

Forskargruppen i Uppsala för lung-, allergi- och sömnforskning

Vår forskargrupp arbetar huvudsakligen inom tre områden: astma, allergi och KOL, sömnrelaterade andningsstörningar och lungrehabilitering. Nyligen så har vi även påbörjat forskning inom lungcancer. Tillsammans med forskargruppen för klinisk fysiologi, så driver vi en forskningsavdelning med 8 anställda forskningspersonal: (undersköterskor, sjuksköterskor, BMA), 10 doktorander, 3 anställda "post docs" och en statistiker. På avdelningen så har vi ett komplett lungfysiologiskt laboratorium och full utrustning för polikliniska polysomnografier. De senaste tre åren har vi publicerat vi över 50 originalartiklar i internationella tidskrifter. Vår forskning har hittills huvudsakligen varit klinisk och epidemiologisk, men tack vare att ett stort anslag från Knut och Alice Wallenbergs stiftelse kommer vi framöver även att kunna utveckla vår translationella astmaforskning tillsammans med kollegor från prekliniska forskargrupper vid Uppsala universitet. Forskargruppen har ett stort internationellt samarbete där universitetet i Reykjavik, Bergen och Verona samt Imperial College i London är våra viktigaste partners. Vår forskargrupp bedriver också astma och KOL forskning tillsammans med forskare från primärvår-

den i vår sjukvårdsregion i PRAXIS och TIE studierna. Här nedan redovisar jag lite om vår epidemiologiska astma- och KOL-forskning.

Varje år avlider över 4 miljoner människor pga. astma eller KOL. Förekomsten av astma och KOL ökade kraftigt i de flesta länder under 1900 talet och idag så har uppemot var tionde svensk astma och samma sak gäller KOL om man tittar på personer över 40 år. Syftet med vår epidemiologiska forskning är att undersöka riskfaktorer och prognostiska faktorer vid astma och KOL.

Sedan 1990 har vi deltagit i studien European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) och dess nordiska del Respiratory Health In Northern Europe (RHINE). I studien så har vi följt ett stort antal personer som 1990 var 20-44 år gamla. Den senaste uppföljningen gjordes 2010-2013. Alla deltagare har fyllt i frågeformulär och många har också deltagit i en klinisk undersökning som omfattar spirometri, allergitestning, blod- och urinprov med mera. Studien har lärt oss mycket om hur astma, KOL och allergier uppkommer och kvarstår hos vuxna. Under 2016 och 2017, har vi utvidgat studien

till vuxna barn till deltagarna i RHINE-studien – den sk RHINESSA-studien. I bild X så ser ni två lyckliga deltagare från två generationer som fyller i RHINE/RHINESSA frågeformuläret.



Vår forskargrupp har också arbetat i två andra stora populationsstudier: Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) och Global Asthma and Allergy European Network (GA2LEN). Båda studierna arbetar med identiska metoder som ECRHS och vår forskargrupp kommer nu att jobba med att sammanföra dessa tre databaser till en, för att studera vissa aspekter såsom risk för exacerbationer och reversibilitet.

CHRISTER JANSON
Professor

Non-invasiva mätmetoder

Lungan är ett mycket intressant organ som kommunicerar med omgivningen och lämpar sig väl för non-invasiva metoder för att få kunskap om både funktion och inflammation. Vi kan låta patienten andas in olika gaser för att mäta diffusion över alveolarmembranet (DLCO, DLNO) men också analysera gaser som produceras för att se om gasutbytet fungerar (syrgasupptag/koldioxideliminering), vilka lungvolymmer som finns och hur tömningen i lungan fungerar (N_2 -utsköljning), om patienten röker (kolmonoxid) men även inflammation där man kan använda kväveoxid (NO), utandningskondensat, flyktiga organiska ämnen, och senaste

i raden utandade partiklar. Dessa non-invasiva teknikerna är en stor fördel för både patient, kliniker, forskare och forskningspersoner.

