Stefan Lohmander, professor, överläkare, avdelningen för ortopedi, institutionen för rörelseorganens sjukdomar, Universitetssjukhuset, Lund *(stefan.lohmander@ort.lu.se)*

Många vägar leder till artros

Kunskapen om riskfaktorer och sjukdomsmekanismer ökar snabbt

Artros kan bäst beskrivas som ledsvikt – en konsekvens av obalansen mellan de krav som ställs på leden och ledens förmåga att motsvara dessa krav. Artros kan alltså uppstå i en normal led som är utsatt för onormala påkänningar men också som resultat av normal användning av en led som av någon orsak är försvagad. En sådan orsak kan t ex vara en ärftlig svaghet i ledbroskets byggnad.

Artros är ett tillstånd som i sitt slutstadium omfattar alla ledens vävnader och inte enbart ledbrosket. Sålunda påverkas också ben, ledband, ledhinna och ledvätska. Artros kan drabba alla kroppens leder, men vanligast drabbas knä, höft, fingrar och ryggrad.

Ledbroskets balanserande funktion

Ledytorna täcks av ett några millimeter tjockt lager av ledbrosk (Figur 1). Ledbrosket upptar och fördelar belastningen över ledytan och minskar friktionen vid rörelser. Den viskösa ledvätskan, med hög koncentration av hyaluronan och glykoproteiner, minskar friktionen i den normala leden ytterligare så att den blir extremt låg.

Ledbrosket består av glest fördelade celler i en omgivande matrix, som bildas och underhålls av broskcellerna (Figur 2) [1]. Matrix utgörs till cirka 75 procent av vatten; återstoden består av kollagen, proteoglykaner och andra proteiner. Kollagentrådarna bildar ett tredimensionellt nätverk, i vars hålrum proteoglykaner och andra broskmolekyler fördelar sig. Den höga vattenhalten bibehålls genom att vattenbindande proteoglykaner låses på plats av det kollagena nätverket. Brosket kan på så sätt liknas vid en fiberarmerad, vattenbindande gel, som ständigt underhålls av broskcellerna. Matrixmolekylerna i brosket interagerar specifikt med varandra och med receptorerna på broskcellens yta. Förändringar i matrix ger via dessa receptorer signaler till broskcellen, vilket kan leda till ökad nedbrytning eller syntes av matrix. Broskcellernas verksamhet styrs på detta sätt både av mekanisk belastning och av utifrån kommande signaler och specifika signalämnen, tillväxtfaktorer och cytokiner [2].

När ledbrosket belastas pressas en del av vattnet ut ur vävnaden, för att åter sugas tillbaka av proteoglykanerna då belastningen minskar och brosket återtar sin tjocklek. Ledbroskets förmåga att på detta sätt anpassa sig för att uppta belastning är direkt beroende av broskmatrix egenskaper. Matrix egenskaper är i sin tur beroende av normalt fungerande broskceller. Cellerna i brosket har förmåga att såväl bilda som bryta ner broskmatrix, aktiviteter som normalt är i balans och inom vissa gränser anpassade till varierande typer av krav. På så sätt kan balansen mellan krav och funktion upprätthållas i den normala leden.

SAMMANFATTAT

Vår kunskap om riskfaktorer och sjukdomsmekanismer vid artros ökar snabbt.

Den nya genetiken och den ökade förståelsen för de mekanismer som är aktiva vid nedbrytningen av ledbrosk och andra ledvävnader vid artros inger hopp om en framtida behandling som kan påverka förloppet i sjukdomens tidiga skeden.

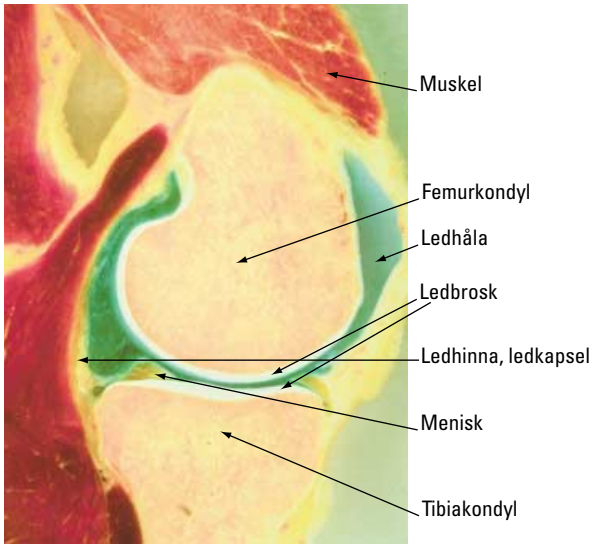
Artros är absolut inte en »degenerativ ledsjukdom«, utan karakteriseras tvärtom av dynamiska förändringar. Både nybildning och nedbrytning av ledvävnader sker under sjukdomens olika faser.

