

CENTER FOR MUSKELFORSKNING (CMRC)

Center for Muskelforskning (CMRC) blev oprettet i 1994 finansieret af Danmarks Grundforskningsfond. I centret indgår forskningsgrupper inden for H:S på RH (ledet af professorerne Bengt Saltin, Bente Klarlund Pedersen og Niels Secher samt af overlæge John Vissing) og BBH (ledet af professorerne Henrik Galbo og Michael Kjær) samt forskningsgrupper på Panum Institutet (ledet af lektorerne Flemming Dela, Thorkil Ploug, Bente Stallknecht og Jørn Helge), August Krogh Institutet (ledet af professor Carsten Juel og lektor Henriette Pilegaard) og Institut for Idræt (ledet af professorerne Erik Richter og Jens Bangsbo og lektorerne Bente Kiens, Ylva Hellsten og Jørgen Wojtaszewski). Centret råder over et molekylærbiologisk laboratorium ledet af lektor Peter Schjerling og et massespektrometri/stabil isotop laboratorium ledet af lektor Gerrit van Hall ("core facilities"). Fra 2004 er CMRC blevet videreført baseret på et samarbejde mellem Københavns Universitet, H:S, Det Sundhedsvidenskabelige og Det Naturvidenskabelige Fakultet. Det ledes af en styregruppe repræsenterende disse institutioner samt af en faglig bestyrelse, hvis formand er professor, overlæge, dr.med. Henrik Galbo.

Adresse

Bispebjerg Hospital, bygn. 8, 1.
Bispebjerg Bakke 23
2400 København NV
Telefon 35 31 65 87
Fax 35 31 27 33
ps03@bbh.hosp.dk

Forskningsvirksomhed

CMRC's forskningsgrupper beskæftiger sig med en række centrale områder vedrørende musklernes biologi og dennes betydning for den øvrige organisme. Fokus er på basalvidenskabelige spørgsmål og mekanismer, men samtidig opnås informationer af høj relevans for idræts- og motionsudøvelse samt for forebyggelse og behandling af sygdomme. Humanforsøg udført dels på raske forsøgspersoner og dels på forskellige patientgrupper er en hjørnesten i centrets forskning. Men forskning udføres på alle fysiologiske organisationsniveauer, omfattende også gen- og molekylærbiologisk forskning samt undersøgelser på cellekulturer og isolerede organer fra forskellige dyrearter.

ÅRSRAPPORT FOR CMRC, 2005

Opnåede resultater

Emnegruppe 1. Regulation af kulhydrat og fedtmetabolisme. Relationen til insulinfølsomhed/-resistens og type 2 diabetes.

Den forhøjede glukosekoncentration i blodet hos patienter med type 2 diabetes tænkes at bidrage, måske endda ligefrem være årsag til, en øget dannelse af reaktive iltmolekyler (Reactive Oxygen Species, ROS) i bl.a. skeletmusklerne. For at beskytte mod ROS findes en række antioxidantssystemer. Vi har påvist at et af disse, metallothionein, er nedsat i plasma og skeletmuskler hos patienter med type 2 diabetes. Den øgede ROS-dannelse kan skyldes at mitokondriefunktionen er påvirket. Denne funktion har vi undersøgt i human skeletmuskel vha. "high resolution respirometry". Vi har her fundet at den maksimale itflux er nedsat hos patienter med type 2 diabetes, og at defekten er lokaliseret til kompleks I og/eller II i mitokondriernes respirationskæde. Fundet er fulgt op med tilsvarende undersøgelser på patienter med polycystisk ovariesyndrom – som er insulinresistente, men ikke betydende hyperglykæmiske. Vi har her fundet at insulinresistens *per se* ikke medfører nedsat mitokondriefunktion, men at dette ses ved kombinationen af fedme og insulinresistens.

Personer med nedsat glukosetolerans (IGT) er moderat insulinresistente. Vi har undersøgt om effekten af kombineret hyperinsulinæmi og muskelarbejde på glukoseoptagelsen også er nedsat hos personer med IGT. Vi har vist at glukoseoptagelsen som respons på dette kombinerede stimulus er velbevaret; endog øget i forhold til raske personers respons. Dette skyldtes ikke forskelle i musklernes glykogenindhold.

Man har de sidste 20 år vidst at en enkeltstående arbejdsperiode medfører en øget insulinfølsomhed af de i arbejdet involverede muskler i nogle timer efter arbejdet. Den molekylære mekanisme, som kan forklare dette fænomen er imidlertid ikke kendt trods intens forskning. Vi har for første gang vist, at en enkeltstående arbejdsperiode medfører en øget aktivitet af insulin receptor substrat 2 associeret phosphatidylinositol 3-fosfatkinase (IRS2 associeret PI3-K) aktivitet såvel som øget følsomhed af atypiske proteinkinase C isoformer (α PKC) for produktet af PI3-kinase reaktionen som er phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphat (PIP3). Begge reaktioner ligger i insulins signaltransduktionskaskade og vores fund viser for første gang at fysisk aktivitet direkte influerer på insulins signaltransduktion og forstærker den.

Effekten af intermitterende faste perioder (hver anden dag i to uger) på den insulin medierede glukoseoptagelse er undersøgt hos raske, unge mænd. Rationalet bag undersøgelsen var at efterligne de oscillationer i energilagre som finder sted under udførelsen af fysisk træning, hvilket vides at øge insulins virkning. Vi fandt en signifikant øget insulin virkning på både glukoseoptagelsen og hæmningen af lipolysen. Mekanismen bag disse fund er muligvis de øgede plasmakoncentrationer af adiponektin som blev observeret i tilslutning til fasteperioderne.

Fysisk træning vides at øge insulins virkning på glukoseoptagelsen hos patienter med type 2 diabetes. Det vides derimod ikke om den nødvendige træning skal udføres som ét sammenhængende træningspas, eller om man kan "akkumulere" træningsstimuli gennem dagen. Der er derfor gennemført en sammenlignende undersøgelse af effekten på glukosetolerancen af 1 x 30 min eller 3 x 10 min træning/dag hos patienter med type 2 diabetes. Foreløbige data tyder på at effekten på glukose tolerancen er ens ved de to træningsprotokoller.

Vi har fundet at meget langvarigt gentaget lav-intensivt helkropsarbejde inducerer et forskelligt adaptivt respons i arm og ben muskulatur, herunder en stigning i mængden af glukosetransportører særligt i armmuskulaturen.

Hos unge, raske mænd har vi undersøgt effekten af koffein på den endogene glukoseproduktion (EGP) og på den insulin medierede glukose optagelse. Effekterne kunne delvis tilskrives de kendte samtidige stigninger i plasma koncentrationer af adrenalin. Vi fandt at koffein ikke påvirker EGP, men nedsætter

vævenes glukoseoptagelse. Adrenalin kan ikke alene redegøre for sidstnævnte, men andre virkninger af koffein må være involveret.

Kemisk aktivering af den AMP afhængige protein kinase (AMPK) medfører en række fysiologiske ændringer som også ses i muskulatur ved fysisk arbejde, herunder regulering af glucoseoptagelse/oxidation, lipid oxidation, insulinfølsomhed samt af en række gener. Ved at benytte genetisk modificerede dyremodeller forsøger vi at klarlægge kausale sammenhænge mellem AMPK og biologisk effekter som primært ses i forbindelse med fysisk aktivitet. Idet AMPK er et heterotrimerisk protein med tilhørende 7 isoformer af underenhederne er det teoretisk muligt at danne 12 forskellige AMPK komplekser. For at forstå AMPK's rolle har vi fundet det gavnligt at beskrive AMPK komplekserne i human skeletmuskulatur. Vi har påvist 3 af de 12 mulige 5'AMP-afhængig protein kinase (AMPK) heterotrimerkomplekser i human muskulatur. Vi har sandsynliggjort at disse ikke er ændret i muskler fra type 2 diabetiske patienter, og at de heller ikke ændres i forbindelse med akut arbejde. Fysisk træning derimod ændrer kompleks-sammensætningen.

En række AMPK stimuli øger glukose transporten i hvilende skeletmuskulatur. Vi har tidligere beskrevet en kausal sammenhæng mellem AMPK og glukosetransporten under sådanne omstændigheder. Hvorledes AMPK regulerer glukose transporten er uklart, men involverer dog en translocation af glukosetransport proteinet Glut4. GAP proteinet AS160 regulerer en række Rab proteiners GTPase aktivitet og er fundet at være nødvendig for insulinstimuleret Glut4 translokation og glukosetransport i adipocytter. Vi har ved hjælp af 3 forskellige genetisk modificerede musemodeller, som ikke udtrykker en eller flere af AMPK's underenheder, identificeret AS160 som værende et substrat for AMPK i hvilende såvel som arbejdende muskler fra mus. Hvorvidt AS160 har betydning for AMPK induceret glukosetransport vides endnu ikke.

Ved brug af de genmodificerede musemodeller har vi også sandsynliggjort, at AMPK i hvilende muskulatur regulerer en række gener kodende for metaboliske enzymer. Til trods herfor ser det ud til at den aktivering af AMPK, som ses i forbindelse med muskellarbejde, ikke er nødvendig for aktivering af arbejdsinducerbare gener.

Under muskellarbejde stiger optagelsen af sukker fra blodet og ind i musklerne. Denne proces foregår ved at specifikke glukosetransportproteiner (GLUT4) translokeres fra muskelcellens indre til overflademembranen. Hvilke molekulære signaler, der er ansvarlige for denne translokation er stadig meget uklart. Interessen har dog de senere år samlet sig omkring nogle få enzymer som vides at blive aktiveret under muskellarbejde og som formodes at kunne aktivere translokationen af GLUT4. Vi har i årets løb interesseret os for betydningen af enzymerne AMP aktiveret protein kinase (AMPK) samt Calcium/calmodulin kinase (CaMK). Vi har anvendt transgene mus som ikke udtrykker AMPK samt forskellige farmakologiske hæmmere af CaMK. Forsøgene har klart vist at manglende AMPK aktivitet i musklerne nedsætter glukoseoptagelsen i arbejdende muskler. Vi har endvidere vist at CaMK blokkere også nedsætter glukoseoptagelsen i arbejdende muskler. Det gør blokkere af den "opstrøms" kinase for CaMK, nemlig CaMK-kinase (CaMKK) også. Interessant nok er der imidlertid ingen additiv virkning af blokade af de to systemer samtidig, hvilket tyder på at de to signalveje ikke er parallelle, men snarere må opfattes som værende koblet i serie. Vi har vist at dette skyldes, at CaMKK i skeletmuskulatur også er opstrøms for AMPK.

Aktiveringen af de forskellige isoformer af CaMK er undersøgt i muskler fra rotter og mennesker under arbejde. CaMKII aktiveres umiddelbart ved arbejdets begyndelse og aktiveringen varer ved så længe arbejdet vedvarer og bortfalder hurtigt ved arbejdets ophør. CaMKIII aktiveres også umiddelbart ved arbejdets begyndelse og vi har vist, at det har den virkning at det øger fosforyleringen og dermed hæmmer aktiviteten af eukariotisk elongation factor 2 (eEF2), hvilket igen betyder hæmning af proteinsyntesen. Det forholder sig således, at en del ældre undersøgelser har vist at muskelproteinsyntesen falder under muskellarbejde, men den molekulære mekanisme herfor har ikke været kendt. Et vigtigt trin i mRNA translationsprocessen er elongation af peptidkæden, som ender med at blive det færdige protein. Elongationen kræver medvirken af eEF2, men denne medvirken forhindres effektivt af fosforylering af eEF2. Fosforylering af eEF2 er således en hurtig og reversibel måde at bremse proteinsyntesen på. Da elongation er en ret energikrævende proces, er det under muskellarbejde hensigtsmæssigt at denne proces midlertidigt bremses for derved at spare energi til selve muskellarbejdet. Interessant nok øges aktiviteten og dermed formentlig syntesen af mitokondrienzymet citrat synthase i muskler under 90 min arbejde hos kvinder – men ikke hos mænd. Dette kan måske skyldes, at kvinder har en mindre fosforylering af eEF2 i deres muskler end mænd, således at proteinsyntesen hæmmes mindre i arbejdende muskler hos kvinder end hos mænd.

