

Svensk lungforskning i fokus

All medicinsk forskning är idag att betrakta som i princip helt globaliserad. Oavsett var en studie är gjord eller var en artikel är skriven kan vem som helst, var som helst hitta den via PubMed på ett ögonblick. En forskargrupp i Sverige kan ha mer gemensamt med en grupp i Australien än med kollegorna på samma klinik. Vi odlar djupgående och smala intressen och landsgränser har inte någon större betydelse för informationsutbytet. Samtidigt har SLMF svensk lungmedicin i fokus, och för den som är kliniskt verksam inom lungmedicin i Sverige har det förstås betydelse vilken forskning som bedrivs i landet.

Under det senaste året har vi inom SLMF därför diskuterat möjligheterna till att göra ett temanummer av Lung- och allergiforum, med en genomgång av det aktuella läget i svensk lungforskning. Vad händer just nu, vilka är de stora projekten och vad gör våra forskande kollegor på andra orter? Vi tror att det

ligger i många av våra medlemmars intresse att få en översiktlig uppdatering från universiteten runtom i landet. Så snart vi började samla in och sammanställa materialet insåg vi dock vilken omfattande forskning som bedrivs inom svensk lungmedicin. Att samla allt i ett nummer av Lung- och allergiforskning låter sig inte göras. Därför börjar vi nu vår serie om svensk lungmedicinsk forskning med Umeå universitet. Därefter kommer Uppsala och Göteborg att följa under 2018.

FREDRIK SUNDBOM

Redaktör

RAGNERBETH HELLEDAY

Ordförande SLMF

LUDGER GROTE

Vetenskaplig sekreterare SLMF

Lungforskningen i Umeå – en upptäcktsresa bland bronkoskop, luftföroreningar, astma och KOL

Lungforskningen vid Umeå universitet/Norrlands universitetssjukhus är ung i jämförelse med motsvarande forskning på andra universitetsorter. Först att bli medicine doktor i lungmedicin i Umeå var Rune Lundgren, som 1982 disputerade på temat fiberoptisk bronkoskopi. Därefter har ett fyrtiotal nya doktorer sett sitt ljus inom olika områden av lungmedicinsk forskning, men främst har fokus legat på bronkologisk forskning (inom astma/KOL liksom effekter av luftföroreningar), epidemiologi samt sömnapné.

