

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Brugada-syndrom (**Figur 1**). Patienten opfyldte således kriterierne for Brugada-syndrom. Familieanamnesen var upåfaldende. Screening af mutationer i SCN5A-genet var negativ. Patienten blev efter udskrivelsen fulgt ambulant uden ICD-behandling.

III. En 49-årig mand blev indlagt efter pulsløs besvimelse, og der var mistanke om akut myokardieinfarkt. Et ekg viste ST-elevationer i V₁-V₃. Patienten blev trombolyseret. Ekg, koronararteriografi, magnetisk resonans-skanning og koronarenzymundersøgelser viste alle normale forhold. Ved en elektrofysiologisk undersøgelse fremkom reproducerbar ventrikel-flimmer. Patienten blev derfor behandlet med ICD-enhed. Genetisk testning for mutationer i SCN5A-genet gav negativt resultat.

Diskussion

Det er karakteristisk for Brugada-syndrom, at patientens ekg-forandringer er dynamiske, og det kan derfor være tilfældigt, om sygdommen diagnosticeres hos patienter med syndromet. Patienten i sygehistorie 1 var asymptomatisk, hvilket har en benign prognose. Mens der ved aborteret pludselig død er en risiko for tilbagefald på 69% [4]. Brugada-syndrom er ofte familier med autosomal dominant arvegang og i 10-30% af til-

fældene skyldes sygdommen en funktionelt betydende mutation i SCN5A, en depolariserende natriumkanal [1]. Mutationerne er typisk af typen *loss-of-function*, hvilket vil sige, at kanalen virker dårligere end normalt [1]. De øvrige 70-90% af sygdomstilfældene – som i de beskrevne sygehistorier – kan p.t. ikke forklares genetisk. Vi og andre grupper er ved at teste patienter med Brugada-syndrom for defekter i kandidatgener.

På grund af de dynamiske og ukarakteristiske ST-elevationer illustreret i de tre ovenstående sygehistorier er denne potentielt dødelige sygdom formentlig underdiagnosticeret.

Korrespondance: *Jacob Tfelt-Hansen*, Laboratoriet for Molekylær Kardiologi, Kardiologisk Klinik B, Hjertecentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: tfelt@dadlnet.dk

Antaget: 1. oktober 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Antzelevitch C. Brugada syndrome: clinical, genetic, molecular, cellular and ionic aspects. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003;1:177-85.
2. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-6.
3. Larsen CT, Pehrson SM, Lu F et al. Højresidigt grenblok, ST-segment-elevation og pludselig hjertedød. *Ugeskr Læger* 1999;161:1120-2.
4. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002;105:73-8.

100 år med hormoner: fysiologen Ernest H. Starlings introduktion af hormonbegrebet og den manglende nobelpris

Professor Jens H. Henriksen

H:S Hvidovre Hospital,
Klinisk Fysiologisk/Nuklearmedicinsk Afdeling 239

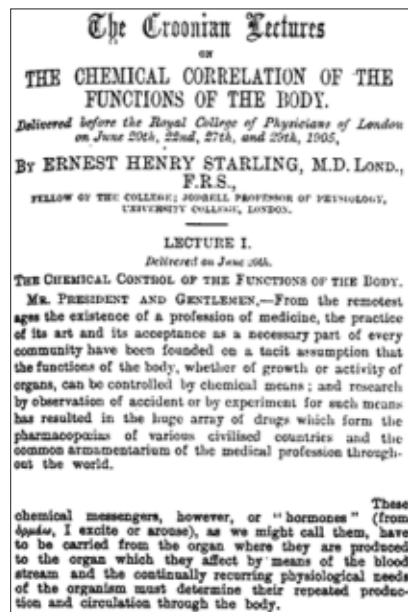
»Rapidly cutting off a further piece of jejunum he rubbed its mucous membrane with sand in weak HCl, filtered, and injected it into the jugular vein of the animal. After a few moments the pancreas responded by a much greater secretion than had occurred before. It was a great afternoon«. Sådan erindrer lægen *Sir Charles Martin* fysiologerne *Bayliss* og *Starlings* opdagelse af det første hormon, sekretin, i 1902 [1, 2]. Dette er et af de betydelige gastrointestinale forskningsresultater, for hvilke lægen *Ernest Henry Starling* (1866-1927) erindres i dag. Andre er væsentlige pionerarbejder om hjertets elektriske aktivitet, herunder de første elektrokardiogrammer (EKG'er) fra mennesker, den

transkappillære væskedynamik (mekanismerne ved ødem og lymfedannelse), gastrointestinal motilitet (peristaltik) og *Starlings* hjertelov [2, 3].

