusaktiviteter, netværksdannelse og fagligt/socialt samvær. Det anses for vigtigt, at man ikke føler sig isoleret i de små faglige miljøer, og det fagligt-sociale aspekt stimuleres gennem årlige sommermøder for både vejledere og ph.d.-studerende.

Ph.d.-kurser. Afholdelse af ph.d.-kurser på et højt internationalt niveau er forskerskolens vigtigste kerneområde. Kurserne samfinansieres med fakulteterne, og de ekstra ressourcer gør det muligt at tiltrække højt kvalificerede lærerkræfter fra udlandet.

Status og perspektiver

DaCRA er kommet godt på vej med tre helt nye ph.d.-kurser afholdt i foråret 2003 og seks planlagte kurser i efteråret. Foruden styrkelsen af kvaliteten i ph.d.-uddannelsen er det visionen, at DaCRA vil fremme netværksdannelsen inden for dansk kardiovaskulær forskning og medføre et øget tværfagligt samarbejde mellem biomedicinske og kliniske forskergrupper. Et sådant samarbejde vil kunne danne basis for større fælles initiativer, f.eks. EU-ansøgninger.

Professor Sten Christensen,

Farmakologisk Institut, Københavns Universitet
E-mail: sten.christensen@farmakol.ku.dk

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Afdelingslæge Peter Thelin Schmidt:

Tachykinins in the gastrointestinal tract

Doktorafhandlingen baseres på forskning på Medicinsk Fysiologisk Institut, Panum Institutet, Københavns Universitet, og Klinikken for gastroenterologi og hepatologi, Karolinska Sjukhus, Stockholm.

Tachykininerne er en familie af neuropeptider, som findes i både det centrale og det perifere nervesystem. Substans P (SP) er den mest kendte af tachykininerne.

Tachykininerne findes også i mave-tarm-kanalens nervesystem (det enteriske nervesystem), men tachykininerne betydning for reguleringen af mave-tarm-kanalens fysiologi er ikke fuldstændigt kendt.

Målet for disse studier var yderligere at kortlægge tachykininerne betydning for gastrointestinale funktioner ved at undersøge lokalisering, frisætning og effekter af tachykininerne. I ét studie blev rotter anvendt, i resten grise.

SP og neurokinin A (NKA) blev fundet i samme mængder igennem hele mave-tarm-kanalen og SP- eller NKA-immunoreaktive nervecellelegemer og nervefibre fandtes i alle lag af grises ventrikel, tynd- og tyktarm og i pancreas.

Eksperimentelle modeller af isolerede vaskulært perfunderede griseorganer blev anvendt i fysiologiske undersøgelser.

Elektrisk stimulation af ekstrinsiske nerver og aktivering af primære sensoriske nervefibre med capsaicin (fra chilipeber) frisatte SP og NKA i præparationer af ileum, corpus/fundus af ventrikel, antrum og pancreas.

SP og NKA stimulerede motiliteten i både antrum og ileum, fortrinsvis via aktivering af NK1-receptorer. Tachykininerne synes ikke at være involveret i vagal regulering af antral motilitet, mens capsaicinstimuleret motilitet kan være medieret via tachykininreceptorer.

Tachykininholdige neuroner i ileum synes at være involveret i den ekstrinsiske kontrol af motiliteten og atropinresistente pulsive komplekser.

Myoelektrisk aktivitet i tyndtarmen i rotter, in vivo, påvirkes af tachykininerne via både NK1- og NK2-receptorer, en effekt som hæmmes af nitrogenoxid.

I ventriklen synes tachykininerne at være involveret i den vagale kontrol af gastrinsekretionen, men en fysiologisk rolle i endokrin og eksokrin pancreassekretion kunne ikke påvises.

SP og NKA stimulerer frisætningen af hormoner, neurotransmittorer og immunoglobulin A fra ileum i grise. Tachykininerne synes at være involveret i den fysiologiske regulering af VIP-frisætning, mens en rolle i reguleringen af hormon og immunoglobulin A-sekretion ikke har kunnet påvises.

Tachykininerne synes således at have betydning for flere fysiologiske funktioner i mave-tarm-kanalen, men om de også er involveret i patofysiologiske processer ved mave-tarm-syg-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

domme ved vi ikke. Udviklingen af sikre og specifikke antagonist til humant brug vil i fremtiden give os mulighed for at studere dette og undersøge om antagonist kan have terapeutisk potentiale.

Forf.s adresse: Klinikken for gastroenterologi og hepatologi, Karolinska Sjukhus, 171 76 Stockholm, Sverige.
E-mail: petthe@mbox.ki.se
Forsvaret finder sted den 23. januar 2004 kl. 14.00 i Hannover Auditoriet, Panum Institutet, Blegdamsvej 3, København.
Opponent: *Jens Frederik Rehfeld og Niels Qvist.*

Overlæge Kåre Fugleholm:

On the regeneration of unmyelinated and myelinated peripheral nerve fibres

Electrophysiological and histological studies in rat and cat

Disputatsen udgår fra Neurofysiologisk Afdeling, Medicinsk Fysiologisk Institut, Panum Institutet, samt Klinisk Neurofysiologisk Afdeling, H:S Rigshospitalet, og er en sammenfatning af seks tidligere publicerede originalarbejder.