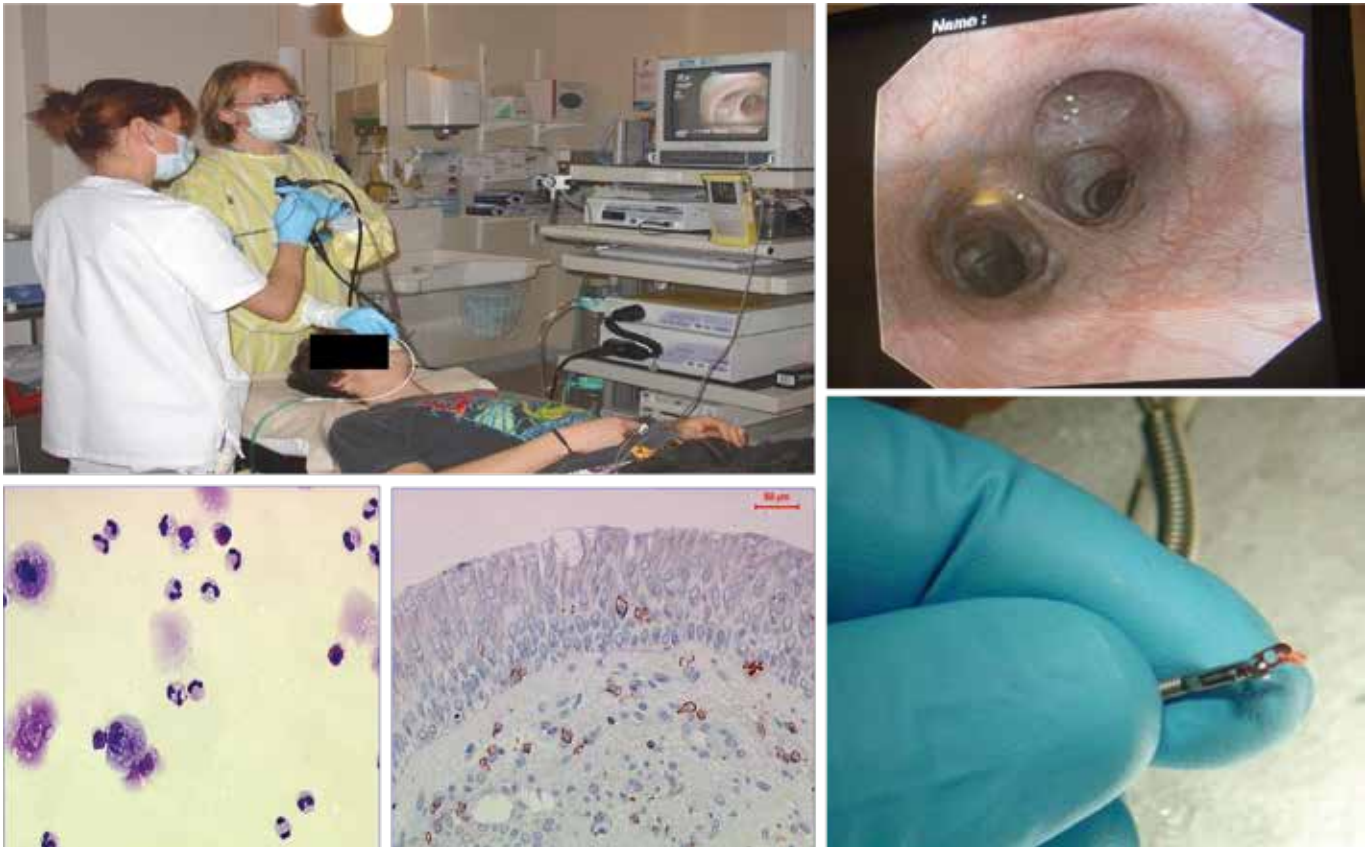
Astma

Under 80- och 90-talen ägnade flera av Umeås lungforskare sitt engagemang åt studier av astma, bl.a. viktiga bakomliggande mekanismer av betydelse för diagnostik (Ädelroth 1986) samt läkemedelseffekter, initialt betydelsen av inhalationssteroider (Ädelroth 1990). Därefter genomfördes också flera studier som kartlade effekterna av långverkande beta-2-agonister bl.a. deras tidskinetik och effekter på luftvägsinflammation (Wallin 1990, 1993 och 1999). Noteras bör att flera av dessa studier bygger just på bronkoskopitekniken, där lungforskningen i Umeå varit bland pionjärerna att använda och utveckla metodiken för fiberbronkoskopi i klinisk forskning.

Aktuell astmaforskning innebär för Umeås del framför allt deltagande i U-BIOPREDS internationella forskarnätverk för att studera olika astmafenotyper med bland annat sofistikerade "omicstekniker". Ett stort antal astmatiker av olika svårighetsgrad har noggrant karakteriserats och kartlagts fenotypiskt genom analyser av biomarkörer i blod, urin, inducerat sputum samt bronkoskopi.

Luftföroreningsforskning

Thomas Sandströms forskning om luftvägseffekter av luftföroreningar som svaveldioxid och kvävedioxid var banbrytande och påhejad av handledarna Nils Stjernberg och Leif Rosenhall, då det var första gången någon genomförde bronkoskopi med bronkoalveolärt lavage (BAL) för att studera akuta effekter i luftvägarna efter exponering för luftföroreningar. Dessa initiala studier har följts av ett stort antal, och teknikerna att studera oxidativ stress och inflammation i luftvägarna har hela tiden förfinats genom samverkan med flera olika forskargrupper. Som en mycket lyckad utveckling av samarbetet med Professor Stephen Holgates grupp i Southampton, UK, inom astmaforskningen, kunde den unika glykolmetakrylattekniken (GMA) för färgning av bronkslemhinnebiopsier inkorporeras i den lungmedicinska forskningen i Umeå. Tekniken innebär att millimeterstora slemhinnebiopsier från luftvägarna inbäddas i ett plastmaterial (GMA), vilket möjliggör ytterst tunna snitt (2 µm) genom biopsin för immunhistokemiska färgningar av celler, adhesionsmolekyler, cytokiner, olika kinaser etc. Listan av möjliga antikroppar att använda för denna teknik har blivit allt längre genom åren, men studier med GMA-tekniken hade inte varit möjliga om inte forskningsingenjör Jamshid Pourazar helhjärtat engagerat sig i immunhistokemisk forskning samt inhämtat och utvecklat tekniken i Umeå. Förutom i Pourazars egen forskning har immunhistokemiska tekniker legat till grund för många av våra luftföroreningsstudier, och en av lungans i Umeå viktigaste och allra mest citerade studier (>500 gånger) bygger på immunhistokemisk analys av bronkslemhinnebiopsier efter akut exponering för dieselavgaser (Salvi 1999). Här visades att exponering



Bronkoskopi är en av "lungans i Umeå" viktigaste forskningsmetoder. Ovan till vänster ses Annelie Behndig undersöka en frivillig forskningsperson i en av många bronkoskopistudier. Till höger ovan ses via bronkoskopet en "crista" varifrån slemhinnebiopsier tas (nedan höger). Till vänster nedan ett cytopspinpreparat med inflammatoriska celler från bronkoalveolärt lavage (BAL) och i mitten nedan en slemhinnebiopsi från luftvägarna som inbäddats i GMA, snittats och färgats immunhistokemiskt. De färgade cellerna är lymfocyter, som typiskt identifieras med röd "ring staining" vid färgning med aminoethyl carbazole, AEC.

för dieslavgaser ger upphov till en kraftig neutrofildominerad inflammation i luftvägsslemhinnan hos friska individer.

Ett annat samarbete som varit ytterst viktigt för utvecklingen av luftföroreningsforskningen är samverkan med kardiologer i Edinburgh. Epidemiologiska data visade att luftföroreningar inte bara påverkade lungorna negativt utan även hjärt-kärlsystemet. Vår grupp i Umeå var därför angelägen om att även kunna genomföra experimentella exponeringsstudier med kardiovaskulära endpoints för att undersöka de bakomliggande mekanismerna till hjärt-kärlsjuklighet relaterad till luftföroreningar. Här initierades ett intensivt forskningssamarbete med Professor David Newby och hans grupp av kardiologkollegor i Edinburgh. Flera doktorander från Umeå vistades i Skottland för att lära sig den unika underarmspletysmografitekniken, varmed endotelfunktion kan undersökas med golden standardmetodik, och fyra skotska doktorander genomförde också större delen av sina avhandlingsarbeten i Umeå. En rad studier av akut kardiovaskulär påverkan av dieslavgaser genomfördes således under mitten-slutet av tvåtusentalets första decennium, och vi kunde i upprepade undersökningar visa hur dieslavgaser negativt påverkar hjärta och kärl genom bl a försämrad blodkärlfunktion och endogen fibrinolys liksom tecken till ökad blodproppsbildning (Mills 2005, Törnqvist 2007). Vi rapporterade även att ett partikelfilter på avgasröret från dieselmotorn i stort sett tog bort de negativa kärleffekterna och drog därmed slutsatsen att det är de ytterst små partiklarna i dieslavgaserna som framför allt ger

de hälsofarliga effekterna (Lucking 2011). I en mycket uppmärksam studie publicerad i New England Journal of Medicine beskrev vi även tillkomst av ischemiska EKG-förändringar under dieselexponering under lätt arbete hos individer med PCI-behandlad kranskärlssjukdom (Mills 2007).

