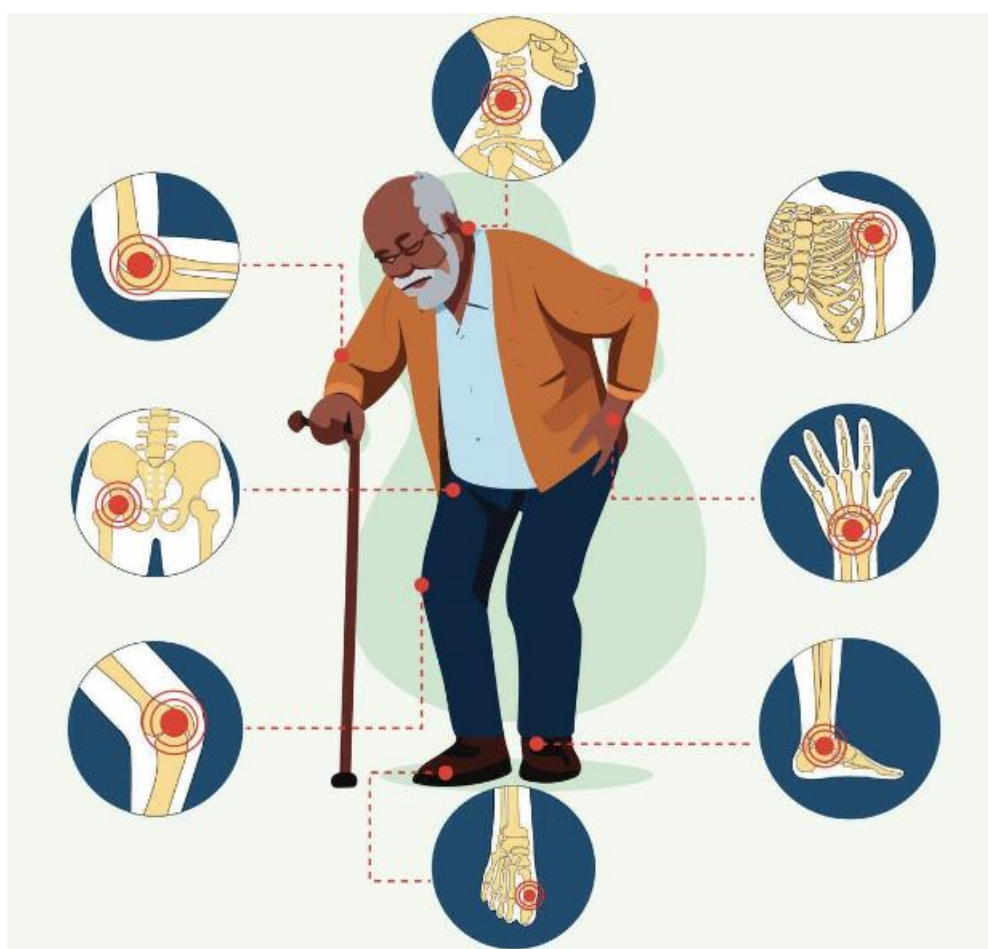


Projekt Forskerspirer 2024	
Titel	Reumatoid artrit og stress
Identifikationskode	LF159
Navn	Laura Feldskov
Gymnasium	Frederikshavn Gymnasium og HF
Fagområde	SUND

## Reumatoid artrit og stress



## Indhold

INDLEDNING.....	2
PROBLEMFORMULERING OG FORMÅL .....	3
AFGRÆNSNING.....	3
METODEVALG OG TEORI .....	3
Metode .....	3
TEORI.....	4
Stress .....	4
Molekylær mimik .....	5
PROJEKTETS UDFØRELSE/FREMGANGSMÅDE .....	6
De fem faser .....	6
KONKLUSION/PERSPEKTIVERING .....	8
ANERKENDELSE .....	9
LITTERATURLISTE, BILAG OG FODNOTER .....	10

## INDLEDNING

*Reumatoid artrit (RA)*, også kendt som leddegigt, er en kronisk autoimmun inflammatorisk sygdom, der primært rammer leddene, men også kan påvirke en række organer. Ved denne sygdom ses knogle- og bruskdestruktion, som er medvirkende til at give nedsat funktion i de påvirkede led.

