

Inhalationsanæstetikas virkningsmekanismer

Helle Sørholm¹ & Niels Vidiendal Olsen²

RESUME

I Danmark udføres der ca. 400.000 anæstesier årligt, men den molekylære virkning af anæstetika er ikke endeligt klarlagt. Flere hypoteser er fremsat, men ingen kan forklare hele mekanismen. Et anæstesimiddels potens er proportional med dets fedtopløselighed ifølge Meyer-Overton-loven. De seneste årtiers forskning viser resultater til fordel for en proteinorienteret opfattelse, hvor anæstetika påvirker visse af nervecellernes membranproteiner, og der derved indtræder en hæmning af excitatoriske systemer og en stimulation af inhibitoriske systemer. I artiklen gennemgås de molekylære mål for gasanæstetika (bl.a. kalium- og kalciumkanaler), påvirkelige områder i centralnervesystemet og gasanæstetikas påvirkning af den cerebrale metabolisme og blodgennemstrømningen.

Anæstetika fører til generel anæstesi ved påvirkning af centralnervesystemet (CNS) karakteriseret ved bevidstløshed/søvn (narkose), analgesi, amnesi og muskelrelaksation. I Danmark udføres der ca. 400.000 anæstesier årligt, men den molekylære virkning af anæstetika er stadig uafklaret [1]. De seneste 100 års forskning har vist, at anæstetika påvirker specifikke cellulære proteiner, men den præcise mekanisme er ukendt [2]. I det følgende gennemgås de molekylære mål for gasanæstetika og de påvirkelige områder i CNS.

METODE

Til den systematiske litteratursøgning er benyttet MEDLINE/PubMed til såvel dansk som engelsksproget litteratur uden fastsatte grænser for publikationsdato eller -status. Der foreligger ingen Cochrane-analyse på området. Følgende søgeord er anvendt: *inhaled/volatile anaesthesia* i kombination med *general, mechanism, positron emission tomography, functional magnetic resonance imaging, electroencephalography, polymorphism* og *genetic*. Derudover er der suppleret med litteratur fra hovedartiklernes referencelister. Søgningen blev foretaget i efteråret 2011, og der er medtaget både primærlitteratur og oversigtsartikler, der omhandler gasanæstetikas virkningsmekanismer. I alt 36 studier blev fundet ved databasesøgning, tre blev tilføjet efter gennemlæsning af referencelister, og fem blev ekskluderet efter gennemgang af abstrakter. Slutteligt blev 34 studier inkluderet (Figur 1).

TEORIER FOR ANÆSTETIKAS VIRKEMÅDE

Et anæstesimiddels potens er proportional med dets lipidopløselighed (Figur 2). Denne sammenhæng, som gælder for alle anæstesimidler, er beskrevet i Meyer-Overton-loven, der danner grundlag for den såkaldte unitære hypotese, som udsiger, at alle anæstesimidler virker ens.

I de seneste årtier er der dog ofte fremlagt resultater til fordel for en proteinorienteret opfattelse [3-6]. Ifølge disse hypoteser påvirker anæstetika funktionen af visse membranproteiner på nervecellerne, således at der indtræder en hæmning af excitatoriske systemer og en stimulation af inhibitoriske systemer.

Baseret på en elektrokemisk forklaring på, hvorledes nerveimpulser opstår (Hodgkin-Huxley-modellen), forklares virkningen af anæstesimidler ved en interaktion med specifikke molekylære mål i CNS. I farmakologisk litteratur er det et fremherskende budskab, at generel anæstesi virker ved at ændre funktionen af specifikke ionkanaler, især γ -aminobutansyre (GABA_A)-glutamat- og acetylkolinreceptorer. Hodgkin-Huxley-modellen giver dog ingen forklaring på potens-fedtopløselighed-forholdet i forbindelse med virkningen af anæstesi (Figur 2). Modellen giver heller ikke forklaring på, hvordan ædelgassen xenon kan virke som en anæstetisgas, når den ikke som ædelgas kan indgå i kemiske forbindelser. Det er ligeledes fuldstændig uafklaret, hvorfor

OVERSIGTSARTIKEL

1) Kardiologisk Klinik, Hjertecentret, Rigshospitalet
2) Neuroanæstesiologisk Klinik, Neurocentret, Rigshospitalet



FAKTABOKS

Gasanæstetika, der anvendes i dag: N₂O, sevofluran, isofluran og desfluran.

