

## &gt; 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  $\beta_1$ -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  $\beta_1$ -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: Rosenlund 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.