

kronisk hovedpine af spændingstype under hvile og statisk arbejde og sammenlignet med tilsvarende målinger hos raske personer. Patienterne havde lavere stigning i blodgennemstrømningen under statisk arbejde end raske personer. Det blev konkluderet, at central sensibilisering kan påvirke regulering af perifere mekanismer og derved føre til øget ømhed og kronisk hovedpine. Nærvende disputats bidrager til belysning af de komplekse mekanismer, der fører til kronisk hovedpine af spændingstype og vil forhåbentlig medvirke til nye behandlingsprincipper i fremtiden.

Forf.s adresse: Neurologisk Afdeling, H:S Rigshospitalet, 2100 København Ø.
E-mail: ashina@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 30. april 2003, kl. 14.00, Hannover Auditoriet, Panum Institutet, Blegdamsvej 3, 2200 København N.

Opponent: *Peter J. Goadsby*, United Kingdom, *Kai Jensen* og *Gudrun Boysen*.

Forsvarsleder: *Per Soelberg Sorensen*.

Vejledere: *Lars Bendtsen*, *Rigmor Jensen* og *Jes Olesen*.

Lise Korbo:

Stereological quantitation of human and rat brain in normal brains and in various conditions with symptoms of memory impairment

Disputatsen er baseret på syv tidligere publicerede arbejder og en sammenfattende redegørelse. Arbejdet er udført på Forskningslaboratorium for Stereologi og Neurovidenskab, H:S Bispebjerg Hospital.

Moderne stereologiske teknikker, som kvantiterer celler i tre dimensioner mod tidligere tiders celletællinger i to dimensioner, kan anvendes til at få et unbiased estimat af det totale antal neuroner i et givet område af hjernen. Disse metoder er blevet anvendt for at udforske celleantal og cellestørrelse i forskellige områder af både den normale hjerne samt eventuelle ændringer af morfometrien i hjernen under sygdom. Med vores nuværende viden om hjernen er det rimeligt at antage, at den funktionelle kapacitet i hvert fald delvist er korreleret til antallet af neuroner. En af de stereologiske metoder, disektoren, er anvendt til at bestemme det totale antal neuroner i cerebral og cerebellar cortex hos rotten. Det blev bl.a. vist, at rotter som var kronisk eksponeret for toluen ikke har tab af neuroner i hverken cerebral eller cerebellar cortex.

Hippocampus er et område af hjernen, som er essentielt for indlæring og hukommelse. Den optiske fraktionator er blevet anvendt til at bestemme det total antal neuroner i de fem regioner af hippocampus hos mennesker og rotter.

Hos seks rotter som var kronisk eksponeret for toluen blev der fundet et signifikant neurontab på 16% i regio inferior (CA3) i hippocampus sammenlignet med seks kontroller ($p=0,027$).

I et studie som sammenlignede antal neuroner i hippocampus hos fem alkoholikere sammenlignet med fem kontroller, blev der ikke fundet et tab af nerveceller, men der blev derimod fundet et tab af gliaceller på 37% ($p<0,05$).

Der er tidligere rapporteret et 30% tab af neuroner i neocortex hos aids-patienter. Dette tab er uafhængigt af om patienterne var klinisk demente eller ej. I et studie som be-

stemte det totale antal neuroner i hippocampus hos ni aids-patienter sammenlignet med ti kontroller, blev der ikke fundet nogen forskel mellem de to grupper. I et retrospektivt longitudinelt studie blev volumen af ventriklerne hos hiv-positive og aids-patienter bestemt ud fra CT. Sammenlignet med en kontrolgruppe blev der fundet signifikant forøgelse af ventrikelvolumen hos både gruppen af hiv-positive og aids-patienter. Resultaterne i de forskellige studier sammenlignes med andre lignende undersøgelser og diskuteres i forhold til de kliniske symptomer som er fundet hos patienterne. Kvantitering af hjernens anatomi kan være med til at skaffe os ny viden om strukturelle deficit ved en række forskellige neurologiske lidelser.

Forf.s adresse: Mørkager 51, 2620 Albertslund.

E-mail: lise.korbo@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 2. maj 2003, kl. 14.00, Anneksauditorium A, Studiestræde 6, 1455 København K.

Opponent: *Johannes Jakobsen* og *Henning Laursen*.

John Rømer Nielsen:

Skin cancer and wound healing

Tissue-specific similarities in extracellular proteolysis

Disputatsafhandlingen er baseret på forskning udført i forbindelse med min ansættelse i 1989-1996 på Finsenlaboratoriet, H:S Rigshospitalet, og på otte publikationer trykt i internationale tidsskrifter efter »peer-review« i 1991-2001.

Formålet har været at belyse de molekylære mekanismer, som er involveret i regulation af ekstracellulær proteolyse ved normalfysiologisk vævsremodellering og cancer-spredning. Arbejdet har haft særlig fokus på en sammenligning af den ekstracellulære proteolyse ved sårheling og cancer i huden.

Ved hjælp af in situ-hybridisering og immunhistokemi kunne det vises, hvorledes PA-systemet udtrykkes in vivo i hudsårheling hos mus. Urokinase-type PA (uPA), PA inhibitor type 1 (PAI-1) og uPA receptoren (uPAR) er alle udtrykt i keratinocytter i fronten af det regenerative epidermale lag. Sårhelingshastigheden i plasminogen-deficiente mus er væsentligt nedsat, fra normalt 14 dage til 60 dage, antageligt som følge af ophobninger af fibrin foran de migrerende keratinocytter. I fronten af migrerende keratinocytter findes desuden ekspression af flere matrix-metalloproteaser (MMP); såsom gelatinase B, collagenase-3, og stromelysin-1. Behandling med den bredspektrede MMP-inhibitor-galardin nedsatte sårhelingshastigheden i vildtypemus, hvorimod der sås en komplet hæmning af helingen i plasminogen-deficiente mus. Dette fund støttede hypotesen, at PA- og MMP-systemerne har overlappende funktioner.

Undersøgelser i immundeficiente mus af xenograftede tumorer, deriveret fra den humane brystcancer-cellelinje MDA-MB-231, viste at både de humane tumorceller og musens stromaceller udtrykker uPA og uPAR. Specielt i områder med invasiv vækst fandtes stromacellerne positive for både uPA og uPAR. Et studie af effekten af lokal applikation af tumorpromotoren PMA på musehud, viste at der induceres ekspression af uPA, uPAR, PAI-1, og PAI-2, både i epidermis, dermis og subcutis. En undersøgelse af ekspressionen