Virkningsmekanisme

Lipidteori

- Meyer-Overton-reglen (anæstesimidlets potens er proportional med dets lipidopløselighed)

Proteinteori

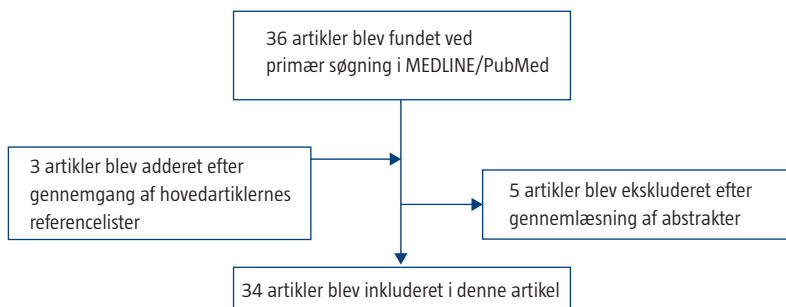
- inhibitoriske ionkanaler (γ -aminobutan- og glycinreceptorer)
- Excitatoriske ionkanaler (acetylkolin- og N-methyl-D-aspartatfølsomme glutamatreceptorer)
- Baggrundskaliumkanaler
- Spændingsregulerede ionkanaler

Anæstetikasensitive områder i centralnervesystemet: thalamus, cerebral cortex, medulla spinalis og hippocampus.

Klarlægning af genetisk variation og polymorfi vil medføre gevinster for fremtidens patienter.

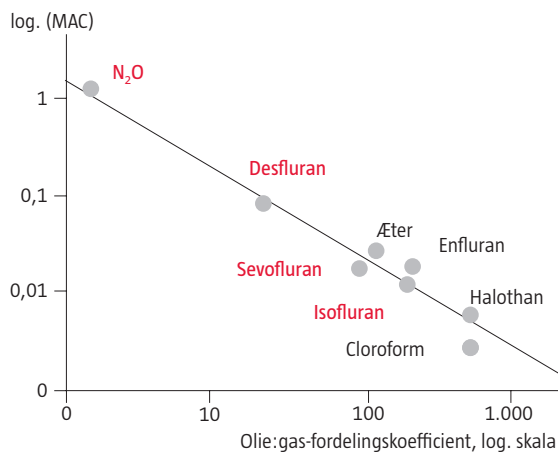
FIGUR 1

Oversigt over søgeprocessen.



FIGUR 2

Sammenhængen mellem anæstetisidlers potens udtrykt i log(MAC) over for stofernes lipidopløselighed. De anæstetika, der anvendes i dag, er markeret med rødt [3, 4].



MAC = minimal alveolær koncentration.

hyperbart tryk ophæver virkningen af anæstetisidler. I de senere år er der på baggrund af en række overbevisende forsøg fremført en hypotese, hvori man med udgangspunkt i Meyer-Overton-loven om nerveimpulser og virkningen af anæstetika inddrager biofysiske og termodynamiske forhold [7-9]. Centralt i hypotesen er, at nerveimpulser kan beskrives som solitoner, dvs. særlige lydbølger, der følger overordnede fysiske love inden for termodynamikken. Disse resultater er beskrevet i detaljer andre steder [7-9]. Der er således fremsat flere hypoteser om anæstetisidlers virkningsmekanisme, men ingen af de nuværende hypoteser ser ud til at kunne forklare hele mekanismen.