Vi har vist, at musklernes T-tubuli tjener til at bringe hormoner og næringsstoffer frem til musklernes indre. En overvejende del af insulin aktiveret PI3-kinase kan også lokaliseres til T-tubulis membranoverflade og ikke som hidtil troet til selve sarcolemma. Ved anvendelse af konfokal fluorescens mikroskopi af muskelcellerne in situ i bedøvede mus har vi undersøgt insulinmedieret PI3-kinase aktivering samt GLUT4 glukosetransporter proteintranslokation i to situationer, der fører til insulinresistens: henholdsvis denervation og længere tids fedtdiæt. I denerveret muskel er den insulin medierede PI3-kinase aktivering i T-tubuli membranen næsten fuldstændig ophævet, hvorimod PI3-kinaseaktiveringen i sarcolemma er markant forøget (+50 %). I overensstemmelse med dette er GLUT4 translokationen til T-tubuli også kraftigt reduceret, hvorimod translokationen er normal til sarcolemma. I dyr der har indtaget fedttrig diæt i 12 uger er PI3-kinaseaktiveringen ligeledes markant (50-60 %) reduceret i T-tubuli hvorimod, PI3-kinaseaktiveringen i sarcolemma er reduceret mindre (20-30 %). Disse fund indikerer at defekt insulin signalering, primært i T-tubuli, er ansvarlig for udvikling af insulinresistens.

Ved detaljeret mikroskopianalyse af GLUT4 vesikelbevægelser under insulinstimulation er det påvist, at GLUT4 depoterne i muskel udelukkende rekrutteres til membranoverflader i nærområdet, f.eks. T-tubuli. GLUT4 depoterne bevæger sig altså ikke hen til membraner længere væk (f.eks. fra det indre af muskelcellen til plasmamembranen) som det er tilfældet i f.eks. adipocytter.

Aktiviteten af glykogensyntase (GS) er nedsat i muskulatur fra type 2 diabetikere og bidrager herved til den muskulære insulinresistens. Man ved at aktiviteten af GS reguleres via fosforylering. Vi har hos raske forsøgsdyr fundet, at der derudover også sker en translokation af GS fra en fortrinsvis cytosolær lokalisation til hvad man måske kan betegne som et "dynamisk cellulær organel", et glycosoma, i forbindelse med glykogenresyntetisering efter kontraktionsdepletering i muskulatur. Vi har fundet at translokationen af GS er fosforyleringsafhængig og at etablering af "glycosomaerne" involverer remodelering af actincytoskeletet.

Midaldrende overvægtige mænd og kvinders insulin sensitivitet under intralipid infusion er undersøgt. Præliminære resultater viser, at lipider nedsætter insulin medieret glukose optagelse hos både mænd og kvinder.

Nedsat perifer insulin virkning øger risikoen for udvikling af type 2 diabetes. Muskulær insulin virkning er påvirkelig af de metaboliske omstændigheder i og omkring muskulaturen. En række studier har påvist en sammenhæng mellem fedtstofskiftet og insulins virkning. Over 40% af HIV-positive patienter i højaktiv anti-retroviral terapi (HAART) udvikler et fedt-omfordelingssyndrom med tab af perifer fedtvæv. Tilstanden er associeret med nedsat perifer insulinvirkning, primært med defekt i insulin-stimuleret ikke-oxidativ glukoseomsætning (glykogen lagring). Vi har nu identificeret defekter i insulins signalkaskade i patienter med HIV-associeret lipodystrofi, i signaltrin nedenstrøms for PI3-kinasen, heriblandt Akt og GSK3 og selve glykogensyntasen. Nogle af disse defekter kunne være årsagen til patienternes nedsatte insulinvirkning og deres forøgede risiko for udvikling af type 2 diabetes. Vi fandt en association mellem plasmafedtindholdet og den nedsatte aktivering af insulin på aktiviteten af glykogensyntasen, men hvorvidt der er tale om en årsags-sammenhæng vides ikke, men støttes af andres forsøg på celler i kultur.

Skeletmuskelcellerne indeholder et triglyceriddepot i form af lipiddråber, der er lokaliseret i muskelcellernes cytosol. Dette intramuskulære triglyceriddepot er et vigtigt energidepot, der kan mobiliseres af både katekolaminer og muskelarbejde. Vi har tidligere gjort fund, der sandsynliggør, at det er enzymet hormonsensitiv lipase (HSL), som er ansvarlig for mobilisering af triglycerid i muskelceller ligesom tilfældet er i fedtceller. For yderligere at belyse HSL's rolle i skeletmuskler har vi undersøgt soleusmuskler fra dyr der mangler HSL (HSL knock out/null mus) med transkriptom- og proteomanalyse. I soleusmuskler fra disse mus fandt vi en opregulering på mRNA-niveau af fruktose-1,6-bisfosfatase, fruktose-2,6-bisfosfatase og fosforylase kinase γ 1A, hvilket indikerer en øget glykogenflux i soleusmuskler fra HSL-null mus. Endvidere viste det sig, at HSL-null musene havde et forhøjet indhold af intramuskulært triglycerid, hvilket antyder, at HSL er af afgørende betydning for nedbrydningen af triglycerid i skeletmuskler.

Vi har undersøgt virkningen af længerevarende fysisk aktivitet på nedbrydningen af intramuskulært beliggende triacylglycerol. Vi har fundet at nedbrydningen under 2 timers cykelarbejde overvejende sker i de oxidative type II fibre og at denne nedbrydning praktisk talt forhindres såfremt forsøgspersonerne indtager kulhydrat under arbejdet. Intramuskulært beliggende triacylglycerol nedbrydes af enzymet hormonsensitiv lipase (HSL) hvis regulering under arbejde ikke er velkendt. Aktiviteten af HSL menes reguleret ved fosforyleringer af 5 forskellige "sites" på HSL molekylet. Ved hjælp af antistoffer, som specifikt genkender HSL når det er fosforyleret på et af de 5 sites har vi undersøgt, om fosforyleringen af de forskellige "sites" ændres under arbejde og om det har indvirkning på aktiviteten af HSL.

Akut fysisk aktivitet øger gennemblødning og lipolyse i fedtvæv, men det er uvist, om gennemblødning og lipolyse er højere i fedtvæv, der ligger i umiddelbar nærhed af arbejdende muskler end i fedtvæv, der ligger nær hvilende muskler. Vi undersøgte raske, unge forsøgspersoner, som udførte sparkearbejde ved lav, moderat og høj intensitet med et ben, imens det andet ben hvilede. Vi fandt, at både gennemblødning og lipolyse generelt var højere i subkutant fedtvæv over arbejdende muskel end i subkutant fedtvæv over hvilende muskel. Dette kunne indikere, at specifikke fedtdepoters størrelse kan moduleres vha. fysisk træning.

Prævalensen af svært fedme eskalerer. Vi undersøgte effekten af en 15 ugers livsstilsintervention bestående af diæt og 2-3 timers daglig fysisk aktivitet på kropsvægt, fedtmasse, kondital og metaboliske parametre hos 27 svært fede (BMI = 44 ± 1 kg/m²) personer af begge køn. Livsstilsinterventionen bevirkede, at kropsvægten gennemsnitligt blev reduceret med 14 kg og fedtmassen blev reduceret med 4 %. Konditallet blev øget med 25 % og total-kolesterol blev reduceret med 8 %. Også den orale glukosetolerans blev signifikant forbedret. Studiet viser, at livsstilsintervention er mulig og kan bedre sundheden signifikant også hos svært fede.

Vi har undersøgt betydningen af substrattilgængelighed efter arbejde for regulering af gener, der koder for stofskiftedgener i skeletmuskulaturen. Resultaterne viser en øget RNA opregulering for gener, der koder for enzymer i fedtstofskiftet, når der indtages en fedtrig kost frem for en kulhydratrig kost.

Adskillige metaboliske gener ses aktiveret i den initiale fase efter arbejde, men dette observeres ikke for mitokondrielle gener, selv om gentagen fysisk aktivitet (træning) fører til øget indhold af såvel mRNA som protein af disse. Vi har undersøgt reguleringen af disse gener i den sene fase af restitutionen. Resultaterne viser en opregulering af mRNA for flere mitokondrielle gener omkring 14-18 timer efter arbejdet.

Peroxisome proliferator activated receptor γ co-aktivator-1 α (PGC-1 α) er en transskriptionel co-aktivator, som synes at være af stor betydning for mitokondriel biogenese og regulering af flere metaboliske proteiner. Som en fortsættelse af vores tidligere fund, at PGC-1 α transskription og mRNA stiger i muskler ved kontraktion, har vi undersøgt betydningen af kalciumpåregulering for regulering af genet. Vores resultater viser, at calcium kraftigt øger såvel PGC-1 α som hexokinase II mRNA-indholdet, og at denne regulering involverer calcineurin.

Vi har sammenlignet to isoformer af PGC-1 (alpha og beta) ved at transducere muskelceller med DNA der overudtrykker den ene eller den anden isoform. Herved har vi vist at de to isoformer har meget sammenlignelige effekter på mange metaboliske og kontraktile gener. Der er dog enkelte forskelle på effekten, bl.a. en større induktion af MHCIIA for PGC-1beta og et større potentiale for glycogen akkumulering ved PGC-1alpha overekspression.

Frie iltradikaler og NO er blevet foreslået at være involverede i regulering af genekspression. For at undersøge dette i skeletmuskler har vi behandlet celler med antioxidant og pro-oxidanter. Vores data viser at behandling af celler med antioxidant fjerner den kontraktionsinducerede stigning i udvalgte metaboliske gener i skeletmuskelceller. Tilsvarende resulterede inkubation af celler med pro-oxidanter i en forøget mængde mRNA for de samme gener. For at undersøge om iltradikaler dannes i muskler ved arbejde, har vi ved mikrodialysemetodik målt dannelse af iltradikaler i human muskel i hvile og under arbejde, og fundet at der i musklen dannes iltradikaler, og at denne dannelse er relateret til arbejdsintensitet.

Vi har startet forsøg med anvendelse af siRNA i muskelceller og vist at vi kan blokere muskel creatin kinase mRNA og aktivitet vha. siRNA transfektion.

Vi har endvidere undersøgt den potentielle arbejds-inducerede regulering af metaboliske gener i humant fedtvæv. Inden for 2 timers restitution ses kun ændring i visfatin mRNA og PPARdelta mRNA.

Emnegruppe 2. Muskelcellers iontransport og dennes betydning for metabolisme, blodgennemstrømning og udmattelse.

Vi har fundet en arbejdsinduceret stigning i mRNA for Na⁺, K⁺ pumpens underenheder i human skeletmuskulatur. Dette indikerer, at den velkendte stigning i Na⁺, K⁺ pumpe densitet efter fysisk træning

skyldes transkriptionel aktivering. Vi har desuden vist, at en stigning i Na^+ , K^+ pumpe mRNA sandsynligvis er medieret via et lokalt signal fra muskelcellen, idet størrelsen af den aktive muskelmasse ikke har betydning for ændringer i mRNA responset fra den enkelte muskelgruppe. Ligeledes har vi vist, at forskellige muskelgrupper (m. deltoideus og m. vastus lateralis) reagerer forskelligt på et stimulus (dexamethasone), som øger Na^+ , K^+ pumpe indholdet i de respektive muskler.

