

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Korrespondance: Anja Pinborg, Fertilitetsklinikken 4071, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: apinborg@rh.hosp.dk

Antaget: 7. marts 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Undersøgelsen er godkendt af den lokale videnskabsetiske komité (KF 01-179/01) og Datatilsynet (J.nr.2001-41-0504).

This article is based on a study first reported in the British Medical Journal 2004;329:311-4.

En fuld referenceliste fremgår af originalpublikationen og kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Nyboe Andersen A, Gianaroli L, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Hum Reprod 2004;19:490-503.
2. Bergh T, Ericson A, Hillensjö T et al. Deliveries and children born after in vitro fertilisation in Sweden 1982-95. Lancet 1999;354:1579-85.
3. Westergaard HB, Johansen AMT, Erb K et al. Danish National In-Vitro Fertilization Registry 1994 and 1995. Hum Reprod 1999;14:1896-902.
4. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C et al. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. N Engl J Med 2002;346:731-7.
5. Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A et al. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population based study. Lancet 2002; 359:461-5.
6. Pinborg A, Loft A, Rasmussen S et al. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 3438 IVF/ICSI twins and 10362 non-IVF/ICSI twins born in 1995 to 2000. Hum Reprod 2004;19:435-41.
7. Pinborg A, Loft A, Nyboe Andersen A. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after in vitro fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI): the role of twin pregnancy. Acta Gynecol Obstet Scand 2004;83:1071-8.
8. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E et al. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. Acta Paediatr 2001;90:271-7.
9. Topp M, Uldall P, Greisen G. Cerebral palsy births in eastern Denmark, 1987-1990. Pediatr Perinat Epidemiol 2001;15:271-7.
10. Lidegaard Ø, Pinborg A, Nyboe Andersen A. Imprinting diseases and in vitro fertilisation. Danish National IVF cohort study. Hum Reprod 2005;20:950-4.

Ginseng modulerer immunresponset via påvirkning af cytokinproduktionen – sekundærpublikation

Læge Zhijun Song, 1. reservelæge Claus Moser, læge Hong Wu, stud.med. Maria Waldorff Larsen, overlæge Helle Krogh Johansen, professor Viggo Faber, forskningsleder Arsalan Kharazmi & professor Niels Højby

H:S Rigshospitalet, Diagnostisk Center, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling og Epidemiklinikken

Resume

Ginseng er vist at være immunmodulerende, og vi har undersøgt ginsengs påvirkning af leukocytter hos mennesker og effekt på forløbet af kronisk *Pseudomonas aeruginosa*-lungeinfektion i en dyremodel. Ginseng inducerede interleukin-12-produktion, og behandling af inficerede mus og rotter førte til en bedret eliminering af bakterier, mildere lungepatologi, øget fagocytaktivering og et Th1-immunrespons. Ginseng havde ingen antibakteriel effekt. Vores studier har vist, at Ginseng forbedrer forløbet af kronisk *P. aeruginosa*-lungeinfektion ved dets immunmodulerende effekt.

Ginseng er en kinesisk urt, der har været brugt som traditionel medicin i Kina i flere tusinde år. Der er tradition for at bruge ginseng til at hjælpe ældre og svage mennesker, fordi ginseng synes at forbedre deres velvære [1]. I moderne medicinsk forskning har man opdaget, at ginseng kan modulere funktionen af nervesystemet, kredsløbssystemet, det endokrine system og immunsystemet [1]. Derfor bliver ginseng brugt til behandling af mange forskellige sygdomme i Kina. Dog har

ginseng aldrig før været brugt til behandling af bakterielle infektioner, f.eks. lungebetændelse.

Pseudomonas aeruginosa er en gramnegativ stav, som kan forårsage opportunistiske infektioner. *P. aeruginosa* er især problematisk for patienter med cystisk fibrose (CF), en genetisk sygdom, der er forårsaget af mutation i genet kodende for CFTR-proteinet. CFTR er en transmembran kloridkanal, der findes i eksokrine kirtler, herunder i åndedrætssystemet og fordøjelsessystemet. CF-patienter er modtagelige for *P. aeruginosa*-lungeinfektion [2], og hvis de først får infektionen, er det næsten umuligt at udrydde bakterien, fordi den vokser i biofilm og desuden let bliver resistent over for antibiotika [2]. Behandlingen af den kroniske *P. aeruginosa*-lungeinfektion hos CF-patienterne er derfor kompliceret, og nye behandlingsmuligheder er ønskelige.