På senare år har luftföroreningsforskningen även innefattat mer "moderna" men även historiska luftföroreningar såsom biodieslavgaser och vedrök. Vi har genomfört de första exponeringsstudierna för biodieslavgaser och studerat såväl hjärtkärlpåverkan som luftvägsinflammation. Preliminära data visar att avgaser från ren biodiesel (i detta fall rapsmetylester, RME, som är vanligast i Sverige) ger likartad både akut vaskulär påverkan och luftvägsinflammation som avgaser från sedvanlig fossil diesel. Nya studier med andra biodieselbränslen är på gång; i första hand kommer *in vitro*-studier av kemiska karakteristika och toxicologi av olika biodieselpartiklar att genomföras.

Ved är ett biobränsle som används sedan länge för uppvärmning och matlagning. Det är nu välkänt att lång tids exponering för vedrök ger upphov till KOL hos ff.a. kvinnor i utvecklingsländer. Till skillnad från dieslavgaser ger vedrök inte upphov till någon neutrofil luftvägsinflammation, utan de effekter som visats talar snarast för att vedrök, som bildas vid ofullständig förbränning i en vanlig kamin, har en cytotoxisk effekt i luftvägarna (Muala 2015). Dessa studier följs nu av ytterligare experimentella exponeringsstudier samt *in vitro*-undersökningar av vedrökspartiklar. För att genomföra dessa sofistikerade exponeringsstu-



Vänster - Exponeringskammaren vid svensk Maskinprovning, Umeå, som använts vid en lång rad exponeringsstudier för dieselavgaser, vilka genererats med hjälp av en Volvo-motor (höger). Avgaserna späds med filtrerad luft till önskad partikelkoncentration och leds in i exponeringskammaren via ett rörsystem. Under exponeringarna övervakas avgashalterna noggrant med olika mätinstrument.

dier finns ett nära forsknings-samarbete med docent Christoffer Boman, som är förbränningsforskare vid Umeå universitet, samt forskare vid FOI, Umeå.

Aktuell forskning innefattar ytterligare studier av de mekanismer som ligger bakom luftföroreningars negativa hälsoeffekter. Här har tekniker som bl.a. mikroneurografi introducerats och en första studie har genomförts, varifrån data nu bearbetas. Med mikroneurografi kan efferent aktivitet i icke-myeliniserade C-fibrer registreras som ett mått på sympatisk nervaktivitet i muskler, då det finns misstanke om att luftföroreningar kan mediera sina negativa kardiovaskulära effekter via det autonoma nervsystemet. Mikroneurografitekniken har inhämtats till Umeå av Jenny Bosson och Greg Rankin och genomförs i samverkan med australiensiska forskare.

Antioxidanter och oxidativ stress – vid exponering för luftföroreningar och KOL

Forskning om antioxidanter och oxidativ stress samt deras betydelse vid exponering för luftföroreningar inleddes i mitten på 90-talet tack vare ett intensivt samarbete med Professor Frank Kelly och Dr Ian Mudway, numera vid King's College London. Redan 1995 publicerades den första gemensamma artikeln där vi beskrev kinetiken för påverkan på viktiga antioxidanter i luftvägarna efter exponering för kvävedioxid (Kelly 1995); en artikel som sedan skulle följas av åtskilliga inom detta forskningsområde. Vi visade bland annat att nivåerna av antioxidanter i luftvägarna skilde sig mellan friska och astmatiker (Kelly 1999), men att denna skillnad inte kunde förklara hur olika individer påverkades av exponering för den viktiga luftföroreningen ozon (O₃) (Mudway 2001). Inte heller kunde vår hypotes att tillskott av antioxidanter skulle kunna skydda mot de skadliga effekterna i luftvägarna av exponering för ozon bekräftas (Mudway 2006).

Under senare år har vårt intresse för betydelsen av oxidativ stress och antioxidanter vid kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) ökat, och vi har genomfört en rad studier, i vilka vi även studerar luftvägsinflammation, proteas-antiproteasbalans och accelererat åldrande vid KOL. Dessa studier har även genom-

förts i samarbete med docent Anne Lindberg vid OLIN-studierna i Norrbotten och professor Anders Bucht vid FOI, Umeå och beskrivs mer nedan.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

En naturlig fortsättning av "Lungans" i Umeå bronkologiska forskning var att implementera metodkunskapen från luftföroreningsforskningen även i den kliniska vardagen, i första hand inom studier av KOL. Studier av t.ex. lymfocyter med flödescytometri och immunhistokemi har gett ny kunskap om vilka lymfocytsubtyper som påverkas vid rökning respektive vid KOL (Roos-Engstrand 2009 och 2011), och denna forskningslinje fortsätter.

En ny forskningslinje har även utvecklats tillsammans med OLINs (Obstruktiv Lungsjukdom i Norrbotten) populationsbaserade KOL-studie. Här har förutom rent epidemiologiska studier av sambandet hjärtsjukdom-EKG-förändringar-KOL (Nilsson 2015) samt biomarkörer såsom systemiska matrixmetalloproteaseras (Linder 2015) betydelse för prognos vid KOL, patienter och kontroller till en unik studie med bronkoskopi av KOL-patienter med stabil respektive snabb försämring i lungfunktion genomförts. Här visade det sig att trots ett stort populationsbaserat studieunderlag på initialt nära 2000 individer, var det svårt att rekrytera 15 individer till respektive studiegrupp. Emellertid är bronkoskopistudien slutförd, och resultaten bearbetas av tre doktorander som knutits till KOL-forskningen. Målsättningen med denna så kallade "KOLIN-studie" är att studera luftvägsinflammation med fokus på lymfocytsubtyper, proteas-antiproteasbalans och andra biomarkörer liksom markörer för ökat åldrande i luftvägarna i relation till lungfunktionsförsämring och tobaksrökning.

