

Finska Läkaresällskapets Handlingar

Årg 176 Nr 2, 2016

Jubileumsnummer

C. Holmberg:

Finska Läkaresällskapets Handlingar 175 år:
Från Finnarnes Magiska Medicin till genomikrevolution,
molekylärbiologi, enstaka cellers funktioner och
autoimmunitet..... 2

Modern forskning år 2016

Kai Simons:

Biomedicinsk forskning – igår, idag och imorgon..... 8

Juha Kere:

Från genomikrevolutionens årtionden till enstaka
cellers funktioner..... 18

Mikael Knip:

Typ 1-diabetes – en autoimmun eller infektionssjukdom?..... 26

I dag i relation till 1841

Asko Järvinen:

Infektioner som medicinskt problem för 175 år sedan och idag.. 36

Caj Haglund och Tom Scheinin:

Utbildningen av kirurger igår och idag..... 44

Otto Lindberg:

Erik Adolf von Willebrand som forskare och läkare 50

Modern ung klinisk forskning

Rahul Raj:

Min forskning: Traumatisk hjärnskada – en livslång sjukdom?... 59

David Gyllenberg:

Min forskning: Vägen från det prenatala livet och symtom
i barndomen till psykiatrisk vård – och från klassisk
epidemiologi till dataläring..... 64

Finska Läkaresällskapet i dag

Marianne Gripenberg-Gahmberg och Tom Pettersson:

Finska Läkaresällskapet år 2016..... 70

Rasmus Olander:

Studier, Thorax och Finska Läkaresällskapet 78

Markku Heikinheimo:

Finska Läkaresällskapet och Duodecim:
Från språkstrid till samarbete 82



Redaktion

Huvudredaktör

Christer Holmberg
Tfn 09 4717 2728
E-post christer.holmberg@hus.fi

Redaktörer

Minna Kylmä, Oliver Michelsson,
Patrik Schroeder, Hannah Söderholm,
Viveca Söderström-Anttila och
Pia Österlund

Språkgranskare

Margareta Gustafsson
Tfn 040 5848634

Finska Läkaresällskapet

Kanslisekreterare

Gerd Haglund
PB 82, 00251 Helsingfors
Tfn 09 4776 8090, fax 09 4362 055
E-post kansliet@fls.fi
Hemsida www.fls.fi

Besöksadress

Johannesbergsvägen 8
00250 Helsingfors

Finska Läkaresällskapets Handlingar

ISSN 0015-2501 (tryckt)
ISSN 2242-4318 (webbsida)
Utgives av Finska Läkaresällskapet
Oy Nord Print Ab, Helsingfors 2016

Finska Läkaresällskapets Handlingar 175 år:

Från Finnarnes Magiska Medicin till genomikrevolution, molekylärbiologi, enstaka cellers funktioner och autoimmunitet

Den andra december 1841 fattade Finska Läkaresällskapet följande beslut: *"Denna förening mellan Finlands Läkare hvilken under namn af Finska Läkaresällskapet redan år 1835 tog sin början – i afsigt att genom ömsesidiga meddelanden och gemensamma forskningar söka befordra Läkarekonstens fortgång inom fäderneslandet"*¹ skulle ge ut en vetenskaplig tidskrift, **Finska Läkaresällskapets Handlingar**. Man diskuterade språkformen, latin, tyska eller svenska, och gick in för det svenska språket. Innehållet skulle bestå av: 1) *Avhandlingar*, 2) *Recensioner*, 3) *Casus* eller patientfall, 4) *Analekter* eller urval och utdrag av särskild vikt, 5) *Förteckningar* samt 6) *Notiser*. Redaktionen konstaterar i sitt företal följande:

"Vi inse det nog, att dessa (bidrag) – oaktadt alla våra bemödanden – torde innehålla många oriktigheter, icke blott åsikter utan äfven i uppfattningen av föremål och ämnen, äfvensom att mycket af det här uttalade kunde sägas annorlunda och bättre; men deruti dela dessa arbeten lotten af alla mensklige verk, hvarför vi tro oss kunna vara obekymrade. Hufvudmålet för vårt sträfvande är och skall blifva Sanning, och att derigenom i någon mån ifrån vår ringa ster kunna bidraga till Läkarevetenskapens och Konstens evigt fortskridande utveckling."

"Wissenschaft ist das werdende Wissen; Sie ist immer Forschung, nie vollendetes System."

Redaktionen bestod av följande personer:
General-Direktören och Riddaren Doct. C.D. von Haartman, n.v. Ordförande
Rector Magnificus, Riddaren Doct. N. A. Ursin
Professoren och Riddaren Doct. Imm. Ilmoni
Professoren Doct. L.H. Törnroth
Professoren Doct. E.J. Bonsdorff
Universitet-Adjuncten Doct. J.E.A. Wirzén

En imponerande samling dåtida medicinska forskare (Bild 1). I början presenterade man kliniska iakttagelser och kirurgiska ingrepp. Bakte-

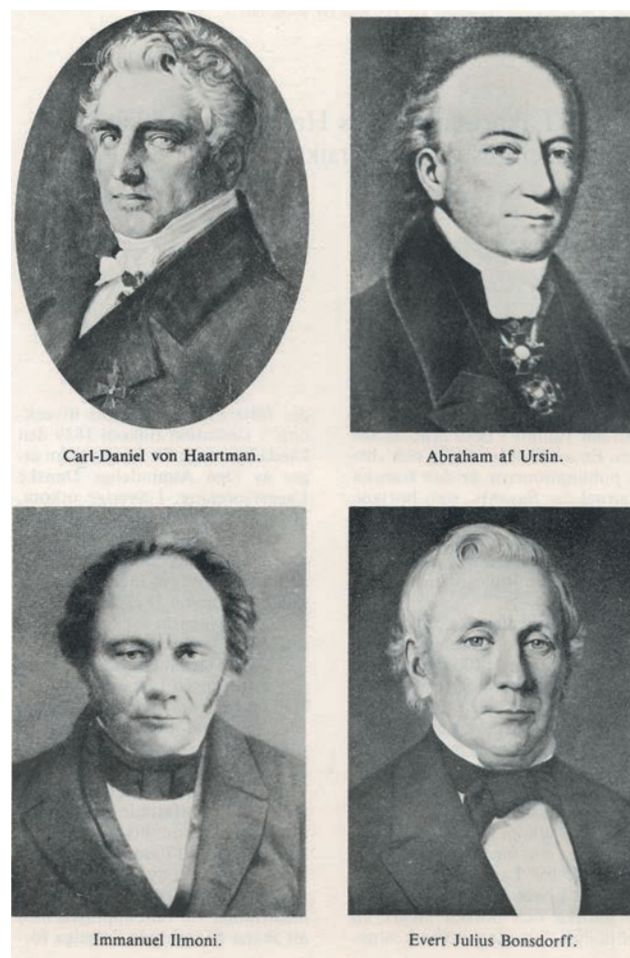


Bild 1. Medlemmar ur den första redaktionen.

riologin var okänd på den tiden, likaså anestesi. Den inremedicinska klassificeringen till exempel var: 1) *Febrar*, 2) *Inflammationer*, 3) *Degenerationer*, 4) *Eccriser*, 5) *Neuroser och Vesanier* (psykos). Till *Eccriser* hörde sjukdomsfamiljerna *"Tvinsot och Vattusot"*.

I det första numret ingick Elias Lönnrots avhandling *Om Finnarnes Magiska Medicin* i

¹ Citat kursiverade i texten.

utvidgad form. I sin avhandling behandlar han först kunskapens dag- och nattsida utgående från naturfilosofiska synpunkter:

”Menniskan var i begynnelsen närmare förenad med Gud än sedermera, då årtusenden aflägsnat henne ifrån detta sitt ursprung. Den omedelbart ifrån Guds allvetenhet härstammande, i henne nedlagda kunskapen, eller fröet till kunskap, varande ifrån början något helt, har under sin utveckling till kunskapens träd förlorat sig i mångfaldiga grenar. Kunskapen har väl derigenom, i stället att först hafva varit en, blifvit mångfaldig, men har i och med det samma aflägsnats ifrån sitt ursprung, lika som en gren, ju mera den växer, i samma mån avlägsnar sig från stammen. Men icke utgrenar sig stammen endast åt höjden, i mångfalt slingrande utgreningar går derjemte åt motsatt riktning, åt djupet. Likaså kunskapen: ifrån det ursprungliga har den hos människan tagit tvenne motsatta riktningar, den ena åt höjden, kunskapens dagsida, den andra åt djupet, kunskapens nattsida. Dessa hvarannan motsatta sidor, eller hälfter (poler) utgöra den mensklige kunskaps-sferen i dess helhet, och ensidig är all kunskap, som utgår endast ifrån den ena av dessa sidor. – Till nattsidan av kunskaperna räknar vi alla genom aningar, ingifvelser, drömmar, visioner, erhållna föreställningar, då däremot regionerne uti kunskapens dagsida äro sinnlighet, förståndet och förnuftet; och begge hafva de i och för sig en lika positiv betydelse.

Magien, såsom kunskap betraktad, är ingenting annat än den ursprungliga kunskapen sjelf hos menniska, såsom objektiv uppfattad af kunskaps-sidan. Det var den ursprungliga kunskapen som påminde de första människorna om de förhållanden, uti hvilket deras lif stod till de öfriga lifsföreteelserna och till urlifvet sjelft, hvars uppenbarelse-former desse äro.

Sedermera begynte den härledda, ifrån den ursprungliga sönderdelade kunskapen att reflektera öfver det förfarande, som ägde rum, uppteckna minnes de särskilda metoder, hvarigenom sjukdom blifvit avlägsnad och hälsa återställd, vidtog ex analogia andra och gjorde allahanda rön. Detta ledde till erfarenhets-medicinen.”

Det skapades en konflikt mellan erfarenhetsmedicinen och den gamla traditionella genom att det psykiskas inverkan på sjukdomsförloppet negligerades:

”Den magiska medicinens grundbetydelse återfinner man i det psykiskas inflytande, primärt uppå det psykiska och sekundärt på det materiella. I afseende på den ursprungliga magiska medicinen, eller som jag hellre ville nämna den, medicinen i dess ursprungliga betydelse, intager hon samma rang och betydelse som erfarenhets-medicinen.”

Sedan redovisar Lönnrot för den medicinska magin som han lärt känna i bygderna under sina patientbesök och sin insamling av runor. Han hade även själv upplevt mycket av magiernas verksamhet. Lönnrot förstod att folket som levde i armod i vildmarken nära naturen och dess djurvärld var i behov av stöd vid sjukdom. Han förstod mycket väl vikten av både det fysiska och det psykiska vid behandlingen av sjukdomar och hade sett många exempel på tillfrisknande redan innan fysisk behandling påbörjats. Den magiska medicinen utövades av *tietäjä, tietomies, loihtia, osaaaja, laulaja, runoja, luomoja, puoljumala, poppamies, myrrymies, intomies, innokas, haltio-kas, kukkaromies* och många fler.

En *loihtia* hade ett förråd av magiska sånger, och för att värna sig bad folket böner, utförde offer, blidkade faror med tjustning. *Loihtia* sökte utreda sjukdomens ursprung och brukade förutom ritualer även ”läkemedel”. Kuren företogs ofta nattetid i bastun och efter ceremonier tog *loihtia* läkemedlet ur sin *kukkaro*, stack en pil i golvet, sopade bastun med sin kvast som bland annat innehöll örter. *Loihtia* läste över vattnet, badet, kvasten o.s.v. Lönnrot redovisar för olika ritualer som alla dock avsåg att öka patientens psykiska motståndskraft.

Smärtan förvisades genom runor till *Kipuvuori*, som antogs ligga i Kemi socken med en grotta och källa. Dit förvisades smärtorna efter att först blivit beredda av *Kivutar, Tuonetar* och *Akätäär*.

Lönnrot redovisar alltså för de riter som utövarna av magisk medicin utförde samt ger exempel. Konklusionen är dock att hänsyn till patientens psykiska krafter är av vikt för tillfrisknandet, men kanske glömts bort av erfarenhetsmedicinen.

Avhandlingen är ett exempel på vad en medicinsk avhandling kunde behandla för 175 år sedan. Självt är Lönnrot ett exempel på en klok medicinsk forskare av sin tid (Bild 2). Hans skolgång och studier var resultatet av arbete och tiggeri samt stöd från välvilliga mecenater. Sin läkargärning utförde han som provinsialläkare i Kajana och som expert för Medicinalstyrelsen.



Bild 2. Bernhard Reinhold, 1872, Helsingfors universitet: Elias Lönnrot. Foto: Timo Huvilina, Helsingfors universitetsmuseum.

Landet var fattigt och hungersnöd rådde, och många farsoter drabbade landet. Som enda läkare i Kajana måste han sköta tyfus, kolera med flera sjukdomar och han rörde sig till fots eller på skidor. Resan från Helsingfors till Kajana tog tre veckor. Lönnrot poängterade vikten av hygien, nutrition, isolering och amning samt propagerade för en barnmorska och ett sjukrum per distrikt. Han var med andra ord sin tids Arvo Ylppö. Vidare utförde han vaccinerings mot smittkoppor i distriktet och på ryska sidan för att undvika att sjukdomen spreds därifrån samt talade för att stävja tiggeriet, som han ansåg sprida sjukdomar. Lönnrot gav inte mycket för den tidens mediciner, utan poängterade i stället de ovan nämnda sakerna samt skrev på uppdrag av Medicinalstyrelsen rekommendationer bland annat för spädbarnsvård, tillverkning av barkbröd och handhavande av farsoterna.

Lönnrot ivrade alltså för hygien, fysisk fostran, absolutism, god och förnuftig föda, barnmorskor och isolering av sjuka vid mottagningen för att undvika smitta. Patienterna däremot låg i ett rum

på golvet, upp till 36 personer, så tätt att det var svårt att "ronda" utan att stiga på dem. Med tanke på den tidens kunskaper, resurser och sjukdomar var han en förnuftsman som själv fått smaka på samma sjukdomar. Det är beundransvärt att han dessutom hann studera det finska språket och folket och samla in runor under sina besök i bygderna och sina tjänsteledigheter.

Lönnrot och hans avhandling är ett exempel på under vilka omständigheter en läkare verkade för 175 år sedan och vilken uppfattning man hade om sjukdomar och läkekonsten på den tiden. I tidigare jubileumsskrifter har Sällskapets verksamhet och forskare beskrivits i detalj, bland annat av Louis Perret i specialnumret av Handlingarna med anledning av 150-årsjubileet. Under 1800-talet beskrev forskarna kliniska fynd och kirurgiska ingrepp (eter kom först 1847 och kloroform något senare) samt rapporterade om patientfall. Som ovan nämnts var klassificeringen av inre medicinen en helt annan än nu, men man lärde sig allt mer om sjukdomarnas bakgrund, kliniska bild och behandling tack vare skribenternas rapporter och referat av utländsk litteratur. Åren 1849–1869 gav Sällskapet förutom Handlingarna även ut ett Notisblad för Läkare och Pharmaceuter med vetenskapliga artiklar, notiser och referat.

Bland patientfallen kan man notera att S.O. Wasastjerna i sin fallpresentation i Handlingarna 1847 var den första i världen som beskrev ett kliniskt fynd i ductus Botalli, det typiska blåsljudet. Intressant är att F.J. Rabbe 1858 uppskattade att behovet av blodiglar var följande: Helsingfors 26 000, Åbo 15 000, landets övriga städer 60 000, summa 101 000! Blodigeln fanns upptagen i Pharmacopea Fennica fortfarande år 1937. Under åren 1939–1947 utkom Handlingarna som en del av Nordisk Medicin för att återuppstå som Finska Läkaresällskapets Handlingar 1948.

På 1800-talet fanns inte någon finskspråkig medicinsk nomenklatur och därför bildade tolv medicine kandidater 1866 Duodecim för att skapa en finskspråkig nomenklatur. Man gick igenom

40 naturvetenskapliga och medicinska verk samt Lönnrots ordbok och runor för att göra en förteckning över finsk terminologi. Terminologin behandlades på Duodecims möten och användes i föredrag. Vidare bestämde föreningen 1885 att ge ut en medicinsk tidskrift på finska, Duodecim, för att med M. Åyräpääs ord: *"Sanalla sanoen lääketieteelliset käsitteet ovat tämän tieteen kaikilla aloilla suomalaisessakin muodossa selitettävä ja levitettävä. Tässä suuri työ tehtävänä, ja tähän työhön ryhtyy myös tämä aikakauskirja."* Det är intressant att läsa hur J. Collan diskuterar hur sammansatta ord är ofinska, till exempel "sisäänhengitys ja uloshengitys". Inandning bör enligt honom härledas från verbet *hengittää* och utandning från verbet *huokua*.

Samarbetet mellan dels Handlingarna och Duodecim, dels de båda medicinska sällskapen var gott. Vetenskapliga artiklar publicerades i Handlingarna, man ordnade gemensam utbildning, exempelvis Finlands Första Forskarmöte 1922. Språkstridigheterna 1900–1930 ledde emellertid till att många finskspråkiga läkare skrev ut sig ur Finska Läkaresällskapet. Konflikten bordlades slutligen efter andra världskriget. I dag är samarbetet mellan föreningarna gott och många läkare är medlemmar i bådadera.

År 1970 under Amos Pasternacks tid som huvudredaktör gick man i Handlingarna in för temanummer med vätskebalans som det första temat. De senaste 25 åren har meriterade forskare och kliniker varit huvudredaktörer för Handlingarna: Henrik Riska, Svante Stenman, Per-Henrik Groop, Caj Haglund och Johan Lundin.

I dag består redaktionen av (Bild 3):
Christer Holmberg, professor emeritus i pediatrik, huvudredaktör
Patrik Schroeder, specialist i allmänmedicin
Viveca Söderström-Anttila, specialist i gynekologi, obstetrik och gynekologisk endokrinologi, docent
Pia Österlund, specialist i onkologi, docent

Oliver Michelsson, specialist i ortopedi och traumatologi

Minna Kylmälä, specialist i kardiologi och inre medicin, medicine och kirurgie doktor

Hannah Söderholm, specialiserande läkare i inre medicin

Gerd Haglund, diplomkorrespondent, redaktionssekreterare.

Handlingarna kommer ut två gånger årligen med temanummer och redaktionen vinnlägger sig om att ha landets ledande experter som specialredaktörer. Tillsammans med redaktionen komponerar redaktörerna innehållet och eftersträvar så hög vetenskaplig nivå som möjligt. Skribenterna har varit medlemmar och kolleger från Finland, de nordiska länderna eller utlandet. Artiklar på finska och engelska översätts till svenska. Både översättningar och artiklar skrivna på svenska språkgranskas, tidigare av vår mångåriga språkgranskare Marianne Saanila och numera av Margareta Gustafsson, till vardags översättare på Finlands riksdag. Båda ska ha ett stort tack för att de hjälpt till att bibehålla och utveckla en god medicinsk svenska. Gustafsson är medlem i Medicinska språkgruppen, som startade på initiativ av Marianne Saanila och Margareta Gustafsson. Redaktionssekreterare Gerd Haglund ska även hon ha ett stort tack för att hon koordinerar arbetet. Det är tack vare hennes arbete som Handlingarna har nått den höga nivå tidskriften har i dag. Handlingarna innehåller i dag även fria artiklar, rapporter om nya doktorander från Sällskapet, nya svenskspråkiga professorer, parentationer och information om Sällskapets verksamhet.

De senaste 175 åren har medicinen utvecklats enormt. Vi förstår och kan i västvärlden diagnosticera och behandla sjukdomar på ett helt annat sätt än förut. Men som den första redaktionen uttryckte sig: "Wissenschaft ist das werdende Wissen; Sie ist immer Forschung, nie vollendetes System". Vi tror i dag att vi till stor del kan och förstår det mesta, men i framtida generationers ögon kommer vi att förefalla delvis lika ovetande som vi



Bild 3. Redaktionen i arbete 2016. Från vänster till höger Hannah Söderholm, Gerd Haglund, Oliver Michelsson, Patrik Schroeder, Christer Holmberg, Minna Kymälä och Pia Österlund. Viveca Söderstöm-Anttila saknas på bilden. Foto: Cata Portin.

kanske tycker de första skribenterna för 175 år sedan var. Dessutom åtnjuter bara en liten procent av världens befolkning frukterna av vårt vetande, medan en stor del fortfarande lider av hungersnöd och krig. Syftet med Handlingarna har varit och är alltjämt Sanningen. Redaktionen har beslutat att i Jubileumsnumret inte främst rapportera om forna tiders resultat och forskare utan vill också ge en kritisk bild av var vi står i dag. Tre framstående forskare från Sällskapet rapporterar om biomedicinsk, genetisk och klinisk forskning år 2016 och blickar framåt i tiden. För 175 år sedan var infektionssjukdomar och kirurgiska ingrepp de mest behandlade ämnena i Handlingarna. Vi har därför bätt våra ledande specialister i infektionssjukdomar och kirurgi berätta var vi står i dag. Vidare presenterar vi ett personporträtt av en beaktansvärd forskare, som varit medlem i Sällskapet, nämligen E.A. von Willebrand. Artikeln illustrerar

läkarens situation i slutet av 1800-talet. Som motvikt berättar två unga postdoktorander om sin forskning och hur det är att vara ung forskare i dag.

I det sista avsnittet presenterar två ordförande Finska Läkaresällskapet av idag. Ordföranden för Thorax redogör för hur studier på svenska fungerar och en tidigare ordförande för Duodecim ger en bild av hur våra finska kolleger uppfattar oss och diskuterar framtida gemensamma utmaningar.

Det är intressant att spekulera i vad som kommer att förändras mest i framtiden och var de största bristerna i vårt vetande finns i dag. Genetiken har lärt oss otroligt mycket, men kanske i dag lite på bekostnad av andra faktorer som också påverkar vår hälsa. Vi kommer säkert att lära oss nytt om etiologin vid cancer och utveckla helt ny diagnostik och behandling. Dagens nutritionsvanor bygger på modenyer och ekonomisk

vinning, mindre på forskningsresultat. Vår tarm spelar en synnerligen stor roll för vårt immunologiska försvar och de autoimmuna sjukdomarna ökar hela tiden. Trots det manipulerar vi vår föda, vilket har okända konsekvenser. Inom psykiatri väntar vi fortfarande på ett genombrott, tidig diagnostik och etiologiskt baserad behandling. Datatekniken och simulatorerna har revolutionerat kirurgin. I framtiden kommer även våra möjligheter att identifiera riskindivider att öka och möjliggöra uppföljning av dem.

Dagens behandlingsmetoder är mest inriktade på fysisk hälsa och vård och behandling som innefattar psykosocialt stöd till patienterna och omgivningen saknas till stor del. Vi behandlar patienten, inte de anhöriga, och vårdkontaktarna har blivit mer opersonliga (Internet, växlande läkare, tidsbrist, fördomar, språklig och kulturell okunskap i en globaliserad värld). Den här utvecklingen kan vara svår att stoppa, men patienterna borde bli behandlade såsom vi själva skulle vilja bli behandlade,

nämligen som individer och med beaktande av språk, religion och kultur. Finland är ett av världens rikaste och säkraste länder. Det är bara att hoppas att vi har förnuft och hjärta att dela med oss till dem som fortfarande har det som vi hade det på Lönnrots tid.

Christer Holmberg

Litteratur

- Redactionen af Sällskapets Handlingar. Företal. Fin Läkarsällsk Handl 1841;1:III–X.
- Lönnrot E. Om Finnarnes Magiska Medicin. Fin Läkarsällsk Handl, 1841;1:199–244.
- Perret L. Finska Läkarsällskapets Handlingar 150 år: En medicinhistorisk översikt. Fin Läkarsällsk Handl, 1991;135:9–50.
- Qvarnström E. Elias Lönnrot som läkare. Fin Läkarsällsk Handl, Festskrift, 1935;Band LXXVIII:410–445.
- Äyräpää M. Alkulause. Duodecim, 1885;1:1–4.
- Collan J. Yleisiä mietteitä suomenkielen käyttämisestä lääketieteellisissä kirjoituksissa: Mitkä suomalaiset sanat vastaavat parhaiten hengityksen eri puolia (momentteja)? Duodecim 1885;1:5–9.



Biomedicinsk grundforskning – igår, idag och imorgon

KAI SIMONS

Vi lever en tid då medicinen går framåt med stormsteg. Varje år stiger medellivslängden nästan överallt i världen. Den medicinska terapeutiska vardagen har transformerats av framsteg inom alla medicinska områden. De kanske allra största framstegen har gjorts i behandlingen av hjärt- och kärlsjukdomar, där dödligheten har sjunkit med över 50 procent under de senaste trettio åren (1). Tydligast åskådliggör utvecklingen av medellivslängden i Europas socialistiska stater hur medicinska framsteg påverkar sjukvården. Redan på 1970-talet började medellivslängden förkortas i hela Comeconblocket. När muren föll i Tyskland var medellivslängden 2–3 år lägre i DDR än i Förbundsrepubliken (2). Nu är den lika hög i östra och västra Tyskland. På grund av bristfälliga resurser och avsaknad av modern forskning stagnerade utvecklingen av sjukvården under socialismen med ödesdigra följder.

SKRIBENTEN

Kai Simons är professor och direktor emeritus för Max Planck-Institutet för molekylär cellbiologi och genetik i Dresden, Tyskland. Tidigare var han chef för cellbiologiprogrammet på EMBL (Europeiska laboratoriet för molekylär biologi) i Heidelberg. Idag är Kai Simons vd för Lipotype GmbH.

DNA-revolutionen

De senaste femtio åren har den biomedicinska grundforskningen genomgått en revolution. Det var framför allt uppgången av molekylärbiologin som ledde till en omvälvning av våra möjligheter att utforska livsprocesserna. Kulmen nåddes med kartläggandet av vårt mänskliga genom år 2000. Kostnaderna för att sekvensera det första mänskliga genomet uppgick till 2,7 miljarder dollar. Idag kostar sekvensering av ett genom bara 1 000 dollar (3). Denna enorma utveckling var en följd av DNA-revolutionen, som kom igång med Cricks och Watsons dubbelhelixmodell för DNA-strukturen. I ett enda genidrag ledde modellen till en hypotes för hur DNA fungerar som bärare av vår arvsinformation. Därmed var vägen öppnad för dechiffrering av den genetiska koden. Den ledde till den gigantiska upptäckten att det genetiska språket är universellt och att det är identiskt från bakterier till Homo sapiens!

Denna banbrytande forskning inledde en helt ny era i den experimentella biologin. Från och med 1980-talet blev det möjligt att klona och sekvensera gener och därmed identifiera gener som styr olika livsprocesser. Först var det koderande DNA (cDNA) för hormoner som insulin och tillväxthormon eller regulatoriska proteiner som interferon som klonades. Nästa steg var att uttrycka dessa cDNA i celler och producera rekombinanta proteiner. Proteinerna kunde antingen användas för forskningsändamål eller framställas för terapeutiskt bruk. Idag är produktionen av rekombinanta proteiner rutin. Antalet proteiner som används för terapeutiska ändamål idag överstiger hundra, och hundratals nya terapeutiska proteiner är under utveckling (4).

Den rekombinanta DNA-tekniken blev en Sesam öppna dig-metod för att identifiera och karakterisera gener som styr olika cellulära processer (5). Småningom lades grunden för att kartlägga alla gener i vårt genom. Vem skulle ha trott att det var möjligt när jag började min forskarbana! Med hjälp av mutagenes kunde man producera mutanter och med snillrika molekylärbiologiska tricks känna igen den gen som orsakade förändringen. Fenotyp blev genotyp och vice versa. Forskningen kunde addera gen efter gen till katalogen som karakteriserade processen. Hjärtkatalogen innehöll till exempel de gener som behövs för att hjärtat ska bildas under den embryonala utvecklingen och de gener som behövs för att upprätthålla den adulta hjärtverksamheten. Senare blev det också

möjligt att hämma specifika gener med inhiberande RNA-sekvenser (6). Katalogerna kompletterades steg för steg och blev bara längre och längre. För tillfället håller vi på att förlora överblicken i den tilltagande komplexiteten. Denna dechiffreringsaktivitet har sysselsatt forskarna inom biologin de senaste 35 åren och den har helt dominerat forskningsverksamheten. Innehållsförteckningarna är ännu inte fullständiga men vi är på god väg.

Det otroliga faktum att alla organismer på denna planet härstammar från en enda urcell förenklar den gigantiska kartläggningsprocessen. Inte bara den genetiska koden är universell, utan också många av de molekylära moduler som styr cellens olika funktioner är i stort sett identiska i alla mikrober och organismer. Naturligtvis är bakterier enklare byggda än däggdjursceller. Men vi som forskare kan välja ut en passande organism (en jästcell, en mask, en bananfluga eller en mus) för våra experiment. Det är denna likhet på molekylär nivå som gör biologin så informativ. Det är bara att hitta den bäst möjliga modellen för det problem som vi som forskare vill lösa. Det låter enkelt men i verkligheten kräver det förstås en hel del påhittighet.

Den medicinska genetikens frammarsch

Utredningen av humana monogena sjukdomar har varit till stor hjälp för att förstå genfunktioner. Identifikationen av den gen som är defekt i en monogen sjukdom ger omedelbart en beskrivning av den fenotyp som karakteriserar den defekta genen och dess proteinaktör. När det gäller fenotypisering är människan oslagbar. Men vem vet, kanske har vi en dag en talande mus till vårt förfogande.

Den genetiska forskningen i Finland med Albert de la Chapelle och Leena Peltonen-Palotie i spetsen har varit synnerligen framgångsrik (7). Finländarna har ett unikt genetiskt arv genom att befolkningen härstammar från en folkspillra som invaderade Finland för cirka 4 000 år sedan. Isoleringen av deras avkomma i denna norra avkrok av världen har lett till att finländarna idag är bärare av genmutationer, som orsakar runt 40 monogena sjukdomar. Identifikationen av de sjukdomsalstrande generna har producerat en guldgruva av information. På grund av detta speciella genetiska arv och tack vare tillgången till information om stamträd och medicinska data förblir Finlands befolkning en attraktiv informationskälla för genetiska

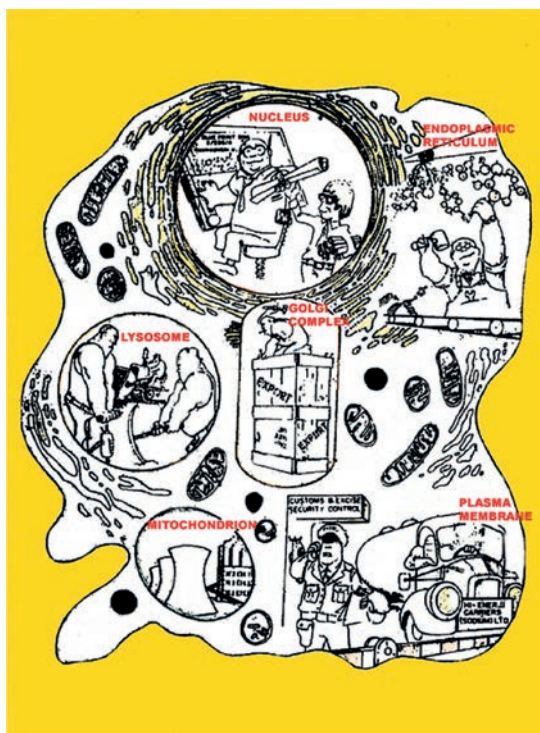
studier, speciellt nu när DNA-sekvensering har blivit möjlig till överkomligt pris. Genetiskt sett är Finlands befolkning redan nu den bäst studerade i världen.

Medan utredningen av monogena sjukdomar har producerat ett flöde av information för medicinsk forskning, har studiet av polygena folksjukdomar såsom diabetes, hjärtinfarkt, astma och hypertoni varit mindre informativt. Med hjälp av geniala genomiska tricks – genome wide association (GWAS) – har forskarna kunnat jämföra friska individer med individer som har en kronisk sjukdom för att identifiera gener som bidrar till patogenesen av sjukdomen (8). Tekniken fungerar perfekt, men resultatet har inte gett den genväg till information om patogenesen man hoppades på. Listorna av GWAS-gener är för långa och svåra att tyda. Varje enskild gen har en mycket liten effekt på sjukdomsförloppet. Det naturliga urvalet tycks ha eliminerat sjukdomsalstrande mutationer så att de inte kunde spridas i befolkningen. Generna i GWAS-pusslen går inte att sammanfoga till helheter. Det oaktat har en hel del nya insikter resulterat ur GWAS-dataflödet, och när vi har fått större inblick i dessa sjukdomars patogenes, blir det säkert möjligt att i framtiden dra mera nytta av GWAS-informationen.

Molekylärbiologisk forskning idag

Den molekylärbiologiska forskningen har drag som påminner om den kartläggning av växter, djur och mineraler som inleddes på 1700-talet under Carl von Linnés ledning. Den forskningen lade grundvalen för den moderna biologin och den var en förutsättning för Darwins revolutionerande evolutionsteori. Systematiseringen utgjorde ett väsentligt fundament för mera djupgående studier. Den framgångsrika systematiseringen av våra gener och deras funktioner har utgjort en fortsättning på denna banbrytande forskning och har lett till en ny epok i den biologiska grundforskningen.