Forløbet af bakterielle infektioner afhænger både af den pågældende mikroorganisme og af værtens immunforsvar. Immunmodulerende behandling er derfor et vigtigt område, hvor nye behandlingsmuligheder udforskes. Immunsystemet kan groft inddeles i T-hjælper-celle type 1 (Th1) og Th2. Th1-respons stimulerer cellulær immunitet og aktiverer makrofager og Th1-celler, som producerer interferon- γ (IFN- γ), og Th2-respons er karakteriseret af interleukin-4 (IL-4) produktion og stimulering af antistofresponset [3]. CF-patienter med kronisk *P. aeruginosa*-lungeinfektion er vist at have et Th2-domineret respons, mens et Th1-domineret respons synes at være korreleret til mindsket pulmonær inflammation og dermed bedret prognose [4]. En del forskning har vist, at

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Bakteriologi og lungepatologi hos forskellige dyr efter behandling med ginseng [6-9] (antal dyr i parentes).

Parametre	Lewis-rotter		Atymiske rotter		CBA/J-mus	
	placebo	ginseng	placebo	ginseng	placebo	ginseng
Lungebakteriologi; antal kolonier pr. lunge, median	850 (10)	15 (10)*	4.570 (6)	0 (6)*	18.300 (9)	50 (9)*
Hyppigheden af lungeabsces, %	55 (20)	10 (20)**	36 (11)	10 (10)	33 (15)	19 (27)
Hyppigheden af akut lungeinflammation, %	50 (10)	30 (10)	60 (5)	0 (5)*	78 (9)	11 (9)***
Antal mastceller i lunger pr. 10 mikroskopifelter, median	485 (10)	94 (10)***	192 (5)	93 (5)**	-	-

*) p<0,05, **) p<0,01, ***) p<0,005.

Tabel 2. Immunrespons ved kronisk *Pseudomonas aeruginosa*-lungeinfektion hos dyr efter behandling med ginseng [8-10].

Parametre	Celletype	Ginseng	Kontrol	p-værdier
Lungeinterferon (IFN)- γ , pg/ml	-	355 (100-815)	265 (30-570)	<0,04
Lungeinterleukin (IL)-4, pg/ml	IFN- γ /IL-4	4,00 (0,44-26,00)	0,45 (0,001-1,38)	<0,004
Lungetumornekrosefaktor (TNF)- α , pg/ml	-	970 (400-1.955)	310 (125-1.130)	<0,03
Milt-IFN- γ , pg/ml	-	2.360 (1.675-2.910)	1.590 (940-3.320)	\leq 0,05
Milt-TNF- α , pg/ml	-	1.430 (410-2.510)	600 (10-1.340)	<0,02
Serum-immunglobulin G (IgG), ELISA-enh.	-	1,19 (0,07-3,85)	1,95 (0,54-4,16)	<0,05
Serum-IgG1, ELISA-enh.	-	0,00 (0-1,63)	0,16 (0-1,95)	<0,04
Serum-IgG2a, ELISA-enh.	-	0,64 (0,04-1,85)	0,34 (0,01-0,70)	<0,04
Chemiluminescence, mV	Alveolære makrofager PMN	3,7 (1,0-6,5) 9,7 (5,0-21,2)	3,3 (2,0-4,8) 4,1 (1,1-8,2)	n.s. 0,0009
Fagocytose, %	Alveolære makrofager PMN Monocyttter	84,5 (79-95) 85 (77-89) 56 (35-66)	68,0 (56-84) 72 (64-83) 46 (35-54)	<0,0005 <0,0005 <0,005

PMN = polymorfonukleære leukocyttter. n.s. = ikke-signifikant.

ginseng kan modulere immunfunktionerne [1], og derfor er ginsengs indflydelse på immunsystemet blevet yderligere undersøgt på vores afdeling.

Ginsengeksperimenter in vitro

Humane leukocyttter (1×10^7 celler/ml) blev dyrket med Gerimax ginseng solution (Dansk Droge, Ishøj, Danmark) (1-62 μ g/ml), interferon- γ og lipopolysakkarid (LPS) (2,5 μ g/ml) i forholdet 50 μ l:25 μ l:25 μ l:100 μ l [5]. Cellerne blev dyrket i 24 timer, hvorefter supernatanten blev høstet. IL-12- og IL-10-koncentrationen i supernatanterne blev undersøgt med ELISA-kits.

