

Hvordan påvirker temperaturen funksjonen i sirkulerende hvite blodlegemer?

Yngvar Gundersen, Bård Lundeland, Ingjerd Thrane, Per-Kristian Opstad, Per Vaagenes

Forsvarets forskningsinstitutt

25. september 2007

FFI-rapport 2007/02232

109301

978-82-464-1308-2

Emneord

Hypertermi/hyperthermia

Hypotermi/hypothermia

Immunologi/immunology

Fysisk aktivitet/physical activity

Godkjent av

Per-Kristian Opstad

Prosjektleder

Jan Ivar Botnan

Avdelingssjef

Sammendrag

Innledning: Intenst fysisk arbeid kan hemme immunforsvaret og øke forekomsten av infeksjoner, særlig i de øvre luftveiene. Samtidig vet vi at slik aktivitet ofte er forbundet med forbigående endringer i kroppstemperaturen. Målet med denne studien var å undersøke hvordan temperaturen påvirker sentrale variabler i det medfødte immunforsvaret. **Materiale og metoder:** Blod fra syv friske menn ble inkubert sammen med 10 ng/ml lipopolysakkarid i en *ex vivo* fullblodmodell ved ulike temperaturer (enten 6 timer ved 33 °C, eller 3 timer ved 33 °C + 3 timer ved 37 °C, eller 6 timer ved 37 °C, eller 3 timer ved 40 °C + 3 timer ved 37 °C, eller 6 timer ved 40 °C). Virkningen på leukocyttfunksjonen ble undersøkt ved å måle konsentrasjonen av utvalgt cytokiner, matriksmetalloproteinaser samt kjemiluminesens i supernatanten etter inkubasjonen. **Resultater:** Inkubering i både 33 og 40 °C reduserte produksjonen av TNF- α , IL 1 β , IL-8 og MMP 9 i sirkulerende hvite blodlegemer. Hypertermi virket jevnt over mer hemmende enn hypotermi. Virkningen av opphold i temperaturer utenfor 37 °C varte ved også etter at temperaturen ble normalisert. Både hypo- og hypertermi forstyrret balansen mellom oksidanter og anti-oksidanter i plasma. **Konklusjoner:** Temperaturer utenfor de normale 37 °C hemmer funksjonen i sirkulerende hvite blodlegemer og kan være en medvirkende årsak til den økte infeksjonsrisikoen som er observert etter langvarig intenst fysisk arbeid.

English summary

Introduction: Intensive physical activity is known to inhibit immune function and increase the susceptibility to catch upper respiratory tract infections. At the same time we know that such activity often is associated with changes of body temperature. The aim of the present study was to investigate how different temperatures influence central variables of the innate immune system. **Materials and Methods:** Blood from seven male testees were incubated with lipopolysaccharide 10 ng/ml in an *ex vivo* whole blood model and exposed to different temperatures (either 6h at 33 °C, or 3h at 33 °C + 3h at 37 °C, or 6h at 37 °C, or 3h at 40 °C + 3h at 37 °C, or 6h at 40 °C). After incubation the concentrations of selected cytokines, proteases and chemiluminescence were measured in the supernatant. **Results:** Incubation in 33°C as well as 40 °C reduced the concentration of the cytokines TNF- α , IL-1 β and IL-8, and the protease MMP 9. Hyperthermia generally had a more profound effect than hypothermia. The effects persisted even 3h after returning to 37 °C. Hypo- or hyperthermia also disturbed the plasma balance between oxidants and antioxidants. **Conclusions:** Temperatures outside the normal 37 °C reduce the function of circulating white blood cells and may contribute to the increased susceptibility of infections observed after sustained heavy physical exertion.

