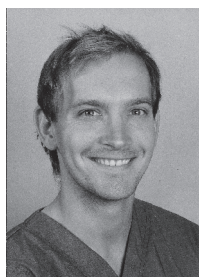


Histologiske aspekter af behandling med intra-artikulær etanercept og kortikosteroid i antigeninduceret kæbeleds-artrit i kaniner

Afhandlingen omhandler histologiske aspekter af farmakologisk terapi i kæbeleds-arthritis hos børnegigtpatienter.

Kasper Dahl Kristensen



I nvolvering af kæbeledet ved juvenil idiopatisk arthritid medfører kraniofaciale vækstforstyrrelser. Ved at hæmme inflammationen er det muligt, at underkæben kan få et normaliseret vækstmønster. Vi har udført to eksperimentelle studier for at undersøge de anti-inflammatoriske effekter af intra-artikulært administrerede medikamenter og observere sammenhængen med inflammation og mandibelvækst.

I en dyremodel har vi testet de anti-inflammatoriske egenskaber ved intra-artikulær (IA) kortikosteroid samt i et andet forsøg testet anvendelsen af IA etanercept (et opløseligt TNF- α receptor fusionsprotein) sammenlignet med den traditionelle subkutane administration af etanercept på både de bløde og hårde væv i kæbeledet.

Resumé af artikel I

35 voksne kaniner sensibiliserede over for ovalbumin blev inddelt i tre grupper: en placebogruppe på fem kaniner (behandlet med fysiologisk saltvand), en ubehandlet kæbeledsarthritigruppe på 15 kaniner (ovalbumin) og en kortikosteroidbehandlet gruppe på 15 (ovalbumin + IA kortikosteroid). Derudover fungerede syv kaniner som ubehandlede kontroller. Histologien af de

inflammatoriske ændringer i synovialis og det subsynoviale bindevæv (SSCT) (Fig. 1) indeholdt: 1) semikvantitative scoringer af inflammation og synovial proliferation, 2) målinger af tykkelsen og den procentvise fordeling af normal, hyperplastisk og prolifereret synovialis og 3) kvantitativ stereologisk estimering af volumen og antallet af plasmaceller i SSCT ved brug af Cavalieris princip og den optiske fractionator.

Histomorfometrisk sås synovial proliferation i både gruppen med arthritid og med kortikosteroidbehandlede dyr. Antallet af plasmaceller estimeret vha. den optiske fractionator var signifikant reduceret efter behandling med kortikosteroid. Den optiske fractionator viste sig mere præcis end de semi-kvantitative vurderinger.

Resumé af artikel II og III

42 voksne kaniner med lokalt induceret inflammation i kæbeledene blev inddelt i tre lige store grupper: en placebogruppe behandlet med IA saltvand, en IA etanerceptgruppe behandlet med 0,1 mg/kg etanercept pr. led en uge efter arthritisinducering og en gruppe behandlet ugentligt med 0,8 mg/kg etanercept givet subkutant gennem de 12 uger, forsøget kørte. Artritten blev

induceret i alt fire gange med tre uger imellem. De samme undersøgelsesmetoder som i artikel I blev anvendt.

Histologien viste inflammation og synovialis proliferation i alle grupperne. Antallet af plasmaceller blev signifikant reduceret efter behandling med subkutan etanercept, men ikke med IA etanercept. De semikvantitative vurderinger af synovial proliferation og inflammation viste også reduceret inflammation hos kaninerne behandlet med subkutan administreret etanercept.

Det kontralaterale kæbeled blev indstøbt i acrylat og μ CT-scannet. Scoring af morfologiske forandringer i tredimensionelle rekonstruktioner blev foretaget uafhængigt af to individuelle

observatører, som inddelte dyrene i normal eller abnorm morfologi. Derudover blev mineraliseringshastigheden og graden af mineralisering målt og diskuteret.

Vi viste, at graden af inflammation i kæbeledet under vækst er betydende for morfologiske ændringer i den mandibulære kondyl. Disse ændringer ses kun på det makroskopiske niveau, da kun minimale ændringer kunne registreres trabekulært på det mikro-arkitektoniske niveau. Kun få ændringer i graden af mineralisering blev målt. Inflammationsreduktion vil altså kunne hindre morfologiske forandringer hos patienter med børnegigt i kæbeledene.



Fig. 1. Kaninkæbeled visende det subsynoviale bindevæv (SSCT), hvori de anti-inflammatoriske effekter af kortikosteroid og etanercept blev evalueret i denne antigeninduceret kroniske artritmodel. a: SSCT, b: øvre grænse af SSCT fra starten af synovialis, c: omslagsfolden angiver nedre grænse af SSCT, d: nedre ledkammer i kæbeledet, e: kondyl knogle, f: kondyl brus, g: discus articularis (Goldner-Trichrome).

Afsluttende forelæsning

Den afsluttende forelæsning med titlen »Histological aspects of treatment with etanercept and corticosteroid in antigen-induced temporomandibular joint arthritis in the rabbit« fandt sted den 8. januar 2010 på Tandlægeskolen, Aarhus Universitet.

Medlemmer af bedømmelsesudvalget var professor, dr.med. Thomas Ledet, Aarhus Universitet; docent, ph.d. Per Alstergren, Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige, og overlæge, ph.d. Anne Estmann, Odense Universitets Hospital.

Vejledere for projektet var lektor, ph.d. Thomas Klit Pedersen (hovedvejleder), specialtandlæge, ph.d. Annelise Küselser (projektvejleder) (begge Afdeling for Ortodonti, Tandlægeskolen i Århus, samt Kæbekirurgisk Afdeling, Århus Universitetshospital), og professor, dr.med. Troels Herlin (medvejleder), Børneafdeling A, Århus Universitetshospital, Skejby, samt professor, MDSc Jens Randel Nyengaard (medvejleder), Stereologi og elektronmikroskopisk laboratorium og MIND center, Klinisk Institut, Aarhus Universitet.

Delarbejder

Ph.d.-afhandlingen er baseret på følgende artikler:

1. Kristensen KD, Stoustrup P, Kuseler A, Pedersen TK, Nyengaard JR, Hauge EM et al. Quantitative histological changes of repeated antigen-induced arthritis in the temporomandibular joints of rabbits treated with intra-articular corticosteroid. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 437-44.
2. Kristensen KD, Stoustrup P, Küselser A, Pedersen TK, Nyengaard JR, Hauge EM et al. Intra-articular vs. systemic administration of etanercept in antigen-induced arthritis in the temporomandibular joint. Part I: Histological effects. *Pediatr Rheumatol Online J* 2009; 7: 5.
3. Kristensen KD, Hauge EM, Dalstra M, Stoustrup P, Küselser A, Pedersen TK et al. Association between condylar morphology and changes in bony microstructure and sub-synovial inflammation in experimental temporomandibular joint arthritis. *J Oral Pathol Med*. Accepted for publication.