

sex). Derved reduceres usikkerheden på forskellen fra henholdsvis 35% og 94% til 56% og 92%. Om dette virkelig er *worst* og *best case* kan vel diskuteres, men at det angiver 95%-sikkerhedsinterval på det relative incidensfald på 0,80% kan jeg godt acceptere. Men selv med *Hildens* regnestykker synes vi dog at være enige om, at konsekvent brug af kondom efterlader en risiko for smitte med hiv, hvorfor »sikker sex« mere korrekt bør betegnes »sikrere sex«. Resultatet betyder også, at for hver 21 diskordante par, hvor det lykkes at ændre adfærd fra konsekvent usikker til konsekvent sikker sex, vil man forebygge ét tilfælde af smitte med hiv – altså om året. Jeg skal beklage at det ikke fremgik tydeligt af artiklen.

København
Else Smith
E-mail: es@ssi.dk

Litteratur

1. Smith E. Kondomers effektivitet som beskyttelse mod smitte mod hiv ved heteroseksuelt samleje. *Ugeskr Læger* 2002;164:5497-5500.
2. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission (Cochrane Review). I: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.

AKADEMISKE AFHANDLINGER

Steen G. Hasselbalch:

Quantitation of brain metabolism in humans using PET-FDG: levels and limitations

Doktordisputatsen omfatter otte originalarbejder og en oversigt. Studier er udført i forbindelse med kandidatstipendium i perioden 1989-1994 og senere sideløbende med klinisk uddannelse på Neurobiologisk Forskningsenhed, Rigshospitalet.

Studierne omfatter in vivo-bestemmelse af hjernens glukosestofskifte (CMR_{glc}) i hvile og under forskellige fysiologiske betingelser. CMR_{glc} korrelerer til graden af neuronal aktivitet og giver vigtig information om hjernens metaboliske niveau. Med anvendelse af positronemissionstomografi (PET) og den radioaktivt mærkede glukoseanalog fluorodeoxyglukose (FDG) kan man bestemme den regionale glukoseomsætning ($rCMR_{glc}$). PET-FDG-teknikken kræver dog kendskab til omregningsfaktoren mellem hjernens FDG og glukoseoptagelse, den såkaldte *lumped constant* (LC). LC kan udtrykkes som en kombination af to ratioer: ratioen mellem FDG- og glukose-blod-hjerne-barriere-transport og ratioen mellem fosforylering af FDG og glukose til hhv. FDG-6-P og G-6-P. Et studie bestemmer transportratioen og anvender denne til individuel bestemmelse af LC ud fra FDG-tids-aktivitets-kurver i blod og hjerne. I yderligere to metodestudier påvises det, at LC tidligere har været underestimeret på grund af metodologiske fejl og at den globale CMR_{glc} dermed har været overestimeret. Ud fra teoretiske overvejelser varierer LC med variationer i glukosekoncentrationen i blodet, og individuel estimering af LC synes nødvendig ved fysiologiske tilstande, der afviger fra normal hviletstand. Tre studier beskæftiger sig med adaptation af

CMR_{glc} . Efter 3,5 dages faste findes en øgning i blod-hjerne-barriere-transporten af glukose, mens fosforyleringen af glukose hæmmes på grund af samtidig forbrænding af ketonstoffer. Dette skift i hjernens kulhydratstofskifte synes at ske så snart ketonstoffer forefindes i blodbanen i tilstrækkelig mængde: Ved akut hyperketonæmi ses således samme skift til ketonstofforbrænding som under faste. I et studie konkluderes det endvidere at insulin ikke har virkning på blod-hjerne-barriere-transport af glukose og på hjernens totale stofskifte, men at insulin tilsyneladende omfordeler glukosen i hjernevævet mellem de inter- og intracellulære rum. I modsætning til hypoglykæmi findes der ingen holdpunkter for adaptation af blod-hjerne-barriere-transport og metabolisme af glukose ved akut eller kronisk hyperglykæmi. Det konkluderes, at tidligere PET-FDG-studier har overestimeret den globale CMR_{glc} . Endvidere påvises ændringer i transport og omsætning af glukose ved forskellige fysiologiske tilstande og endeligt, at bestemmelse af hjernens glukosestofskifte med PET-FDG bør ledsages af samtidig bestemmelse af LC.

Forf.s adresse: Ordruphøjvej 38, 2920 Charlottenlund.
E-mail: sgh@nru.dk

Forsvaret finder sted den 25. april 2003, kl. 14.00 i Auditorium 93, Juliane Maries Vej 18-24, H:S Rigshospitalet, København.
Opponent: Bjørn Quistorff og Albert Gjedde.

Messoud Ashina:

Neurobiology of chronic tension-type headache

Disputatsafhandlingen bygger på undersøgelser, der er udført under min ansættelse som klinisk assistent på Neurologisk Afdeling, Amtssygehuset i Glostrup.

Vores hidtidige forskning har vist, at øget smertefølsomhed i centralnervesystemet, udløst af smertefulde impulser fra skulder- og nakkemusler, spiller en vigtig rolle ved kronisk hovedpine af spændingstype. I den videre forskning, som udgør nærværende afhandling, ønskede vi primært at undersøge rollen af stoffet nitrogenoxid (NO) ved kronisk hovedpine samt at klarlægge, hvorfor de smertefulde impulser fra musklerne opstår. Vi fandt, at eksperimentel behandling med et stof der hæmmer dannelsen af NO, N^G -monomethyl-L-arginine (L-NMMA), kunne reducere hovedpine, muskelømhed samt muskelhårdhed hos patienter med kronisk hovedpine af spændingstype. Desuden fandt vi, at glyceryltrinitrat, stoffet der danner NO i kroppen, kunne fremkalde spændingshovedpine hos disse patienter. Det blev konkluderet, at NO sandsynligvis spiller en vigtig rolle ved udvikling af øget smertefølsomhed i centralnervesystemet hos patienter med kronisk hovedpine af spændingstype. Dernæst blev rollen af neuropeptider ved kronisk hovedpine af spændingstype undersøgt ved at måle koncentration af calcitonin gen-relateret peptid, substans P, neuropeptid Y og vasoaktivt intestinallyt polypeptid i kranial og perifer cirkulation hos patienter og raske kontroller. Resultaterne tyder på, at plasmakoncentrationen af disse neuropeptider er normal hos patienter og ikke er relateret til hovedpine. Blodgennemstrømningen i ømme skuldermuskler blev dernæst undersøgt ved hjælp af mikrodialyseteknik hos patienter med

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 Institut, Blegdamsvej 3, 2200 København N.

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

Forsvarsleder: Per Soelberg Sørensen.

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 rotter. 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 totale 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 cancerspredning. 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 ekspresion 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 ekspresion af uPA, uPAR, PAI-1, og PAI-2, både i epidermis, dermis og subcutis. En undersøgelse af ekspresionen