Vi har lokaliseret de kanaler og transport-proteiner, som er involveret i kaliumforskydningerne fra muskelcellen til interstitiet og blodet under muskelarbejde. Vi fandt at den ATP følsomme K^+ kanal og Na-K-2Cl co-transportøren fortrinsvis er beliggende i sarcolemma, hvorimod Kir2.1 kanalen og den Ca^{++} afhængige K^+ kanal især findes i T-tubuli. Ved brug af citratindtagelse og mikrodialyse er det blevet vist, at alkalose reducerer den interstitielle kalium-akkumulering i arbejdende muskler, en observation der øger forståelsen af mekanismerne bag muskeltræthed. Det er nyligt overraskende blevet påstået, at mælkesyre øger musklernes udholdenhed. Vi har imidlertid fundet, at mælkesyre, som tidligere antaget, har en negativ effekt på udholdenheden.

Vi har afsluttet en forsøgsserie til belysning af K^+ i blodet for den perifere kredsløbsregulering. Infusion af kalium, som øgede arteriel plasma-kalium svarende til ændringerne under muskelarbejde, viste sig at øge blodgennemstrømningen. Vi fandt at effekten skyldes aktivering af de bariumfølsomme ensrettede kaliumkanaler i blodkarrenes glatte muskulatur. Vi har også vist, at NESP (EPO)-injektioner i mennesker øger tætheden af en række membrantransportproteiner i de røde blodlegemer, hvilket indikerer at NESP ikke blot øger mængden af erythrocytter, men også kvaliteten af disse.

Vi har konstateret at en passiv opvarmning af lårmuskulaturen fra 35 til 38° C ikke påvirker iltoptagelse og mekanisk nyttevirkning under dynamisk et-bens sparkearbejde. Til gengæld viser flere af vores studier at rekruttering af muskelfibre spiller en vigtig rolle for energiforbruget under dynamisk arbejde. Vi har således påvist en større pulmonal iltoptagelse og en lavere mekanisk nyttevirkning, når et moderat arbejde udføres med en større rekruttering af hurtige fibre som følge af en forudgående glykogen-tømming af hurtige fibre. Tillige viser foreløbige resultater, at en hæmning af slow-twitch fibre med det neuromuskulært blokerende stof Nimbex® forøger iltoptagelsen under dynamisk et-bensarbejde ved lave og moderate submaksimale intensiteter. Vi har desuden vist, at der forekommer en akkumulation af intermedieære i Krebs Cyklus ved påbegyndelsen af dynamisk arbejde, men også at denne ekspansion ikke er nødvendig for en stigning i den mitokondrielle respiration.

Emnegruppe 3. Hormonsekretion fra fedt- og muskelceller under fysisk aktivitet.

Fedtceller secernerer hormoner, de såkaldte adipokiner. Vi bestemte interstitielle koncentrationer og mRNA mængde for adipokinerne adiponektin og IL-6 i subkutant, abdominalt fedtvæv hos slanke og overvægtige unge mænd før, under og efter 60 minutters arbejde ved 55 % af maksimal iltoptagelse. Den interstitielle adiponektinkoncentration var højere hos slanke end hos overvægtige og steg i begge grupper ~100 % under fysisk arbejde, mens plasma-adiponektin ikke ændredes signifikant. Adiponektin mRNA i fedtvæv var ikke forskellig imellem slanke og overvægtige og ændredes heller ikke af arbejdet. I hvile var den interstitielle adiponektinkoncentration overraskende ~5 gange lavere end plasma-adiponektinkoncentrationen. Interstitiel og plasmakoncentration af IL-6 var ikke forskellig imellem slanke og overvægtige, men begge parametre og også IL-6 mRNA i fedtvæv steg signifikant under og efter det fysiske arbejde. Studiet viser, at fysisk arbejde øger den interstitielle koncentration af mindst 2 adipokiner i subkutant, abdominalt fedtvæv.

Fedme er associeret med "low-grade inflammation", hvilket muligvis er en af mekanismerne bag den insulinresistens, som ses hos fede personer. Vi undersøgte effekten af en 15 ugers livsstilsintervention (se emnegruppe 1) på inflammatoriske markører i plasma, fedt- og muskelvæv hos 27 svært fede personer. Efter livsstilsinterventionen fandt vi lavere plasmakoncentration af de inflammatoriske markører IL-6, IL-8, CRP og MCP-1 og en nedsat fedtvævsekspression af IL-6, IL-8, TNF- α og makrofagmarkørerne CD14 og CD68. I muskelvæv fandt vi ingen tegn på inflammation hverken før eller efter interventionen. Livsstilsintervention forhøjede plasmakoncentration og fedtvævsekspression af det anti-inflammatoriske hormon adiponektin, mens ekspressionen af adiponektinreceptorer ikke blev ændret i hverken fedt- eller muskelvæv. Hovedkonklusionen er, at livsstilsintervention kan hæmme "low-grade inflammation" i plasma og fedtvæv hos svært fede personer.

Vi har påbegyndt en systematisk kortlægning af adipokin- og myokinproduktionen fra henholdsvis fedt- og muskelvæv. Med 2D-proteinelektroforese har vi fundet, at insulinstimulation resulterer i en ca. fordobling af

mængden af secernerede proteiner (adipokiner) fra collagenaseisolerede fedtceller fra rotter. Med tilsvarende metode har vi også fundet, at muskelkontraktioner in vitro øger sekretionen af myokiner fra inkuberede rottemuskler med i hvert fald en faktor 2.

Eet hovedfund er, at muskelfibre ved kontraktion producerer og frigør cytokinet IL-6. Vi har foreslået, at sådanne secernerede muskelfaktorer benævnes "myokiner" i lighed med at fedt-deriverede signalstoffer betegnes adipokiner. Vi har vist, at IL-8 også er et myokin, og foreslået, at IL-8 er involveret i exercise-induceret angiogenese. Vi har endvidere påvist, at receptorerne både for IL-6 og IL-8 opreguleres i muskel ved fysisk aktivitet. TNF er et stærkt proinflammatorisk cytokin. Vi har vist, at TNF in vivo inducerer perifer insulinresistens i mennesker, og påvist, hvor i insulin signaleringskaskaden TNF udøver sin effekt. Endelig har vi fundet, at cytokinet IL-18 er associeret med insulinresistens, og vist, at dette cytokin udtrykkes af såvel humant fedtvæv som type 2 muskelfibre.

Emnegruppe 4. Centralt og perifert kredsløb.

Under maksimalt arbejde er det blevet undersøgt, hvad der kan limitere kredsløbet. Herunder er det vist, at musklernes gennemblødning er højere, når en enkelt muskelgruppe arbejder alene som under ekstention af et ben, end under helkropsarbejde som ved cykling. Dette skyldes, at under helkropsarbejde er stigningen i hjertets minutvolumen ikke stort nok til at etablere det blodtryk, som baroreceptorerne er sat til at kontrollere. Derfor udløses vasokonstriktionen ikke alene i de arbejdende muskler, men også svarende til hjernens gennemblødning. Desuden tyder undersøgelserne på, at hjertets minutvolumen bliver begrænset af, hvor meget blod, som vender til hjertet fra de arbejdende muskler. Vi har vist, at ved hypoksi forøges det parasympatiske nervesystems (n. vagus) indflydelse på pulsfrekvensen under arbejde markant. Dette forklarer, at den maksimalt opnåelige puls er nedsat ved ophold i bjerge. Vi har også fundet, at den maksimale aerobe arbejds kapacitet er ens for arme og ben hos inuitter, men hos danskere 40% lavere i arme end i ben.

Hjernens gennemblødning er også undersøgt med henblik på at påvise, hvilke områder i hjernen, der er af betydning for de stigninger i hjertefrekvens og blodtryk, som ses under arbejde. Hos patienter med paraplegi og derfor manglende evne til at benytte benene, er det vist, at de stigninger i hjertefrekvens og blodtryk, der ses, når disse patienter forsøger at benytte benene, relateres til en aktivering af insula-området i hjernen.

Vi har også vist, at hjernen optager ammonium under arbejde, hvilket måske kan forklare, hvorfor hjernens autoregulation bliver mindre præcis. Desuden kan et sådant optag af ammonium antyde, at den aktiverede hjerne danner aminosyrer.

I tidligere studier har vi vist at VEGF (vaskulær endotelial vækstfaktor) frisættes fra muskelceller, og at VEGF mRNA stiger i skeletmuskelceller ved kontraktion. Vi har nu desuden kunnet demonstrere, at der er en interaktion mellem vaskulære endothelceller og skeletmuskelceller, idet kontraherende skeletmuskelceller frisætter et signalstof der bevirker en stigning i VEGF mRNA i endothelceller. Studier af koblingen mellem transkriptionsfaktoren Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) og VEGF har vist, at den kontraktionsinducerede stigning i VEGF mRNA ikke er afhængig af hypoksi i muskelceller i kultur.

Insulinresistens omfatter også evnen til vasodilatation. Vi har undersøgt effekten af stimulation med acetylcholin, adenosin og nitroglycerin \pm hyperinsulinæmi (endothelafhængig og -uafhængig vasodilatation) i underarmen hos patienter med type 2 diabetes og raske kontrolpersoner. Vi fandt en generelt nedsat endothelafhængig vasodilatation hos patienterne. Samtidig så vi et markant fald i a-v ekstraktionen af glukose når blodgennemstrømningen stimuleres maksimalt hos patienterne, men ikke hos kontrolpersonerne. Dette understreger at hovedproblemet hos patienter med type 2 diabetes er en nedsat evne til glukoseekstraktion – ikke manglende glukosetilbud til musklerne.

Emnegruppe 5. Studier af patienter med monogene skelet sygdomme.

Fra tidligere studier er det kendt, at patienter med mangel på enzymet AMP deaminase i skeletmuskler har en forøget dannelse af adenosin i musklerne. For at belyse mekanismen bag denne øgede adenosindannelse har vi undersøgt betydningen af AMP 5' nukleotidase i patienter med AMP deaminasemangel. Resultaterne viser, at den øgede dannelse af adenosin i disse patienter skyldes en øget substrattilgængelighed for AMP 5' nukleotidasen uden en ændring i enzymaktiviteten.

Fedtstofskiftet er blevet undersøgt i patienter med hæmmet sukkerstofskifte forårsaget af myofosforylasemangel. Antagelsen har været at disse patienter, pga. bristen i forbrug af stivelse (glykogen) som brændstof, skulle have en øget fedtforbrænding under arbejde. Imidlertid ser det ud til, udfra undersøgelser af stofskiftet med stabile isotoper, og ved enten at blokere fedtstofskiftet eller at tilføje fedtsyrer under arbejde, at fedtstofskiftet ikke er øget i disse patienter. Undersøgelserne kaster dels lys over energiomsætningen ved den undersøgte sygdom, men understøtter også nødvendigheden i det hele taget af et intakt kulhydratstofskifte for fedtforbrænding.

Molekylær undergruppering af patienter med muskelsygdommen limb girdle muskeldystrofi er udført som en national undersøgelse. Undersøgelsen viser, at patienter med fejl i genet for fuktin-relateret protein (FKRP), i modsætning til i resten af verden, er meget hyppige i Danmark (udgør 40% af gruppen). Vi er nu ved at udvikle en knock-out og en knock-in musemodel for denne sygdom mhp nærmere patogenetiske studier.

Hos patienter med mitokondriesygdomme har vi vist, at den hidtidige antagelse, at der er en dårlig korrelation mellem geno- og fænotype for disse tilstande, ikke passer. Studierne viser en pæn korrelation når fænotype og mutationstype og -byrde sammenlignes i de samme væv. Endvidere har vi vist, at årsagen til, at mitokondriernes mutationsbyrde varierer mellem væv, skyldes en postnatal, vævsspecifik modulering af mutationstilstedeværelsen.