Innhold

1	Innledning	6
2	Materiale og metoder	7
2.1	Forsøkspersoner	7
2.2	Blodprøver og analyser	7
2.3	Fullblodmodellen	7
2.4	Hematologiske og biokjemiske målinger	8
2.5	Målinger av cytokiner, proteaser og kjemiluminesens	8
2.6	Statistisk analyse	8
3	Resultater	9
3.1	Hematologiske variabler	9
3.2	Inflammasjonsmarkører	9
3.2.1	Cytokiner	9
3.2.2	Matriksmetalloproteinase 9 (MMP 9)	11
3.2.3	Frie oksygenradikaler	12
4	Diskusjon	13
	Referanser	15

1 Innledning

Kroppstemperaturen hos friske voksne mennesker beveger seg vanligvis innenfor få tidels grader fra 37,0 °C. Milde former for hypotermi (33 – 36,7 °C) eller hypertermi (37,3 - 40 °C) er imidlertid ikke uvanlig, både i det militære og sivile liv. Militære manøvrer og operasjoner foregår i alle typer terreng, i fjellet og i lavlandet, og under svært skiftende værforhold og temperaturer. Spesielt i vårt eget land, men også under andre himmelstrøk der norske soldater er stasjonert, kan værforholdene være vekslende, og kombinasjoner av lav temperatur, regn og vind er ikke uvanlig. Avhengig av terrengforholdene opererer slike grupper jevnlig på 30 – 55 % av maksimalt oksygenopptak, noe som i de fleste tilfeller produserer nok varme til å opprettholde kjernetemperaturen. Små enheter, f.eks. en tropp, er i utgangspunktet vanligvis nokså homogen både når det gjelder alder og fysisk yteevne. Ytre forhold som skader og infeksjoner kan imidlertid raskt endre på denne balansen og førte til at enkeltpersoner må operere på et høyere relativt prestasjonsnivå for å holde tritt med sine kamerater. Under fysisk krevende operasjoner med ugunstige værforhold (kulde, regn, vind), vil de bli være spesielt utsatte. Økende utmattelse, ledsaget av ytterligere redusert fysisk ytelse og nedsatt varmeproduksjon, kan føre til at det etter hvert blir vanskelig å opprettholde normal kroppstemperatur.

Ved mange kliniske tilstander kan redusert temperatur i seg selv medføre alvorlige komplikasjoner. Større studier har f.eks. vist at hypotermi i forbindelse med store skader/blødninger øker dødeligheten, kanskje først og fremst ved å hemme blodets evne til å levre seg (1,2). Dermed øker blodtapet ved pågående ukontrollert blødning. Men hypotermi kan også ha positive effekter, noe en gjennom lang tid har forsøkt å utnytte, f.eks. ved hjerteoperasjoner. Nyere kliniske studier tyder også på at nedsatt kjernetemperatur forbedrer utfallet etter hjertestans og traumatiske hjerneskader (3). Eksperimentelt ser det ut til at moderat senket kroppstemperatur kan hemme den generelle betennelsesreaksjonen og derved minske organskaden etter traumer og kontrollerte blødninger (4-6). De siste årene har det vært en økt oppmerksomhet om emner som omhandler følgene av redusert kroppstemperatur, ikke minst som mulig terapeutisk hjelpemiddel (7).

Moderat økning av kroppstemperaturen forekommer sannsynligvis også hyppigere enn de fleste later til å tro, f.eks. hos deltakere i utholdenhetsidretter der en ofte måler en stigning på mer enn 2 °C. Økt muskelaktivitet medfører alltid ekstra produksjon av varme. For hver liter oksygen som brukes under hard fysisk aktivitet (eks. sykling eller løping), produserer kroppen omkring 16 kJ varme. Bare 4 kJ av dette går med til selve muskelarbeidet, dvs. omkring 20 %. Det er vist at temperaturen i kvadricepsmuskelen øker med 1 °C per minutt like etter oppstart av sykling med maksimal intensitet, noe som ville ført til at kontraktile proteiner og enzymer i muskelen ville bli inaktivert i løpet av 10 minutter dersom varmen ikke raskt ble fjernet (8). En rekke reflekser sørger for at så

skjer, men igjen er fysisk form avgjørende. Varmetapet kan først og fremst økes ved å fordele en større del av blodstrømmen til huden, helst uten at dette går på bekostning av tilbudet til musklene. Dette forutsetter en betydelig evne til å øke hjertets pumpekapasitet.

