

VIDENSKAB OG PRAKSIS | RETTELSE | AKADEMISKE AFHANDLINGER

> RETTELSE

»Forudsigelse af individuelle levetider ved hjælp af statistiske modeller«

I artiklen af *Henderson & Keiding* (Ugeskr Læger 2005;167:1174-7) er vi blevet gjort opmærksom på en fejl på side 1176, linje 4 forinden. I stedet for »leve længere«, skal der stå »leve kortere«.

Vi beklager fejlen.

Professor Niels Keiding, Biostatistisk Afdeling, Institut for Folkesundhedsvidenskab

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Læge Adam Sinding Steensberg:

Interleukin-6 in exercise

Disputatsen består af syv originale publikationer og en sammenfattende redegørelse. Det eksperimentelle arbejde er udført på Center for Muskelforskning og Infektionsmedicinsk Afdeling, H:S Rigshospitalet, i perioden 1999-2004.

Det er blevet foreslået, at musklerne producerer og frigiver hormonlignende stoffer under fysisk aktivitet. I disputatsen introduceres cytokinet interleukin (IL)-6 som en kandidat, og der diskuteres mulige biologiske roller for den betydelige stigning i cirkulerende IL-6 under fysisk aktivitet. I hvilende myocytter er IL-6-genet slukket, men det aktiveres ved fysisk aktivitet. Transkriptionen fører hurtigt til frigivelse af IL-6 til cirkulationen, hvor IL-6-niveauet stiger op til 100-fold. Både IL-6-transkriptionen, frigivelsen og plasmaniveauerne influeres af substratmængden i musklerne. Her er muskelglykogenindholdet og glukosetilgængeligheden især af betydning. IL-6 medierer derfor information omkring energiniveauet i de arbejdende muskler. Ved fysisk aktivitet er det hovedsageligt de arbejdende muskler, der er ansvarlige for stigningen i plasma-IL-6, selvom andre væv også producerer mindre mængder.

Fysisk aktivitet medfører et antiinflammatorisk miljø i kroppen. Denne effekt kan være medieret af muskelderiveret IL-6, da IL-6 inducerer IL-10, IL-1ra og kortisol. Under fysisk aktivitet rekrutterer adrenalin lymfocytter til cirkulationen, mens IL-6 og kortisol rekrutterer neutrofile granulocytter. Efter fysisk aktivitet medierer adrenalin det tidlige fald i cirkulerende lymfocytter, mens IL-6 medierer den vedvarende sup-

primering. Lymfopenien, som opstår efter fysisk aktivitet, skyldes især et fald i type 1-cytokin-producerende lymfocytter.

Nærværende arbejde sandsynliggør, at IL-6 har hormonlignende effekter. I hvile har fysiologiske koncentrationer af IL-6 ingen akut effekt på leverens glukosefrisætning eller musklernes optag af glukose. Under fysisk aktivitet øger IL-6 derimod glukosefrigivelsen fra leveren samt musklernes glukoseoptag. IL-6 øger også lipolyse og fedtoxidationen. Muskelderiveret IL-6 virker derfor som et hormon ved at øge substratmobiliseringen.

Det konkluderes, at IL-6 er det første identificerede protein, som frigives fra kontraherende myocytter, med potentiel effekt på forskellige væv såsom, fedtvæv, lever og leukocytter. Vi foreslår, at IL-6 og muligvis flere cytokiner, som produceres og frigives fra skeletmuskulaturen med effekt på andre organer, skal kaldes myokiner.

Forf.s adresse: Centre of Inflammation and Metabolism, Afdeling M7641, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø.
E-mail: a.steensberg@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted den 20. maj 2005, kl. 14.00, Hannover Auditoriet, Panum Institut, Blegdamsvej 3, København.
Formand for bedømmelsesudvalget: *Jens Juul Holst*.
Opponent: *Else Tønnesen og Bjørn Richelsen*.

Læge Helene Nørrelund:

The metabolic role of growth hormone in humans with particular reference to fasting

Disputatsen udgår fra Medicinsk Endokrinologisk Afdeling M, Århus Sygehus, og består af ti originalarbejder og en sammenfattende oversigt.

Traditionelt opdeles væksthormons (GH) biologiske virkninger i vækstfremmende og metaboliske. Produktionen stiger markant i forbindelse med faste og stress. Betydningen af øget GH-sekretion under faste er ikke tidligere undersøgt ved kontrollerede, kliniske undersøgelser.

Det er velkendt, at GH i store doser virker proteinkonserverende, stimulerer lipolysen og skaber insulinresistens. Vi har belyst, hvorvidt fysiologisk relevante mængder påvirker det intermediaære stofskifte under faste. Når raske faster uden tilstedeværelse af GH, øges carbamidudskillelsen med 50% sammen med en øget nedbrydning af muskulatur. Dette genfindes hos væksthormondeficiente, idet faste uden substitutionsbehandling øger carbamidomsætningen med 30%. Fedtforbruget (bestemt ved palmitat-*turnover*, indirekte kalorimetri, serumkoncentration af frie fede syrer og glycerol) øges under faste med GH-substitution, hvorimod både den

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

glukosemedierede glukoseoptagelse og insulinfølsomheden (bestemt ved euglykæmisk, hyperinsulinæmisk *clamp*) reduceres. En del af GH's metaboliske effekter kan formentlig tilskrives lipidafhængig substratinhibition, idet både proteinretention og reduceret glukoseomsætning synes afhængig af aktiveret lipolyse.