Starling introducerede betegnelsen »hormon« og den hormonale regulering i en serie foredrag (*Croonian lectures*) på Royal College of Physicians i London fra den 20. juni 1905. Disse foredrag blev publiceret i *The Lancet* samme år [4]. Fysiologen *William Hardy* havde inviteret *Starling* til middag på Caius College i Cambridge. Her diskuterede de en betegnelse for stoffer frigjort til blodstrømmen med virkning andetsteds i organismen. Ved denne lejlighed henvendte *Starling* og *Hardy* sig til den klassiske filolog *W.T. Vesey*, som foreslog det græske ord for at »excitere og vække« [2, 3, 5]. Ved den første Croonian-forelæsning anvendte *Starling* denne betegnelse: »These chemical messengers, however, or hormones (from ὄρμω, I excite or arouse) as we might call them« (**Figur 1**) [4]. Ordet hormon (kemisk meddeler, kemisk korrelat, kemisk refleks) blev såle-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

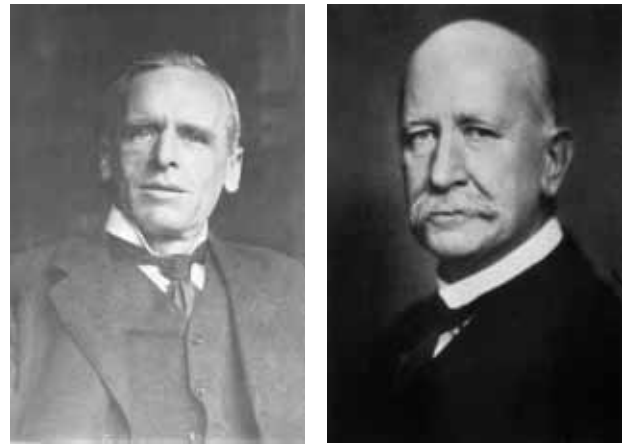
Figur 1. Første gang, ordet »hormon« optræder, er i Starlings Croonian-forelæsning, publiceret i The Lancet den 5. august 1905 [4].



des det velkendte navn for alle aktive principper, der bliver dannet i en del af organismen og fordelt med det cirkulerende blod mhp. funktion, regulering, stimulation og vækst i en anden del af organismen.

Hormonkonceptet rystede den på den tid herskende opfattelse, at legemsfunktioner var reguleret alene af nervesystemet [2]. En del, inklusive *Ivan Pavlov*, nægtede at acceptere *Bayliss* og *Starlings* resultater, og en række kontroverser blev ikke løst før i 1912. Dette er tidligere beskrevet i Ugeskriftet [6]. Andre tidlige hormoner var adrenalin, gastrin og pituitrin (vasopressin), og *Starling* foreslog i 1912 eksistensen af insulin (et navn, der blev anvendt første gang af fysiologen *E.A. Sharpey-Schafer*).

Starlings videnskabelige resultater vidner om en bemærkelsesværdig klarsynet og visionær forsker. Han var uddannet på *Guy's Hospital* i London i 1880'erne og etablerede her et nyt fysiologisk laboratorium i 1897. Han blev efterfølgende professor i fysiologi (the *Jodrell Chair*) ved *University College, London*, i en alder af 33 år og blev i 1923 forskningsprofessor under *Royal Society*. *Starling* var ihærdig, ambitiøs og hårdtarbejdende. En stor eksperimentalist og inspirerende lærer, hvis laboratorium med dets uformelle atmosfære tiltrak mange unge forskere. To af disse, nobelpristageren *A. V. Hill* og fysiologen *Sir Charles Lovatt Evans* efterfulgte ham som *Jodrell*-professorer. *Starling* blev nomineret til nobelprisen i fysiologi eller medicin af fire ikkeengelske forskere: fysiologen *Emile Laboussse* fra Belgien, farmakologen *Otto Loewi* fra Østrig, fysiologen og anatomen *Pol André Bouin* fra Frankrig og fysiologen *Boris Babkin* fra Rusland/Canada [2, 7]. I 1914 var *Starling* meget tæt på at få nobelprisen for sin opdagelse af sekretin og den hormonale regulering, men flere forhold hindrede dette. Den officielle forklaring var de suspendede nobelprisuddelinger under 1. verdenskrig [8, 9], men andre forhold var