Emnegruppe 6. Interaktionen mellem muskelfunktion og bindevæv. Relationen til dagligdags aktiviteter.

Karakterisering af den forøgede proteinsyntese såvel i intramuskulært bindevæv som i senevæv er blevet udbygget, og det er vist, at stigningen i kollagensyntese i forbindelse med muskelarbejde er betydeligt mindre udtalt hos kvinder end hos mænd. Ydermere ligger de basale syntesehastigheder også lavere hos kvinder, specielt i den luteale fase af menstruationscyklus, hvor østrogenniveauet er højt. Svarende hertil er kvinders sener in vitro mindre stærke end mænds. Disse fund underbygger konklusionen, at kvinders bindevæv i sener og muskel adapterer langsommere end mænds og passer sammen med, at kvinder har højere hyppighed af overbelastningsskader i bindevævet end mænd.

Der er foretaget biomekaniske målinger af senernes mekaniske eftergivelse og det har vist sig, at der selv inden for den samme sene er betydelige regionale forskelle. Således er de dybe dele af patellasenen mindre modstadsdygtige over for belastning og rumperer ved en lavere belastning end de dele af senen som ligger fortil. Dette forklarer, hvorfor den mest udtalte overbelastningstilstand i patellasenen altid er lokaliseret bagtil.

Vi har fundet, at muskelarbejde i sener udløser en voldsom effekt på mRNA ekspressionen af forskellige vækstfaktorer og matrix proteiner. Mange af disse ændringer finder vi også i muskelbiopsier, hvilket indikerer en nær sammenhæng mellem det der foregår i musklerne og i senerne ved arbejde.

Vi har sammenlignet intenst voluntært ekscentrisk arbejde med elektrisk induceret arbejde. Vi fandt, at selv med meget voldsomme ekscentriske belastninger sker der overvejende ødelæggelse af det intramuskulære bindevæv, nogen skade på muskelcellernes cytoskelet, men stort set ingen skade af muskelcellernes øvrige komponenter, herunder deres cellemembran. I modsætning hertil ses ved elektrostimulation en betydelig ødelæggelse af de enkelte muskelceller. Kun hvor der reelt er sket en skade på muskelcellen, ses en dannelse af nye satellitceller. I denne forbindelse er det interessant, at vi hos ældre personer, som er raske og gennemfører et muskeltræningsprogram, finder en aktivering og forøgelse af antallet af satellitceller i takt med udvikling af muskelhypertrofi på niveau med det som ses hos yngre mennesker. Der ser ikke ud til at være nogen kønsforskel i denne adaptation.

Vi har isoleret satellitceller fra hurtige og langsomme muskler og vist, at de differentieres til muskelceller med forskellige metaboliske og kontraktile fænotyper. Satellitcellerne ser således ud til at have en hukommelse om deres oprindelse.

Ved undersøgelser af skeletmuskulatur i nakkeregionen hos patienter, som har længerevarende nakke-skulderbesvær, er det vist, at disse såvel i hvile som under moderat muskelarbejde har et større indhold af nociceptive stoffer som serotonin, kalium og glutamin, og dette korrelerer med deres smerteniveau.

Prostaglandin og NO's betydning for gennemblødningen i muskel- og bindevæv er undersøgt med anvendelse af PET-skanning. Vi fandt, at ved lokal indgift i skeletmuskulatur af prostaglandin og NO blokkere var det muligt at ændre den regionale blodgennemstrømning uden at dette havde indflydelse på den regionale glukoseoptagelse.

Vi har undersøgt betydningen af testosteron i forbindelse med styrketræning ved farmakologisk at blokere testosteronproduktionen i et humant træningsforsøg. Forsøget viser at testosteronblokering hæmmer stigningen i muskelmasse og forhindrer stigningen i muskelstyrke. Muskeltransskriptionsfaktoren myogenin induceres uafhængigt af testosteron.

Vi har tidligere vist at styrketræning fulgt af detræning er en god model til at initiere betydelig hypertrofi og efterfølgende atrofi i human skeletmuskulatur. Vi har nu vist et fald i mRNA for antivækstfaktoren myostatin i træningsperioden og en efterfølgende stigning i detræningsperioden, hvilket indikerer at myostatin kan være en regulator for muskelcellens størrelse. Vi har opsat et western blotting assay til analyse af myostatin på protein niveau. Præliminære data indikerer at fluktuationen på protein niveau vil bekræfte vores mRNA data. Vi har injiceret myostatin i rotter med det formål at finde target gener for myostatin signalet i musklerne. Vha. microarrays har vi identificeret kandidatgener, som ser ud til at være reguleret af myostatin.

Personer med erhvervet hjerneskade som følge af apopleksi, kranietraume, anoksi, tumor, encephalit og meningit får ofte en svær eller middelsvær hemiparese. Det afficerede ben undergår betydelige muskulære forandringer. Traditionel fysioterapeutisk behandling kan afhjælpe dårlig koordination m.m., men giver ikke anledning til øget styrke. Vi har vist at en massiv mængde styrketræning i kombination med udholdenhedstræning initierer betydelig fibertypeskift og hypertrofi, øget kapillarisering og mitochondrietæthed, hvilket indebærer nedsat risiko for udvikling af et metabolisk syndrom.

Kronisk uræmi bevirker abnormaliteter i skeletmuskulaturen, forandringer i metabolismen og en nedsat arbejdskapacitet. Vi har vist at den kroniske uræmi bevirker en meget betydelig reduktion i det relative antal type 1 fibre og en forøgelse af type 2x fiberantallet, der langt overstiger hvad den sygdomsrelaterede inaktivitet betinger. Til gengæld undergår fibrene, mod forventning, ikke nogen væsentlig atrofi. Vores foreløbige resultater viser således, at uræmiske metaboliske forandringer tilsyneladende kan initiere en kraftig reduktion i type 1 fibre.

Publikationer

Emnegruppe 1.

Ph.d.-afhandlinger

Sebastian Beck Jørgensen: The role of AMPK in regulation of glucose metabolism and expression of metabolic genes and proteins in skeletal muscle. Københavns Universitet, 15.11.05.

Massimo Sacchetti: "Skeletal muscle fatty acid kinetics in healthy individuals and type 2 diabetic patients", Det Naturvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, juli 2005.

Artikler der er centrale ifølge strategiplanen

Andersson U, Treebak JT, Nielsen JN, Smith KL, Abbott CR, Small CJ, Carling D and Richter EA. Exercise in rats does not alter hypothalamic AMP-activated protein kinase activity. Biochem Biophys Res Commun 329: 719-725, 2005.

Batram DS, Graham TE, Richter EA, & Dela F (2005). The effect of caffeine on glucose kinetics in humans- influence of adrenaline. J Physiol 2005, 569: 347-55.

De Bock K, Richter EA, Russell AP, Eijnde BO, Derave W, Ramaekers M, Koninckx E, Leger B, Verhaeghe J and Hespel P. Exercise in the fasted state facilitates fibre type-specific intramyocellular lipid breakdown and stimulates glycogen resynthesis in humans. J Physiol 564: 649-660, 2005.

Colombo M, Agger A, Gregersen S, Jeppesen PB, Xiao J, Abdula R, Kruhoffer M, Orntoft T, Ploug T, Galbo H, and Hermansen K: Prevention of hyperglycemia in diabetic ZDF rats by exercise training: Effects on gene expression in insulin sensitive tissues determined by high-density oligonucleotide microarray analysis. (2005), *Metabolism*, in press.

Donsmark M, Langfort J, Holm C, Ploug T, & Galbo H. Hormone-sensitive lipase as mediator of lipolysis in contracting skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev* 33, 127-133, 2005.

Eijnde BO, Derave W, Wojtaszewski JF, Richter EA and Hespel P. AMP kinase expression and activity in human skeletal muscle: effects of immobilization, retraining, and creatine supplementation. *J Appl Physiol* 98:1228-1233, 2005. Halberg N, M. Henriksen, N. Soderhamn, B. Stalknecht, T. Ploug, P. Schjerling, and F. Dela. The effect of intermittent fasting and re-feeding on insulin action in healthy men. *J Appl Physiol*, 99:2128-2136, 2005.

Hansson O, Donsmark M, Ling C, Nevsten P, Danfelter M, Andersen JL, Galbo H, and Holm C. Transcriptome and proteome analysis of soleus muscle of hormone-sensitive lipase-null mice. *Journal of Lipid Research*, 46, 2614-2623, 2005.

Jensen CB, Storgaard H, Holst JJ, Dela F, Madsbad S, & Vaag A. Young, low-birth-weight men are not more susceptible to the diabetogenic effects of a prolonged free fatty acid exposure than matched controls. *Metabolism* 54, 1398-1406, 2005.

Jorgensen S.B., J.F. Wojtaszewski, B. Viollet, F. Andreelli, J.B. Birk, Y. Hellsten, P. Schjerling, S. Vaulont, P.D. Neuffer, E.A. Richter, H. Pilegaard. Effects of alpha-AMPK knockout on exercise-induced gene activation in mouse skeletal muscle. *FASEB J.* 19:1146-8, 2005.

Lundby C, Gassman, M, Pilegaard H. Regular endurance training reduces the exercise induced HIF-1alpha and HIF-2alpha mRNA expression in human skeletal muscle in normoxic conditions. *Eur J Appl Physiol* 12; 1-7, 2005.

Lundby C, Nordsborg, N, Kusuhara K, Kristensen KM, Neuffer PD, Pilegaard H. Gene expression in human skeletal muscle: alternative normalization method and effect of repeated biopsies. *Eur J Appl Physiol* 95:351-60, 2005.

Marcuello A, Gonzalez-Alonso J, Calbet JA, Damsgaard R, Lopez-Perez MJ, Sanchez C. Skeletal muscle mitochondrial DNA content in exercising humans. *J Appl Physiol* 99(4):1372-1377, 2005.

Olsen DB, Sacchetti M, Dela F, Ploug T, & Saltin B. Glucose clearance is higher in arm than leg muscle in type 2 diabetes. *J Physiol* 565, 555-562, 2005.

Nordby P, Saltin B and Helge JW. (2005) Whole body peak fat oxidation determined by graded exercise: a relation to muscle oxidative capacity. *Scand J Sports Med*. In press.

Pilegaard H, Osada T, Andersen LT, Helge JW, Saltin B, & Neuffer PD. Substrate availability and transcriptional regulation of metabolic genes in human skeletal muscle during recovery from exercise. *Metabolism* 54, 1048-1055, 2005.

Poulsen P, Wojtaszewski JF, Petersen I, Christensen K, Richter EA, Beck-Nielsen H and Vaag A. Impact of genetic versus environmental factors on the control of muscle glycogen synthase activation in twins. *Diabetes* 54: 1289-1296, 2005.

Prats C, Cadefau JA, Cusso R, Qvortrup K, Nielsen JN, Wojtaszewski JF, Hardie DG, Stewart G, Hansen BF, & Ploug T. Phosphorylation-dependent translocation of glycogen synthase to a novel structure during glycogen resynthesis. *J Biol Chem* 280, 23165-23172, 2005.

Roepstorff C, Halberg N, Hillig T, Saha AK, Ruderman NB, Wojtaszewski JF, Richter EA, & Kiens B. Malonyl-CoA and carnitine in regulation of fat oxidation in human skeletal muscle during exercise. *Am J Physiol*, 288, E133-E142, 2005.

Roepstorff C., P. Schjerling, B. Vistisen, M. Madsen, C.H. Steffensen, M.H. Rider, B. Kiens. Regulation of oxidative enzyme activity and eukaryotic elongation factor 2 in human skeletal muscle: influence of gender and exercise. *Acta Physiol Scand*, 184:215-24, 2005.