Forekomsten af RA hos befolkningen er 0,5-1%. Denne ses at være 2-3 gange hyppigere hos kvinder end hos mænd (Sundhed.dk. Reumatoid arthritis 2022). Cirka halvdelen af disse tilfælde får diagnosen inden den enkelte er 50 år.

Årsagen til forekomsten af RA er ukendt, dog ved man, at der er en genetisk disposition, kan have betydning for udviklingen af RA (Padyukov 2022). Der menes også, at f.eks. rygning kan give en øget risiko for at udvikle sygdommen.

Ved sygdommen opleves mobilitetsproblemer, og dette kan være i sådan grad, at det er invaliderende (Viborg & Torup 2017).

Det er grundlæggende for vores sundhed, at opretholde et en tilfredsstillende levestandard. Der ses at gigt-sygdomme er den tredje mest belastede sygdomsgruppe i Danmark. En del af denne gruppe er så hårdt ramt, at de er tildelt helbredsbetingsførtidspension (Vallgård, Diderichsen & Jørgensen 2014). Der kan antages, at denne gruppe ikke oplever en tilfredsstillende levestandard, og de kan evt. føle dette stressende.

Stress i sig selv, er ikke en sygdom. Men ved en længere påvirkning af stress, ses der en øget forekomst for udvikling af sygdom (Viborg & Torup 2017).

RA og stress som sammenhængende lidelser er ikke noget som er undersøgt meget endnu, men er noget der vil blive undersøgt meget i fremtiden. Derfor følte jeg også at det var noget der skulle vides mere om i sundhed verdenen.

Grunden til at jeg har valgt og kigge på gigt er, at jeg har gigt tæt på mig i familie, hvor de også har lidt af stress. Derfor begyndte jeg at tænke på, om der er flere der har en historie som deres, og om man kan finde noget i de to tilstande, som kan binde dem sammen, for derved hjælpe med at forebygge det. Før jeg fandt ud af, at der var gigt ved den yngre del af min familie, har jeg altid tænkt, at gigt er en sygdom kun de ældre mennesker får, eftersom de har arbejdet så meget gennem hele deres liv. Men jeg lærte så hurtigt, at det kan ramme alle aldersgrupper, da der er mange forskellige gigttyper. Desuden har jeg selv skulle undersøges for, om jeg havde sygdommen i kroppen. Jeg ønsker også bare, at "unge med gigt" er en ting vi kan snakke noget mere om, for det er der behov for. Når

man ser reklamer for gigtforeningen, jo så er der unge med, men ikke særligt mange, selvom der også findes en del der er unge og lider af sygdommen.

## PROBLEMFORMULERING OG FORMÅL

Formålet med undersøgelsen er at vurdere om stressende livsbegivenheder, oplevet stressniveau og mestringsstrategier kan ligge forud for forekomsten af RA-symptomer hos patienter med RA, hvis denne gruppe sammenlignes med en gruppe af raske kontrollanter.

Der kan skabes undring om følgende:

- Findes der en mulig sammenhæng mellem patienter med stress og udvikling af RA?
- Hvordan oplever denne gruppe stress, og hvilken mestring benyttes af den enkelte patient?
- Hvordan påvirker stress en inflammatorisk sygdom?

Ud fra ovenstående ønskes der at se, hvilken litteratur og undersøgelser der evt. kan besvare, eller henlede, til vores undring. Der kan være behov for at foretage en undersøgelse af en gruppe patienter med RA, for at sammenligne denne gruppe med en gruppe for raske personer.

## AFGRÆNSNING

I projektet er der taget udgangspunkt i RA, da denne er en af de hyppigste diagnoser man ser på det reumatologiske område (Viborg & Torup 2017).

