

Flere faktorer synes at være medvirkende til udvikling af hypoxæmi under fysisk arbejde. Evnen til at opretholde en høj PAO₂ er kritisk for oxygenering af blodet, og evnen til at øge PAO₂ synes nedsat hos store personer. Omvendt er atleter med store lunger og dermed en høj diffusionskapacitet beskyttet mod en reduktion af PaO₂ under maksimalt arbejde. Selv hvis PAO₂ øges vedbliver differencen mellem PAO₂ og PaO₂ at være stor under arbejde, hvilket indikerer en diffusionslimitering muligvis med bidrag fra en ventilationsperfusion »mismatch« samt en pulmonal shunt. Under arbejde medfører indånding af 30% O₂ at en reduktion af differencen mellem PAO₂ og PaO₂ vedbliver at være på niveauet i hvile. Dette fund tages som udtryk for, at diffusionsbegrænsning kombineret med en kritisk transitid er afgørende for ækvilibrering af O₂ over alveolemembranen.

Reaktive O₂-radikaler og aktivering af immunsystemet kan påvirke ilttransporten i lungerne. En antioxidant forhindrer neutrofile granulocytters evne til at frigive reaktive O₂-radikaler, men det påvirker ikke PaO₂, SaO₂, iltoptagelsen eller ventilationen under maksimal ergometerroning. Det er derimod foreslået, at visse cytokiner er af betydning for udvikling af hypoxæmi under fysisk arbejde, idet basofile granulocytter, under påvirkning af visse cytokiner, frigiver histamin, som kunne påvirke den alveolo-kapillære membran.

Under maksimalt arbejde øges laktatkoncentrationen i blodet betragteligt, hvilket bidrager til, at pH reduceres til 7,1 og i henhold til iltbindingskurven vil acidose være kritisk for SaO₂ når PaO₂ er lav. Således øges SaO₂ fra 89 til 95%, når infusion af natrium-bikarbonat hindrer reduktion af pH. Dermed øges arbejdsevnen tilsvarende, når indånding af ekstra ilt opretholder PaO₂ og SaO₂. I dette tilfælde øges arbejdsevnen mere end det kan forklares ved ændringer af iltoptagelsen, iltindholdet i blodet og muskeloxygenering. Det foreslås, at andre organer får gavn af det øgede iltindhold i blodet. Særlig hjernens oxygenering synes påvirket af en lav ilttension og saturation under maksimalt arbejde.

Forf.s adresse: Fyrrevang 65, 2830 Virum.

Email: h.bay@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted fredag den 21. marts 2003, kl. 14.00, Auditorium A, Teilmbygningen – H:S Rigshospitalet, Frederik V's Vej 11, København.

Opponent: *Michael Kjær og Inge-Lis Kanstrup.*

Torben Norre Rasmussen:

Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a potential efferent neurotransmitter in the gastrointestinal tract

Doktordisputatsen bygger på undersøgelser, der er udført under min ansættelse som forskningsstipendiat på Medicinsk Fysiologisk Institut, Panum Institut, og Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling C, H:S Rigshospitalet.

Calcitonin gen-relateret peptid (CGRP) er til stede i alle afsnit af grisens mave-tarm-kanal og i dens pankreas. To molekyler former af CGRP er påvist i mennesket og rotten (α - og β -CGRP), hvorimod der kun er fundet en enkelt form i grisen. Aminosyresekvensen af grisens CGRP adskiller sig fra humant α -CGRP på seks positioner og fra human β -

CGRP på tre af de i alt 37 aminosyrer. Hos grisen er der fundet to metabolitter af: CGRP₁₈₋₃₇ og CGRP₁₉₋₃₇, begge er potentielt biologisk aktive.

Ved immunhistokemi findes CGRP-immunoreaktive nervefibre i submucosa samt i muscularis externa i den porcine antrum. I den porcine ileum findes immunreaktivitet i nervefibre i det submucøse muskellag samt i nervefibre og celler i plexus myentericus og i plexus submucosa. CGRP-immunoreaktivitet ses i den porcine pankreas i nervefibre i interlobulære ganglier og omkring udførselsgangene. Der ses ingen immunoreaktivitet i de Langerhanske øer.

I den isolerede perfunderede porcine antrum, øger CGRP, dosis-afhængigt, motiliteten i antrum. Endvidere øger CGRP frigørelsen af neuropeptiderne substance P og neurokinin A. Den observerede motilitets øgning er ikke en indirekte effekt, som teoretisk kunne være udløst via denne frigørelse, men skyldes formentlig aktivering af kolinerge inter- eller motorneuroner.

CGRP frigøres fra enteriske nerver i grisens ileum. De intrinsiske CGRP-neuroner modtager excitatorisk input fra parasympatiske præganglionære fibre, via frigørelsen af acetylkolin som reagerer på nikotinreceptorer. Det parasympatiske input stammer muligvis fra nervus vagus. Frigørelsen af CGRP stimuleres endvidere af capsaicin, hvilket indikerer, at peptidet også frigøres fra ekstrinsiske sensoriske neuroner.

CGRP øger motiliteten i grisens ileum og sphincter Oddi, samt nedsætter galdens passagehastighed til duodenum. Den observerede øgning af motiliteten blev ophævet med atropin, hvilket indikerer, at virkningen af CGRP på den kontraktile aktivitet skyldes aktivering af kolinerge neuroner og ikke en direkte påvirkning af de glatte muskelceller. CGRP har en dobbelt effekt på frigørelsen af glukagon og insulin fra den isolerede perfunderede porcine pankreas. Ved lave koncentrationer af peptidet øges frigørelsen af begge hormoner, hvorimod den ved høje koncentrationer nedsættes. Endvidere frigør CGRP somatostatin ved samme høje koncentrationer. CGRP nedsætter den glukosestimulerede insulinfrigørelse. Denne effekt er muligvis medieret af somatostatin i en parakrin virkningsmekanisme.

Forf.s adresse: Fredensvej 19, 2920 Charlottenlund.

E-mail: norre@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted fredag den 21. marts 2003, kl. 14.00, Dam Auditoriet, Panum Institut, Blegdamsvej 3, 2200 København N.

Opponent: *Frank Sundler, Sverige og Jørgen Rask Madsen.*

Kent Valentin Haderslev:

Dual-energy X-ray absorptiometry

Measurement of body composition in patients with low body weight and chronic bowel disease

Ph.d.-afhandlingen er udarbejdet i perioden 1998-2002 under min ansættelse som klinisk assistent ved Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling, Rigshospitalet. Afhandlingen består af fire engelsksprogede artikler og en oversigt. Dual energy X-ray Absorptiometry (DXA) er en relativ ny metode til måling af kropssammensætningen (KS). DXA tillader opdeling af kropsvægten i tre ernæringsfysiologisk vigtige bestand-