Aktuella KOL-projekt innefattar även medverkan i SCAPIS (Swedish CardioPulmonary bioImage Study), där förekomsten av hjärt-kärl- och lungsjukdom studeras hos 30 000 svenskar mellan 50–64 år, varav 2500 i Umeå. Här har Umeå en unik möjlighet att bidra med intressanta projekt, då den unika biobanken i Umeå innehåller blodprover från ett stort antal av individerna

"Vi var mycket tidiga med att starta ett sömnlaboratorium med polysomnografi för utredning och forskning om sömnapné."

som undersöks i SCAPIS-projektet, dvs de patologiska fynd som identifieras i SCAPIS kan matchas med förändringar i "biomarkörer" insamlade i vissa fall upptill 10–20 år tidigare.

Vidare medverkar Umeå i det s.k. BRONCHO-SCAPIS-projektet, i vilket samtliga aldrig-rökande individer med kronisk luftvägsobstruktion i SCAPIS identifieras och kallas till vidare undersökningar. Målsättningen är att med sofistikerade metoder inklusive bronkoskopi studera orsaker till och mekanismer bakom varför aldrig-rökare utvecklar en KOL-likande lungfunktionsnedsättning.

Sömnapné

Vid dåvarande Lung- och Allergikliniken inleddes utredning och forskning om sömnapné redan under 1990 talet. Forskningen under ledning av Docent Karl Franklin har alltsedan dess varit internationellt uppmärksammat pga. flera banbrytande studier med stöd från bl.a. Hjärt-Lungfonden och Vetenskapsrådet om sömnapné vid hjärt-kärlsjukdom och utvecklandet av sömntandställning som behandling vid sömnapné.

Vi var mycket tidiga med att starta ett sömnlaboratorium med polysomnografi för utredning och forskning om sömnapné. Carin Sahlin, BMA och Med Dr, är certifierad EEG-tolkare av polysomnografi vid Stanford i USA. Hon är i dag Sveriges mest erfarne inom området och tolkar även polysomnografiundersökningar från Uppsala och Stockholm.

Umeå universitets lungforskningsgrupp 2017

Anders Blomberg, professor, överläkare
Thomas Sandström, professor, överläkare
Karl Franklin, docent, universitetslektor, överläkare
Nikolai Stenfors, docent, universitetslektor, överläkare (Ansvarig för lungforskningen i Östersund)
Anne Lindberg, docent, universitetslektor, överläkare (Ansvarig för lungforskningen i Sunderbyn)
Anders Bucht, adjungerad professor
Annelie Behndig, docent, biträdande universitetslektor, överläkare
Jenny Bosson, med dr, ST-läkare
Jamshid Pourazar, med dr, 1:e forskningsingenjör
Maria Sehlstedt, med dr, 1:e forskningsingenjör
Greg Rankin, PhD, 1:e forskningsingenjör
Carin Sahlin, med dr, BMA
Annika Johansson, forskningssköterska
Frida Holmström, forskningssköterska

Därtill doktorander placerade i både Umeå, Östersund och Sunderbyn samt samarbetspartners nationellt och internationellt enligt ovan.

Tillsammans med Hjärtcentrum vid NUS har vi visat att obstruktiv sömnapné kan utlösa nattlig kärlkramp (Franklin 1995), att sömnapné förekommer hos ca hälften av patienter med kranskärlsjukdom och att dessa har en trefaldigt oberoende risk att utveckla stroke (Valham 2008). Strokedrabbade patienter med obstruktiv sömnapné har en halverad överlevnad jämfört med dem som har central sömnapné eller ingen sömnapné (Sahlin 2008).

I samverkan med Marie Marklund har vi utvecklat sömntandställningen och har visat god evidens för effekt i studier tillsammans med en grupp i Belgien (Marklund 2015, Vanderveken 2008). En egen forskningslinje kring sömnapné under graviditet har utvecklats efter våra fynd att snarkning under graviditet är relaterad till havandeskapsförgiftning (Franklin 1999).

Idag bedrivs forskning om sömnapné vid kirurgi av kolorektalcancer tillsammans med Malin Jonsson-Fagerlund, KI, Stockholm och med ST-läkare Martin Claesson, Kirurgcentrum, NUS som doktorand. Vi undersöker också effekter av CPAP och sömntandställning samt deltar i SCAPIS med sömnapnéutredningar i samarbete med Uppsala och Göteborg.

E-cigarett – ofarligt, hjälpmedel för rökstopp, eller??

Användandet av e-cigarett har kraftigt ökat i världen och även i Sverige. Tidvis har debattens vågor om e-cigarett gått höga mellan dem som lyft fram deras fördelar och forskare som fokuserat på att studera de negativa hälsoeffekterna av "vejpning". Jenny Bosson har tillsammans med en annan tidigare Umeå-doktorand Magnus Lundbäck, nu hjärtforskare i Danderyd, designat en rad studier där effekterna av både snus och e-cigarett undersöks. Bland annat har man visat att "rökning" av e-cigarett leder till ökning av endoteliala progenitorceller i blodet hos friska individer. Dessa effekter tyder på blodkärlpåverkan, som är lika stark som efter rökning av traditionella cigarett (Antoniewicz 2016).



ANDERS BLOMBERG



THOMAS SANDSTRÖM



KARL FRANKLIN

Referenser:

