

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Lektor Mogens Andreassen:***New aspects of synaptic activation and integration in cortical circuits**

An in vitro electrophysiological study in rat hippocampus proper

Doktordisputatsen er baseret på syv internationalt publicerede artikler og en sammenfattende oversigt. Arbejdet er udført på Fysiologisk institut, Aarhus Universitet, i perioden 1987-1998.

Formålet med disputatsarbejdet har været at undersøge forskellige aspekter omkring den synaptiske aktivering af de neuronale elementer i kortikale netværk som primært udgøres af pyramidalcellen (PC) og den GABAerge indskudsneuron. I disse netværk varetager PC rollen som den primære »output« neuron, mens indskudsneuronerne, som er inhibitoriske, primært regulerer aktiviteten af PCer. Undersøgelserne er udført som in vitro elektrofysiologiske studier i hjerneskiver af hippocampus udtaget fra voksne rotter.

Den synaptiske aktivering af de neuronale elementer i CA1 og CA3 området af hippocampus sker primært via glutamaterge afferente nervebaner. Ved anvendelsen af en ny gruppe af glutamaterge antagonist (quinoxalidionerne) kunne vi bekræfte, at lavfrekvent synaptisk aktivering af både PCer og indskudsneuroner i begge områder primært skyldes stimulering af glutamaterge non-NMDA-receptorer. I CA1 området fandt vi, som de første, at lavfrekvent synaptisk aktivering af PCer også involverede stimulation af den glutamaterge NMDA-receptor. Da NMDA-receptoren er både spændingsafhængig og permeabel for Ca^{2+} , vil stimuleringen af denne receptor ikke blot forstærke det elektriske synaptiske signal, men også give anledning til et kemisk signal i form af en stigning i intracellulært Ca^{2+} . Vi fandt også, at adrenerge β_1 -receptorer var involveret i den hurtige synaptiske aktivering af indskudsneuroner i CA1 området. Dette fund er yderst interessant, idet det indikerer eksistensen af en ionotrop β_1 -receptor som er istand til at formidle hurtige (ms) synaptiske signaler.

Excitatoriske synaptiske signaler (EPSPer) dannes primært i det komplekse dendritsystem som er karakteristisk for kortikale PCer. Vi har derfor undersøgt forskellige aspekter af dendriternes elektriske egenskaber. De væsentligste fund fra disse undersøgelser var: 1) at dendritterne er i stand til at generere både Na^+ - og Ca^{2+} -afhængige aktionspotentialer (APer), 2) at tilbagepropagering af somatiske APer ud i dendritterne foregår aktivt samt 3) at dendritmembranen indeholder spændings- og Ca^{2+} -afhængige K^+ -kanaler. Undersøgelser af behandlingen af EPSPer dannet i de perifere dele af dendrittræet viste, at disse på trods af dendritisk filtrering kunne initiere APer i PCs initialsegment og under visse omstændigheder endda lokalt i dendritterne. Undersøgelserne indikerede flere

mulige årsager til denne høje grad af effektivitet. Yderligere har vi vist, at der sker en spændingsafhængig forstærkning af EPSPet i den somatiske region som følge af aktiveringen af en non-inaktiverende Na^+ -strøm.

Forf.s adresse: Institut for Fysiologi og Biofysik, Aarhus Universitet, Ole Worms Allé 160, DK-8000 Århus C.

E-mail: MA@FI.AU.DK

Forsvaret finder sted den 8. oktober 2004, kl. 14.00, auditorium 424, bygning 230, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet.

Opponent: Johan Frederik Storm, Norge, og Christian Alzheimer, Tyskland.

*1. reservelæge Alan Patrick Ainsworth:***Evaluation of different diagnostic procedures in patients referred for endoscopic retrograde cholangiopancreatography**

Ph.d.-afhandlingen, som består af tre originale meddelelser og en sammenfattende tekst, er baseret på et studie udført på organkirurgisk afdeling og røntgenafdelingen, Vejle Sygehus.

Endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi (ERCP) benyttes til diagnostik af sygdom i galdevejene og pancreas, men antallet af undersøgelser ønskes begrænset pga. den relativt høje komplikationsfrekvens. Endoskopisk ultralydsscanning (EUS) og magnetisk resonans kolangiopankreatikografi (MRCP) kan anvendes ved de samme patienter, idet fordelen ved disse undersøgelser er en ubetydelig risiko for komplikationer. EUS og MRCP kan dog ikke som ERCP anvendes til samtidig terapi, hvorfor det er usikkert, hvad de nye undersøgelsesmetoder betyder for behovet for ERCP.

Ethundredetreogtres patienter henvist til elektiv ERCP blev undersøgt med EUS, MRCP og ERCP. Undersøgelsesens sensitivitet og specificitet var på henholdsvis 0,89 og 0,98; 0,90 og 0,92 samt 0,90 og 0,94. I alt 84 (52%) patienter havde behov for endoskopisk terapi, dvs. EUS, MRCP's, og ERCP's effektivitet var henholdsvis 0,45; 0,44 og 0,92. EUS, MRCP's og ERCP's omkostningseffektivitet var henholdsvis 7353, 6622, og 4246 kr. pr. udredt og færdigbehandlet patient. En positiv Trondsen diskriminant funktion (DF) kunne forudsige galdevejsobstruktion med en sensitivitet og specificitet på henholdsvis 0,81 og 0,72.

Det konkluderes, at initial ERCP er den mest omkostnings-effektive strategi, da mange patienter har behov for endoskopisk terapi. En positiv DF kan anvendes til at afgøre, om patienter har stor eller lille risiko for terapeutisk ERCP. »Lavrisiko«-patienter bør initialt henvises til EUS eller MRCP, mens »højrisiko«-patienter direkte kan visiteres til ERCP.