Dersom kroppstemperaturen øker ut over visse grenser, synker funksjonsevnen raskt. Ved temperaturer over 39 – 40 °C, opptrer en rekke typiske symptomer som krever rask reaksjon, da de ellers i løpet av kort tid kan utvikle seg til en livstruende tilstand (heteslag) (9). Men også hypertermi kan utnyttes terapeutisk og ble f.eks. lenge brukt i behandlingen av kreft. Videre er feber en normal fysiologisk reaksjon på infeksjoner og er vist å kunne begrense bakterieveksten.

Det er altså ikke uvanlig at kroppstemperaturen under spesielle omstendigheter beveger seg noen grader på begge sider av 37 °C. En rekke cellulære og enzymatiske reaksjoner blir derved påvirket, inkludert immunforsvaret. Formålet med den foreliggende studien var å få et tallmessig uttrykk for hvordan endringer i kroppstemperaturen påvirker utvalgte funksjonsparametre hos sirkulerende hvite blodlegemer. Til dette formålet har vi brukt en *ex vivo* fullblodmodell der blod fra friske forsøkspersoner er stimulert med et bakterietoksin (lipopolysakkarid, LPS).

2 Materiale og metoder

2.1 Forsøkspersoner

Syv friske menn i alderen 28 – 69 år ($43,9 \pm 6,0$) ble inkludert i studien.

2.2 Blodprøver og analyser

Blodprøvene ble tappet fra en armvene med forsøkspersonene sittende. For å unngå døgnvariasjoner ble alle prøver tatt mellom kl 0800 og kl 0900. EDTA eller heparinglass (Vacuette, Greiner) ble brukt til oppsamling. Analyse og videre behandling ble gjort umiddelbart.

2.3 Fullblodmodellen

De hvite blodlegemenes (leukocyttenes) evne til å reagere på et ytre stimulus ble undersøkt i en fullblodmodell, i vårt tilfelle fersktappet blod i reagensglass à 3 ml. Som stimulator brukte vi LPS, en vital bestanddel i cellemembranen til alle Gram-negative bakterier. Prøvene fra hver person ble fordelt i ulike glass og inkubert i varmeskap ved 5 forskjellige temperaturer etter følgende skjema:

- 6 timer ved 33 °C (33/33 °C)
- 3 timer ved 33 °C + 3 timer ved 37 °C (33/37 °C)
- 6 timer ved 37 °C (37/37 °C)
- 3 timer ved 40 °C + 3 timer ved 37 °C (40/37 °C)
- 6 timer ved 40 °C (40/40 °C)

Umiddelbart før inkubasjonen ble prøvene tilsatt LPS 10 ng/ml, en behandling som er antatt å føre til bortimot maksimal aktivering av leukocytene. Ved hver temperatur hadde vi dessuten en kontroll uten tilsats av LPS. Prøvene ble under hele forsøket sakte rotert for å hindre at cellene sedimenterte. Ved slutten av forsøket ble rørene sentrifugert, supernatanten avpipettert og øyeblikkelig plassert i – 20 °C. Temperaturens innvirkning på leukocytfunksjonen ble undersøkt ved å måle konsentrasjonen av utvalgte cytokiner (TNF- α , IL-1 β , IL-8), proteaser (matriksmetalloproteinase-9 (MMP-9) og MMP-2), samt kjemiluminisens i plasma.

2.4 Hematologiske og biokjemiske målinger

Hemoglobin, hematokrit og totalt leukocyt-tall ble undersøkt i EDTA-blod på en automatisk hematologimaskin (Advia 60, Bayer HealthCare, Tarrytown, NY, USA). Målingene ble utført umiddelbart etter blodprøvetaking.

2.5 Målinger av cytokiner, proteaser og kjemiluminisens

Kommersielle kit fra R & D Systems ble brukt for å bestemme cytokinnivåene. Proteasene ble målt enzymatisk. Kjemiluminisens ble målt i et Labsystems Luminoskan luminometer (Turku, Finland).

2.6 Statistisk analyse

Resultatene er angitt som middelerverdier \pm standardfeil. Under bearbeidelsen er resultatene først testet for normalfordeling, deretter med enveis RM ANOVA, eventuelt enveis RM ANOVA on ranks, etterfulgt av Dunns *post hoc*-test. *P*-verdier mindre enn 0,05 ble ansett som statistisk signifikante.