Perifere nervefibre regenererer i modsætning til centrale nervefibre efter beskadigelse. Det er dog uvist om myeliniserede nervefibre ledes frem mod målorganet på samme måde som de myeliniserede nervefibre.

Formålet med disputatsarbejdet var 1) nærmere at karakterisere den måde myeliniserede nervefibre regenererer på og 2) at følge og nærmere karakterisere udvæksten og modningen af myeliniserede nervefibre i det distale nervesegment, herunder forskelle efter forskellige læsionstyper samt afhængigheden af faktorer i det distale nervesegments nærmiljø.

Studierne af de myeliniserede nervefibres regeneration blev udført på rottens soleusnerve, hvor regenerationen i hele nervens tværsnit blev undersøgt på forskellige niveauer efter knusningslæsion.

Højopløsningselektronmikroskopi blev anvendt til at identificere hver myeliniseret nervefibers position samt det samlede antal, hvorved meget nøjagtig information om forgreningsgrad og topografi kunne registreres. De myeliniserede nervefibre blev primært studeret i kattens tibialis-nerve, hvor regeneration blev fulgt elektrofylogisk med kronisk implanterede rørelektroder samt med histologisk undersøgelse ved afslutningen af forsøget. Den relative betydning af strukturel versus cellulær/humoral støtte i det distale segment under udvæksten blev undersøgt ved forskellige kombinationer af fjernelse af cellerne i nervesegmentet ved frysning og modifikation af kontakten til det nære nervemiljø ved ændringer i rørelektrodens design.

Undersøgelserne af de myeliniserede nervefibres regeneration efter knusning viste, at de forgrener sig i udtalt grad og ikke grupperes på samme måde som før læsionen. Dette tyder

på, at de myeliniserede nervefibre ikke automatisk ledes tilbage til deres originale målorgan efter en knusningslæsion.

For de myeliniserede fibres vedkommende fandtes det, at regenerationen gennem et acellulært nervesegment afhænger af cellulære faktorer i det nære nervemiljø og er ringere efter overskæring end efter knusning. Med bevaret kontakt til det nære nervemiljø kan regeneration gennem acellulære nervesegmenter finde sted over lange afstande efter en knusningslæsion. Dette har betydning for den mulige anvendelse af nedfrosne nervetransplantater, hvor det er vigtigt at placere transplantatet i rigt vaskulariseret væv. De elektrofylogiske data gav ny viden af betydning for fortolkningen af neurofylogiske undersøgelser efter beskadigelse af perifere nerver.

Forf.s adresse: Wessex Neuro Centre, Tremona Road, SO16 6YD, Southampton, UK.
E-mail: k.fugleholm@dadlnet.dk
Forsvaret fandt sted den 9. januar 2004.
Opponent: *Johannes Jacobsen og Hans Hultborn.*

Læge Janne Villemoes Bigaard:

Kroppens fedtfordeling og total dødelighed

Ph.d.-afhandlingen sammenfatter resultaterne af fire videnskabelige artikler, som er udarbejdet under min ansættelse ved Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse, 1999-2003. Projektet er udført i samarbejde med Institut for Sygdomsforebyggelse. Formålet var at undersøge, om taljeomkreds kan anvendes som mål for den helbredsrisiko, der er forbundet med overvægt og fedme. Desuden blev *body mass index* (BMI), kropssammensætning (fedtmasse og fedtfri masse) og hofteomkreds inddraget. BMI skelner ikke mellem kroppens totale fedtindhold og fedtfordelingen. Derimod afspejler taljeomkreds formodentlig det abdominale fedtdepot, der menes at have størst betydning for helbredet. Vi anvendte data fra den prospektive befolkningsundersøgelse »Kost, kræft og helbred«, som omfatter 57.053 danskere mellem 50 og 64 år. Det konkluderes, at fedtfordelingen uafhængigt af kroppens totale fedtindhold prædikerer helbredsrisiko forbundet med overvægt og fedme. Øget dødelighed blev fundet ved stigende taljeomkreds for fastholdt BMI i hele spektret af taljeomkreds uden indikation af tærskelværdier. En U-formet sammenhæng mellem BMI og dødelighed kunne opsplittes i to indbyrdes afhængige, men modsatrettede associationer med fedtfri masse og fedtmasse. Taljeomkreds forblev en stærk prædikator for dødelighed efter justering for kropssammensætning, hvilket kan betyde, at taljeomkredsen afspejler både kroppens generelle fedtindhold og noget yderligere, muligvis abdominalt fedt. Taljeomkreds og hofteomkreds havde modsatrettede associationer med dødelighed. Det er således ikke ligegyldigt, hvor kroppens fedt er lokaliseret.