Denne afgrænsning giver et naturligt bias i projektet, da der vil kunne opleves et ændret resultat, hvis samtlige reumatologiske diagnoser var inkluderet.

Tidsperspektivet for projektet kan også have påvirkning på resultatet, da der ikke har været mulighed for at gennemarbejde alt materiale, som har været fundet.

## METODEVALG OG TEORI

### Metode

I forbindelse med projektet er der valgt at benytte case-control-undersøgelse. Denne metode er retrospektiv, hvilket vil sige, at denne ser tilbage på tidligere indsamlet data. Metoden er forholdsvis billig, samt nem at tilgå. Den giver samtidig en hurtig afgang til data, da der ikke skal indhentes nye cases. Ulempen kan være, hvis der ikke forelægger

tilstrækkelige data, som findes relevant for projektet, samt at man ikke selv har mulighed for at påvirke hvilken retning dataen tager udgangspunkt i (Henricson 2016).

Der vil inkluderes 100 RA-patienter fra Reumatologisk Afdeling, Regionshospitalet Nordjylland, hvor der matches for alder og køn. Dertil skal der rekrutteres en række raske kontrollanter, som rekrutteres ud fra de danske bloddonorer. Der ønskes at lave spørgeskema med udgangspunkt i det seneste års mentale sundhed, som skal være med til at finde data om, såvel RA-patienternes, som raskes mentale sundhed. Sådant et spørgeskema vil skulle udarbejdes i samarbejde med Stressforskningscentret ved Københavns Universitet. Som bias vil der skulle tages højde for f.eks. demografisk data og kendte risikofaktorer.

## TEORI

### Stress

Det er veldokumenteret at kronisk stress har en effekt på kortisolniveauet, hvor der ses at have en effekt på HPA-aksen (hypothalamis-hypofyse-binyre). Dette sker ved, at der ved stressende begivenheder frigives CRH (corticotropin-frigivende hormon) fra hypothalamus, som virker ved at stimulerer produktionen af ACTH (adrenokortikotrop hormon) i den forreste hypofyse. Herved vil der ses en reaktion på binyrebarken, som reagerer på ACTH, ved at producerer kortisol (Dunlavy 2018). Kortisol ses bl.a. at have en virkning på at regulerer glukosemetabolisme og det kardiovaskulære system, som forbereder kroppen på kamp.

Ved kronisk stress ses en konstant forhøjet eksponering af tilført kortisol, der vil føre til glukokortikoid resistens (Knezevic et al. 2023).

Ud fra den klassiske glukokortikoid-resistens-model ser man, at et højt niveau af kortisol, fører til at svække receptorerne, på samme måde som et højt niveau af leptin eller insulin vil kunne føre til resistens (Vilariño-Garcia 2024). Det skal dog bemærkes, at denne resistensmodel ikke er universel accepteret. Visse data for videnskabens til at stille sig kritisk over for denne simple model. Der kan dog diskuteres, om Kortisol har en faktor i den observerede inflammation i forbindelse med stress og depression (Amasi-Hartoonian 2022).

Som tidligere nævnt, er stress i sig selv ikke en sygdom, men ved en langvarig påvirkning af stress, ses en øget risiko for at udvikle sygdom. Der kan også ses en forværring i en allerede eksisterende

sygdom. Stress skal derfor defineres som en reaktion på en længerevarende påvirkning (Viborg & Torup 2017).

Der antages, at hjerne-tarm-aksen har en stor indflydelse på alt fra fedme til neurodegenerative lidelser, hvilket tvinger os til at genoverveje patologien for flere sygdomme (Gruber et al. 2024) (Li et al. 2024). Derfor kan man stille sig selv spørgsmålet, om RA kan være en sygdom, som denne indflydelse kan være påvirket af (Pu et al. 2022).