I Uppsala har vi jobbat med utandat NO sedan länge men 1996 gjordes upp-täckten om flödesberoendet i och med inköpet av en NO analysator. Nu mer än 20 år och fyra internationella riktlinjer senare där forskargruppen medverkat, den senaste 2017, vet vi hur dessa mätningar ska göras för att estimerar bidrag från centrala och perifera luftvägar. Det vanligaste typen av mätning och som används i kliniken är den vid en utandningshastighet om 50 mL/s ($F_{E,NO_{50}}$). Om

vi vill matematiskt modulera lungan görs det med antingen linjär metod eller non-linjär metod. Val av metod görs beroende på vad man vill veta. Är man intresserad av lungans perifera sjukdomar så mäts alveolärt NO (C_A,NO) med den linjära metoden. Är man mer intresserad av att veta hur luftvägens funktion är används den non-linjära metoden för att få reda på luftvägens diffusionskapacitet för NO ($D_{aw,NO}$) och innehållet av NO i luftrören ($C_{aw,NO}$). Den senare metoden är till nytta vid astmadiagnostik men även följa behandling då eosinofilt inslag i astman ger en ökad $D_{aw,NO}$ som i sin tur ger ett förhöjt $F_{E,NO_{50}}$. Därför kan man inte rakt

av använda normalvärden för $F_E\text{NO}_{50}$ vid astma. Den non-linjära metoden vi använder är framtagen av Marieann Högman och Pekka Merilänen den s.k. HMA-metoden. Vi jobbar tillsammans med ett företag i Schweiz som har lagt in dessa båda metoderna i sin NO analysator. Normalvärden för $F_E\text{NO}_{50}$ vid olika åldrar togs fram 2015 och samma sak för NO-modelleringen 2017 av forskarna i Uppsala i internationellt samarbete.

För närvarande använder vi alla NO-teknikerna i olika studier. Vi har visat att lungan kan anpassa sig till att ökat arbete

med ökade $C_A\text{NO}$ för att förbättra syrgasutbytet i maratonlöpare. Flera sjukdomar med inslag av hypoxi kan också ha höga halter av $C_A\text{NO}$ och detta studerar vi för närvarande. En av studierna är den s.k. TIE-studien (Tools Identifying Exacerbation in COPD) vilken är avslutad i Dalarna, Gävleborg och Uppsala och forskningspersonerna har följs under två år. Här vill vi bl.a. veta om vad som korrelerar till ett högt $C_A\text{NO}$ men även om det finns inslag av astma i form av ökad $D_{aw}\text{NO}$. I studien med KOL patienterna måste man ta hänsyn till att de är rökare eller ex-rökare och då sänks halterna av NO vilka forskargruppen tidigare har

visat, ex-rökare når inte upp till normalvärdena. I en preliminär analys ser vi att $F_E\text{NO}_{50}$ sjunker med graden av lungfunktionsförsämring men vi har ännu inte analyserat de alveolära värdena. I denna studie används också olika lungfunktionsmätningar såsom mätningar av lungvolym med kroppspletysmografi, diffusionskapacitet för kolmonoxid, ventilationsojämnhet med hjälp av kvävetutsköljning.

MARIEANN HÖGMAN
Professor em

Fysisk aktivitet/träning, fysisk kapacitet samt fysiska tester vid KOL

Den fysiska aktivitetsnivån och den fysiska kapaciteten är låg i den allmänna befolkningen och speciellt låg bland personer med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). En låg fysisk aktivitetsnivå samt låg fysisk kapacitet är korrelerad till låg livskvalitet samt ökad risk för morbiditet hos personer med KOL. Rehabiliteringsinsatser i syfte att öka fysisk kapacitet och aktivitet resulterar i goda effekter på fysisk kapacitet/aktivitet och livskvalitet.

Vårt huvudsyfte är att objektivt mäta fysisk aktivitet och fysisk kapacitet hos personer med KOL, studera effekter av interventioner på livskvalitet, fysisk aktivitet, fysisk kapacitet, morbiditet och mortalitet samt ta identifiera fysiska tester i syfte att tidigt kunna identifiera riskpatienter. I tre multicenterstudier undersöker vi olika delar av detta.

AMBOX-studien

KOL-patienter som har vilohypoxi ($\text{PaO}_2 < 7,3 \text{ kPa}$) har en dålig prognos, men behandling med oxygen förbättrar överlevnad och livskvalitet. En nyligen publicerad studie kunde dock ej visa att extra syrgas vid aktivitet till personer som var normoxiska i vila men sjönk i syrgasmättnad under ansträngning ($\text{SpO}_2 < 88\%$) minskade mortalitet, sjukhusinläggningar, exacerbationer, livskvalitet eller fysisk kapacitet. Det är dock osäkert om och hur mycket dessa personer var fysiskt aktiva.