ANÆSTETIKAS VIRKNING

PÅ MEMBRANBUNDNE IONKANALER

Gasanæstetika nedsætter aktiviteten i CNS ved at påvirke neuronernes evne til at generere aktionspoten-

tialer. Anæstetika påvirker adskillige intracellulære signalproteiner, men en direkte påvirkning af ionkanaler er det mest sandsynlige molekylære mål for anæstetika (Tabel 1) [2, 10, 11].

Spændingsregulerede ionkanaler

Aktivering af spændingsregulerede kaliumkanaler (de talrigeste membrankanaler i CNS) nedsætter neuronernes excitabilitet, og de blev tidligt foreslået som mål for gasanæstetika. Yost beskriver særlige baggrundskaliumkanaler som et nyt molekylært mål [2, 17]. Disse kaliumkanaler medierer baggrundsstrømme i excitabelt væv og er af betydning for hvilemembranpotentialet.

Anæstetika åbner kaliumkanalerne, hvorved udbredelsen af aktionspotentialer hæmmes, og excitabiliteten nedsættes i de væv, hvor de er udtrykt [2, 12]. Det er velkendt, at anæstetika har en negativ kronotrop og inotrop virkning ved en hæmning af natrium- og kalciumkanaler i hjertet [13, 18]. I dyreforsøg kan administration af kalciumantagonister nedsætte behovet for anæstetika, hvilket bekræfter hypotesen om kalciumkanalers rolle i virkningsmekanismen [4].

Ligandregulerede ionkanaler

I CNS findes excitatoriske neurotransmittere (f.eks. glutamat) og inhibitoriske neurotransmittere (f.eks. glycin og GABA), som udøver deres virkning via henholdsvis N-methyl-D-aspartat (NMDA) og glycin/GABA_A-receptorer (Tabel 1).

Alkohol, det intravenøse anæstetisidderet ketamin og lattergas (N₂O) virker hovedsageligt via en hæmning af den excitatoriske NMDA-receptor, men i modsætning hertil har de øvrige gasanæstetika kun ringe virkning på denne receptor, og de virker primært ved inhibition, dvs. ved aktivering af glycin/GABA_A-receptorer [2-4, 6, 14, 15, 18]. GABA_A-receptoren er den mest undersøgte og fremstår som den mest betydende for opnåelse af generel anæstesi [3, 14, 16, 18].

INTRACELLULÆRE BUDBRINGERE

Virkingen af membranbundne receptorer og ionkanaler er afhængig af cellens intracellulære budbringere (*second messengers*). De fleste anæstetika hæmmer den cytokrom P450-medierede omsætning af arakidonsyre [4].

I in vitro-forsøg har man påvist, at selv høje koncentrationer af anæstetika ikke ændrer niveauet af cyklisk adenosinmonofosfat i hjernevæv [4].

I kliniske koncentrationer har gasanæstetikas virkning på de intracellulære *second messengers* næppe den store betydning i forhold til virkningen på inhibitoriske GABA_A-receptorer.

ANÆSTETIKAS MOLEKYLÆRE

VIRKNINGSMEKANISMER

Ionkanaler er omgivet af en lipidmembran, hvilket vanskeliggør vurderingen af, om anæstetika udøver deres virkning ved at ændre den lipidholdige del af ionkanalen (Meyer-Overton-reglen), eller om stofferne binder sig direkte til membranproteinerne [13, 14, 18-21].

Resultaterne af flere arbejder tyder på, at anæstetika ikke kun påvirker ét molekylært sted, men at stofferne påvirker flere forskellige proteiner med lav affinitet, hvorved der opstår CNS-depression og bevidstløshed [2, 6, 12, 21]. En helt central udfordring er dog ikke at påvise, at anæstetika påvirker bestemte ionkanaler, men at påvise, hvilke virkninger der er kritiske for at opnå anæstesi [10].