3 Resultater

3.1 Hematologiske variabler

De hematologiske verdiene til forsøkspersonene er vist i tabell 1.

Tabell 1.

Hematologiske verdier.

Hemoglobin (g/dl)	15,3 ± 0,2
Hematokrit (%)	42,8 ± 0,7
Blodplater (10 ⁹ /l)	252 ± 18
Hvite blodlegemer (10 ⁹ celler/l)	4,9 ± 0,4

3.2 Inflammasjonsmarkører

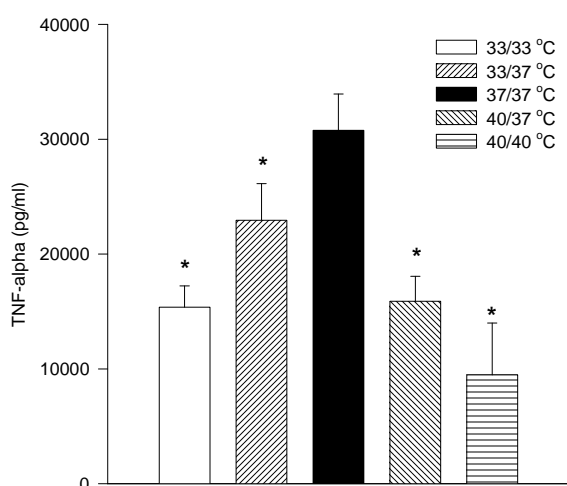
3.2.1 Cytokiner

Cytokiner er små molekyler som en rekke forskjellige celletyper produserer og frigjør for å kommunisere seg imellom. Cytokinene består hovedsakelig av vannløselige proteiner og glykoproteiner (proteiner som er festet til en sukkerkjede) med en masse mellom 8 og 30 kDa. De spiller en viktig rolle både i det medfødte og i det adaptive immunforsvaret. Når et cytokin binder seg til spesifikke overflatemolekyler på en gitt celle, aktiveres en kaskade av signaler fra overflaten og inn til cellekjernen. Cellens funksjon endres ved at gener og transkripsjonsfaktorer opp- eller nedreguleres. Cytokinene klassifiseres ofte som pro- eller anti-inflammatoriske avhengig av om de stimulerer eller hemmer en inflammasjonsreaksjon. Kjemokiner er cytokiner som leder cellenes vandring mot et fokus (infeksjon, skade o.l.).

En rekke ytre påkjenninger kan utløse produksjon av cytokiner, bl.a. skader, kjemiske substanser og bakterieprodukter. Til den siste gruppen hører lipopolysakkarid (LPS). LPS er et relativt stort molekyl og varierer i struktur mellom ulike bakterietyper. Men enkelte deler er konstante og felles for alle Gram-negative bakterier. Cellene har egne reseptorer som binder seg til disse konstante strukturene i LPS-molekylet (Toll-reseptor 4, TLR 4). *In vitro* er stimulering med LPS mye brukt for å få et mål på cellenes funksjonsnivå. En viss tid etter påbegynt stimulering (i vårt tilfelle 6 timer) kan en tallfeste cellenes evne til å respondere på et ytre stimulus ved å måle konsentrasjonen av ett eller flere cytokiner ekstracellulært. Prøvene blir først sentrifugert slik at

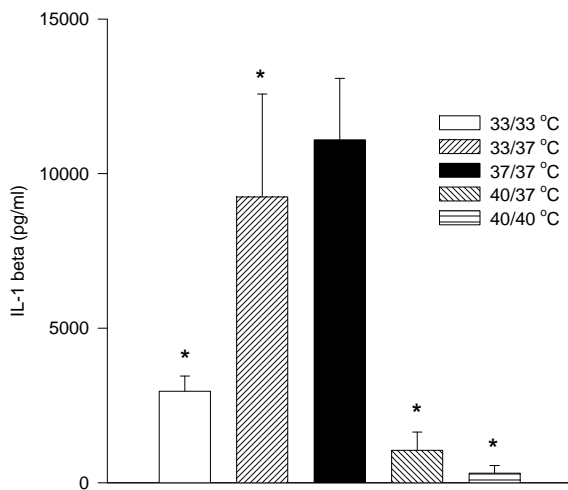
cellefraksjonen presses sammen i bunnen av reagensglasset. Den overliggende cellefrie delen (supernatanten) blir deretter avpippetert og satt i fryser. Resten kastes.