Roepstorff C, Vistisen B and Kiens B. Intramuscular Triacylglycerol in Energy Metabolism during Exercise in Humans. *Exerc Sport Sci Rev* 33:182-188, 2005.

Rose AJ, Broholm C, Kiillerich K, Finn SG, Proud CG, Rider MH, Richter EA and Kiens B. Exercise rapidly increases eukaryotic elongation factor 2 phosphorylation in skeletal muscle of men. *J Physiol* 569: 233-8, 2005.

Rose AJ and Richter EA. Skeletal muscle glucose uptake during exercise: how is it regulated? *Physiology (Bethesda)* 20: 260-270, 2005.

Sacchetti, M, Olsen, D.B., Saltin, B., van Hall, G. Heterogeneity in limb fatty acid kinetics in Type 2 diabetes. *Diabetologia*, 48: 938-945, 2005.

Shearer J, Wilson RJ, Battram DS, Richter EA, Robinson DL, Bakovic M and Graham TE. Increases in glycogenin and glycogenin mRNA accompany glycogen resynthesis in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 289: E508-E514, 2005.

Shearer J, Graham TE, Battram DS, Robinson DL, Richter EA, Wilson RJ and Bakovic M. Glycogenin activity and mRNA expression in response to volitional exhaustion in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 99: 957-962, 2005.

Scheede-Bergdahl C., M. Penkowa, J. Hidalgo, D.B. Olsen, P. Schjerling, T. Ploug, R. Boushel, and F. Dela. Metallothionein-mediated antioxidant defense system and its response to exercise training are impaired in human type 2 diabetes. *Diabetes* 54:3089-94, 2005.

Strom CC, Aplin M, Ploug T, Christoffersen TE, Langfort J, Viese M, Galbo H, Haunso S, & Sheikh SP. Expression profiling reveals differences in metabolic gene expression between exercise-induced cardiac effects and maladaptive cardiac hypertrophy. *FEBS J* 272, 2684-2695, 2005.

Wojtaszewski JF, Birk JB, Frosig C, Holten M, Pilegaard H, & Dela F. 5'AMP activated protein kinase expression in human skeletal muscle: effects of strength training and type 2 diabetes. *J Physiol* 564, 563-573, 2005.

Zeibig J, Karlic H, Lohninger A, Damsgaard R, Smekal G. Do blood cells mimic gene expression profile alterations known to occur in muscular adaptation to endurance training? *Eur J Appl Physiol* 95(1):96-104, 2005.

Artikler der giver indtryk af øvrig aktivitet

Ashina M, Jorgensen M, Stalknecht B, Mork H, Bendtsen L, Pedersen JF, Olesen J, & Jensen R. No release of interstitial glutamate in an experimental human model of muscle pain. *Eur J Pain* 9, 337-343, 2005.

Haugaard SB, Andersen O, Dela F, Holst JJ, Storgaard H, Fenger M, Iversen J, & Madsbad S. Defective glucose and lipid metabolism in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy involve liver, muscle tissue and pancreatic beta-cells. *Eur J Endocrinol* 152, 103-112, 2005.

Haugaard SB, Andersen O, Pedersen SB, Dela F, Richelsen B, Nielsen JO, Madsbad S, & Iversen J. Depleted skeletal muscle mitochondrial DNA, hyperlactatemia, and decreased oxidative capacity in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *J Med Virol* 77, 29-38, 2005.

Iqbal SI, Morch LS, Rosenzweig M, & Dela F. The outcome of bone mineral density measurements on patients referred from general practice. *J Clin Densitom* 8, 178-182, 2005.

Trautner, S., O. Amtorp, S. Boesgaard, C.B. Andersen, H. Galbo, S. Haunsoe and M. Sheykhzade: Ca²⁺-sensitisation and force production by noradrenaline in femoral conductance and resistance arteries from rats with postinfarction congestive heart failure. *Vascul Pharmacol*. In press, 2005.

Emnegruppe 2.

Artikler der er centrale ifølge strategiplanen

Kristensen M, Albertsen J, Rentsch M & Juel C. Lactate and force production in skeletal muscle. *J Physiol* 562: 521-526, 2005.

Nordsborg N, Goodmann C, McKenna MJ, Bangsbo J. Dexamethasone up-regulates skeletal muscle maximal Na⁺, K⁺ pump activity by muscle group specific mechanisms in humans. *J Physiol* 567: 583-9, 2005.

Nordsborg N, Thomassen M, Lundby C, Pilegaard H, Bangsbo J. Contraction-induced increases in Na⁺, K⁺-ATPase mRNA levels in human skeletal muscle are not amplified by activation of additional muscle mass. *Am J Physiol* 289(1): R84-91, 2005.

Street D, Nielsen JJ, Bangsbo J, and Juel C. Metabolic alkalosis reduces exercise-induced acidosis and potassium accumulation in human skeletal muscle interstitium. *J Physiol* 566: 481-486, 2005

Østergaard T, Ek J, Hamid Y, Saltin B, Pedersen OB, Hansen T, Schmitz O. Influence of the PPAR-gamma2 Pr12A1a and ACE I/D polymorphisms on insulin sensitivity and training effects in healthy offspring of type 2 diabetic subjects. *Horm Metab Res* 2005; 37: 99-105.

Artikler der giver indtryk af øvrig aktivitet

Krustrup P., Mohr, M., Ellingsgaard H., and J. Bangsbo. Physical demands of elite female soccer games: Importance of training status. *Med Sci Sports Exerc* 37(7): 1242-1248, 2005.

Mohr, M., Krustrup, P. and Bangsbo, J. Fatigue in soccer – a brief review. *J. Sports Sci.*, 23(6):593-599, 2005.

Emnegruppe 3.

Disputatser

Adam Steensberg: Interleukin-6 in exercise. Københavns Universitet. 20. maj 2005.

Ph.d.-afhandlinger

Christian P. Fischer: Interleukin-6 as a hormone. Role in exercise and insulin-resistance. Københavns Universitet. 2. december 2005

Charlotte Keller: Metabolic regulation of the IL-6 response to exercise. Københavns Universitet. 11. november 2005

Sisse Ostrowski: The soluble urokinase receptor in inflammation – with focus on HIV-infection and malaria. Københavns Universitet. 23. marts 2005.

Artikler der er centrale ifølge strategiplanen

Akerstrom T, Steensberg A, Keller P, Keller C, Penkowa M, Pedersen BK. Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle. *J Physiol* 563: 507-516, 2005.

Bruunsgaard, H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J Leukoc.Biol.* 78(4):819-35. 2005.

Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: evidence that the skeletal muscle is an endocrine organ? *Exerc Sport Sci Rev* 33(3): 114-119, 2005.

Fischer CP, Perstrup LB, Berntsen A, Eskildsen P, Pedersen BK. Elevated plasma interleukin –18 is an inflammatory marker of insulin-resistance in type 2 diabetic and non-diabetic humans. *Clin Immunol* 117(2): 152-160, 2005.

Hansen AK, Fischer C, Plomgaard P, Andersen JL, Saltin B, Pedersen BK. Skeletal muscle adaptation: Training twice every second day versus training once daily. *J Appl Physiol* 98: 93-99, 2005

Hiscock N, Fischer CP, Sacchetti M, van Hall G, Febbraio MA, Pedersen BK. Recombinant human interleukin-6 infusion during low intensity exercise does not enhance whole body lipolysis or fat oxidation in humans. *Am J Physiol* 289(1): E-2-7, 2005.

Hoffman-Goetz L, Pedersen BK. Exercise and the immune system. In: Exercise-physiological aspects. *Advanced Exercise Physiology*. Tipton CM (ed). Indianapolis: American College of Sports Medicine: 482-500, 2005.

Keller P, Keller C, Steensberg A, Robinson LE, Pedersen BK. Leptin gene expression and systemic levels in healthy men: Effect of exercise, carbohydrate, interleukin-6, and epinephrine. *J Appl Physiol* 98(5):1805-1812, 2005.

Keller P, Penkowa M, Keller C, Steensberg A, Fischer CP, Giralt M, Hidalgo J, Pedersen BK. Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6. *FASEB J* 19(9): 1181-1183, 2005

Pedersen BK. Natural immunity – effect of exercise. In: Bertók L, Chow DA (eds). *Neuroimmune Biology*; vol. 5: 263-288, 2005.

Pedersen BK, Febbraio M. Muscle-derived interleukin-6 – a possible link between skeletal muscle, adipose tissue, liver and brain. *Brain, Behav Immun* 19: 371-376, 2005.

Penkowa M, Keller P, Keller C, Hidalgo J, Giralt M, Pedersen BK. Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibres. *Exp Physiol* 90(4):477-486, 2005.

Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 98(4): 1154-1162, 2005.

Petersen EW, Carey AL, Sacchetti M, Steinberg GR, Macaulay SL, Febbraio MA, Pedersen BK. M. Acute IL-6 treatment increases fatty acid turnover in elderly humans in vivo and in tissue culture in vitro. *Am J Physiol* 288(1): E155-162, 2005.

Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, Zierath JR, Pedersen BK. TNF- α induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of AS160 phosphorylation. *Diabetes* 54(10): 2939-2945, 2005.

Plomgaard P, Keller P, Keller C, Pedersen BK. TNF- α , but not IL-6, stimulates plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) expression in human subcutaneous adipose tissue. *J Appl Physiol* 98: 2019-2023, 2005.

Plomgaard P, Penkowa M, Pedersen BK. Fiber type specific expression of TNF-alpha, IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles. *Exerc Immunol Rev* 11:53-63, 2005.

Watt MJ, Carey A, Wolsk-Petersen E, Pedersen BK, Febbraio MA. Hormone sensitive lipase is reduced in the adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus: influence of IL-6 infusion. *Diabetologia* 48(1): 105-112, 2005.

Artikler der giver indtryk af øvrig aktivitet

Johansen JS, Krabbe KS, Møller K, Pedersen BK. Circulating YKL-40 levels during human endotoxemia. *Clin Exp Immunol* 140: 343-348, 2005.

Krabbe KS, Reichenberg A, Yirmiya R, Smed A, Pedersen BK, Bruunsgaard H. Low dose endotoxemia and human neuropsychological functions. *Brain, Behav, Immunol* 19 (5): 453-460, 2005.

Macisaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeill KJ, Jerums G, Bai X, Miao D, Li J, Goltzman D, Karaplis AC, Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. Type 2 diabetes: absence of proteinuria does not preclude loss of renal function: nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 16(2): 284-290, 2005.

Moller K, Tofteng F, Qvist T, Sahl C, Sonderkaer S, Pedersen BK. Cerebral output of cytokines in patients with pneumococcal meningitis. *Crit Care Med* 33(5): 979-983, 2005.

Ostrowski SR, Katzenstein TL, Thim PT, Pedersen BK, Gerstoft J, Ullum H. Low-level viremia and proviral DNA impede immune reconstitution in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 191: 348-357, 2005

Ostrowski SR, Piironen T, Hoyer-Hansen G, Gerstoft J, Pedersen BK, Ullum H. High plasma levels of intact and cleaved soluble urokinase receptor reflect immune activation and are independent predictors of mortality in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 39(1): 23-31, 2005.

Ostrowski SR, Piironen T, Hoyer-Hansen G, Gerstoft J, Pedersen BK, Ullum H. Reduced release of intact and cleaved urokinase receptor in stimulated whole-blood cultures from human immunodeficiency virus-1-infected patients. *Scand J Immunol* 61: 347-356, 2005.