Nu står vi inför ett paradigmskifte (Figur 1). När jag började som forskare kunde man göra karriär på studiet av ett enda protein. Idag konfronteras vi med hundratals olika proteiner vilken livsprocess vi än vill studera. Komplexiteten har ökat exponentiellt. Lyckligtvis har också våra experimentella verktyg och hjälpmedel undergått en total förnyelse. Med nya mikroskop kan vi följa livsprocesserna i levande celler med en upplösning i tid och rum som är helt förbluffande (9, 10). Vi kan

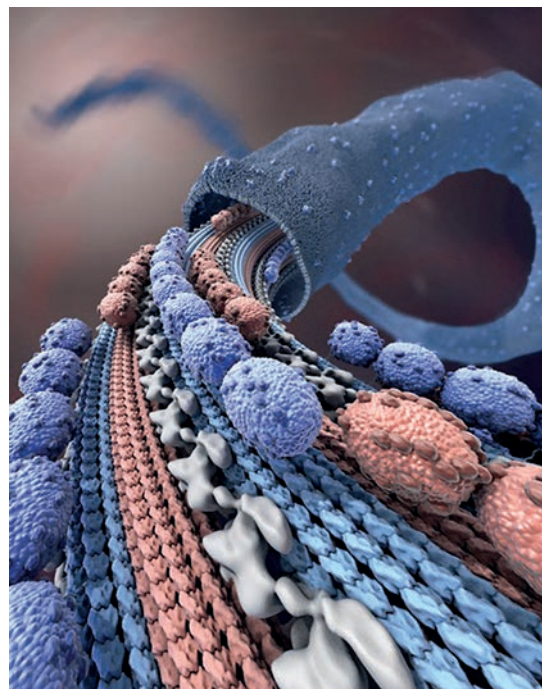


Figur 1. Cellen, livets grundenhet, är organiserad på samma sätt i stort sett alla organismer. Organisationen kan liknas vid en stad med cellkärnan som rådhus, endoplasmatiska retiklet som proteinfabrik, Golgi-apparaten som postanstalt, lysosomerna som återvinningsstation och mitokondrierna som cellens kraftverk.

märka cellens proteiner med olika färger och på en bildskärm följa vad som försiggår på molekylnivå inne i cellen (11). Vi kan med olika metoder införa mutationer eller knocka ut gener och proteiner och observera vad som sker. Det är med andra ord otroligt spännande att vara forskare idag!

Också strukturforskningen har genomgått en revolution (Figur 2). Längre var det omöjligt att utreda strukturer på atomnivå av större makromolekylkomplex som ribosomer, proteasomer och virus. Nu kan vi analysera proteiner nedfrysta utan att makromolekylerna skadas av iskristaller. Med kryoelektronmikroskop kan vi analysera proteiner i cellmembraner omgivna av lipider eller studera hur organisationen i cytoplasma ser ut med atomär upplösning. Vad som saknas är helt nya metoder för att upplösa molekyler i rörelse(12). Tillsvärdare är alla atomära strukturer av makromolekyler statiska.

Samtidigt som komplexiteten i biologisk forskning har ökat, har också antalet forskare och publikationer åkt i höjden. Det har lett till en osund konkurrens, som inte bara gör livet surt för forskarna utan också har medfört



Figur 2. Cellens cilie är en makromolekylär maskin som behövs för cellmotilitet, signalering och perception. Med kryoelektronmikroskopi har det visats att mikrotubuli bildar en tvåspårig järnväg för ciliär transport (Stepanek och Pigino, Science 352, 721, 2016). Illustration by C.Bickel/Science from the cover of Science Vol. 352, no. 6286, 6 May 2016. Publicerad med tillstånd av AAAS.

slöseri med resurserna. Samma forsknings-tema bearbetas av tusentals forskare som varje morgon knäpper på sin dator för att se om någon annan forskargrupp har publicerat den forskning som de håller på med.

Den största satsningen i biomedicinsk forskning görs på cancerområdet. Jag har kontrollerat hur många vetenskapliga cancerartiklar det har publicerats de tre (!) senaste månaderna och resultatet blev över 50 000. Trots denna enorma satsning når resultaten från cancerforskningen inte upp till förväntningarna. Vad vi har lärt oss är inte uppmuntrande. Solida tumörer är ytterst heterogena. DNA-sekvensering har visat att tumörcellerna inte bara har hundratals olika mutationer som potentiellt kan påverka otaliga cellulära processer, utan tumörerna består också av olika cellkloner som alla kan utvecklas i olika riktningar genom nya mutationer (13). Denna heterogenitet förklarar varför terapi med kemoterapeutika oftast inte leder till önskat resultat. En ytterligare komplikation är att cancercellerna är programmerade till att ändra sina genom och därigenom förorsakar ständigt nya mutationer. Vi vet åtminstone idag varför cancer

som sjukdom är så svår att betvinga. Återigen är det komplexiteten som utgör stötestenen. Dagens cancerforskning går ut på att utreda hur hierarkin för de olika mutationerna är uppbyggd för att identifiera angreppspunkter, som får kemoterapi att bita.

En strategi som hittills har underskattats i cancerforskningen är att stärka immunsvaret. Våra immunceller är ständigt på utkik efter främmande celler i kroppen och de eliminerar också nya cancerceller effektivt. Inom immunologin är forskningen redan på god väg att utveckla proteinläkemedel som stimulerar immunsvaret så att existerande tumörer dödas (14).

Grundforskningen inom bakteriologin och virologin har betytt mycket för uppsvinget inom den experimentella biologin. Förståelsen för hur bakterier och virus förökar sig utgjorde grundvalen för DNA-revolutionen. Det senaste beviset för hur viktig mikrobiologin är för medicinska framsteg är den nya metodologin för "genome editing", CRISPR/Cas 9 (15). Den är härledd ur forskning kring hur bakterier kan försvara sig mot invasion av främmande DNA – en forskningsnisch som tidigare ansågs vara av perifert allmänt intresse. Med denna teknik kan vi införa mutationer i kromosom-DNA eller utbyta gener med enorm precision och effektivitet.

Dessa banbrytande upptäckter är bara ett exempel på hur svårt det är att förutspå inom vilka forskningsområden nya genombrott kan ske. Det är nästan omöjligt att styra grundforskningen på politisk nivå. Även framstående forskare har svårt att göra tillförlitliga framtidsprognoser. Därför är det viktigt att grundforskningen bibehåller sin frihet och att de – relativt sett – fåtal forskare som håller på med forskning på högsta nivå ges möjlighet att fullfölja sina idéer, som kan lägga grunden för nya banbrytande upptäckter. Det är denna frihet på forskningsnivå som har bidragit till det enorma uppsvinget i livskvaliteten i västvärlden. Ett belysande exempel på hur det går om man stryper forskningspotentialen som man gjorde t.ex. i DDR och i andra socialistiska stater; hela samhällen drevs mot konkursens brant.

Precis som cancerceller muterar, gör bakterier det också och ger upphov till terapiproblem. Den farmaceutiska industrin trodde sig ha löst problemet hur bakteriesjukdomar ska behandlas och stoppade utvecklingen av nya antibiotika. Nu har vi ett nytt problem att lösa: antibiotikaresistens. Idag dör över 50 000 människor årligen i USA och Europa

på grund av resistens mot antibiotikabehandling (16). Om utvecklingen fortsätter, kommer miljoner att dö världen över. Vi behöver nya antibiotika. DNA i bakterier, virus och parasiter ändras ständigt under evolutionen. Trycket på förändring ökar med den medicamentella insatsen. Också influensa, aids och malaria visar hur våra försök att med antibiotika, kemoterapi och vacciner hämma infektionssjukdomar leder till uppkomsten av nya varianter som är resistenta mot våra botemedel. Vi kommer att uppleva nya epidemier med jämna mellanrum. Den mikrobiologiska forskningen måste ständigt förnya sig så att läkemedelsindustrin får möjligheter att utveckla nya läkemedel.

Finländaren Ari Helenius har stått i spetsen internationellt med sina banbrytande studier av hur virus tränger in i värdcellen och vilka mekanismer de använder för att sätta igång infektionen. Virus har få gener och är därför beroende av värdcellens egna mekanismer för att fortplanta sig (17). Därmed kan virusforskningen inte bara ge en inblick i virusinfektionens mekanismer utan också i cellens egna processer enligt molekylärbiologins kända mönster. Forskningen kring Semliki Forestvirus, som inleddes på Haartman-institutet i Mejlans på 1970-talet är ett typexempel på hur framgångsrik denna forskningsstrategi kan vara. Viruset blev känt långt utanför landets gränser.

Mikrobiomforskningen är ett nytt spännande område inom bakteriologin. Vi har 100 miljarder bakterier i vår tarm och de väger 2 kilo tillsammans. Denis Burkitt höll ett föredrag på Finska Läkaresällskapet på 1960-talet som fascinerade oss alla. Han var inte bara upptäckaren av Burkitts lymfom, han var också en pionjär när det gäller tarmfunktioner. Han kallades "The Fiber Man" för att han propagerade för fiber i kosten. I Afrika hade han kommit fram till den slutsatsen att västerländsk mat leder till konstipation (18). En av hans sloganer var "The less stools, the bigger the hospitals". Han förstod att tarmbakterierna spelar en viktig roll för vår hälsa. Precis som den kända mikrobiologen Ilja Metjnikoff som redan 1906 lanserade bulgarisk joghurt gjord på *Lactobacillus bulgaricus* som ett medel mot åldrande. Bulgarerna levde längst i Europa för hundra år sedan och enligt Metjnikoff berodde det på deras joghurt.

Nu är tarmbakterierna tillbaka igen på forskningsrepertoaren. Med DNA-sekvensering har man kartlagt de olika bakterier som fyller vår tarm och analyserat hur tarmfloran

påverkar vår hälsa. Fecestransplantation från adiposa möss till normala möss har påvisats leda till fetma. Vi lever i symbios med våra tarmbakterier, som sänder signaler till tarmepitelet för att styra vårt välbefinnande (19). Det finns idag kommersiella biobanker som samlar feces från friska individer för att användas som terapi för clostridiuminfektioner, men i framtiden hoppas man att fecestransplantation också ska kunna användas vid andra tarmsjukdomar.

Systembiologi

Molekylärbiologins frammarsch ledde till att viktiga medicinska områden som fysiologi och metabolism kom i skymundan. Jag erinrar mig världskongresser i fysiologi på 1980- och 1990-talet, där programmet i stort sett var detsamma som på kongresser för cellbiologi. Situationen håller på att förändras nu. Molekylärbiologins framgångar berodde på en brutalt reduktionistisk strategi. För att utreda hur våra arvsanlag är konstruerade på molekylär nivå, fokuserades forskningen på tarmbakterien *Escherichia coli* och dess bakteriofager. Det var det enklaste experimentella system man kunde tänka sig. Egentligen är det ofattbart att strategin lyckades!

Nu måste vi komplettera detta reduktionistiska tillvägagångssätt med forskning som vidgar perspektivet från molekyler till celler, vävnader och multicellulära organismer som möss och naturligtvis också till *Homo sapiens*. Denna forskningsinriktning kallas systembiologi och karaktäriseras av multidisciplinärt samarbete. Biologer, medicinare, fysiker och matematiker arbetar tillsammans för att få grepp om den komplexitet som vi dagligen konfronteras med.

Metabolismen i cellen var tyngdpunkten i den fysiologiska kemin när jag studerade medicin, men också den försvann under DNA revolutionen. Nu är den tillbaka igen. Nya inflytelserika tidskrifter som *Cell Metabolism*, *Metabolism*, *Nutrition and Metabolism* ger belägg för tyngdpunktsförskjutningen inom den biomedicinska forskningen. För att förstå våra kroppsfunktioner måste också dessa aspekter inkluderas i forskningsrepertoaren och studeras med alla de tekniker som står till förfogande idag.

En annan orsak till det förnyade intresset för metabolisk forskning är ökningen av adipositas världen över. Vi upplever en epidemi av oanade proportioner (20). Adipositas kan leda till det komplexa metabola syndromet,

där ändrad glukosmetabolism och rubbade blodlipider står i centrum. Dessa faktorer leder ofta till diabetes typ 2 som breder ut sig som en löpeld över hela världen. Det finns över 400 miljoner diabetiker globalt och de utgör redan nu en enorm belastning för sjukvården.

Orsaken till epidemin ligger långt tillbaka i tiden och avspeglar fenomen som är värda att uppmärksammas (21, 22). På 1970-talet pågick en vetenskaplig strid mellan två läger, bestående av fett- och sockerforskare. Engelsen John Yudkin hade genom sin forskning kommit fram till slutsatsen att raffinerat socker är en hälsorisk. Ledaren för fettforskarna var amerikanen Ancel Keys, som påvisade att för mycket djurfett i maten var boven till den ökande frekvensen av hjärt- och kärlsjukdomar. Fettforskarna utgick som segrare och tog över kommandot. År 1977 ledde senator George McGovern en senatskommitté i USA som kom med rekommendationen att sänka fetthalten i våra livsmedel. Resultatet ser vi än idag. Snabbköpen vimlar av produkter som mjölk, yoghurt, fil, och ost med låg fetthalt. Trots minskningen av konsumtionen av animaliska fetter var det från och med 1980-talet som fetmaepidemin verkligen tog fart med alla dess ödesdigra konsekvenser. Det oväntade resultatet av McGoverns rekommendationer blev att vi inte bara använder mer växtlipider, utan att porten också öppnades för majssirap (fruktos) som nu finns överallt i snabbköpsmat och läskedrycker. Majssirap kostar bara en spottstyver och har därför blivit så populär inom livsmedelsindustrin. Fettfri mat är oaptitlig och ersätts av kolhydrater (fruktos). Den exakta mekanismen för fetmans segertåg är fortfarande oklar. Men klart är att vår kompetens att mäta effekten av hur vår kost påverkar vår fysiologi och homeostas är bristfällig. Nutritionsforskningen blir allt viktigare och behöver nya verktyg för att kunna öka förståelsen för hur vår föda påverkar humanfysiologi och patofysiologi.

Neuroforskningen har genomgått en total omvälvning under de senaste årtiondena. Det var först neurofysiologin som tog ett jätteskutt framåt med utvecklingen av patch clamp-metodologin. Med den kunde man mäta hur enskilda jonkanaler i neuronerna öppnades och slöts. Mätningarna gav en mängd information om hur nervimpulser överförs genom synapser från en neuron till en annan. Neurocellbiologin beskrev hur neuronerna är organiserade och hur de sluts till signalerande enheter. Utvecklingsbiologin utredde hur det

centrala och perifera nervsystemet bildas under den embryonala utvecklingen. De molekylära innehållsförteckningarna som beskrev processerna fylldes med långa listor av gener och proteiner. Också i denna forskning spelade utredningen av monogena sjukdomar en viktig roll. Värdefull information inhämtades genom att identifiera gener som orsakade alzheimer, parkinson och andra genetiska neurologiska sjukdomar. För alzheimer har en kaskad av proteolytiska spjälkningar identifierats. De leder till produktion av ett amyloidogent proteinfragment, betaamyloid. Fragmentet klumpar ihop sig efter att ha stötts ut från cellerna och bildar plack som startar neurodegenerationen. Trots att den molekylära patogenesen är så väl utredd, saknas det fortfarande en terapi. Men allt tyder på att nya läkemedel baserade på antikroppar som löser upp amyloidklumparna är på väg (23).

Både Europa och USA har gjort stora satsningar på neuroforskning. EU har sparkat igång ett miljardprojekt, "The Brain", för att utforska hjärnan (24). Projektet går ut på att bygga datormodeller av hjärnan baserad på forskning om hjärnans biologi och fysiologi. I USA tar man sig an det gigantiska arbetet att kartlägga hjärnans nystan av neuroner, "The human connectome project". Vår hjärna innehåller ungefär 100 miljarder nervceller. Var och en av dem bildar tusentals kontakter med andra celler och förbindelserna ändras ständigt. Det första konnektomprojektet inleddes av Sydney Brenner, en av molekylärbiologins pionjärer. Han introducerade masken *Caenorhabditis elegans* i biologin 1974. Masken har bara 302 neuroner. Brenner kartlade kopplingarna mellan neuronerna med elektronmikroskopi och ville utnyttja förändringar i konnektomet för att förstå hur maskens hjärna fungerar. Med hjälp av mutanter hos masken som påverkar dess beteende, ville Brenner identifiera en neuronal kod. Han fick Nobelpriset 2002 för sin forskning om *C. elegans*, men priset fick han inte för sin neuroforskning utan för hur masken utvecklats och hur den programmerar celldöd.

Hybris bland forskarna

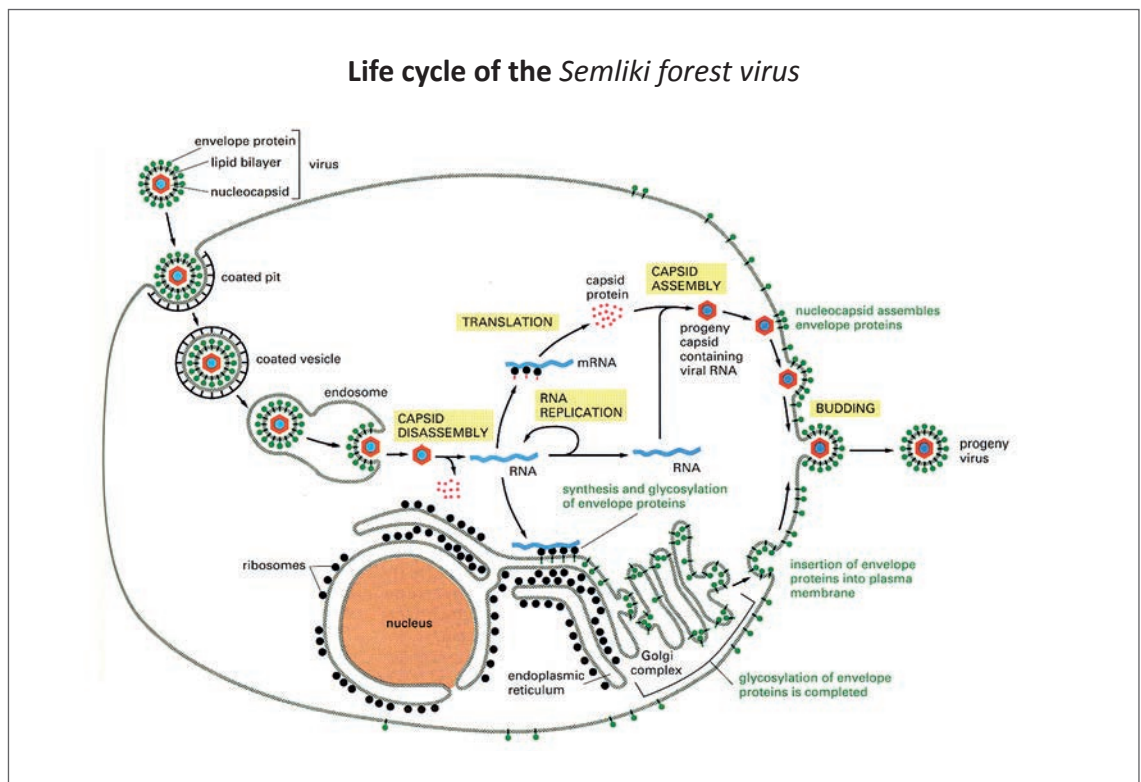
Från 302 neuroner till 100 miljarder neuroner är ett enormt skutt och det visar å ena sidan hur våra tekniska hjälpmedel har förbättrats. Idag har hjärnforskaren en uppsättning av olika snillrika avbildningssystem till sitt förfogande, såsom magnetisk resonans, 2-fotonmikroskopi och ljus-lagermikroskopi

kompletterade med optogenetiska metoder. Men å andra sidan är dagens gigantism också ett tecken på hybris och arrogans. Hur kan vi modellera komplexa hjärnfunktioner när vi inte ens har ett enda objektivet laboratorietest för att diagnostisera psykiatriska sjukdomar? Det oaktat innehåller bibeln för mentala sjukdomar (DSM) 450 olika sjukdomar och varje upplaga inför nya.

Det är inte bara inom neuroforskningen som ledande forskare har en överdriven föreställning om vad som är möjligt. Också andra områden har liknande vanföreställningar. Den biomedicinska forskningen idag är "BIG SCIENCE". Tidigare var det bara fysikerna som gjorde av med stora summor. Den biomedicinska forskningen använder närmare 300 miljarder dollar globalt årligen. För att övertyga de politiska makt-havarna om betydelsen av denna forskning går vi som forskare lätt till överdrifter och faller också offer för bedrägeri. Vi vill tro att spektakulära framsteg är sanna fastän vi borde veta bättre. Ett exempel är stamcellforskningen som har dragits med förfälskningar. Detta är ett nytt forskningsområde som utvecklas med stormsteg (25). Forskningen har lett till nya spektakulära metoder att omvandla adulta celler. Fibroblaster kan differentieras till pluripotenta celler, som i sin tur kan differentieras till nervceller eller till någon annan av kroppens många celltyper. Detta är ett viktigt forskningsområde med potentiella möjligheter att bota allvarliga sjukdomar. Stamceller kommer i framtiden att kunna användas till att producera nya organ inom transplantationskirurgin.

Helt naturligt har detta område attraherat mängder av forskare. Konkurrensen är benhård och då är frestelsen stor att briljera med kejsarens nya kläder. Ett exempel på bedrägeri var ett experiment som publicerades i *Nature* 2014. Resultatet var förbluffande enkelt. Bara genom att sänka pH i kulturmediet kunde Haruko Obokata producera stamceller från adulta celler. Vilken stamcellsforskare som helst kunde testa om resultatet stämde men det oaktat blev experimentet publicerat. Senare visade det sig att resultatet inte kunde reproduceras (26).

Ett annat spektakulärt fall är kirurgen Paolo Macchiarinis transplantationsexperiment för att konstruera en konstgjord trakea. Han var ett stjärnskott på transplantationshimlen, men 2013 visade det sig att 6 av 8 patienter som han hade transplanterat med en ny trakea hade avlidit (27).



Figur 3. Semliki Forest-virusets livscykel i dess värdcell.

Det är inget tvivel om att stamcellsforskningen kommer att blomstra i framtiden men vi bör inse att högt uppskrivade förväntningar har negativa sidor. Som forskare bör vi vara försiktigare med att väcka förhoppningar som inte rimligtvis kan realiseras inom en nära framtid. Nu står vi inför en ny våg av hybris med CRISPR-Cas 9-tekniken. Den kommer att utlösa en revolution av tillämpningar inom den experimentella biologin och den biomedicinska forskningen. I framtiden kommer vi att kunna bota många monogena sjukdomar med gentransplantationer. Men vi borde ta det sakta i backarna och simma lungt när det gäller medicinska tillämpningar. Kinesiska forskare har redan försökt ersätta muterade gener med normala i humana embryonala stamceller. Forskare i USA har föreslagit ett moratorium för experiment för att förändra människans ärftlighet (28). Vi måste testa CRISPR-tekniken bättre innan vi gör någonting förhastat.

Den holländska filosofen Peter Sloterdijk diskuterar med största allvar möjligheten att med genteknik "domesticera" människan. Hans "dröm" är att lösa Homo sapiens problem genom att förbättra vårt genom (29). Sloterdijk förstår emellertid inte hur bristfäll-

liga våra kunskaper är. Vi har rent generellt ingen aning om hur alla våra gener samverkar. När vi inte ens vet hur gener samverkar för att orsaka polygena sjukdomar, är det omöjligt att tänka sig att vi ska kunna förbättra våra arvsanlag.

Biokemi och biofysik: nödvändiga fundament

Till syvende och sist gör jag ett hopp tillbaka till DNA-revolutionen. Den var så överväldigande att den inte bara tog kål på forskningen inom fysiologi och metabolism utan också biokemin och fysikokemin strök med. Biokemins målsättning är att förstå hur cellens kemiska processer fungerar. Drömmen för biokemisten är att kunna ta isär det system som studeras och sedan sätta ihop det igen så att funktionen är rekonstruerad – precis som urmakare gör med en klocka för att reparera den. Med denna rekonstruktionsstrategi försöker biokemisten definiera vilka molekylära beståndsdelar som behövs för funktionen ifråga. Fysikokemin å sin sida är ett nödvändigt element för att kunna förstå biologiska funktioner. Det räcker inte med att veta vilka kemiska komponenter som är

mekanistiskt involverade. Vi måste också förstå deras samspel fysikaliskt.

Nu är dessa discipliner på återtåg, och det gäller också för urmakarstrategin. Den kallas nu syntetisk biologi. Här gäller det att rekonstruera biologiska processer utifrån sina kemiska beståndsdelar. Vissa fantaster har som sin målsättning att rekonstruera en hel cell. Men det kommer inte att fungera eftersom komplexiteten är för enorm.

Min egen forskning har varit fokuserad på cellmembranens struktur och på biokemi. Semliki Forst-viruset är ett membranvirus och det var det första membranet som jag studerade (Figur 3) (30). Biologiska membraner är tvådimensionella vätskor, fem nanometer tunna och består av ett dubbelskikt av lipider, där membranproteinerna flyter omkring. Det påfallande med cellmembranet är att vi, om vi löser upp den med hjälp av detergent i dess lipid och proteinbeståndsdelar, kan rekonstruera en ny membran igen. Denna egenskap är inbyggd i membranets molekyler. Cellmembraner är självbyggande system.

Självorganisation är utmärkande för många cellsystem. Det mest spektakulära exemplet på denna förmåga är upptäckten att stamceller kan stimuleras till att bilda organ. Dessa miniorgan, organoider, utnyttjas idag som experimentella modeller för storhjärnan, tarm, lever, njurar och lungor. Genom CRISPR/Cas9-tekniken kan organoider också tjäna som modeller för genetiska sjukdomar.

Naturligtvis är denna självbyggande förmåga inte så exakt att alla karakteristika rekonstrueras spontant. Rekonstruerade cellmembraner förblir symmetriska. Topologin i cellmembraner är asymmetrisk. Lipidsammansättningen i det inre och det yttre skiktet av dubbelskiktet av lipider är inte identisk, medan den i rekonstruerade membraner är i stort sett identisk. I cellen finns det enzymer som konsumerar energi för att upprätthålla lipidasymmetrin.

Mina egna studier har lett till upptäckten av en annan självorganisationsprincip i våra cellmembraner (31). Den tvådimensionella lipidvätskan kan bilda plattformar som vi kallar flottar. Dessa nanoflottar är dynamiska; de uppstår och försvinner. Hundratals olika funktioner äger rum i nanoflottarna. Förmedlingen av olika signaler från yttrevärlden till cellens cytoplasma sker över receptorer som stimuleras med ligander (hormoner eller regulatoriska proteiner) i olika flottar i yttermembranet, cellens plasmamembran. Nanoflottarna möjliggör parallell proces-

sering, en förunderligt oväntad egenskap i en vätskematrix som vi trodde var homogen. Denna ytterst flexibla organisation grundar sig på en enkel fysikalisk princip, nämligen fassparation. De lipider och proteiner som bildar nanoflottarna associerar preferentiellt med varandra och bildar en vätskefas, där molekylerna är tätare packade än i den omgivande vätskan. En av kolesterolets viktigaste uppgifter i våra celler är att klistra ihop molekylerna i nanoflottarna.

Anthony Hyman, som forskar på samma Max Planck-institut som jag i Dresden, har upptäckt att många cellstrukturer i cytoplasma också genereras genom en fasseparering (32). Sådana strukturer är nukleoli i cellkärnan, centrosomer och stressgranula. Fassepareringen leder till uppkomsten av tättpackade vätskedroppar som koncentrerar proteiner och ibland också RNA för olika uppgifter i cellen. Dessa upptäckter avslöjar hur basala fysikokemiska principer styr cellens organisation genom självbyggnad.

Hur går det vidare?

Det är denna underbara blandning av komplex kemi och självklara fysikaliska principer som gör biologin så fascinerande. Vi är resultatet av miljarder år av evolution. När vi idag blickar tillbaka på vad vi har lärt oss om hur livet fungerar och om vi tar oss själva som exempel, kan vi inte undgå att förundras över vad evolutionen har fått till stånd. Organisation av livsprocesserna blir ständigt mer komplex och samtidigt mer robust. Kombinationen av komplexitet och robusthet är frapperande. Hur har den uppstått? När kommer vi att förstå den? Tillsvidare måste vi nöja oss med genetikern Theodosius Dobzhanskys kända sats: "Nothing in biology makes sense except in the light of evolution".

För mig är det förundran och nyfikenhet som utgör drivfjädern för grundforskningen. Tillämpningarna – omsättningen av idéer i medicinsk vardag – är oerhört viktiga men de kan inte tvingas fram. Viktiga forskningsfält som alzheimer och cancer är typexempel på områden som på grund av sin medicinska betydelse attraherar många forskare, som får mycket pengar och producerar resultat som för det mesta åker i papperskorgen. Naturligtvis är detta ett problem som alltid har varit en plåga för forskningen, men idag är problemets omfång betydligt mer graverande när det finns över sju miljoner forskare globalt. Alla publicerar och alla vill få sin röst hörd.

Därtill kommer problemet med arrogans och hybris. För att dra uppmärksamheten till sig och fånga politikernas intresse, skyr det inga medel för att breda på och gå till överdrifter. Och det gäller inte bara "Biological Big Science". Varje grundforskningsansökan avslutas vanligen med ett stycke om möjliga medicinska tillämpningar, som ofta är så långt borta från realistisk omsättning att forskaren borde få minuspoäng för sin hybris och bristande fackkunskap.

Jag pläderar för sans och förnuft i forskningen. Det betyder att vi måste understödja kompetenta och innovativa forskare. Det gör ERC (European Research Council) och det är en synnerligen lyckad europeisk modell för forskningsfinansiering. Vi måste förbereda oss inför de nya utmaningar som den medicinska grundforskningen står inför (33). Det är på tiden att vi reformerar forskarutbildningen ef-

tersom de flesta som doktorerar inte kommer att bli forskare. Därför vore det trovärdigare att acceptera faktum och införa speciella elitdoktorandprogram för dem som inte bara har intresse och möjligheter att bli professionella forskare, utan också har den nödvändiga nypa besatthet som krävs för forskarbanan. Dessa forskare borde utbildas för samarbete och mångvetenskaplighet, vilket är en krävande kombination. Också deras karriärutsikter bör definieras så att det blir lika attraktivt att bli forskare som när jag studerade medicin. Vi behöver mera anslag för unga lovande forskare. Den medicinska grundforskningen är full av spännande problem som väntar på sin lösning – och sina förlössare!

Kai Simons
simons@mpi-cbg.de

Referenser

- van der Wall EE. Mortality decrease from cardiovascular disease in Europe: 50 % in 30 years! *Neth Heart J*. 2013;21:425-6. doi: 10.1007/s12471-013-0469-9. PubMed PMID: 24000118; PubMed Central PMCID: PMC3776076.
- Hohn C, Pollard J. Mortality in the two Germanies in 1986 and trends 1976-1986. *Eur J Popul*. 1991;7:1-28. PubMed PMID: 12284162.
- Hayden EC. Technology: The \$1,000 genome. *Nature*. 2014;507:294-295. doi: 10.1038/507294a. PubMed PMID: 24646979.
- Kimchi-Sarfaty C, Schiller T, Hamasaki-Katagiri N, Khan MA, Yanover C, Sauna ZE. Building better drugs: developing and regulating engineered therapeutic proteins. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34:534-548. doi: 10.1016/j.tips.2013.08.005. PubMed PMID: 24060103.
- Eggert US, Mitchison TJ, Field CM. Animal cytokinesis: from parts list to mechanisms. *Annu Rev Biochem*. 2006;75:543-566. doi: 10.1146/annurev.biochem.74.082803.133425. PubMed PMID: 16756502.
- Dykxhoorn DM, Lieberman J. The silent revolution: RNA interference as basic biology, research tool, and therapeutic. *Annu Rev Med*. 2005;56:401-423. doi: 10.1146/annurev.med.56.082103.104606. PubMed PMID: 15660519.
- Peltonen L, Jalanko A, Varilo T. Molecular genetics of the Finnish disease heritage. *Hum Mol Genet*. 1999;8:1913-1923. PubMed PMID: 10469845.
- Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J. Five years of GWAS discovery. *Am J Hum Genet*. 2012;90:7-24. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.11.029. PubMed PMID: 22243964; PubMed Central PMCID: PMC3257326.
- Egner A, Hell SW. Fluorescence microscopy with super-resolved optical sections. *Trends Cell Biol*. 2005;15(4):207-215. doi: 10.1016/j.tcb.2005.02.003. PubMed PMID: 15817377.
- Li D, Shao L, Chen BC, Zhang X, Zhang M, Moses B, et al. ADVANCED IMAGING. Extended-resolution structured illumination imaging of endocytic and cytoskeletal dynamics. *Science*. 2015;349(6251):aab3500. doi: 10.1126/science.aab3500. PubMed PMID: 26315442; PubMed Central PMCID: PMC4659358.
- Giepmans BN, Adams SR, Ellisman MH, Tsien RY. The fluorescent toolbox for assessing protein location and function. *Science*. 2006;312:217-224. doi: 10.1126/science.1124618. PubMed PMID: 16614209.
- Callaway E. The revolution will not be crystallized: a new method sweeps through structural biology. *Nature*. 2015;525:172-4. doi: 10.1038/525172a. PubMed PMID: 26354465.
- De Sousa EMF, Vermeulen L, Fessler E, Medema JP. Cancer heterogeneity—a multifaceted view. *EMBO Rep*. 2013;14:686-695. doi: 10.1038/embor.2013.92. PubMed PMID: 23846313; PubMed Central PMCID: PMC3736134.
- Gravitz L. Cancer immunotherapy. *Nature*. 2013;504(7480):S1. doi: 10.1038/504S1a. PubMed PMID: 24352357.
- Riddihough G. CRISPR-Cas: A revolution in genome engineering. *Science*. 2014;346:1074.
- Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015;40:277-283. PubMed PMID: 25859123; PubMed Central PMCID: PMC4378521.
- Mercer J, Schelhaas M, Helenius A. Virus entry by endocytosis. *Annual review of biochemistry*. 2010;79:803-33. doi: 10.1146/annurev-biochem-060208-104626. PubMed PMID: 20196649.
- Burkitt DP. Some diseases characteristic of modern Western civilization. *Br Med J*. 1973;1:274-278. PubMed PMID: 4568142; PubMed Central PMCID: PMC1588096.
- Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011;474:327-336. doi: 10.1038/nature10213. PubMed PMID: 21677749; PubMed Central PMCID: PMC3298082.
- James WP. WHO recognition of the global obesity epidemic. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32 Suppl 7:S120-6. doi: 10.1038/ijo.2008.247. PubMed PMID: 19136980.
- Begley S. Records found in dusty basement undermine decades of dietary advice. *STATNewscom*. 2016;https://www.statnews.com/2016/04/12/unearthed-data-challenge-dietary-advice/.
- Ramsden CE, Zamora D, Majchrzak-Hong S, Faurot KR, Broste SK, Frantz RP, et al. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-73). *BMJ*. 2016;353:i1246. doi: 10.1136/bmj.i1246. PubMed PMID: 27071971; PubMed Central PMCID: PMC4836695.
- Reardon S. Antibody drugs for Alzheimer's show glimmers of promise. *Nature*. 2015;523(7562):509-10. doi: 10.1038/nature.2015.18031. PubMed PMID: 26223602.
- Abbott A. Troubled billion-euro Brain Project unlocks more funding. *Nature*. 2015. doi: 10.1038/nature.2015.18704.
- Scudellari M. How iPS cells changed the world. *Nature*. 2016;534:310-2. doi: 10.1038/534310a. PubMed PMID: 27306170.
- Cyranoski D. Stem-cell scientist found guilty of misconduct. *Nature*. 2014. doi: 10.1038/nature.2014.14974.