I Ambox-studien (Ambulatory oxygen during physical activity) undersöker vi om extra oxygen under fysisk aktivitet till patienter med KOL, som inte har långtidsoxygen, men som desaturerar ($\leq 88\%$ och $\geq 4\%$ sänkning från vilovärdet) under ansträngning (6 min gångtest), kan förbättras. Enligt powerberäkning behövs 144 patienter och hittills över 100 inkluderats från olika lungkliniker i Sverige samt från Helsingfors. Patienterna randomiseras till att under sex månader använda extra oxygen under fysisk aktivitet ($\geq 10 \text{ min}$ aktivitet) eller att inte använda extra oxygen. Båda grupperna stimuleras till att vara fysiskt aktiva respektive öka sin fysiska aktivitetsnivå med en beteendeinriktad intervention under sex månader. Uppföljning sker efter 6 och 12 månader.

Vill du läsa mer om studien kan du göra det på Ambox hemsida, www.ambox.se

Bibehållande av fysisk aktivitet

Korta uppföljningstider på upp till sex månader visar goda resultat av träningsinterventioner. Tyvärr finns det få studier som följt patienterna under en längre period (1-2 år) och dessa visar att patienterna återgår till det status de hade före rehabiliteringen.

I bibehållandestudien undersöker vi om patienter med KOL, som tränat minst 2 gånger per vecka under 8-12 veckor, kan bibehålla sin livskvalitet, fysiska aktivi-

tetsnivå och fysiska kapacitet långsiktigt (2 år) med en beteendeinriktad intervention. Patienterna randomiseras till en sex månader lång beteendeintervention eller till kontrollgrupp. Kontrollgruppen får vid studiestart råd om nyttan av att fortsätta vara fysiskt aktiva. Patienterna testas efter 6, 12 och 24 månader.

TRIAD-studien

Låg muskelmassa, nedsatt muskelfunktion och dålig nutritionsstatus är vanligt hos personer med KOL. Muskelfunktionen och muskelmassan kan förbättras genom träning. Vi är i stort behov av enkla fysiska tester som mäter muskelfunktion, som kan användas i daglig klinisk verksamhet för att identifiera riskpatienter och som kan utvärdera effekt av intervention.

I TRIAD-studien, som genomförts tillsammans med lungkliniken, Sahlgrenska sjukhuset, har 100 patienter inkluderats. Patienterna har vid studiestart bland annat genomgått ett stort antal enkla tester för att mäta muskelfunktion. Därefter har de följts under fyra års tid. Det återstår att analysera samt rapportera data om vilka tester som är bästa att använda i denna patientgrupp och vilka tester som bäst kan predicera morbiditet och mortalitet.

MARGARETA EMTNER
Professor em



Inflammation och lungfunktion vid obstruktiva lungsjukdomar

Utandad NO och kombination av biomarkörer vid astma

Mätning av koncentrationen av kväve-monoxid (NO) i utandningsluft är idag en klinisk rutinmetod för att bestämma graden av steroidkänslig inflammation i luftvägarna vid astma. För att kunna tolka nivåerna av utandad NO behöver man förstå vilka faktorer som påverkar dessa nivåer. Ett av våra forskningsområden har berört vilka faktorer som påverkar utandade NO nivåer och vi har kunnat rapportera att rökning och allergisk sensibilisering, ffa mot pälsdjur, är två av de viktigaste faktorerna som påverkar utandad NO både i en allmän population samt hos patienter med astma. Vi har också studerat den kliniska användningen av metoden vid astma genom att undersöka vilka trösklar för utandad NO ska användas för att förutsäga respons vid insättning av inhalationssteroider samt hur metoden kan användas i praktiken för att justera den antiinflammatoriska behandlingen vid astma. En ny användning av utandad NO kan vara att studera responsen i utandad NO vid bronkdilatation och där har vi kunnat påvisa i ett samarbete med Professor Alain Michils forskargrupp vid Fria Universitet i Bryssel att minskning av utandad NO efter bronkdilatation identifierar astmapatienter med engagemang av de perifera luftvägarna. Nu planerar vi tillsammans en internationell multicentersstudie för att bekräfta dessa fynd samt ytterligare utvärdera metoden.

