

Spikraka, breda korridorer som ger ett sterilt intryck har man på Reumatologens mottagning försökt bryta sönder med en trivsamt liten soffhörna där lite omotiverat en vit byrå med piggtittare på pryder ett hörn. Soffgruppen är diskret men utgör ändå en färgklick på den kala mottagningen. På vårdavdelningen står ett litet piano lika mysigt placerat bredvid soffgruppen där.

Lokalerna är ändamålsenliga och lämnar plats för den eldrivna patienttransportören som sparar många mils fotarbete för vaktmästarna. Med en maxhastighet av 10-12 km/tim kan fordonet föra två patienter mellan olika platser genom de långa gångarna som de moderna sjukhusen är utrustade med. En ställning för droppflaska finns och en liten reglad grind, så ingen kan trilla ur. Enda nackdelen är att maskinen kräver skapligt med utrymme för att kunna ta sig fram, för även om den är lätt att manövrera så är den lite stor. Är patienten sängliggandes blir det istället den lilla maskinen som plockas fram. Där står vaktmästaren på en liten smidig platta och slipper slita på ben, fötter och inte minst rygg. Vad det sparar i mänsklig kraft kan lätt räknas ut.

Även om reumatologen organisatoriskt är sin egen enhet så består lokalerna av den ena korridoren av två, med öppna skott emellan. Mottagnings- och vårdavdelningens våningar bebos således dessutom av stroke- respektive av hudenheten.

– Att blanda de olika klinikernas specialiteter är en fördel, eftersom det främjar samarbetet både kliniskt och forskningsmässigt, säger

klinikchef Rolf Dahl. Att man samarbetar med andra specialiteter, även inom forskningen visas tydligt av de pågående projekten. Laborationerna, i delade lokaler med andra discipliner, sköts av doktoranderna, för några speciella laboratorieassistenter det har kliniken inte råd med.

Forskningens huvudinriktning i Uppsala är framför allt riktad mot SLE, Sklerodermi, Psoriasisartrit samt sambandet mellan tarm- och ledinflammation och bedrivs både kliniskt och laboriemässigt. Ett projekt pågår också med att karakterisera och identifiera autoantigen vid Primärt Sjögrens syndrom.

Professor Roger Hällgren har under många år intresserat sig för sambandet mellan en aktiv ledinflammation och en lika aktiv tarm. Problemet att på ett effektivt sätt kunna isolera en bit av tunntarmen och bevara den sterila atmosfär som finns där, har han löst genom att uppfinna en smal femkanalig sond som med hjälp av två ballonger åstadkommer ett stängt rum i tarmen. Där kan man sedan utföra olika undersökningar i det sterila utrymmet som att dels skölja och analysera de celler man får upp och dels provocera tarmen genom att skicka ner något ämne och sedan åter analysera cellerna och se vad som hänt.





Reumatologisk forskning vid Akademiska sjukhuset i Uppsala

Konsekvenser på mag- och tarmkanalen vid systemisk Skleros (SSc)

Text: Klinikchef Rolf Dahl



Rolf Dahl forskar om Sklerodermi

Vid Systemisk Sklerodermi (hård hud) är det inte bara huden som stelnar utan även inre organ. Undersökningar har på senare tid visat att en av faktorerna som främst hämmar den enskilda patientens livskvalitet är problem förknippade med mag/tarmkanalen.

Förutom den givna funktionen att spjälka födoämnen och absorbera näringsämnen, har mag/tarmkanalen en mängd funktioner som utövar ett nära samspel med andra organsystem. Den är kroppens största immunologiska organ, vilket är naturligt med tanke på att den totala ytan av slemhinna som exponeras mot främmande antigen är ca 200 kvm stor. Vidare innehåller mag/tarmkanalen en mängd nervceller som motsvarar dem i ryggmärgen. Den hormonella aktiviteten är också större där än i de traditionella körtlarna.