-
27. Abbott A. Prestigious Karolinska Institute dismisses controversial trachea surgeon. *Nature*. 2016. doi: 10.1038/nature.2016.19629.
 28. Wade N. Scientists Seek Moratorium on Edits to Human Genome That Could Be Inherited. *The New York Times*. 2015. Epub Dec. 3, 2015.
 29. Brown E. The dilemmas of German bioethics. *The New Atlantis*. 2004. doi: 10.2307/43152100. PubMed PMID: 15945041341883122542related:boPct54qSN0J.
 30. Simons K, Garoff H, Helenius A. How an animal virus gets into and out of its host cell. *Sci Am*. 1982;246:58–66. doi: papers3://publication/uuid/4D1F2625-A36E-468D-93B0-8717B3B4E650.
 31. Simons K, Ikonen E. Functional rafts in cell membranes. *Nature*. 1997;387:569–572. doi: 10.1038/42408. PubMed PMID:9177342.
 32. Hyman AA, Simons K. Cell biology. Beyond oil and water-phase transitions in cells. *Science*. 2012;337(6098):1047–9. doi: 10.1126/science.1223728. PubMed PMID: 22936764.
 33. Kosik KS, Sejnowski TJ, Raichle ME, Ciechanover A, Baltimore D. A path toward understanding neurodegeneration. *Science*. 2016;353:872.

Summary

Biomedical research – yesterday, today, and tomorrow

Since the Second World War, biomedical research has undergone a revolution. The discovery of DNA function set off a transformation of biological research practices that is still under way. Molecular biologists have identified the genes and proteins responsible for most cellular functions. The unraveling of disease mechanisms has been spectacular. The challenge now is to piece this information together to understand how cells and organs function as a system. Physiology will have a great impact on how we move from reductionism to systems solutions and translate these advances into understanding disease and finding new means of therapy.



Från genomikrevolutionens årtionden till enstaka cellers funktioner

JUHA KERE

De tre senaste årtiondena har ofta ansetts vara genomikrevolutionens era. Den kunskap och de tekniker som utvecklades när det mänskliga genomets DNA sekvenserades för första gången har fått spridning överallt i medicinsk forskning. Genomtäckande associationsanalyser (GWAS) har identifierat hundratals gener som påverkar sjukdomsrisker. Individuell DNA-sekvensering har kunnat identifiera sjukdomsgener också hos enstaka patienter. Även om utvecklingen har varit oförutsett snabb, fortsätter den i accelererande takt.

De nya metoderna kan öppna helt nya frågeställningar, som alldeles nyligen var omöjliga att besvara. De allra senaste åren har man uppnått den känslighet i sekvenseringsmetoderna som gör det möjligt att sekvensera mRNA-innehållet i enstaka celler och mäta genuttryck oerhört exakt. Vi har tillämpat RNA-sekvenseringsmetoder för att förstå de första stegen i människans utveckling: hur fostrets genom aktiveras 2–3 dygn efter befruktningen. Resultaten tyder på att aktiveringen av genomet börjar med 32 gener som uttrycks vid 4-cellsstadiet och fortsätter med ytterligare 129 gener vid 8-cellsstadiet. Bland dessa gener finns flera sådana som forskarna aldrig tidigare har hittat i vävnader, dvs. gener som uttrycks unikt i det tidiga fostret för att starta genomet. Resultaten tyder också på att den tidiga utvecklingen skiljer sig avsevärt mellan olika arter: motsvarigheter för flera av dessa tidiga gener finns till exempel inte i musgenomet. Viktiga problem och obesvarade frågor återstår alltså även långt efter att människans genom sekvenserades.

SKRIBENTEN

Juha Kere är professor i molekylär genetik vid Karolinska Institutet, Stockholm, sedan 2001, och professor i genetik och molekylär medicin vid King's College, London, sedan 2016. Hans forskning täcker områden från positionell kloning av människans sjukdomsgener och riskgener för komplexa sjukdomar till studier av mekanismer för dessa geneffekter. På senare tid har han fokuserat på att förstå hur de första stegen av livet reglerar dagarna efter befruktningen.

Genomikrevolutionen

Det är inte lätt att lägga fast en tydlig startpunkt för genomikrevolutionen. Precis som vid andra revolutioner mognade de revolutionerande idéerna så småningom och den stora

förändringen började synas först när revolutionen fick fotfäste inom många olika fält, i detta fall inom medicinsk forskning (Tabell I). Det går att räkna upp ett antal kritiska uppfinningar som var nödvändiga för att möjliggöra den senare utvecklingen. Naturligtvis var det viktigt att förstå ärftlighetens molekylära bakgrund och DNA-dubbelspiralens struktur (1). Men lika viktigt var det att rengöra enzymer från mikrober som kunde klyva, klistra och kopiera DNA-molekyler på ett noga definierat sätt – därmed fick vi sådana verktyg som restriktionsenzymer, ligaser, polymeraser m.fl. (2). Vidare lärde man sig isolera och kopiera delar av stora genom, och senare multiplicera definierade DNA-molekyler helt enzymatiskt med polymeraskedjereaktion (PCR) (3). Det behövdes dessutom metoder för att sekvensbestämma DNA-molekylernas struktur (4), och allt var klart för den dåtida megalomaniska tanken att definiera innehållet i människans hela arvs massa. Efter ett

antal möten och kritiska värderingar tog man i USA beslutet att satsa på ett femtonårigt projekt, The Human Genome Project, ofta även kallat HUGO-projektet enligt Human Genome Organisation, som är en internationell akademi (5).

Projektet startade officiellt 1990 – samma år som författaren till denna artikel åkte till Washington-universitetet i St. Louis, Missouri, som postdoktoral forskare och inledde sitt arbete inom projektet med målet att kartlägga människans X-kromosom som det förberedande steget till de senare DNA-sekvenseringsprojekten.

Låt oss dock hoppa över ett årtionde av kompetitivt och högst intressant arbete för att få ihop de olika delarna av projektet – en genetisk karta över genomet, en fysikaliskt klonad DNA-karta över genomet, motsvarande kartor för andra genom såsom mus och masken *Caenorhabditis elegans*, och slutligen en ordnad DNA-sekvens över alla kromosomer. Låt oss i stället gå direkt till de breda tillämpningar och konsekvenser för medicinsk forskning som projektet har genererat. Människans genom förklarades vara sekvenserat första gången 2001 med en första systematisk inblick i genomets struktur (6, 7) och mer färdigt sekvenserat 2003, även om stora luckor fanns kvar. Också idag uppdateras fortfarande nya kontinuerligt förbättrade genomsekvensversioner.

Från genetisk koppling till genomets blockstruktur

Redan de tidigaste genetiska kopplingskartorna gjorde det möjligt att kartlägga eller placera sjukdomsgener i olika kromosomer i genomet (8). I början kunde denna metodik tillämpas enbart på gener med tydliga nedärvningsmönster, alltså sådana sjukdomsgener som kunde klassificeras som dominanta, recessiva eller X-kromosomala enligt Mendels lagar. Metoderna ledde till kartläggningen och senare till identifieringen av gener för alla de sällsynta ärftliga sjukdomar som hör till det så kallade finska sjukdomsarvet (9, 10).

Men aptiten på nya rön ökade. Så småningom ville man även lösa gåtor bakom de så kallade multifaktoriella, eller komplexa, sjukdomar som inkluderar många av de kliniskt viktigaste och vanligaste sjukdomarna: astma, diabetes, kardiovaskulära sjukdomar, schizofreni, reumatiska sjukdomar m.fl. Efter de första kartläggningsförsöken med samma metoder som användes för klart ärftliga

mendelistiska sjukdomar blev besvikelsen stor. Med kopplingsanalyser fick man resultat som oftast inte gick att replikera i fortsatta studier. Orsaken var sannolikt att gen-effekterna är så svaga att det skulle behövas mycket större forskningsmaterial, men det var inte praktiskt möjligt eftersom genetiska kopplingsstudier förutsätter familjer i stället för enstaka patienter och kontroller. Bättre metodik skulle behövas när enstaka gen-effekter är svagare.

Ytterligare två saker behövdes innan man kunde gå vidare, nämligen förståelse för hur det mänskliga genomet hade formats över årtusenden och en viss teknisk utveckling. Man började storskaligt lista punkter på olika kromosomer, där DNA-baspar varierade mellan individer, så kallade SNP:er (Single Nucleotide Polymorphisms). I takt med detta arbete påbörjades ett nytt internationellt projekt, HapMap-projektet, som hade sitt ursprung i identifieringen av så kallade blockstruktur i det humana genomet (11, 12).

Genomets blockstruktur var ett viktigt fynd med stora konsekvenser för medicinsk forskning. Med blockstruktur avses att genomet är organiserat i DNA-segment bestående av i medeltal några tusen baspar, där det aldrig har funnits rekombinationer i hela mänsklighetens historia (11, 13). Resultaten ledde till en viktig slutsats, nämligen att man inte behöver analysera alla varierande (polymorfiska) punkter i genomet, utan man kan välja ett mycket mindre urval av SNP:er som representerar hela den vanliga variationen i så gott som alla människor. Upptäckten av genomets blockstruktur var övertygande även på ett annat sätt. Det kunde nämligen konstateras att den genetiska variationen var organiserad på ett sätt som tydligt bekräftade att alla människor har samma ursprung i Afrika (13). Målet med HapMap-projektet blev senare att systematiskt identifiera all vanlig genetisk variation hos människor från de tre stora kontinenterna, Afrika, Asien och Europa. Man förstod att det var viktigt för att kunna tillämpa kunskapen på forskning kring sjukdomsgener.

Genomtäckande associationsanalyser, GWAS

För att kunna analysera tillräckligt många SNP-varianter på en gång måste tekniken utvecklas. Den viktiga tekniska lösningen var mikrochipmetoden baserad på DNA-hybridisering. Med mikrochip kunde man

Tabell I. Genomikrevolutionens årtionden och medicinska tillämpningar.

Projekt på 1990-talet	Forskningsmål	Viktiga nya metoder och resurser
Start för genomprojektet	Sekvensera människans hela arvs massa	Automatiserad Sanger-sekvensering
Kartläggning av sjukdomsgener	Kartlägga monogena sjukdomsgener i genomet	Genetisk kopplingsanalys med mikrosatellit-PCR
Identifiering av sjukdomsgener	Positionell kloning	Kloning av stora DNA-segment, t.ex. konstgjorda jästkromosomer
Projekt på 2000-talet		
Genomprojektet färdigt	Människans genomsekvens	Genomsekvens tillgänglig i databaser
HapMap-projektet	Kartlägga variationen i det mänskliga genomet	Grundinformationen för SNP-matrisdesign
Genomtäckande associationsanalyser i komplexa sjukdomar	Identifiera gener som påverkar risken för vanliga folksjukdomar	SNP-matriser för genomtäckande associationsanalyser
Projekt på 2010-talet		
Individuell DNA-sekvensering	Identifiera sjukdomsgener, ta fram en helhetsbild av människans genetiska variation	Den nya generationens DNA-sekvenseringsmetoder, bioinformatik och databaser
Epigenetik	Förstå påverkan mellan miljö och genetik	Mikromatrismetoder för DNA-metyleringsstudier
RNA-sekvensering	Förstå genuttryck även på en resolution av enstaka celler	RNA-sekvenseringsmetoder baserade på ny DNA-sekvensering-smetodik

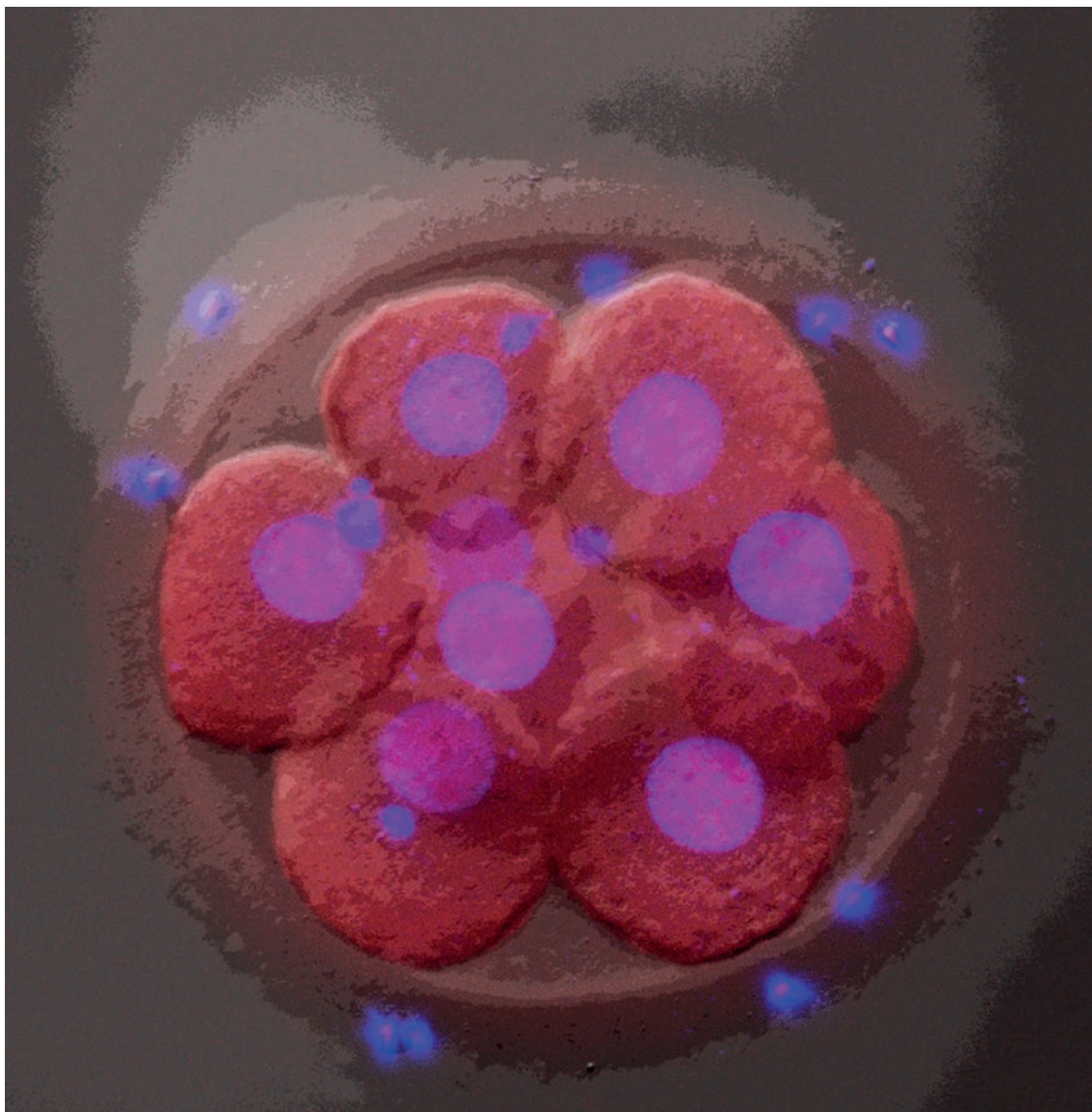
samtidigt analysera först ett tiotusental, senare hundratusentals och nu ett miljontal definierade punkter i genomet. Mikrochip designade enligt resultaten från HapMap-projektet kom att bli viktiga verktyg i mer än ett decennium av genetisk forskning. Nyligen har man tagit fram mikrochip som fokuserar exempelvis på variationen i gener relaterade till immunsystemet. Det finns dock en hel del mer sällsynta varianter som inte kan täckas in med dessa verktyg.

Med hjälp av mikrochipmetodik kunde tusentals individer snabbt och relativt billigt analyseras för hundratusentals i populationer varierande punkter. Dessa studier kallas numera GWAS efter engelskans Genome-Wide Association Study. En av de första stora studierna, som använde strategin organiserades som ett konsortium med stöd från The Wellcome Trust, och den kallas Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC) (14). Studien publicerades sommaren 2007 och inkluderade sju sjukdomar med 2 000 patienter var och 3 000 kontroller. Efter studien har ett par tusen liknande arbeten publicerats och de har identifierat hundratusentals genomvarianter, som associeras med ett antal

vanliga komplexa sjukdomar och fenotyper. Antalet studier ökade snabbt, och mot slutet av 2008 fanns det i litteraturen cirka 250 GWAS-studier, i slutet av 2010 närmare 800 och i slutet av 2012 långt över 1 500 studier (15). Listan fortsätter att växa snabbt.

Genreglering påverkar sjukdomsrisker

Resultaten av GWAS bjöd på ett par överraskningar. Den första överraskningen var att de flesta sjukdomsassocierande SNP-varianter lokaliserades utanför gener i funktionellt okänd mark. Först nyligen har forskarna börjat få ihop bevis för att många av dem påverkar regulatoriska genomelement, som ofta kan öka genexpression ("enhancer" på engelska). Sådana regulatoriska element kunde kartläggas systematiskt först när data för genexpressionen insamlades från hundratusentals vävnads- och cellprover i stora internationella samarbetsprojekt (16). När genexpressionen analyserades för att identifiera alla startpunkter för gener (promotorer), sågs även låga nivåer av transkription utanför gener, som kunde kopplas ihop med genreglering. Senare



Figur 1. Människans embryo vid 8-cellsstadiet, som visar proteinuttrycket av den viktiga startnyckelgenen LEUTX i cellkärnor (lila färg, överlappande rött för LEUTX och blått för cellkärnor).

har det visat sig att sjukdomsassocierade SNP:er ofta befinner sig i dessa områden av genomet.

Den försvunna nedärvningen

Den andra stora överraskningen från GWAS-studierna var att en del av den förväntade genetiska effekten inte kunde kartläggas, ett fenomen som man började kalla för "försvunnen nedärvning" (eng. missing inheritance) (17). Ett exempel är gener för tillväxt. Det är välkänt att människans längd till största delen, över 80 procent, är under genetisk kontroll. Ett barns vuxenlängd kan uppskattas ganska

exakt på grund av föräldrarnas längd. Men när de tjugo första generna för tillväxt hade identifierats, kunde de förklara bara 3 procent av variationen i längd mellan individer (18). Senare har ytterligare hundratals gener med väldigt små effekter kartlagts och tillsammans förklarar de nu långt över hälften av längdvariationen, men inte på långt när allt.

Ett antal möjliga mekanismer bakom denna observation har förslagits. Det kan delvis bero på att gener kan påverka varandra, alltså ha så kallade epistatiska effekter. Det är dock svårt att mäta effekterna och för det krävs väldigt många deltagare i studier, i storleksordningen en halv miljon. Det har påpekats

att de statistiska modeller som nu används för att beräkna genetiska risker inte alls kan beakta epistatiska effekter. En annan möjlighet är interaktioner mellan miljö och gener. Individer med vissa genvarianter kan reagera på olika sätt på olika miljöfaktorer. Också sådana studier är svåra att utföra på grund av svårigheter att definiera miljöfaktorer på samma sätt i olika stora kohorter i olika länder. En tredje möjlighet är epigenetisk reglering, alltså förändringar i genregleringen som beror på långvarig miljöpåverkan, till exempel barndomseffekter senare i livet. Det har också framförts misstankar om att epigenetiska mekanismer kan ha effekter över flera generationer, vilket är ett koncept som inte stämmer särskilt väl överens med våra genetiska modeller om nedärvning.

Individuell DNA-sekvensering

När människans genom hade blivit sekvenserat och genomprojektet hade förklarats slutfört, undrade många vad man skulle göra med den stora DNA-sekvenseringskapacitet som hade byggts för projektet. Andra i sin tur undrade hur man kunde öka sekvenseringskapaciteten och göra sekvenseringen ännu mycket billigare. Det gick inte många år innan en helt ny teknik utvecklades. Den var baserad på upprepade DNA-syntessteg på mikroskopiska molekylluster på en glasyta och fotografering av ytan med miljontals sådana molekylluster för att mäta deras fluorescens. Färgförändringar över upprepade syntesomgångar signalerar ordningsföljden i baserna i DNA-sekvensen.

Metoden revolutionerade DNA-sekvenseringen. Idag kostar det billigaste alternativet för att sekvensera hela människans genom höckvalitativt mindre än 1 000 euro. Jämfört med kostnaden för den tidigare tekniken har den nya tekniken minskat priset på det individuella genomet med en faktor på 10 000 till 100 000. Den nya tekniken resulterade i att kostnaden för att sekvensera en individs genom hade sjunkit till 10 000 amerikanska dollar 2011, och bara fyra år senare var kostnaden nere i 1 000 amerikanska dollar. Denna utveckling har varit mycket snabbare än den berömda Moores lag för datorer och datorminnen.

Möjligheten att sekvensera patienternas individuella genom har lett till en renässans av forskningen kring sällsynta sjukdomar med misstänkt mendelistisk nedärvning. Individuell DNA-sekvensering också av

enstaka patienter kan identifiera mutationer som aldrig tidigare har listats bland tusentals sekvenserade genom. Mutationernas effekter kan sedan testas och definieras på cellmodeller, som kan vara till hjälp för att formulera ökad mekanistisk förståelse. Många exempel av detta slag finns redan publicerade. Individuell DNA-sekvensering används nu ofta som första laboratorietest för nyfödda barn med misstänkt nedärvd sjukdom eller okänt syndrom. Genomikmetodiken har vunnit insteg inom det vardagliga kliniska arbetet.

Stora projekt har startat för att ta fram genomsekvenser av tusentals, rentav hundratusentals individer. Ett av de nyaste initiativen inleddes i England i slutet av 2012 med målet att mot slutet av 2017 ha sekvenserat 100 000 DNA-prov från patienter med sällsynta sjukdomar för att identifiera nya sjukdomsgener. Patienter ska väljas ut för genomsekvenseringen på grund av en okänd diagnos som rimligen kan tänkas vara av genetisk ursprung, alltså orsakad av ett sällsynt syndrom alternativt sällsynt cancer (19). I projektet ingår en bioinformatikdel som syftar till att utveckla tolkningen av de identifierade sekvensförändringarna. De individuella genomsekvenserna ska förvaras i ett nytt datacenter, som även tar hand om analysprogram så att inga individuella sekvenser släpps ut. Konfidentialiteten måste vara på högsta nivå när det gäller individuella genomsekvenser.

Genuttrycksanalys av enstaka celler

Utvecklingen av den nya sekvenseringstekniken har inte bara gynnat DNA-sekvensering och mutationsanalyser från hela genomet. Samma teknik kan nu även tillämpas på funktionell analys av gener med hjälp av cDNA-sekvensering. Man kan konvertera cellulärt mRNA, alltså de uttryckta kopiorna av gener, till cDNA som sedan kan sekvenseras med hjälp av de nya metoderna för massiv parallell sekvensering. Den känslighet har nåtts som tillåter analyser av mRNA-innehållet i enstaka celler (20). För det första har denna känslighet gjort det möjligt att forska på den tidigaste fasen av livet, alltså de första dagarna efter befruktningen när fostret genomgår de första cellfördelningarna och fostrets gener aktiveras så småningom för senare differentieringsprocesser. Man kan även börja dissekera och identifiera de olika celltyperna i komplexa vävnader som exempelvis hjärnan, man kan analysera samtalet mellan celler i vävnader som består av olika celltyper och man kan

bättre förstå komplexiteten i cancervävnader, som oftast består av heterogena tumörceller efter upprepade omgångar av nya mutationer. Detta bara för att nämna några exempel.

Hur börjar livet?

Genuttrycket i det tidiga fostret

Genregleringen de första dagarna har varit otillgänglig för analys eftersom mängden molekylärt material är så litet i enskilda celler i det tidiga fostret. Efter befruktningen i äggledarna börjar fostrets celldelningar i en takt av ungefär en celldelning per dygn, alltså till två celler efter första dygnet, till fyra efter två dygn, till åtta efter tre, ända upp till ungefär hundra celler vid implantationen som sker ungefär en vecka efter befruktningen. Under hela preimplantationsperioden ska celler syntetisera hundra gånger mängden DNA i den befruktade äggcellen när celler samtidigt blir mindre och mindre – fostrets diameter förändras inte innan kläckningen av fostret ur dess zona pellucida-skal och implantationen i livmoderns slemhinna.

Den känslighet i metodiken som de nya DNA-sekvenseringsmetoderna har tillåtit har nyligen gjort det möjligt att plocka fram enskilda celler från tidiga embryon och analysera genuttrycket i dem (21). I vår studie samlade vi över 300 äggceller, befruktade ägg samt enskilda celler från 4- och 8-cellsfoster och sekvenserade deras mRNA-innehåll efter konversion till cDNA. Våra resultat bekräftade en stark mRNA-degradation vid 4-cellsstadiet, när en stor del av äggcellens mRNA-innehåll bryts ned. Samtidigt kunde vi uppmäta en signifikant ökning av bara 32 nyuttryckta gener när vi jämförde 4-cellstadiet med äggceller. Bland dessa fanns sju nya gener som ännu inte var kända i de tusentals vävnadsprov som nyligen hade analyserats med de känsligaste metoderna (16) eller annars i databaser. Dessa gener tillhörde genfamiljen homeobox, särskilt de så kallade paired-liknande (eng. PRD-like) homeoboxgenerna. Vid analysen av genaktivering ett dygn senare, alltså jämförelsen mellan 4- och 8-cellsstadierna, kunde vi identifiera ytterligare 129 nyaktiverade gener, nästan alla redan tidigare kända.

I senare studier har vi kunnat bekräfta att alla sju nya homeoboxgenerna kodar för transkriptionsfaktorer, alltså proteiner som reglerar de andra genernas uttryck. Bland generna finns en, LEUTX, som ökar genuttrycket för tusentals andra gener i cellmodeller, och andra, som DPRX, som kraftigt kan bromsa

genuttrycket (22). Båda genprodukterna kan binda sig till en 35–36 baspar lång sekvens, som är högt signifikant överrepresenterad i de regulatoriska områdena av de tidigt aktiverade generna. Dessa regulatoriska genprodukter fungerar unikt som startnyckel i början av det nya fostrets liv och aktiveras aldrig på nytt i de differentierade vävnaderna. Figur 1 visar proteinuttrycket av LEUTX i ett embryo vid 8-cellsstadiet.

Mot nya landskap

För mer än 25 år sedan, 1990, började projektet beskriva människans genomsekvens i detalj. Även om DNA-sekvenseringsteknikerna inte alls var tillräcklig utvecklade på den tiden och arbetet inleddes med kartläggning, tog det mindre än femton år att få fram sekvensen på allmän nivå. Den första sekvensen var en kombination av många individers sekvenser och kallades för referenssekvens. De senaste tio åren har man tack vare utvecklingen i DNA-sekvenseringsteknikerna kunnat fokusera på individuella genomsekvenser och deras tolkning för klinisk nytta.

Utvecklingen har varit oväntat snabb. Genomforskningen har emellertid även andra intresseområden än bara genomets allmänna och individuella struktur och dess variation mellan individer. Nu används DNA-sekvensering bland annat för att karaktärisera den mikrobiota som finns på huden eller i tarmen. En annan viktig dimension är att kartlägga vilka gener uttrycks var och när och hur genuttrycket är reglerat. De första stegen i denna riktning har tagits i form av stora internationella projekt som ENCODE och FANTOM5 (16).

Trots alla avancerade framsteg har projektet sina begränsningar. Genuttryck har traditionellt analyserats på vävnadsprovsnivå. RNA har isolerats från biopsier av vävnader, men egentligen består vävnader av enskilda celler, som kan vara väldigt olika till sina funktioner och fysiologiska roller. Exemplevis hjärnan består inte bara av neuroner (och dessutom av många olika typer av neuroner), utan också av gliaceller och blodkärl. Huden innehåller keratinocyter, fibroblaster, melanocyter, langerhanska cellerna, lymfocyter och mycket mer. De nyaste metoderna för att mäta genuttryck är tillräckligt känsliga för att genuttrycksprofiler för enskilda celler ska kunna tas fram. Denna utveckling gjorde det möjligt för oss att karaktärisera den tidigaste fasen av utvecklingen, det vill säga hur det mänskliga

genomet aktiveras vid 4- och 8-cellsstadierna i foster (21, 22).

Den nya tekniken och de ökade kunskaperna kommer ha stor betydelse även för cancerforskningen. Cancer börjar som en klonal expansion av en malign cell, men större tumörer är komplexa redan i det stadiet och består av olika celllinjer, som i de flesta fall också har olika antal kromosomer som ett tecken på sin genetiska instabilitet. Om man sekvenserar genomt eller transkriptomet av cancerbiopsier, får man fram ett genomsnitt av miljontals olika genom- och transkriptionsprofiler av heterogena cancerceller, men därutöver även blodkärl och bindvävsceller som inte är maligna.

För att förstå den klonala evolutionen av cancertumörer, deras benägenhet för metastasering och deras potential för resistens mot cancerbehandlingar måste man profilera ett större antal enstaka cancerceller med olika biologiska egenskaper. En framtidsvision som tycks självklar redan nu är att nästa steg i cancerforskningen kommer att använda och behöva metoder för profilering av enstaka cancerceller isolerade direkt från tumörer. Odlade celler duger inte, eftersom deras egenskaper förändras snabbt i cellodling och analysresultaten inte längre är representativa för den ursprungliga tumörens egenskaper.

En annan typisk egenskap för tumörer är deras snabba tillväxt, men också hög grad av celldöd som delvis helt enkelt beror på cellernas genetiska instabilitet, dock även på andra faktorer som syrebrist i tumören. Ökad celldöd leder till att ökade mängder intracellulära proteiner, men också de döda cellernas DNA, sköljs ut i blodet. Det pågår intensivt arbete för att utveckla en cancerdiagnostik, som är baserad på analys av cirkulerande DNA och identifiering av avvikande DNA-sekvenser typiska för cancer.

Även vid andra sjukdomar än cancer pågår aktiv forskning med fokus på DNA- och RNA-molekyler, som finns cirkulerande i blodet antingen i celler (för fosterdiagnostik), så kallade exosomer (små membranpartiklar som frigörs från så gott som alla celler), eller som fria nukleinsyror.

Detta är bara några exempel på de nya landskap som den fortsatta revolutionen av genomforskningen har möjliggjort och fortsätter att möjliggöra. Det känns nästan trivialt att säga att utvecklingen de närmaste trettio åren kommer att bjuda på ännu större överraskningar än vi har vittnat om de senaste trettio åren.

Juha Kere
juha.kere@ki.se
juha.kere@helsinki.fi

Referenser

1. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953;171:737–738.
2. Smith HO, Wilcox KW. A restriction enzyme from *Hemophilus influenzae*. I. Purification and general properties. *J. Mol. Biol.* 1970;51:379–391.
3. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1977;74:5463–67.
4. Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1986;51:263–273.
5. Watson JD. The human genome project: past, present, and future. *Science* 1990;248:44–49.
6. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, Devon K, et al.; International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860–921.
7. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, Smith HO, Yandell M, Evans CA, Holt RA, Gocayne JD, Amanatides P, Ballew RM, Huson DH, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304–51.
8. NIH/CEPH Collaborative Mapping Group. A comprehensive genetic linkage map of the human genome. *Science* 1992;258:148–162.
9. Norio R, Nevanlinna HR, Perheentupa J. Hereditary diseases in Finland; rare flora in rare soil. *Ann. Clin. Res.* 1973;5:109–141.
10. Kere J. Human population genetics: lessons from Finland. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2001;2:103–128.
11. Daly MJ, Rioux JD, Schaffner SF, Hudson TJ, Lander ES. High-resolution haplotype structure in the human genome. *Nature Genet.* 2001;29:229–232.
12. International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature* 2003;426:789–796.
13. Gabriel SB, Schaffner SF, Nguyen H, Moore JM, Roy J, Blumenstiel B, Higgins J, DeFelice M, Lochner A, Faggart M, Liu-Cordero SN, Rotimi C, Adeyemo A, Cooper R, Ward R, Lander ES, Daly MJ, Altshuler D. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science* 2002;296:2225–29.
14. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3000 shared controls. *Nature* 2007;447:661–678.
15. Welter D, MacArthur J, Morales J, Burdett T, Hall P, Junkins H, Klemm A, Flicek P, Manolio T, Hindorf L, and Parkinson H. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. *Nucl. Acids Res.* 2014;42:D1001–D1006.
16. Andersson R, Gebhard C, Miguel-Escalada I, Hoof I, Bornholdt J, Boyd M, Chen Y, Zhao X, Schmidl C, Suzuki T, Ntini E, Arner E, Valen E, Li K, Schwarzfischer L, Glatz D, Raithel J, Lilje B, Rapin N, Bagger FO, Jørgensen M, Andersen PR, Bertin N, Rackham O, Burroughs AM, Baillie JK, Ishizu Y, Shimizu Y, Furuhashi E, Maeda S, Negishi Y, Mungall CJ, Meehan TF, Lassmann T, Itoh M, Kawaji H, Kondo N, Kawai J, Lennartsson A, Daub CO, Heutink P, Hume DA, Jensen TH, Suzuki H, Hayashizaki Y, Müller F; FANTOM Consortium, Forrest AR, Carninci P, Rehli M, Sandelin A. An atlas of active enhancers across human cell types and tissues. *Nature* 2014;507:455–461.
17. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ, McCarthy MI, Ramos EM, Cardon LR, Chakravarti A, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009;461:747–753.