Serie: Artros

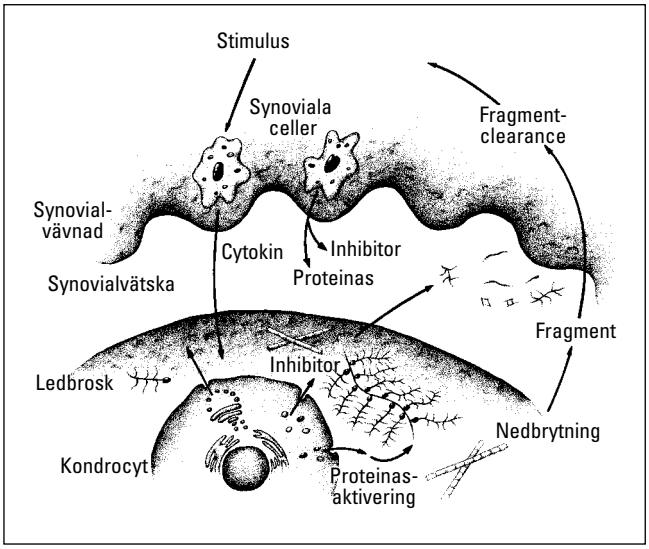
Onormal belastning stör balansen

Balansen kan störas genom både för hög och för låg belastning och även av signalämnen i form av exempelvis cytokiner, som insöndras till ledvätskan av ledhinnans celler. De synoviala cellerna ökar sin produktion av cytokiner vid exempelvis inflammation, blödning och skador på leden (Figur 3). Stimulering som orsakas av onormal belasting eller av cytokiner får till följd att broskcellerna (och även de synoviala cellerna) svarar med ökad utsöndring och aktivering av proteolytiska enzymer, vilka i sin tur har förmåga att bryta ner broskmatrix.

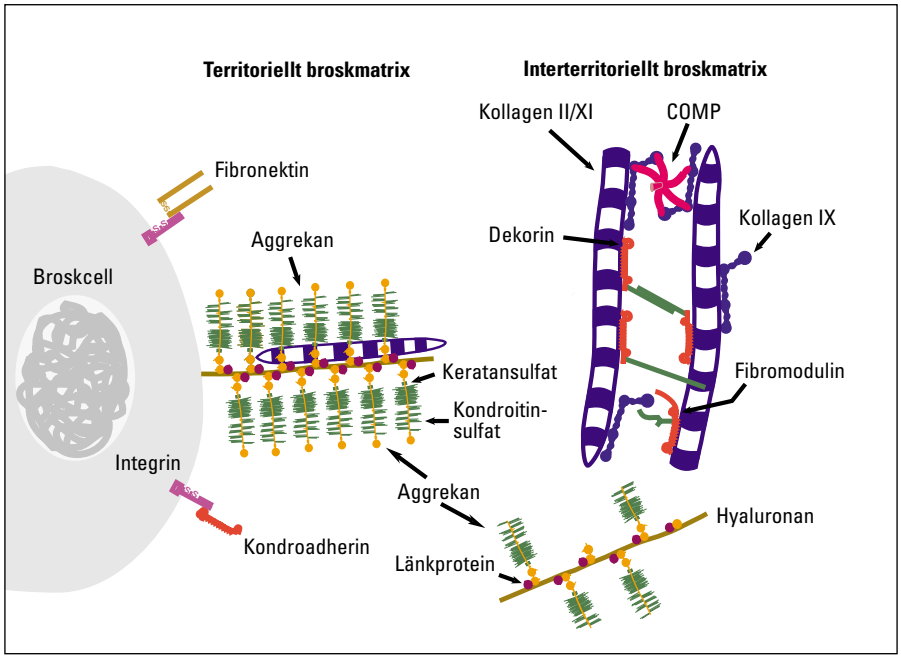
En del av broskcellerna kan också dö genom programmerad celldöd, apoptos. Kväveoxid, NO, bildas i stora mängder av broskcellerna, men vilken roll detta spelar för broskets funktion är inte helt klarlagt. Om inte nysyntesen av broskmatrix förmår hålla jämna steg med den ökade nedbrytningen försvagas de »bärande« strukturerna i matrix, ledbroskets