GH stimulerer syntesen af den insulinlignende vækstfaktor IGF-I. Det cirkulerende IGF-I udøver negativ feedback på hypofysens GH-afgift. IGF-I's bioaktivitet reguleres af en række IGF-bindende proteiner (IGFBP-1 til -6). Ved faste hæmmes syntesen af IGF-I trods øget GH-produktion. Man har hidtil tolket dette som GH-resistens, men også under faste stimulerer GH IGF-I-syntesen. Der kan endvidere påvises en suppresserende effekt af GH på IGFBP-1. Hermed kan GH påvirke IGF-I-systemet på flere niveauer, idet fald i IGFBP-1 øger mængden af frit IGF-I.

Sammenfattende viser vore undersøgelser, at GH i forbindelse med faste stimulerer syntesen af IGF-I og faciliterer IGF-I-effekten ved at påvirke bindingsproteinerne. GH virker proteinbesparende og mindsker glukoseomsætningen. GH ændrer substratflowet ved at frisætte frie fedtsyrer. Øget GH-produktion i forbindelse med faste sætter organismen i stand til at udnytte energidepoterne hensigtsmæssigt og optimerer dermed mulighederne for overlevelse i situationer med substratmangel.

Forf.s adresse: Medicinsk Afdeling M, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, DK-8000 Århus C.
E-mail: helenenorrelund@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted den 27. maj 2005, kl. 14.00, Auditorium 424, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet.
Opponent: Michael Kjær, Hans E. Tornqvist og Else Tønnesen.

Overlæge Lars Vendelbo Johansen:

Carcinoma of the pharynx and larynx

A series of 1874 consecutive patients treated at Aarhus University Hospital



Formålet med doktordisputatsen, der udgår fra afdelingen for Eksperimentel Klinisk Onkologi og Øre-, næse- og halsafdelingen, Århus Sygehus, er at præsentere behandlingsresultater for planocellulært karcinom, opstået i pharynx eller larynx. Materialet er uselektede konsekutive patienter fra én institution, over en lang årrække. Behandlingen har i perioden været primær kurativt interenderet radioterapi, med mulighed for kirurgisk behandling ved recidiv.

Afhandlingen er baseret på syv artikler dækkende perioden 1963-1991 og inkluderer 1.874 patienter. Materialet er patienter med karcinom, der udgår fra nasopharynx (n=149),

oropharynx (n=289) og hypopharynx (n=138), samt i larynx fra supraglottis (n=410), glottis (n=861) og subglottis (n=27). Hovedparten af patienterne (97%) behandlede med kurativ intention, af disse udviklede 48% et recidiv.

Den bedste prognose, både hvis man betragter lokal kontrol og overlevelse, fandtes hos patienterne med glottisk larynxkarcinom, og den dårligste prognose blev set i hypopharynxkarcinomgruppen. Larynxcancergruppen med recidiv kunne laryngektomeres med succes hos en stor del, ofte i kombination med en halslymfeknudedissektion. Recidivbehandlingen var en succes hos ca. 67% af de glottiske og 50% af de supraglottiske patienter. Pharyngeale karcinopatier med lokalt recidiv er ofte ikke operable, og isolerede lymfeknuderrecidiver ses kun hos få patienter. I multivariatanalyserne er der i de forskellige studier fundet næsten identiske signifikante parametre, nemlig køn, udgangspunkt for tumor, T-klassifikation, N-klassifikation, differentiering og hæmoglobinværdien før behandling.

Larynxcancerpatienterne har, set over 20 år efter primær behandling, en risiko på næsten 50% for at udvikle en ny primærcancer. En ny primærcancer er altså en større risiko end recidivrisikoen. Derfor bør patienterne holde op med at ryge og drikke - også selvom de har fået deres første cancer.

Konkluderende viser aktuelle studier, at larynxkarcinom kan behandles effektivt med primær radioterapi og kirurgisk recidivbehandling. Samtidig med sygdomskontrol opnår en stor del af patienterne at bevare deres larynx. Nye primære cancerer er et stort problem. Prognosen for pharynxcancerpatienter er ikke så god, og kirurgisk recidivbehandling er sjældent mulig.

Den fremtidige behandling kan effektiviseres ved tidlig diagnose, ved fortsat centralisering, ved bedring af den initiale udredning (fuld udnyttelse af CT, PET samt UL- og MR-skanning), ved at optimere behandlingsplanlægningen og ved radioterapiaccelerering og/eller dosiseskalering. Endelig skal kemo-terapi og fokuseret terapi af biologiske markører evalueres. Kirurgi og rekonstruktive procedurer skal også udnyttes mere, både ved den initiale behandling og ved et eventuelt recidiv.

Forf.s adresse: Øre-, næse- og halsafdeling H, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C.
E-mail: larsvendelbo@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted den 3. juni 2005, kl. 14.00, Auditorium 424, Anatomisk Institut, Bygning 230, Aarhus Universitet, Århus.
Opponent: Hanne Sand Hansen, Karsten Ejsing Jørgensen og Torben Steiniche.

Læge Birgitte E. Boysen Kjær:

Mycoplasma pneumoniae infection in early childhood

Disease presentation and long-term effect on lung function

Ph.d.-afhandlingen er udført under min ansættelse i Afdeling for Bakterier, Mykologi og Parasitologi, Statens Serum Institut.