

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Læge Mogens Erik Kappel:***Immunological and hormonal responses to hyperthermia**

With special reference to the role of stress hormones in mediating hyperthermia-induced immunomodulation

Denne doktordisputats er baseret på ni internationalt publicerede artikler og en sammenfattende oversigt. Studierne er udført på H:S Rigshospitalet, Epidemifdelingen og The Copenhagen Muscle Research Centre.

Formålet med de foreliggende studier er at teste hypotesen at forhøjet legemstemperatur, som det ses ved infektioner, påvirker menneskets immunsystem, og at denne effekt kunne være medieret via påvirkning af neuroendokrinologiske parametre.

Feber og hypertermi er to patogenetisk forskellige tilstande der som fælles komponent har den forhøjede legemstemperatur. Med henblik på hypotesetestning er hypertermi in vivo valgt som en model til at påføre raske forsøgspersoner en forhøjet temperatur. Endvidere afprøves hypotesen at forhøjet temperatur in vitro modulerer kroppens cellulære immunsystem.

Hypertermi in vitro har stimulerende og hæmmende effekter på flere af blodets immunkompetente celler. Hovedvægten i afhandlingen er lagt på in vivo-studier hvor raske forsøgspersoner helkropsopvarmes, ved passivt ophold i 39,5°C varmt vand i to timer, hvorved deres kropstemperatur stiger til 39,5°C. In vivo hypertermi inducerer en redistribution af blodets immunkompetente celler og en samtidig stigning i plasmakoncentrationen af en række stresshormoner. Katekolamin og cortisolniveauerne blev fordoblet, β -endorfin og væksthormonkoncentrationerne steg henholdsvis 4-fold og mere end 25-fold.

In vivo-effekten af disse hormoner på immunologiske parametre blev undersøgt ved selektiv indgift til raske forsøgspersoner.

Infusion af adrenalin, men ikke noradrenalin, kunne efterligne den hypertermiinducerede stigning i aktiviteten og koncentrationen af NK-celler. Derimod havde β -receptor-blokade under in vivo-hypertermi ingen indflydelse på disse NK-celle-parametre.

Glukokortikoiders immunmodulerende effekt viser sig i infusionsstudier med et efterslæb på mindst to timer, og derved kan cortisol medvirke til den neutrocytose og lymfocytopeni som observeres to timer efter afsluttet varmtvandsimmersion.

Blokade af receptorer for β -endorfiner med naloxon under samtidig helkropsopvarmning medførte ingen ændret immunaktivitet.

Blokade af væksthormonfrigørelsen under in vivo-hypertermi reducerede mobiliseringen af granulocytter til blodet.

Dette sammenholdt med væksthormons evne til at inducere neutrocytose ved infusion, indikerer en central rolle for væksthormon i rekrutteringen af granulocytter under hypertermi.

Det konkluderes, at forhøjet kropstemperatur, vurderet ud fra in vivo-hypertermi, har en udtalt immunmodulerende effekt, og at denne delvist kan tilskrives ændrede plasmakoncentrationer af et eller flere stresshormoner. Endvidere in vitro en stimulerende eller hæmmende effekt på visse komponenter af kroppens immunsystem.

Forf.s adresse: Thorsgade 53, 1. th., DK-2200 København N.

E-mail: kappel@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 7. april 2004, kl. 14.00, i Henrik Dam Auditoriet, Panum Institutttet, Blegdamsvej 3, København.

Opponent: *Else Tønnesen* og *Michael Kjær*.

Vejleder: *Bente Klarlund Pedersen*.

*Cand.pharm. Karen Husted Adams:***The in vivo brain distribution of serotonin 5-HT_{2A}-receptors in healthy subjects and in patients with obsessive-compulsive disorder: a positron emission study with [¹⁸F]-altanserin**

Ph.d.-projektet er udført ved Neurobiologisk Forskningsenhed på H:S Rigshospitalet, og er baseret på in vivo-billedannelse af hjernens serotoninerge 5-HT_{2A}-receptorer hos raske personer og patienter med obsessiv kompulsiv sygdom (OCD). Der blev anvendt positronemissionstomografi (PET) med [¹⁸F]-altanserin som tracer og magnetisk resonans (MR)-billedannelse.

I studiet indgik 52 raske forsøgspersoner med et aldersinterval fra 21 til 79 år - og korrelationer blev undersøgt mellem specifik [¹⁸F]-altanserin-binding (DV₃') og fysiologiske, demografiske og personlighedsdata.

Hos raske forsøgspersoner fandtes den cerebrale distribution af [¹⁸F]-altanserin at stemme overens med publicerede humane post mortem-data for 5-HT_{2A}-receptoren. [¹⁸F]-altanserin-bindingen viste sig uafhængig af køn, men afhængig af alder. Således fandtes der en positiv korrelation mellem alder og DV₃' i cerebellum samt en negativ korrelation mellem alder og DV₃' i kortikale regioner svarende til et 6%-tab af 5-HT_{2A}-receptorer pr. dekade. Desuden blev der fundet en korrelation mellem neurotiske personlighedstræk og DV₃' for [¹⁸F]-altanserin i superiore/mediale frontal cortex og orbito-frontal cortex.

