

LITTERATUR

1. Jarvis S, Hallam T, Lujic S. Peri-operative physiotherapy improves outcomes for women undergoing incontinence and prolapse surgery: results of a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45:300-3.
2. Tegerstedt G, Maehle-Schmidt M. Prevalence of symptomatic pelvic organ prolapse in a Swedish population. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005;16:497-503.
3. Bump R, Norton P. Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol Pelvic Floor Dysfunct* 1998;25:723-46.
4. Brækken IH, Majida M. Pelvic floor function is independtly associated with pelvic organ prolaps. *BJOG* 2009;116:1706-14.
5. Subramanian D, Szwarcenstein K. Rate, type, and cost of pelvic organ prolapse surgery in Germany, France and England. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144:177-81.
6. Dansk Urogynækologisk Database. Årsrapport 2009. www.dugs.dk (20. apr 2011).
7. Brostrøm S, Lose G. Pelvic floor muscle training in the prevention and treatment of urinary incontinence in women: what is the evidence? *Acta Obstet Gynecol* 2008;87:384-402.
8. Hagen S, Stark D, Glazener C. A randomized controlled trial of pelvic floor muscle training of stages I and II pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009;20:45-51.
9. Frawley H, Phillips B, Bø K. Physiotherapy as an adjunct to prolapse surgery: an assessor blinded randomized controlled trial. *Neurolog Urodyn* 2010;29:719-25.
10. Piya-Anant M, Therasakvichya S, Leelaphatanadit C et al. Integrated Health Research Program for the Thai Elderly: prevalence of genital prolapse and effectiveness of pelvic floor exercise to prevent worsening of genital prolapse in elderly women. *J Med Assoc Thai* 2003;86:509-15.

Aminopyridiner til symptomatisk behandling af multipel sklerose

Henrik Boye Jensen¹, Egon Stenager^{2,3} & Mads Henrik Ravnborg^{1,4}

Multipel sklerose (MS) er den vigtigste ikketraumatisk årsag til neurologisk funktionstab hos yngre voksne [1]. Det er en kronisk inflammatorisk sygdom i centralnervesystemet, og den er karakteriseret ved demyelinisering, hvilket kan bevirke aksonalt ledningsblok [2]. Symptomatologien kan inkludere føleforstyrrelser, lammelser, synsnervebetændelse, dobbeltsyn, svimmelhed og vandladningsforstyrrelser [3]. I in vitro-studier er det påvist, at aminopyridiner, 3,4-diaminopyridin (DAP) og 4-aminopyridin (AP) kan forbedre ledningen af aktionspotentialer i demyeliniserede nervefibre og derved forbedre frigørelsen af neurotransmittere i synapser og den neuromuskulære overgang (Figur 1).

DAP og AP er potente hæmmere af spændingsafhængige kaliumkanaler (K_v). AP er fedtopløseligt og kan passere blod-hjerne-barrieren [4, 5]. DAP er vandopløseligt og kan derfor ikke passere blod-hjerne-barrieren [2].

Der findes mange forskellige K_v i forskellige væv. I centralnervesystemet udtrykkes $K_v3.1b$ og $K_v7.2$ ved de ranvierske indsnøringer. I det perifere nervesystem udtrykkes udelukkende $K_v7.2$ ved de ranvierske indsnøringer. Ved de præsynaptiske ender i aksonet udtrykkes K_v3 og $K_v1.4$. $K_v3.1b$ er følsom for AP i mikromolkoncentrationer. Man har endnu ikke kunnet påvise blokade af $K_v7.2$ ved AP-koncentrationer op til 2 mM. $K_v1.4$ kan være følsom for AP i mikromolkoncentrationer. Blokade af kaliumstrømme i demyeliniserede nervefibre kan øge aktionspotentialers

varighed og amplitude. I synapserne og ved den neuromuskulære overgang fører forlænget depolarisering til øget frigørelse af neurotransmittere [2, 4]. AP har gennem mange år været magistrelt tilgængeligt, men er netop introduceret på det amerikanske marked som depotpræparat. Der er i øjeblikket en debat i det neurologiske miljø om, hvorvidt omkostninger og bivirkninger ved et depotpræparat står mål med effekten og den let øgede sikkerhed [6]. Producenten bag depotpræparatet har i maj 2011 fået markedsføringstilladelse i Europa.

FORMÅL

Formålet med denne artikel er at beskrive den eksisterende evidens for AP's og DAP's effekt og sikkerhed ved symptomatisk behandling af MS.