Undersøgelser viser, at kronisk stressede mus oplever en ændret tarmpermeabilitet. Dog ses der, at denne kan være kønsbestemt, da der opleves, at særligt hunmus bliver mere alvorligt påvirket af stressen (Doney et al. 2024). Dette er interessant, da Germain *et al.* (2021) har observerede, at denne afhængighed af køn, også er set ved en undersøgelse af effekten af stress hos mennesket i stressede livsbegivenheder. Effekten af stress kan derfor om muligt være nærmere forbundet hos kvinder med RA, frem for mænd med samme sygdom. Der ses en mekanisme mellem RA og tarmpermeabilitet, hvor risikoen skal ses i forhold til molekylær mimik.

### Molekylær mimik

Molekylær mimik er et fænomen, hvor et fremmed patogen har epitoper,, der minder om proteiner fundet på kroppens egne celler. Ligheden får derfor immunsystemet til fejlagtigt at angribe kroppens egne celler. Et klassisk eksempel på en sådan molekylær mimik findes muligvis forud for den autoimmune reaktion som ligger til grund for type 1 diabetes mellitus (T1DM).

Der ses denne fejlagtige epitobinding som forårsager en autoimmun reaktion, som kendes fra f.eks. type 1 diabetes Mellitus (T1DM) Ser man f.eks. på T1DM, kan man derfor få en større forståelse for, den mekanisme, der forbinder kronisk stress til RA gennem infektion (Suliman 2023).

Det viser sig, at 75% af patienter med T1DM tester positiv for auto-antistoffer mod glutaminsyredecarboxylase (GAD65 eller GAD). Grunden til, at dette er interessant er, at flere tarmbakterier har overfladeproteiner med sekvens og motiv som er svarende til GAD65 (Bedi et al. 2022).

Der ses en væsentlig ændring i tamiota og permeabilitet hos patienter i forbindelse med T1DM (Di Vincenzo et al. 2024). Der er endnu ikke klarhed om denne ændring også forekommer hos patienter med RA. Dog er mange i gang med at undersøge, om RA, samt flere andre autoimmune sygdomme, også kan opleve lignende virkningsmekanisme (English, Connolly & Steward 2024).

Ser man på RA, er det interessant, at der ses en moderat genetisk faktor på mellem 20% og 60% i forhold til HLA-DRB1-genet (Magnusson et al. 2023). Dette gen fører til antigen-forandring. Mere specifik påvirkes det humane leukocytantigen HLA, som bidrager til at bestemme, hvilke peptider, der kan bindes til CD4<sup>+</sup> på T-cellerne. Måske kan denne ændring udgøre risikoen for Overlappende epitoper.

## PROJEKTETS UDFØRELSE/FREMGANGSMÅDE

Som tidligere nævnt, er der ønske om, at data skal indsamles gennem validerede spørgeskemaer. Derfor vil der i sådan undersøgelse være tale om, at der benyttes en kvantitativ metode (Nielsen, Hjørnholm & Jørgensen 2019). Udførelsen af spørgeskemaundersøgelsen skal ske ved at benytte to testgrupper. Den ene gruppe er patienter som er diagnosticeret med RA, og den anden gruppe er raske, for derved at have et muligt sammenligningsgrundlag.

For at have overblik over, hvordan sådan en undersøgelse skal udføres, har jeg valgt at dele den op i fem faser.

### De fem faser

Et sådant projekt vil kunne forløbe over f.eks. seks måneder, og kan være opdelt i følgende faser:

#### 1. Fase – Udvikling af spørgeskema:

Der påtænkes, som tidligere nævnt, at der i samarbejde med Stressforskningscenteret ved Københavns universitet skal udvikles et valideret spørgeskema, hvis formål vil være at måle deltageres opfattelse af eget stressniveau, samt hvilket coping-strategiet de mestrer. Dertil påtænkes der, at der kan laves en pilotundersøgelse for at sikre, at spørgeskemaerne er præcise og forståelige (Medarbejdere.au.dk 2024).