Resultaterne viste en signifikant forøgelse af IL-12, mens IL-10 var uforandret. IL-12 er et Th1-inducerende cytokin, mens IL-10 oftest henregnes til Th2-respons [5]. Disse resultater tyder på, at ginseng kan inducere Th1-immunrespons ved stimulering af IL-12-produktion.

Ginsengeksperimenter i dyremodeller

For at kunne etablere en kronisk lungeinfektion med *P. aeruginosa* i mus og rotter har det vist sig nødvendigt at indlejre bakterierne i en kunstig slim for at efterligne biofilminfektionen hos CF-patienterne. I vores laboratorium benytter vi tangalginat, som minder om bakteriernes eget alginat, som er eksopolysakkarid, der er den kvantitativt vigtigste ekstracellulære komponent i biofilmen. Syv uger gamle Lewis-hunrotter og 11 uger gamle hunmus blev brugt i eksperimenterne. Rot-

ter og mus blev inficeret intratrakealt. Dyrene var delt op i en ginsengbehandlet gruppe og en placebobehandlet gruppe. Ginsengbehandling blev givet som subkutan injektion af 25 mg/kg til rotter eller 250 mg/kg til mus, en gang daglig i en uge (mus) eller to uger (rotter). Lungebakteriologi, lungepatologi, serumantistoffer, lunge- og miltcytokiner blev undersøgt efterfølgende.

1. Lungebakteriologi: Resultaterne viste, at ginsengbehandling signifikant bedrede dyrenes evne til at fjerne bakterierne fra lungerne i forhold til dyr, der ikke havde fået ginsengbehandling [6-8] (Tabel 1).
2. Lungepatologi: Lungepatologien, vurderet ved tendens til abscesdannelse (Tabel 1) og histopatologiske tegn på akut inflammation (Tabel 1) var mindsket hos ginsengbehandlede dyr i forhold til ubehandlede dyr [6-9]. Ydermere var antallet af pulmonale mastceller signifikant lavere efter ginsengbehandling (Tabel 1) [6, 7]. Der sås mange mastceller rundt om betændelsesfokus. Mastceller er også en del af Th2-responset.
3. Serumantistofsvær: Højt antistofrespons er karakteristisk for den kroniske *P. aeruginosa*-lungeinfektion hos patienter med CF [2], ligesom det er karakteristisk for et Th2-domineret immunrespons. Efter ginsengbehandling blev serumimmunglobulin G (IgG) og IgG1 reduceret, mens IgG2a (et Th1-subklasse-IgG) øgedes i forhold til kontroldyrene (Tabel 2) [9].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KLINISK PROCEDURE

- Aktivering af fagocytter: Ginsengbehandling aktiverede polymorfkernede leukocytter (PMN), monocytter og alveolemakrofager vurderet ved øget chemiluminescence og fagocytose af *P. aeruginosa* (Tabel 2) [9, 10].
- Lungecytokinrespons: IFN- γ , tumornekrosefaktor- α (TNF- α), og IL-4-produktion fra muselunger og miltceller blev undersøgt hos mus, der havde *P. aeruginosa*-lungeinfektion med eller uden ginsengbehandling. Resultater viste et lokalt og systemisk Th1-svar (Tabel 2) [8] med højere IFN- γ , men lavere IL-4.

Sammenfatning

Ginseng inducerer et Th1-respons både in vitro og in vivo, som vist ved øget IL-12-produktion fra menneskeleukocytter i celledyrkninger, øget IFN- γ , men reduceret IL-4 i dyrelunger, øget serum IgG2a, men reduceret IgG og IgG1 og et reduceret antal pulmonale mastceller sammenlignet med ubehandlede kontroldyr. Højere IFN- γ og TNF- α -produktion kan aktivere fagocytterne, hvilket fører til hurtigere fjernelse af bakterierne fra lungerne, hvilket resulterer i mildere lungepatologi. Konklusivt viser disse resultater, at ginseng kan mildne forløbet af CF-patienternes kroniske *P. aeruginosa*-lungeinfektion.