- Airway responsiveness to leukotrienes C₄ and D₄ and to methacholine in patients with asthma and normal controls. Adelroth E, Morris MM, Hargreave FE, O'Byrne PM. *N Engl J Med*. 1986 Aug 21;315(8):480-4.
- Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronchoalveolar lavage. The effects of antiasthmatic treatment with budesonide or terbutaline. Adelroth E, Rosenhall L, Johansson SA, Linden M, Venge P. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Jul;142(1):91-9.
- Formoterol, a new long acting beta 2 agonist for inhalation twice daily, compared with salbutamol in the treatment of asthma. Wallin A, Melander B, Rosenhall L, Sandström T, Wählander L. *Thorax*. 1990 Apr;45(4):259-61.
- Time course and duration of bronchodilatation with formoterol dry powder in patients with stable asthma. Wallin A, Sandström T, Rosenhall L, Melander B. *Thorax*. 1993 Jun;48(6):611-4.
- The effects of regular inhaled formoterol, budesonide, and placebo on mucosal inflammation and clinical indices in mild asthma. Wallin A, Sandström T, Söderberg M, Howarth P, Lundbäck B, Della-Cioppa G, Wilson S, Judd M, Djukanović R, Holgate S, Lindberg A, Larssen L, Melander B. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jan;159(1):79-86.
- Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. Salvi S, Blomberg A, Rudell B, Kelly F, Sandström T, Holgate ST, Frew A. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):702-9.
- Diesel exhaust inhalation causes vascular dysfunction and impaired endogenous fibrinolysis. Mills NL, Törnqvist H, Robinson SD, Gonzalez M, Darnley K, MacNee W, Boon NA, Donaldson K, Blomberg A, Sandstrom T, Newby DE. *Circulation* 2005;112(25):3930-6.
- Persistent endothelial dysfunction in humans after diesel exhaust inhalation. Törnqvist H, Mills NL, Gonzalez M, Miller MR, Robinson SD, Megson IL, Macnee W, Donaldson K, Söderberg S, Newby DE, Sandström T, Blomberg A. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(4):395-400.
- Ischemic and thrombotic effects of dilute diesel-exhaust inhalation in men with coronary heart disease. Mills NL, Törnqvist H, Gonzalez MC, Vink E, Robinson SD, Söderberg S, Boon NA, Donaldson K, Sandström T, Blomberg A, Newby DE. *N Engl J Med*. 2007;357(11):1075-82
- Particle traps prevent adverse vascular and prothrombotic effects of diesel engine exhaust inhalation in men. Lucking AJ, Lundbäck M, Barath SL, Mills NL, Sidhu MK, Langrish JP, Boon NA, Pourazar J, Badimon JJ, Gerlofs-Nijland ME, Cassee FR, Boman C, Donaldson K, Sandstrom T, Newby DE, Blomberg A. *Circulation* 2011;123(16):1721-8.
- Acute exposure to wood smoke from incomplete combustion - indications of cytotoxicity. Muala A, Rankin G, Sehlstedt M, Unosson J, Bosson JA, Behndig A, Pourazar J, Nyström R, Pettersson E, Bergvall C, Westerholm R, Jalava PI, Happonen MS, Uski O, Hirvonen MR, Kelly FJ, Mudway IS, Blomberg A, Boman C, Sandström T. *Part Fibre Toxicol* 2015;12(1):33.
- Antioxidant kinetics in lung lavage fluid following exposure of humans to nitrogen dioxide. Kelly FJ, Blomberg A, Frew A, Holgate ST, Sandstrom T. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(6 Pt 1):1700-5.
- Altered lung antioxidant status in patients with mild asthma. Kelly FJ, Mudway I, Blomberg A, Frew A, Sandström T. *Lancet* 1999;354(9177):482-3.
- Differences in basal airway antioxidant concentrations are not predictive of individual responsiveness to ozone: a comparison of healthy and mild asthmatic subjects. Mudway IS, Stenfors N, Blomberg A, Helleday R, Dunster C, Marklund SL, Frew AJ, Sandström T, Kelly FJ. *Free Radic Biol Med*. 2001;31(8):962-74.
- Vitamin supplementation does not protect against symptoms in ozone-responsive subjects. Mudway IS, Behndig AF, Helleday R, Pourazar J, Frew AJ, Kelly FJ, Blomberg A. *Free Radic Biol Med*. 2006;40(10):1702-12.
- Influence of smoking cessation on airway T lymphocyte subsets in COPD. Roos-Engstrand E, Ekstrand-Hammarström B, Pourazar J, Behndig AF, Bucht A, Blomberg A. *COPD* 2009;6(2):112-20.
- Expansion of CD4+CD25+ helper T cells without regulatory function in smoking and COPD. Roos-Engstrand E, Pourazar J, Behndig AF, Bucht A, Blomberg A. *Respir Res*. 2011;12:74.
- Serum metalloproteinase-9 is related to COPD severity and symptoms - cross-sectional data from a population based cohort-study. Linder R, Rönmark E, Pourazar J, Behndig A, Blomberg A, Lindberg A. *Respir Res*. 2015;16:28.
- Ischemic heart disease among subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease - ECG-findings in a population-based cohort study. Nilsson U, Johansson B, Eriksson B, Blomberg A, Lundbäck B, Lindberg A. *BMC Pulm Med* 2015;15:156.
- Sleep apnoea and nocturnal angina. Franklin KA, Nilsson J, Sahlin C, Näslund U. *Lancet* 1995; 345: 1085-87.
- Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea - a 10 year follow-up. Valham F, Mooe T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. *Circulation* 2008; 118:955-60.
- Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in stroke patients - a 10-year follow-up. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, Franklin KA. *Arch Intern Med* 2008; 168: 297-301.
- Oral Appliance Therapy in Patients With Daytime Sleepiness and Snoring or Mild to Moderate Sleep Apnea: A Randomized Clinical Trial. Marklund M, Carlberg B, Forsgren L, Olsson T, Stenlund H, Franklin KA. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1278-85.
- Comparison of a Custom-Made and a Thermoplastic Oral Appliance for the Treatment of Mild Sleep Apnea. Vanderveken OM, Devolder A, Marklund M, Boudewyns AN, Braem MJ, Okkerse W, Verbraecken JA, Franklin KA, De Backer WA, Van de Heyning PH. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:168-79.
- Snoring, pregnancy-induced hypertension and growth retardation of the fetus. Franklin KA, Holmgren PÅ, Jönsson F, Poromaa N, Stenlund H, Svanborg E. *Chest* 2000; 117: 137-41.
- Electronic cigarettes increase endothelial progenitor cells in the blood of healthy volunteers. Antoniewicz L, Bosson JA, Kuhl J, Abdel-Halim SM, Kiessling A, Mobarrez F, Lundbäck M. *Atherosclerosis*. 2016 Dec;255:179-185.