Figur 1. *Sagittalsnitt genom human knäled. Bilden har ställts till förfogande av Wolfgang Rauschning, Uppsala universitet.*



Figur 3. *Ledbrosket påverkas inte bara av belastning utan också av signalsubstanser, t ex cytokiner som utsöndras av både broskcellerna själva och celler i ledhinnan. Vid exempelvis ledskada och inflammation ökar nivåerna av cytokiner, som stimulerar nedbrytning av broskmatrix och samtidigt hämmar nytillverkning av matrix. Nedbrytningsprodukter från broskmatrix, t ex i form av molekylfragment, kan mätas i prover av ledvätska, blod eller urin och användas som mått på sjukdomsaktivitet. Pågående forskning söker bl a identifiera de signaler och enzymer som leder till nedbrytning av brosk.*



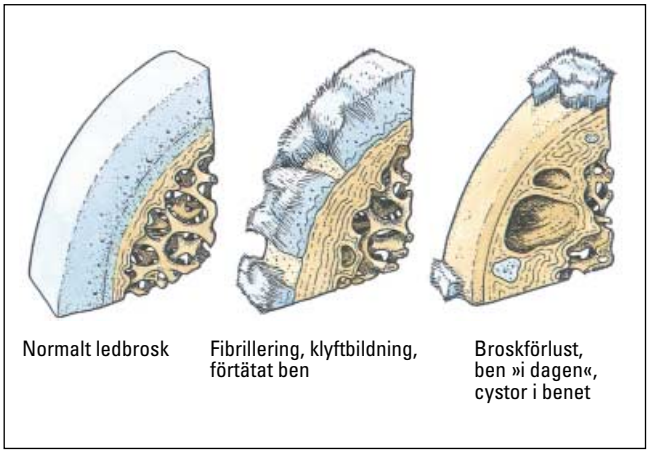
Figur 2. *Schematisk bild av broskmatrix och några av dess komponenter. Broskcellen bildar och underhåller matrix. De olika molekylerna i matrix samverkar, ofta i mycket stora komplex. Sammansättningen av matrix är olika i området nära cellen (territoriellt) och långt från cellen (interterritoriellt). Signalförbindelser finns mellan broskcellen och dess omgivning, bl a via integriner på cellytan. Cellen känner på så sätt av sin omgivning och belastningen på ledbrosket. Bilden har ställts till förfogande av Dick Heinegård och Pilar Lorenzo, Lunds universitet.*

förmåga att uppta belastning på ett normalt sätt minskar, nätverket i matrix brister och brosket förstörs på sikt [3, 4].