ANÆSTESIMIDLERNES REGIONALE VIRKNING PÅ CENTRALNERVESYSTEMET

Anæstetikas virkning i CNS kan belyses ved elektroencefalografi, funktionel magnetisk resonans (MR)-skanning og positronemissionstomografi (PET), hvor raske forsøgspersoners hjerne undersøges in vivo (Tabel 2). I PET- og MR-studier har man fundet, at

anæstetika medfører en reversibel dæmpning af impulsoverførslen af sensorisk information i thalamus, hvorfra næsten alle impulser danner synapser som en relæstation på vejen fra hjernestammen og rygmarven til cortex [22-24, 31].

Under anæstesi nedsættes den basale »vågne« excitation fra hjernestammen, hvilket også ses under normal søvn [10, 22, 31]. Anæstetiske doser af halotan, isofluran og sevofluran er i PET-studier vist at nedsætte hjernens glukoseforbrug med ca. 50% via hæmning af den synaptiske aktivitet primært i thalamus, formatio reticularis, cerebellum, hippocampus og occipitallappen [13, 18 22, 24-26, 31]. I MR-studier af isofluran bekræftes det, at anæstetika dosisafhængigt hæmmer den kognitive funktion, stimulusbearbejdningen og bevidstheden [24, 27]. Disse studier understreger vigtigheden af specifikke strukturer i opnåelse af bevidstløshed, amnesi og refleks-hæmning, og studierne viser, at thalamus er et vigtigt mål for anæstetikas blokering af informationsstrømme til og fra cortex (Tabel 2).

Der mangler yderligere forskning for at klarlægge præcis, hvilke områder i CNS, der påvirkes af anæstetika, og ikke mindst hvilke der er essentielle



TABEL 1

Oversigt over molekulære mål for gasanæstesimidlerne sevofluran, isofluran, desfluran og N₂O.

Membran-receptor	Effektor	Lokalisation	Karakteristika	Anæstetikum	Virkning	Referencer
GABA _A	GABA	Cerebral cortex Thalamus Formatio reticularis	Cl ⁻ -konduktans medfører membranhyperpolarisering og hæmmer excitabilitet i det postsynaptiske neuron	Gas	Agonist	[6, 11, 14, 16, 17]
Baggrunds-K ⁺ -kanaler	–	CNS	K ⁺ -indstrømning og membranhyperpolarisering	Gas	Agonist	[2, 11, 12, 13]
Ca ²⁺ -kanaler	Spænding	Cor CNS	Ca ²⁺ -udstrømning medfører frigivelse af neurotransmittere	Cor: Gas CNS: ?	Antagonist	[13, 14]
Glycin	Glycin Alanin Prolin Serin Taurin	Hjernestammen Rygmarven	Cl ⁻ -konduktans medfører membranhyperpolarisering og hæmmer excitabilitet i det postsynaptiske neuron	Gas	Agonist	[6, 13, 15]
Acetylkolin: Nikotin Muskarin	ACh	Nikotin: CNS Rygmarv Autonome ganglier Muskarin: Cerebral cortex Cerebellum Hjernestammen Hippocampus	Nikotin: Kationindstrømning og membrandepolarisering Muskarin: G-protein-koblet inhibition af adenylatcyklase, stimulering af fosfolipase C eller regulering af K ⁺ -kanaler	N ₂ O	Antagonist	[6, 11, 13, 15]
N-methyl-D-aspartat	Glutamat Aspartat Spænding	Hippocampus Respiratorisk kontrolcenter	Medierer Na ⁺ - og Ca ²⁺ -konduktans med membran-depolarisering	N ₂ O Gas	Antagonist	[6, 11, 13, 15]

ACh = acetylkolin; CNS = centralnervesystemet; GABA = γ -aminobutansyre.



TABEL 2

Oversigt over gasanæstetika, der medfører bevidstløshed, analgesi, amnesi og immobilitet samt hvor i centralnervesystemet virkningen udøves.