I studiet indgik desuden 15 ikkebehandlede OCD-patienter, hvoraf 11 blev genundersøgt efter succesfuld behandling med SSRI. Hos de ubehandlede patienter fandtes en signifikant højere 5-HT_{2A}-receptor-binding bilateralt i nucleus caudatus i forhold til køns- og aldersmatchede raske personer. Behandling med SSRI normaliserede ikke denne forøgelse.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

[¹⁸F]-altanserin-PET udmærker sig til in vivo-kvantificering af hjernens 5-HT_{2A}-receptorer. Det store normalmateriale kan fremover anvendes ved design og fortolkning af fremtidige studier af 5-HT_{2A}-receptoren.

Forf.s adresse: Gl. Lyngvej 107, DK-3450 Allerød. E-mail: khusted@nru.dk
Forsvaret finder sted den 2. april 2004, kl. 14.00, Auditorium 93, H:S Rigshospitalet, Juliane Maries Vej 24, København.
Bedømmere: *Andreas Kjær*, *Paul Grasby*, England, og *Rosamaria Moresco*, Italien.
Vejleder: *Gitte Moos Knudsen*.

Læge Jens Christian Brings Jacobsen:

Simulation af akutte og kroniske reaktionsmønstre i mikrocirkulationen

Ph.d.-studiet er udført på Medicinsk Fysiologisk Institut, Københavns Universitet. Arbejdet omfatter to publicerede artikler.

Essentiell hypertension er forbundet med mikrovaskulære forandringer: Øget vægtykkelse, mindsket luminal radius og reduktion af den kapillære densitet. Om disse forandringer primært er adaptive eller om de bidrager til blodtryksforhøjelsen, vides ikke. Ved malign hypertension ses mere akutte forandringer i form af stedvis fibrinoid nekrose af væggen i arterielle mikrokar forudgået af et karakteristisk mønster af vekslende dilatationer og konstriktioner. Ukendt af hvilken årsag findes fibrinoid nekrose kun svarende til karrets dilaterede områder; mønstret kan derfor have patofysiologisk betydning.

Projektets formål har været at udvikle og simulere modeller af ovennævnte fænomener. En netværksmodel viser, at forandringerne ved essentiell hypertension kan være en konsekvens af samtidige ændringer i perfusionstryk og endotel-funktion. Simulation af et enkelt kar viser at dilatationskonstriktionsmønstret ved malign hypertension kan opstå som følge af en instabilitet ved karrets cylindriske form, og at længden af dilatationerne, som tidligere forudsagt, skalerer lineært med karrets hvileradius.

En sidste (upubliceret) model omhandler initiering af vasomotion. Simulerede resultater støtter en tidligere fremsat hypotese: at vasomotion kan skyldes intercellulær synkronisering af calciumtransienter snarere end tilstedeværelse af specifikke vaskulære pacemakerceller.

Forf.s adresse: Rektorparken 14, 8. tv., DK-2450 København SV.
E-mail: jcbings@mfi.ku.dk
Forsvaret finder sted fredag den 2. april 2004, kl. 14.30, Haderup Auditoriet, Panum Institut, Blegdamsvej 3, København.
Bedømmere: *Michael J. Mulvany*, *Erik Mosekilde* og *Søren Peter Olesen*.
Vejleder: *Niels-Henrik Holstein-Rathlou*.

Overlæge Marianne Ottesen:

Vaginal prolapse surgery – surgical activity, postoperative treatment, hospital stay and convalescence



Ph.d.-afhandlingen, som består af fire originale artikler og en sammenfatning, udgår fra Gynækologisk-Obstetriske Afdeling og Klinisk Forskningsenhed, H:S Hvidovre Hospital.

Formålet var at belyse danske gynækologers anbefalinger ved vaginal prolapskirurgi, at beskrive postoperativ behandling, komplikationer, liggetid og rekonvalescens før og under et interventionsstudie om vaginalkirurgi i accelereret regime ud fra en multimodalmodel, samt at analysere vaginal prolapskirurgi i Danmark ud fra LPR-data.

Gynækologernes valg af behandlingsprincipper og anbefalinger varierede betydeligt. Liggetiden blev reduceret fra median fire dage til median en dag. Rekonvalescenstiden blev reduceret fra median seks uger til: median <1 uge for lette aktiviteter, <2 uger for lettere arbejde og <4 uger for fysisk krævende aktiviteter og arbejde. Der var 10.555 vaginale prolapsoperationer i Danmark i 1999-2001. Liggetiden på de enkelte hospitaler varierede fra median et til median fire døgn i 2001. 4% blev reopereret pga. komplikationer. Risikoen for reoperation var signifikant højere efter kombinerede vaginal/ikkevaginale prolapsoperationer, og efter vaginal hysterektomi sammenlignet med Manchesterplastik.

Liggetid og rekonvalescenstid efter vaginal prolapskirurgi kan reduceres betydeligt gennem optimerede behandlingsprogrammer. Langtidsopfølgning er dog nødvendig for at belyse risikoen for recidiv. Der savnes evidens for, hvorfor behandlingsprincipper inklusive valg af operationsmetode og anbefalinger varierer betydeligt. Til sådan evidens foreligger, er konsensus og guidelines ønskelige. Optimering af LPR og en urogynækologisk database til kvalitetssikring og monitorering af det funktionelle resultat anbefales.

Forf.s adresse: Gynækologisk-Obstetriske Afdeling 537, H:S Hvidovre Hospital, Kettegård Allé 30, 2650 Hvidovre.
E-mail: marianne.8sen@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted den 30. april 2004, kl. 16.00, i Auditorium 3-4, H:S Hvidovre Hospital.
Bedømmere: *Ian Milsom*, Sverige, *Gunnar Lose* og *Lars Michael Alling Møller*.
Vejledere: *Bent Ottesen* og *Henrik Kehlet*.