Sammenliknet med kontrollprøvene, som gjennomgående viste svært lave verdier, responderte leukocytene på 6 timers inkubasjon med LPS med svær økning i produksjonen av TNF- α . Det var også en høysignifikant effekt av temperaturendringer (se figur 1). Mens 6 timers inkubasjon i 37 °C ga TNF- α -verdier på 30777 ± 3167 pg/ml, falt verdiene etter 6 timer i 33 °C til 15381 ± 1850 pg/ml. Seks timer i 40 °C tenderte til å være aller mest hemmende (9478 ± 4522 pg/ml). I blod som ble inkubert 3 timer ved 33 °C og deretter 3 timer ved 37 °C (eller 3 timer ved 40 °C fulgt av 3 timer ved 37 °C), lå verdiene mellom ekstremene (22938 ± 3193 for 33/37 °C og 15887 ± 2180 for 40/37 °C). Selv om økt kroppstemperatur (40 °C) generelt så ut til å være mer hemmende enn senket temperatur (33 °C), var det ikke signifikante forskjeller mellom disse gruppene.

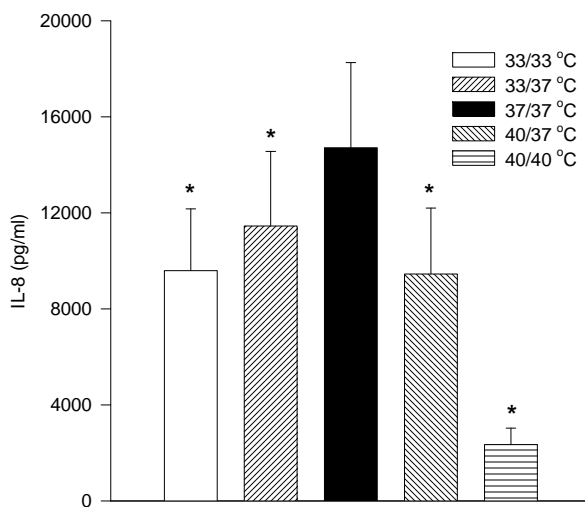


Figur 1. Konsentrasjon av cytokinet TNF- α i supernatanten etter 6 timers *ex vivo* inkubasjon i fullblod tilsatt 10 ng/ml LPS. Figuren viser at produksjonen av TNF- α ved 37 °C var signifikant høyere enn alle andre undersøkte temperaturer og temperaturkombinasjoner. * $p < 0,05$ sammenliknet med inkubasjon i 6 timer ved 37 °C.

Mønsteret som ble observert for TNF- α , gikk igjen for cytokinene IL-1 β og IL-8 (se figur 2 og figur 3).



Figur 2. Konsentrasjon av cytokinet IL-1 β i supernatanten etter 6 timers *ex vivo* inkubasjon i fullblod tilsatt 10 ng/ml LPS. Figuren viser at produksjonen av IL-1 β ved 37 °C var signifikant høyere enn alle andre undersøkte temperaturer og temperaturkombinasjoner. * $p < 0,05$ sammenliknet med inkubasjon i 6 timer ved 37 °C.



