> **AKADEMISKE AFHANDLINGER**

Læge Torben Lykke Sørensen Klitgaard:

Specific chemokines and chemokine receptors in the immunopathogenesis of multiple sclerosis

Doktordisputatsen består af syv originalarbejder og en sammenfattende oversigt. Disputatsen udgår fra Neurologisk Afdeling, Amtssygehuset i Glostrup, men en betydende del af arbejdet er også udført ved Department of Neurosciences, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA.

Dissemineret eller multipel sklerose (MS) er en inflammatorisk sygdom i centralnervesystemet (CNS). Den egentlige årsag til sygdommen er ukendt, men immunopatogensen er ved at blive klarlagt. Kemokiner spiller en afgørende rolle i denne proces. Kemokiner er små cytokiner, hvis hovedfunktion er at tiltrække leukocytter ind over blod-hjerne-barrieren, således at immunresponset bliver reguleret og specifikt, hvilket er helt nødvendigt i CNS. Der findes ca. 40 kemokiner, der udvirker deres funktion ved hjælp af receptorer, som er udtrykt på specifikke leukocytpopulationer. Formålet med arbejdet var at undersøge, hvilke kemokiner der spiller den afgørende rolle for leukocytrekrutteringen ved MS. For at analysere leukocyttens vej fra blod til cerebrospinalvæsken (CSV), anvendtes flowcytometri til undersøgelse af overfladeekspressionen af receptoren i blod og cerebrospinalvæske fra patienter med MS. Kemokinmålinger i blod og CSV blev foretaget med ELISA-teknik. Produktionen af kemokiner og tilstedeværelsen af kemokinreceptorbærende celler i patologisk væv fra patienter med MS undersøgtes ved hjælp af immunohistokemi.

Disputatsen beskriver hvordan tre ud af de 40 kemokin/receptor-ligand-systemer synes at spille den væsentligste rolle i rekruttering af leukocytter ind i CNS – nemlig IP-10 og receptoren CXCR3, RANTES og receptoren CCR5 samt MCP-1 og receptoren CCR2.

CXCR3 er primært udtrykt på aktiverede Th1-T-celler, og disse celler kan nemt identificeres i patologisk væv fra patienter med MS. Leukocytterne, der udtrykker CXCR3 i væv, er placeret i relation til IP-10-producerende astrocytter. Der er øget koncentration af IP-10 i CSV hos patienter med MS sammenlignet med noninflammatoriske kontrolpatienter. CCR5 er udtrykt på både T-celler og monocytter. CCR5-udtrykkende celler findes i et stort antal hos patienter med MS både i CVS og væv. CCR2 er udtrykt på monocytter og Th2-T-celler. MCP-1 er nedreguleret hos patienter med aktiv sygdom og korrelerer negativt med andre inflammatoriske molekyler. Niveauet af MCP-1 synes at normalisere sig, når sygdomsaktiviteten er aftagende. Andre kemokiner synes ikke at ændre ekspressionsniveau eller produktion ved MS.

Resultaterne viser, at det er specifikke receptor-ligand-systemer, der er op- eller nedreguleret ved MS. Det er kun lykkedes at isolere relativt få processer i dette meget komplekse system. Forhåbentlig åbner det mulighed for en fremtidig terapeutisk blokering af kemokiners funktion, som kan forbedre sygdomsbehandlingen.

Forf.s adresse: Øjenambulatoriet E6, Amtssygehuset i Herlev, Herlev Ringvej, DK-2730 Herlev.
E-mail: torbenls@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted den 21. oktober 2004, kl. 14.30, Dam Auditoriet, Panum Instituttet, Blegdamsvej 3, København.
Opponenter: *Per Soelberg-Sørensen* og *Bente Finsen*.

Læge Thomas Truelsen:

New stroke risk factors and trends in stroke occurrence

Disputatsen udgår fra Neurologisk Afdeling og Institut for Sygdomsforebyggelse, H:S Bispebjerg Hospital.

Apopleksi er globalt set den næsthyppigste dødsårsag, hvor omkring 5,5 millioner personer hvert år dør af sygdommen. Derudover er der endnu flere, der har varige mén efter apopleksi, idet størstedelen af patienterne overlever den akutte fase. Det er en sygdom, der rammer i alle aldersgrupper, men størstedelen af patienterne er over 60 år. I årtierne fremover vil denne aldersgruppe udgøre en stadig større del af befolkningen i mange lande, og da der endnu kun er få muligheder for aktiv behandling, der tillige er bekostelig, er forebyggelse essentiel.

Der er flere kendte og veletablerede risikofaktorer for apopleksi, hvor blodtryksniveau, tobaksrygning og sukkersyge er blandt de mest kendte. Det er estimeret, at omkring 50% af alle apopleksier kan sættes i relation til for højt blodtryk samt tobaksrygning. Men der foregår fortsat forskning, med det formål at beskrive nye mulige faktorer, der er associeret med apopleksiforekomsten. I afhandlingen diskuteres passiv rygning, lungefunktion, stress, indtag af alkohol og type af alkohol, samt homocysteinkoncentrationen i blodet, og deres mulige effekt på risikoen for apopleksi. Endvidere indgår en vurdering af prævalensen af faktorerne, og den mulige effekt af at reducere eksponeringen. Det konkluderes, at disse mulige nye risikofaktorer på nuværende tidspunkt sandsynligvis kun vil give en beskeden mulighed for at reducere antallet af apopleksitilfælde.

Både inden- og udenlandske studier indikerer, at forebyggelsen af velkendte risikofaktorer for apopleksi er utilstrækkelig, og at forbedret indsats på dette område udgør en nærliggende mulighed for at reducere antallet af personer, der udvikler apopleksi.

En del risikofaktorer for apopleksi er de samme, som dem man kender fra andre hjerte-kar-sygdomme. Til trods for dette er ændringerne i forekomsten og dødeligheden af apopleksi og koronarkarsygdom forskellige. Dette tyder på, at der