Ostrowski SR, Plomgaard PS, Fischer CP, Steensberg AS, Møller K, Høyer-Hansen G, Pedersen BK, Ullum H. Interleukin-6 infusion during human endotoxemia inhibits in vitro release of the urokinase receptor from peripheral blood mononuclear cells. *Scand J Immunol* 61: 197-206, 2005.

Ostrowski SR, Ullum H, Goka BQ, Høyer-Hansen G, Obeng-Adjei G, Pedersen BK, Akanmori BD, Kurtzhals JAL. Plasma concentrations of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor are increased in patients with malaria and are associated with a poor clinical or a fatal outcome. *J Infect Dis* 191: 1331-1341, 2005.

Ostrowski SR, Ullum H, Pedersen BK, Gerstoft J, Katzenstein TL. 2B4 expression on natural killer cells increases in HIV-1 infected patients followed prospectively during highly active antiretroviral therapy. *Clin Exp Immunol* 141(3):526-533, 2005.

Pedersen BK. [Children and exercise]. Copenhagen: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck; 2005.

Pedersen BK. Nutrition and the immune system. In: Human nutrition from molecular biology to sociology, 2nd edition. Astrup A, Garby L, Stender S. (eds). Copenhagen: Munksgaards forlag, 2005: 400-404.

Richelsen B, Andersen NL, Flint A, Hermansen K, Osler M, Pedersen BK. Scientific evaluation of the "upturned" diet pyramid. *Ugeskr Laeger* 167(8): 927-931, 2005.

Emnegruppe 4.

Disputatser

Mads Dalsgaard: Fuelling cerebral activity in exercising man. Københavns Univeristet. 2.12.05

-

Berend E Westerhof: Blood pressure analysis on time scales from seconds to days. University of Amsterdam 13.12.05.

Artikler der er centrale ifølge strategiplanen

Blomstrand E, K Møller, NH Secher and L Nybo. Effect of carbohydrate ingestion on brain exchange of amino acids during sustained exercise in human subjects. *Acta Physiol Scand* 185: 203-209, 2005.

Fisher JP, Sander M, MacDonald I, White MJ. Decreased muscle sympathetic nerve activity does not explain increased vascular conductance during contralateral isometric exercise in humans. *Exp Physiol* 90(3):377-382, 2005.

Calbet, J.A.L., Holmberg, H.-C., Rosdahl, H., van Hall, G., Jensen-Urstad, M., Saltin, B. Why do the arms extract less oxygen than the legs during exercise? *Amer J Physiol* 289:R1448-58, 2005.

Krantz T, J Warberg and NH Secher. Venous oxygen saturation during norvolaemic haemodilution in the pig. *Acta Anaesthesiol Scand* 49: 1149-1156, 2005.

van Lieshout JJ, MPM Harms, F Pott, M Jenstrup and NH Secher. Stroke volume and central vascular pressures during tilt in humans. *Acta Anaesthesiol Scand* 49: 1287-1292, 2005.

- Lundby C, Nielsen TK, Dela F, & Damsgaard R. The influence of intermittent altitude exposure to 4100 m on exercise capacity and blood variables. *Scand J Med Sci Sports* 15, 182-187, 2005.
- Mortensen SP, EA Dawson, CC Yoshiga, MK Dalsgaard, R Damsgaard, NH Secher and J Gonzalez-Alonso. Limitations to systemic and locomotor limb muscle oxygen delivery and uptake during maximal exercise in humans. *J Physiol* 566: 273-285, 2005.
- Nielsen HB, NH Secher and P Ott. Maintained cerebral and skeletal muscle oxygenation during maximal exercise in patients with liver failure. *J Hepatol* 43: 266-271, 2005.
- Nowak M, S Holm, F Biering-Sørensen, NH Secher and L Friberg. "Central command" and insular activation during attempted foot lifting in paraplegic humans. *Hum Brain Mapp* 25: 259-265, 2005.
- Nybo L, MK Dalsgaard, A Steensberg, K Møller and NH Secher. Cerebral ammonia uptake and accumulation during prolonged exercise in humans. *J Physiol* 563: 285-290, 2005.
- Ogoh S, MK Dalsgaard, CC Yoshiga, EA Dawson, DM Keller, PB Raven and NH Secher. Dynamic cerebral autoregulation during exhaustive exercise in humans. *Am J Physiol* 288: H1461- H1467, 2005.
- Ogoh S, PJ Fadel, R Zhang, C Selmer, Ø Jans, NH Secher and PB Raven. Middle cerebral artery flow velocity and pulse pressure during dynamic exercise in humans. *Am J Physiol* 288: H1526-H1531, 2005.
- Ogoh S, JP Fisher, EA Dawson, MJ White, NH Secher and PB Raven. Autonomic nervous system influence on arterial baroreflex control of heart rate during exercise in humans. *J Physiol* 566: 599-611, 2005.
- Schou M, MK Dalsgaard, O Clemmesen, EA Dawson, CC Yoshiga, HB Nielsen, F Gustafsson, PR Hildebrandt, and NH Secher. The kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young males. *J Appl Physiol* 99: 1676-1680, 2005.
- Secher NH and B Quistorff. Brain glucose and lactate uptake in humans during exhaustive exercise (Perspective). *J Physiol* 568: 3, 2005.
- Secher NH and JJ Van Lieshout. Normovolaemia defined by central blood volume and venous oxygen saturation. *Clin Exp Pharm Physiol* 32: 901-10, 2005.
- Shibasaki M, NH Secher, JM Johnson and CG Crandall. Central command and the cutaneous vascular response to isometric exercise in heated humans. *J Physiol* 565: 667-673, 2005.
- Stirling JR, Zakynthinaki MS, Saltin B. A model of oxygen uptake kinetics in response to exercise: including a means of calculating oxygen demand/deficit/debt. *Bull Math Biol*; 67(5): 989-1015, 2005.

Artikler der giver indtryk af øvrig aktivitet

Nielsen HB, C Thomsen, X Chen, CB Andersen, BG Toft, L Søndergaard, S Haunsø and JH Svendsen. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a presentation of thirty consecutive patients. *Heart Drug* 5: 146-152, 2005.

Emnegruppe 5.

Artikler der er centrale ifølge strategiplanen

Bogdanovich S, Perkins KJ, Krag TO, Whittemore LA, Khurana TS. Myostatin propeptide-mediated amelioration of dystrophic pathophysiology. *FASEB J* 2005; 19(6): 543-549.

Hanish F, Hellsten Y, Zierz S. Ecto- and cytosolic 5'-nucleotidases in normal and AMP deaminase deficient human skeletal muscle. *Biological Chemistry* (in press).

Mittendorfer B, Andersen JL, Plomgaard P, Saltin B, Babraj JA, Smith K, Rennie MJ. Protein synthesis rates in human muscles: neither anatomical location nor fibre-type composition are major determinants. *J Physiol* 2005; 563: 203-11.

Olsen DB, Ørngreen MC, Vissing J. Aerobic training improves exercise performance in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2005; 64: 1064-1066.

Schwartz M, Hertz JM, Sveen ML, Vissing J. LGMD2I presenting with a characteristic Duchenne or Becker dystrophy phenotype. *Neurology* 2005; 64: 1635-1637.

Sveen ML, Schwartz M, Vissing J. High prevalence and phenotype-genotype correlation of LGMD21 in Denmark. *Ann Neurol* 2005; in press.

Vissing J, Quistorff B, Haller RG. Effect of fuels on exercise capacity in muscle phosphoglycerate mutase deficiency. *Arch Neurol* 2005; 62: 1440-1443.

Ørngreen MC, Dunø M, Christensen E, Sacchetti M, Schwartz M, Vissing J. Fuel utilization in subjects with carnitine palmitoyltransferase II gene mutations. *Ann Neurol* 2005; 57: 60-66.

Ørngreen, MC, Olsen DB, Vissing J. Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type I. *Ann Neurol* 2005; 57: 754-757.

Østergaard E, Wibrand F, Ørngreen MC, Vissing J, Horn N. Impaired energy metabolism and abnormal muscle histology in mut- methylmalonic aciduria. *Neurology* 2005; 65: 931-934.

Artikler der giver indtryk af øvrig aktivitet

Anthonsen M, Toft R, Rønager J, Vissing J. Patientgrundlag og evaluering af undersøgelser i en neuromuskulær klinik gennem tre år. *Ugeskr Læger* 2005; 167(22): 2405-2408.

Emnegruppe 6.

Ph.d.-afhandlinger

Jens Bojsen-Møller: Mechanical properties of the human tendon-aponeurosis complex in vivo measured by ultrasonography: Methodological, physiological and functional aspects. Københavns Universitet, 1. september 2005.

Louise Pyndt Diederichsen: Afferent signalling and muscular coordination in normal and painful shoulder, Københavns Universitet, 7. oktober, 2005.

Anne Katrine Blangsted: Significance of sustained low-force contractions on acute and long-term muscle fatigue development, Københavns Universitet, 10. marts 2005.

Artikler der er centrale ifølge strategiplanen

Andersen LL, Aagaard P: Influence of maximal muscle strength and intrinsic muscle contractile properties on contractile rate of force development. *Eur J Appl Physiol*, 26, 1-7, 2005.

Andersen LL, Andersen JL, Magnusson SP, Aagaard P. Neuromuscular adaptations to detraining following resistance training in previously untrained subjects. *Eur J Appl Physiol*, 93, 511-518, 2005.

Andersen LL, Andersen JL, Magnusson SP, Suetta C, Madsen JL, Christensen LR, Aagaard P. Changes in the human muscle force-velocity relationship to resistance training and subsequent detraining. *J Appl Physiol*, 99:87-94, 2005.

Andersen LL, Tofekovic G, Zebis MK, Crameri R, Verlaan, G, Kjaer M, Suetta C Magnusson SP, Aagaard P: The effect of resistance training combined with timed ingestion of protein on muscle fiber size and muscle strength. *Metabolism*, 54:151-6, 2005.

Babraj JA, Cuthbertson DJ, Smith K, Langberg H, Miller B, Krogsgaard MR, Kjaer M, Rennie MJ: Collagen synthesis in human musculoskeletal tissues and skin. *Amer J Physiol*, 289:E864-9, 2005.

Bojsen-Moller J, Magnusson SP, Rasmussen LR, Kjaer M, Aagaard P: Muscle performance during maximal isometric and dynamic contractions is influenced by the stiffness of the tendinous structures. *J Appl Physiol*, 99, 986-994, 2005.

Coker RH, Kjaer M. Glucoregulation during exercise: the role of the neuroendocrine system. *Sports Med*, 35: 575-583, 2005.

Doessing S, Kjaer M. Growth hormone and connective tissue in exercise. *Scand J Med Sci Sports*, 15: 202-210, 2005.

Hannukainen J, Kalliokoski KK, Nuutila P, Fujimoto T, Kemppainen J, Viljanen T, Laaksonen MS, Parkkola R, Knuuti J, Kjaer M. In vivo measurements of glucose uptake in human achilles tendon during different exercise intensities. *Int J Sports Med*, 26: 727-731, 2005. Hansen M, Morthorst R, Larsson B, Dall R, Flyvbjerg A, Rasmussen MH, Orskov H, Kjaer M, Lange KH: No effect of growth hormone administration on substrate oxidation during exercise. *J Physiol*, 15; 567(Pt 3):1035-1045, 2005.

Hansen M, Morthorst R, Larsson B, Flyvbjerg A, Rasmussen MH, Orskov H, Astrup A, Kjaer M, Lange KH: Effects of two weeks GH-administration on 24 hours indirect calorimetry in young, healthy, lean men. *Amer J Physiol*, 289: E1030-E1038, 2005.

Hansen P, Bojsen-Moller, Aagaard P, Magnusson SP: Mechanical properties of the human patellar tendon, in vivo. *Clin Biomechanics*, 21: 54-58, 2005.