-
18. Weedon MN, Lango H, Lindgren CM, Wallace C, Evans DM, Mangino M, Freathy RM, Perry JR, Stevens S, Hall AS, et al., Genome-wide association analysis identifies 20 loci that influence adult height. *Nature Genet.* 2008;40:575–583.
 19. www.genomicsengland.co.uk
 20. Islam S, Kjällquist U, Moliner A, Zajac P, Fan JB, Lönnerberg P, Linnarsson S. Characterization of the single-cell transcriptional landscape by highly multiplex RNA-seq. *Genome Res.* 2011;21:1160–67.
 21. Töhönen V, Katayama S, Vesterlund L, Jouhilahti EM, Sheikh M, Madissoon E, Filippini-Cattaneo G, Jacon M, Johnsson A, Bürglin TR, Linnarsson S, Hovatta O, Kere J. Novel PRD-like homeodomain transcription factors and retrotransposon elements in early human development. *Nature Commun.* 2015;6:8207.
 22. Jouhilahti E-M, Madissoon E, Vesterlund L, Töhönen V, Krjutshkov K, Plaza Reyes A, Petropoulos S, Månsson R, Linnarsson S, Bürglin T, Lanner F, Hovatta O, Katayama S, Kere J. The human PRD-like homeobox gene LEUTX has a central role in embryo genome activation. *Development* 2016;143:3459–69.

Summary

From the decades of genetic revolution to single-cell functions

The past three decades are those of genetic revolution. Knowledge and technologies that were developed to study and sequence the human genome have spread to all areas of medical research. Most recently, genome-wide association studies have identified hundreds of genetic variants associated with complex disease risks, and full-genome sequencing with massively parallel DNA sequencing technologies have made it possible to resolve causes of rare diseases even in individual patients. Recent advances have allowed the analysis of gene expression at single-cell resolution, exemplified here by the delineation of the steps of embryo genome activation two to three days after conception.



Typ 1-diabetes – en autoimmun eller infektionssjukdom?

MIKAEL KNIP

Typ 1-diabetes är en av de vanligaste autoimmuna sjukdomarna, speciellt i Finland, eftersom vi har den högsta incidensen av typ 1-diabetes bland barn i världen. Under de senaste decennierna har vi lärt känna en rad nya rön om hur typ 1-diabetes uppkommer, men trots det finns det fortfarande många öppna frågor som kräver ett svar för att vi ska ha förutsättningar att framgångsrikt förebygga typ 1-diabetes – en otvetydig målsättning, som omfattas av patienter, deras familjemedlemmar och de professioner, som deltar i behandlingen av patienter med typ 1-diabetes. Typ 2-diabetes har de senaste 10–20 åren uppmärksamats betydligt mer, bland annat på grund av att den diabetestypen är klart vanligare och ofta förknippad med omfattande läkemedelsbehandling. I det finländska samhället är ändå läget det att typ 1-diabetes bidrar med nästan lika många "diabetesdagar" som typ 2-diabetes. Orsaken är den att medelåldern vid diabetesdebuten är 12 år för typ 1-diabetes, medan den är ungefär 63 år för typ 2-diabetes.

Den här artikeln strävar efter att belysa vad vi i dag vet om de faktorer som bidrar till uppkomsten av typ 1-diabetes och vilka framtidsutsikterna är med tanke på att lösa diabetesgåtan.

SKRIBENTEN

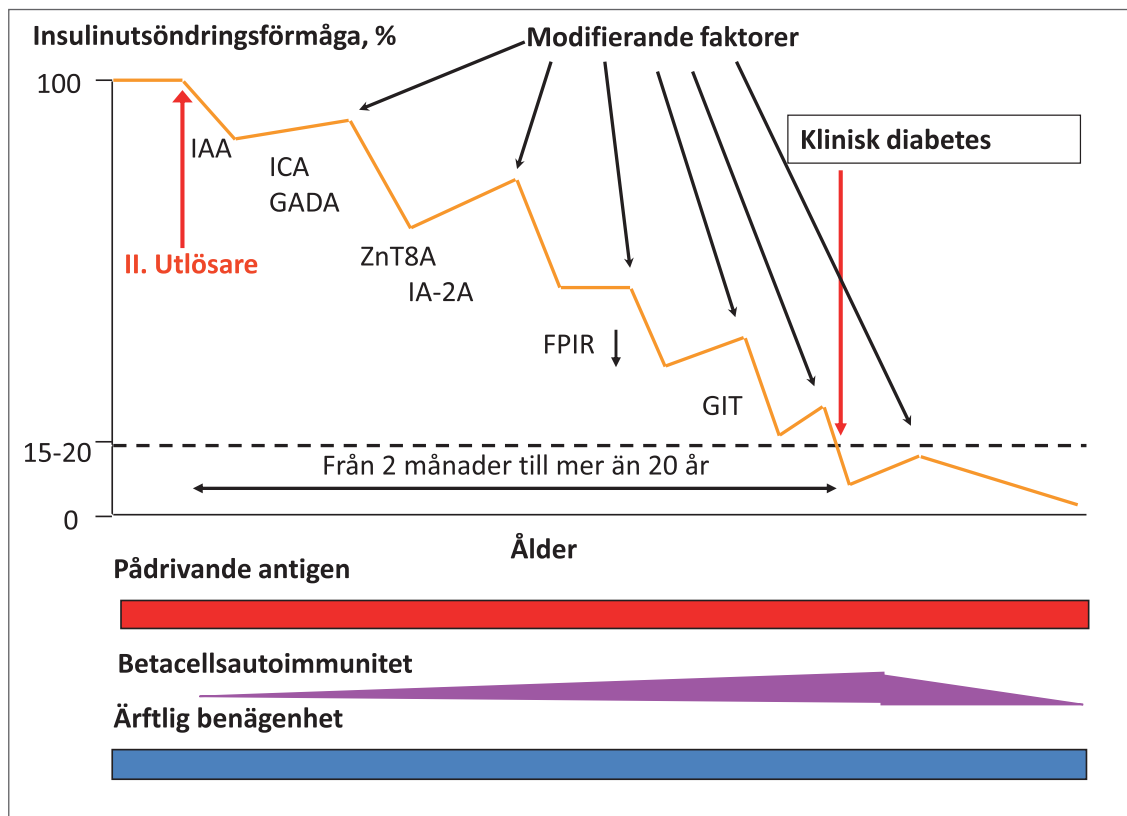
Mikael Knip är specialist i pediatrik och pediatrik endokrinologi och professor i pediatrik vid Helsingfors universitet, Barnkliniken. I sin forskning fokuserar han på typ 1-diabetes och andra immunmedierade sjukdomar hos barn och ungdomar.

Hur uppkommer typ 1-diabetes?

Uppfattningen är i dag att typ 1-diabetes är en immunmedierad sjukdom, dock inte nödvändigtvis en autoimmun sjukdom, där sjukdomsprocessen startar månader och år innan de typiska symtomen (törst, riklig uriner, trötthet, viktnerdgång) uppenbarar sig (Figur 1) (1). Det innebär att den kliniska diagnosen föregås av en symptomfri preklinisk period av varierande längd, under vilken destruktionsen av de insulinproducerande betacellerna i de langerhanska öarna i bukspottskörteln fortlöper tills den kroppsegna insulinproduktionen sjunker så mycket att hyperglykemin leder till symptom. Det har tidigare uppskattats att cirka 15–20 procent av betacellerna fortfarande är fungerande när diabetesdiagnosen ställs. Färs-

kare studier talar för att andelen fungerande betaceller vid diagnosen är individuell, men vanligtvis klart större än vad som tidigare har antagits (2). Den snabbaste sjukdomsprocessen som vi har bevittnat från att de första diabetesassocierade autoantikropparna påvisats fram till att klara symptom uppträder varade endast några månader hos en baby, som diagnosticerades med diabetes vid 12 månaders ålder. Den längsta prekliniska perioden som vi följt sträckte sig över 21 år hos en man, som diagnosticerades med typ 1-diabetes vid 32 års ålder efter att det upptäcktes att han hade haft diabetesassocierade autoantikroppar redan vid 11 års ålder (3). Den prospektiva DIPP-studien (Diabetes Prediction and Prevention) i Finland har visat att den genomsnittliga durationen av den prekliniska symptomfria perioden är cirka tre år hos de individer som insjuknar före 15 års ålder.

Genetisk predisposition för typ 1-diabetes är en förutsättning för att sjukdomen ska utvecklas. Å andra sidan bär omkring 20 procent av den finländska befolkningen i likhet med andra vita folkgrupper på HLA-definierad benägenhet för typ 1-diabetes, medan den livslånga sjukdomsriskens närmar sig 2 procent i Finland (4). Det innebär att högst var tionde finländare med HLA-benägenhet för

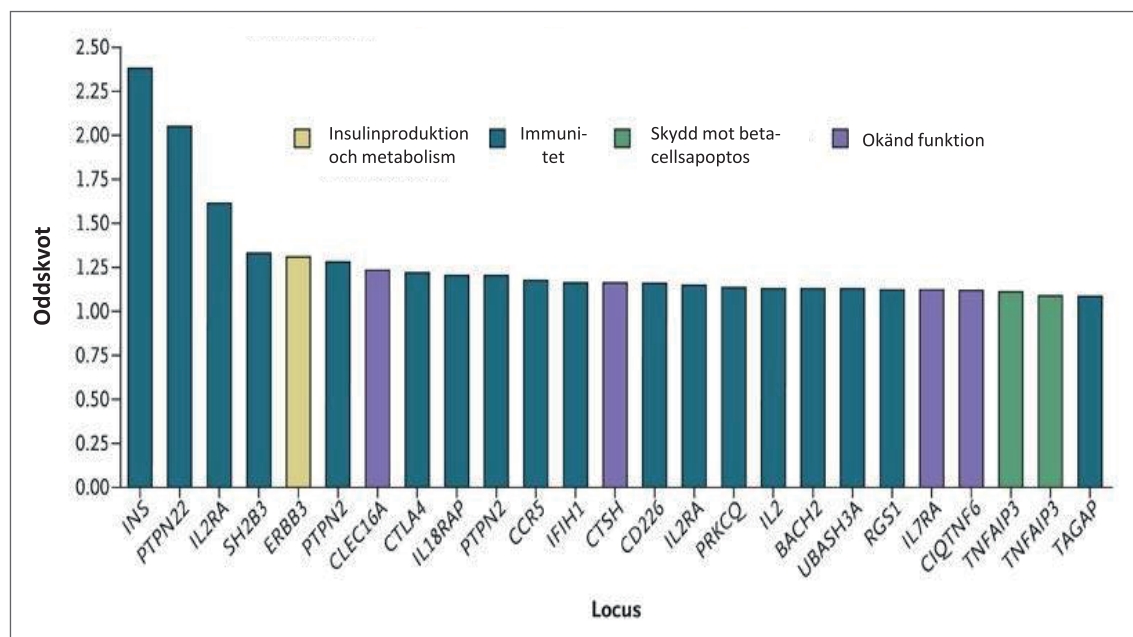


Figur 1. Schematisk bild över utvecklingen av typ 1-diabetes från födelsen fram till den kliniska debuten. IAA, insulinantikroppar; ICA, öcellsantikroppar, GADA, antikroppar mot glutamatdekarboxylas; ZnT8A, zinktransportörantikroppar; IA-2A, antikroppar mot öcellsantigen 2; FPIR, första fasens insulinrepons på intravenös glukos; GIT, glukosintolerans.

typ 1-diabetes utvecklar klinisk sjukdom. Den genetiska sjukdomsbenägenheten diskuteras mer i detalj senare. Den ovannämnda situationen talar starkt för att yttre faktorer spelar en avgörande roll för huruvida klinisk diabetes uppkommer hos en individ med ärftlig benägenhet. Hypotesen är den att en yttre faktor, sannolikt en virusinfektion, fungerar som utlösare av sjukdomsprocessen (5). För att sjukdomsprocessen ska progrediera krävs det en annan yttre faktor, som driver på processen mot klinisk sjukdom. Den här faktorn kan möjligen vara dietär. Det finns många likheter mellan sjukdomsprocessen vid typ 1-diabetes och den vid celiaki, där den pådrivande faktorn har identifierats, det vill säga gluten. Den dominerande genetiska predispositionen är HLA-definierad vid båda sjukdomarna. I likhet med typ 1-diabetes är det så att ungefär var tionde individ med HLA-definierad predisposition för celiaki utvecklat klinisk sjukdom, även om nästan alla dagligen äter inhemska sädessprodukter innehållande gluten. Det talar för att det vid celiaki måste finnas en utlösande faktor,

som ännu inte har identifierats. Förutom en utlösande och en annan pådrivande faktor vid typ 1-diabetes tyder forskningsrönen på att en rad andra yttre faktorer kan påverka hur snabbt och hur aggressivt sjukdomsprocessen framskrider.

Nästan alla patienter som insjuknar i typ 1-diabetes utvecklar tecken på betacellsautoimmunitet i form av autoantikroppar. Öcellsantikroppar (islet cell antibodies, ICA) beskrevs för första gången 1974 av Bottazzo o.a. (6) hos patienter med polyendokrina sjukdomar inkluderande typ 1-diabetes. Öcellsantikropparna analyseras med indirekt immunfluorescens och representerar en heterogen grupp av autoantikroppar mot antigener i pankreasöarna. Senare har fyra biokemiskt karakteriserade antigener identifierats, det vill säga insulin, glutamatdekarboxylas (GAD), öcellsantigen 2 (IA-2) och zinktransportör 8 (ZnT8). Uppfattningen är att autoantikropparna inte deltar i destruktionsen av de insulinproducerande betacellerna utan fungerar som markörer för sjukdomsprocessen. Om en individ har två eller flera biokemiska



Figur 2. Tjugofem gener utanför HLA-området, som är associerade med ökad ärftlig risk för typ 1-diabetes. En majoritet av generna kodar för molekyler, som är involverade i immunresponser. Figuren modifierad efter referens 13.

autoantikroppar, har hen en risk på ungefär 70 procent att insjukna under de påföljande tio åren (7). De studier som tagit sikte på att analysera om det finns ett samband mellan antalet positiva autoantikroppar och tecken på inflammation i pankreasöarna (insulit) har inte kunnat påvisa ett sådant samband (8).

Även om autoantikropparna fungerar som en indikator för individens risk att insjukna i diabetes, är det inte möjligt att utifrån autoantikroppsanalyserna förutspå när den autoantikroppsspositiva individen kommer att utveckla sjukdomen. Det första tecknet på försämrad förmåga att utsöndra insulin är ett nedsatt svar på intravenös glukosbelastning; första fasens insulinsvar (first-phase insulin response, FPIR). Vi har rapporterat att barn som insjuknar har ett nedsatt tidigt insulinsvar på intravenöst glukos redan 4–6 år före diagnosen (9). Autoantikroppsspositiva barn på väg mot typ 1-diabetes utvecklar dysglykemi, det vill säga avvikande plasmaglukosvärden en tid före diagnosen. HbA1c, två timmars plasmaglukos vid oral glukosbelastning och sporadiska plasmaglukosvärden börjar stiga 1,5–2 år före diabetesdiagnosen (10, 11). Om till exempel ett HbA1c-värde på 5,9 procent uppmättes vid två på varandra följande tillfällen, insjuknade mer än hälften av barnen med minst två biokemiska autoantikroppar inom mindre än ett år. Om glukosintolerans framkommer vid oral glukosbelastning, innebär det

att hälften av barnen insjuknar inom de närmaste nio månaderna. De här resultaten visar att tecken på dysglykemi förutspår en snabb progression till klinisk sjukdom hos barn med minst två biokemiska autoantikroppar.

Den genetiska sjukdomsbenägenheten

Klass II HLA-generna DQ8 och DQ2 är de dominerande genetiska element som predisponerar för typ 1-diabetes och de förklarar ungefär hälften av den genetiska sjukdomsbenägenheten. Genomtäckande analyser (GWAS) har resulterat i att nästan 60 olika singel nukleotidpolymorfismer (SNP) har associerats med ökad risk för typ 1-diabetes (12). Den högsta relativa risken förknippad med HLA-DQ2/DQ8 är cirka 16, medan de identifierade SNP:arna ger en relativ risk på 1,1–2,4. De två SNP:ar som är förenade med en relativ risk över 2 är en SNP i insulingenområdet och en SNP i den gen som kodar för PTPN22-molekylen. Den första SNP:en påverkar uttrycket av insulin, medan den andra inverkar på funktionen av T- och B-lymfocyter.

Figur 2 visar 25 SNP:ar, som är associerade med ökad ärftlig benägenhet för typ 1-diabetes (13). Av de här är hela 17 SNP:ar lokaliserade i eller i närheten av gener, som kodar för molekyler med en immunologisk funktion, vilket bekräftar att typ 1-diabetes definitivt

är en immunmedierad sjukdom. Två SNP:ar förekommer i gener som kodar för molekyler med en skyddseffekt mot betacellsapoptos, medan produkten av endast en SNP-gen är involverad i insulinproduktion och metabolism. Fyra SNP:ar är belägna i eller i närheten av gener med okänd funktion. Många av de identifierade SNP:arna är gemensamma för flera autoimmuna sjukdomar. I en omfattande studiepopulation kom Smyth o.a. fram till att typ 1-diabetes och celiaki har åtminstone sju gemensamma SNP:ar (14).

Den sjukdomsprocess som leder fram till klinisk diabetes har åtminstone två tydliga faser. Den första fasen täcker initieringen av betacellautoimmuniteten, medan den andra fasen sträcker sig över tiden från den första autoantikroppen fram till diabetesdiagnosen. De genetiska elementen kan påverka antingen bara den ena fasen eller båda faserna. De predisponerande klass II HLA-generna ökar risken för betacellautoimmunitet, men inverkar inte på hur sjukdomsprocessen går vidare (15). Däremot försnabbar klass I HLA-B*39-allelen progressionen från autoantikroppspositivitet till klinisk sjukdom hos de barn som bär på klass II-högriskgenotypen HLA-DR3-DQ2/DR4-DQ8, men inte hos barn med andra klass II-genotyper. Bland non-HLA SNP:arna befrämjar åtminstone tre polymorfismer (INS rs689, PTPN22 rs2476601 och IFIH1 rs1990760) uppkomsten av autoantikroppar, medan polymorfismen i PTPN22-genen (rs45450798) klart accelererar sjukdomsprocessen efter det att minst en autoantikropp har utvecklats (16).

Heterogen sjukdomsprocess

Födelsekohortstudier och andra prospektiva studier har visat att de första autoantikropparna kan utvecklas redan under det första levnadsåret (17, 18). Hos drygt hälften av riskbarnen kan man identifiera vilken autoantikropp som utvecklas först, medan de återstående barnen har två eller flera autoantikroppar redan i det första positiva provet (19, 20). Cirka 55 procent av de barn som har endast en autoantikropp i det första positiva provet är positiva för insulinautoantikroppar, medan ungefär 35 procent är positiva för GAD-antikroppar. Mindre än 10 procent är positiva för IA-2-antikroppar eller ZnT8-antikroppar i sitt första positiva prov. Insulinantikropparna uppvisar en klar och skarp serokonversionstopp under det andra levnadsåret, medan GAD-antikropparna har ett bredare intervall för sin serokonver-

sionsålder. Genetiken spelar också en roll för vilken autoantikropp som uppkommer först. De primära insulinautoantikropparna är förknippade med HLA-DR4-DQ8-haplotypen och den predisponerande polymorfismen i insulingenen. De primära GAD-antikropparna är däremot associerade med HLA-DR3-DQ2. De här observationerna talar för att det finns åtminstone två olika fenotyper av typ 1-diabetes, av vilka den ena karakteriseras av en primär immunologisk respons mot insulin och den andra av en primär respons mot GAD. Det är sannolikt att den utlösande faktorn inte är identisk i de två fenotyperna. De två olika fenotyperna bör troligen också beaktas, när man planerar preventiv behandling. Till exempel oralt insulin kunde tänkas förhindra att en klinisk sjukdom utvecklas hos barn med en primär insulinantikroppsrespons men vara utan effekt bland barn med en primär GAD-antikroppsrespons.

Vad fungerar som utlösare av sjukdomsprocessen?

Vi har i ett flertal studier påvisat ett temporalt samband mellan en enterovirusinfektion och uppkomsten av den eller de första autoantikropparna. Trots intensiv forskning vet vi inte idag med säkerhet vilken faktor det är som utlöser sjukdomsprocessen. Det kan även vara fråga om två eller flera faktorer med tanke på sjukdomsprocessens heterogenitet. En australiensisk meta-analys har visat att enterovirusinfektioner är förknippade med en nästan fyrfaldig relativ risk för betacellautoimmunitet och en nästan tiofaldig risk för typ 1-diabetes (21). Den starkaste kandidaten är en tidig infektion förorsakad av ett Coxsackie B-virus (CBV). Coxsackie B-virusgruppen, som inkluderar sex serotyper, hör till enterovirusfamiljen med fler än 100 olika serotyper. Såväl epidemiologiska och kliniska analyser samt vävnadsanalyser talar för att ett enterovirus, och CBV i synnerhet, fungerar som utlösande faktor för sjukdomsprocessen. Vävnadsanalyser talar för att ett enterovirus och CBV i synnerhet fungerar som utlösare av sjukdomsprocessen. Vi har i ett flertal studier påvisat ett temporalt samband mellan en enterovirusinfektion och uppkomsten av den eller de första autoantikropparna (22, 23). I en extensiv studie analyserade vi neutraliserande antikroppar mot 41 olika enterovirusserotyper (de neutraliserande antikropparna är serotypspecifika) hos 183 fallbarn, som utvecklade två eller

Tabell I. Omikfynd med relevans för utvecklingen av typ 1-diabetes.

Metod	Typ av biologiskt prov	Fynd	Tolkning
Transkriptomik	Exempelvis helblodsprov, sorterade blodceller	Gener och signalvägar som påverkar den medfödda immuniteten, som t.ex. typ 1-interferonresponsen (INF), är aktiva redan före de första autoantikropparna; INF-responsfaktorer medierar INF-relaterade effekter på transkriptomet (28, 29).	Den tidiga typ 1-interferonresponsen passar in på virusinfektioner.
Lipidomik/ meta-bolomik	Serum/plasma	Reducerade triglycerid- och eterfosfolipidnivåer under hela uppföljningstiden hos de barn, som insjuknar i typ 1-diabetes (30). Låga fosfatidylkolin i navelsträngsblod hos de barn, som insjuknar tidigt i typ 1-diabetes (31, 32).	Väcker frågan om den gravida kvinnans och spädbarnets kost bör kompletteras med fosfatidylkolin, om barnet har ökad diabetesrisk.
Proteomik	Serum/plasma	Femton proteiner uppvisade redan före de första autoantikropparna förändrade nivåer hos de barn som senare insjuknade i diabetes i jämförelse med matchade kontrollbarn, bl.a. några förhöjda komplementfaktorer hos fallbarnen (33). Möjligt att identifiera blivande diabetiker på basen av två proteiner: förhöjd APOC4-nivå och reducerad AFAM-nivå.	Endast en publicerad studie, fynden bör bekräftas i kommande arbeten.
Mikrobiom/ Meta-genomik	Avföringsprov	Tarmmikrobiotan: Minskad mikrobiell diversitet, mindre förekomst av butyratproducerande bakterier hos de barn som insjuknar jämfört med kontrollbarn (34–37).	Frågan uppstår, om det vore möjligt att påverka tarmmikrobiota med intervention med probiotika hos barn med ökad diabetesrisk.

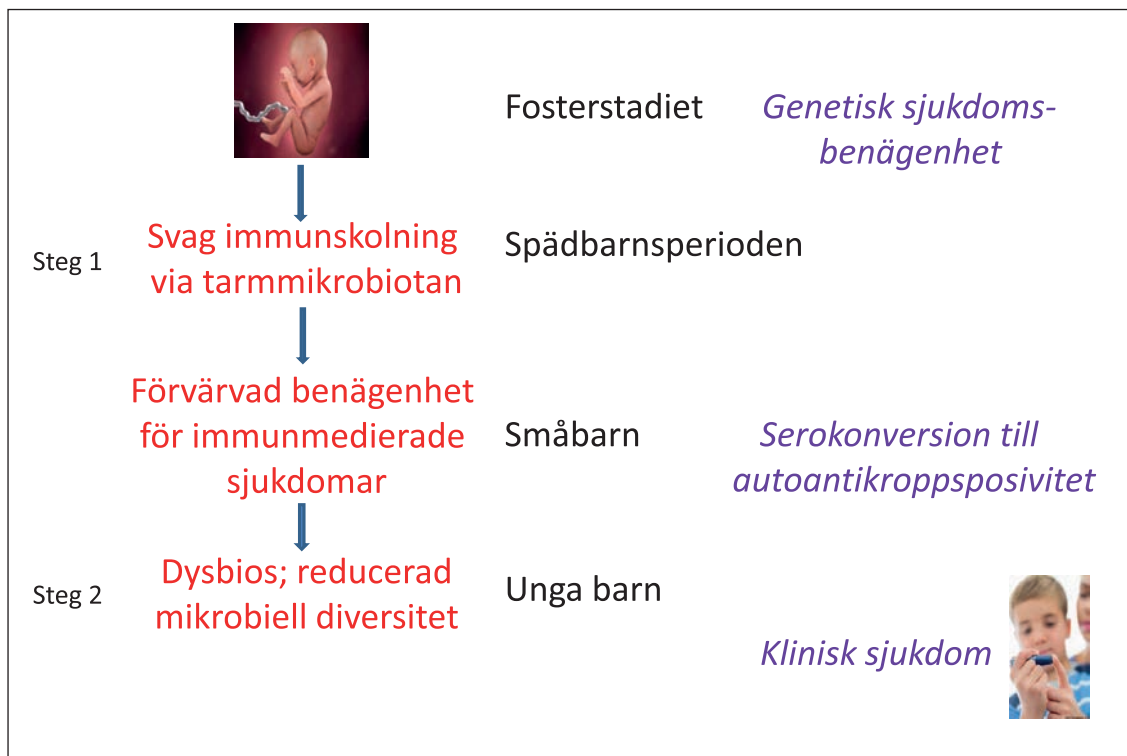
flera diabetesassocierade autoantikroppar, och 366 matchade autoantikroppsnegativa kontrollbarn (24) i serumprov fram för utvecklingen av autoantikroppar eller tidsmässigt motsvarande prov hos kontrollbarnen. Resultaten visade att CBV1 var associerad med ökad för risk att utveckla autoantikroppar medan CBV3 och CBV6 var förknippade med en reducerad risk, särskilt under de sex månader som föregick utvecklingen av de första autoantikropparna. Det faktum att alla riskmodifierande virus hör till samma familj talar för resultatens pålitlighet.

I den norska DiViD-studien har forskarna tagit biopsier via laparoskopi från bukspottskörteln svansdel på sex unga vuxna med nydiagnostiserad typ 1-diabetes (25). Avsikten var att biopsiera betydligt flera patienter, men biopsierna avbröts efter det att tre av de sex patienterna fick komplikationer. Trots det representerar biopsierna ett unikt material som har undersökts mångsidigt. Resultaten visade att nästan 40 procent av alla öar i biopsierna innehöll betaceller. En kombination av ett reducerat antal betaceller och en funktionell störning i insulinsekretionen verkar leda till

insulinbrist vid typ 1-diabetes (26). Studien kunde påvisa förekomsten av enterovirus i de langerhanska öarna med flera olika metoder hos alla patienter (27). Tecken på låggradig inflammation i öarna kunde också ses hos alla sex patienter. Fynden passar in på en låggradig enterovirusinfektion i pankreasöarna.

Vad kan vi lära av olika omiktekniker?

Olika omikmetoder har utvecklats snabbt under de senaste 15 åren. Metoderna erbjuder också nya verktyg för klinisk forskning. Tabell I sammanfattar de resultat som de nya metoderna har genererat angående typ 1-diabetes. Omikteknikerna producerar en stor mängd data, som ställer krav på nya, intelligenta metoder för att uppnå biologiskt meningsfulla resultat. I annat fall finns det risk för att forskarna drunknar i datahavet. Det finns även ett klart behov av att utveckla metoder för att integrera rön som framkommit genom att analysera biologiska prov från samma individer med olika omiktekniker. De här analysmetoderna ligger fortfarande i sin linda.



Figur 3. Inverkan av tarmmikrobiotan på risken att insjukna i typ 1-diabetes. En bristfällig skolning av immunsystemet under det första levnadsåret leder till ökad benägenhet för immunmedierade sjukdomar inkluderande typ 1-diabetes. Senare efter uppkomsten av de första diabetesassocierade autoantikropparna bidrar en reducerad mikrobiell diversitet till sjukdomsprocessens progression mot klinisk diabetes.

Tarmmikrobiotan

Tarmmikrobiotan är för närvarande föremål för en intensiv forskning på patienter med många olika sjukdomstillstånd, bland annat typ 1-diabetes. De resultat som hittills har rapporterats är oftast baserade på associationer. Orsakssambandet är i de flesta fall öppet, och väldigt få studier har försökt analysera mekanismerna. Det här gäller också för de studier som har utförts bland barn och ungdomar med ökad risk för att insjukna och bland patienter med nydiagnostiserad eller etablerad typ 1-diabetes (38). Dessutom är de flesta studier baserade på små studiepopulationer och provtagningen, som förutsätter omedelbar nedfrysning av proven, har ofta inte varit optimal, speciellt inte i de tidigaste studierna.

Som det framgår av Tabell I har studier som utförts bland barn med ökad sjukdomsrisk eller med preklinisk diabetes visat på reducerad mikrobiell diversitet och minskad förekomst av butyratproducerande bakterier, vilka betraktas som hälsofrämjande. Resultaten talar för att förändringarna i tarmmikrobiotan utvecklas först efter den primära serokonversionen till autoantikroppspositivitet (34, 37). En öp-

pen fråga är om det vore möjligt att med oral supplementation med probiotika och butyrat förhindra att klinisk diabetes utvecklas.

Vi har i tidigare studier visat att typ 1-diabetes är sex gånger mindre vanlig bland barn i ryska Karelen än bland barn i Finland (39). Detsamma gäller celiaki (40), sköldkörtelautoimmunitet (41) och sensitisering mot vanliga allergener (allergenspecifika IgE-responser) (42). Det innebär att alla immunmedierade fenomen som jämfördes mellan barn i Finland och i ryska Karelen är mångfalt mer frekventa i Finland, vilket talar för att det måste finnas någon gemensam faktor bakom de här differenserna. I en färsk studie har vi undersökt tarmmikrobiotan hos finländska och ryska spädbarn. Vi fann att *Bacteroides*-bakterier var klart vanligare hos finländska barn under det första levnadsåret. Vi observerade även att en majoritet av bakteriella lipopolysackarider (LPS) producerades av *Bacteroides*-bakterier hos finländska barn, medan *Escherichia coli* var den huvudsakliga producenten av LPS hos ryska barn. LPS från *E. coli* stimulerade kraftigt immunsystemet i in vitro-experiment, medan LPS från *Bacteroides*-bakterier var en svag immunstimulant och inhiberade till

Tabell II. Skillnader mellan en klassisk organspecifik autoimmun sjukdom och typ 1-diabetes.

Särdrag	Klassisk autoimmun sjukdom	Typ 1-diabetes
Debutålder	I vuxen ålder	Före vuxen ålder
Kön	Klar kvinnlig majoritet	Svag manlig majoritet
HLA-koppling	DR3	DR4, DR3
Vävnadshistologi	Massiv infiltration av T-celler	Mild eller ingen infiltration av T-celler

och med den stimulerande effekten av *E. coli* (43). Det här talar för att de finländska barnens immunsystem genomgår betydligt mindre träning och skolning under det först kritiska levnadsåret än de ryska barnens, och det kan bidra till de finländska barnens ökade benägenhet för immunmedierade sjukdomar senare i barndomen.

Utifrån nu tillgänglig kunskap förefaller det som om tarmmikrobiotan kunde vara en av de individuella faktorer som bidrar till värdens risk att insjukna och påverkar hur snabbt sjukdomsprocessen framskrider och i vilken ålder klinisk diabetes debuterar. Sannolikt inverkar tarmmikrobiotan i två steg på risken att utveckla typ 1-diabetes. Det första steget tas under det första levnadsåret, då immunsystemet skolas för kommande uppgifter och då en bristfällig skolning leder till ökad benägenhet att utveckla immunmedierade sjukdomar (Figur 3). Det andra steget infaller under de följande åren, då tarmmikrobiotans tynande mångfald och bristen på butyratproducerande bakterier accelererar sjukdomsprocessen, vilket förorsakar en tidig diabetesdebut.

Vad är det primära – autoimmunitet eller infektion?

Om man jämför typ 1-diabetes med en klassisk autoimmun sjukdom, finns det många drag som skiljer sjukdomen från en klassisk autoimmun sjukdom (Tabell II). Under de senaste åren har det uppstått en diskussion kring frågan om typ 1-diabetes över huvud taget är en autoimmun sjukdom. Enligt den gängse uppfattningen är det autoreaktiva T-celler som står för destruktionsen av de insulinproducerande betacellerna. Den här uppfattningen har ifrågasatts på grund av histologiska studier som utförts på pankreasvävnad från patienter med typ 1-diabetes. Infiltration av immunceller, det vill säga insulit, har observerats i eller i närheten av de langerhanska öarna, men bara i ett begränsat antal öar och endast en lindrig infiltration (44). En annan iögonfallande ob-

servation är att ingen av de behandlingsstudier som hittills utförts med immunmodulerande terapi bland patienter med relativt nydiagnostiserad typ 1-diabetes (behandlingsstart < 6 månader efter diagnosen) har lett till förbättrad kroppsegen insulinsekretion (45). Resultaten har i bästa fall varit att den kroppsegna insulinsekretionen har bevarats under de första 6–12 månaderna, men efter det har C-peptidkoncentrationerna börjat sjunka parallellt med kontrollpatienternas C-peptidvärden. Den här behandlingsutgången avviker klart från erfarenheterna av immunmodulerande terapi vid andra autoimmuna eller autoinflammatoriska sjukdomar, exempelvis reumatoid artrit och Crohns sjukdom.