En annan forskningslinje som vi har jobbat med de senaste åren är att titta på kombinationen av biomarkörer vid astma, ffa utandad NO samt räkning av eosinofila granulocyter i blodet. Dessa två markörer har tidigare betraktats signalera för samma inflammationsprocess i astma, men med nuvarande kunskap vet vi att detta inte är fallet. Vi var först att rapportera i en studie baserad på en amerikansk, befolkningsbaserad databas att samtidigt förhöjda nivåer av de två markörerna ökade risken för att individerna rapporterade astmasymtom eller astmaanfall under det senaste året. Sedan dess har

vi kunnat replikera dessa fynd även i en population av barn och unga vuxna med astma från Uppsala. Vi har dessutom kunnat rapportera att även andra markörer av engagemang av eosinofila granulocyter som kan mätas i efterhand på sparade blodprov kan användas för samma syfte. En del av patienterna med astma utvecklar sk fixerad obstruktivitet och vi har nyligen rapporterat att eosinofilinflammationen är betydelsefull relaterad till förekomsten av fixerad obstruktivitet. Legitimerad läkare Ida Mogensen är doktorand i detta projekt och hon studerar vidare kopplingen mellan fixerad obstruktivitet och inflammation i en annan population. Hon kommer att dessutom studera kopplingen mellan eosinofil inflammation och förändring av lungfunktion över tid i flera olika kohorter i ett samarbete mellan Uppsala Universitet, Gent Universitet, Groningen Universitet och Göttingen Universitet, inom U4 Ageing Lung-projekten.

Bättre förståelse av den information som vi får genom att mäta inflammationsmarkörer i blodbanan samt luftvägarna kommer förhoppningsvis att leda till en bättre riskstratifiering av patienterna samt en mera riktad behandling för att kontrollera olika typer av inflammation. Genom att individanpassa behandlingen kan vi förbättra sjukdomskontrollen och förebygga försämringar.

Forcerad oscillationsteknik

Forcerad oscillationsteknik (FOT) är en teknik som baseras på att mäta lungfunktion under vanliga andning med hjälp av ljudvågor. Eftersom metoden kräver enbart tidalandning är det lättare att utföra än vanlig spirometri för både barn samt äldre, multisjuka patienter. Forcerad oscillationsteknik kan också användas för att påvisa engagemang av perifera luftvägar. Vi har studerat tekniken vid astma respektive KOL. Barnläkare Chatlotte Heijkensköld-Rentzhog har haft i sin avhandling ett arbete där vi undersökte det kliniska värdet av FOT-metoden. Hos barn och unga vuxna med astma har vi

kunnat rapportera liknande värde för spirometri och FOT för att skilja personer med astma från friska kontroller samt att de parametrar som betraktas återspegla de små luftvägarna relaterade till sämre astmakontroll. I ett annat projekt, det s.k. ANDAS-projektet, undersöker forskaren Henrik Johansson, postdok i vår grupp, om metoden kan identifiera objektiva förändringar i lungfunktion efter ansträngningsprovokation hos patienter som upplever ansträngningsrelaterad andfäddhet där vi inte kunde påvisa några obstruktiva förändringar med hjälp av klassisk spirometri.

I samarbete med Professor Rafaele Dellacas forskargrupp i Italien undersöker vi även möjligheten att använda oscillometritekniken för att bestämma avstängningsvolymen, en annan parameter som återspeglar funktionen av de perifera luftvägarna. Tillsammans har vi varit delaktiga i en stor, internationell, telemedicinstudie som har försökt använda FOT-mätningar i hemmet för att identifiera i ett tidigt stadium försämringar hos KOL-patienter. Även om vi inte kunde påvisa positiva utfall för hela studiepopulationen, subanalyser utförda bland patienter som har varit inlagda på sjukhus pga sin sjukdom året innan studien kunde tyda på att det finns potential för tekniken att förebygga exacerbationer om man selekterar rätt patienter. Mera studier för att bekräfta dessa fynd behövs.

I samarbete med Karolinska Institutet och Göteborgs universitet undersöker vi förutom de ovan nämnda teknikerna även andra tekniker som undersöker inflammation i luftvägar såsom flyktiga organiska ämnen i utandningsluft och partiklar i utandad luft. Dessa tekniker är lovande forskningsmetoder och vi vill närmare undersöka metodernas kliniska värde.

ANDREI MALINOVSKI
Professor

Sömnforskning

"Eftersom kunskapen om sömnapné hos kvinnor tidigare varit rejält eftersatt startade vi en stor epidemiologisk studie på detta område år 2000."