Forud for indledningen af de fem faser, deltager projektet i Symposium for Klinisk Forskning og Udvikling, på Regionshospital Nordjylland, Hjørring. Her har jeg fået mulighed for at deltage med en poster omkring projektet. Her vil der være en bred vifte af forskellige fagpersoner, som kommer for at se og hører om forskningsprojekter af forskellige slags. Dette giver mulighed for, at sparring og vidensdeling (Region Nordjylland). Dette arrangement forløber d. 7. november 2024.

## 2. Fase – Rekruttering af deltagere:

Så tidligere nævnt, skal der rekrutteres 100 patienter, som er nydiagnosticeret med RA. Dette vil ske fra Reumatologisk Afdeling på Regionshospitalet Nordjylland. Dertil skal der benyttes en kontrolgruppe, som indeholder raske personer, som matcher testgruppens alder og køn. Denne kontrolgruppe, vil som tidligere nævnt, blive rekrutteret gennem de danske bloddonorer.

## 3. Fase – dataindsamling:

Dataindsamling skal foregå via nævnte spørgeskema. Om dette er fysisk eller elektronisk, er på nuværende ukendt. Som supplerende vil der blive indsamlet data om demografi og kendte risikofaktorer for RA, som f.eks. rygning og BMI.

## 4. Fase – dataanalyse:

Den indsamlet data vil blive rensat og analyseret ved hjælp af f.eks. statistisk software som SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Der vil være mulighed for at udfører en regresionsanalyse, for at testet sammenhæng mellem stressniveau, coping-strategi og risiko for RA. De statistiske modeller kan tage højde for demografiske variabler, samt andre kendte risikofaktorer for RA.

## 5. Fase – rapportering af resultat:

Resultatet af undersøgelsen skal her sammenfattes i en rapport, der vil kunne præsentere de vigtigste fund. Denne rapport vil blive delt med relevante myndigheder og forskningsfællesskaber for at sikre, at opnået viden kommer til at skabe værdi i sundhedsvæsenet.

## Budget

Der er forsøgt at lægge et budget for den ønskede undersøgelse, i det er der også taget højde for, at der kan være en variabel i de enkelte beløb.

Det samlede budget tager udgangspunkt i, at der ønskes at bruge maksimalt 20.000kr. I dette beløb er en buffer på 2.000kr. Derved vil fordelingen se således ud:



Post	Pris (anslået)
Udvikling og validering af spørgeskema i samarbejde med Stressforskningscentret ved Københavns universitet	5.000kr.
Dataindsamling af materiale, herunder porto og print af ifm. spørgeskemaer	2.000kr.
Licens til digital udsendelse og indsamling af spørgeskemaer	1.000kr.
Incitamenter til deltagere (f.eks. Gavekort)	3.000kr.
Konsulentbistand til dataanalyse	4.000kr.
Transportudgifter ifm. møder med samarbejdspartner	1.500kr.
Uforudsete udgifter	1.500kr.

## KONKLUSION/PERSPEKTIVERING

Ved brug af Social Readjustment Rating Scale (SRRS) finder Germain *et al.* (2021) en væsentlig sammenhæng mellem variabler som RA og patienternes samlede antal livbegivenheder, som de har fundet forbundet med stress. Der ses også, at kvinder ses med en større tendens til at opleve stress, end mænd i samme gruppe. Undersøgelsen viste også, at hvis man ikke tog højde for seksualitet, opfattes stress forskelligt for kønnene. Her ses, at kvinder søger betydelig mere social støtte, end hos de mandlige deltagere, samt der vises, at der forekommer tydelig forskel i mestringsstrategier for kønnene.

Når man ser på seksualitet og forholdet mellem RA og stressende livsbegivenheder findes det interessant, når man ser i lyset af Doney *et al.* (2024), der finder, at kronisk stress har en påvirkning på tarmbarrieren hos særligt hunmus.