Forf.s adresse: Rosenlunden 7, DK-5000 Odense C,

E-mail: alan.ainsworth@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 4. oktober 2004, kl. 14.00 i Aarestrup Auditoriet, Klinikbygningen, Odense Universitetshospital, Odense.

Bedømmere: *Torben Jørgensen, Peter Matzen og Ove B. Schaffalitzky de Muckadell.*

Vejledere: *Henning Overgaard Nielsen, Claus Peter Hovendal, Michael Bau Mortensen og Peter Arne Wamberg.*

Cand.scient. Lars Andresen:

Regulation af inducérbar nitrogen oxid syntase hos patienter med kollagen kolit

Arbejdet der ligger til grund for denne ph.d.-afhandling er udført ved Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling C, Amtssygehuset i Herlev, og Klinisk Forsknings Enhed, H:S Hvidovre Hospital, i årene 2000 til 2003.

Produktionen af nitrogen oxid og ekspresionen af enzymet, inducérbar nitrogen oxid syntase (iNOS), er signifikant og markant øget i den inflammerede kolonslimhinde.

Kollagen kolit er en kronisk inflammatorisk tarmsygdom af ukendt ætiologi, som er karakteriseret klinisk ved vandig diaré, trods en endoskopisk normal slimhinde, og histologisk ved et øget antal lymfocytter og plasmaceller i lamina propria, et fortykket subepitelialt kollagenbånd og et abnormt højt antal intraepiteliale lymfocytter. Ved denne sygdomstilstand er der observeret en lige så høj – eller højere – produktion af nitrogen oxid som ved aktiv og udbredt ulcerøs colitis.

I nærværende sammenlignende studie er ekspresionen af iNOS og aktiviteten af enzymets transkriptionsfaktor, nukleær faktor-kappa B (NF- κ B), i slimhindebiopsier fra colonslimhinden hos patienter med henholdsvis kollagen kolit, ulcerøs kolit (positive kontroller) og funktionel tarmsygdom (negative kontroller) undersøgt.

Der fandtes en øget ekspresion af iNOS og aktivering af NF- κ B ved både kollagen kolit og ulcerøs kolit. Da destruktiv, sårdannende betændelse aldrig forekommer ved kollagen kolit, anses det for usandsynligt, at aktivering af disse proteiner i sig selv er årsag til slimhindebeskadigelse ved inflammatorisk tarmsygdom. Resultaterne understreger derfor, at inflammationsreaktioner, som fører til vævsbeskadigelse, hidrører fra immunceller i lamina propria.

Forf.s adresse: Amtssygehuset i Herlev, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling C 112, Herlev Ringvej 75, DK-2730 Herlev.

E-mail: laand@herlevhosp.kbhamt.dk

Forsvaret finder sted den 5. oktober 2004, kl. 13.00, Det Lille Auditorium, Amtssygehuset i Herlev.

Bedømmere: *Iic.scient. Niels-Erik Møllegaard, Ove Andersen og Brendan Whittle, UK.*

Vejleder: *Jørgen Rask Madsen.*

Reservelæge Steffen Birk:

On cAMP signalling in cerebral haemodynamics – implications for migraine pathophysiology

Nærværende ph.d.-afhandling omfatter tre studier udført under ansættelse som klinisk assistent på Dansk Hovedpine Center, Amtssygehuset i Glostrup, 1999-2003.

Som et led i kortlægning af cellulære signalveje involveret i migræneanfaldet, var det overordnede formål at belyse signalstoffet cAMPs rolle for hjernens blodgennemstrømning og fremkaldelse af vaskulær hovedpine. Vi anvendte en tidligere valideret model, hvor et farmakologisk stof blev indgivet til raske forsøgspersoner i et dobbeltblindet overkrydsningsforsøg med bl.a. registrering af hovedpinerespons, hjernens genneblødning med ^{133}Xe SPECT og flowhastigheden i a. cerebri media ved hjælp af transkraniel Doppler. Som teststoffer anvendte vi adenosin, der øger cAMP i isolerede hjerneblodkar, samt cilostazol, der hæmmer nedbrydningen af cAMP. Cilostazols nærmere virkningsmekanisme i hjerneblodkar blev analyseret i en række laboratorieforsøg.

Studierne viste, at phosphodiesterase type 3 og 4 (PDE3, PDE4) spiller en væsentlig rolle for nedbrydningen af cAMP i hjerneblodkar, og at hæmning af PDE3 med cilostazol dilaterer store hjerneblodkar, både in vitro og in vivo. 11 forsøgspersoner udviklede hovedpine efter cilostazol sammenholdt med to efter placebo. I modsætning hertil påvirkede adenosin ikke a. cerebri media i måleligt omfang, om end signifikant mange oplevede en trykken i hovedet. En mulig forklaring er, at intravenøs adenosin ikke kan passere blod-hjerne-barrieren i videre omfang.

Sammenfattende støtter studierne hypotesen om, at cAMP-signalvejen spiller en rolle i forbindelse med fremkaldelse af eksperimentel vaskulær hovedpine. I fremtidige studier bør dette karakteriseres nærmere med formålet at afdække nye farmakologiske targets til behandling af migrænesygdommen.

Forf.s adresse: M.Bechs Allé 170, DK-2650 Hvidovre.

E-mail: birk@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 4. oktober 2004 kl. 13.30 i Haderup Auditoriet, Panum Institutet, Blegdamsvej 2-4, København N.

Bedømmere: *Gitte Moos Knudsen, Michael Langemark og Eva Degerman, Sverige.*

Vejledere: *Christina Kruuse, Peer Tfelt-Hansen, Lars Edvinsson og Jes Olesen.*