

Læge Stephan Alpiger:

Auditory evoked potentials (AEP) for the measurement of depth of anaesthesia

Can AEP predict patients' reaction to well-defined stimuli?

Ph.d.-afhandlingen udgår fra anæstesiaafdelingerne på henholdsvis Odense Universitetshospital og Vejle Sygehus. Afhandlingen bygger på tre publicerede artikler.

Baggrund: En væsentlig del af klinisk anæstesi er at sørge for, at patienterne sover under operationen. Der eksisterer en vis usikkerhed i det kliniske arbejde i at bedømme, hvorvidt en patient er anæsteseret i den passende søvndybde. Dette indebærer risiko for alvorlige komplikationer. Derfor er det ønskeligt at kunne måle søvndybde objektivt under generel anæstesi. Et andet aspekt i det kliniske arbejde som anæstesiolog er, at det vil være ønskeligt at kunne forudsige, om en patient er velforberedt til en stærk stimulus som fx intubation. Kostbare søvndybdemålere er ved at blive indført på de danske operationsstuer. Ph.d.-studiet ses som en kritisk vurdering med fokus på den kliniske anvendelighed.

Formål: En ny søvndybde måler som anvender det EEG-baserede princip »auditory evoked potentials«, testes for sin præcision og sin styrke i at forudsige, om en patient er velforberedt til to veldefinerede stimuli: indførelsen af en larynxmaske og intubationen. Begge håndgreb udføres hyppigt og har til formål at sikre patienten en fri luftvej under generel anæstesi.

Metode: Tre kliniske undersøgelser, to af dem dobbeltblindede og randomiserede, med 241 patienter i alt.

Resultater: Præcisionen af målingerne var tilfredsstillende. AEP kunne forudsige 90% sandsynlighed for tilfredsstillende betingelser til indførelsen af larynxmasken og intubationen. I en post hoc-analyse viste det sig dog, at koncentrationen af anæstetisgas i udåndingsluften var en bedre prædiktør og bedre egnet til formålet.

Forf.s adresse: Søndergade 76, 1., DK-5500 Middelfart.

E-mail: alpiger@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 16. juni 2005, kl. 15.00, Auditorium »På Bjerget«, Vejle Sygehus.

Bedømmere: Steen W. Henneberg, Johan Ræder, Norge, og Finn Jørgensen.

Vejleder: Helle Ørting.

Cand.scient. Marie Terpiger Mortensen:

Covalent linkage of 7TM G-protein coupled receptors – a tool to study dimerization

Denne ph.d.-afhandling fra Københavns Universitet omhandler 7TM G-proteinkoblede receptorer, og formålet var at udvikle et redskab til at undersøge dimerisering af 7TM-receptorer: To 7TM-receptorer er covalent forbundne via en kun-

stig transmembran-helix (TMVIII), der på begge sider er forbundet med receptorerne med et fleksibelt peptid, således at der er skabt en obligat dimer.

Tre obligate dimerer er lavet og undersøgt: en homodimer af β_2 -adrenerge receptorer (β_2 -TMVIII- β_2) en homodimer af tachykinin NK₁-receptorer (NK₁-TMVIII-NK₁) og en heterodimer af den β_2 -adrenerge-receptor forbundet til tachykinin NK₁-receptoren (β_2 -TMVIII-NK₁). De obligate dimerer er blevet undersøgt mht. deres bindings-, signalerings- og internaliseringssegenskaber, og disse viste sig til en vis grad at ligne de respektive vild-type-receptorers egenskaber. Dog havde β_2 -adrenerge-receptor i heterodimeren større signaleringskapacitet end den β_2 -adrenerge receptor i homodimeren.

Derudover blev de obligate dimerer anvendt til at undersøge om arrestin binder, og dermed stopper signaleringen af to receptorer samtidig. Til det blev lavet to arrestin fusionsproteiner; β_2 -TMVIII- β_2 -arrestin1 og β_2 -TMVIII-NK₁- β -arrestin1. Begge receptorer i homodimeren blev inaktiverede, når arrestin var fusioneret, hvilket tyder på, at det fusionerede arrestinmolekyle er i stand til at hæmme signalering fra begge receptorer i homodimeren. I heterodimeren derimod, var det kun NK₁-receptoren, der var direkte fusioneret til arrestin, hæmmet i signalering, mens den β_2 -adrenerge receptor stadig signalerede. Dette tyder på, at arrestin effektivt blokerer signalering af homodimerer men ikke af heterodimerer, og at arrestinreceptorkompleksratio måske faktisk er 1:2.