OLIN-studierna

"Det finns nu tjugo publikationer från OLINs KOL-studie, och studien har hittills bidragit med två avhandlingar."

Det epidemiologiska forskningsprogrammet OLIN-studierna (Obstruktiv Lungsjukdom i Norrbotten) startade 1985 med målsättning att studera förekomst av och påverkbara riskfaktorer för astma, allergi och kronisk bronkit. Över 60 000 norrbottningar har medverkat/medverkar i någon av OLIN-studiernas numera fyra etablerade forskningslinjer: 1. Astma och allergi bland vuxna, 2. Astma och allergi bland barn och ungdomar, 3. Kroniskt Obstruktiv Lungsjukdom, KOL samt 4. Hälsoekonomi. Hittills bidrar OLIN-studierna med >200 publicerade original- och review-artiklar, ett antal mastersuppsatser, nitton avhandlingar samt ett flertal delarbeten som ingår i avhandlingar i samverkansprojekt. Den senaste, tillika nittonde avhandlingen, försvarades september 2017 av Ulf Nilsson vid Umeå Universitet; Kardiologiska aspekter på kroniskt obstruktiv lungsjukdom. Det finns för närvarande sju registrerade doktorander vars doktorandarbeten baseras helt på OLIN-data. OLIN-studierna medverkar i ett flertal såväl nationella som internationella samarbetsprojekt. Bland internationella samarbetsprojekt beskrivs nedan FinEsS-programmet som startade redan 1996, och så sent som i år har OLIN-gruppen tagit initiativ till ett nytt samarbetsprojekt mellan epidemiologiska projekt i Norge, Finland och Sverige, The Nordic EpiLung study.

Inom OLIN-studierna används klassiska epidemiologiska metoder för studier av prevalens, trender i prevalens, incidens samt remission och inkluderar analyser av risk- och friskfaktorer. De populationsbaserade undersökningarna har genomgående haft mycket högt deltagande, 69% - 97%, vilket ger resultat med hög generaliserbarhet. Kliniska undersökningar i stratifierade och slumpurval inkluderar

bland annat spirometri, reversibilitetstest, pricktest, metakolintest, Phadiatop, totalt och specifikt IgE, allergenkomponenter, inflammationsmarkörer, födoämnesprovokationer mm. Från OLIN-studiernas omfattande forskningsprogram begränsas den aktuella presentationen till enbart en ytterst kortfattad beskrivning av FinEsS-programmet som ingår i forskningslinjen för astma och allergi bland vuxna samt forskningslinjen för KOL och OLINs KOL-studie.

FinEsS-studierna initierades 1996 och inkluderar epidemiologiska studier med enhetlig metodologi i Finland, Estland och Sverige. Postala enkätundersökningarna till slumpurval i befolkningen har följts av kliniska undersökningar. Undersökningarna från 1996 har upprepats 2006 i samtliga länder och nu senast 2016 medverkade centra i Finland och Sverige vid en förnyad postal enkät, varefter kliniska undersökningar planeras. Det finns ett stort antal publikationer, dels från enskilda centra, men också gemensamma publikationer från flera centra. OLIN-studiernas enkätundersökningar inom ramen för FinEsS-programmet inkluderade 8000 individer 1996, 8000 individer 2006 och 12000 individer 2016. Vid nyrekrytering av kohorter 2006 och 2016 har också tidigare kohort(er) inbjudits till undersökning, vilket genererar data på såväl prevalens, trender i prevalens, incidens och remission. OLIN-gruppen har inom ramen för forskningslinjen för astma och allergi bland vuxna genom dessa undersökningar nyligen kunnat visa att prevalensen av allergisk astma bland vuxna har ökat från 1996 till 2006 och ytterligare till 2016 medan prevalensen icke-allergisk astma ligger kvar på en tämligen oförändrad nivå (1). OLIN-studierna är bland de ytterst få i världen som har studerat trender i prevalens och naturalförloppet

vad gäller allergisk sensibilisering i stora befolkningsbaserade urval. Studierna har visat att andelen skolbarn som är sensibiliserade mot luftburna allergen har ökat signifikant sedan mitten av 1990-talet (2). Alla tvärsnittstudier presenterar ett åldersberoende prevalensmönster av allergisk sensibilisering; prevalensen ökar från barndomen till ung vuxenålder för att uppnå en plåtå och sedan minska med ökad ålder bland de äldre. OLIN studierna har visat att detta förklaras av hög incidens och låg remission bland barn och ungdomar (3). Bland de äldre sker det motsatta, låg incidens och hög remission (4).

Till följd av den betydande underdiagnostiken är epidemiologiska studier nödvändiga för att studera förloppet och värdera sjukdomsburden vid KOL. En av de mest citerade OLIN-publikationerna visade att det var en betydligt högre andel än förväntat, nära 50%, av äldre rökare som uppfyllde de spirometriska kriterierna för KOL (5). OLIN-gruppen var också bland de första i världen att presentera incidensdata på KOL (6, 7). Det saknas dock befolkningsbaserade studier av sjukdomsförloppet vid KOL, vilket var bakgrunden till studiedesign för OLINs longitudinella KOL-studie. Samtliga individer med obstruktiv lungfunktions-nedsättning (n=993) identifierades tillsammans med lika många ålders- och könsmatchade kontroller utan luftvägsobstruktion vid undersökningar av fyra populationsbaserade kohorter under åren 2002–04. Studiepopulationen (n=1986) har inbjudits till årlig undersökning från 2005 fram till 2015 med ett basprogram som inkluderar spirometri med reversibilitetstest, strukturerad intervju, livskvalitetsmätning med generiska och sjukdomsspecifika instrument samt saturationsmätning. Olika delstudier har adderats; genetik (2005), fatigue (2007), fysisk aktivitet (2008) och

handgreppsstyrka (2009/10). 2014 upprepades delstudierna fatigue, handgreppsstyrka och fysisk aktivitet. Delstudie kardiovaskulär komorbiditet inkluderande EKG och hjärtskademarkörer upprepades 2005, 2010 och 2015, och år 2010 gjordes även non-invasiv mätning av kärlstivhet. Det finns nu tjugo publikationer från OLINs KOL-studie, och studien har hittills bidragit med två avhandlingar. Den första hade fokus på fatigue och hälsorelaterad livskvalitet (Stridsman 2013) och den andra på kardiovaskulär komorbiditet (Nilsson 2017). Det finns för närvarande tre doktorandprojekt som baseras på KOL-studien; 1) sjukdomsmekanismer, 2) fenotyper, mortalitet och dödsorsaker, samt 3) muskeldysfunktion och postural



