

Læge Kirsten Arntz Boisen:

### Prevalence of cryptorchidism and hypospadias – 1072 Danish boys followed from birth to three years of age

Denne ph.d.-afhandling er udarbejdet under min ansættelse på H:S Rigshospitalets Afdeling for Vækst og Reproduktion. Der er tale om et prospektivt kohortestudie, omfattende 1.073 danske drenge (født i København i 1997-2001), rekrutteret prænatalt og fulgt i tre år. Studiets formål var at undersøge prævalensen og spontanforløbet af kryptorkisme og hypospadi i Danmark. Studiet var koordineret med et lignende finsk kohortestudie.

Vi fandt en overraskende høj fødselsprævalens af kryptorkisme (9,0% (95% CI: 7,3-10,9)) og hypospadi (1,03% (95% CI: 0,51-1,83)). Begge tilstande var fire gange hyppigere end i Finland, hvor den tilsvarende forekomst var hhv. 2,4% ( $p < 0,0001$ ) og 0,27% ( $p = 0,012$ ). Forekomsten af kryptorkisme var tillige signifikant højere end i et dansk kohortestudie fra 1950'erne ( $p = 0,001$ ). Vi diagnosticerede yderligere tilfælde af mild hypospadi, efterhånden som den fysiologiske phimosis svandt. I treårsalderen var hypospadi diagnosticeret hos i alt 4,51% (95% CI: 3,18-6,19). Drenge med genitale misdannelser viste tegn på påvirket intrauterin vækst. Det er dog uafklaret, hvorvidt dette afspejler en kausal sammenhæng eller er udtryk for fælles patogenetiske faktorer. Drenge med genitale misdannelser havde højere niveauer af FSH samt højere FSH/inhibin B-ratio tydende på en mild grad af primær testisdysfunktion.

De observerede forskelle mellem Danmark og Finland og den tilsyneladende stigende forekomst af kryptorkisme i Danmark svarer til observationer vedrørende testikelkræft og sædkvalitet. Baggrunden for de regionale forskelle er ikke klarlagt, men associationer tidsmæssigt og geografisk peger på mulige ætiologiske og patogenetiske forbindelser og understøtter hypotesen om et Testikulært Dysgenese Syndrom (TDS).

Forf.s adresse: Brumleby 147, DK-2100 København Ø.

E-mail: boisen@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 6. juni 2005, kl. 14.00, Teilum-bygningen, Auditorium A, Frederik V's Vej 11, København.

Bedømmere: Birthe Høgh, Cai Frimodt-Møller og professor Henrik Møller, England.

Vejledere: Niels E. Skakkebak og Katharina M. Main.

Læge Morten Breindahl:

### Inflammatory mediators in infants infected with Respiratory Syncytial Virus (RSV)



Ph.d.-afhandlingen bygger på studier fra 2000-2003 ved Pædiatrisk Enhed, Hillerød Sygehus, og Institut for Inflammationsforskning (IIR), H:S Rigshospitalet.

Formålet var at beskrive cytokinprofiler hos børn i alderen 0-3 år med akutte luftvejsinfektioner. Vi testede, om luftvejssekretets indhold af pro- og antiinflammatoriske – samt Th1- og Th2-relaterede – cytokiner (og deres opløselige receptorer) hos RSV+-børn kunne relateres til klinisk sygdomsmanifestation og behandlingsbehov. Vi inkluderede 331 patienter.

RSV+-børn havde i deres luftvejssekret signifikant højere koncentrationer af de proinflammatoriske cytokiner TNF, IL-6, IL-1 $\beta$  og IFN $\gamma$ , men også IL-10 og sTNFR2 (anti-inflammatoriske mediatorer), end RSV--børn. RSV-indholdet i luftvejsepitelceller var relateret til niveauet af TNF, sTNFR2, IL-6, IL-10, IL-1RA og IFN $\gamma$  samt indlæggelsesvarighed. Niveauet af TNF, sTNFR2, IL-10 og IFN $\gamma$  var forhøjet hos indlagte patienter samt hos febrile børn. Th1/Th2-balancen var ikke relateret til sygdomsgrad.

Disse fund antyder, at de svære symptomer, der ofte ses hos små, RSV+-børn, betinges af et kraftigt inflammatorisk respons, hvis størrelse er direkte relateret til virus-load i epitelet. Resultaterne bidrager til en større forståelse af de patogenetiske mekanismer ved RSV-bronkiolitis og støtter den antagelse, at RSV-bronkiolitis er en inflammatorisk sygdom. De observerede sammenhænge var ikke af en sådan styrke, at de med de eksisterende teknikker vil få en direkte klinisk betydning.

De observerede individuelle forskelle i cytokinresponsen bør granskes gennem undersøgelser af genetiske polymorfier. Endvidere bør den direkte effekt af inflammatoriske cytokiner på luftvejsepitelceller karakteriseres nærmere.

Forf.s adresse: Borgevej 36, DK-2800 Kgs. Lyngby.

E-mail: Breindahl@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 17. juni 2005, kl. 14.00, Hannover Auditoriet, Panum Institutet, Blegdamsvej 3, København.

Bedømmere: Birthe Høgh, Peter Oluf Schiøtz og Søren Riis Paludan.

Vejledere: Klaus Müller og Klaus Bendtzen.