METODE

Der blev foretaget søgning i The Cochrane Library, MEDLINE og EMBASE frem til 12. april 2010.

Der blev søgt med følgende søgeord: *multiple sclerosis, demyelinating disease, transverse myelitis, neuromyelitis optica, devic, optic neuritis, acute disseminated encephalomyelitis, aminopyridine, dap, diaminopyridine, muscle, muscle contraction, spinal cord, neuromuscular junction og motor endplate*.

Referencerne på alle fundne oversigtsartikler og randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier (RCT) blev gennemset.

Inklusionskriterierne for studierne var: RCT,

STATUSARTIKEL

1) Neurologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

2) Den Sydjyske Skleroseklinik, Vejle, Sønderborg, Esbjerg

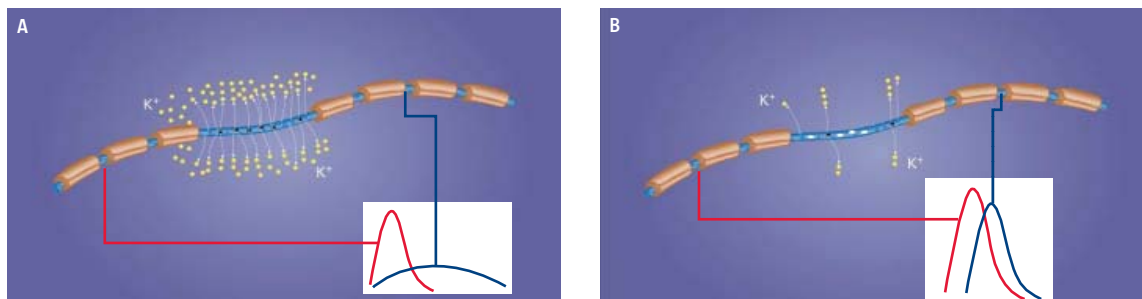
3) Institut for Regional Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet

4) Klinisk Institut, Syddansk Universitet

FIGUR 1

A. Demyeliniseret nervefiber med tab af kaliumkanaler. Ikke behandlet med 4-aminopyridin.

B. Demyeliniseret nervefiber behandlet med 4-aminopyridin.



voksne med MS uden for attack, AP eller DAP versus placebo og kliniske mål.

RESULTATER

Ved søgningen fremkom der 95 referencer. I alt 52 vurderedes ikke som værende relevante. Af de resterende 43 var der 13 oversigtsartikler, et studie, hvor man sammenlignede fluoxetin og AP, og et studie, hvor man sammenlignede AP og DAP. Tre studier var dosis- eller tolerabilitetsstudier, en var en dobbeltpublikation, fem var kasuistikker, og fire var ikke randomiserede. Tilbage blev der 15 RCT, hvoraf et udgik, idet det kun havde parakliniske mål. Fire var dobbeltstudier og udgik derfor også. Det endelige antal studier, der indgår i oversigten er derfor ti [7-16]. I et af disse studier randomiserede man mellem DAP og placebo [7]; i de resterende mellem AP og placebo.

Af de 13 oversigtsartikler var en Cochraneoversigt, der omhandlede referencerne 7-10 og 14-16. Man kunne ikke konkludere noget sikkert vedrørende effekten af AP og DAP. En konklusion vedrørende sikkerheden syntes ligeledes at være usikker [1].

Beskrivelse af studierne

I de ti RCT indgik der i alt 749 deltagere. To studier omhandlede samme studiepopulation [9, 10]. I et studie randomiserede man mellem DAP i en dosis på op til 100 mg pr. dag og aktiv placebo i form af nikotinsyre [7]. I de resterende studier randomiserede man mellem AP og placebo. Dosis varierede mellem 20 mg og 80 mg pr. dag [11-16]. I andre studier doserede man op til 0,5 mg pr. kg legemsvægt pr. dag [9, 10]. I et studie undersøgte man serumkoncentrationen og doserede således, at denne var 10-100 mikrogram pr. ml [8]. I syv af studierne anvendte man overkrydsningsdesign [7-10, 14-16]. I alt 573 deltagere fik AP. Seksogtredivel deltagere fik DAP. I alt 328 fik placebo. I ét studie så man en bedring i Expanded Disability Status Scale (EDSS)-scorer som