Ökad frekvens av andra autoimmuna sjukdomar hos patienter med typ 1-diabetes har framförts som ett argument för att typ 1-diabetes är en autoimmun sjukdom. Här bör man komma ihåg att enbart en liten andel av patienterna med typ 1-diabetes samtidigt lider av en annan autoimmun sjukdom (44). Den starka associationen med vissa HLA-genotyper är ett annat argument för sjukdomens autoimmuna karaktär. Autoimmuna sjukdomar är vanligen förknippade med DR3-DQ2-haplotypen, medan typ 1-diabetes är starkast associerad med DR4-DQ8-haplotypen. I det här sammanhanget är det skäl att beakta att HLA-regionen på den korta armen av kromosom 6 är ett av de mest polymorfa genområden i det humana genomet och att den innehåller gener som kodar för en rad olika proteiner. Generna i HLA-regionen är ofta i kopplingsobalans, vilket betyder att genkombinationer uppträder tillsammans oftare än väntat. Frågan blir då om HLA-associationerna är primära eller sekundära till andra gener i samma område.

Vilka är då alternativen till autoimmunitet som orsak till typ 1-diabetes? Korsgren o.a. har föreslagit att en bakterie initierar en specifik immunrespons, som förorsakar destruktionsen av betacellerna (46). Som tidigare har nämnts talar en rad nya rön för att ett

diabetogent CBV kunde utlösa den sjukdomsprocess som leder till klinisk sjukdom och att enterovirus kan påvisas i de langerhanska öarna hos patienter med nydiagnostiserad diabetes. Enterovirusinfektionens betydelse i pankreasöarna har ifrågasatts, eftersom endast en liten andel av öarna var infekterad i DiViD-studiens patienter. Å andra sidan kunde observationen passa in på en lågradig kronisk infektion i de angripna öarna hos de unga vuxna patienter hos vilka sjukdomsprocessen troligen startat för 10–20 år sedan. Med beaktande av heterogeniteten i typ 1-diabetes, som sannolikt baserar sig på ett spektrum av olika sjukdomsprocesser, kan det vara motiverat att tala om autoimmunitet och infektion och inte om ett motsatsförhållande, det vill säga autoimmunitet eller infektion. Hos vissa patienter kan en CBV-infektion spela en avgörande roll i sjukdomsprocessen, medan andra karakteriseras av en dominerande autoimmunitet.

Framtidsperspektiv

Klinisk forskning är intressant och ofta spännande, eftersom man kan nå nya insikter om hur en sjukdom utvecklas, hur den kan förebyggas och hur den kan behandlas, om preventiva åtgärder inte leder till önskat resultat. Sjukvården kommer under de två närmaste decennierna att genomgå en dramatisk förändring. Vården av hälsan kommer att träda fram i fokus, eftersom den teknologiska utvecklingen leder till att kroniska sjukdomsrisker kan identifieras mycket tidigt i livet. Hälsovården och individen bör då eftersträva att utveckla strategier för att förebygga utvecklingen av klinisk sjukdom hos riskindivider.

Typ 1-diabetes är ett utmärkt exempel på en livslång sjukdom som kunde förebyggas, om vi lyckades utveckla effektiva metoder för att

förhindra att sjukdomsprocessen sätter i gång hos individer med ärftlig benägenhet (primär prevention) eller stoppa sjukdomsprocessen innan de kliniska symtomen uppkommer hos individer med tecken på en pågående process (sekundär prevention). Frågan om typ 1-diabetes är en autoimmun sjukdom eller en infektionssjukdom är fortfarande öppen, även om typ 1-diabetes har många särdrag som avviker från klassiska autoimmuna sjukdomar. Flera karakteristika passar in på antagandet att sjukdomen utlöses av en diabetogen CBV-infektion. Enda alternativet för att bekräfta eller utesluta det alternativet är att utföra en randomiserad studie med ett CBV-vaccin. Forskning angående typ 1-diabetes har fram till de senaste åren varit mycket immuncentrerad och en öppning mot andra områden är välkommen, eftersom det återstår en rad centrala frågeställningar att besvara. Det finns ett behov att ifrågasätta tidigare dogmer och uppfattningar, särskilt om de baserar sig på svag substans.

Det finns anledning att komma ihåg att typ 1-diabetes sannolikt är en heterogen sjukdom, vilket innebär att sjukdomsprocessen kan sättas igång av fler än en yttre faktor. Den aktiva forskningen i typ 1-diabetes har de senaste decennierna genererat en rad nya insikter i hur sjukdomen utvecklas och vi har lärt oss hur man kan identifiera riskindivider och förutse typ 1-diabetes. Trots det har vi inte lyckats identifiera vilken eller vilka faktorer som utlöser sjukdomsprocessen, och det är en central frågeställning för att kunna utveckla effektiva preventiva åtgärder. Fortsatta forskningssatsningar inger hopp om ett vi kommer att få ett svar på den frågan inom en rimlig tid.

Mikael Knip

mikael.knip@helsinki.fi

Referenser

1. Knip M, Simell O. Environmental triggers of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 7: a007690.
2. Steele C, Hagopian WA, Gitelman S, oa. Insulin secretion in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;43:426–435.
3. Knip M, Korhonen S, Kulmala P, oa. Prediction of type 1 diabetes in the general population. *Diabetes Care* 2010;33:1206–12.
4. Ilonen J, Kiviniemi M, Lempainen J, oa. Genetic susceptibility to type 1 diabetes in childhood - estimation of HLA class II associated disease risk and class II effect in various phases of diabetes-associated autoimmunity. *Pediatr Diabetes* 2016;17, Suppl S22:8–16.
5. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyöty H, Vaarala O, Åkerblom HK. Environmental triggers and determinants of β -cell autoimmunity and type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54, Suppl. 2:S125-S136.
6. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974; 7892: 1279–82.
7. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, oa. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013;309:2473–9.
8. Wiberg A, Granstam A, Ingvas S, oa. Characterization of human organ donors testing positive for type 1 diabetes-associated autoantibodies. *Clin Exp Immunol* 2015;182:278–288.

9. Koskinen MK, Helminen O, Matomäki J, et al. Reduced beta-cell function already in early preclinical type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2016;174:251–259.
10. Helminen O, Aspholm S, Pokka T, et al. HbA1c predicts type 1 diabetes in children with multiple autoantibodies and increased genetic risk: a population-based follow-up study. *Diabetes* 2015;64:1719–27.
11. Helminen O, Aspholm S, Pokka T, et al. Oral glucose tolerance test and random plasma glucose in prediction of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2015;58:1787–96.
12. Bakay M, Pandey R, Hakonarson H. Genes involved in type 1 diabetes: an update. *Genes* 2013;4:499–521.
13. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:1646–54.
14. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *2008;359:2767–77*
15. Lipponen K, Gombos Z, Kiviniemi M, et al. Effect of HLA class I and class II alleles on progression from autoantibody positivity to overt type 1 diabetes. *Diabetes* 2010;59:3253–56.
16. Lempainen J, Laine A-P, Hamma A, et al. Non-HLA gene effects on the disease process of type 1 diabetes: from HLA susceptibility to overt disease. *J Autoimmun* 2015;61:45–53.
17. Ziegler A-G, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: The 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes* 1999;48:460–468.
18. Kimpimäki T, Kupila A, Hämäläinen A-M, Kukko M, et al. The first signs of β -cell autoimmunity appear in infancy in genetically susceptible children from the general population: The Finnish Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:47828.
19. Ilonen J, Hamma A, Laine A-P, et al. Patterns of autoantibody appearance and genetic associations reveal heterogeneous pathways of β -cell destruction. *Diabetes* 2013;62:3636–40.
20. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 2015;58:980–987.
21. Yeung WC1, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *Br Med J*. 2011;342:d35.
22. Lönnrot M, Korpela K, Knip M, et al. Enterovirus infection as a risk factor for β -cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort- The Finnish Diabetes Prediction and Prevention (DIPP) Study. *Diabetes* 2000;49:1314–8.
23. Oikarinen S, Martiskainen M, Tauriainen S, et al. Enterovirus RNA in blood is linked to the development of type 1 diabetes. *Diabetes* 2011;60:276–279.
24. Laitinen OH, Honkanen H, Tolonen O, et al. Coxsackievirus B1 induces beta-cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. *Diabetes* 2014;63:446–455.
25. Krogvold L, Edwin B, Buane T, et al. Pancreatic biopsy by minimal tail resection in live adult patients at the onset of type 1 diabetes: experiences from the DiViD study. *Diabetologia* 2014;57:841–3.
26. Krogvold L, Skog O, Sundström G, et al. Function of isolated pancreatic islets from patients at onset of type 1 diabetes: Insulin secretion can be restored after some days in a non-diabetogenic environment in vitro: Results from the DiViD Study. *Diabetes*. 2015;64:2506–12.
27. Krogvold L, Edwin B, Buane T, et al. Detection of a low grade enteroviral infection in the islets of Langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2015;64:1682–7.
28. Kallionpää H, Elo LL, Mykkänen J, et al. Innate immune activity is detected prior to seroconversion in children with HLA-conferred type 1 diabetes susceptibility. *Diabetes* 2014;63:2402–14.
29. Ferreira RC, Guo H, Coulson RM, et al. A type I interferon transcriptional signature precedes autoimmunity in children genetically at risk for type 1 diabetes. *Diabetes* 2014; 63: 2538–50.
30. Orešić M, Simell S, Sysi-Aho M, et al. Dysregulation of lipid and amino acid metabolism precedes autoimmunity in children who later progress to type 1 diabetes. *J Exp Med* 2008;205:2975–84.
31. Orešić M, Gopalacharyulu P, Mykkänen J, et al. Cord serum lipidome in prediction of islet autoimmunity and type 1 diabetes. *Diabetes* 2013;62:3268–74.
32. La Torre D, Seppänen-Laakso T, Larsson HE, et al. Cord-blood phospholipids in young age-at-onset type 1 diabetes. *Diabetes* 2013;62:3951–6.
33. Moulder R, Bhosale SD, Mykkänen J, et al. Serum proteomes distinguish type 1 diabetes developing children in a cohort with HLA-conferred susceptibility. *Diabetes* 2015;64:2265–78.
34. Giongo A, Mukherjee N, Gano KA, et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J* 2011;5:82–91.
35. Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One* 2011;6:e25792.
36. de Goffau MC, Luopajarvi K, Knip M, et al. Fecal microbiota composition differs between children with β -cell autoimmunity and those without. *Diabetes* 2013;62:1238–44.
37. Kostic AD, Gevers D, Siljander H, et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host & Microbe* 2015;17:260–73.
38. Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nature Rev Endocrinol* 2016;12:154–167.
39. Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A, et al. A sixfold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. *Ann Med* 2005;37:67–72.
40. Kondrashova A, Mustalahti K, Kaukinen K, et al. Lower economic status and inferior hygienic environment protect against celiac disease. *Ann Med* 2008;40:223–231.
41. Kondrashova A, Haapala AM, Viskari H, et al. Serological evidence of thyroid autoimmunity among schoolchildren in two different socioeconomic environments. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:729–734.
42. Seiskari T, Kondrashova A, Viskari H, et al. Atopic sensitisation and microbial load - a comparison between Finland and Russia n Karelia. *Clin Exp Immunol* 2007;148:47–52.
43. Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, et al. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell* 2016;165:842–853.
44. Donath MY, Hess C, Palmer E. What is the role of autoimmunity in type 1 diabetes? A clinical perspective. *Diabetologia* 2014;57:653–655.
45. Ludvigsson J, Is it time to challenge the established theories surrounding type 1 diabetes? *Acta Paediatr* 2014;103:120–123.
46. Korsgren S, Molin Y, Salmela K, Lundgren T, Melhus A, Korsgren O. On the etiology of type 1 diabetes: a new animal model signifying a decisive role for bacteria eliciting an adverse innate immunity response. *Am J Pathol*. 2012;181:1735–48.

Summary

Type 1 diabetes – an autoimmune or infectious disease?

Type 1 diabetes is an immune-mediated disease traditionally considered an autoimmune disease. Recently, the role of autoimmunity in type 1 diabetes has been questioned based on two circumstances. First, the infiltration of immune cells, i.e. insulitis in pancreatic islets, is mild and present in only a low proportion of the islets. Second, in patients with newly diagnosed disease, the response to immune modulatory treatment has been modest and transient. Some data indicate that the disease process leading to type 1 diabetes may be initiated by a Coxsackie B virus, thus raising the issue of whether type 1 diabetes is an infectious disease.



Infektioner som medicinskt problem för 175 år sedan och idag

ASKO JÄRVINEN

Möjligheterna att behandla patienter har avsevärt förändrats under de 175 år som Finska Läkaresällskapets Handlingar har funnits. Trots detta står läkaren än idag framför patienten med frågor som utgående från anamnes och kliniska fynd ska sammanfogas med den medicinska och epidemiologiska kunskapen. I denna artikel behandlas dagsaktuella medicinska frågor utgående från de problemställningar som beskrevs i artiklarna i de första utgåvorna av Handlingarna.

SKRIBENTEN

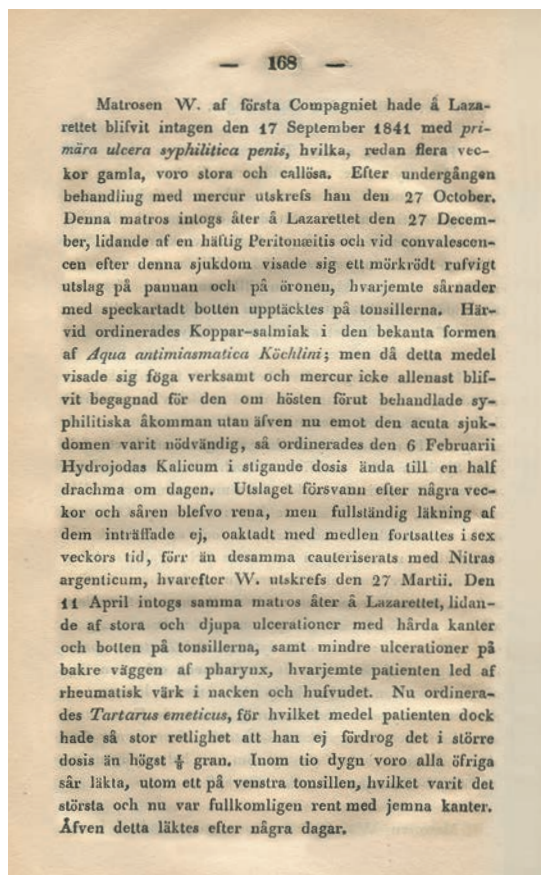
Asko Järvinen är specialist i inre medicin, farmakologi och infektionssjukdomar, docent samt ansvarig överläkare och linjeförstare vid HUCS infektionsklinik, HNS Inflammationscentrum.

I det första numret av Finska Läkaresällskapets Handlingar skrev redaktionen att ett av målen med den nya tidskriften var att publicera *"vårt lands medicinska Statistik, dess Endemiska och Epidemiska förhållanden som skulle utgöra huvudämnen för forskning"*. Epidemier och smittsamma sjukdomar var mycket väl representerade i artiklarna i första bandet av Handlingarna trots att smittkedjan och mikroberna till största delen fortfarande var okända. Feber i olika former behandlades i varje nummer av de första årgångarna. Sulfonamider introducerades på 1930-talet som det första antibiotikumet och därefter har behandlingsmöjligheterna vid infektioner förbättrats i snabb takt. Med antibiotikans frammarsch möjliggjordes behandling som de första rapportörerna i Handlingarna inte ens kunnat drömma om. Nya antibiotika har ersatt gamla som har förlorat sin effekt. Först under det begynnande tredje millenniet, åttio år efter att antibiotika infördes, har bakteriernas evolution varit snabbare än människans kapacitet att upptäcka nya effektiva läkemedel. De problemställningar som var aktuella

för 175 år sedan när Handlingarna lanserades är inte så värst avlägsna i ljuset av de nya aktuella hotbilderna.

Könssjukdomar som kliniska problem i början av 1800-talet och idag

Världshälsoorganisationen (WHO) har uppskattat att sammanlagt 106 miljoner människor drabbades av gonorré 2008, medan 10,6 miljoner led av syfilis (1). Av alla gravida kvinnor har 1 procent syfilis, vilket innebär att 1,4 miljoner nyfödda barn potentiellt utsätts för kongenital smitta (2). Gonorré var välkänd i Kina, Egypten och Romarriket redan under antiken och nämns även i Gamla Testamentet. Syfilis var ett stort kliniskt problem när Handlingarna kom till. När föregångaren till min arbetsplats, Helsingfors Universitets Central Sjukhus, år 1838 öppnade sina stadigvarande lokaler i den nya huvudstaden på grundval av *"H. Kejs. Maj:ts Nådiga förordnande"* var syfilis en av de stora sjukdomsgrupperna. Det första året tog det nya sjukhuset emot sammanlagt 120 patienter, varav en tredjedel skötte på den medicinska avdelningen och resten på den kirurgiska (3). Som enda enskilda sjukdomsgrupp på den kirurgiska avdelningen nämner skribenten, professor Immanuel Ilmoni, *"Syphilitiske sjuke"* som representerade ett ansevärt antal patienter. Verksamheten utvidgades och två år senare kunde sjukhuset redan behandla sammanlagt 4 600 patienter och ta hand om syfilispatienter från hela länet. Syfilis behandlades såväl med



Figur 1. Beskrivning av en syfilispatient i underläkaren K.F. von Willebrands artikel "Om verkan af Tartarus emeticus i Syphilis. Enligt iakttagelser, gjorda på 1:sta Finska Sjö-Equipagets Lazarett" i den första årgången av Handlingarna (4).

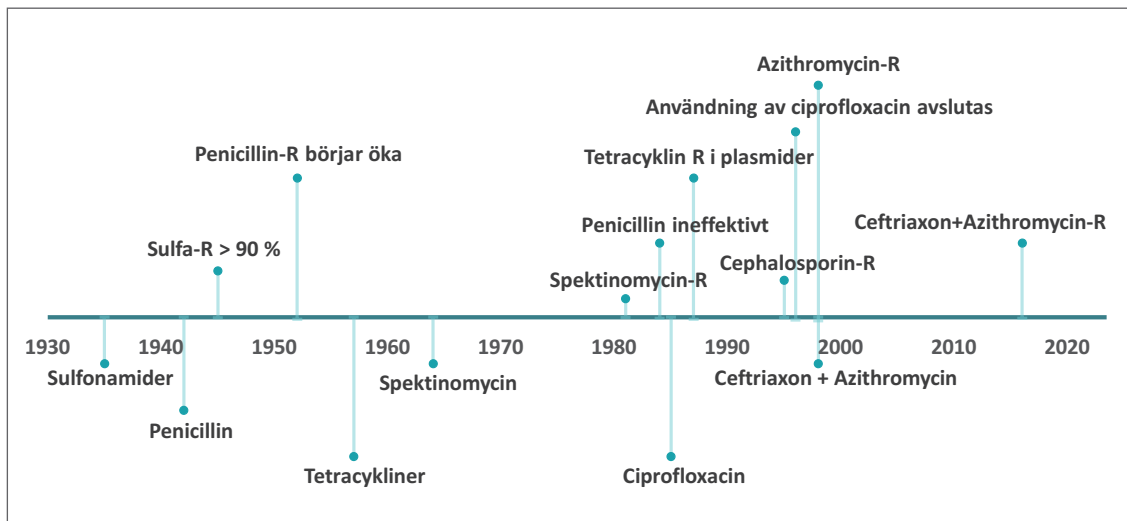
olika medel från naturen som med kvicksilver. Tron och hoppet om nya undermedel var stora, vilket tydligt framkommer i en patientbeskrivning som underläkaren Knut Felix von Willebrand på första Finska Sjö-Equipagets Lazarett skrev i det andra numret av Handlingarna (Figur 1) (4). Patientbeskrivningen kan fortfarande idag användas som exempel på de olika faserna av syfilis med primärsår samt efterföljande sekundär syfilis med allmänna symtom, feber, hudutslag, ledvärk och huvudvärk. Von Willebrand beskrev också "Urethritis syphilitica" som kunde passa in som sjukdom orsakad av gonokocker (4). På den tiden var det fortfarande vanligt att syfilis och gonorré blandades ihop, vilket var mycket förståeligt eftersom Albert Neisser som 24-årig forskare först 1879 beskrev diplokocker genom att färga urethraslem från gonorrépatienter. Senare gav man dessa diplokocker namnet gonokocker (*Neisseria gonorrhoeae*). Neisser forskade även i syfilis, men gjorde ett

stort misstag när han försökte använda serum från syfilitiska patienter för passiv immunsering och därmed smittade ner åtta flickor och kvinnor med syfilis (5). Neisser hade inte begärt tillstånd av sina försökspatienter och dömdes till böter för detta.

Veneriska sjukdomar hade länge varit kända även i Finland. I sin artikel om sjukvårdsinrättningarnas historia skrev Sällskaps sekreterare Frans Johan Rabbe att fall av venerisk smitta hade omtalats redan åren 1642 och 1661 (6). Smittan hade brett ut sig under krigsåren 1809 och 1809. Veneriskt sjuka vårdades huvudsakligen på länssjukhus och yngre läkare skickades ut till socknen för att utrota smittan. Särskilda "kurhus" för att behandla veneriska sjukdomar hade inrättats och de fick årligen statliga anslag för sin verksamhet. Denna princip följts fortfarande idag, och behandling av sexuellt överförda sjukdomar och vissa allmänt farliga smittsamma sjukdomar är ännu idag avgiftsfri för insjuknade patienter på grundval av lagen om smittsamma sjukdomar.

Upptäckten av penicillin och dess kliniska ibrukttagande hundra år efter von Willebrands artikel har förändrat prevalensen av syfilis mer än av någon annan sjukdom. Fram till 1992 minskade syfilis i Finland till 30 fall per år. Därefter har prevalensen ökat till cirka 200 fall per år och en kraftigt ökande trend har rapporterats i Europa av ECDC (European Center for Diseases Prevention and Control, www.ecdc.europa.eu) (7). Penicillin är fortfarande det effektivaste medlet mot syfilis. En tredjedel av fallen i Europa har dock vid diagnostillfället hunnit progrediera till en tidig latent fas (tertiär syfilis).

Med knappa 300 årliga fall är gonorré inte mycket vanligare än syfilis i dagens Finland (6). Även gonorré har ökat i Finland och antalet årliga fall nästan tvådubblades i Europa 2010–2014. Enbart mellan åren 2014 och 2015 rapporterade till exempel Englands folkhälsomyndighet (Public Health England, www.gov.uk/government/organisations/public-health-england) en ökning av syfilisfallen med 20 procent och av gonorréfallen med 11 procent. Den största ökningen av syfilis- och gonorréfallen påträffas bland yngre eller medelålders män, som har sex med män. Potentiell spridning av gonorré och syfilis i andra populationsgrupper är uppenbar eftersom urogenital klamydia med över 13 000 årliga registrerade fall i Finland är 40 gånger så vanlig som syfilis eller gonorré (6). Gonokocker har varit mycket



Figur 2. Upptäckt eller införande av nya antibiotika mot gonokocker är utmärkta nedanför tidslinjen och resistensutveckling mot dem ovanför tidslinjen. Modifierad efter Unemo M m. fl. 2016 (8).

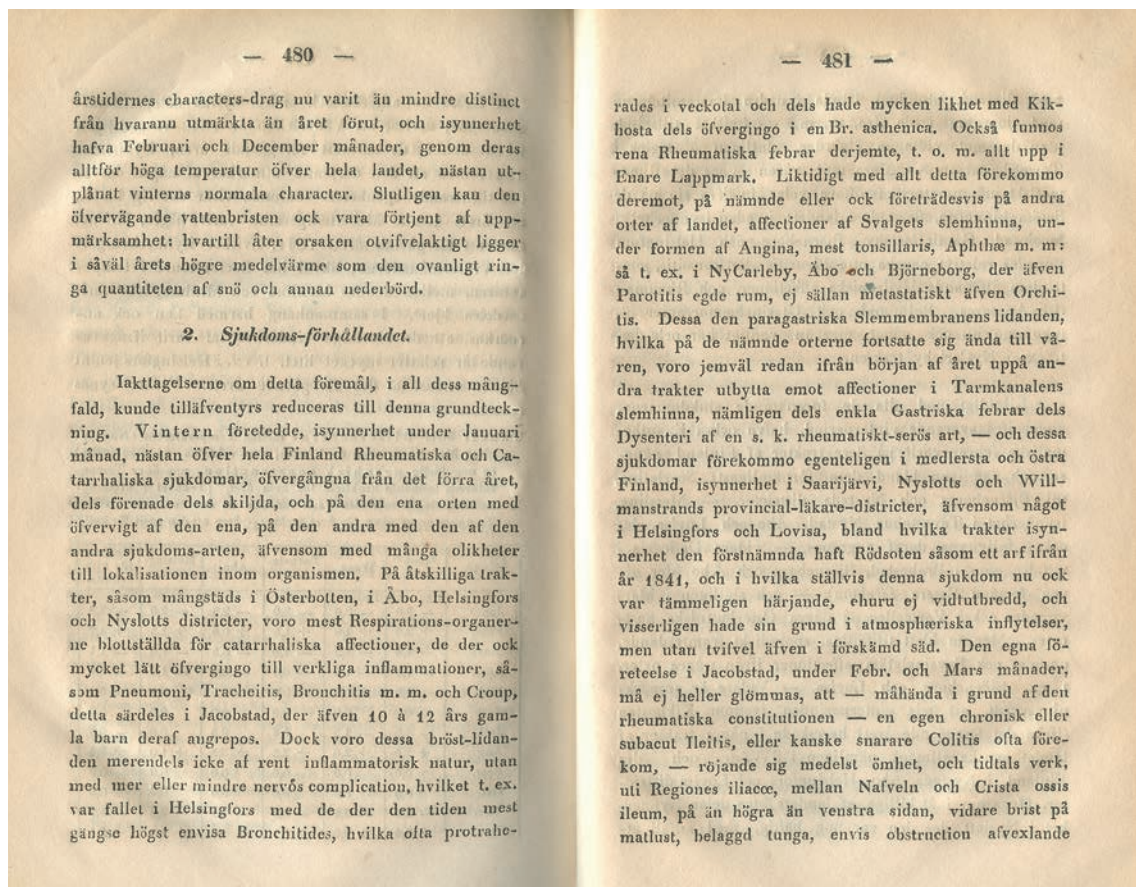
känsliga för antibiotika sedan sulfonamider introducerades på 1930-talet och behandlingen har traditionellt varit enkel med endast en dos antibiotika. Gonokocker har dock sedermera lyckats utveckla resistens i snabb takt och man har varit tvungen att uppdatera behandlingsdirektiven med några års mellanrum (Figur 2) (8). I många länder har gonorré redan länge behandlats med en kombination av ceftriaxon och azithromycin, men i Finland hade fram till år 2013 inga ceftriaxonresistenta stammar ännu påträffats (7). Nyligen rapporterades det första fallet av misslyckad kombinationsterapi, vilket lyfte fram hotbilder om gonorré utan behandlingsmöjligheter (9). Nya behandlingsformer undersöks och de baserar sig på kombinationer av olika antibiotikaklasser som redan tidigare delvis har förlorat sin effekt, såsom kombinationsbehandlingar med azithromycin och gentamycin eller gemifloxacin. Avsaknaden av nya lovande antibiotika inom läkemedelsutvecklingen, i kombination med gonokockernas snabba resistensutveckling, har fått experter att förutspå ett betydande folkhälsoproblem redan under detta sekel till följd av sexuellt överförd resistent eller nästan obotlig gonokockinfektion (8).

Sjukdomarnas epidemiska natur var en viktig del av rapporteringen

Rapporteringen av de epidemiska förhållandena har varit en viktig del av Handlingarna. Professor Immanuel Ilmoni rapporterade den årliga förekomsten av sjukdomar i det femte

numret av tidskriften år 1943 (10). Rapporten började med en utförlig beskrivning av väderleksförhållandena med medeltemperaturer och avvikelser från det normala på fem olika orter i landet. Väderleksrapporteringen omfattade närmast kustregionerna med Jakobstad, Vasa, Tavastehus, Åbo och Helsingfors som observationspunkter. Professor Ilmoni drog ingen direkt parallell mellan väder och sjukdomar, vilket bör tolkas som en korrekt vetenskaplig försiktighet. Vetenskapen har nämligen inte fram till dags dato kunnat bevisa den i folkmun spridda iakttagelsen att förkylning leder till akut respiratorisk sjukdom. Ändå vet vi att influensaepidemier cirkulerar jorden runt i takt med vintriga väderleksförhållanden. Nyligen har det dock påvisats att rinovirus, som är den vanligaste orsaken till akut rinofaryngit (common cold), replikerar upp till hundra gånger effektivare på näsans slemhinna vid lägre temperaturer (33–35 °C) i jämförelse med normal temperatur (37 °C) (11). Kall inandningsluft efter introduktion av rinovirus på slemhinnan kunde därmed påskynda eller rentav leda till utbrott av kliniska symtom.

Efter väderrapporteringen fortsatte den epidemiska rapporteringen med en noggrann beskrivning av sjukdomar runt om i landet (Figur 3) (10). Professor Ilmoni hade observerat att en vanlig respiratorisk virusinfektion kan föregå en svårare luftvägsinfektion, till exempel pneumoni. Respiratoriska virus har påvisats föregå en betydande del av pneumonier såväl hos barn som hos vuxna samt flera av de svåraste fallen av samhällsförvär-



Figur 3. Exempel på beskrivning av sjukdomsförhållandena i landet, av professor Ilmoni i det femte numret av Handlingarna år 1943 (10).

vad pneumoni som kräver intensivvård (12, 13). Professor Ilmoni beskriver även mycket riktigt hur en akut bronkit kan orsaka hosta i flera veckor (10). Trots tiotals år av felaktigt antibiotikabruk vid akut bronkit har det först nyligen påvisats att antibiotika inte förkortar den symtomatiska tiden (14). Först i de senaste uppdateringarna av nationella och internationella behandlingsrekommendationer avråds förskrivning av antibiotika mot akut bronkit (15, 16).

När Handlingar började utkomma var inte experimentella eller kontrollerade kliniska studier kända. Därför spelade epidemiologiska data en viktig och styrande roll inom den medicinska verksamheten. Sällskapetets sekreterare F.J. Rabbe publicerade sin avhandling gällande mortalitet i Finland i det femte numret av Handlingarna (17). Datapålitligheten var ett känt problem redan då och Rabbe skriver: *"Pastor åtspörjer budet om causa mortis, och vanligen, der den uppgifves, antecknar densamma utan vidare pröfning i mortalitets-cladden, samt der denna icke upp-*

gifves, införfer fallet såsom oangifven sjukdom. Här af är följden den, att troligtvis icke letalitets-sjukdomen blir alltför ofta riktigt uppgifven, att columnen oangifven sjukdom vanligtvis upptager femte delen af de aflidne, och att de tomma columnerne fyllas af sådane benämningar på dödliga sjukdomar, som Förkylning, Vansinne, Svällsjuka, Elfenbenssjuka..." Finland hade 1842 cirka 1,5 miljoner invånare (1 425 025 protestanter och omkring 40 000 ortodoxa). Antalet nyfödda barn var 53 394, vilket är nästan lika med nativiteten idag (55 472 nyfödda 2015 enligt Statistikcentralen). Barnadödligheten var hög, vilket konkretiseras i Rabbes tabeller om dödlighet i olika delar av landet där 53–68 procent av alla döda personer var barn (17). Barnen dog i kikhosta, mässling, scharlakansfeber och koppor, vilka alla är sjukdomar som i dag kan förhindras med vacciner (Figur 4). De tre första sjukdomarna har länge hört till det allmänna vaccinationsprogrammet för alla barn och vaccinationer mot vattkoppor inleddes antagligen 2017, medan vaccinationer mot

— 400 —

1:o Farsoter:	Kikhosta, har dödad	3316.
	Hetsig feber	1893.
	Rödsot	1064.
	Messling	1012.
	Nerv- och Rötfeber	798.
	Skarlakansfeber	313.
	Koppor	236.
	Venerisk sjukdom	45.
	Summa	8677.
	eller circa $\frac{3}{9}$ delar af de sottedde.	
2:o Krämpor:	Blodhostning, Lungsot, Tvinsot	2724.
	Håll och Styng, Bröstfeber	2439.
	Vattusot, Andtippa, etc.	2152.
	Hjertsprång, Tandsprickning, Mag- ref, etc.	1504.
	Slag, Stickfluss	1328.
	Bukref, Colik, Förstopning	632.
	Sår, Bulnader, Bölder, etc.	353.
	Gikt, Led- och Tortvärk	305.
	Halsfluss	161.
	Fallandesot och Convulsioner	153.
	Engelsk sjuka	132.
	Strypsjuka	127.
	Kräfta	94.
	Frosse, Älta	91.
	Bräck	70.
	Stenplåga, Vattustämma	59.
	Blodflöde	39.
	Elfkarleby sjuka	9.
	Summa	12,372.
	eller nära $\frac{4}{9}$ delar af de sottedde.	