EVA RÖNMARK

kontroll. Hittills har tvärsnittsdata från olika undersökningsår analyserats, och resultaten har även värderats i förhållande till prognos. Studien har med tiden genererat en unik longitudinell kumulativ epidemiologisk databas och inkluderar nu multipla mätfällan under mer än tio års observationstid. Den sammansatta databasen kan utgöra grund för analys av multipla mätfällan, exempelvis lungfunktion, över tid. Mortalitetsdata har följts årligen, och vi förväntar också att kunna relatera prognostiska faktorer till dödsorsaker. Utöver negativa prognostiska faktorer kommer långtidsuppföljning också att ge oss möjlighet att identifiera faktorer som har betydelse för långtidsöverlevnad.



ANNE LINDBERG

Referenser:

1. Backman H, Räisänen P, Hedman L, Stridsman C, Andersson M, Lindberg A, Lundbäck B, Rönmark E. Increased prevalence of allergic asthma from 1996 to 2006 and further to 2016—results from three population surveys. *Clin Exp Allergy*. 2017 Nov;47(11):1426-1435.
2. Bunne J, Moberg H, Hedman L, Andersson M, Bjerg A, Lundbäck B, Rönmark E. Increase of allergic sensitization in schoolchildren: two cohorts compared 10 years apart. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:457-463.e1
3. Rönmark E, Warm K, Bjerg A, Backman H, Hedman L, Lundbäck B. High incidence and persistence of airborne allergen sensitization up to age 19 years. *Allergy* 2017;72:723-730.
4. Warm K, Backman H, Lindberg A, Lundbäck B, Rönmark E. Low incidence and high remission of allergic sensitization among adults. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:136-42.
5. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Rönmark E, Jonsson A C, Jönsson E, Larsson L G, Andersson S, Sandström T, Larsson K. Not 15 but 50 % of smokers develop COPD?—Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respiratory Medicine* 2003;97(2):115-22.
6. Lindberg A, Jonsson AC, Rönmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundbäck B. Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort. *Chest*. 2005 May; 127(5):1544-52.
7. Lindberg A, Eriksson B, Larsson LG, Rönmark E, Sandström T, Lundbäck B. 7-year Cumulative Incidence of COPD in a general population sample. *Chest*. 2006; 129: 879-885.

Lungmedicinsk forskning i Östersund

KOL-forskning

Under 2000-talet var den lungmedicinska forskningen inriktad på KOL; KOL-stadium 4, hospitaliseringar och samsjukligheten med akut koronart syndrom [1, 2, 3, 4, 5].

Cold Air, Physical Activity, and the Airways Research Program (CORP)

Sedan 2010 har forskningen fokuserats kring kyla, fysisk aktivitet och luftvägarna.

Bakgrund

Cirka 4 miljoner bor i Arktis. Exponering för kyla är associerat med ökad sjuklighet och dödlighet i befolkningen, fr.a. bland de med hjärt- och lungsjukdom. Exponering för kyla är associerat med en ökad frekvens av luftvägsinfektioner. Var tredje individ med hösnuva och astma undviker utomhusaktiviteter vid kyla. Vanliga köldrelaterade symtom är andnöd, pip i luftrören, hosta, slem i luftvägarna och bröstsmärta. Förekomsten av astma i Sverige är 9–11%. Vinterkonditionsidrottare, såsom längdskidåkare, inandas vid upprepade tillfällen för stora mängder kall luft och har en ökad förekomst av luftvägsbesvär och astma. Nyligen rapporterade vi att 35% av svenska elitskidåkare hade läkardiagnosticerad astma [6]. Ansträngningsutlöst kramp kring struphuvudet (EILO) är en sjukdom av oklar orsak. Symtomen är andnöd och panikkänsla och kan feltolkas som astma. EILO diagnosticeras mha laryngoskopi under ansträngning (CLE-test). Förekomsten av EILO bland svenska ungdomar är 5.7%. Förekomsten av EILO bland elitidrottare är högre, men studierna har varit retrospektiva och i selekterade grupper.

Befolkningstudier visar att intensiv fysisk aktivitet är en oberoende riskfaktor för astma. Orsaken till den höga förekomsten av astma bland elitkonditionsidrottare tros vara långvarig och upprepade inandning av kall torr luft. Detta torkar ut luftrören och på sikt åstadkommer epiteliskador, luftvägsinflammation, över-



Figure 1: EILO-teamet Östersunds sjukhus.

känsliga luftrör och astma. Elitskidåkare uppvisar skador och inflammation i luftvägarna. Helkroppsexponering för -10 till -20 °C i köldkammare ger upphov till en sammandragning av luftvägarna hos friska och lungsjuka individer.

Forskningsprogrammet övergripande syften

1. Studera sambandet mellan kyla, fysisk aktivitet och luftvägshälsa.
2. Identifiera vilka nivåer av fysisk aktivitet och temperatur som åstadkommer skador på människans luftvägar.
3. Reducera luftvägsohälsan av fysisk aktivitet i kyla.