Karakteristikum	Anæstetikum	Påvirket område i centralnervesystemet	Receptor	Referencer	
Hypnose/ bevidstløshed	N ₂ O	Thalamus	GABA _A	[6, 10, 11,	
	Isofluran	Formatio reticularis inkl. RAS	NMDA	13-15, 22-27]	
	Sevofluran	Cerebral cortex	AChR		
	Enfluran				
	Desfluran Halothan				
Analgesi	N ₂ O	Rygmarv	Opioid	[6, 15]	
		Tractus spinothalamicus lateralis	NMDA		
		PAG i mesencefalon	AChR?		
Amnesi	Isofluran	Hippocampus	NMDA	[6, 13-15,	
	Sevofluran	Amygdala	AChR		22, 24]
	Enfluran	Præfrontal cortex			
	Desfluran	Anterior-superior insula			
	Halothan	Intraparietale sulci			
Immobilitet	Isofluran	Rygmarv	Glycin	[6, 13-15,	
	Sevofluran	Cerebellum	NMDA		23, 27, 30]
	Enfluran		GABA _A		
	Desfluran		K ⁺ -kanaler		
	Halothan				

AChR = acetylkolinreceptor; GABA = γ -aminobutansyre; NMDA = N-methyl-D-aspartat; PAG = periaquaduktelle grå substans; RAS = retikulære aktiveringssystem.

for opnåelse af generel anæstesi. I Tabel 2 gives en opsummering af den foreliggende viden på området.

ANÆSTETIKA OG PÅVIRKNINGEN AF DEN CEREBRALE BLODGENNEMSTRØMNING

Hjernens metabolisme og blodgennemstrømning (*cerebral blood flow* (CBF)) er tæt koblede via autoreguleringen af CBF. Der er modstridende resultater om, hvorvidt anæstetimidler nedsætter eller øger CBF. Halotan er en kendt vasodilatator (CBF øges), og stoffet er derfor kontraindiceret hos patienter med forhøjet intrakranielt tryk [13, 22]. *McPherson et al* har påvist, at N₂O, isofluran og halotan øger CBF og foreslår, at nitrogenoxid har betydning for den vasodilaterende effekt, hvilket støttes af *Olsen et al*, som ligeledes har påvist, at isofluran signifikant øger CBF [28, 29]. *Petersen et al* har fundet, at gasanæstesi (isofluran, sevofluran) medfører en dosisafhængig stigning i CBF, mens intravenøs anæstesi med propofol medfører et fald [30]. Forskellen mellem intravenøs anæstetika og inhalationsanæstetika virkning på den cerebrale blodgennemstrømning kan måske forklares ved forskellige virkninger på koblingen mellem hjernens metabolisme og blodgennemstrømningen [29], hvorfor en senere bedøvelse kan føre til immunologisk reaktion med svær levernekrose.

GASANÆSTESI OG FREMTIDEN

Gasanæstetika er stadig uundværlige, f.eks. ved bedøvelse af børn. Der har i mange år været fokus på forurening med gasanæstetika med bekymring for sundhedsskade hos personalet og påvirkning af det globale miljø. Udvikling af cirkelsystemer med CO₂-absorption har i høj grad begrænset forureningen [32]. Stoffernes virkningsmekanisme er fortsat ikke klarlagt. Forskning i anæstetika virkningsmekanismer kan give os indsigt i den neurofysiologiske gåde om, hvordan vi holder os vågne. I dag kan vi ikke med sikre værktøjer monitorere graden af anæstesi og bevidsthed, og dette kan resultere i såkaldte huskeanæstetier. Yderligere forskning på området kan bidrage til udvikling af nye og bedre anæstetimidler med færre bivirkninger og hurtigere opvågning, hvilket vil kunne nedbringe de omkostninger, der er forbundet med anæstesi og kirurgi.