Redan på tidigt 1980-tal blev sömnforskning en viktig del av forskningen på lungkliniken i Uppsala. Under handledning av professor emeritus Gunnar Boman startade dåvarande underläkaren och numera professorn i Reykjavik Thorarinn Gislasson sina epidemiologiska studier på obstruktiv sömnapné. Bland annat gjordes då den första befolkningsbaserade prevalensstudien på sömnapné. Fram till dess hade sömnapné betraktats som en mycket exklusiv och ovanlig diagnos. Idag när sömnapné blivit en folksjukdom är det lätt att le åt de kritiska röster som höjdes mot resultaten som publicerades 1988 som visade att minst 1.3% av medelålders män hade sömnapné.

Sedan dess har ett flertal avhandlingsarbeten gjorts med inriktning på sömnstörningar, huvudsakligen i relation till andningsstörningar under sömn eller lungsjukdomar. Eftersom kunskapen om sömnapné hos kvinnor tidigare varit rejält eftersatt startade vi en stor epidemiologisk studie på detta område år 2000. Sedan dess följs en kohort på drygt 7000 slumpvis utvalda kvinnor ur befolkningen avseende sömnstörningar och ett flertal av dem har genomgått ingående undersökningar med bland annat polysomnografi, spirometri, glukosbelastning och carotisdoppler. Resultaten har bland annat visat sömnapné hos kvinnor är betydligt vanligare än man tidigare trott och att det även i denna jämförelsevis friska kohort finns tydliga samband mellan obstruktiv sömnapné under natten och inflammatoriska parametrar, kardiovaskulära markörer, flertalet parametrar inom det metabola syndromet och insulinresistens. ST-läkaren och doktoranden Mirjam Ljunggren kunde även med data från patientregistret och dödsorsaksregistret påvisa att kvinnor med symtom på sömnapné har en ökad risk för att utveckla hjärtsvikt. ST-läkaren och doktoranden Fredrik Sundbom har nyligen påvisat att just kombinationen av astma och sömnapné verkar särskilt ogynnsam



Inom forskargruppen Lung-, allergi och sömnforskning i Uppsala ställer alla lojalt upp för varandras studier. Här är det lungläkaren Jens Ellingsen som just blivit uppkopplad inför nattens polysomnografiundersökning inom MUSTACHE-studien.

när det gäller effekter på inflammatoriska parametrar, sömnarkitektur och nattlig saturation. Just nu pågår också en jämförande studie på män; MUSTACHE-studien (Men in Uppsala; a study of Sleep, Apnea and Cardiometabolic Health) (Se foto) där vi också fokuserar närmare sömnstadiernas betydelse för kardiovaskulära effekter av sömnapné.

Två fysioterapeuter har under senare år disputerat på effekter av fysisk träning och livsstilsintervention på sömnapné och sömnbesvär. Här fann man bland annat att ökad fysisk aktivitet har positiv effekt på såväl snarkning som andra sömnbesvär vilket inte kunde förklaras av viktförändring. I en RCT-studie där patienter som påbörjade CPAP-behandling randomiserades till livsstilsprogram eller kontroll-arm sågs en positiv effekt på sömnapné i behandlingsarmen. Ett annat forskningsområde är att studera hur övervikt/fetma påverkar sömnbesvär, nattlig saturation och även lungfunktion. Förutom en pågående klinisk studie på patienter med morbid fetma som startar CPAP eller ventilatorbehandling används också data från det mycket värdefulla Swedevox-registret, både från CPAP-armen och från hemrespiratorregistret för patienter med obesitas-relaterad hypoventilation. Lungläkaren Andreas Palm disputerade nyligen på detta projekt.

I dagsläget är 5 doktorander, samtliga kliniskt verksamma läkare, och 2 post-docs vid vår forskningsenhet engagerade i olika sömnprojekt. Vi ser det som en stor fördel att kliniskt verksamma får möjlighet att varva klinik och forskningstid vilket stimulerar till kliniskt relevanta forskningsfrågeställningar och även höjer kvaliteten på den kliniska verksamheten. En av sömnforskarna i gruppen är Jenny Theorell-Haglöw vars post-doc-vistelse i Sydney har beskrivits i tidigare nummer av Lung- och Allergiforum. Jenny arbetar nu deltid som CPAP-sköterska och forskar på 50%. En rhinologiskt inriktad ÖNH-läkare gör nu sitt doktorandarbete i vår grupp där hon varvar kliniskt arbete på sömnapné-mottagningen med studier på näsans roll för sömnapné och annan sömnstörning och även betydelsen av rhinit för CPAP-compliance.

EVA LINDBERG
Professor