Figur 2. Portræt af Ernest H. Starling (til venstre) omkring 1920 (fra *Sir Charles Lovatt Evans* bo, overrakt til denne artikels forfatter af CLE's datter Fr. Yvonne Lovatt Schou i 2002). *Johan Erik Johansson* (1862-1933) (til højre) omkring 1926 (reproduceret med tilladelse fra *Annals of Science*). *Starling* og *Johansson* ses begge i tredelt habit og skjorte med stiv flip. Stadig arbejdstøj for mange akademikere i de første årtier af 1900-tallet.

mere væsentlige. Nobelkomiteen arbejdede videre under krigen, men tildelte ikke medicinske nobelpriser i perioden 1915-1919, dels på grund af vanskelighederne under krigen, dels for at opbygge fondsreserver.

Under 1. verdenskrig meldte *Starling* sig til den engelske hærs lægekorps og stoppede for en tid den fysiologiske forskning [2]. Hans åbne kritik af politikere, bureaukrater og det britiske aristokrati blev ikke godt modtaget. Han blev udstationeret (forvist) til Thessaloniki, men tog efterfølgende sin afsked og vendte tilbage til London. Hans liberale holdning til f.eks. alkohol, svangerskabsforebyggelse og moderne livsstil bidrog til et billede af en radikal person. Mange blev forargede, da *Starling* kort efter krigen var blandt de første til at tilråde forsoning og byde udenlandske kolleger (inklusive tyske fysiologer) velkommen til fortsat videnskabeligt arbejde i London. Ydermere fornærmede han offentligt formanden for den medicinske nobelkomite, den svenske professor i fysiologi *Johan Erik Johansson* (Figur 2), som han kendte fra videnskabelige møder og bestyrelsesmøder i en række fysiologiske selskaber. *Starling* arbejdede sammen med *Johansson* i den komite og arbejdsgruppe, der skulle forberede den XII Internationale Fysiologikongres i Stockholm i 1926. I komiteen sad også fysiologerne *A. V. Hill* og *Willem Einthoven*. Førstnævnte fik (til *Starlings* overraskelse) den medicinske nobelpris for 1922, der først blev annonceret og uddelt i 1923 sammen med nobelprisen til *John J.R. MacLeod* & *Frederick G. Banting* for opdagelse af insulinet. Umiddelbart efter skrev *Starling* sine synspunkter på videnskabelige udmærkelser som videnskabelig drivkraft i tidsskriftet *Nature* [10]. Dette var meget nedgørende for den religiøse og stærkt moralbevidste *Johansson*, der udvirkede, at et andet komitemedlem, *W. Einthoven*, fik nobelprisen senere i 1924 efter indstilling fra bl.a. *A. V. Hill*. Ud over at påpege, at det var *Banting* og *Best*, der opdagede insuli-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

net, skrev *Starling* i *Nature*: »*Rewards (Nobel Prizes and academic distinctions) ... might, like charity, do much good to the giver, they would not, I think, influence in the slightest degree the output of „discovery“*» [10]. Dette var en kolossal nedvurdering af den »markante og aktuelle videnskabelige opdagelse«, som for manden for den medicinske nobelpriskomite, professor *Johansson*, tillagde så megen vægt. *Johansson* havde i 1890 gennem et halvt år arbejdet sammen med *Alfred Nobel* i Paris og mente, at hans tolkning af »en videnskabelig opdagelse« var korrekt og betydningsfuld for den videre videnskabelige udvikling [8]. Dette bidrog til, at en betragtelig stilhed sænkede sig over *Starlings* videnskabelige præstationer i den medicinske nobelkomite. Professor *Johansson* afviste endelig *Starling* som nobelpristager i marts 1926 med ordene: »*Starling är en synnerligen framstående forskare. Hans upptäck tillsammans med Bayliss – av pankreassekretinet, vilken upptäckt man kan betrakta som ett av uppslagen till hormonläran, är efter min mening av sådan betydelse, att den bort belönas med Nobelpris. Den ligger emellertid numera nästan 1/4 sekel tillbaka i tiden ... Det finnes sålunda efter min mening intet skäl att upptage detsamma til särskild prövning*» [7]. Ved den XII Internationale Fysiologikongres i Stockholm i august 1926 sad *Johansson* til festmiddagen i Det Blå Rum på Stockholms Rådhus sammen med nobelpristagerne *Ivan Pavlov*, *A. V. Hill*, *W. Einthoven* og *August Krogh*, og over for sad *Starling*, men det var sidstnævnte, der holdt festtalen, og han reflekterer her over forskellige nationaliteters tilgang til fysiologi. Hvad angår egne landsmænd, kom *Starling* til følgende konklusion: »*Because it is the hardest and the finest game*«.