Haraldsson BT, Aagaard P, Krogsgaard M, Kjaer M, Magnusson SP: Region specific mechanical properties of the human patella tendon. *J Appl Physiol*, 98, 1006-1012, 2005.

Harridge S, Saltin B. Neuromuscular system and ageing. In: *Physical functions in elderly*. London 2005 (under publication).

Holm L, Esmarck B, Suetta C, Matsumoto K, Doi T, Mizuno M, Miller BF, Kjaer M: Postexercise nutrient intake enhances leg protein balance in early postmenopausal women. *J Gerontol Med Sci*, 60A (9): 1212-1218, 2005.

Kadi F, Charifi N, Denis C, Lexell J, Andersen JL, Schjerling P, Olsen SA, Kjaer M. The behaviour of satellite cells in response to exercise: what have we learned from human studies? *Pflugers Archiv* 451: 319-327, 2005.

Kalliokoski KK, Langberg H, Ryberg AK, Scheede-Bergdahl C, Doessing S, Kjaer A, Boushel R, Kjaer M: The effect of dynamic knee-extension exercise on patellar tendon and quadriceps femoris muscle glucose uptake in humans studied by positron emission tomography. *J Appl Physiol*, 99:1189-92, 2005.

Kjaer M, Langberg H, Miller BF, Boushel R, Crameri R, Koskinen S, Heinemeier K, Olesen JL, Dossing S, Hansen M, Pedersen SG, Rennie MJ, Magnusson P: Metabolic activity and collagen turnover in human tendon in response to physical activity. *J Musculoskeletal Neuronal Interaction* 1: 41-52, 2005.

Kongsgaard M, Aagaard P, Kjaer M, Magnusson SP: Structural Achilles tendon properties in athletes subjected to different exercise modes and in Achilles tendon rupture patients. *J Appl Physiol*, 99:1965-71, 2005.

Kyrolainen, H., Avela, J., McBride, J.M., Koskinen, S., Andersen, J.L., Sipila, S., Takala, T.E. & Komi, P.V. Effects of power training on muscle structure and neuromuscular performance. *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 15, 58-64, 2005.

Miller BF, Olesen JL, Hansen M, Dossing S, Crameri RM, Welling RJ, Langberg H, Flyvbjerg A, Kjaer M, Babraj JA, Smith K, Rennie MJ: Coordinated collagen and muscle protein synthesis in human patella tendon and quadriceps muscle after exercise. *J Physiol*, 15;567:1021-33, 2005.

Rosendal L, Sjøgaard K, Kjaer M, Sjøgaard G, Langberg H, Kristiansen J. Increase in interstitial interleukin-6 of human skeletal muscle with repetitive low-force exercise. *J Appl Physiol*, 98: 477-481, 2005.

Rosendal L, Kristiansen J, Gerdle B, Sogaard K, Peolsson M, Kjaer M, Sorensen J, Larsson B: Increased levels of interstitial potassium but normal levels of muscle IL-6 and LDH in patients with trapezius myalgia. *Pain* 119: 201-209, 2005.

Rudroff T, Poston B, Shin I-S, Bojsen-Møller J, Enoka RM: Net excitation of the motor unit pool varied with load type during fatiguing contractions. *Muscle & Nerve*, 31(1) 78-87, 2005.

K. Vissing, J.L. Andersen, and P. Schjerling. Are exercise-induced genes induced by exercise? *FASEB J.* 19:94-6, 2005.

Vissing K, Andersen JL, Harridge SD, Sandri C, Hartkopp A, Kjaer M, Schjerling P. Gene expression of myogenic factors and phenotype-specific markers in electrically stimulated muscle of paraplegics. *J Appl Physiol*, 99: 164-172, 2005.

Artikler der giver indtryk af øvrig aktivitet

Aagaard P. Passive and dynamic joint stabilization in the normal and anterior cruciate ligament-deficient knee (Editorial). *Scand J Med Sci Sports* 15: 137-138, 2005.

Aagaard P, Bangsbo J: The muscular system: design, function and performance relationships. Kapitel 6 i *Advanced Exercise Physiology* (Eds Tipton CM, Terjung RL et al), American College of Sports Medicine; Lippincott, Williams & Wilkins: 144-160, 2005.

Kjær M. The adrenal gland: Fight or flight implications for sports. In: *Endocrinology of Physical Activity and Sports*. Chapter 15. Eds: Kraemer and Rogol, Int.Olymp Committee. Blackwell. pp 194-200, 2005.

Vinther A, Alkjaer T, Kanstrup I, Larsson B, Magnusson SP, Aagaard P: Exercise induced rib stress fractures: Influence of reduced bone mineral density. *Scand J Med Sci Sports* 15:95-9, 2005.

Vinther A, Christiansen E, Kanstrup IL, Alkjær T, Larsson B, Magnusson SP, Ekdahl C, Aagaard P. Exercise-induced rib stress fractures: Potential risk factors related to thoracic muscle co-contraction and movement pattern: *Scand J Med Sci Sports* 15, 95-99, 2005.

Foredrag efter invitation

Emnegruppe 1.

Henrik Galbo: "The Influence of exercise on cardiovascular risk factors, morbidity and mortality in diabetes" ved The First Int. Meeting on Physical Activity and Diabetes Mellitus, Catania 01.07.05.

Henrik Galbo. Inviteret til at forelæse om: "The influence of exercise on cardiovascular risk factors, morbidity and mortality in diabetes" ved "The 3rd International Congress of Sports Medicine", Thessaloniki, 09.12.2005.

Nils Halberg: The effect of intermittent fasting on insulin sensitivity - a mechanism for exercise? 60th Annual Meeting of the Japanese Society of Physical Activity and Sports Medicine. Kurashiki, Japan. 22 September 2005.

Jørn Wulff Helge:

"Arm and leg metabolism after prolonged low intensity training". Dansk Idrætsmedicinsk årsmøde, Århus. Januar.

"Training and insulin resistance". 19th. International Puijo Symposium, Kuopio, Finland. 30 juni 2005.

"Metabolism of ultra endurance exercise". New Zealand Sports Medicine and Science Congress. Queenstown, 3 November, 2005.

"Metabolic Fitness and Insulin resistance". New Zealand Sports Medicine and Science Congress. Queenstown, New Zealand. 5 November, 2005.

Henriette Pilegaard:

"Adaptive gene response in human arm and leg skeletal muscle". Idrætsmedicinsk Årskongres, Århus, februar 2005.

"Role of PGC-1a in muscle training response". International Union of Physiological Sciences, San Diego, april 2005.

Erik A. Richter:

"The Edward F. Adolph Distinguished Lecture" ved International Physiological Society's og American Physiological Society's møde i San Diego, 3. april 2005 og modtager den tilhørende pris.
International Second Messenger Symposium, Dundee, Scotland. "Physiology of AMPK in muscle related to exercise and diabetes".
International XVIII Puijo Symposium, Kuopio, Finland. "Molecular mechanisms underlying glucose transport in exercising muscle".

Bengt Saltin:

WHO/IOC Conference: "Sports for all in the combat of type 2 diabetes", Rom, Italien 2005.
Lunds Universitet: "Fysisk aktivitet ved svær overvægt", Sverige, april 2005.
Asian Conference on Exercise and Health: "Role of exercise in prevention and treatment of type 2 diabetes", Tokyo, Japan, maj 2005.

Emnegruppe 2.

Jens Bangsbo:

Physiological Society Special Symposium: The metabolism of intermittent exercise: "Limitations in repeated intense exercise", 4th Sept. 2005, Loughborough University.
Physiological Society Special Symposium: The metabolism of intermittent exercise: "High intensity exercise performance", 5th Sept. 2005, Loughborough University.

Peter Krstrup: Gæsteforelæsning på Facultat de Ciències de l'Activitat Física i l'Esport, Valencia, Spanien. "Metabolic demands during intense intermittent exercise, effects of aerobic and anaerobic training".

Emnegruppe 3.

Bente Klarlund Pedersen:

Lifestyle Medicine Symposium/Healthy People 2005 conference: "Exercise, cytokines and metabolism", March 2005, Loma Linda, California, USA.
35th FASEB meeting International Congress on Physiological Sciences: "Muscle as an endocrine organ – focus on muscle-derived IL-6", April 2005, San Diego, California, USA.
American Diabetes Association's 65th Scientific Sessions: "Is IL-6 a bad actor?", June 2005, San Diego, California, USA.
Canadian Federation of Biological Sciences, 48th annual meeting of CFBS 2005 (key-note speaker): "Muscle-derived IL-6 and its role on metabolism", June 2005, Guelph, Canada.
The International 18th Puijo Symposium: Physical exercise, inflammation and immunology", June 2005, Kuopio, Finland.
10th Annual Congress of the European College of Sport Science: "Exercise, cytokines and oxidative stress", July 2005, Belgrade, Serbia & Monte Negro.
10th Annual Congress of the European College of Sport Science: "Rather Fat and Fit than Slim and Sedentary?", July 2005, Belgrade, Serbia & Monte Negro.
7th European Congress of Endocrinology: "Cytokines, Fat and Muscle", September 2005, Göteborg, Sweden.
7th International Society of Exercise and Immunology Symposium: "IL-6 and Exercise—an update", September 2005, Monaco.

Christian P. Fischer: ECSS: "The role of antioxidants in the regulation of exercise-induced cytokine production and metabolism", Beograd, Serbien, 14. juli 2005.

Helle Bruunsgaard: French National Committee for Physical Activities and Sports. Symposium on Health, Sports and Innovations: "Aging, exercise and immunology", Bruxelles, May 2005.

Emnegruppe 4.

Ylva Hellsten:

"Reactive oxygen species and gene expression in skeletal muscle", The Annual Meeting of the French Physiological Society, 28. juni 2005.
"Antioxidants and gene expression in skeletal muscle", European Congress Sports Science, Beograd, 16. juli 2005.

Henning Bay Nielsen: "Cardiovascular Screening", World Rowing Forum, Istanbul, Tyrkiet 03.11.05.

Henriette Pilegaard: "Physical exercise and gene expression", The International 18th Puijo Symposium: "Physical activity in Conjunction with Pharmacological Therapy for Chronic Vascular Diseases", Kuopio, Finland, juni 2005.

Bengt Saltin: The opening of ASPIRE: "The search for and fostering of the young talent", Doha, Qatar, november 2005.

Niels Secher:

"The arms and legs in competition for cardiac output?", Am Coll Sports Med, Nashville, 02.06.05.

"Anæstesiologisk og intensiv medicin forskning i globalt perspektiv. Problemer og muligheder", Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicins årsmøde, 4.11.05.

"What is normovolaemia?" Dansk Kirurgisk Selskabs årsmøde, 03.11.05.

"Train the Brain". World Rowing Forum, Istanbul, Tyrkiet 03.11.05.

Frans Swiatek: "CVK med ultralyd", Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicins Årsmøde 03.11.05.

Emnegruppe 5.

John Vissing:

"Aerobic training" ved workshop om mitochondrial disorders", 17. Kongress des wissenschaftlichen beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke", Dresden, Tyskland.

"Mitochondrial disease in Neurology" ved Dansk Neurologisk Selskabs årsmøde i Munkebjerg, Vejle.

"Limb girdle muscular dystrophy". NORFA kursus i muskelsygdomme. Gässlingen, Sverige.

Fire inviterede foredrag som led i visiting professorship ved Neuromuscular Centre, University hospital Nijmegen, Holland.

Emnegruppe 6.

Jens Boysen-Møller. "Mechanical and structural properties of the human aponeurosis-tendon structure measured in vivo", 10th Annual Congress of the European College of Sport Science, Belgrade, Serbia, 2005.