primært endemål [10], i to studier havde man det som sekundært endemål [8, 15]. I ét studie havde man en bedring i de horisontale glatte øjenbevægelser som primært endemål [9], i et andet havde man synsfunktionen og visuelt evokerede potentialer (VEP) som primært endemål [8], mens man i et tredje studie valgte at se på synsstyrke, VEP og øjenbevægelser som sekundære endemål [10]. I tre studier havde man valgt muskelstyrke i underekstremiteterne som primært endemål [7, 8, 14], i andre studier havde man valgt det som sekundært endemål [11-13]. I fire studier benyttede man manuel testning af muskelstyrken, i to benyttede man dynamometriske målinger [7, 14]. Forbedret ganghastighed var primært endemål i tre studier [11, 12, 14]. Bedring i kognition var et primært endemål i ét studie [15], og bedring i sklerosetræthed (*fatigue*) var et primært endemål i ét studie [16]. Sikkerhed/bivirkninger var et primært endemål i ét studie [13] og et sekundært endemål i tre studier [9, 11, 12]. I otte studier [7-10, 13-16] inkluderede man patienter, der var diagnosticeret ud fra Poserkriterierne [17] og i to [11, 12] inkluderede man patienter, der var diagnosticeret efter McDonaldkriterierne [18]. Studiepopulationerne var relativt heterogene. EDSS varierede mellem 2 og 9. Kun i ét studie var EDSS homogen [14]. Forløbsformen af MS varierede også, idet patienter med både attackvis MS, primær progressiv MS, sekundær progressiv MS og progressiv-relapsing MS indgik. Vægten var størst på sekundær progressiv MS. Sygdomsvarigheden varierede mellem 0 år og 32 år. Demografiske data, evidensniveauet og oversigt over resultaterne af studierne for er anført i **Tabel 1**. Et studie vurderes til at være niveau Ia, de resterende IIb.

Effekt af intervention

I et enkelt studie blev der påvist bedring i EDSS [10], mens effekten ikke har kunnet genfindes i andre studier [14-16]. I fire studier blev der påvist effekt af AP



TABEL 1

Effekt af interventionen. Primære effektmål er kursiverede. [8]: Primære effektmål er ikke helt klart. [13]: Bivirkninger er primært effektmål.

	van Diemen et al [9]	van Diemen et al [10]	Bever et al [8]	Smits et al [15]	Bever et al [7]	Schwid et al [14]	Rossini et al [16]	Goodman et al [13]	Goodman et al [11]	Goodman et al [12]
Deltagere, n	70	70	8	20	36	10	62 (49 gen- nemførte)	36	206	301
Kvinder, n	43, 27 (41,6)	43, 27 (41,6)	4, 4 (46)	15,5 (47,3)	22, 14 (44)	6,4 (48,4)	29, 20 (43,9)	19, 17 (47)	131, 75 (49,8)	205, 95 (51,2)
mænd, n	52 havde pro- gressiv MS,	52 havde pro- gressiv MS,	6 havde pro- gressiv MS, 2	18 havde pro- gressiv MS, 2	havde RRMS, 29 havde pro- gressiv MS	Ingen oplys- ninger om	43 havde SPMS, 6	7 havde RRMS, 3	47 havde RRMS, 51	83 havde RRMS, 45
(gns. alder, år) demogr. data	18 havde RRMS Gns. sygdoms- varighed 7,2 år (2 mdr.-25 år). Gns. EDSS 5,0	18 havde RRMS Gns. sygdoms- varighed 7,2 år (2 mdr.-25 år). Gns. EDSS 5,0	havde PRMS Gns. syg- domsvarighed 13,25 år Gns. EDSS 6,0	havde RRMS Gns. syg- domsvarighed 10,2 år Gns. EDSS 6,0	Gns. syg- domsvarighed 15,6 år Gns. EDSS 4,8	Gns. syg- domsvarighed 13,5 år. Gns. EDSS 6,2	Gns. syg- domsvarighed 13,2 år Gns. EDSS 6,2	26 havde SPMS Gns. syg- domsvarighed 13,4 år Gns. EDSS 5,39	havde PPMS, 108 havde SPMS Gns. syg- domsvarighed 12 år Gns. EDSS 5,76	havde PPMS, 160 havde SPMS, 12 havde PRMS Gns. syg- domsvarighed 13,2 år Gns. EDSS 5,8
Evidensniveau	IIb	Ib	IIb	IIb	IIb	IIb	IIb	IIb	IIb	IIb
EDSS	<i>SS effekt af AP</i>	–	–	Ingen effekt	–	Ingen effekt	Ingen effekt	Ingen data	Ingen data	Ingen data
MSFC	–	–	–	–	–	–	–	Ingen effekt	Ingen effekt	–
Livskvalitet	–	–	–	–	–	–	–	–	Ingen effekt	–
Muskelstyrke i UE	–	–	SS effekt af AP	–	<i>SS effekt af DAP</i>	<i>Ingen effekt</i>	–	SS effekt af AP	SS effekt af AP	SS effekt af AP
Ganghastig- hed	–	–	–	–	–	SS effekt af AP	–	SS effekt i en post hoc-analyse	<i>SS effekt hos respondenter i en post hoc-analyse</i>	SS effekt hos respon- denter
Gangfunktion	–	–	–	–	SS effekt af DAP	–	–	–	Bedring i selvvurderet gangfunktion hos respon- denter	SS effekt i en post hoc-analyse
Respondent- rate	–	–	–	–	–	–	–	–	–	35%
Fatigue	–	–	–	–	–	–	<i>SS effekt af AP blandt delta- gere med højt serumniveau</i>	Ingen effekt	–	–
Spacitet	–	–	–	–	–	–	–	–	–	SS effekt i en post hoc- analyse
Kognition	–	–	–	<i>Trend mod effekt af AP</i>	–	–	Ingen effekt	–	–	–
Kontrast- sensitivitet	–	–	SS effekt af AP	–	–	–	–	–	–	–
Glatte følge- bevægelser	SS effekt af AP	<i>SS effekt af AP</i>	–	–	–	–	–	–	–	–
VEP-latenser	SS effekt af AP	–	–	–	–	–	–	–	–	–

