

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Ebbe Eldrup:***Significance and origin of DOPA, DOPAC, and dopamine-sulphate in plasma, tissues and cerebrospinal fluid**

Doktordisputatsen består af syv originalartikler og en sammenfattende redegørelse. Den udgår fra medicinsk endokrinologisk afdeling, Amtssygehuset i Herlev.

Det var foreslået, at plasma (p)-DOPA, 3,4-dihydroxyphenylalanin er et indeks for tyrosinhydroxylase (TH)-aktivitet og sympatisk aktivitet. Oprindelsen til DA-metabolitterne, 3,4-dihydroxyphenyleddikesyre (DOPAC) og dopaminsulfat (DA-S) i blod var uafklaret.

Formålet med arbejdet var at belyse oprindelsen og betydningen af DOPA, DOPAC og DA-S i blodet, væv og spinalvæske (csf) hos mennesker og rotter samt patienter med Parkinsons sygdom (PD) og den maligne børnetumor neuroblastom (NB).

Undersøgelserne viste, at sympatiske nerver i skeletmuskulær væv hos rotter ikke udgør noget depot for DOPA. Under akutte og kroniske ændringer af den sympatiske aktivitet hos mennesker observeredes ingen relation mellem venøst plasmas indhold af noradrenalin og DOPA. Efter delvis hæmning af DOPA-dekarboxylase med benserazid observeredes store stigninger i p-DOPA-koncentrationen, men ingen ændring i p-DOPA-clearance. Således synes DOPA som syntetiseres i sympatiske nerver at flyde ud i plasma, såfremt DOPA ikke kan dekarboxyleres til DA. Clearance af DOPA i arterielt plasma målt til 1 l/min. Ekstraktionen af DOPA i underarmen var 24%.

P-DOPA falder hos raske mennesker efter nogle måltider, men er uændret under faste i 25 timer. DOPA-indholdet i rottens mavesæk faldt efter fire døgn faste, men ikke efter sympatektomi med 6-hydroxydopamin.

P-DOPAC-koncentrationen hos mennesket stiger efter et måltid og falder efter 25 timers faste. Rottens p-DOPAC falder efter fire dages faste. DOPAC i skeletmuskulatur hos rotten synes at være lokaliseret til sympatiske nerver.

P-DA-S-koncentrationen hos mennesket stiger efter et almindeligt måltid og halveres efter 24 timers faste.

PD-patienter har nedsat koncentration af NA og DOPAC i csf. CsF-DOPAC-indholdet var korreleret til PD-sygdomsaktiviteten. PD synes at omfatte en diffus neurodegenerativ proces.

P-DOPAC-koncentrationen er forøget hos NB-børn sammenlignet med børn med andre tumorer eller anden sygdom. Såfremt resultaterne kan gentages i større undersøgelser, kan de få betydning for diagnostikken af NB.

Sammenfattende i øvrigt synes plasmas indhold af DOPA overvejende at være et resultat af TH-aktivitet i sympatiske

nerver. En mindre del kan produceres i ikkenerveceller i mave-tarm-kanalen eller oprinde fra fødens DOPA-indhold. P-DOPA er ikke et indeks for NA-syntesen i sympatiske nerver eller for sympatisk aktivitet. P-DOPAC synes at oprinde fra nervesystemet og fra føden, måske især fødens DA-indhold. P-DA-S synes overvejende at oprinde fra fødens indhold af DOPA, DA og DA-S.

Forf.s adresse: Bolbrovænge 29, DK-2960 Rungsted Kyst. E-mail: EEld@steno.dk
Forsvaret fandt sted den 7. november 2003.

Opponent: Jens H. Henriksen og Jan Abrahamsen.

*Inge Scheel Andersen:***The extrinsic nervous control of large bowel motility**

Ph.d.-afhandlingen er udført på Institut for Eksperimentel Klinisk Forskning i samarbejde med Kirurgisk Forskningsenhed, Århus Amtssygehus, og Center for sanse-motorisk interaktion, Aalborg Universitet.

Formålet var at etablere en ny dyremodel til undersøgelse af ano-rektale bevægelsesmønstre samt udbygge en allerede kendt metode, impedansplanimetri, til undersøgelse af rectum på flere niveauer på samme tid.

Forsøgene blev udført på Göttingen Minipigs. En ny probe med fem sæt måleelektroder blev valideret in vitro og in vivo. Både dyremodel og metode blev fundet velegnet til at beskrive ændringer i rektale bevægelsesmønstre på fem niveauer på samme tid. Stimulation af nervus pelvici, hypogastrici og pudendi viste, at det rektale svar på parasympatisk stimulation er en stigning og en reduktion af tværsnitsarealet på forskellige niveauer på samme tid. Det anale svar på såvel sympatisk som somatisk stimulation var en anal trykstigning.

Ved selektiv stimulation af de ventrale sakrale motoriske nervefibre, som forsyner rectum og analkanal ved hjælp af anodal blokering, viste det sig muligt at aktivere rectum og samtidig blokere den eksterne anale sphincter.

Modellen og undersøgelsesmetoden er lovende inden for forskning der vedrører ano-rektal motilitet. Selektiv aktivisering af rectum kan måske anvendes til at opnå en mere fysiologisk defækation hos f.eks. spinallæderede. Fremtiden må dog vise, om en defækation kan udløses, og om metoden virker i en kronisk model.

Forf.s adresse: Institut for Eksperimentel Klinisk Forskning, Skejby Sygehus, Brendstrupgaardsvej, DK-8200 Århus N.

E-mail: inges@iekf.au.dk

Forsvaret finder sted den 21. november 2003, kl. 14.00, Auditorium A, Skejby Sygehus.

Bedømmere: Troels Munch Jørgensen, Ole Øder Rasmussen og Svante Nordgren, Sverige.

Vejledere: Søren Laurberg, Steen Buntzen, J.C. Djurhuus og ingeniør Nico Rijkhoff.