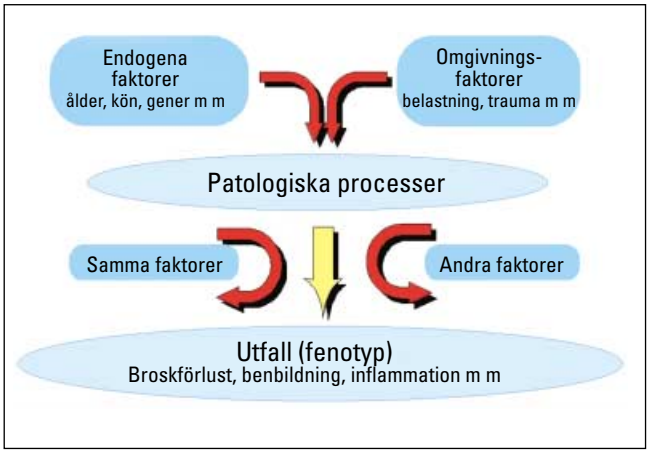
Förändringar i leden vid artros

I artrossjukdomens tidiga skede kan förändringar i brosket och leden endast påvisas genom analys av prov från ledvätska, blod eller urin på förekomst av nedbrytningsprodukter frisläppta från brosk eller andra ledvävnader (biomarkörer), vilket är ett uttryck för ökad nedbrytning i leden. Senare kan även mikroskopiska, och därefter makroskopiska, förändringar i ledbroskets struktur iakttas i form av ojämnheter, fibrilleringar och så småningom sprickor. I slutstadiet förstörs ledbrosket helt, och ben ledar mot ben vid belastning (Figur 4). Samtidigt med dessa förändringar i ledbrosket sker en genomgripande omorganisation av det subkondrala ben som brosket vilar på – med ökad täthet och bildning av cystor som slutstadium. Ökad aktivitet, särskilt perifert i leden, med nybildning av brosk och ben leder till bildning av kantpålagringar som är synliga på röntgenbilden som osteofyter. Förändringar i artrosutvecklingens slutstadium kan vid röntgenundersökning iakttas som minskad brosktjocklek (»minskad ledspringa«), osteofyter, ökad subkondral bentäthet och cystor i benet. Den ökade benomsättningen kan också påvisas med skelettskintigrafi och bensökande isotoper.

Artros utvecklas långsamt. Från det att tidiga förändringar på cell- och molekylnivå först kan påvisas och tills ett sym-



Figur 4. *De allra tidigaste förändringarna i den process som leder till artros sker på cell- och molekylnivå och kan bara påvisas i vävnadsprov eller prov från ledvätska eller blod. Senare uppträder förändringar i ledbroskets struktur, vilket kan påvisas vid artroskopi eller med MR-undersökning. I slutskedet, när mycket av brosket redan är skadat och förändringar i bentäthet, osteofyter m m uppträder, ses även förändringar vid röntgenundersökning. Från Karlsson J, redaktör. Knäledens sjukdomar och skador; 2000. Med tillstånd av AstraZeneca.*



Figur 5. *Artros är en komplex sjukdom där bl a genetiska variationer samverkar med omgivningsfaktorer för att starta sjukdomsprocessen. Denna drivs vidare, eller inte, av ytterligare faktorer, och resultat blir inflammation, broskskada, benbildning m m. I de leder som når det gemensamma slutskedet »är alla katter grå«, dvs där finns broskförlust, ökad bentäthet, osteofyter, smärta och stelhet.*

tomgivande slutstadium av klinisk artros med typiska röntgenförändringar ses går det flera år. Artrosutvecklingen avstannar dock hos många patienter och når aldrig ett slutstadium som kräver behandling med exempelvis artroplastik. Vi kan inte säkert förutsäga vilka patienter som kommer att nå ett kirurgiskt behandlingskrävande slutstadium.

Artros, en komplex sjukdom

Artros är en komplex sjukdom, där ärftliga variationer på flera ställen i arvsmassan och i flera kromosomer samverkar på ett ännu oklart sätt med faktorer i individens omgivning. Vissa kombinationer av dessa endogena och exogena faktorer leder till en riskökning för individen (Figur 5). Till artrosens komplexitet kan också fogas att vi alltmer börjar kunna se att den kliniska sjukdomen artros, med sina typiska symtom och röntgenförändringar, egentligen är mycket heterogen. Inslaget av inflammation varierar avsevärt hos olika patienter och ibland också hos en och samma patient över tiden.

Hos vissa patienter ses röntgenförändringar i form av enbart successiv förlust av ledbrosk, men inga osteofyter eller cystor. Hos andra dominerar osteofyter eller subkondrala cystor i början av sjukdomen – långt innan ledbroskets nedbrytning ses på röntgenbilden. Hos vissa patienter är artros en monoartikulär sjukdom, medan andra förefaller drabbas av generell artros i de flesta leder. Är det fråga om samma sjukdom hos dessa patienter? Är höftartros, knäartros och handartros samma sjukdom? Det är inte säkert.

Ett pågående intensivt arbete för att identifiera de specifika variationer i genomet som har samband med ökad risk för artros antyder att de nämnda olika yttringarna av artros, fenotyperna, mycket väl kan ha sin motsvarighet i olika och specifika polymorfismer eller mutationer i genomet. Studier i både England och Island har bl a visat ett lokus förenat med ökad risk för höftartros på kromosom 16 [5, 6].

Flera genvariationer av denna typ samverkar troligen med varandra och med faktorer i omgivningen, t ex ledskada, övervikt, belastning m m, och leder till att den enskilde individen löper ökad risk att utveckla artros.