Tidigare studier

Det är känt att mag/tarmkanalen tidigt påverkas vid SSc, och att t.ex. nedsatt funktion i matstrupen är ett tidigt tecken som ofta utnyttjas när man ställer diagnosen. Större genomgångar har visat att flera delar av mag/tarmkanalen som t.ex. matstupen,

magsäcken och tunntarmen kan påverkas.

Tvärvetenskapligt samarbete

Tillsammans med läkare och forskare från gastroenterologen på medicinkliniken har vi intervjuat 40 patienter med Sklerodermi samt en kontrollgrupp med friska personer. Resultatet visade att de vanligaste symtomen hos patienter med Sklerodermi är sväljningsproblem (80%), halsbränna (75%), buksmärtor (53%), tidig mättnadskänsla vid måltid (45%), diarré (43%) och anal inkontinens (35%). En tredjedel av de intervjuade angav att symtom från mag/tarmkanalen innebar det största lidandet med sjukdomen.

Det är uppenbart att det aktuella forskningsområdet är av utomordentligt stor klinisk betydelse för patientgruppen. Att studera de sjukdomsmekanismer som ligger bakom mag/tarmsymtomen kan göra det lättare att finna behandlingsmetoder som kan lindra plågorna hos de drabbade. På senare år har dessa problem börjat tas på verkligt allvar av läkarvetenskapen.

Studerar matens väg

Med hjälp av avancerade metoder kommer vi i ett fortsatt samarbete med gastroenterologenheten att studera hur, och hur fort födan passerar genom den övre delen av mag/tarmkanalen. Målsättningen med detta är bl.a. att kunna förklara och sätta funktionen, t.ex. magsäckens tömning, i relation till patientens symtom.

Slutmålet med studien är att i framtiden hitta nya behandlingsprinciper.

Det tvärvetenskapliga samarbetet är betydelsefullt och ökar chansen till att vi inom en snar framtid ska finna lösningen på Sklerodermipatienternas mag- och tarmproblem.

SLE- forskning

Text: Doc. Lars Rönnblom

Vi vill försöka förstå orsakerna till varför SLE uppstår, vilka de grundläggande sjukdomsmekanismerna är samt i förlängningen finna nya behandlingsmetoder. Möjligen kan forskningen också bidra till förståelsen av upphovsmekanismerna vid andra sjukdomar där kroppens immunförsvar reagerar mot individens egen vävnad.

Bakgrunden till våra studiet är att vi i slutet av 1980-talet upptäckte att vissa patienter med tumörsjukdom drabbades av SLE när de fick behandling med interferon-alpha. Många fler fick för SLE typiska antikroppar i blodet, utan att drabbas av sjukdomen och detta trots att patienterna inte hade några tecken på reumatisk sjukdom innan behandlingen påbörjades.

Interferon-alpha är ett kroppseget äggviteämne som normalt utsöndras av de vita blodkropparna i samband med virusinfektioner. Det skyddar kroppens celler mot virusangrepp och stimulerar kroppens immunförsvar, men ger dessutom feber och många av de symtom som man ser vid t.ex. influensa.

Redan tidigare har man vetat att SLE-patienter har förhöjda nivåer av interferon-alpha i blodet, men betydelsen av detta har varit oklar. Då det uppenbarligen finns ett samband mellan interferon-alpha och SLE, beslutade vi oss för att klarlägga hur SLE-patienternas interferonsystem ser ut. Med interferonsystemet menar vi de celler som tillverkar interferon, det ämne som aktiverar dessa celler och de olika interferontyper som produceras.

Ständig influensa

Hittills har vi funnit att SLE-patienter har en faktor i blodet som består av antikroppar och s.k. immunstimulerande DNA, som kontinuerligt aktiverar en speciell grupp vita blodkroppar till kraftig produktion av

interferon-alpha. Stimuleringen av dessa vita blodkroppar med SLE-faktor i ett provrör kan vara lika stor som för ett virus!