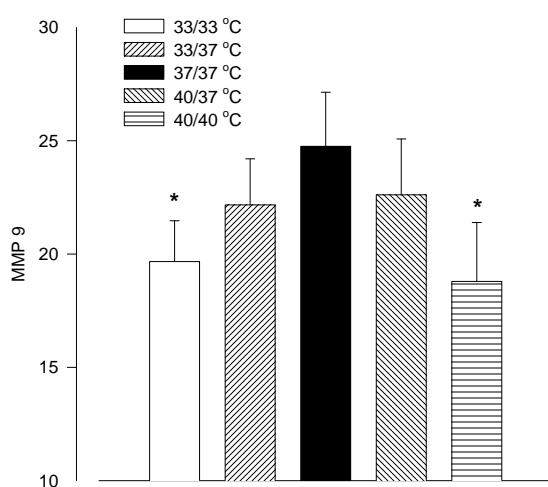
Figur 3. Konsentrasjon av kjemokinet IL-8 i supernatanten etter 6 timers *ex vivo* inkubasjon i fullblod tilsatt 10 ng/ml LPS. Figuren viser at produksjonen av IL-8 ved 37 °C var signifikant høyere enn alle andre undersøkte temperaturer og temperaturkombinasjoner. * $p < 0,05$ sammenliknet med inkubasjon i 6 timer ved 37 °C.

3.2.2 Matriksmetalloproteinase 9 (MMP 9)

Proteaser er enzymer som spalter proteiner (peptider). Matriksmetalloproteinaser (MMP) er sink-avhengige endopeptidaser. Det finnes en rekke forskjellige MMPer som sammen er i stand til å bryte ned alle typer proteiner i bindevevet (ECM, ekstracellulært matriks). Gelatinasene (bryter hovedsakelig ned gelatin og type IV kollagen) er en undergruppe av MMP (MMP 9 og MMP 2). MMP har en viktig funksjon når ECM skal bygges opp igjen etter skader og infeksjoner (reparasjon av ødelagt vev). De spiller også en viktig rolle i immunforsvaret ved å bryte ned bindevevet slik at hvite blodlegemer kan nå fram til et

infeksjonsfokus. MMP produseres av en rekke ulike celletyper, og produksjonen kan induseres av bakterieprodukter som LPS.

Som det går fram av figur 4, ble syntesen av MMP 9 signifikant påvirket av temperaturen. Hypotermi (33 °C) hadde omtrent samme virkning som hypertermi (40 °C). I motsetning til det som var tilfelle med cytokinene, fant vi i blod som ble inkubert 3 timer ved 33 °C og deretter 3 timer ved 37 °C (eller 3 timer ved 40 °C fulgt av 3 timer ved 37 °C), ingen signifikante forskjeller sammenliknet med 6 timer i 37 °C. Måling av MMP 2 ble mislykket.



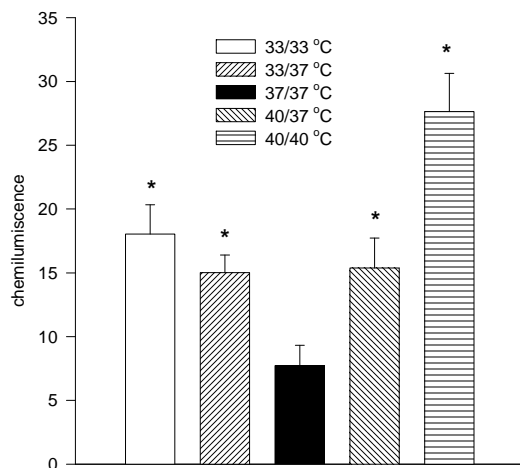
Figur 4. Konsentrasjon av MMP 9 i supernatanten etter 6 timers *ex vivo* inkubasjon i fullblod tilsatt 10 ng/ml LPS. Figuren viser at produksjonen av MMP-9 ved 37 °C var signifikant høyere enn etter 6 timer ved 33 eller 40 °C. Verdiene etter inkubasjon ved 33+37 °C eller 40+37 °C var ikke statistisk signifikant forskjellige fra verdiene ved 37 °C. * $p < 0,05$ sammenliknet med inkubasjon i 6 timer ved 37 °C.

3.2.3 Frie oksygenradikaler

Frie oksygenradikaler (ROS – reactive oxygen species) er små molekyler som er svært reaktive på grunn av uparrede elektroner i ytre skall. De blir produsert som et naturlig biprodukt av oksygenmetabolismen og blir normalt nøye kontrollert av en rekke enzymsystemer og antioksidanter. Oksidativt stress skyldes en ubalanse mellom produksjonen av frie oksygenradikaler og organismens evne til å fjerne dem. Produksjonen kan øke dramatisk i situasjoner med økt cellulært stress og kan medvirke til utstrakt og alvorlig skade på alle cellekomponenter, inklusive proteiner, lipider og DNA. Samtidig spiller disse molekylene en viktig rolle for celledisfunksjonen, og de blir også brukt av immunforsvaret for å uskadeliggjøre mikroorganismer.