Ålder, ärftlighet och kön – välkända riksfaktorer

Välkända faktorer som förknippas med ökad risk för artros, och som kan betraktas som »endogena«, är ålder, ärftlighet och kön [7]. Prevalensen av artros ökar närmast exponentiellt efter 50 års ålder. Kvinnor löper större risk att utveckla knäartros än män, men det är oklart varför. Handlar det kanske om hormonella faktorer, om ledgeometri eller om gångmönster? En orsak till att ålder förstärker de andra riskfaktorerna kan vara den ökade stelhet som med tiden uppstår i broskmatrix på grund av kolhydratberoende tvärbindningar mellan matrixmolekylerna. Att en stor del av det kollagen vi har i vårt ledbrosk vid 50 års ålder bildades redan under uppväxten – och sedan inte har ersatts – lämnar gott om tid för bildning av dessa tvärbindningar. Naturligtvis kan också åldersförändringar i cellmetabolismen bidra.

Ärftlighet utgör, som nämnts, en tung faktor, och flera studier på bl a tvillingar anger att genetiska faktorer står för 30–50 procent av artrosrisken [8, 9]. Hittills har dock endast sällsynt förekommande mutationer, exempelvis i typ II-kollagen i brosk, kunnat identifieras med specifikt artrossamband [10]. Flera mycket stora genetisk-epidemiologiska undersökningar pågår dock, som tillsammans med kartläggningen av det mänskliga genomet säkerligen kommer att påvisa mera specifika samband mellan genetisk variation och ökad risk för artros. Ytterligare stöd för arvets samband med artrosrisken kan hämtas från de epidemiologiska studier som visar att höftartros är extremt ovanligt hos den kinesiska befolkningen i både Kina och San Francisco. Däremot finns inte samma skillnad i förekomst av knäartros mellan exempelvis kineser och kaukasier.

Ledbelastning och övervikt tungt associerade med artros

Yttre faktorer som orsak till riskökning för artros är t ex större ledbelastning i samband med arbete och idrott – och övervikt. Ledskada är en vanlig och viktig orsak till artros, särskilt i knäleden.

Av dem som råkar ut för en skada på korsband och/eller menisk i knäleden uppvisar ungefär hälften artros vid röntgenundersökning 15–20 år efter skadan; riskökningen är mer än tiofaldig jämfört med ålders- och könsmatchade kontroller utan knäskada [11]. Många, men inte alla, har avsevärda besvär [12, 13]. Femton, tjugo år kan tyckas vara en lång tid, men eftersom de flesta får skadan mellan 20 och 30 års ålder har de artros redan i 40-årsåldern och i lika stor utsträckning som en 70-åring som inte skadat sitt knä. Detta kan också ut-

tryckas som att *en 35–40-åring som fick sin knäskada i 20-årsåldern ofta har en knäled som en 70-åring!*

Det finns ingen effektiv och varaktig behandling av artros vid så unga år. Artroplastik vid ung ålder är tyvärr förenad med flerfalt högre lossningsfrekvens av protesmaterialet än artroplastik vid högre ålder. Tyvärr finns det inga bevis för att kirurgisk rekonstruktion av en skadad menisk eller ett trasigt korsband förhindrar en senare utveckling av artros [14]. Detta kan tolkas som att denna kirurgi ännu inte funnit sin rätta form trots många års användning, eller att sjukdomsprocesser som inte påverkas av kirurgin igångsätts redan i skadeögonblicket. Kanske »missar vi tåget« om vi inte närmare studerar vad som händer i leden omedelbart efter skadan och försöker påverka dessa processer.

Bland de yrken som är förenade med ökad frekvens av artros kan nämnas lantbrukare, brandmän och varvsarbetare, som alla löper förhöjd risk för höftartros [15, 16]. Det är inte klart vad det är i dessa verksamheter som utgör den specifika orsaken, men misstanken faller naturligtvis på tung och upprepad belastning. Man har också för lantbrukare spekulerat i andra faktorer i deras miljö. Problemet med att tolka dessa typer av retrospektiva undersökningar är osäkerheten vad gäller exponering och den långa fördröjningen mellan exponering och sjukdomsdebut. Den kanske tydligaste yrkesrelaterade risken för artros kan ses hos knäskadade elitidrottare.

Även övervikt har i flera undersökningar visats vara en faktor som är tungt associerad med artros, särskilt knäartros hos kvinnor. Det mesta talar för belastning som specifik orsak, men även metabola faktorer kan bidra. I USA, där övervikt är ett ännu större problem än i Sverige, har man angivit att denna enskilda faktor kan vara orsak till upp till en tredjedel av all knäartros hos kvinnor [7].