– = Der er i studiet ikke testet for det pågældende mål; AP = 4-aminopyridin; DAP = 3,4-diaminopyridin; EDSS = Expanded Disability Status Scale; MSFC = Multiple Sclerosis Functional Composite; MS = multipel sklerose; PPMS = primær progressiv MS; PRMS = progressiv-relapsing MS; RRMS = attackvis MS; SPMS = sekundær progressiv MS; SS = statistisk signifikant; UE = underekstremiteter; VEP = visuelt evokerede potentialer.

på muskelstyrken i underekstremiteterne [8, 11-13], og i et enkelt studie blev der påvist denne effekt af DAP [7]. I flere studier blev der påvist effekt på ganghastigheden [11-14]. I to af studierne drejede det sig

om post hoc-analyser; i det ene udtryktes data fra *timed 25 foot walk* som ganghastighed i fod/sekund [13], i det andet fandt man det hos respondenter, der blev defineret som de deltagere, der havde konstant



TABEL 2

De hyppigste
bivirkninger.

Bivirkning	AP-gruppe, %	Placebogruppe, %
Faldepisoder	12,7	8
Urinvejsinfektioner	10,6	6
Svimmelhed	17,2	7,5
Insomni	10,4	4
Kraftsløshed	8,7	3
Hovedpine	8,3	5
Kvalme	9,3	3
Træthed	7	3,5
Paræstesier	7,9	7
Balanceproblemer	7,5	1,5
Øvre luftvejs-infektioner	4,4	4
Smerter i ryg eller ekstremiteter	4,6	2
Perifere ødemer	2,7	1,5

AP = 4-aminopyridin

forbedring af ganghastigheden gennem studieperioden [11]. I 2009-studiet fandt *Goodman et al* en signifikant bedring i ganghastigheden blandt forud identificerede respondenter [12]. Antallet af respondenter udtrykte man som responsraten, der var på 78/224 svarende til 35% [12].

I et studie fandt man effekt på gangfunktionen af DAP [7], i et andet fandt man effekt af AP hos respondenter [11], og i et tredje fandt man effekt i en post hoc-analyse [12]. I et studie blev der fundet effekt på *fatigue* blandt deltagere med høj serumkoncentration af AP [16]. I et enkelt studie finder man effekt af AP på spasticitet i en post hoc-analyse [12]. Mht. deltagernes subjektive respons fandt man i to studier effekt af AP [10, 12] og i ét effekt af DAP [7].

Yderligere fandt man effekt på flere parakliniske endemål vedrørende synsfunktionen, herunder kontrastsensitivitet, glatte følgebevægelser og VEP-latenser [8-10]. For detaljeret gennemgang af endemålene se Tabel 1.