Forf.s adresse: Panum Institut, Bygning 18,6, Blegdamsvej 3, DK-2100 København Ø.

E-mail: marie.terpiger@molpharm.dk

Forsvaret fandt sted den 6. april 2005.

Bedømmere: Ulrik Gether, professor, dr.pharm Hans Braüner-Osborne og afdelingschef Anders Heding.

Vejleder: Thue W. Schwartz.

Læge Jesper Filtenborg Tvedskov:

A human experimental migraine model using glyceryltrinitrate for evaluating prophylactic treatment



Ph.d.-afhandling udgæet fra Neurologisk Afdeling, Amtssygehuset i Glostrup, baseret på tre originale artikler. Nitrogenoxidendonoren glyceryltrinitrate (GTN) inducerer, foruden hovedpine under infusion, et forsinket migræneanfald hos patienter med migræne. Afhandlingen vurderer infusion af GTN som migræne model samt dens anvendelse til afprøvning af profylaktisk migræne medicin. To studier undersøgte modellen med veldokumenterede profylaktiske migræne midler. I et tredje studie blev modellen brugt til at teste et nyt potentielt migræne middel.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

I det første studie blev GTN-induceret hovedpine og migræne reduceret efter forbehandling med valproat. Undersøgelsen indikerer, at en profylaktisk effekt af valproat kan demonstreres ved brug af modellen.

I det andet studie blev propranolol undersøgt. Alle migrænepatienter og raske forsøgspersoner udviklede hovedpine efter GTN. Propranolol var uden effekt på hovedpine og migræne. Hovedpinen efter GTN var mere udtalt hos migrænepatienter end hos raske forsøgspersoner. Karmålinger viste, at kontraktion af cerebrale arterier næppe er en del af propranolols profylaktiske virkning på migræne. De samlede fund tyder på, at GTN inducerer migræne på et dybere niveau i den patofysiologiske migrænekaskade end den profylaktiske effekt af propranolol.

I det tredje studie blev et nyt potentielt migrænemiddel, SB-220453 (Tonerbasat), undersøgt. Studiet blev afbrudt før tid pga. mulig interaktion mellem SB-220453 og GTN. SB-220453 viste en tendens til reduktion af hovedpine-score. SB-220453 har næppe effekt i GTN-migrænemodellen.

GTN-modellen er en sikker og pålidelig metode til at inducere hovedpine og migræne. Modellen kan anvendes til at teste nye profylaktiske migrænemidler.

Forf.s adresse: H.C. Ørstedvej 44, 3. sal, DK-1879 Frederiksberg C.
E-mail: tvedskov@dadlnet.dk

Forsvaret fandt sted den 13. maj 2005.

Bedømmere: *Niels H. Secher, Michael Langemark og Jens Astrup.*

Vejledere: *Jes Olesen, Helle K. Iversen og Lars Lykke Thomsen.*

Registrering af kliniske forsøg

Ugeskrift for Læger opfordrer forskere til at registrere alle randomiserede kliniske forsøg i en offentlig tilgængelig database. Medlemmerne af The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) vil efter den 1. juli 2005 kun publicere kliniske forsøg, som er registreret i en sådan database. Forsøg skal registreres ved eller før initieringen af patientrekrutteringen. For forsøg, der er påbegyndt før denne dato, vil ICMJE-medlemstidsskrifterne kræve, at studiet er registreret senest den 13. september 2005. Den amerikanske www.clinicaltrials.gov er gratis, åben for alle og opfylder de minimumskrav, som er formuleret af ICMJE (se Ugeskr Læger 2004;166:3283-4). Den europæiske database EudraCT under EMEA (<http://eudract.emea.eu.int/>) opfylder desværre ikke kravene, idet den kun er tilgængelig for kompetente myndigheder.

Redaktionen