Man skulle alltså kunna säga, om man ser på saken ur interferon-synpunkt, att vissa SLE-patienter går omkring med kronisk influensa. Intressant att notera är att många av symtomen för SLE-skov är gemensamma med virusinfektion. Dit kan räknas muskelvärk, ledbesvär, feber, aptitlöshet och trötthet.

Solljusaktivering

Vi har också visat vilken celltyp det är som gör interferonet och att dessa celler försvinner från blodbanan ut till den inflammerade vävnaden hos SLE-patienterna. Vidare håller vi på att närmare kartlägga vilka olika antikroppar som är inblandade i interferonaktiveringen och hur immunstimulerande DNA kan bildas.

En intressant observation, som vi gjort helt nyligen, är att sådant DNA kan bildas om celler bestrålas med ultraviolett ljus. Här skulle vi alltså ha en möjlig förklaring till varför vissa SLE-patienter försämras vid solljus. Genom solning kan man tänka sig att immunstimulerande DNA frisätts från t.ex. hudceller och aktiverar interferonsystemet, vilket medför att personen drabbas av, eller försämras i sin SLE-sjukdom.

Hämmare sökes

Nästa mål blir nu att undersöka möjliga sätt att hämma de interferonproducerande cellerna, så att inte interferon-alpha produceras i skadliga mängder. Kan detta åstadkommas är det möjligt att vi i slutändan kan hitta helt nya behandlingsprinciper vid SLE.

Psoriasisartrit

Text: Docent Ulla Lindqvist

Psoriasisartrit är en kronisk inflammatorisk sjukdom som lokaliseras till hud och leder/lednära strukturer. Sambandet mellan psoriasis och artrit är känt och beskrivs redan på 1800-talet.

Förekomsten av psoriasis i Sverige beräknas till 1 på 40 (200 000 personer).

Sjukdomsdebuten vid psoriasisartropati uppvisar ett mycket varierande mönster. I vissa fall föregår ledsjukdom utvecklingen av psoriasis i huden. Ca 50% av patienter med psoriasis utvecklar artropati (Michaëlsson, opubl. data) medan ca 5 - 10 (20)% har kliniskt manifest ledinflammation.

Sjukdomens orsak (patofysiologi) och kliniska bild avviker påtagligt från den bild man ser vid t.ex. RA. Psoriasisartrit klassificeras som seronegativ spondylartrit. Patientmaterialet uppvisar dock stor variabilitet där mellan 25-60% i olika studier beskrivs ha en bild med symmetrisk polyartrit som vid RA.

Utförligt protokoll

Sedan våren 1997 har totalt 128 patienter (medelålder 50.2 +/- 13.6 år) med psoriasisartrit bedömts enligt vårt psoriasisartrit-protokoll. Utöver detta har 54 patienter med psoriasis och ledsmärta, men utan diagnostiserad psoriasisartrit, bedömts enligt samma protokoll. Nu pågår ettårsuppföljning, och 4 av dessa patienter har uppfyllt kriterierna (tecknen) för psoriasisartrit och därför inkluderats i studien. Även resterande patienter följs upp. Utvärderingen av den kliniska bilden pågår och föreligger i ett preliminärt manuskript.

Svårt bedöma patienterna

I vårt material hade 48% av patienterna symmetrisk polyartrit (många leder), 23% periartikulärt (runt leder)

engagemang av småleder, 21% oligoartrit (få leder) och 18% spondartrit/sacroileit (Bechterewliknande sjukdomsbild). Den kliniska bilden överensstämmer väl med tidigare demografiska studier.

Det föreligger svårigheter att utifrån ett enda undersökningstillfälle bedöma och klassificera patienterna. Scarpa med fler föreslår, utifrån en studie av 176 patienter, en klassifikation i två grupper baserad på den kliniska bilden, perifer artrit samt axial (ryggrads) artrit. Många individer visade sig dock ha överlappande klinisk bild.

Biopsi och ultraljud

Vid arbetet utifrån vårt definierade material, med insamlandet av biopsier från leder och lednära strukturer, planerades ultraljudsundersökningar med Doppler att vara instrumentet för att få tillgång till material.