Stimulering med LPS er kjent for å øke produksjonen av frie oksygenradikaler. Samtidig må en gå ut fra at temperaturen vil påvirke enzymsystemene som skal uskadeliggjøre dem. I denne studien undersøkte vi ikke enkeltcellenes evne til å syntetisere og frigjøre frie oksygenradikaler, men så i stedet på kjemiluminisensen i plasmaprøver etter

inkubasjon ved ulike temperaturer. Dette skulle gi en pekepinn på balansen mellom oksidanter og antioksidanter, og dermed også noe om graden av oksidativt stress.



Figur 5. Kjemiluminesens i plasma etter 6 timers *ex vivo* inkubasjon i fullblod tilsatt 10 ng/ml LPS. Figuren viser at aktiviteten er minst ved 37 °C. Det var signifikant høyere aktivitet ved alle andre undersøkte temperaturer og temperatur-kombinasjoner. * $p < 0,05$ sammenliknet med inkubasjon i 6 timer ved 37 °C.

Det var høysignifikante forskjeller etter inkubasjon i de ulike temperaturene (se figur 5). De laveste verdiene ble funnet ved 37 °C, de høyeste ved 40°C. Verdiene ved 40 °C var også klart høyere enn ved 33 °C ($p < 0,05$). I likhet med resultatene for både cytokiner og proteaser fant vi at prøver som ble inkubert i 3 timer ved 33 °C og deretter 3 timer ved 37 °C (eller 3 timer ved 40 °C fulgt av 3 timer ved 37 °C), viste verdier et sted mellom ekstremene. Kjemiluminisensen viste også signifikante forskjeller mellom 33/33 °C og 33/37 °C, samt mellom 40/40 °C og 40/37°C ($p < 0,05$). Vi har tolket resultatene slik at det er best likevekt mellom oksidanter og antioksidanter i plasma ved 37 °C.

4 Diskusjon

Resultatene av denne studien viser at moderat hypo- og hypertermi reduserer produksjonen av utvalgte cytokiner (TNF- α , IL-1 β og IL-8) og proteaser (MMP 9) i sirkulerende hvite blodceller. Det var også en tendens til at hypertermi (40 °C) hadde større hemmende virkning enn hypotermi (33 °C). Videre tyder resultatene på at effektene varer ved også etter at temperaturen er normalisert. Således førte tre timers opphold ved 40 eller 33 °C til at cellenes funksjon ble negativt påvirket i de etterfølgende tre timene, noen som kan indikere at ekspresjonen av gener og transkripsjonsfaktorer påvirkes. Temperaturer utenfor de normale 37 °C førte også til at balansen mellom oksidanter og antioksidanter i plasma ble forrykket.

Det har lenge vært klart at langvarig kraftig fysisk aktivitet eller intense treningsøkter kan føre til at immunfunksjonen forbigående blir nedsatt. Dette kan ha stor betydning for militære avdelinger, men er naturlig nok først og fremst undersøkt hos sivilister (10,11).

Mange toppidrettsutøvere, men også personer med langt lavere treningsaktivitet, har opplevd at de i forbindelse med akutte fysiske anstrengelser, f.eks. konkurranser, har hatt en tendens til å pådra seg infeksjoner i de øvre luftveiene. En rekke epidemiologiske undersøkelser og eksperimentelle studier ser ut til å bekrefte at dette ikke er tilfeldige observasjoner. Således er det vist at deltagere i maraton- og ultramaratonløp omtrent dobler sjansen for å pådra seg slike infeksjoner de første 1-2 ukene etter et løp sammenlignet med kontrollpersoner med noenlunde samme treningsgrunnlag. Det ser videre ut til at de som opererer på høyest (relativt) nivå, er mest utsatt. Generelt kan dette utlegges slik at dess høyere intensiteten er for den enkelte, dess større er risikoen for å pådra seg en infeksjon. Forekomsten av enkelte kreftformer ser også ut til å øke, noe som understreker immunforsvarets rolle for å hindre at maligne sykdommer får utvikle seg. De fysiske prestasjonene svekkes sterkt av virusinfeksjoner, for eliteidrettsutøvere kan i verste fall en hel sesong bli ødelagt. Men viktigst er den store betydningen slike sykdommer har for folk flest, for den alminnelige helsetilstanden i en befolkning, og dermed også for produktivitet og økonomi i samfunnet.