Bivirkninger

Tres deltagere fuldførte ikke studierne enten pga. bivirkninger eller pga. forværring i den kliniske tilstand. Der forekom 41 tilfælde af alvorlige bivirkninger, herunder fem tilfælde af generaliserede tonisk-kloniske krampeanfald og et tilfælde af komplekst partielt epileptisk anfald. I alle tilfælde var dosis 20 mg AP $\times$ 2 eller mere, serumkoncentration var høj, eller der blev behandlet med DAP [7, 8, 11, 13]. I fem studier, hvor der blev randomiseret mellem AP og placebo, var der anført, hvor mange deltagere der oplevede hvilke bivirkninger af AP [9-13]. To studier omhandlede samme population [9, 10], men i det ene af studierne fik deltagerne også intravenøs

AP. Ved intravenøs administration oplevede 70% paræstesier i den arm, hvor AP blev infunderet. 27% oplevede svimmelhed og en følelse af lethed i hovedet [9]. For de hyppigste bivirkninger ved AP se Tabel 2.

I de studier, hvor man ikke anførte, hvor mange der oplevede bivirkninger, anførtes lignende bivirkninger [8, 14-16]. I studiet, hvor man randomiserede mellem DAP og placebo, oplevede 70% i DAP-gruppen paræstesier mod 14% i placebogruppen. 52% i DAP-gruppen oplevede mavesmerter mod 5,5% i placebogruppen, og hvad angik konfusion gjaldt det for hhv. 8% og 0% [7]. 87% oplevede bivirkninger af depotformuleringen af AP, heraf oplevede 20% alvorlige bivirkninger [11-14]. Ved andre administrationsformer oplevede 64% bivirkninger [8-10, 15, 16].

KONKLUSION

I Cochraneoversigten kunne der ikke konkluderes noget sikkert om effekten af AP og DAP til symptomatisk behandling af MS. I to af de inkluderede studier blev der påvist statistisk signifikant øget muskelstyrke i underekstremiteterne [7, 8]. I de studier, der omhandlede depotpræparatet af AP, fandt man samme effekt. Derudover blev der sandsynliggjort en øget ganghastighed hos respondenterne, som syntes at udgøre ca. 35%. Bag studierne står dog en næsten identisk forfattergruppe, og de anvendte responskriterier er vanskelige at applicere i klinikken [11-13].

Helt op mod 87% oplevede bivirkninger af AP. Alvorlige bivirkninger forekom overordnet set hos 7%. De hyppigste var svimmelhed, insomni, kraftsløshed, kvalme, træthed, balanceproblemer, hovedpine og urinvejsinfektioner. Hvorvidt der reelt forekom flere bivirkninger af depotformuleringen af AP er tvivlsomt. Den observerede forskel kan skyldes



FAKTABOKS

4-aminopyridin (AP) og 3,4-diaminopyridin (DAP) er potente hæmmere af kaliumkanaler.

I flere studier er det påvist, at AP og DAP kan øge muskelstyrken i underekstremiteterne og ganghastigheden hos patienter med multipel sklerose.

Effekten på ganghastigheden ses dog kun hos ca. 35% af i forvejen selekterede patienter.

Yderligere er AP og DAP behæftet med en del bivirkninger, herunder at patienterne ved høje doser kan få epileptiske anfald.

Man har hidtil ikke kunnet påvise effekt på sygdomsprogression og livskvalitet i nogen af studierne.

På nuværende tidspunkt mangler der evidensbaserede retningslinjer for, hvilke patienter der skal tilbydes behandlingen, og hvordan denne skal institueres og monitoreres.

større fokus på bivirkninger i de fire studier, der omhandlede depotpræparatet, hvor bivirkningerne var mere præcist noteret og beskrevet end i de øvrige studier.

De meget heterogene forsøgspopulationer mht. EDSS, sygdomsvarighed og klinisk forløbsform kan udlægges som bevis for generaliserbarhed til MS-populationen, men effekten kan vise sig at være bedre i udvalgte subpopulationer.

Mens forholdet mellem effekt og bivirkninger synes at være acceptabelt, kan den faktiske omkostningseffektivitet ikke bedømmes, før prisen kendes, og yderligere studier med velafgrænsede patientgrupper og andre effektmål som håndfunktion, almindelige daglige funktioner og livskvalitet er gennemført. Derudover ligger der en vigtig opgave i en operationalisering af respondentkriterierne, således at disse kan anvendes i daglig klinisk praksis. Yderligere kunne studier med evidensniveau Ia være ønskværdige.