Undersøgelser af Germain *et al.* (2021) viser også, at der skal fokus på kronisk stress eller depression, som ikke blot er selvrapporeret, da der ses en øget inflammation ved f.eks. langvarig stress (kronisk stress)

Vi, i teamet, mener, at dette er et område der bør undersøges nærmere, samt at dette måske vil kunne bidrage til en ny forståelse af ætiologien af RA. Hvis hypotesen understøttes vil det kunne fremme begrundelsen for, at der ses behov for at øge selvbevidsthed og mestring i håndtering af stress blandt befolkningen, og især for personer med risiko for RA. Dette kan være

sundhedsfremmende, da det kan "klæde" patienterne bedre på, til at skabe egen sundhedsforebyggelse gennem mestring (Vallgård, Diderichsen & Jørgensen 2014).

## ANERKENDELSE

Jeg vil gerne takke min forsker Asta Linauskas, MD, PhD, Reumatologisk afdeling, Regionshospitalet Nordjylland, Hjørring, Danmark, Institut for Klinisk Medicin, Aalborg Universitet, Aalborg, Danmark, for den enorme hjælp og støtte hun har givet gennem det hele, samt det at hun fra start var klar på projektet. Ligeledes for, at hun står klar til at arbejde videre med projektet efter Projekt Forskerspirer er afsluttet. Hendes engagement inden for faget og projektet gav muligheden for, at jeg altid kunne kontakte hende, hvis jeg skal bruge hjælp.

Derudover vil jeg også gerne takke vores koordinator fra Frederikshavn Gymnasium, Lektor Micheal Buhelt, for at overtale mig til at deltage i Projekt Forskerspirer, og for denne oplevelse, som så få unge får. Derudover vil jeg også gerne takke ham for at hjælpe når tiden var kritisk i løbet af projektet, samt for altid at stå til rådighed for faglig sparring. En tak skal også lyde for, at han altid står klar til at samle mig op, hvis nu jeg skulle komme ud af det forkerte spor under projektet.

## LITTERATURLISTE, BILAG OG FODNOTER

### Referencer

- Amasi-Hartoonian, N., L. Sforzini, A. Cattaneo & CM Pariante (2022) Årsag eller konsekvens? Forståelse af cortisol's rolle i den øgede inflammation, der observeres ved depression. *Current Opinions in Endocrine and Metabolic Research* 24. 100356
- Bedi, S., TM Richardson, B. Jia, H. Saab, FSL Brinkman & M. Westley (2022) Ligheder mellem bakteriel GAD og human GAD65: Implikationer i tarmmedieret autoimmun type 1-diabetes. *PLoS ONE* 17( 2 ). e0261103
- Di Vincenzo, F., A. Del Gaudio, V. Petito, LR Lopetuso & F. Scaldaferrì (2024) Tarmmikrobiota, intestinal permeabilitet og systemisk inflammation: en narrativ gennemgang. *Intern og Akutmedicin* 19: S. 275-293
- Doney, E., L. Dion-Albert, F. Coulombe-Rozon, N. Osborne, R. Bernatchez, SEJ Paton, FN Kaufmann, RO Agomma, JL Solano, R. Gaumont, KA Dudek & JK Szyszkowicz (2024) Chronic Stresseksponering ændrer tarmbarrieren: Kønsspecifikke effekter på mikrobiota og Jejunum-tight junctions. *Biologisk Psykiatri Global Open Science* 4( 1 ): Pp. 213-228
- Dunlavy, C. 2018. Introduction to the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Healthy and Dysregulated Stress Responses, Developmental Stress and Neurodegeneration.
- English, J., L. Connolly & LD Stewart (2024) Øget tarmpermeabilitet: En vej til udvikling af autoimmun sygdom? *Eksposering og sundhed* 16: Pp. 575-605
- Germain, V., M. Scherlinger, T. Barnetche, C. Pichon, A. Balageas, L. Lequen, E. Shipley, J. Foret, S. Dublanc, L. Capuron, T. Schaefferbeke, M. Scherlinger, T. Barnetche, C. Pichon, A. Balageas, L. Lequen, E. Shipley, J. Foret, S. Dublanc, L. Capuron & T. Schaefferbeke (2021) Stress's rolle i udviklingen af leddegigt: et tilfælde – kontrolundersøgelse. *Rheumatology* 60( 2 ): pp. 629-637
- Gruber, T., Lechner, F., Krieger, J.P. & Gracia-Caceres, C., 2024. Neuroendocrine gut-brain signaling in obesity. *Trends in endocrinology & Metabolism*. S. 1-13.
- Henricson, M. (red.) (2016) Videnskabelig teori og metode: S. 119-121
- Knezevic, E., K. Nenic, V. Milanovic & NN Knezevic (2023) Kortisol's rolle i kronisk stress, neurodegenerative sygdomme og psykologiske lidelser. *Celler* 12( 23 ). 2726

