

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Læge Henning Bundgaard:***Potassium regulation in heart and skeletal muscles; relation to level of K intake, disease mechanisms and pharmacotherapy**

Disputatsen er baseret på otte originalarbejder udgående fra Medicinsk Afdeling B, Hjertecentret, H:S Rigshospitalet, og Department of Cardiology, Royal North Shore Hospital, Sydney, Australien.

Den fysiologiske betydning af regulering af hjertets og skeletmuskulaturens Na,K-pumper ved forskellige tilstande og sygdomme er kompleks, idet modificerende reguleringer ofte finder sted samtidig. Et særligt aspekt af ændringer i Na,K-pumpens koncentration/aktivitet knytter sig til pumpens effekt på kalium (K)-homøostasen. Dette blev belyst in vivo vha. infusion af KCl i normale, K-depleterede eller K-suppleterede dyr - foderregimer, hvorved betydende parametre i K-homøostasen kan ændres. Infusionerne medførte relative K-stigninger af samme størrelsesorden i hjerte og muskler. K-optagelsen i musklerne korrelerede positivt til præinfusions-Na, og der var en tendens til en negativ korrelation til musklernes Na,K-pumpe-koncentration. I hjertet fandtes en negativ korrelation mellem K-optagelsen og præinfusions-K og en positiv korrelation til myokardiets Na,K-pumpe-koncentration.

Adskillige hormoner og farmaka påvirker K-homøostasen via Na,K-pumpen. Således inhiberede digoxin hos hjertesvigtspatienter ~10% af skeletmuskulernes Na,K-pumper og øgede plasma K under og lige efter fysisk aktivitet. I et andet humant studie fandtes øget katekolamin-niveau - induceret af endotoxin-infusion - forbundet med øget Na,K-pumpeaktivitet i skeletmuskulatur og hypokaliæmi. Studiet bekræftede hypotesen om en nær relation mellem Na,K-pumpeaktivitet og laktatproduktion under aerobe forhold. Aldosteron og statiner fandtes at påvirke aktiviteten af hjertets Na,K-pumper og - som vist for en række andre Na,K-pumpe-modulerende stoffer - at ændre Na,K-pumpens Na-affinitet. Endotelial nitrogenoxydsyntase synes at være en anden gennemgående mediator af Na,K-pumpens aktivitet.

Konkluderende fandtes, at effekten af ændringer i Na,K-pumpe-koncentration/aktivitet på K-homøostasen in vivo er kompleks, varierer mellem væv og modificeres af adskillige faktorer, inklusive en række hormoner, farmaka, lokale ionkoncentrationer, Na,K-pumpe-isoformer, intracellulære *mes-senger pathways* etc. Dette underbygger behovet for in vivo undersøgelser af K-homøostasen. Studierne og litteraturgengangen tyder på et stort klinisk potentiale af skærpet opmærksomhed på K-homøostasen. Dette gælder særligt mht. at undgå hypokaliæmi/K-depletering og i stedet sikre et relativt højt K-niveau i plasma, hjerte og muskler, f.eks. vha. høj K-

indtagelse eller farmakologisk vha. ACE-inhibitorer, aldosteronantagonister og betablokkere. En sådan »K-strategi« vil formentlig kunne forebygge og reducere sygelighed og dødelighed af flere af de store kardiovaskulære sygdomsgrupper.

Forf.s adresse: Arnevangen 1, DK-2840 Holte.

E-mail: HenningBundgaard@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 17. juni 2005, kl. 14.00, Auditoriet, Medicinsk-historisk Museum, Bredgade 62, København.

Opponent: *Torben Clausen* og *Michael Kjær*.

*Læge Pedro Rosa Neto:***Activation of striatal dopamine receptors by psychostimulants: chemical anatomy, autonomic and behavioural effects**

Ph.d.-afhandlingen er udarbejdet på PET-Centret, Århus Sygehus, og Center for Funktionelt Integrativ Neurovidenskab, Århus Universitetshospital.

Farmakologisk påvirkning af den dopaminerge neurotransmission kan vises ved hjælp af positronemissionstomografisk (PET) kortlægning af specifikke radioliganders binding til dopaminsreceptorer i striatum. Nærværende afhandling drejer sig netop om anvendelsen af PET og den farmakologiske aktivering til undersøgelse af sammenhængen mellem menneskers adfærd på den ene side og anatomiske og farmakologiske forhold ved den dopaminerge neurotransmission i den levende menneskehjerne på den anden.

Afhandlingen er baseret på fem artikler om de metoder, som giver den bedste kortlægning af dopamins receptorer i den levende hjerne ved hjælp af PET. Den relative fordeling af dopamins D1 og D2/3-receptorer i human striatum er ikke jævn men varierer med en karakteristisk gradient ned langs striatum. Denne fordeling har især relevans for påvirkningen af den dopaminerge neurotransmission efter indtagelse af psykotomimetiske aktive stoffer, som er mest udtalt i den ventrale del af striatum, såvel hos raske forsøgspersoner som hos yngre mennesker med hyperaktivitetssyndromet DAMP.

Afhandlingen beskriver en ny klinisk anvendelse af dopaminaktivering ved udforskningen af DAMP hos yngre forsøgspatienter.

Forf.s adresse: PET-Centret, Bygning 10, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, DK-8000 Århus C.

E-mail: pedro@pet.auh.dk

Forsvaret finder sted den 31. maj, 2005, kl. 14.00, F Auditorium, Bygning 10, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, Århus.

Bedømmere: *Ole Schmitz*, professor *Gwenn Smith*, USA, og lektor *Jan Bert Gramsbergen*, Holland.

Vejledere: Lektor *Paul Cumming*, Canada, og *Albert Gjedde*.