Vid undersökning av 33 patienter fann vi att den synoviala reaktionen (ledhinnans reaktion) i lederna var begränsad. I patienternas leder uppvisades i stället ett ökat flöde med en ökad mängd hydrops men även oregelbundet distribuerade tenosynoviter. Även i senskidan karaktäriserades den inflammatoriska processen av måttlig synovial reaktion, med dominans för ökat flöde i senskidan.

Dessutom visade ultraljudsundersökningen en skillnad mellan kliniska statusfynd och den bild som ultraljudsundersökningen gav.

I 13 fall av 20 gav ultraljudsundersökningen mer information än den kliniska undersökningen, i övriga fall var informationen likvärdig. I en tidigare ultraljudsstudie av patienter med psoriasisartrit finns rapporterat att engagemang av foten är asymtomatiskt och karaktäriseras av tenosynoviter.

Annorlunda inflammation

Patienter med psoriasisartrit utvecklar en i jämförelse med RA avvikande röntgenologisk bild. Inflammationen i lederna skiljer sig kliniskt från den bild man ser vid RA.

Den patofysiologiska bilden är avvikande avseende immunpresenterande celler och immunologiskt svar.

Inflammationen i synovialmembranet uppvisar procentuellt sett fler fibroblaster, en annan typ av ödem och kärlnekros än vid RA.

Bindväv och HYA

Hur bindvävens struktur och funktion påverkas av psoriasisartrit är ofullständigt beskrivet. Våra tidigare studier av serumnivåer av hyaluronan (HYA) vid RA har visat att bestämning av HYA i serum ger värdefull information om omsättningen av bindvävs-komponenter i lederna och kan vara av prognostisk betydelse vid tidig RA.

Vid psoriasisartrit har vi tidigare gjort en begränsad studie av HYA i serum. Där uppvisade patienter med aktiv psoriasis och/eller psoriasisartrit förhöjda nivåer av HYA, vilket senare bekräftats vid ytterligare två studier.

Vi har i tidigare arbeten analyserat serumnivåer av HYA som markör på bindvävsengagemang vid inflammatorisk reumatisk sjukdom.

HYA är en normalt förekommande komponent i alla vävnader med utomordentligt stor betydelse för såväl vävnadens struktur som funktion. Vid aktiv hudsjukdom sker en lokalt ökad omsättning av HYA i huden, med förhållandevis större koncentrationssökning jämfört med vid aktiv ledinflammation vid RA. Orsaken till detta är oklar. En bidragande orsak skulle kunna vara frisättning av HYA från mastcellsgranulae (korn), som innehåller rikligt med HYA.

Mastceller visar på aktivitet

Vid RA har det visats att det finns ett samband mellan mastceller i synovial-

vävnad, aktiv fibros (bindvävsökning) och sjukdomsutveckling.

Nyligen är det också visat att mastceller är huvudleverantörer av basic fibroblast growth factor (tillväxtfaktor) vid kronisk inflammation med fibros, bindvävsökning, och kärlnybildning.

Vi arbetar nu med kartläggning av bindvävens påverkan vid psoriasisartrit. Basen för vårt material är vårt väl beskrivna patientmaterial med psoriasisartrit.

Årlig uppföljning

Vi kommer parallellt med detta arbete att årligen följa upp både patienterna med definierad psoriasisartrit och de som har psoriasis och ledsmärta.

Med ultraljudsundersökning kommer vi även att fortsätta kartläggningen av symtomgivande leder eller lednära strukturer.

Det framtida förloppet kommer också att studeras, liksom effekter av terapi.

Tarmens betydelse

Vårt patientmaterial med psoriasisartrit uppvisade signifikant förhöjda nivåer av immunoglobulin A, både hos män och kvinnor.