- Li, R. Miao, Z., Lix, Y., Chen, X., Wang, H., Su, J. & Chen, J. 2024. The Brain–Gut–Bone Axis in Neurodegenerative Diseases: Insights, Challenges, and Future Prospects. S. 1-35.
- Loh, TJ, JJ Lim, CM Jones, HT Dao, MT Tran, DG Baker, NL La Gruta, HH Reid & J. Rossjohn (2024) Den molekylære basis, der ligger til grund for T-cellespecificitet mod citrullinerede epitoper præsenteret af HLA-DR4. Naturkommunikation 15. 6201
- Magnusson, K., A. Turkiewicz, M. Rydén & M. Englund (2023) Genetisk indflydelse på slidgigt versus andre reumatiske sygdomme. Arthritis & Rheumatology 76(2): Pp. 206-215
- Medarbejdere.au.dk. Informationssikkerhed, 2024. Databeskyttelsesretligt samtykke. [Online]. [Lokaliseret 30.10.2024]. Tilgængeligt fra: <https://medarbejdere.au.dk/informationssikkerhed/databeskyttelse/saerligt-om-forskning/behandlingsgrundlag-og-oplysningspligt/samtykke-1>
- Nielsen, D.A., Hjørnholm, T.Q. & Jørgensen, P.S. (2019) Det gode bachelorprojekt i sundhedsuddannelserne: S. 291-341
- Padyukov, L. (2022). Genetics of rheumatoid arthritis.
- Pu., Y., Zhang, Q., Tang, Z., Lu, C., Liu, L., Zhong, Y., Chen, Y., Hashimoto, K., Lou, Y. & Liu, Y., 2022. Fecal microbiota transplantation from patients with rheumatoid arthritis causes depression-like behaviors in mice through abnormal T cells activation.
- Regionshospital Nordjylland. Forskning, 2024. Symposium for klinisk forskning og udvikling. [online]. [Lokaliseret 30.10.2024]. Tilgængelig fra: <https://rhnordjylland.rn.dk/da/Forskning/Kurser-og-arrangementer/Symposium>
- Suliman, B.A., 2023. Potential clinical implications of molecular mimicry-induced autoimmunity.
- Sundhed.dk. Reumatoid arthritis, 2022. [Online]. [Lokaliseret 30.10.2024]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/reumatologi/tilstande-og-sygdomme/artritter/reumatoid-arthritis/>
- Vallagårda, S., Diderichsen, F. & Jørgensen, T. (2014) Sygdomsforebyggelse: S. 19-24, 245-259
- Viborg, A.L. & Torup, A.W. (2017) Sygdomslære: S. 105-109, 491-494
- Vilariño-García, T., ML Polonio-González, A. Pérez-Pérez, J. Ribalta, F. Arrieta, M. Aguilar, JC Obaya, JA Gimeno-Orna, P. Iglesias, J. Navarro, S. Durán, J. Pedro-Botet & V. Sánchez-

Margalet (2024) Leptins rolle i fedme, hjerte-kar-sygdomme og type 2-diabetes. International Journal of Molecular Science 25( 4 ). 2338