

> 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 taktil 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-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | MØDEREFERAT

1His), viste afvigende propeptidprocessering med syntese af et normalt γ -karboxyleret protein C-molekyle forlænget med en aminosyre (His), hvilket er foreneligt med den påviste protein C-mangel. In vitro-ekspression af mutant protein C (Asp180Gly og Ser270Leu) i mammale celler og computeranalyse af mutantprotein C (Asp180Gly) viste resultater, der underbygger, at missensmutationer kan føre til defekt foldning af mutantprotein og intracellulær degradation før sekretion. Karakterisering af en *splice site*-mutation (Gln184His) ved nukleotidsekvensbestemmelse af DNA-fragmenter genereret ved PCR-amplifikation af revers transkriberet ektopisk mRNA fra lymfocytter fra familiemedlemmer heterozygote for Gln184His-mutationen viste afvigende splicing af exon 6 til exon 8, hvilket resulterer i *frameshift* og introduktion af et præmaturot stopcodon. Det afvigende mRNA resulterer formentlig i syntese af defekt protein C, der degraderes intracellulært før sekretion.

Arbejdet danner basis for videre udforskning af mekanismerne bag genmutationers indflydelse på biosyntese af proteiner samt på struktur og funktion af protein C og homologe proteiner.

Forf.s adresse: Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium, Pilestræde 65, DK-1112 København K.
E-mail: bli@kpl.dk
Forsvaret finder sted den 11. marts 2005, kl. 13.00, Anneksauditorium A, Studiestræde 6, København.
Opponent: Björn Dahlbäck, Sverige, og dr.scient. Lars Chr. Petersen.

Cand.scient. Anni Brit Sternhagen Nielsen:

Self-rated health, coping, symptoms and haemoglobin A_{1c} in patients receiving structured diabetes care in general practice in Denmark

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Forskningsenheden for Almen Praksis i København. Formålet var at belyse patienters håndtering og oplevelse af at leve med type 2-diabetes, når de er i et struktureret, individualiseret behandlingsregime i almen praksis. I analyserne fokuseres især på patienternes hæmoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) og selvvrurderede helbred (*self-rated health*, SRH).

Studiet bygger på et randomiseret kontrolleret forsøg med 1.428 nyopdagede diabetikere. Interventionen indebar regelmæssig, struktureret patientopfølgning med personlige behandlingsmål for vigtige risikofaktorer.

Et år efter diagnosen var interventionspatienternes gennemsnitlige HbA_{1c} næsten normaliseret, men ca. 50% angav alligevel diabetesrelaterede symptomer. Patienter med dårligt SRH havde mange symptomer og højt HbA_{1c}-niveau. Der fandtes ingen relation mellem HbA_{1c}-niveau og symptomomfang. Fra diagnosen til et år efter sås en gennemsnitlig bed-

ring af SRH. Kun patienternes angivelse af mental/praktisk sygdomsbyrde var relateret til ændringen: Større byrde var lig med mindre bedring af SRH. Efter seks års intervention var en effekt på HbA_{1c} kun at se blandt kvinder. Kvinderne i interventionsgruppen havde flere konsultationer end både kvinder i kontrolgruppen og mænd i interventionsgruppen, men hverken dette eller andet kunne forklare kønsforskellen i HbA_{1c}.

Resultaterne fra ph.d.-afhandlingen peger på, at symptomer, omfanget af sygdomsbyrde og SRH giver information om patienternes situation, der ikke fås vha. kliniske og biologiske markører. Disse faktorer bør derfor inddrages i konsultationen og den kliniske behandling af diabetes. Både SRH og kønnets betydning i interventionsundersøgelser er interessante fremtidige forskningsområder.

Forf.s adresse: Forskningsenheden for Almen Praksis i København, Center for Sundhed og Samfund, Øster Farimagsgade 5, Postboks 2099, DK-1014 København K. E-mail: A.Nielsen@gpract.ku.dk
Forsvaret finder sted den 7. marts 2005, kl. 14.00, i Henrik Dam Auditoriet, Panum Institutet, Blegdamsvej 3, København.
Bedømmere: Jóhann Ágúst Sigursson, Island, Jakob Kragstrup og Kirsten Avlund.
Vejledere: Niels de Fine Olivarius og Hanne Hollnagel.

> MØDEREFERAT

Lungekræft – en teknologisk udfordring. Symposium i anledning af den Internationale Lungekræftdag

H:S Rigshospitalet, København, 17. november 2004

For andet år i træk markeredes den Internationale Lungekræftdag i Danmark med et symposium. Godt 130 deltagere var mødt op, og opmærksomheden blev i år rettet mod den forskning, der danner grundlaget for fremtidens diagnostik og behandling af lungekræftpatienter. Karakteristisk for denne er, at den finder sted inden for mange forskellige videnskabelige discipliner, og dagens budskab var, at det netop er herved spektakulære resultater skabes. Emnet blev i dagene forinden taget op i flere dagblade, ligesom Ugeskrift for Læger bragte to statusartikler om henholdsvis diagnostik/stadieinddeling og nye behandlingstiltag ved lungekræft.

Dagens tema blev slået an ved H:S' administrerende direktør, læge Helle Ulrichsen, der trak vigtigheden af disciplinernes vekselvirkning ved såvel forskning, forebyggelse som oplysning frem. Første halvdel af dagens program omhandlede molekylærbiologiske og diagnostiske aspekter af lungekræftforskningen: Princip og anvendelse af *microarrays* blev gennemgået af seniorforsker Nina Pedersen, hvorefter professor Fred Hirsch fortalte om kemoprævention som tidlig angrebsform. Dernæst berettede klinisk assistent Søren Schytt Larsen om værdien af endoskopisk ultralydskanning med transøsofageal biopsi til stadieinddeling af lungekræft og indviede deltagere i muligheden for at foretage endobronkial ultralydvej-