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Heinegård D, Bayliss M, Lorenzo P. Biochemistry and metabolism of normal and osteoarthritic cartilage. In: Brandt KD, Doheretty M, Lohmander LS, editors. Osteoarthritis. Oxford: Oxford University Press; 1998. p. 74-84.
2. van den Berg WB, van der Kraan PM, van Beuningen HM. Synovial mediators of cartilage damage and repair in osteoarthritis. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. Osteoarthritis. Oxford: Oxford University Press; 1998. p. 157-67.
3. Poole AR. An introduction to the pathophysiology of osteoarthritis. Front Biosci 1999;4:D662-70.
4. Svensson O. Artros hos äldre. Konservativ behandling i första hand. Läkartidningen 2001;98(18):2190-5.
5. Loughlin J, Mustafa Z, Irven C, Smith A, Carr AJ, Sykes B, et al. Stratification analysis of an osteoarthritis genome screen suggestive linkage to chromosomes 4, 6, and 16. Am J Hum Genet 1999;65: 1795-8.
6. Ingvarsson Þ, Stefánsson SE, Gulcher JR, Jónsson HH, Jónsson H, Frigge ML, et al. A large Icelandic family with early osteoarthritis of the hip associated with a susceptibility locus on chromosome 16p. Arthritis Rheum 2001;44:2548-55.
7. Felson DT. Epidemiology of osteoarthritis. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors.Osteoarthritis. Oxford: Oxford University Press; 1998. p. 13-22.
8. Spector TD, Cicuttini F, Baker J, Loughlin J, Hart D. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. BMJ 1996;312:940-3.
9. Ingvarsson Þ, Stefánsson SE, Hallgrímsdóttir IB, Frigge MI, Jónsson H jr, Gulcher J, et al. The inheritance of hip osteoarthritis in Iceland. Arthritis Rheum 2000;43:2785-92.
10. Loughlin J. Genetic epidemiology of primary osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol 2001;13:111-6.
11. Roos H, Laurén M, Adalberth T, Roos EM, Jonsson K, Lohmander LS. Knee osteoarthritis after meniscectomy: prevalence of radiographic changes after twenty-one years, compared with matched controls. Arthritis Rheum 1998;41:687-93.
12. Roos E, Östenberg A, Roos H, Ekdahl C, Lohmander LS. Long-term results of meniscectomy – Symptoms, function, and performance tests in patients with or without radiographic osteoarthritis compared to matched controls. Osteoarthritis Cartilage 2000;9:316-24.
13. Englund M, Roos EM, Roos HP, Lohmander LS. Patient-relevant outcomes fourteen years after meniscectomy. Influence of type of meniscal tear and size of resection. Rheumatology 2001;40:631-9.
14. Lohmander LS, Roos H. Knee ligament injury, surgery and osteoarthrosis. Truth or consequences? Acta Orthop Scand 1994;65:605-9.
15. Lindberg H, Axmacher B. Coxarthrosis in farmers. Coxarthrosis in farmers. Clin Orthop. 1993;287:82-6.
16. Vingård E, Alfredsson L, Goldie I, Hogstedt C. Occupation and osteoarthrosis of the hip and knee: a register-based cohort study. Int J Epidemiol 1991;20:1025-31.

SUMMARY

Many paths converge in osteoarthritis
Awareness of risk factors and illness mechanisms increasing steadily

Stefan Lohmander

Läkartidningen 2002;99:4480-3

Osteoarthritis does not deserve the term »degenerative joint disease«, the course of the disease is characterized by dynamic changes in both synthesis and degradation of cartilage and other joint tissues. At the end stage all tissues of the joint are involved, not only the cartilage. In the early phases of the disease, changes in cartilage metabolism can be detected through assay of biomarkers in joint fluid, blood or urine. These changes evolve into macroscopic changes of fibrillation and loss of cartilage. Concomitantly, changes occur in other joint tissues and bone. The more advanced stages of change, as loss of joint space and osteophytes, may be detected by radiological examination. Osteoarthritis is a complex disease where genetic variations in several loci appear to interact with environmental factors to initiate and drive disease progression towards several different phenotypes. These may be recognized in different joint patterns, predominant inflammation or lack of inflammation, predominant loss of joint space or osteophytosis, etc. Increased occupational joint load, joint injuries and obesity are well recognized risk factors for osteoarthritis.

Correspondence: Stefan Lohmander, Dept of Orthopedics, Universitetssjukhuset, SE-221 85 Lund, Sweden (stefan.lohmander@ort.lu.se)