KORRESPONDANCE: Helle Søholm, Klinik B 2142, Hjertecentret, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.
E-mail: helle.soholm@gmail.com

ANTAGET: 3. august 2012

FØRST PÅ NETTET: 17. september 2012

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

- Hove LD, Nielsen HB, Christoffersen JK. Patient injuries in response to anaesthetic procedures: cases evaluated by the Danish Patient Insurance Association. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:530-5.
- Yost CS. Tandem pore domain K channels: an important site of volatile anesthetic action? *Curr Drug Targets* 2000;1:207-17.
- Colloc'h N, Sopkova-de Oliveira Santos J, Retailleau P et al. Protein crystallography under xenon and nitrous oxide pressure: comparison with in vivo pharmacology studies and implications for the mechanism of inhaled anesthetic action. *Biophys J* 2007;92:217-24.
- Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* 1994;367:607-14.
- Raines DE. Anesthetic and nonanesthetic halogenated volatile compounds have dissimilar activities on nicotinic acetylcholine receptor desensitization kinetics. *Anesthesiology* 1996;84:663-71.
- Villars PS, Kanusky JT, Dougherty TB. Stunning the neural nexus: mechanisms of general anesthesia. *AANA J* 2004;72:197-205.
- Andersen SS, Jackson AD, Heimburg T. Towards a thermodynamic theory of nerve pulse propagation. *Prog Neurobiol* 2009;88:104-13.
- Heimburg T. Lipid ion channels. *Biophys Chem* 2010;150:2-22.
- Heimburg T, Jackson AD. On soliton propagation in biomembranes and nerves. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:9790-5.
- Arhem P, Klement G, Nilsson J. Mechanisms of anesthesia: towards integrating network, cellular, and molecular level modeling. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(suppl 1):S40-7.
- Shumilla JA, Sweitzer SM, Eger EI 2nd et al. Inhibition of spinal protein kinase C-epsilon or -gamma isozymes does not affect halothane minimum alveolar anesthetic concentration in rats. *Anesth Analg* 2004;99:82-4.
- Abraimi JH, Kriem B, Balon N et al. Gamma-aminobutyric acid neuropharmacological investigations on narcosis produced by nitrogen, argon, or nitrous oxide. *Anesth Analg* 2003;96:746-9.
- Yost CS. Update on tandem pore (2P) domain K⁺ channels. *Curr Drug Targets* 2003;4:347-51.
- Raeder JC. Basis of anaesthesia – what do we know after 150 years? *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:1068-72.
- Liu C, Au JD, Zou HL et al. Potent activation of the human tandem pore domain K channel TREK1 with clinical concentrations of volatile anesthetics. *Anesth Analg* 2004;99:1715-22.
- Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med* 2003;348:2110-24.
- Sloan TB. Anesthetics and the brain. *Anesthesiol Clin North America* 2002;20:265-92.
- Grasshoff C, Drexler B, Rudolph U et al. Anaesthetic drugs: linking molecular actions to clinical effects. *Curr Pharm Des* 2006;12:3665-79.
- Mihic SJ, Ye Q, Wick MJ et al. Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA(A) and glycine receptors. *Nature* 1997;389:385-9.
- Tang P, Mandal PK, Zegarra M. Effects of volatile anaesthetic on channel structure of gramicidin A. *Biophys J* 2002;83:1413-20.