Metoder

1. Epidemiologiska enkätstudier om luftrörssymtom och astma bland elitkonditionsidrottare, tävlingsmotionärer och unga skidåkare.
2. Screening av EILO och astma bland konditionsidrottare (Figur 1)

3. Experimentell exponeringsforskning mha köldkammare (Projekt Hyperborean, figur 2). Effekten av kyla och fysisk aktivitet undersöks mha kvalitativa intervjuer, symtomenkäter, spirometri och biokemiska markörer.

Relevans

Vi ser tre stora grupper som kan ha nytta av våra forskningsresultat. *Idrottsrörelsen* får en aktuell inblick i sjukdomsläget inom sin idrott. Detta kan fungera som underlag för preventiva åtgärder. Luftvägsbesvär i samband med fysisk aktivitet är vanligt förekommande symtom inom sjukvården. *Hälso- och sjukvården* får mer kunskap och förståelse för patienter med och utan känd lungsjukdom som söker hjälp för köld- eller ansträngningsrelaterade luftvägsbesvär. En större kunskap leder rimligen till bättre diagnostik och omhändertagande. *Yrkes- och miljömedicin* samt relaterade myndigheter kan ha nytta av att veta vilken nivå av fysisk ak-



Figure 2: Köldkammaren.

tivitet i vilken temperatur som kan skada luftrören. Vi hoppas på basen av ny kunskap kunna vägleda befolkningen med och utan känd lungsjukdom kring fysisk aktivitet och kyla.

Vi är angelägna om att regelbundet kommunicera våra forskningsresultat till befolkningen. Forskargruppen har regelbundet föreläst om "Idrott och astma" för allmänheten och idrottsmiljön. I december 2017 genomför vi ett vetenskapligt utbildningsseminarium om "Idrott och astma" i Östersund.

Projektet sammanför forskning och sjukvård inom hela norra sjukvårdsregionen. Forskningsprogrammet innefattar idag 11 seniora forskare, två doktorander och en statistiker från Umeå Universitet/Norrlands Universitetssjukhus, Region Jämtland Härjedalen/Östersunds sjukhus, Mittuniversitet Östersund/Nationellt Vintersportcentrum, Norrbottens Läns landsting/Sunderbyns sjukhus, landstinget Väster-Norrland och Riksidrottsförbundet.

Resultat och framtida projekt

Vi har visat att förekomsten av läkardiagnosticerad astma är hög bland svenska elitkonditionsidrottare, fr.a. unga kvinnliga skidåkare [6]. Svenska unga skidåkare har en högre förekomst och senare debut av astma än en åldersmatchad referenspopulation [7]. Den kumulativa årsincidensen av läkardiagnosticerad astma bland svenska elitkonditionsidrottare är hög, 8% [8]. Förekomsten av läkemedelsbehandlad

astma bland svenska tävlingsmotionärer förefaller högre än i Sveriges befolkning, och en stor andel av dessa använder en fast kombination av inhalationssteroid och långverkande beta2-agonist. Resultaten ger stöd för ett samband med hög fysisk aktivitet och astma bland tävlingsmotionärer [9].

Vi har vidare funnit en hög förekomst av EILO bland svenska unga elitskidåkare och föreslår att elitskidåkare med luftvägsbesvär skall utredas både för astma och EILO [10].

Våra kvalitativa intervjuer av friska, allergiska och astmatiska individer utsatta för 0 till -16 grader i köldkammare under moderat fysisk aktivitet har visat på ett mycket stort antal unika symtom. Analys av data pågår.

Nästa större delprojekt (Project Aegis) startade hösten 2017 och kommer att studera effekten av andning- masker/värmeväxlare på luftvägshälsa.



NIKOLAI STENFORS

- [1] Nikolai Stenfors. Physician-diagnosed copd global initiative for chronic obstructive lung disease stage iv in ostersund, sweden: Patient characteristics and estimated prevalence. *Chest*, 130(3):666–671, Sep 2006.
- [2] Erik Dyb Liaaen, Anne H Henriksen, and Nikolai Stenfors. A scandinavian audit of hospitalizations for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 104(9):1304–1309, Sep 2010.
- [3] Siw Lillevik Andreassen, Erik Dyb Liaaen, Nikolai Stenfors, and Anne H Henriksen. Impact of pneumonia on hospitalizations due to acute exacerbations of copd. *Clin Respir J*, 8(1):93–99, Jan 2014.
- [4] Nikolai Stenfors, Erik Dyb Liaaen, and Anne H Henriksen. No difference in long term survival in patients hospitalized for pneumonic versus non-pneumonic acute exacerbations of copd. *The Clinical Respiratory Journal*, pages n/a–n/a, 2017.
- [5] Thomas Mooe and Nikolai Stenfors. The prevalence of copd in individuals with acute coronary syndrome: A spirometry-based screening study. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12(4):453–461, 2015. PMID: 25415235.
- [6] Johan Norqvist, Linda Eriksson, Lars Söderström, Anne Lindberg, and Nikolai Stenfors. Self-reported physician-diagnosed asthma among swedish adolescent, adult and former elite endurance athletes. *Journal of Asthma*, 52(10):1046–1053, 2015. PMID: 26288032.
- [7] L. M. Eriksson, T. Irewall, Anne Lindberg, and Nikolai Stenfors. Prevalence, age at onset, and risk factors of self-reported asthma among swedish adolescent elite cross-country skiers. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, pages n/a–n/a, 2017.
- [8] Tommie Hjerén, Lars Söderström, Anne Lindberg, and Nikolai Stenfors. The incidence of asthma among swedish elite endurance athletes. *European Respiratory Journal*, 48(suppl 60), 2016.
- [9] Amanda Näsman, Tommie Hjerén, Ulf Hällmarker, Anne Lindberg, and Nikolai Stenfors. Asthma, asthma medication and training intensity in swedish competitive athletes: An internet-based survey. *European Respiratory Journal*, 48(suppl 60), 2016.
- [10] Alexander Lott. Exercise-induced laryngeal obstruction in elite cross-country skiers. Master's thesis, Umeå University, 2016.