Michael Kjær:

"Preventing tendinopathy". Symposium on injury prevention. 1st World Congress on Sports Injury Prevention. Oslo, Norway, juni 2005.

"Extracellular matrix adaptation of tendon and skeletal muscle to exercise". The Anatomical Society Congress, Cardiff University, Wales, juli 2005.

"The first 10 years - historical lecture", European College of Sports Science 10th Annual Congress, Belgrade, Serbia-Montenegro, juli 2005.

"Skeletal muscle in an ageing perspective", Post-graduate Course, NORFA, Nässlingen, Sweden, august 2005.

"Funktionelle Anpassungen bei Älteren", 39. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Sportsmedizin und Prävention, Hamburg, Tyskland, sept. 2005.

"Adaptations in connective tissue of tendon and skeletal muscle with physical activity: Implications for elderly", Int.workshop ("SPARK") on Elderly and Frailty, Unilever, Amsterdam, nov 2005.

"Tendinopathy – current concepts of causal mechanisms and treatment". Int.conference on Neuromuscular Interaction, Jyväskylä University, Jyväskylä, Finland, dec. 2005.

Henning Langberg:

"Senevævetts adaptation til belastning". Privatpraktiserende Fysioterapeuters Gruppe - årsmøde, Geilo, Norge, januar 2005.

"Fodens biomekanik". Privatpraktiserende Fysioterapeuters Gruppe - årsmøde, Geilo, Norge, januar, 2005.

"Prevention of sports injuries". American College of Sports Medicine, Nashville, USA, juni, 2005.

"Prevention of Sports Injuries" European College of Sports Medicine, Belgrade, Slovenia, juli, 2005.

"Tendon responses to loading and overloading – implications for injury and treatment" European College of Sports Medicine, Belgrade, Slovenia, juli, 2005.

"Prevention of Injuries in Sports". Int. Federation for Sports Physiotherapy-congress, Oslo, Norge, juni, 2005.

"Biomechanics of the lower leg". 5th Jornadas de Fisioterapia no Desporto, Rio Maior, Portugal, oktober, 2005.

"New research on tendons and tendon problems". 5th Jornadas de Fisioterapia no Desporto, Rio Maior, Portugal, oktober, 2005.
 "Treatment of Achilles tendon and Patella problems". 5th Jornadas de Fisioterapia no Desporto, Rio Maior, Portugal, oktober, 2005.
 "Tendons injuries in sports", Høstkongress, Norsk Idrætsmedicinsk Selskab, Bergen, Norge, november, 2005.
 "Biomechanics of the lower extremity", Høstkongress, Norsk Idrætsmedicinsk Selskab, Bergen, Norge, november, 2005.
 "Use of insoles in Sports", Høstkongress, Norsk Idrætsmedicinsk Forening, Bergen, Norge, november, 2005.
 "Adaptation/overuse and healing of tendons" Anual meeting, Sportsfisio, Bern, Schweiz, november, 2005.

Peter Magnusson:

"A biomechanical evaluation of stretching the muscle-tendon unit." Symposium on stretching: Annual Swedish Sports Medicine Meeting, Karlstad, Sweden, April, 2005.
 "Musculoskeletal stretching – a panacea". Symposium on injury prevention. 1st World Congress on Sports Injury Prevention. Oslo, Norway, juni 2005.

Bengt Saltin. WHO/FN World Aging and Generations Congress: "Aging skeletal muscle and function", St. Gallen, Schweiz, september 2005.

Medlemskab af redaktionskomiteer og styregrupper for internationale videnskabelige organisationer samt andet akademisk bedømmelsesarbejde

Henrik Galbo. Medlem af Editorial Board ved Int J Sports Med og af Advisory Board ved Scand J Med Sci Sports Exercise.

Carsten Juel. Medlem af Editorial Board for European Journal of Applied Physiology.

Michael Kjær. Editor-in-Chief (Scand J Med Sci Sports), Editor (J Physiology), Editorial board (Eur J Appl Physiol, Clin Physiol, Eur J Sports Sci)

Peter Magnusson. Section editor (Scand J Med Sci Sports).

Bente Klarlund Pedersen. Medlem af redaktionen af European Journal of Applied Physiology, Exercise Immunology Reviews, Journal of Applied Physiology, Pflügers Archiv – European Journal of Physiology, Experimental Physiology og Exercise Immunology Reviews.

Erik A. Richter. Associate Editor ved Journal of Applied Physiology.

Bengt Saltin. Medlem af editorial board Journal of Applied Physiology.

Niels H. Secher. Redaktør European J Appl Physiol og Exp Physiol, Editorial board J Appl Physiol, J Sports Sci og Scand J Med Sci Sports Exerc.

Jørgen Wojtaszewski. Associate Editor ved Journal of Applied Physiology.

Flemming Dela. Medlem af The International Research Group on Biochemistry of Exercise.

Henrik Galbo. Medlem af The International Research Group on Biochemistry of Exercise.

Bente Kiens. Medlem af "The Academic Advisory Board" for the IOC (International Olympic Committee) course on Sports Nutrition.

John Vissing. Medlem af Scientific Committee for European Neuromuscular Centre.

Jens Bangsbo. Bedømt ph.d.-afhandling: Nikolai Nordsborg: "Effect of exercise on interstitial K^+ , fatigue development and Na^+ , K^+ pump mRNA expression in human muscle", Københavns Universitet.

Jens Bangsbo. Bedømt ph.d.-afhandling: Sebastian B. Jørgensen: "The role of the AMPK in regulation of glucose metabolism and expression of metabolic genes and proteins in skeletal muscle", Københavns Universitet.

Flemming Dela. Bedømt ph.d.-afhandling: Jens Bojsen-Møller, cand.scient. "Mechanical properties of the human tendon-aponeurosis complex in vivo measured by ultrasonography: Methodological, physiological and functional aspects", Københavns Universitet (2005).

Flemming Dela. Bedømt ph.d.-afhandling: Steen Schytte Olsen, cand.scient. "Creatinine supplementation augments the increase in satellite cells and myonuclei in skeletal muscle of young men following strength training", Københavns Universitet (2005).

Flemming Dela. Bedømt ph.d.-afhandling: Lei Zhang, Bsc."Insulin-Mediated Capillary Recruitment: Regulatory and Anatomical Aspects", University of Tasmania, Australien (2005).

Jørn Wulff Helge. Bedømt ph.d.-afhandling: "Metabolic and hormonal responses to altered carbohydrate availability and its effects on fatigue development" by Amanda Claassen. University of Cape Town, South Africa (2005).

Jørn Wulff Helge. Bedømt ph.d.-afhandling: "Obesity, physical exercise and growth in children population from Gran Canaria: Longitudinal study". Ignacio Ara Royo. University of Las Palmas, Gran Canaria, Spain (2005).

Ylva Hellsten. Bedømt ph.d.-afhandling: Thomas Gustaffson, "Exercise and angiogenic growth factors in human skeletal muscle", Karolinska Institutet, Stockholm.

Michael Kjær. Bedømt disputats: Helene Nørrelund, "The metabolic role of growth hormone in humans with particular reference to fasting", Århus Universitet.

Michael Kjær. Bedømt disputats: Henning Bundgaard, "Potassium regulation in heart and skeletal muscles", Københavns Universitet.

Michael Kjær. Bedømt ph.d.-afhandling: Torben Østergaard, "Aspects of insulin resistance in physical fitness in first degree relatives of patients with type 2 diabetes. The effect of exercise training". Århus Universitet.

Michael Kjær. Bedømt ph.d.-afhandling: German Rodriguez, "Growth and bone mass. Effect of physical activity – a longitudinal study", University of Las Palmas, Gran Canaria, Spanien.

Michael Kjær. Bedømt ph.d.-afhandling: Ling Guo, "Animal models for muscular dystrophy, mechanism of disease and potential therapy", Københavns Universitet.

Peter Magnusson. Bedømt disputats: Hans Christer Holmberg, "Physiology of cross country skiing – with special emphasis on the role of the upper body", Karolinska Institut, Stockholm.

Peter Magnusson. Bedømt ph.d.-afhandling: Marko Laaksonen, "The acute effects of exercise on skeletal muscle blood flow. Positron emission tomography studies in healthy subjects", Turku University, Finland.

Bente Klarlund Pedersen. Opponent ved doktordisputats: Ole E. Sørensen, "The human cathelicidin hCAP-18", Københavns Universitet.

Bente Klarlund Pedersen. Opponent ved ph.d.-afhandling: Helena Domingues, "The role of tumor necrosis factor alpha on insulin resistance and vascular dysfunction", Københavns Universitet.

Bente Klarlund Pedersen. Opponent ved ph.d.-afhandling: Beate Boruta Malmquist, "Flow-mediated dilation. The link between Chlamydia pneumoniae antibodies and ischemic heart disease. The effect of clarithromycin on endothelial function in men with acute coronary syndrome", Københavns Universitet.

Bente Klarlund Pedersen. Professor-bedømmelse: chairman of board of evaluation for senior group leaders (professor) and junior group leaders (associate professor) at BRIC.

Erik A. Richter. Bedømmer af doktordisputats: Michael Gaster, "Fibre type dependent expression of glucose transporters in human skeletal muscles. An immunohistochemical approach". Odense Universitet.

Bengt Saltin. Opponent ved ph.d.-afhandling: Stig Eiberg Hansen, „Physical Fitness, Physical Activity and Cardiovascular Disease. The Copenhagen School Child Intervention Study“. Det Naturvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, oktober 2005.

Bengt Saltin. Opponent ved doktorafhandling: Ingrid Wernstedt, "Metabolic Effects of Interleukin-6", Sahlgrenska Academy, Göteborgs Universitet, december 2005.

Niels H. Secher: Bedømt doktordisputats: H.C. Holmberg, Physiology of Cross-Country Skiing with special emphasis on the role of the upper body. Karolinska Institutet, Stockholm, 16.09.05.

Niels H. Secher. Bedømt ph.d.-afhandling: Jesper Filttenborg Tvedskov, "A human experimental migraine model using glyceryltrinitrate for evaluating prophylactic treatment", 13.05.05, KAS Glostrup.

Niels H. Secher. Bedømt ansøgere til professorat i perioperativ patofysiologi, Københavns Universitet.

Symposier/afholdte ph.d.-kurser

Emnegruppe 4.

Symposium for Bengt Saltin (70 år), August Krogh Instituttet, 28.05.05.

Ph.d-kursus: Integrative human cardiovascular control, Rigshospitalet 22.-27.05.05.

Seminarer

02.03.05 August Krogh Instituttet. "Glucose transport in skeletal muscle".

18.04.05 August Krogh Instituttet. "Molecular Biology".

03.06.05 August Krogh Instituttet. CMRC Youngsters arrangement. "Tips on a successful oral presentation".

17.06.05 August Krogh Instituttet, CMRC summer competition in scientific presentation.

22.09.05 August Krogh Instituttet. "Red blood cell and control of the human circulation".

04.+18.11.05 August Krogh Instituttet. CMRC Youngsters arrangement. "Basic statistics for researchers".

07.12.05 August Krogh Instituttet, CMRC informal winter "competition" in oral presentation.

Apparatur indkøbt efter 01.01. 2005 med værdi over 50.000 kr.

Emnegruppe 1.

Kodak scanner, 250.000 kr., indkøbt af Jørgen Wojtaszewski, Erik Richter, Bente Kiens og Henriette Pilegaard, Formål: kvantitering af blots og bånd på geler.

Spotpicker, PerkinElmer. 150.000 kr., indkøbt af Thorkil Ploug. Formål: proteomanalyse.

Emnegruppe 2.

To mikroskoper til en værdi af 80.000 kr. Disse benyttes ved dissektion og fibertypebestemmelse af muskelfibre. Indkøbt af AKI-gruppen til fælles brug.