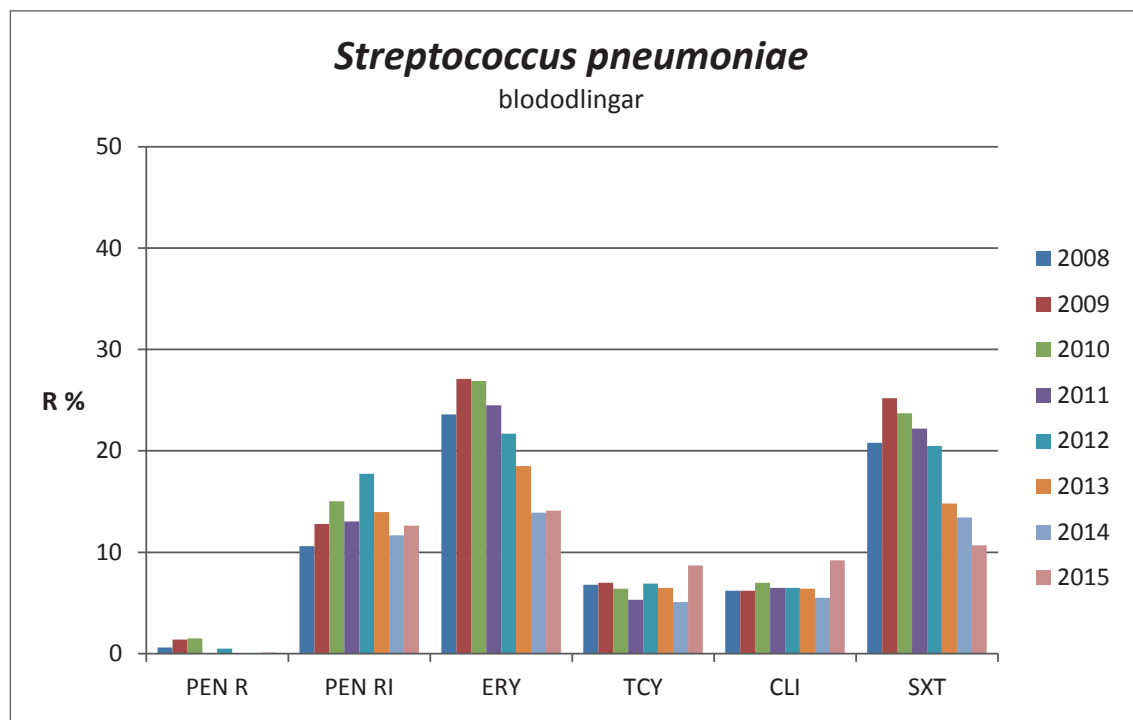
Figur 4. Dödsorsaker i Finland år 1842 enligt en avhandling av Finska Läkaresällskapets sekreterare F.J. Rabbe. Det sammanlagda antalet döda i Finland var 31 472 (18).

smittkoppor kunde avslutas redan för cirka femtio år sedan. Därtill har finländska barn länge vaccinerats mot difteri, stelkramp, polio, meningit samt *Haemophilus influenzae B*, som tidigare orsakade svåra struplocksinflammationer och hjärnhinneinflammationer. Nyare vacciner i vaccinationsprogrammet är mot rotavirus och pneumokocker samt mot HPV (humant papillomvirus) som ligger bakom de flesta fall av livmoderhalscancer och som antagligen kommer att förbättra kvinnors hälsa om några år. Den årliga influensavaccinationen erbjuds alla barn och äldre som har någon grundsjukdom, men den kan rekommenderas till alla. Trots att den allmänna vaccinations-täckningen av småbarn i Finland är nästan 95 procent finns det områden där täckningen är klart lägre än vad som krävs för att förhindra att sjukdomarna sprids. Exempelvis i Jakobstad är vaccinationstäckningen endast 83,5 procent (www.thl.fi). Vaccinationsfientlighet och nedsatt vaccinationstäckning i Europa har redan i tio år resulterat i årliga mässlings-epidemier med dödsfall (18). Edward Jenner

hade introducerat vaccination mot smittkoppor redan 45 år innan Handlingarna började utkomma. Vaccinationens effekter var väl kända i Finland och i det första numret av Handlingarna ställdes frågan om vaccinämnet blivit svagare eftersom även de vaccinerade hade insjuknat i koppor (3).

Svåra infektioner

När Handlingarna började utkomma var infektioner en vanlig orsak till sjukhusvård. Infektioner debuterade ofta med feber och eftersom de bakomliggande orsakerna då ännu inte var kända försökte man med kliniska iakttagelser dela in feber i olika typer (eller "febrar") som exempelvis nervfebrar, abdominala febrar eller variolösa febrar (3). Sett ur dagens perspektiv var behandlingen mycket likartad vid alla former av "febrar". En 40-årig borgardräng som efter 2,5 veckors hosta och bröstsmärta sökte sig till sjukhuset med högersidig pleuropneumoni behandlades med åderlåtning, kamfer, digitalis, salmiak och ipecacuana. Efter att allt detta inte gav någon effekt fick han slutligen extrakt gjorda av lav (*El. acid Halleri*), blomman slättergubbe och tre andra asterväxter (*Flor. Arnicae* jemte *Enula*), vilket slutligen ledde till att patienten tillfrisknade (3). Asterväxter finns fortfarande på marknaden som naturmedel. För många patienter gick det inte lika bra och de mest akuta fallen hann troligtvis inte till sjukhuset. I det första numret av Handlingarna funderade professor Ilmoni, utan klara slutresultat, över orsakerna bakom de kritiska dyggen av febersjukdomar, som leder antingen till tillfrisknande eller till försämring (3). I dag vet vi att den mest betydande behandlingsinsatsen vid riktigt svåra septiska allmäninfektioner är att korrekt antibiotikabehandling sätts in så snabbt som möjligt (19). Varje timme av för sent insatt korrekt antibiotikabehandling ökar dödligheten vid svår sepsis. Det är fortfarande svårt att identifiera de patienter som är kritiskt sjuka samt att bland dem skilja mellan dem som har en infektion eller en svår inflammation av andra orsaker. Olika kriterier, såsom SIRS (systemic inflammatory response syndrome), har utvecklats och tagits i användning, men den senaste forskningen visar att kriterierna inte hjälper oss att identifiera de patienter som har största risken att dö (20, 21). Den årliga incidensen av bakteriemiska infektioner har ökat fortlöpande såväl i Finland som i andra länder. I den senaste finländska utredningen var den

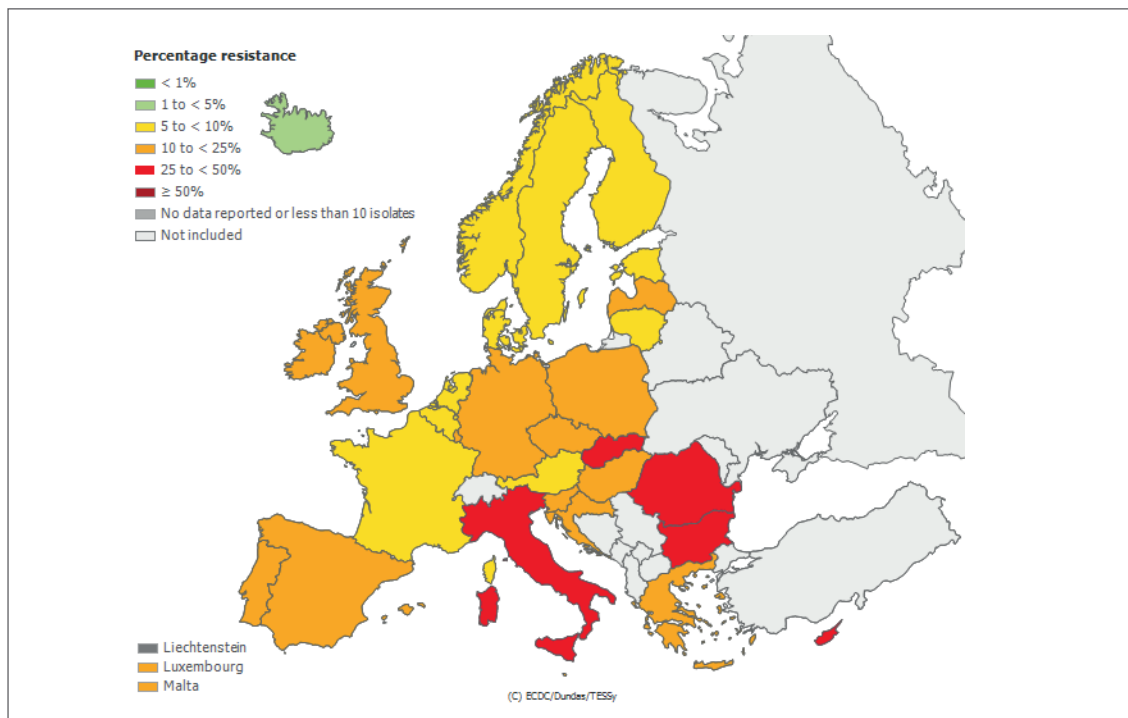


Figur 5. Procentuell andel pneumokocker från blododlingar som har varit resistent mot penicillin (PEN), erytromycin (ERY), tetracykliner (TET), clindamycin (CLI) eller trimetoprim-sulfa (SXT) i Finland 2008–2015. Uppgifterna är insamlade av Finres-gruppen och finns tillgängliga på adressen <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-716-9>.

årliga ökningen av bakteriemiska infektioner 4,4 procent (22). Bakteriemiska infektioner har fortfarande en mortalitet på omkring 13 procent i Finland och även den har ökat med 4 procent årligen (22). Av alla dödsfall vid en bakteremi inträffar 32 procent under de två första dygna när det fortfarande är svårt att införa förändringar i antibiotikavalet. Det har nämligen visat sig att 81 procent av de som dött tidigt i en hemförvärvad bakteremi i Finland har fått effektiv antibiotikabehandling ända från blododlingstillfället (23). Detta har vi den fortfarande sällsynta antibiotikaresistensen hos de vanligaste bakomliggande bakterierna, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, streptokocker och pneumokocker, att tacka för. En tredjedel av fallen med tidig mortalitet beror på pneumokocker och här finns redan nu en möjlighet att ingripa. En stor studie i Nederländerna visar nämligen att det nya konjugatvaccinet mot pneumokocker kan förhindra svåra pneumonier och pneumokockbakteriemier, särskilt hos äldre människor som är den största riskgruppen. Studien kunde dock inte påvisa någon minskning av samtliga pneumonier (24). Genom det nationella vaccinationsprogrammet har alla barn i Finland fått pneumokockkonjugatvaccinet sedan 2010, vilket resulterat i att den år-

liga förekomsten av pneumokockbakteriemier har sjunkit bland personer under 65 år men inte bland äldre (7). Vaccinationen av barn har emellertid förbättrat vår resistenssituation, vilket kan ses som en klar minskning av resistent stammar mot både erytromycin och trimetoprim-sulfa (Figur 5). Fortfarande bör dock ingetdera medlet användas vid luftvägsinfektioner eftersom den lokala resistenssituationen kan vara sämre.

Trots att resistenssituationen för bakterier har varit tämligen bra i Finland ökar resistent bakteriestammar i världen med alarmerande hastighet. Världshälsoorganisationen (WHO) har utsett antibiotikaresistens till en av de stora utmaningarna och hotbilderna för de kommande åren (25). På WHO:s senaste generalförsamling behandlades antibiotikaresistens, och det var ett av de få medicinska ämnen som nått det högsta bestämmande organet. Det största bekymret med resistens gäller gramnegativa stavbakterier som har utvecklat förmågan att bryta ner viktiga betalaktamantibiotika (penicillin och kefalosporiner). Egenskapen kallas för bredspektrumbetalaktamas (ESBL, extended spectrum betalactamase) och de mer utvecklade betalaktamaserna, så kallade karbapenemasproducerande enterobakterier (CPE), kan även



Figur 6. Förekomsten av *Escherichia coli*-bakterier som är resistenta mot tredje generationens cefalosporiner, vilket återspeglar förekomsten av ESBL i olika länder. Data från EARSNET.

bryta ner karbapenemer (t.ex. meropenem) som används vid behandling av andra ESBL-infektioner (26). Över 250 gener som leder till ESBL-egenskapen har hittats och de finns i flyttbara element i bakterierna, vilket gör att det lätt ansamlas resistens mot andra viktiga antibiotika i "samma genpaket". En stor del av ESBL-bakterierna är därför resistenta mot de flesta andra antibiotika.

E. coli är den av de gramnegativa stavbakterierna med ESBL-egenskapen som utanför sjukhusen breddat ut sig mest och utgör ett hot mot möjligheterna att behandla vanliga urinvägsinfektioner. I Finland har fortfarande bara 5 procent av alla isoleringar av *E. coli*-ESBL-egenskaper medan motsvarande siffra är cirka 10 procent för huvudstadsregionen (7). Det finns få eller inga antibiotika som kan ges oralt för behandling av en cystit orsakad av ESBL-bakterier, och pyelonefrit måste behandlas med intravenösa antibiotika. I många sydligare EU-länder är ESBL-bakterier betydligt vanligare än hos oss och nästan en tredjedel av alla *E. coli*-isoleringar i Grekland, Italien, Slovakien och Bulgarien uppvisade ESBL-egenskaper 2014 (Figur 6) (27). I Grekland är redan över 50 procent, och på många sjukhus upp till 80 procent, av alla *Klebsiella pneumoniae*-stammar multiresistenta, vilket gör dem resistenta även mot karbapenemer.

Detta har resulterat i att en kombination av flera antibiotika måste användas redan vid empirisk behandling och att gamla antibiotika, sådana som på grund av toxicitet inte använts på tiotals år, börjat användas på nytt. Kolistin, som hör till de så kallade polymyxin-antibiotika och som tidigare använts endast i lokala preparat, har på nytt börjat användas systemiskt mot resistenta gramnegativa bakterier. Tidigare i år rapporterades det från Kina att kolistinresistenta *E. coli*-stammar med en ny MCR-1-gen hittats hos både djur och människor och även i kött (28). Senare har det rapporterats fynd av samma resistensgen hos människor bland annat från Danmark och USA. Den snabba förmågan att sprida sig gör att dessa bakterier är ett ännu större hot. Det har beskrivits hur de sprider sig från sjukhus till sjukhus och även till andra kontinenter med patienter. NDM-1 (New Delhi Metallobetalactamase) är en ny resistensgen som upptäcktes i Sverige 2007 hos en patient som nyligen hade återvänt från Indien. Tre år senare hade samma gen spritt sig till sjukhus över hela Indiska halvön och runtom i Storbritannien (29). Svårigheten med att bekämpa de resistenta gramnegativa stavbakterierna är att de lätt sprider sig utanför sjukhusen (30). Turister som åker utanför Skandinavien tar med sig ESBL-bakterier, i synnerhet från

resor till Indien eller Asien men även från södra Europa, och risken är större om de har fått antibiotikabehandling på resan (31, 32). Ökningen av bakteriernas resistens för oss inte direkt till den postantibiotiska tidsperioden, som det ibland hotas med. Däremot blir det vanligare med enstaka fall där det blir svårt eller rentav omöjligt att hitta effektiva medel att bota infektionen med. Sådana situationer har vi redan varje månad vid HUCS och de kan förväntas bli ännu vanligare om antibiotikaresistensen breder ut sig även hos oss. I USA har det uppskattats att upp till 40–50 procent av dagens postoperativa infektioner och 27 procent av de kemoterapiorsakade infektionerna beror på bakterier, som är resistenta mot det profylaktiska antibiotikum som använts (33). Om resistensen i USA ökar med 10 procent resulterar det årligen i 40 000 nya behandlingsrelaterade infektioner med 2 100 fler dödsfall, medan en resistensökning med 70 procent skulle medföra 280 000 infektioner och 15 000 dödsfall varje år.

Hur kan resistensutvecklingen bekämpas?

Växande antibiotikaresistens har väckt oro världen över och frågan har lyfts upp på regeringsagendan i många länder. Storbritanniens regering diskuterade problemet redan 2007 och upprättade ett program för att motarbeta växande antibiotikaresistens. I USA har regeringen beviljat stora summor för att utveckla snabbare diagnostiska tester för infektioner och resistenta mikrober och tagit fram en detaljerad plan för att bekämpa antibiotikaresistens (<http://www.cdc.gov/drugresistance/federal-engagement-in-ar/>). Hos oss har inte ens styrelsen på sjukvårdstrikten, på några få undantag när, diskuterat antibiotikaresistens. Problemen är störst i många utvecklingsländer, exempelvis Indien,

där användning av antibiotika hos människor eller som tillväxtfrämjare hos djur inte alls kontrolleras och där den hygieniska nivån i samhället och på sjukhus i genomsnitt är låg. De resistenta bakterierna sprids runtom i världen också med den ökande flygtrafiken. Hos oss kan vi bekämpa resistensutvecklingen genom att använda antibiotika kritiskt. Detta innebär att antibiotikakurer inte ska förlängas, att det ska användas fullgod dos eller rätt doseringsintervall och i synnerhet att onödiga antibiotikakurer ska undvikas (34). Eftersom de resistenta bakterierna sprider sig klonalt, det vill säga en och samma bakteriestam hittas i flera olika länder, är rätta hygieniska principer och att de följs ännu viktigare för att förhindra spridning av resistenta bakterier på sjukhus och mellan patienter.

Den ungerska läkaren Ingnaz Semmelweis började sina studier om puerperal feber samma år som Finska Läkaresällskapets Handlingar började komma ut. Tio år senare kunde han bevisa att handtvättning nästan helt eliminerade dödliga infektioner efter förlossningen. Mortalitetsminskningen skedde på den avdelning som sköttes av barnmorskor men inte av läkare. Fortfarande är det så att handdesinfektion inte tillämpas mellan patientkontaktarna i tillräckligt hög grad och läkare är fortfarande sämre på att tvätta händerna än sjukskötarna (35). Nästan 170 år tycks inte vara en tillräckligt lång tid för att omsätta en vetenskapligt bevisad praxis i handling.

När oron över antibiotikaresistens ökar är det bra att veta att vårt beteende kanske inte har skapat problemet utan bara väckt den sovande björnen. Moderna antibiotikaresistensgener har nämligen hittats i permafrost och i en grotta som har varit isolerad från omvärlden i miljoner år (35, 36).

Asko Järvinen
asko.jarvinen@hus.fi

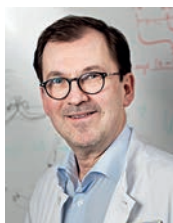
Referenser

- 1) World Health Organisation. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections -2008.
- 2) World Health Organisation, Report on global sexually transmitted infection surveillance 2015.
- 3) Ilmoni I. Medicinskt-Kliniska Iakttagelser från K. Alexanders-Universitets i Helsingfors Kliniska Institut för åren 1834-1840. Fin Läkaresällsk Handl 1841; 1:1-68.
- 4) von Willebrand KF, Om verkan av Tartarus emeticus I Syphilis, Fin Läkaresällsk Handl 1842; 2:161-171.
- 5) Vuento R, Miehiä bakterienimien takana 8. Albert Neisser - Neisseria gonorrhoea, Suomen Sairaalahygienialehti 2012;30:80-81.
- 6) Rabbe FJ. Kort historisk framställning om sjukvårds-inrättningar i Finland. Fin Läkaresällsk Handl 1842;2:1-68.
- 7) Jaakola S, Lyytikäinen O, Huusko S, Salmenlinna S, Pirhonen J, Savolainen-Kopra C, Liitsola K, Jalava J, Toropainen M, Nohynek H, Virtanen M, Löflund J-E, Kuusi M, Salminen M. Tartuntataudit Suomessa 2014, Terveystiedon ja hyvinvoinninlaitos, Raportti 11/2015, <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-481-6>
- 8) Unemo M, Del Rio C, Shaffer WM. Antimicrobial resistance expressed by Neisseria Gonorrhoeae: A major global public health problem in the 21st century, Microbiol Spectrum 2016;4:1-18.
- 9) Fifer H, Natarjan U, Jones L, Alexander S, Hughes G, Golparian D, Unemo M. Failure of dual antimicrobial therapy in treatment of gonorrhea, Nej Engl J Med 2016;374:2504-06.
- 10) Ilmoni I. Den Epidemisk sjukdoms-constitutionen i Finland år 1942. Fin Läkaresällsk Handl 1943; 3:473-494.
- 11) Foxman EF, Storer JA, Fitzgerald ME, Wasik BR, Hou L, Zhao H, Turner PE, Pyle AM, Iwasaki A. Temperature-dependent innate defense against the common cold virus limits viral replication at warm temperature in mouse airway cells. Proc Natl Acad Sci 2015;112:827-832.
- 12) Hohenthal U, Vainionpää R, Nikoskelainen J, Kotilainen P. The role of rhinoviruses and enteroviruses in community acquired pneumonia in adults. Thorax 2008;63:658-659.
- 13) Karhu J, Ala-Kokko TI, Vuorinen T, Ohtonen P, Syrjälä H. Lower respiratory tract virus findings in mechanically ventilated patients with severe community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2014;59:62-70.
- 14) Little P, Stuart B, Moore M, Coenen S, Butler CC, Godycki-Cwirko M, Mierzecki A, Chalbicz S, Torres A, Almirall J, Davies M, Schaberg T, Mölstad S, Blasi F, De Sutter A, Kersnik J, Hupkova H, Toubol P, Hood K, Mullee M, O'Reilly G, Brugman C, Goossens H, Verheij T, GRACE consortium. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis 2013;13:123-129.
- 15) Honkanen P, Broas M, Hedman J, Jartti A, Järvinen A, Koskela M, Meinander T, Puolijoki H, Rautakorpi U-M, Syrjälä H. Alahengitystieinfektio (akuiset), Käypä hoito suositus. 2.1.2015, www.kaypahoito.fi
- 16) Harris AM, Hicks LA, Qaseem AS, for the High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention, Am J Intern Med 2016;164:425-434.
- 17) Rabbe FJ, Om mortalitet i Finland år 1842. Fin Läkaresällsk Handl 1943;3:395-408.
- 18) Cottrell S, Roberts RJ. Measles outbreak in Europe. Br Med J 2011;342:d3724 doi:10.1136/bmj.d3724.
- 19) Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections. A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest 1999;115:462-474.
- 20) Valtonen V. Vad är en septisk infection. Fin Läkaresällsk Handl 2006;166:33-36.
- 21) Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. New Engl J Med 2015;372:1629-38.
- 22) Skogberg K, Lyytikäinen O, Ollgren J, Nuorti P, Ruutu P. Population-based burden of bloodstream infections in Finland. Clin Microbiol Infect 2012;18:E170-E176.
- 23) Kontula KSK, Skogberg K, Ollgren J, Järvinen A, Lyytikäinen O. Early deaths in bloodstream infections: a population-based case series. Infect Dis 2016;48:379-385.
- 24) Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, van Werkhoven CH, Deursen AMM, Sanders EAM, Verheij TJM, Patton M, McDonough A, Moradoghli-Haftvani A, Smith H, Melleliu T, Pride MW, Crowther G, Schmoel-Thoma B, Scott DA, Jansen KU, Lobatto R, Oosterman B, Visser N, Caspers E, Smorenburg A, Emami EA, Gruber WC, Grobbee DE. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. New Engl J Med 2015;372:1114-25.
- 25) Antimicrobial resistance. Global surveillance report. World Health Organization 2014.
- 26) Kanerva M, Vad bör varje läkare veta om sjukhusbakterier? Fin Läkaresällsk Handl 2006;166:7-16.
- 27) European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net. Stockholm: ECDC;2015.
- 28) Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR, Yi L-X, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu L-F, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu J-H, Shen J. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet Infect Dis 2016;16:161-168.
- 29) Kumarasamy K, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, Chaudhary U, Doumith M, Giske CG, Irfan S, Krishnan P, Kumar AV, Maharjan S, Mushtaq S, Noorie T, Paterson DL, Pearson A, Perry C, Pike R, Rao B, Ray U, Sarma JB, Sharma M, Sheridan E, Thirunarayan MA, Turton J, Upadhyay S, Warner M, Welfare W, Livermore DM, Woodford N. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis 2010;10:597-602.
- 30) Hilty M, Betsch BY, Bögli-Stuber K, Heiniger N, Stadler M, Küffer M, Kronenberg A, Rohrer C, Aebi S, Endimiani A, Droz S, Mühlemann K. Transmission dynamics of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. Clin Infect Dis 2012;55:967-975.
- 31) Tham J, Odenholt I, Walder M, Brolund A, Ahl J, Melander E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in patients with travellers' diarrhea. Scand J Infect Dis 2010;42:275-280.
- 32) Kantele A, Lääveri T, Mero S, Vilkinen K, Pakkanen SH, Ollgren J, Antikainen J, Kirveskari J. Antimicrobials increase travelers risk of colonization by extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis 2015;60:837-846.
- 33) Teillant A, Gandra S, Barter D, Morgan DJ, Laxminarayan R. Potential burden of antibiotic resistance on surgery and cancer chemotherapy antibiotic prophylaxis in the USA: a literature review and modelling study. Lancet Infect Dis 2015;15:1429-37.
- 34) Järvinen A. Dosera antibiotika rätt. Finska Läkaresällskapets Handlingar 2006;166:17-22.
- 35) Costa VMD, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WWL, Schwarz C, Froese D, Zazula G, Calmels F, Debruyne R, Golding GB, Poinar HN, Wright GD. Antibiotic resistance is ancient. Nature 2011;477:457-461.
- 36) Bhullar K, Waglechner N, Pawloski A, Koteva K, Banks ED, Johnston MD, Barton HA, Wright GD. PlosOne 2012;7:e34953.

Summary

Infections as a medical problem 175 years ago and today

This article presents reflections on clinical problems and findings appearing in the first numbers of Finska Läkaresällskapets Handlingar in the light of rising medical problems today, including antimicrobial resistance in N. gonorrhoea and gram-negative rods, the proper use of antimicrobial agents, and the identification of patients at highest risk of fatal outcome in bacteremic infections.



Utbildningen av kirurger igår och idag

CAJ HAGLUND OCH TOM SCHEININ



Den kirurgiska undervisningen bestod länge av mästar-lärlingsundervisning, i början med barberare och fältskärer som lärare. Kirurgin var främst "yttre kirurgi". Kirurgi av inre organ blev möjligt i mitten av 1800-talet i och med att anestesi infördes. Mästar-lärlingsmodellen i undervisningen frångicks först i början av 1900-talet när mer strukturerad utbildning infördes på många håll. Vid samma tidpunkt började man allmänt operera försöksdjur för att utveckla och studera nya kirurgiska metoder, något som tidigare gjorts på patienter. Senare började lärarna i kirurgi undervisa genom att anordna kurser i djuroperationssalar, en tradition som lever kvar än i dag. Den videoassisterade kirurgin, som introducerades för cirka 30 år sedan, innebar ett helt nytt sätt att operera och den nya operationstekniken blev snart "gyllene standard" ifråga om många rutinoperationer. Samtidigt som den nya operationstekniken är krävande att lära sig erbjuder den nya möjligheter för undervisningen i kirurgi. Operationerna kan lätt bandas in och filmerna kan användas i undervisningssyfte. Teknikindustrin har utvecklat avancerade simulatorer för att säkerställa att de unga kirurgerna behärskar vissa grundläggande färdigheter när de träder in i operationssalen för att operera patienter. Teknikkurser i djuroperationssalar och i simulatorlaboratorier, personliga mentorer och kontinuerlig uppföljning av lärlingens framsteg är idag hörnstenarna i den kirurgiska utbildningen.

SKRIBENTEN

Caj Haglund är specialist i gastroenterologisk kirurgi och professor i kirurgi och prodekanus vid Medicinska fakulteten vid Helsingfors universitet. Caj Haglund har utbildat kirurger sedan slutet av 1980-talet, främst i laparoskopisk och endokrin kirurgi.

Tom Scheinin är specialist i gastroenterologisk kirurgi, docent och avdelningsöverläkare vid Jorvs sjukhus, HUCS. Tom Scheinin har varit en av de mest aktiva lärarna i kirurgisk teknik och laparoskopisk kirurgi i vårt land och under många år har han varit lärare på en internationell kurs i kirurgisk teknik i Davos.

En historisk tillbakablick

Den akademiska medicinen och den akademiska undervisningen i medicin började i Finland 1640, när Åbo Akademi grundades. Intresset för medicin var dock ringa vid den tiden – den första lärostolen i medicin i Sverige-Finland hade inrättats i Uppsala redan 1595, men på grund av brist på sökande stod den ledig fram till 1613. Tyvärr var intresset

för naturvetenskap och filosofi fortfarande större och professor Johannes Chesnecophorus förklarade för rikskanslern 1627 varför han inte föreläste mer om medicin med *"att få eller ingen af de studerande hugfåltes de-refter, emedan den här i landet gaf en ringa förtjenst"*. Vid Åbo Akademi var de medicinska studierna lika teoretiska och inskränkta sig närmast till föreläsningar och läsning av klassiska författare. Undervisningen i kirurgi var länge helt obefintlig vid universiteten och först 1784 inrättades en professur i anatomi, kirurgi och veterinärläkekunst vid Åbo Akademi. Den praktiska utbildningen i kirurgi gavs trots detta länge i barberarstugorna då kirurgiska ingrepp främst utfördes av barberare och fältskärer. Efter kriget 1808–1809, när Finland blev ett ryskt storfurstendöme bytte Akademien namn till Kejsarliga Alexanders Universitetet i Finland och flyttades 1827, året efter branden i Åbo stad, till den nya huvudstaden Helsingfors.

Det nya institutet, Kliniska institutet i Helsingfors, som sedermera kallades Gamla Clinicum, blev färdigt vid Unionsgatan i stadens utkanter 1832 och togs i bruk 1833 med 30 bäddplatser. Vid kliniken behandlades alla sjukdomar och byggnaden blev snart för trång,

trots att bäddplatserna ökades till 90 genom tillbyggnader. En tredjedel av bäddplatserna hörde till den medicinska avdelningen och två tredjedelar till den kirurgiska avdelningen, som även hade hand om veneriska sjukdomar. Tyvärr uppstod snart konflikter om bestämmanderätten mellan den allmänna sjukvården och universitetsundervisningen. Problemet löstes genom att Kliniska institutet flyttade till en ny undervisningsanstalt några kvarter söderut vid Unionsgatan. Nya Clinicum hade endast 30 bäddplatser, hälften medicinska och hälften kirurgiska. Den kirurgiska undervisningen fick problem på grund av för få bäddplatser samtidigt som antalet studerande började växa. Hungeråren på 1860-talet med olika epidemier och infektionsproblem försvårade kirurgins utveckling. Tack vare Semmelweis, Pasteur och Lister började man förstå aseptikens betydelse och kunde delvis åtgärda infektionsproblematiken. Äntligen kunde man ägna sig åt att utveckla ny kirurgisk teknik. Då det nya Kirurgiska sjukhuset öppnades 1888 förbättrades lokalerna avsevärt.

Den kirurgiska undervisningen bestod länge huvudsakligen av föreläsningar och mästarlärningundervisning, i början med barberare och fältskärer som lärare. Utbildningen gick ut på att lärlingen följde mästarens arbete och assisterade honom i operationssalen och på kliniken och sökte efterlikna honom. Lärlingskontrakten kunde starta då lärlingen var 12–13 år och pågå i 5–7 år. Därefter kunde studenten börja utöva sitt kirurgyrke, men han kunde också fortsätta med vidareutbildning hos samma eller en annan mästare. Den teoretiska utbildningen av barberarkirurgerna var uppenbarligen ringa, likaså undervisningen i anatomi. Anatomiska dissektioner var nämligen tillåtna endast vid universiteten. Denna modell frångicks först i början av 1900-talet då mera strukturerad utbildning infördes på många håll. Halsted introducerade år 1904 sin utbildningsmodell för kirurgutbildningen efter att ha tagit intryck å ena sidan av kollegan Osler som betonat betydelsen av patientrond och å andra sidan av tyskt curriculum som integrerade kirurgutbildningen med grundvetenskapliga studier.

I mitten av 1800-talet blev demonstrationsoperationer vanligare, där ny kirurgisk teknik demonstrerades för kolleger. För att fler skulle kunna följa operationen byggde man operationssalar enligt amfiteatermodell, där lärlingarna stod på läktarna och kirurgmästaren opererade nere på golvet (Bild 1). Operationstillställningarna var ofta



Bild 1. The Old Operating Theatre Museum i London.
Foto: Pauli Puolakkainen.

mycket internationella, till exempel professor Theodor Billroths operationer i Wien var välbesökta och den i Boston år 1846 utförda första operationen i eternarkos företogs också inför publik. Den lyckade narkosen fick ett entusiastiskt mottagande och metoden spred sig snabbt. I och med möjligheterna till allmännarkos med eter, eller kloroform som introducerades på 1840-talet, var inte längre snabbheten en nödvändighet, utan narkosen gav tid för anatomisk dissektion och omsorgsfull hemostas, vilket i sin tur förbättrade det kirurgiska resultatet. Tyvärr lyckades demonstrationerna inte alltid varken ur vetenskaplig eller ur didaktisk synvinkel. Richard Faltin skriver mycket kritiskt i sin biografi "Mitt liv" om sitt besök i Paris hos professor Pean: "*Han hade hos sig någonting av charlatan, ... Varje lördag opererade han i en stor amfiteater, där inte blott medicinare utan även journalister, kofoter, soldater och andra obehöriga brukade infinna sig ... Operationerna voro avsedda att förbluffa publiken, och de gav unga läkare en fullkomligt falsk bild av vad kirurgen är och bör vara.*"

Under första hälften av 1900-talet var utbildningen i kirurgi i stort sett oförändrad jämfört med de gångna århundradena, det vill säga mästarlärningssystemet tillämpades fortfarande. Under 1950- och 1960-talet var antalet operationer den blivande kirurgen fick utföra stort och den blivande kirurgen fick god praktisk undervisning, medan den teoretiska utbildningen var mindre utvecklad. Under de följande decennierna ökade antalet kirurger, och operationerna per kirurg minskade därmed något.

Operationer av djur

I början på 1900-talet började man allmänt operera försöksdjur för att utveckla och studera nya kirurgiska metoder, något som tidigare gjorts på patienter. Då man i vetenskapligt arbete huvudsakligen använder möss, råttor, marsvin och kanin provade man nya kirurgiska metoder på större djur, såsom hund, katt och gris. Ett exempel är Georg Kelling, som provade pneumoperitoneum som terapi vid intraperitoneal blödning redan 1901. För att studera pneumoperitoneumets inverkan på de inre organen gjorde han celioskopier på sina försökshundar, och samtidigt kom han att göra de första laparoskopier. Djurförsöken kulminerade ofta i demonstrationsoperationer, som kunde misslyckas trots noggranna förberedelser. Så gick det för pionjären inom den moderna thoraxkirurgin, Ferdinand Sauerbruch. I sin biografi berättar han hur, efter hundra lyckade thorakotomier på hundar, den första demonstrationsoperationen på människa 1904 inför en stor publik misslyckades, när undertrycksapparaturen svek, lungan föll ihop och patienten dog.