Studier har vist at den økte infeksjonsrisikoen skyldes at immunforsvaret forbigående svekkes etter langvarige fysiske anstrengelser, derav "åpent vindu"-teorien som søker å forklare den økte faren for at spesielt virus kan etablere seg og føre til sykdom (12). Svekkelsen er mest uttalt 1-3 timer etter avsluttet aktivitet, men enkelte variabler kan være påvirket opptil 72 timer. Utslagene er avhengige av både lengde og intensitet. Inkubasjonstiden til det enkelte agens vil avgjøre når eventuell sykdom manifesterer seg, vanligvis etter 1-2 uker.

Mekanismene bak disse forandringene er ikke klarlagt. Men all kraftig fysisk aktivitet er forbundet med ekstra produksjon av varme. Vind og vær, samt dagsform og kondisjon, avgjør om organismen greier å opprettholde normal kroppstemperatur. I denne studien har vi vist at temperaturutslag i begge retninger har negative virkninger på en rekke variabler i immunforsvaret. Endringer i kroppstemperaturen kan derfor være en delforklaring på den økte infeksjonsrisikoen som opptrer etter kraftig og langvarig fysisk aktivitet, spesielt i ekstreme omgivelser.

Omfattende forskning har resultert i flere praktiske råd for å unngå anstrengelsesrelaterte infeksjoner, f.eks. tilstrekkelig hvile mellom øktene, karbohydrattilskudd og bruk av antioksidanter. I samme kategori burde en sannsynligvis inkludere tiltak for å hindre unødvendige variasjoner i kroppstemperaturen (eksempelvis tilpasse bekledningen til ytre forhold og aktivitetsnivå, opprettholde nødvendig fysisk form, etc.).

Referanser

1. Eddy VA, Morris JA, Cullinane DC. Hypothermia, coagulopathy, and acidosis. *Surg Clin North Amer* 2000;80:845-853.
2. Wang HE, Callaway CW, Peitzman AB, Tisherman SA. Admission hypothermia and outcome after major trauma. *Crit Care Med* 2005;33:1296-1301.
3. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
4. Gundersen Y, Vaagenes P, Pharo A, Valø ET, Opstad PK. Moderate hypothermia blunts the early inflammatory response and reduces organ injury after acute haemorrhage. *Acta Anaesth Scand* 2001;45(8):994-1001.
5. Vaagenes P, Gundersen Y, Opstad PK. Rapid rewarming after mild hypothermia accentuates the inflammatory response after acute volume controlled haemorrhage in spontaneously breathing rats. *Resuscitation* 2003;58:103-112.
6. Prueckner S, Safar P, Kentner R, Stezoski J, Tisherman SA. Mild hypothermia increases survival from severe pressure-controlled hemorrhage in rats. *J Trauma* 2001;50:253-262.
7. Johansson BW. Nyvåkt intresse för kyla som terapeutiskt hjälpmedel. *Läkartidningen* 2001;13:1498-1499.
8. Gleeson M. Body temperature regulation during exercise. www.medicdirectsport.com
9. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Eng J Med* 2002;346:1978-1988.
10. Nieman DC. Risk of upper respiratory tract infection in athletes: An epidemiologic and immunologic perspective. *J Athletic Training* 1997;32:344-349.
11. Whitman M, Laing SJ, Dorrington M, Walters R, Dunklin S, Bland D, Bilzon JLJ, Walsh NP. The influence of an arduous military training program on immune function and upper respiratory tract infection incidence. *Mil Med* 2006;171:703-709.
12. Nieman DC, Pedersen BK. Exercise and immune function. Recent developments. *Sports Med* 1999;27:73-80.