21. Tang P, Xu Y. Large-scale molecular dynamics simulations of general anesthetic effects on the ion channel in the fully hydrated membrane: the implication of molecular mechanisms of general anesthesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:16035-40.
22. Alkire MT, Haier RJ, Fallon JH. Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness. *Conscious Cogn* 2000;9:370-86.
23. Kaisti KK, Metsahonkala L, Teras M et al. Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Anesthesiology* 2002;96:1358-70.
24. Heinke W, Schwarzbauer C. In vivo imaging of anaesthetic action in humans: approaches with positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Br J Anaesth* 2002;89:112-22.
25. Alkire MT, Pomfrett CJ, Haier RJ et al. Functional brain imaging during anesthesia in humans: effects of halothane on global and regional cerebral glucose metabolism. *Anesthesiology* 1999;90:701-9.
26. Kaisti KK, Langsjo JW, Aalto S et al. Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology* 2003;99:603-13.
27. Heinke W, Schwarzbauer C. Subanesthetic isoflurane affects task-induced brain activation in a highly specific manner: a functional magnetic resonance imaging study. *Anesthesiology* 2001;94:973-81.
28. McPherson RW, Kirsch JR, Moore LE et al. N omega-nitro-L-arginine methyl ester prevents cerebral hyperemia by inhaled anesthetics in dogs. *Anesth Analg* 1993;77:891-7.
29. Olsen KS, Henriksen L, Owen-Falkenberg A et al. Effect of 1 or 2 MAC isoflurane with or without ketanserin on cerebral blood flow autoregulation in man. *Br J Anaesth* 1994;72:66-71.
30. Petersen KD, Landsfeldt U, Cold GE et al. Intracranial pressure and cerebral hemodynamic in patients with cerebral tumors: a randomized prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol-fentanyl, isoflurane-fentanyl, or sevoflurane-fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003;98:329-36.
31. White NS, Alkire MT. Impaired thalamocortical connectivity in humans during general-anesthetic-induced unconsciousness. *Neuroimage* 2003;19:402-11.
32. Mierdl S, Byhahn C, Abdel-Rahman U et al. Occupational exposure to inhalational anesthetics during cardiac surgery on cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1924-7.

AKADEMISKE AFHANDLINGER

Eske Kvanner Aasvang:

Clinical and neuropsychological characterization of persistent postherniotomy pain

Disputats

E-MAIL: eske.aas@gmail.com

UDGÅR FRA: Enhed for Kirurgisk Patofysiologi, 4074, Rigshospitalet.

FORSVARET FINDER STED: den 18. januar 2013, klokken 14.00, Auditorium 2, Rigshospitalet, København.

OPPONENTER: *Torsten Gordh, Lars Nannestad Jørgensen og Peter Bytzer.*



Sven-Eric Stangerup:

Epidemiology and natural history of vestibular schwannoma

Disputats

E-MAIL: stangerup@dadlnet.dk

UDGÅR FRA: Øre-næse-hals-afdelingen, Gentofte Hospital, og Øre-næse-hals-afdelingen, Rigshospitalet.

FORSVARET FINDER STED: den 19. januar 2013, kl. 14.00, Auditorium 2, Rigshospitalet, København.

OPPONENTER: *Richard Ramsden, Manchester, UK, og Helge Rask-Andersen, Uppsala, Sverige.*

Annette Sofie Davidsen:

Samtale og forståelse i almen praksis – samt metoder til undersøgelse heraf

Disputats

E-MAIL: mld253@sund.ku.dk

UDGÅR FRA: Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet.

FORSVARET FINDER STED: den 30. januar 2013, kl. 13.30, auditorium 1.1.18, Øster Farimagsgade 5, København.

OPPONENTER: *Niels Bentzen, Bengt Mattsson og Signild Vallgård.*



Jasna Furtula:

Detection of lower and upper motor neuron lesion in ALS

Ph.d.-afhandling

E-MAIL: furtula@gmail.com

UDGÅR FRA: Neurofysiologisk Afdeling, Neurocentret, Aarhus Universitetshospital.

FORSVARET FINDER STED: den 17. januar 2013, kl. 14.00, Palle-Juul Jensen Auditorium, Neurocentret, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, bygning 10G, 8000 Aarhus C.

BEDØMMERE: *Josef Finsterer, Østerg, Christian Krarup og Kimmo Jensen.*

VEJLEDERE: *Anders Fuglsang-Frederiksen, Birger Johnsen og Leif Østergaard.*