Praxis att pröva nya operationsmetoder på försöksdjur blev vanligare i Helsingfors på 1950- och 1960-talet. Ett utmärkt exempel på användningen av försöksdjur är de grisoperationer som utfördes vid förberedelserna inför den första Nordiska levertransplantation på människa år 1982 på Kirurgiska sjukhuset i Helsingfors. Man började även använda djuroperationer i undervisningen av unga kirurger. Tidigare hade djur och lik använts för anatomisk undervisning, men inte för att lära ut kirurgisk teknik. Operationsträning på djur behövs för inläringen av bland annat tarm- och kärlanastomoser samt för mikrokirurgisk teknik. De etiska kraven gällande djuroperationer har med tiden preciserats, övningarna är noggrant övervakade och man gör allt för att djuren inte skall lida. Fortfarande är djuroperationer en viktig del av kirurgutbildningen eftersom det är svårt att lära sig vävnadskänsla på något annat sätt.

Då teknikindustrin på 1980-talet introducerade så kallade suturmaskiner började lärarna i kirurgi anordna griskurser, under vilka kirurgerna hade möjlighet att lära sig de nya tarmanastomosmetoderna. Dessa instrument var till en början dyra och sjukhusen kunde inte tillåta rutinmässig användning i patientoperationer. Teknikindustrin ville däremot få ut sina produkter på marknaden och försåg därför kursen med gratis instrument. Senare

har användningen av suturmaskiner blivit rutin. De sparar operationstid och minskar läckerisken. Samtidigt har priserna sjunkit och de är inte längre en belastning för sjukvården. De kirurgiska lärarna i Helsingfors upprätthåller fortfarande traditionen och anordnar regelbundet kurser om olika kirurgiska tekniker.

Under många decennier på 1900-talet gick utvecklingen inom kirurgin rätt långsamt framåt. Redan på 1800-talet lanserade Billroth sina berömda typoperationer för ventrikelresektion och 1940 beskrev Whipple den pankreatiko-duodenala resektion som med smärre modifikationer används än i dag. På 1970-talet skedde framsteg ifråga om suturmateriälerna i och med lanseringen av moderna resorberbara suturmateriäl. Nät började användas vid bräckplastik, och kärlkirurgerna fick tillgång till syntetiska kärlproteser, som dock var av dålig kvalitet i jämförelse med dagens proteser.

Det måste erkännas att förbättringar av behandlingsresultaten inom kirurgin i flera decennier främst var beroende av framsteg inom andra medicinska områden, såsom anestesiology, intensivvård, vätskebehandling, antibiotikabehandling och trombosprofylax. På 1990- och 2000-talet har framstegen inom bilddiagnostik haft stor betydelse för kirurgisk diagnostik och kirurgisk operationsstrategi.

Förändringens tid inom kirurgin

I slutet av 1980-talet utfördes den första laparoskopiska kolecystektomin på människa. Då snöbollen satts i rullning fick den kirurgiska världen uppleva en icke tidigare skådad utveckling. Aldrig tidigare i modern kirurgi har en ny behandlingsform inom några år fått en sådan spridning världen över som den laparoskopiska kirurgin, även kallad miniinvasiv kirurgi eller videoassisterad kirurgi, eftersom en del av ingreppen utförs i andra kroppshålor än buken eller i konstgjort utvidgade vävnadsmellanrum. Tack vare videotekniken blev det möjligt att med laparoskopier utföra traditionella kirurgiska ingrepp utan att öppna buken. Laparoskopikameran förmedlar bilden till en bildmonitor, vilket möjliggör att både huvudoperatören och assistenterna kan delta i operationen (Bild 2). Detta har gjort det möjligt att utveckla allt mer avancerade laparoskopiska operationer. De första moderna laparoskopiska operationerna var alltså kolecystektomier, men de efterföljdes snart av bräckoperationer, refluxoperationer, appendektomier, tarmresektioner, binjure-



Bild 2. Laparoskopisk operation på Maria sjukhus.
Foto: Juhani Lassander.

operationer m.fl. Med motsvarande teknik, torakoskopi, kan man operera inne i brösthålan och utföra mindre ingrepp på lunga och mediastinum.

Den videoassisterade kirurgin innebär ett helt nytt sätt att operera. I traditionell kirurgi har vävnadskänslan i fingrarna stor betydelse, och man betraktar operationsfältet tredimensionellt med egna ögon. Den nya tekniken innebär att operationsområdet sågs förstorat men tvådimensionellt på en monitor och kirurgen hanterar vävnaderna med långa instrument och med rätt liten vävnadskänsla. Den nya operationstekniken blev på mycket kort tid "gyllene standard" ifråga om många rutinoperationer, vilket gjorde att också den öppna kirurgins mästare, inte bara lärlingarna, måste bli elever. Man åkte utomlands för att följa demonstrationsoperationer utförda av den nya teknikens pionjärer, precis som på den gamla goda tiden. När en liten skara finländska pionjärer lärt sig den laparoskopiska tekniken kunde ett ökande antal kirurger bli delaktiga av demonstrationsoperationer både genom att besöka de kliniker där den nya tekniken införts och genom att bjuda in de nya utländska eller inhemska mästarna att operera på sitt eget sjukhus. Snart började man också ordna demonstrationskurser som samlade ett stort antal deltagare från olika sjukhus i landet. Tekniken möjliggjorde videoöverföring av operationsbilden till ett närliggande auditorium, där ett större antal åskådare kunde följa operationen. På många sjukhus byggdes sådana förbindelser redan i slutet av 1990-talet och början av 2000-talet.

För att kontrollera resultaten av de första laparoskopiska ingreppen på olika sjukhus, inrättades laparoskopiska register i flera länder. En laparoskopisk arbetsgrupp under

Kirurgföreningen i Finland startade även i Finland ett register för laparoskopiska galloperationer. Tyvärr har inga resurser beviljats för att fortlöpande driva sådana register i vårt land. Samma arbetsgrupp bestående av en entusiastisk skara pionjärer inom den videoassisterade kirurgin stod till stor del för utbildningen i laparoskopisk kirurgi i Finland de första åren.

Samtidigt som den nya operationstekniken var krävande att lära sig erbjöd den nya möjligheter för undervisningen i kirurgi. Demonstrationskurserna nämns ovan. Operationerna kan lätt bandas in och filmerna kan användas av kirurgteamet efter operationen för egen feedback, men de kan även användas i undervisningssyfte. Goda filmer finns tillgängliga på alla större kliniker och numera även på nätet. Ett exempel på ett universitet som byggt upp ett undervisningsbibliotek av filmer är universitetet i Strasbourg. Dessutom är den videoassisterade kirurgin ett utmärkt exempel på en kirurgisk teknik som man mycket väl kan öva in på gris i djuroperationssalen. I takt med att den nya operationstekniken spred sig utvecklades avancerade datastyrda simulatorer. Simulatorns instrument motsvarar de som används i verkliga operationer och den bild som dataprogrammet överför till monitorn är häpnadsväckande verklighetstrogen.

Introduktionen av videoassisterad kirurgi ledde i början av 2000-talet till nästa steg i utvecklingen. Det lanserades operationsrobotar, vars armar kunde hålla i operationskameran och instrumenten. Instrumenten har många små leder och de kan utföra rörelser som kirurgen inte klarar av. Samtidigt flyttades kirurgen till en styrkonsol, där hen sitter i bekväm ställning och ser operationsfältet kraftigt förstorat på en tredimensionell bild. Kirurgens normala handrörelser överförs datastyrt till små rörelser i instrumenten, vilket möjliggör precisionsarbete som vida överstiger den mänskliga kirurgens finmotorik. Vissa typoperationer, såsom total prostatektomi utförs idag robotassisterat, men det stora kruxet är priset. Apparaturen kostar närmare 2 miljoner euro och användningskostnaderna är betydligt högre än vid vanlig videoassisterad kirurgi.

Också inom kärlkirurgin startade en stor förändring i klinisk praxis på 1990-talet. De endovaskulära ingreppen har idag i allt högre grad ersatt traditionella kirurgiska ingrepp. Dessa miniinvasiva ingrepp ger patienterna avsevärda fördelar i återhämtning från ingreppet och medför mindre risk för kompli-

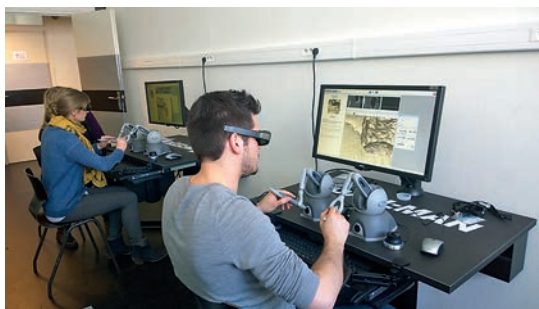


Bild 3. 3D-simulator. Foto: Tom Scheinin.

kationer. För personalen innebär det lägre strålbekstrålning än vid traditionell röntgenundersökning, och sjukhusen sparar vårdtid. Samtidigt som de endovaskulära ingreppen blivit allt vanligare har teknikindustrin utvecklat datorbaserade undervisningssimulatore. De gör att den moderna endovaskulära kärllkirurgen eller röntgenläkaren kan öva in den nya tekniken på simulatoren innan hen tillämpar sitt kunnande på patienter. Man kan även mata in data på en verklig patient i simulatoren och öva sig i det kommande ingreppet innan man tar sig an patienten.

Den kirurgiska undervisningen idag

En ung kirurg startar fortfarande sin bana genom att ta anställning på ett mindre sjukhus med ett stort antal rutinfall årligen. Där kan kirurgen lära sig enklare operationer och få den rätta vävnadskänslan och rutinen. När den blivande kirurgen lärt sig de basala ingreppen inom kirurgins olika delområden söker hen sig till en universitetsklinik för att lära sig mer avancerade ingrepp. Nu börjar ofta en ny lärlingsperiod, då kirurgen ska lära sig den nya arbetsgivarens rutiner. De basala ingreppen är ofta färre och kirurgen får igen en gång börja med att assistera för att så småningom lära sig mer avancerade ingrepp.

Mästar-lärlingssystemet behövs än i dag men undervisningen är numera mer systematisk. Lärlingen har sin egen loggbok, där de typoperationer och det antal hen bör behärska efter genomgången utbildning finns uppräknade. Undervisningen har förändrats från att mer ha betonat antalet ingrepp till att i högre grad betona kompetensen. I utbildningen försöker man garantera detta genom att alla kirurger har en egen mentor, som följer upp kompetensutvecklingen.

Ett problem för undervisningen på kliniken är dagens krav på kostnadseffektivitet. Det har gjort operationssalstiden för värdefull för att

användas till övningar i kirurgi och långsam undervisning. Rutinoperationerna är till stor del koncentrerade till dagkirurgiska enheter, där specialistläkarna arbetar effektivt och snabbheten i verksamheten kombinerad med god kirurgisk teknik har blivit den främsta dygden. Följaktligen har man blivit tvungen att söka nya sätt att öva in operationsmetoder, exempelvis i djurlaboratorier och med hjälp av simulatorer, för att säkerställa att de unga kirurgerna behärskar vissa grundläggande färdigheter när de träder in i operationssalen för att operera patienter. Det har länge diskuterats att varje kirurglärling i början av sin karriär borde avlägga en kirurgisk körkortsexamen. De utmärkta djuroperationskurser våra lärare i Helsingfors årligen anordnar i tarmanastomosteknik, laparoskopi och buktrauma är välbesökta, men de borde göras obligatoriska. Ortopederna anordnar egna kurser i frakturoperationsteknik med osteosyntesmaterial.

Utvecklingen inom datatekniken har gjort att teknikindustrin på 2000-talet tagit fram operationssimulatore, som är utmärkta verktyg vid inövning av kirurgisk teknik (Bild 3). Många simulatorer registrerar och bedömer övningsprestationen. Med de finaste, modernaste och tyvärr också dyraste simulatorerna kan kirurgiska ingrepp utföras virtuellt, tredimensionellt och med virtuell känsla i instrumenten. Den simulerade patienten reagerar realistiskt på kirurgens ingrepp. Ett problem är att simulatorerna är dyra och sjukhusens och universitetens resurser begränsade. Därför vore det önskvärt att en del av simulatorundervisningen kunde koncentreras till centra med tillräckligt stora resurser. Ett gott exempel är Mellersta Finlands centralsjukhus i Jyväskylä, som idag har ett stort simulationsutbildningscentrum. I allt högre grad bör vi också utnyttja utländska centra som specialiserat sig på kirurgisk utbildning. I Davos har det i över trettio år anordnats kurser i gastroenterologisk kirurgi (Bild 4). Kurserna besöks årligen av över 250 blivande kirurger (vanligen 20–25 från Finland), som i en veckas tid koncentrerat övar in olika anastomostekniker, laparoskopi m.m. Liknande kurser ordnas i A-O-skolans osteosyntesteknik för ortopedier och i kärllkirurgi.

Ett annat exempel är universitetet i Nancy, som har samlat simulationsmöjligheter för olika specialiteter (bl.a. gastroenterologisk kirurgi, kärllkirurgi, ortopedi, odontologi, öronsjukdomar och oftalmologi) på ett ställe med allt inom den nyaste tekniken. Lärare är, förutom kirurger, också pensionerade piloter

från Franska flygvapnet som har djup insyn i simulationsutbildning. Nancycentret har lyckats bygga upp samarbete med industrin och det har därför tillgång till de nyaste, bästa och dyraste simulatorerna och operationsrobotarna.

En utmaning för den kirurgiska utbildningen är att kirurgin är uppsplittrad på nio officiella och några inofficiella grenspecialiteter. Efter som alla kirurger inte längre utbildas till allmänkirurger och först efter det vidareutbildar sig i en grenspecialitet, saknar dagens lärare den breda kompetens som kännetecknade gårdagens kirurger. I och med att lärarna besitter kunskaper och färdigheter på ett smalare område än tidigare har behovet av professorer och lärare ökat och förorsakat ett resursproblem inom fakulteterna, som inte längre kan anställa bara en del av professorerna och lärarna till hundra procent. En akademisk lärare med huvudtjänst på sjukhuset och en bitjänst vid universitetet har begränsat med tid för undervisning och forskning.

Den teoretiska utbildningen av blivande kirurger ligger på en högre nivå än någonsin tidigare. Traditionella läroböcker och operationsatlas, som tidigare var ett måste i varje kirurks bokhylla, har i hög grad ersatts av elektroniskt undervisningsmaterial. För att hålla sig à jour med den vetenskapliga litteraturen behöver man inte längre gå till biblioteket utan de viktigaste journalerna står att läsa på nätet via den egna datorn, pekplattan eller telefonen. Nationella och internationella utbildningsdagar och kongresser står till buds näst intill överflöd. Vad gäller utbildningen här hemma kan de nationella specialistföreningarnas roll inte nog betonas.

Avslutningsvis kan det konstateras att kirurgin under de senaste 25 åren förändrats enormt, vilket ställer stora krav på förändringar också inom den kirurgiska utbildningen.



Bild 4. Kurs i laparoskopisk kirurgi i Davos.
Foto: Tom Scheinin.

Mästarna har dock anpassat sig och bemästrat utmaningarna och dagens kirurgiska lärlingar får god och modern utbildning. Morgondagens patienter kommer att vara i trygga och kompetenta händer.

Caj Haglund
caj.haglund@hus.fi

Tom Scheinin
tom.scheinin@hus.fi

Litteratur

- Richard Faltin. Mitt Liv. Tammefors Handelstryckeri 1961.
- Ali Krogius. Kirurgins historia i Finland intill år 1900. Mercators tryckeri 1938.
- Ferdinand Sauerbruch. Elämäni kirurgina. Werner Söderström Oy 1952.
- Lars Thorén: Kirurgutbildningen i historiskt perspektiv. Sv. Kir. Fören.1988;36:7–12.
- Reijo Haapiainen, Caj Haglund och 15 andra (red.): Huippuosajien yhteisö, 50 vuotta kirurgiaa ja anestesiologiaa Hyksissä, Yliopistopaino 2008.
- Finska Läkaresällskapets Handlingar: Laparoskopisk kirurgi, Årgång 158, nr 2, 1998.
- Finska Läkaresällskapets Handlingar: Modern kirurgi, Årgång 168, nr 1, 2008.

Summary

Education of surgeons – past and present

Surgery used to be a profession of barbers, who learned surgical skills from their masters by practical training. Introduction of anesthesia in the middle of the 19th century made it possible to perform surgery on internal organs. In the 20th century, anesthesia, antibiotics, intensive care, and prevention of thrombosis had a major impact on surgery. Surgeons still learned mainly by assisting their mentors in the operating theater. The first video-assisted cholecystectomy in the mid-1980s started a revolution. Laparoscopic, thoracoscopic, and endovascular procedures displaced open surgery as the gold standard of many routine operations. Young surgeons can now practice surgical procedures on simulators before operating on patients.



Erik Adolf von Willebrand som forskare och läkare

OTTO LINDBERG

Den genom tiderna mest citerade artikeln som ingått i Finska Läkaresällskapets Handlingar publicerades i februariumret 1926 (1). Under rubriken Hereditär pseudohemofili presenterade Erik Adolf von Willebrand en åländsk blödaresläkt vars sjukdom var olik tidigare beskrivna sjukdomar. Trots att några fallbeskrivningar tidigare publicerats av vad som kunde vara samma sjukdom var von Willebrand den första som presenterade en hel släkt och den första som utifrån hematologiska undersökningar kunde sluta sig till att sjukdomen beror på en funktionsrubbing hos trombocyterna kombinerad med en störning i kärlväggarna. Idag vet vi att sjukdomsbilden framkallas av en störning i den trombocytadhesion som medieras av ett endotelialt glykoprotein, von Willebrand-faktorn. Vi vet också att cirka 1 procent av världens befolkning lider av denna störning i en eller annan form.

Artikeln syfte är att belysa Erik Adolf von Willebrands gärning som läkare och forskare, och därmed skapa möjlighet för reflektion om hans tidsepok i förhållande till vår tid.

SKRIBENTEN

Otto Lindberg är specialist i geriatrik, medicine doktor, privatpraktiker på Eira sjukhus och Doctagon. Otto Lindberg har varit ansvarig överläkare för allmän inre medicin vid HUCS. Han är barnbarnsbarn till Erik Adolf von Willebrand.

Studier och orientering mot inremedicin

Redan under uppväxt och skolgång i Vasa gav von Willebrand prov på naturvetenskapligt intresse. Det faktum att tre från hans studentklass vid Vasa lyceum studerade medicin tyder på en inspirerande undervisning i naturvetenskapliga ämnen. Efter studentexamen 1888 immatrikulerades von Willebrand på filosofiska fakultetens fysisk-matematiska sektion vid Kejserliga Alexanders Universitetet i Helsingfors. Efter två års studier i naturvetenskapliga ämnen avlade han inträdesexamen till medicinska fakulteten med goda vitsord. Också de medicinska studierna förlöpte planligt. Under sommarferierna 1894 och 1895 arbetade von Willebrand i Mariehamn. Vid si-

dan av arbetet som koleraläkare var han också underläkare vid Mariehamns badanstalt. Detta var badanstaltens guldålder; enligt mellaneuropeisk modell varvades sällskapsliv med sund kost, motion, regelbundenhet och olika former av badterapi. von Willebrand avlade medicine licentiatexamen 1896 och var vid följande års lantdag lantdagsman vid ridderskapet och adeln. von Willebrand kom vid sidan av sin kliniska gärning att arbeta som lantdagsman vid våra två sista ståndslantdagar 1904–1905 och 1906.

Parallellt med intresset för fysikalisk medicin vaknade hos von Willebrand också intresset för inremedicin och hematologi, delvis tack vare Ossian Schauman, assistentläkaren vid det allmänna sjukhusets propedeutiska avdelning. Denne hade disputerat på en avhandling om sambandet mellan bandmask och pernicios anemi. Schauman utnämndes snart till överläkare vid Diakonissanstaltens sjukhus i Helsingfors och som nybliven medicine licentiat anställdes von Willebrand 1897 som assistentläkare vid Diakonissanstaltens inremedicinska avdelning. Samarbetet med Schauman blev fruktsamt och 1899 publicerade de en artikel om blodregeneration vid chloros (järnbristanemi) (2). Schauman handledde också von Willebrands doktors-

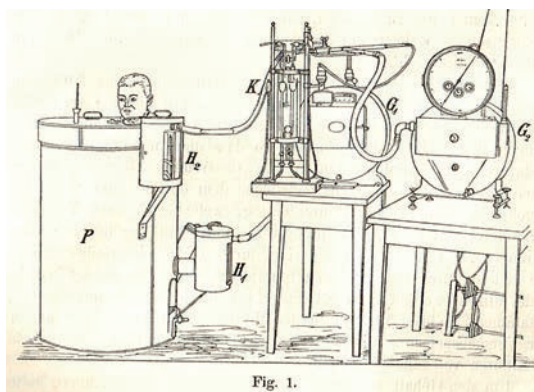


Bild 1. Erik Adolf von Willebrand 1870–1949.

arbete om blodförändringar vid åderlåtning. Avhandlingen (3) baserade sig på försök med hund och kanin utförda i Diakonissanstaltens laboratorium. De centrala fynden var en posthemorragisk polynukleär leukocytos och en ökning av erytrocytstorlek i kombination med sjunkande hemoglobinnehåll i erytrocyterna. Efter disputationen publicerade han dessutom artiklar (4,5) om hur färgning av blodutstryk med eosin och metylenblått kan förbättras genom tillsats av ättiksyra, men hans huvudsakliga fokus var redan på fysiologi och fysikalisk medicin. von Willebrand verkade också som t.f. adjunkt i anatomi 1901–1903 och lärare i mikroskopisk anatomi 1903–1905.

Badläkaren

Sommaren före sin disputation hade von Willebrand utnämnts till överläkare för Heinola badanstalt, ett arbete som utfördes sommartid. Under terminerna var hans kliniska verksamhet förlagd till Helsingfors, där han mellan åren 1901 och 1906 tillsammans med doktor M. Björkstén upprätthöll en av Helsingfors kommun subventionerad poliklinik för invärtes- och barnsjukdomar. Sin forskning bedrev

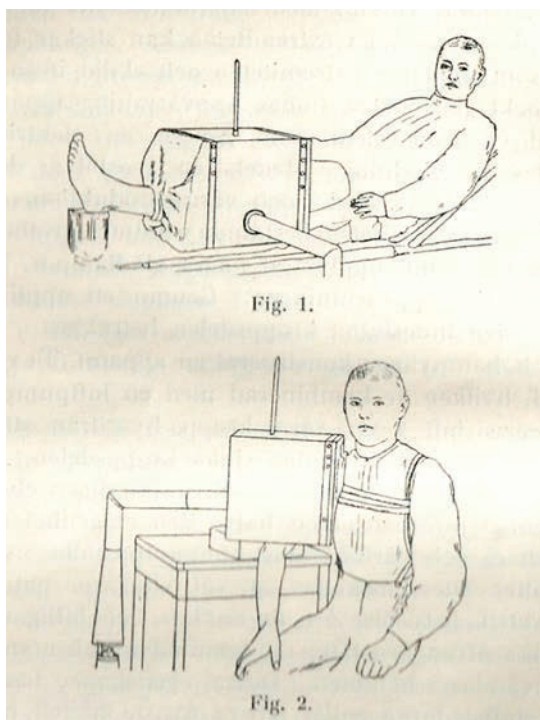


Figur 1. Apparat konstruerad av von Willebrand för bestämning av kutan utsöndring av koldioxid och vatten. Genom behållaren P sugas luft med två pumpar. Luftmängden mäts med gasmätarna G1 och G2. För bestämning av utsöndrat vatten används skillnaden i luftfuktighet mätt med hygrometrarna H1 och H2 vid inlopp respektive utflöde från behållaren. För bestämning av utsöndrad koldioxid används skillnaden mellan koldioxidhalten i rumsluft och genomströmningsluft bestämd medelst apparat konstruerad av Petterson och Sondén.

von Willebrand nu vid fysiologens laboratorium. År 1902 publicerade han på fysiologen två arbeten, av vilka det första (6) beskriver de fysiologiska effekterna av hetluftsbehandling i försök med hundar och det andra (7) hudens utsöndring av koldioxid och vatten. För det senare arbetets analyser konstruerade von Willebrand en apparat för bestämning av koldioxid och vatten ur luft (Figur 1). Följande år kombinerade von Willebrand doktorsarbetets hematologi med fysiologi i en artikel om blodförändringar vid muskelarbete (8). Artikelnen beskriver en ökning av erytromängden beroende på hemokoncentration och en samtidig övergående leukocytos, som von Willebrand antog bero på att leukocyter frigörs i de perifera blodkärlen. En längre artikel om kliniska och fysiologiska aspekter på hetluftsbehandling publicerades något år senare (9).

Från Heinola badanstalt publicerade von Willebrand i Handlingarna en artikel om hetluftsbehandling enligt Biers metod (10). I artikelnen beskriver han tio patientfall i vilka tidigare terapieresistenta polyartriter och tendovaginitter lindrats betydligt genom lokal hetluftsbehandling (Figur 2).

Terapirepertoaren på Heinola badanstalt var imponerande. Vid sidan av tiotals olika bad erbjöds duschar av olika slag, flera mineralvattenkurer, elektriska behandlingar, magspolningar, sonderingar och inhalationer samt naturligtvis sjukgymnastik och massage.



Figur 2. Värmebehandling enligt Biers metod. Hetluft från en sprit- eller gaslåga leds genom en Quinckes skorsten till en låda anpassad för den kroppsdel som ska behandlas. Temperaturen i lådan kan avläsas på termometer. Värmereglering sker dels genom att förstora eller minska lågan, dels genom att närma eller fjärma skorstenen. Behandlingstemperatur 100–140 °C, behandlingstid ½ till 1 timme dagligen.

Enligt reklambroschyren från 1903 "*serveras vid gyttjemassagebaden ständigt färsk, mjuk och smidig gyttja av tvänne baderskor*". I samma broschyr nämns som indikation för de många terapierna "*blodbrist och allmän svaghet, konvalescens efter svårare sjukdomar, ömtålig hud, anlag för katarrer, sjukdomar i andedräktsorganen, scrofulos, muskel- och ledgångsaffektioner, rheumatism, gikt, fettstot och sockersjuka, hjärt- och njursjukdomar, nervlidanden, kronisk mag- och tarmkatarr, frossa, benägenhet för njur- och gallsten, urinvägsåkommor, underlivslidanden, hudaffektioner och specifika (förf. anm.: lues) sjukdomar (i det tertiära stadiet)*". Mellan åren 1903 och 1907 förestod von Willebrand också Helsingfors Mediko-mekaniska institut, en föregångare till det moderna gymmet, där klienterna på medicinsk indikation enligt Zanders modell från Stockholm gymnastiserades eller gymnastiserades med hjälp av apparater.

Genom arbetet på fysiologen hade von Willebrand meriterat sig för den docentur i fysikalisk behandling som han fick redan 1903.

Inremedicinaren

Helt uppenbart är ändå att lockelsen von Willebrand kände till inremedicin växte allt starkare. Mellan 1905 och 1907 föreläste han om invärtessjukdomars fysikaliska och dietära behandlingsformer. Kliniskt material från åren som Schaumans assistent bearbetades och utgående från ett patientfall 1898 publicerade von Willebrand 1905 en sammanställning av tidigare publicerade fallbeskrivningar av Mb Addison (11). Följande år utkom två artiklar om obesitet (12–13). Den första av dessa behandlar fettstots orsaker och dess behandling och framhåller betydelsen av motion som ett viktigt komplement till dietär restriktion. Den andra belyser hur överviktiga personers ämnesomsättning inte på något märkbart sätt avviker från den hos personer med normal kroppsvikt. I en tredje artikel samma år beskriver von Willebrand behandling av gikt (14). De dietära föreskrifterna liksom den patogenetiska bakgrunden verkar välbekanta också för en hundra år yngre kollega. En fallbeskrivning om cerebral hemianopsi utkommer 1907 (15).

Efter sommaren 1906 avstod von Willebrand från positionen som överläkare vid Heinoles badanstalt för att tillträda som överläkare vid Humlebergs sjukhus, ett av Helsingfors ägt, provisoriskt sjukhus med femtio inremedicinska platser. Humlebergs årsberättelse för 1907 (16) stämmer till eftertanke om den utveckling inremedicinen genomgått under de senaste hundra åren. Vårdtiden för patienterna var i snitt 35 dygn och belägningsgraden oftast kring 85 procent. Bara 3 procent av de inremedicinska patienterna var äldre än 70 år, medan hela 60 procent var yngre än 40 år. Nästan hälften av patienterna behandlades för någon infektionssjukdom. Vanligast var tyfus följt av tuberkulos i olika former före pneumonierna. En tiondel av patienterna hade en psykiatrisk diagnos. Endast en patient av mer än trehundra hade en åldersrelaterad diagnos. Av patienterna skrevs en tredjedel ut som botade och lika många som delvis botade, medan var tionde skrevs ut som obotad och var tionde avled på sjukhuset. De anställda vid sjukhuset var två läkare, fem sköterskor och tio andra personer i olika stödfunktioner. Medicinkostnaderna var mindre än 5 procent av sjukhusets totala budget, medan kostnaden för patienternas mat var tre gånger så stora som medicinkostnaderna. Lönekostnaderna utgjorde ungefär 10 procent av sjukhusets totala budget.

Då Ossian Schauman 1908 utnämndes till extraordinarie professor i inre medicin föll det sig naturligt att von Willebrand som nyss utnämnts till docent i inre medicin skulle bli hans efterträdare som inre medicinsk överläkare på Diakonissanstalten. Under de följande 27 åren, fram till sin pensionering, arbetade von Willebrand som chef för laboratoriet och den inre medicinska verksamheten vid Diakonissanstalten. Dessutom var han under nästan hela 1920-talet överläkare för Diakonissanstaltens sjukhus, som vid sidan av inre medicin också hade vidsträckt kirurgisk verksamhet. På Diakonissanstalten fortsatte von Willebrand arbetet med vad vi idag känner som metabola syndromet och i synnerhet diabetes. År 1911 publicerar han i *Handlingarna* en översiktsartikel (17) "*Om sockersjukans patogenes enligt nyare teorier*" och året därpå beskriver han en metod för approximativ uppskattning av acetonkroppsmängden i urinen (18). Han hade som ett alternativ till de tidigare både dyra och besvärliga metoderna konstaterat ett starkt samband mellan ketoacidosis svårighetsgrad och den mängd natriumbikarbonat som krävs för att göra urinen basisk. Vid denna tid användes vid ketoacidosis dietbehandling för att minska uppkomsten av ketonkroppar och begränsa sockeravgången i urinen. Det dagliga energiintaget skulle vara lågt och näringen huvudsakligen i form av kolhydrater. Också alkohol kunde användas som en del av dieten. I en artikel 1913 (19) beskriver von Willebrand behandling av ketoacidosis med sockerlavemang, varvid sockret antogs förbigå portvenen och levern med minskad glukoneogenes som följd. Året därpå beskriver von Willebrand resultatet av kolhydratkurer och alkalibehandling vid diabetes mellitus i 19 patientfall, av vilka 12 var acidotiska (20). Någon enhetlig effekt kunde inte påvisas hos de acidotiska patienterna, men hos hälften avtog glukosurin och hos mer än hälften minskade acetonkropparnas mängd. von Willebrand framhåller att kolhydratkurens framgång är beroende av samtidig proteinrestriktion. År 1918 publicerar von Willebrand utifrån 2 patientfall från 1914 och 1915 och 14 fall från litteraturen en översikt om aplastisk anemi (21), och beskriver här ingående sjukdomsbild och förlopp och refererar teorier om sjukdomens etiologi och patogenes.

Parallellt med det kliniska arbetet och forskningen på Diakonissanstalten undervisade von Willebrand i såväl fysikalisk medicin som inre medicin och från och med 1915 är han un-

der flera perioder t.f. professor i inre medicin. Möjligen är det för att yttermera kvalificera sig för en extraordinarie professur för poliklinisk undervisning som von Willebrand avviker från den hematologisk-metabola linjen i sin forskning, när han 1918 i *Handlingarna* publicerar "*klinisk-statistiska studier över hjärtvalvelfelen*" (22). I en genomgång av patologisk-anatomiska inrättningens hela obduktionsmaterial från åren 1867–1916, vilket omfattar fler än 10 000 fall, fanns 420 kroniska klafffel. I arbetet redogörs för klafffelens lokalisering och fördelning enligt ålder och kön och för komplikationer förknippade med klaffelen. Resultaten är av intresse också för oss eftersom dagens mångsidiga behandlingsmöjligheter rätt framgångsrikt förhindrar uppkomsten av för vitierna typiska komplikationer. Av studien framgår att samtidig pneumoni förelåg hos en tredjedel av fallen, men att förekomsten av lungtuberkulos var lägre och, att den då den förekom, var lindrigare än vad som vid den tiden sågs i obduktionsmaterial. Vid sidan av perikardiella och pleurala effusioner förelåg myokarditförändringar i mer än vart tredje fall. Kronisk nefrit sågs hos 20 procent av fallen. Hemorragisk lunginfarkt kunde konstateras hos 20 procent av fallen medan embolier i stora kretsloppet förelåg i 40 procent av fallen.

