

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Overlæge Hans Kirkegaard:***Clinical aspects of recovery from neuromuscular block induced by non-depolarising neuromuscular relaxants with an intermediate duration of action**

A study in adult patients, obese woman and healthy volunteers



Doktordisputatsen bygger på ni arbejder udført på Anæstesiologisk-Intensiv Afdeling, Odense Universitetshospital, og Department of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco. Formålet med undersøgelse, som omfatter patienter og frivillige i generel anæstesi, var ved anvendelse af neuromuskulært blokerende stoffer med intermediær virkningsvarighed (NMBAI): 1) at vurdere *accuracy* for to metoder til monitorering af den neuromuskulære funktion og 2) at vurdere indvirkningen på *recovery*-forløbet af: A) antropometriske variable, B) inhalationsanæstetika og C) prædiktorer for reverteringsstiden.

Bias og *limits of agreement* (LA)-vurderingen af *double-burst-stimulation* (DBS), en ny metode udviklet til bedre taktilpåvisning af restcurariserings, viste, at DBS-målinger ikke er direkte ombyttelige med *train-of-four* (TOF)-målinger. Acceleromyografi (AMG) er en ny kvantitativ monitoreringsteknik, som er tilgængelig i en kompakt og bærbar enhed. Bias og LA-vurdering viste, at forskellen mellem AMG og mekanomyografi-målinger er så stor, at metoderne ikke er direkte ombyttelige. AMG-metoden er imidlertid fuldt anvendelig i den daglige klinik. Halogenerede kulbrinter potenserer NMBAI, og *recovery*-forløbet forlænges. Ophør med tilførsel af inhalationsanæstetika samtidig med revertering svækker denne potensering; men *recovery*-forløbet bliver ikke hurtigere end det, der ses ved brug af i.v. anæstetika. Hos overvægtige fås forlænget virkningsvarighed ved dosering af NMBAI efter et mg per kg kropsvægt-princip. Dosis bør reduceres svarende til graden af overvægt for at få samme virkningsvarighed som hos ikke-overvægtige patienter. Reverteringsstiden derimod synes ikke at afhænge af kropsmassen. Graden af neuromuskulær blokade på reverteringsstidspunktet har stor indflydelse på *recovery*-tiden. Ønsker man den fulde effekt af neostigmin, det vil sige at minimere den totale blokadetid mest muligt, er det imidlertid nødvendigt at indgive neostigmin før T1 >15%. Når de nye grænser for sufficient reetablering af muskelfunktionen (TOF-ratio >0,80-0,90) bruges, kan TOF-tallet (antallet af muskelkontraktioner efter TOF-stimulation registreret ved taktile eller visuel evaluering) ikke anvendes som guide for neostigminadministration. Det er ikke muligt at opnå sufficient *reco-*

very efter 20 min, selv om TOF-tallet er 4 på reverteringsstidspunktet. Der findes forskellige prædiktorer, som giver information om reverteringsforløbet. Således vil en lang NMBAI-virkningsvarighed øge sandsynligheden for en lang reverteringsstid og en kort virkningsvarighed pege mod en kort reverteringsstid. Fremtidige mulige forskningsområder er sammenhængen mellem AMG-målinger og muskelfunktion og anvendeligheden af cyklodextriner som reverteringsmiddel.

Forf.s adresse: Anæstesiologisk-Intensiv Afdeling I, Skejby Sygehus, Århus Universitetshospital, Brendstrupgaardsvej, DK-8200 Århus N.

E-mail: hanskirkegaard@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 4. marts 2005, kl. 14.00, Auditorium 424, bygning 230, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet.

Opponent: Lars I. Eriksson, Sverige, og Jørgen Viby Mogensen.

*Overlæge Bent Lind:***Hereditary deficiency of anticoagulant protein C – identification of mutations and characterization of their influence on biosynthesis of protein C**

Doktordisputatsen omfatter fem originale publikationer og en sammenfattende redegørelse. Det eksperimentelle arbejde er udført på Klinisk Biokemisk Afdeling, H:S Rigshospitalet.

Protein C er et antikoagulant protein i plasma, der beskytter mod uhensigtsmæssig blodpropdannelse. Det er proenzym for en serinproteinase, der udøver sin antikoagulerende funktion ved degradation af to prokoagulerende proteiner. Synthesen af protein C sker i hepatocytterne og er karakteriseret ved ko- og posttranslatoriske modifikationer omfattende bl.a. vitamin K-afhængig γ -karboxylering af glutaminsyreneheder i den NH₂-terminale del af proteinet med efterfølgende fraspaltning af et propeptid.

Arvelig protein C-mangel (heterozygoti) forekommer med en prævalens på 0,2-0,5% i den almene befolkning og øger risikoen 5-10 gange for venøs tromboemboli med symptomdebut fra pubertetsalderen. Homozygote tilfælde er sjældne og fører til alvorlig neonatal tromboemboli eller til symptomer som hos heterozygote.

Formålet med arbejdet var at identificere mutationer i protein C-genet associeret med protein C-mangel samt at karakterisere mutationers indflydelse på biosyntese, struktur og funktion af protein C.

Der blev identificeret 22 forskellige mutationer blandt 29 indekspatienter (28 heterozygote og en homozygot) med symptomatisk protein C-mangel. Resultaterne viste mutationsspektret og demonstrerede, at gendiagnostik er et værdifuldt supplement til proteinkemiske undersøgelser af protein C i plasma ved diagnostik af arvelig protein C-mangel.

Karakterisering af oprenset protein C fra plasma fra en patient, der er heterozygot for en propeptidmutation (Arg-