

## &gt; 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,  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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<sub>2A</sub>-receptors in healthy subjects and in patients with obsessive-compulsive disorder: a positron emission study with [<sup>18</sup>F]-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<sub>2A</sub>-receptorer hos raske personer og patienter med obsessiv kompulsiv sygdom (OCD). Der blev anvendt positronemissionstomografi (PET) med [<sup>18</sup>F]-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 [<sup>18</sup>F]-altanserin-binding (DV<sub>3</sub>') og fysiologiske, demografiske og personlighedsdata.

Hos raske forsøgspersoner fandtes den cerebrale distribution af [<sup>18</sup>F]-altanserin at stemme overens med publicerede humane post mortem-data for 5-HT<sub>2A</sub>-receptoren. [<sup>18</sup>F]-altanserin-bindingen viste sig uafhængig af køn, men afhængig af alder. Således fandtes der en positiv korrelation mellem alder og DV<sub>3</sub>' i cerebellum samt en negativ korrelation mellem alder og DV<sub>3</sub>' i kortikale regioner svarende til et 6%-tab af 5-HT<sub>2A</sub>-receptorer pr. dekade. Desuden blev der fundet en korrelation mellem neurotiske personlighedstræk og DV<sub>3</sub>' for [<sup>18</sup>F]-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<sub>2A</sub>-receptor-binding bilateralt i nucleus caudatus i forhold til køns- og aldersmatchede raske personer. Behandling med SSRI normaliserede ikke denne forøgelse.