Betegnelsen hormon er i dag kendt af alle, men det er *Starlings* fortjeneste, og før ham var den humorale regulatoriske forskning meget sparsom, selv i lyset af »intern sekretion«. Han så det enorme potentiale i fysiologisk regulering ved kemisk koordinering af en række vigtige legemsfunktioner via det cirkulerende blod. Gennem hele livet understregede *Starling* med bemærkelsesværdig stringens og styrke vigtigheden af kritiske og nyskabende holdninger og en fundamental videnskabelig tilgang til medicinen. Nu her på hormonernes 100-års-dag må hormonkonceptet siges også at have bestået tidens test.

Korrespondance: *Jens H. Henriksen*, Klinisk Fysiologisk/Nuklearmedicinsk Afdeling 239, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre.
E-mail: jens.h.henriksen@hh.hosp.dk

Antaget: 13. juli 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Materiale fra Nobelarkivet er venligst stillet til rådighed af den Medicinske Nobelkomite. Speciel tak til administratør *Ann-Margreth Jörnvall*, Nobel Forum.

Litteratur

1. Bayliss WM, Starling EH. On the causation of the so-called "peripheral reflex secretion" of the pancreas. *Proc Roy Soc* 1902;69:352-3.
2. Henriksen JH. Ernest Starling, the scientist and the man. *J Med Biography* 2005;13:22-30.
3. Henderson J. Ernest Starling and "Hormones": an historical commentary. *J Endocrinol* 2005;184:5-10.

4. Starling EH. The croonian lectures: on the chemical correlation of the functions of the body. *Lancet* 1905;2:339-41,423-5,501-3,579-83.
5. Needham J. *Order and life*. Cambridge: University Press, 1936:80-2.
6. Henriksen JH., Schaffalitzky de Muckadell O. Sekretin – det første hormon. *Ugeskr Læger* 2002;164:320-5.
7. Papers from the Medical Nobel Committee. Letter from E. Lahousse to the Nobel Committee. January 15, 1913: no. 70, gr. II:2. Letter from O. Loewi to the Nobel Committee on January 26, 1913: no. 122, gr. II: 71-2. 1913: Utredning angående Schäfer, Baylis och Starling. Avd II: 4:1-7. Letter from A. Bouin to the Nobel Committee on January 21, 1914: no. 102, gr. II:12-3. 1914: Utredning angående Lanley, Sherrington, Bayliss och Starling samt Einthoven. Avd III 1914;6:1-8. Letter from B. Babkin to the Nobel Committee on January 3. 1926, no. 31, gr II:70-2. 1926. Utlåtande angående E.H. Starling. Avd II:15. Stockholm: Kungl. Vetenskapsakademiens arkiv, Nobelarkivet.
8. Liljestrand G. The Prize in Physiology or Medicine. I: Schüch H, Sohlman R, Österling A et al, red. Nobel. The Man and His prizes. Amsterdam, London, New York: Elsevier Publications, 1962:131-343.
9. Zuckerman H. *Scientific Elite*. New York: Free Press, 1977:1-325.
10. Starling EH. *Discovery and research*. *Nature* 1924;113:606-7.

Tilskud til lægemidler

Lægemiddelstyrelsen meddeler, at der pr. 1. august 2005 ydes generelt tilskud efter sygesikringslovens § 7 til følgende lægemidler:

(D-07-AC-01) Diproderm creme*, Singad Pharma
(C-08-CA-09) Motens filmovertrukne tabletter*, Paranova Danmark A/S
(A-07-EC-02) Pentasa suppositorier*, Paranova Danmark A/S
(C-08-CA-13) Zanidip filmovertrukne tabletter*, Paranova Danmark A/S

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme og

(C-10-AA-05) Lipitor filmovertrukne tabletter*, Paranova Danmark A/S

gruppe klausuleret til bestemte sygdomme:

Sekundærprofylaktisk behandling af iskæmisk hjertesygdom, TCI, iskæmisk cerebralt insult eller perifer arteriel insufficiens. Yderligere omfattes patienter med diabetes mellitus uanset evt. tilstedeværelse af ovenstående sygdomme. I alle tilfælde gælder det, at total-kolesterol skal være (eller må forventes at være efter sufficient kostvejledning) >3,5 mmol/l.
En betingelse for at opnå tilskud er, at lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

Denne bestemmelse træder i kraft den 1. august 2005.

*) Omfattet af tilskudsprissystemet.