Korrespondance: Zhijun Song, H:S Rigshospitalet, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, DK-2100 København Ø.
E-mail: zhijun.song@rh.hosp.dk

Antaget: 21. marts 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Dansk Droge A/S takkes for økonomisk støtte til dele af forsøgene.

This article is based on a study first reported in APMIS 2004;112:369-73.

Litteratur

- Huang KC. The pharmacology of Chinese herbs. Boca Raton, Florida: CRC Press, Inc, 1993: 21-45.
- Høiby N, Johansen HK, Moser C et al. Pseudomonas aeruginosa and the in vitro and in vivo biofilm mode of growth. Microbes Infect 2001;3:23-35.
- Romagnani S. Th1/Th2 cells. Inflamm Bowel Dis 1999;5:285-94.
- Moser C, Kjaergaard S, Pressler T et al. The immune response to chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis patients is predominantly of the Th2 type. APMIS 2000;108:329-35.
- Larsen MW, Moser C, Høiby N et al. Ginseng modulates the immune response by induction of interleukin-12 production. APMIS 2004;112:369-73.
- Song Z, Johansen HK, Faber V et al. Ginseng treatment reduces bacterial load and lung pathology in chronic Pseudomonas aeruginosa pneumonia in rats. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:961-4.
- Song Z, Johansen HK, Faber V et al. Ginseng treatment enhances bacterial clearance and decreases lung pathology in athymic rats with chronic P. aeruginosa pneumonia. APMIS 1997;105:438-44.
- Song Z, Moser C, Wu H et al. Cytokine modulating effect of ginseng treatment in a mouse model of Pseudomonas aeruginosa lung infection. J Cyst Fibros 2003;2:112-9.
- Song Z, Kharazmi A, Wu H et al. Effects of ginseng treatment on neutrophil chemiluminescence and immunoglobulin G subclasses in a rat model of chronic Pseudomonas aeruginosa pneumonia. Clin Diagn Lab Immunol 1998;5:882-7.
- Song ZJ, Kharazmi A, Wu H et al. Immunomodulatory properties of ginseng. Effects on P. aeruginosa lung infection. Clin Microbiol Infect 1999;5:5S37-8.

Lukning af bugvægsincision

Overlæge Pål Wara

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Kirurgisk Afdeling L

Ved lukning af bugvæggen tilstræber man at genskabe så meget som muligt af dens oprindelige styrke med færrest mulige smerter og komplikationer fra lunge og sår. Mens sårinfektion primært kan relateres til endogen kontaminering, er der god evidens for, at sårruptur og incisionelt hernie kan relateres til den tekniske udførelse af fascielukningen. Sårruptur er en relativt sjælden (1-3%), men frygtet komplikation med en betydelig mortalitet (20-35%). Incisionshernie derimod forekommer hyppigt (10-22%, afhængigt af observationstid) og er ledsaget af en betydelig recidivtendens efter operativ behandling (10-67%). Ifølge Landspatientregisteret opereres knap 3.000 patienter. Incisionshernie er således et højvolumen og resursekrævende problem. Selv om der hos enkelte patienter skulle foreligge systemiske årsager til mangelfuld heling, er

der god grund til at fokusere på lukningsmetoder, som giver færre incisionshernier, da forebyggelse er at foretrække frem for resultatet efter kirurgisk behandling af incisionshernier.

I mangel af højvidensviden har den tekniske udførelse været bestemt af lokale traditioner og personlige præferencer indarbejdet på afdelinger gennem en årrække. Det kan derfor ikke undre, at der er betydelig variation i den tekniske udførelse afdelinger og specialer imellem.

Der foreligger randomiserede undersøgelser, hvori der belyses faktorer som valg af bugvægsincision, sutur og teknisk udførelse af bugvægslukning med sårruptur og incisionshernie som slutmål. Selv om nogle af studierne kan kritiseres, hvad angår metode og design, og har inkluderet for få patienter til at relationen mellem fascielukning og sårruptur kan belyses, danner de basis for fire metaanalyser. De viser gennemgående den samme tendens i valget af, hvordan bugvæggen kan lukkes, især når det drejer sig om at reducere forekomsten af incisionshernie. Ydermere kan man på basis af en matematisk model belyse rationale for den tekniske udførelse af fasciesuturen.