KORRESPONDANCE: Henrik Boye Jensen, Neurologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 5000 Odense C. E-mail: henrikboyejensen@yahoo.dk

ANTAGET: 1. august 2011

FØRST PÅ NETTET: 12. september 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Solari A, Uitdehaag B, Giuliani G et al. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev, 2003;(2):CD001330.
2. Judge SJ, Bever CT Jr. Potassium channel blockers in multiple sclerosis: neuronal Kv channels and effects of symptomatic treatment. Pharmacol Ther 2006;111:224-59.
3. Mathiesen HK, Ravnborg MH, Sørensen PS. Diagnosticering af multipel sklerose: de reviderede McDonald-kriterier. Ugeskr Læger 2007;169:3853-6.
4. Bever CT, Judge SJ. Sustained-release fampridine for multiple sclerosis. Expert Opin Investig Drugs 2009;18:1013-24.
5. Blight AR, Henney HR 3rd. Pharmacokinetics of 14C-radioactivity after oral intake of a single dose of 14C-labeled fampridine (4-aminopyridine) in healthy volunteers. Clin Ther 2009;31:328-35.
6. Hauser SL, Johnston SC. 4-aminopyridine: new life for an old drug. Ann Neurol 2010;68:A8-9.
7. Bever CT Jr, Anderson PA, Leslie J et al. Treatment with oral 3,4-diaminopyridine improves leg strength in multiple sclerosis patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Neurology 1996;47:1457-62.
8. Bever CT Jr, Young D, Anderson PA et al. The effects of 4-aminopyridine in multiple sclerosis patients: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, concentration-controlled, crossover trial. Neurology 1994;44:1054-9.
9. van Diemen HA, Polman CH, Koetsier JC et al. 4-Aminopyridine in patients with multiple sclerosis: dosage and serum level related to efficacy and safety. Clin Neuropharmacol 1993;16:195-204.
10. van Diemen HA, Polman CH, van Dongen TM et al. The effect of 4-aminopyridine on clinical signs in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study. Ann Neurol 1992;32:123-30.
11. Goodman AD, Brown TR, Cohen JA et al. Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. Neurology 2008;71:1134-41.
12. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, controlled trial. Lancet 2009;373:732-8.
13. Goodman AD, Cohen JA, Cross A et al. Fampridine-SR in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Mult Scler 2007;13:357-68.
14. Schwid SR, Petrie MD, McDermott MP et al. Quantitative assessment of sustained-release 4-aminopyridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis. Neurology 1997;48:817-21.
15. Smits RC, Emmen HH, Bertelsmann FW et al. The effects of 4-aminopyridine on cognitive function in patients with multiple sclerosis: a pilot study. Neurology 1994;44:1701-5.
16. Rossini PM, Pasqualetti P, Pozzilli C et al. Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine. Mult Scler 2001;7:354-8.
17. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983;13:227-31.
18. McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. Ann Neurol 2001;50:121-7.

AKADEMISKE AFHANDLINGER



Michael Kjeldager Tjørnild:

Mobile or fixed bearing articulation in TKA?

A randomized evaluation of gait analysis, implant migration, and bone mineral density

Ph.d.-afhandling

E-MAIL: michael.tjornild@silkeborg.rm.dk

UDGÅR FRA: Center for Planlagt Kirurgi, Regionshospitalet Silkeborg, i samarbejde med Ganglaboratoriet, Regionshospitalet Hammel Neurocenter, og Ortopædkirurgisk Forskning i Aarhus.

FORSVARET FINDER STED: den 14. december 2011, kl. 14.00, Auditorium 1, Aarhus Universitetshospital, Tage-Hansens Gade, Aarhus.

BEDØMMERE: Leif Ryd, Stockholm, Sverige, Michael Dunbar, Nova Scotia, Canada, og Johnny Keller.

VEJLEDERE: Kjeld Søballe, Poul Mogensen og Maiken Stilling.



Jesper Brøndum Poulsen:

Impaired physical function, loss of muscle mass and assessment of biomechanical properties in critically ill patients

Ph.d.-afhandling

E-MAIL: jpoulsen@dadlnet.dk

UDGÅR FRA: Intensiv Terapi Afsnit 4131, Abdominalcentret, Rigshospitalet.

FORSVARET FINDER STED: den 16. december 2011, kl. 14.00, Auditorium 2, Rigshospitalet, København.

BEDØMMERE: Else Kirstine Tønnesen, Michael Kjær og Jan Wernerman.

VEJLEDERE: Kirsten Møller og Anders Perner.