Dessa förhöjda nivåer kunde inte sättas i samband med annan inflammatorisk tarmsjukdom, ökat alkoholintag eller specifik medicinering. Utifrån dessa fynd har vi under detta år även påbörjat studier av tarmens betydelse vid psoriasisartrit, med speciell inriktning i första hand på gliadinantikroppar och även detta arbete föreligger nu i ett preliminärt manuskript.

Mucosal immunitet och inflammatorisk reaktivitet

Text: Professor Roger Hällgren

Tanken att tarmens immunsystem är involverad vid reumatisk sjukdom är inte ny.

Professorerna N. Swartz och B. Olhagen gjorde på sin tid banbrytande insatser på området. Vi har haft samma intresse, men bristen på relevant teknik för att studera tarmens immunreaktivitet hos människan har varit hämmande för utvecklingen.

Under en längre tid har vi därför utvecklat system för att studera tarmens immunreaktivitet hos patienter med etablerad inflammatorisk tarmsjukdom. System har också utvecklats för att studera inflammatoriskt svar efter antigenprovokation, främst provokation med gluten vid coeliac, d.v.s. glutenallergi.

Tidigare system påfrestande

De tidigare systemen som byggde på ett perfusionsförfarande, en sköljningsmetod, av definierade tarmsegment har varit mycket värdefulla för att skapa ökad förståelse kring tunn- och tjocktarmens immunreaktivitet. Tyvärr har de vissa svagheter. De är mycket dyrbara, tidskrävande och ibland påfrestande för patienterna, samt kräver en specialist i gastroenterologi.

Enklare system

Målsättningen har därför varit att utveckla ett enklare system för klinisk forskning och att i förlängningen kunna använda systemet i praktisk sjukvård.

MMS = mucosal mapping system är nu utvecklat och patenterat och därmed har fortsatt produktutveckling kunnat ske i samarbete med industrin. Det är användarvänligt, snabbt och testet kan utföras av sjuksköterska. Med stor precision avläser MMS det kvalitativa och kvantitativa inflammatoriska och immunologiska

svaret i tarmslemhinnan, tarmmucosa.

Provokation med antigen

Med den nya tekniken har vi möjlighet att utföra omfattande undersökningar av olika patientgrupper. Den stora potentialen vid studier av reumatisk sjukdom ligger i provokationsförfarandet med olika antigen som kan tänkas vara involverade i sjukdomsprocessen.

Vi har tidigare visat att rektal glutenprovokation framkallar ett kraftigt inflammatoriskt svar hos glutenallergiska patienter, med eller utan glutenfri diet. Svaret är fullt etablerat efter 5 timmar och omfattar aktivering av olika vita blodkroppar, men också produktion av inflammationshormoner d.v.s. cytokiner.

Bechterew, RA och tarmen

I våra tidigare studier av ankyloserande spondylit (AS, i dagligt tal Bechterew) och RA var huvudfrågan om tarmens immunreaktivitet var sänkt eller stegrad vid dessa tillstånd. Våra resultat visade att immunreaktiviteten var stegrad.

Vid RA ses ett annat mönster än vid AS, nämligen stegrade antikropps-nivåer mot vissa födoämnesantigen. En av de viktigare planerade projekten blir därför att provocera tarm med bl.a. sådana födoämnesantigen, för att utröna om det föreligger en patologisk reaktivitet liknande den som ses vid glutenprovokation.

Fynden av stegrad immunreaktivitet i tarmen vid vissa reumatiska sjukdomar ledde fram till idén att dämpa en stegrad mucosal reaktivitet. I öppna studier har vi därför testat en beredning av ett kortison som frisätts i slutet av tunn-tarmen.

Glädjande nog ses mycket lovande resultat vid såväl RA som AS. Kontrollerade studier är nu inledda och resultat vid RA torde föreligga i februari - mars år 2000.

Stor potential

Vår bedömning är att detta projekt har stor potential för att belysa tarmens immunreaktivitet vid främst RA, AS, reaktiva artrit och psoriasisarropati.

Förhoppningsvis har våra studier redan öppnat nya behandlingsvägar vid vissa reumatiska sjukdomar.