Den extraordinarie professuren von Willebrand hoppats på gick 1920 till Robert Ehrström, som senare kom att efterträda Theodor Tallqvist som ordinarie professor och därefter bli den första innehavaren av den svenskspråkiga professuren i inre medicin. Under tidigt 1920-tal publicerade von Willebrand om pernicios anemi (23) och om följdtilstånd till chloros, av vilka de nervösa besvären förefaller överraskande vanliga i hans material (24). I diskussionen tangerar han sjukdomens möjliga etiologiska faktorer och bland dem tar han upp den kraftiga ärftliga belastningen av alkoholmissbruk, mentala sjukdomar, tuberkulos, magbesvär och maligniteter han noterat bland sina patienter. I tidigare artiklar refererar von Willebrand patientfallens hereditet, men när det gäller de beskrivna sjukdomarnas etiologi förekommer det inga hänvisningar till hereditet. Att tankegångar om hereditetens betydelse nu ventileras kan vara mer än ett sammanträffande. Samfundet Folkhälsan med sin då klart rashygieniska målsättning, hade bara två år tidigare bildats av von Willebrands mentor Ossian Schauman. I vilken mån en rashygienisk omsorg för det

Tabell I. Differentialdiagnostisk jämförelse mellan patienter med hereditär pseudohemofili och patienter med andra hemorragiska diateser. von Willebrand i Handlingarna 1926.

Metod	Hemofili	Anafylaktoid purpura Henoch-Schönlein	Kronisk Mb. Werlhof ITP	De beskrivna fallen
Blödningstid (Duke)	förlängd	normal	förlängd	förlängd
Koagulationstid	förlängd	normal	normal	normal
Koagelretraktion		normal	fördröjd	normal
Kapillärresistens/stasprov (Rumpel-Leede)	negativt	positivt	positivt	positivt
Antal trombocyter	normalt	normalt	förminskat	varierande

finlandssvenska folket kom att påverka von Willebrands kommande val av forskningsobjekt är en spännande fråga.

Efter att under hela sin bana som inremedicinare med synnerligen bristfälliga hjälpmedel utkämpat en ojämn kamp mot diabetes sker för von Willebrands del en dramatisk vändning i februari 1924 (25). En 33-årig affärsman som tre månader tidigare befunnits lida av diabetes togs in med begynnande coma diabeticum på Diakonissanstalten den 22 februari. Han var starkt somnolent men kunde väckas, varvid han svarade redigt på tilltal och klagade på trötthet och dubbelseende (abducensparens l.sin.). Andningen var djup med kraftig lukt av aceton. Patienten var illamående och hade uppkastningar. Vid sidan av den gängse behandlingen med druvsockerlavemang, natriumbikarbonat i hektogramdos och mjölk fick han sammanlagt 50 enheter insulin "Toronto" s.c. Nästa dag var situationen bättre och patientens allmäntillstånd förbättrades yttermera under dagen. På kvällen var han inte längre acidotisk och andningen höll på att normaliseras. Efter fyra dagars behandling hade också abducensparens försvunnit och patientens allmäntillstånd var relativt gott. I artikeln som utkom knappt två månader senare rapporterar von Willebrand att han sedermera använt insulin på tio patienter. von Willebrand var dock inte den första i Finland att rapportera om insulinbehandling av diabetisk ketoacidosis. I januarinumret av Duodecim publicerades samma år Viljo Weijos översiktsartikel (26) om insulin. I den ingick en beskrivning av ett fall vid Rantasalmi sjukhus, där en diabetes-sjuk arbetare med ketoacidosis genomgått framgångsrik insulinbehandling i november 1923. Tillgången på insulin var vid den tiden både knapp och osäker, och dessutom var insulinet

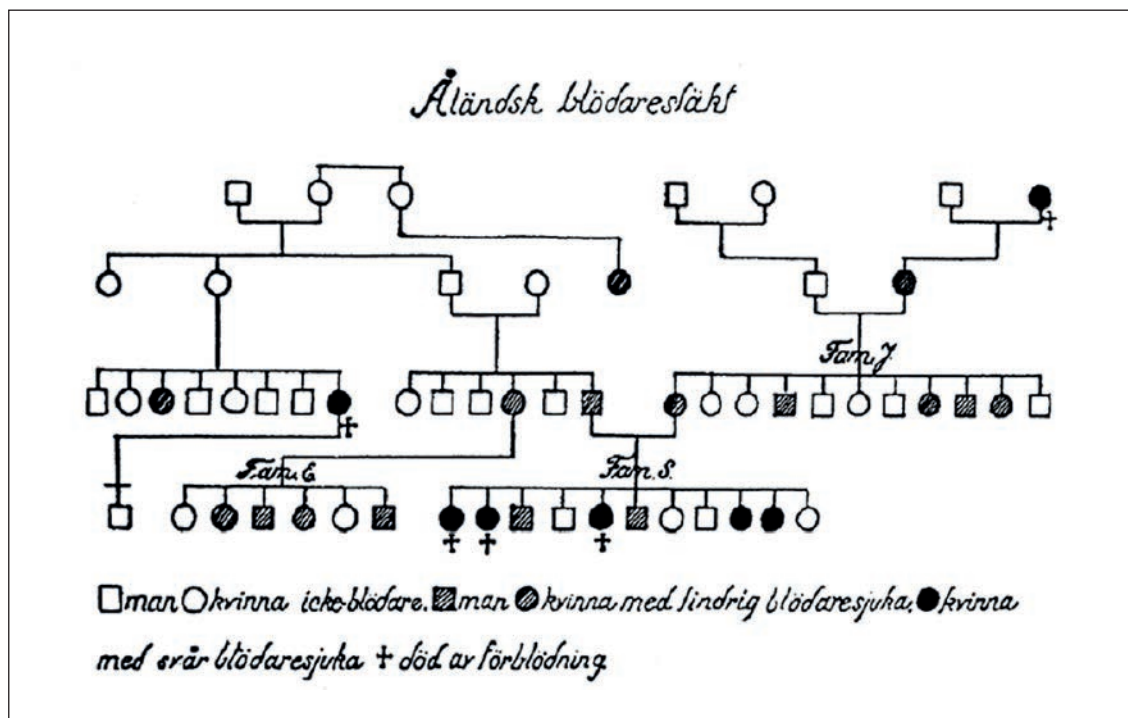
dyrt. Med tanke på diabetikernas synnerligen skrala prognos före insulinet är det därför inte överraskande att man i ingendera artikeln finner förhoppningar om att man med insulinets hjälp skulle kunna återställa diabetikernas hälsa och förväntade livslängd att motsvara den övriga befolkningens. Man såg insulinet som ett välkommet komplement att användas tillsammans med andra behandlingar närmast vid ketoacidotisk kris.

Ett nytt perspektiv inom hematologin

Den största händelsen år 1924 och för den delen under hela von Willebrands läkarbana inträffade i slutet av april då en jordbrukare från Föglö med sin femåriga dotter Hjördis söker hjälp för dotterns upprepade svåra blödningar. Hon var familjens nionde barn och hade redan haft livshotande sårblödningar och svår hemartros. Vidare framkommer det att tre av hennes äldre systrar dött genom förblödning och att också en broder har haft upprepade långvariga blödningar. Mormodern och fyra av moderns tio syskon har också haft påfallande benägenhet för blödning.

Blodundersökning av Hjördis visar normala mängder av erythrocyter, leukocyter och trombocyter. Erythrocyternas storlek och form är normala medan trombocyterna är blekt färgade med otydlig struktur och obestämda konturer. Blödningstiden är högggradigt förlängd men koagulationstid och koagelretraktion är normala. Stasprov enligt Rumpel-Leede är starkt positivt.

Nästan två år går innan artikeln om pseudohereditär hemofili publiceras (1). I artikeln refererar von Willebrand ett tjugotal beskrivningar av snarlika fall från litteraturen, varav många med ett flertal drabbade familjemedlemmar. Olika förklaringsmodeller förekom-



Figur 3. Släkträd över åländsk blödaresläkt publicerat i Handlingarna 1926. Indexfallet Hjördis S. är tredje från höger på släkträdets nedersta rad.

mer i litteraturen, men utifrån resultaten av de tillgängliga rätt enkla hematologiska laboratorieundersökningar drar von Willebrand egna slutsatser. I fallet Hjördis rör det sig inte om en likartad störning som vid hemofili, inte heller de mekanismer som är aktiva vid anafylaktoid (Henoch-Schönlein) purpura eller vid Mb. Werlhof (ITP) kommer i fråga så som föreslagits i samband med tidigare fallbeskrivningar (Tabell I). von Willebrand sluter sig till att störningen beror på en funktionsrubning hos trombocyterna kombinerad med en störning i kärlväggarna.

Av tidigare arbeten kan sjukdomens ärftlighet svårigen utläsas, eftersom stamtavlorna är ofullständiga och det rör sig om rätt få fall per familj. För att få bättre grepp om ärftligheten måste Hjördis släkt kartläggas. Vid sidan av Hjördis genomgår hennes föräldrar, sex av hennes syskon och en moster blodundersökningar i Helsingfors. Data om den egentliga stamtavlan omfattar blödarstatus för 66 personer i fyra generationer (Figur 3). Bland kvinnorna verkar blödningsstendensen förekomma i både svår och lindrigare form, bland männen endast i lindrigare form. Blödningsstendensen har i huvudsak överförts av kvinnor, men i Hjördis fall uppvisar både modern och fadern lindrig blödningsstendens. För bestämning av mönstret för nedärvning

av blödningsstendensen konsulterar von Willebrand genetikern och zoologiprofessorn Harry Federley. På grundval av det vid denna tid tillgängliga materialet sluter man sig till att det rör sig om ett dominant X-kromosombundet anlag, varför manliga blödare alltid är heterozygoter med lindrig sjukdomsbild medan kvinnliga blödare kan vara antingen heterozygoter eller homozygoter med svårare sjukdomsbild.

I denna första artikel tangerar von Willebrand inte möjliga behandlingsmetoder, och förklaringsmodellen kombinerad störning av kärlväggen och trombocyternas funktioner förblir spekulativ, trots att den står sig fortfarande i våra dagar.

Med undantag för en översiktsartikel om hepatogen hemorragisk diates (27) kom von Willebrands vetenskapliga arbete fram till pensioneringen 1935 att domineras av en strävan att komma närmare den hereditära pseudohemofilins underliggande störning. I en serie artiklar (28–31), som alla i hög grad återknyter till ursprungsartikeln från 1926 (1), bygger von Willebrand gradvis på med behandlingsmöjligheter, ny diagnostisk metodik och slutligen även nya stamtavlor och en omvärdering av hur sjukdomen nedärvs. Från och med 1933 benämns sjukdomen inte längre hereditär pseudohemofili. Dess nya namn

konstitutionell trombopati saknar referens till andra sjukdomar och implicerar att det faktiskt är frågan om en helt ny sjukdomstyp.

Tillgången till ny metodik var ett absolut villkor för att komma närmare den underliggande störningen. Samarbete etablerades med klinikchefen i Leipzig, Paul Morawitz, och dennes assistent Rudolf Jürgens. De hade för att i koagulationsdiagnostiken bättre efterlikna situationen in vivo utvecklat en apparat för bestämning av koagulation i flytande blod, nämligen kapillärtrombometern. Eftersom varken transport av patientmaterial eller färskblod från Åland till Leipzig var realistiskt beslutade man att Jürgens sommaren 1932 skulle göra fältstudier på Åland för att på ort och ställe kunna samla in ett material med större täckning än vad von Willebrand kunnat samla in av till Helsingfors inresta medlemmar i blödarfamiljen. I samband med fältstudierna på Åland identifierades utöver familjen S. två andra familjegrupper med liknande blödningsmönster. Utöver blodbild, blödningsstid (Duke), koagulationstid, koagelretraktion och stasprov (Rumpel-Leede) bestämdes hos blödarna i de olika familjerna nu också trombocyttagglutination (Jürgens, Naumann) tromboseringstid i kapillärtrombometer och plasmaproteinfordelning.

Blodbilden var normal hos blödarna med undantag för posthemorragisk leukocytos och en för blödningsanemi typisk polykromasi. Franck i Breslau hade konsulterats angående trombocytblodbilden och den kännetecknades av att inga trombocyter fria från azurgranula kunde upptäckas. Denna omständighet konstaterades vara användbar för att differentiera den aktuella störningen från den av Glanzmann beskrivna hereditära hemorragiska trombasteninen. Blödningsstiden befanns som tidigare vara förlängd men starkt varierande hos blödarna. Några skillnader i blödningsstid på olika ställen i kroppen kunde inte påvisas. Koagelretraktionen konstaterades precis som i ursprungsarbetet vara normal till skillnad från situationen vid Glanzmanns hereditära hemorragiska trombasteni. Trombocyttagglutinationen in vitro var fördröjd hos de svåraste fallen och med kapillärtrombocytometern kunde en förlängning av trombostiden påvisas, men den stod ändå inte alltid i relation till blödningsbenägenhetens svårighetsgrad. Till skillnad från patienter med trombocytopeni kunde blödarna ha en normal fördelning av plasmaproteiner albumin, globulin och fibrinogen. Kapillärslingorna i nagelbädden hos patienterna konstaterades

vara starkt vindlande och av mer än vanligt varierande kaliber.

Tolkningen av den underliggande ärftligheten blir mindre säker och von Willebrand konstaterar nu att det rör sig om ett dominant anlag, men att det är omöjligt att avgöra huruvida det är bundet till X-kromosomen eller till en autosom.

Vad gäller behandling av den konstitutionella trombopatin förbyts von Willebrands optimism i allt större återhållsamhet, och i artikeln 1934 nämner han inte längre de vitaminkurer som både i litteraturen och i hans egna tidigare referat tillskrivits gynnsam effekt. Inte heller nämns de arsenikkurer som Glanzman föreslagit och som von Willebrand i tidigare rapporter tillskrivit en tillsynes god effekt. Han framhåller nu att behandlingen är rent symtomatisk. I svåra fall kan blödnungen bekämpas genom blodtransfusion, i lättare fall genom egenblodsinjektion, hästserum och röntgenbestrålning av mjälten. Han framhåller också att den viktigaste förutsättningen för framgångsrik behandling är möjligheten till snabbt ingripande av läkare vid hotande blödnings. Sammanfattningsvis konstaterar han efter inemot tio års studier, liksom han gjorde i ursprungsarbetet, att det rör sig om en funktionsstörning i trombocytapparaten i kombination med en kärilkomponent.

Genetik och rasbiologi

Efter pensioneringen publicerade von Willebrand tre hematologiska artiklar till: dels en allmän översikt om hemorragiska diateser (32), dels ett sammandrag om hereditär trombopati (33) samt en allmänt hållen översiktsartikel om konstitutionell trombopati (34). Helt uppenbart bevakade von Willebrand litteraturen och i analysen i den sistnämnda artikeln arbetar han med nya begrepp från genetikens område. Under sent trettiotal publicerar von Willebrand två artiklar om "rasfrågor i modern belysning" (35, 36). Han konstaterar inledningsvis att det av läkare och sociologer stiftade Samfundet Folkhälsan har öppen blick för ärftlighetens och rashygienens betydelse i Svenskfinland. I artiklarna citerar han auktoriteter som Burgdörfer och Lundborg och presenterar rasbiologiska begrepp och centrala teser inom rashygien. Folkets hälsotillstånd, livsduglighet och kulturella prestationsförmåga konstateras bero inte endast på miljöns utan också på ärftlighetens inflytande. Den nordiska rasens kännetecken och företräden belyses. Stor rasbiologisk betydelse tillmäts

en sund och kraftig medelklass bestående av bönder och borgare i mindre städer samt bättre kvalificerade arbetare. Urbaniseringen däremot ses medföra en allvarlig risk för de-generation. Som hotbilder uppmålas dels det ogynnsamma urvalet där de högre kvalificerade inte förökar sig i samma utsträckning som sämre kvalificerade, dels direkta skador av mutagener på arvsmassan. Möjligheterna att genom lagstiftning och beskattning värna om folkets väl belyses och bland exemplen anföras begränsning av rusmedels tillgänglighet, beskattning som gynnar barnfamiljer och effektiv bekämpning av könssjukdomar. von Willebrand konstaterar hur tyngdpunkten inom medicinen bör förflyttas från sjukdomars botande till förebyggandet av desamma. Temat liksom flera av de föreslagna åtgärderna är välbekanta och gångbara än idag men basen i dagens förebyggande arbete är lyckligtvis en annan. von Willebrands uppfattning att tyskarna hemfallit åt överdriven rasfanatism förblir en betydelselös detalj i den för dagens läsare beklämmande texten om hur det finns raser av högre och lägre värde och om hur rasblandningar sänker folkets kvalitet. Tyvärr speglar texten den, också bland högt utbildade, allmänna inställningen i vårt land vid denna tid. När vi i dag ställer oss till doms över kolleger i en gångens tid, kan det vara värt att påminna sig om att den i Finland 1935 stiftade lagen om tvångssterilisering inte saknar motsvarighet i Norden eller den anglosaxiska världen. Det faktum att man i vårt land frångick tvångssteriliseringar först på 1970-talet ger ett svindlande perspektiv på hur djupt rotat det rasbiologiska tänkandet varit i vårt samhälle.

Försynt naturalist

Ungdomsårens strövtåg i den österbottniska naturen på spaning efter rara växter och fåglar, vinteräventyr på Kvarkens isar och uppväxten i ett provinsiellt högreståndshem kom att i hög grad prägla von Willebrand. Ett varmt naturintresse förblev kännetecknande för honom livet ut. Genom engagemanget i skötseln av hustruns familjegård Tjusterby i Pernå, och det därmed förknippade sommarnöjet, kom österbottningens entusiasm för flora, fauna och i all synnerhet för ornitologi att få sitt utlopp i östra Nyland. Läkarkallet lämnade von Willebrand inte under ferierna. Ortsborna uppskattade möjligheten att sommartid ha tillgång till den medicinska hjälp som gavs i den Willebrandska villans simhus, där bänkarna

inför mottagningarna täckts med manglat linne. Som ett tecken på sin tacksamhet lät ordsborna till doktors femtioårsdag tillverka en skrivbordsstol, en kär gåva som kom att tjäna von Willebrand livet ut.

von Willebrands särintresse för skärgårdens natur hade också en vetenskaplig dimension och det spirande naturskyddet var föremål för hans intresse (37). Med stöd av en artikel (38), där von Willebrand som delskribent beskriver den östnyländska skärgårdens särdrag lyckades författarna på ett avgörande sätt bidra till att naturskyddsområden inrättades i Storpernåviken, med sitt rika fågelliv och unika biotoper. I dag ingår samma områden i Natura 2000 och omfattas av den internationella Ramsarkonventionen om våtmarker av internationell betydelse.

I den dödsruna (39) som publicerades i Handlingar beskrivs von Willebrand som en anspråkslös men hängiven och självuppo-offrande forskarnatur. Ur nekrologen kan det utläsas att värven som lärare och chef inte underlättades av hans stillsamma och känsliga personlighet. von Willebrand var obekväm med att den av honom beskrivna sjukdomen gradvis fick hans eponym, och en viss mindervärdeskänsla kan utläsas i att han när eponym var oundvikligt föredrog von Willebrand-Jürgens sjukdom. Fast von Willbrands opuscula enligt nutida mått inte är särskilt diger, var han för sin tid mycket produktiv och hans forskarnit beskrivs i dödsrunan som outtröttligt. Som erkänsla för sin vetenskapliga forskning fick von Willebrand J.W. Runebergs pris.

Otto Lindberg

otto.lindberg@eirasjukhus.fi

Referenser

1. EavW. Hereditär pseudohemofili. Fin Läkaresällsk Handl 1926, Vol LXVIII; 87–112.
2. Ossian Schauman and EAvW. Einige bemerkungen über die blutregeneration bei der Chlorose. Ber. Klin. Wschr 1899, No 1.
3. EAvW. Zur Kenntniss der Blutveränderungen nach Aderlassen. Dissertation 1899.
4. EavW. Eine Methode für gleichzeitige Combinationsfärbung von Blutrockenpreparaten mit Eosin und Methylenblau. Dtsch. Med. Wschr 1901; No 4.
5. EavW. En universal färgningsmetod med eosin och metylenblått. Fin Läkaresällsk Handl 1902; 543–552.
6. EAvW. Om hetluftbehandlingens fysiologi. Fdin Läkaresällsk Handl 1902; 435–456.

-
7. EAvW. Über die Kohlensäuren- und Wasserascheidung durch die haut des Mänchens. Scand Arch.Physiol 1902:Vol XIII:337–358.
 8. EAvW. Ueber blutveränderungen durch Muskellarbeit. Scand Arch.Physiol 1903:VolXIV :176–187.
 9. EAvW. Zur Physiologie und Klinik der Heissluftbehandlung. Scand Arch Physiol 1906, Vol 19:123–161.
 10. EavW.Om den lokala hetluftsbehandling enlgt Biers metod. Fin Läkaresällsk Handl 1903;197–218.
 11. EavW. Morbus Addison med atrofi av binjurarna. Fin Läkaresällsk Handl 1905;536–592.
 12. EavW.Om fettsotens orsaker och dess behandling. Kliniska föredrag Nord Tidsk Ther 1906/07,Vol 5; 129–137, 161–170, 199–212.
 13. EAvW. Über den Stoffwechsel fettsüchtiger. Menchen. Scand Arch Physiol 1907: Vol XX: 154–161.
 14. EavW. Om giktens behandling. Kliniska föredrag Nord Tidsk Ther 1907/08,Vol 6;353–358.
 15. EavW. Ett fall av cerebral hemianopsi. Fin Läkaresällsk Handl 1907:791–797.
 16. Årsberättelse för Humlebergs sjukhus. Särtryck ur Hälsovårdsnämndens i Helsingfors Årsberättelse för år 1907.
 17. EavW. Om sockersjukans patogena enligt nyare teorier. Fin Läkaresällsk Handl 1911,Vol LIII;363–370.
 18. EavW. En metod för approximativ uppskattning af acetonkroppsmängden i urinen. Fin Läkaresällsk Handl 1912,Vol LIV;515–524.
 19. EavW. Om behandlingen av diabetes med sockerlavemang. Fin Läkaresällsk Handl 1913,Vol LV;412–423.
 20. EavW. Kolhydratkurer och alkalibehandling vid diabetes mellitus. Fin Läkaresällsk Handl 1914,Vol LVI;1277–34.
 21. EavW. Till kännedom om den aplastiska anemien. Fin Läkaresällsk Handl 1918,Vol LX;859–922.
 22. EavW. Klinisk-statistiska studier öfver hjärtvalvelfelen. Fin Läkaresällsk Handl 1918,Vol LX;1107–43.
 23. EAvW. Perniziöse Anemie mit ungewöhnlichem Remissionsstadium.Acta Med Scand 1922,Vol LVI;419–431.
 24. EAvW. Die gesundheitszustand bei Personen, die früher an Chlorose gelitten haben. Acta Med Scand 1923,Suppl III.
 25. EAvW. Coma diabeticum- Insulinbehandling. Fin Läkaresällsk Handl 1924,Vol LXVI;266–273.
 26. Viljo Weijo. Hiukan insulinista .Duodecim 1924;40:8–17.
 27. EAvW. Hepatogen hemorragisk diates. Fin Läkaresällsk Handl 1933,Vol LXXV;829–846.
 28. EAvW. Über hereditäre psedohaemphile. Acta Med Scand 1931:Vol 76;521.
 29. EAvW, R.Jürgens. Über eine neue Bluterkrankheit, die konstitutionelle thrombopathie: Kl.Wo.Schr.1933;12:11:414.
 30. EAvW, R.Jürgens. Über ein neues vererbbares Blutungsübel: Die konstitutionelle Thrombopathie DtschArch.klin.Med 1933:175:453.
 31. EavW, R.Jürgens, U Dahlberg. Konstitutionell thrombopati, en ny ärftlig blödarsjukdom. Fin Läkaresällsk Handl 1934,Vol LXXVI;194–232.
 32. EavW, J Olin. Nyare erfarenheter om de hemorragiska diateserna. Nord Med 1939:Vol 2:1743.
 33. EavW. De hereditära trombopatierna. Nord Med 1941:Vol 12:3317.
 34. EavW. En ärftlig blodsjukdom bland skärgårdsbefolkningen på Åland. Nordensköldsamfundets tidskr 1945:5;44–55.
 35. EavW. Rasfågor i modern belysning. Östnyländsk ungdom 1938:5.
 36. EavW. Rasfågor i modern belysning II. Östnyländsk ungdom 1939:5.
 37. EavW. Om naturskyddet i Finland. Östnyländsk ungdom 1942.
 38. Bertel Lemberg, EavW. Naturstudier och naturskydd i Pernå skärgård. Finlands natur, 1943;1:9.
 39. Sven Donner. Fin Läkaresällsk Handl 1950, Vol 93:74–75.



Min forskning: Traumatisk hjärnskada – en livslång sjukdom?

RAHUL RAJ

Som ung medicine kandidat i tredje årskursen fick jag för mig att jag ska bli neurokirurg när jag blir stor. Ivrigt berättade jag om mina planer för kompisarna under en lunch då en god vän slängde ur sig: "Det är ganska svårt att komma in på neurokirurgen. Hur tänkte du göra? Du borde säkert vara klar med doktorsavhandlingen för att komma in". Sagt och gjort. Efter en kort e-postkorrespondens, några möten och lite planerande började jag samla in material för min första studie. Det var våren 2012. Våren 2013 blev min första artikel (om störningar i koagulationen och prognosen efter traumatisk hjärnskada (1)) publicerad i den nordamerikanska tidskriften *Neurosurgery*. Efter det har det mer eller mindre rullat på och i skrivande stund (hösten 2016) har vår forskningsgrupp publicerat cirka 25 artiklar inom flera områden. Svåra traumatiska hjärnskador har hittills varit mitt huvudsakliga forskningsområde (doktorsavhandling: "Prognostic Models in Traumatic Brain Injury", <http://urn.fi/URN:ISBN:978-951-51-0130-3>) fastän jag nu mer och mer börjat gå in på diverse sidospår.

SKRIBENTEN

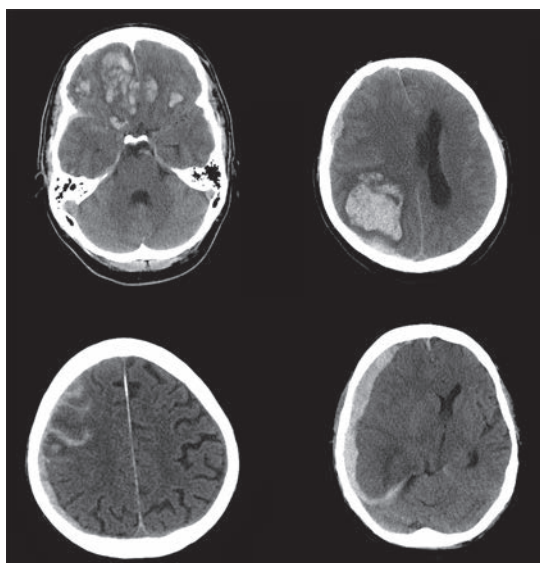
Rahul Raj är född i Jakobstad 1990. Han flyttade till Helsingfors för att studera medicin vid Helsingfors universitet 2009 och blev färdig med grundstudierna 2015. Vid sidan av studierna skrev han sin doktorsavhandling 2012–2015 (disputerade 2014). Rahul Raj påbörjade sin specialisering inom neurokirurgi vid neurokirurgiska kliniken i Helsingfors direkt efter grundstudierna. Under drygt fyra år inom klinisk forskning har han publicerat omkring 25 artiklar och blev docent inom experimentell neurokirurgi vid Helsingfors universitet i september 2016.

De flesta forskare kan säkert skriva under att "mitt område är mycket komplicerat och man vet ytterst lite om det". Vad beträffar hjärnskadeforskning vågar jag nästan påstå att det till en stor del stämmer. De flesta läkare som jobbar kliniskt har stött på patienter med hjärnskada. Den stora utmaningen med hjärnskador är att spektrumet av svårighetsgrader är extremt brett (Figur 1). Från en

mild hjärnskakning utan följder (tveksamt om det ska kallas för hjärnskada eller inte, enligt mig ska det inte) till svår hjärnskada och omedelbar död.

Ännu för 25 år sedan var det unga personer i trafikolyckor som var det typiska offret för en traumatisk hjärnskada (2). I dag är det typiska hjärnskadeoffret ramlande medelålders män, som ofta är alkoholphäverade (Figur 2). En stor del av alla patienter som behandlas på intensivvårdsavdelning för svår hjärnskada i Finland är alkoholphäverade. På neurokirurgiska intensivvårdsavdelningen vid Tölö sjukhus har ungefär hälften av alla hjärnskadepatienter varit alkoholphäverade vid skadeögonblicket (3). Att risken för hjärnskada ökar av alkoholkonsumtion är ett obestridligt faktum, och en stor del av hjärnskadorna kunde undvikas om befolkningens alkoholanvändning minskade (4, 5).

Den åldrande befolkningen och den ökade användningen av antitrombotisk medicinering avspeglas bland hjärnskadade patienter. Andelen patienter som är äldre än 75 år och som vårdats på intensivvårdsavdelning för svår hjärnskada har de tio senaste åren stigit



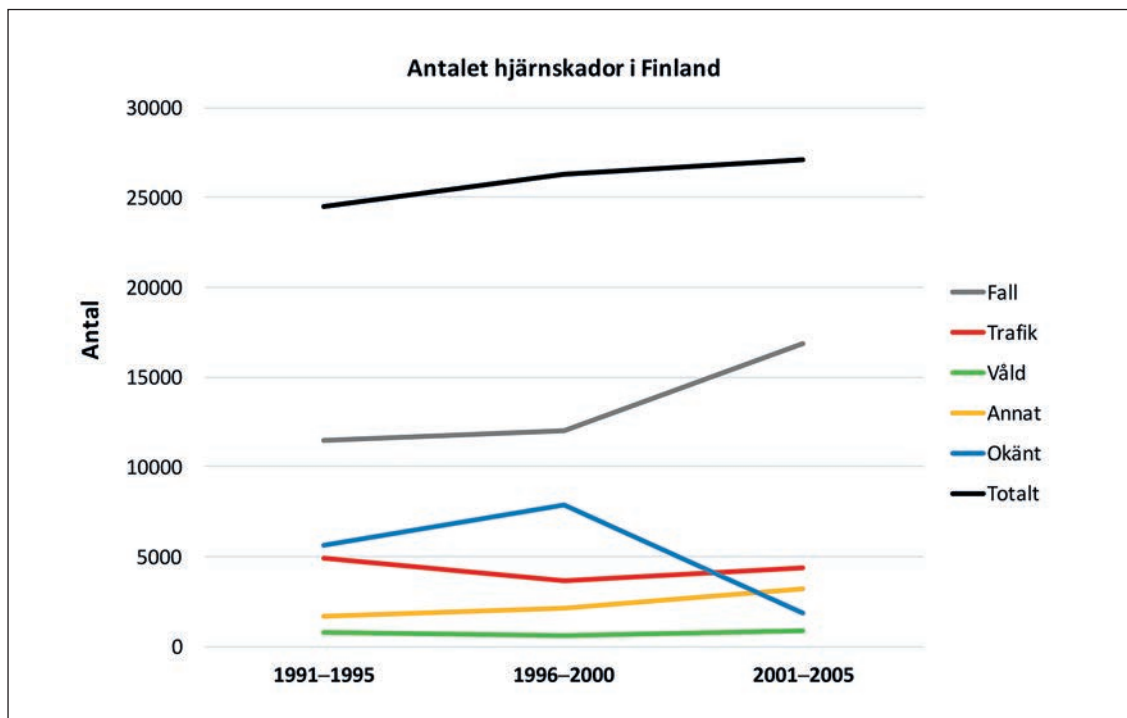
Figur 1. Fyra olika exempel som visar vilken heterogen grupp hjärnskador är. Alla bilder visar patienter med "svår hjärnskada", som vårdats på intensivvårdsavdelning. Uppe till vänster bifrontala kontusioner; uppe till höger en traumatiskt intraparenkymal blödning samt en liten akut subduralblödning; nere till vänster traumatiskt subaraknoidalblödning samt liten akut subduralblödning; nere till höger en stor akut subduralblödning. Trots att hjärnskadorna är väldigt olika behandlas de idag i stort sett enligt samma mönster, vilket troligtvis kommer att förändras i framtiden.

från 10 till 15 procent (data från databasen Finlands intensivvårdskonsortium). Hög ålder och störningar i koagulationssystemet hör till de starkaste riskfaktorerna för dåligt utfall efter traumatisk hjärnskada (1, 6). På många ställen i världen är man försiktig med att operera äldre personer för svåra hjärnskador på grund av deras dåliga prognos. På Tölö sjukhus har man varit mer liberal än på många andra ställen (vårdbesluten fattas självfallet individuellt) och opererat äldre personer med traumatiska hjärnblödningar. Vår grupp var den första att undersöka utfallet hos patienter äldre än 75 år, som opererats för akut subduralblödning. Trots att patienterna var noggrant utvalda dog hälften inom ett år efter operationen. Det bör noteras att alla av de patienter som var medvetlösa vid ankomst, som fick fortlöpande antitrombotisk mediciner eller som levde ett osjälvständigt liv före skadan dog inom ett år efter operationen (7). Detta visar vikten av att i ett tidigt stadium kunna förutspå vilka patienter som mest sannolikt har nytta av tung neurokirurgisk behandling och neurointensivvård för att kunna maximera resursanvändningen inom hälso- och sjukvårdssystemet. Resursanvändning

inom vården och kostnadseffektivitet inom neurokirurgi är teman som inte tidigare har diskuterats. Detta är ett av de centrala temana för vår grups kommande forskning (projektet BRINJURY-FINICU). Vårt mål är att undersöka kostnadseffektiviteten för patienter som vårdats på intensivvårdsavdelning för akut hjärnskada (inkluderar traumatisk hjärnskada för barn och vuxna, spontan hjärnblödning, aneurysmatisk subaraknoidalblödning och anoxisk hjärnskada efter hjärtstillestånd).

Patofysiologin vid hjärnskador delas grovt in i två grupper: primär skada och sekundär skada. Den primära skadan sker vid själva skadeögonblicket och kan inte påverkas. Den sekundära skadan börjar utvecklas kort efter den primära skadan och håller på i flera dagar eller veckor. Patienter med svår hjärnskada vårdas på intensivvårdsavdelningar (IVA) med neurointensiv och neurokirurgisk kompetens. Målet med behandlingen är att förhindra att den sekundära hjärnskadan progredierar, vilket förenklat sagt betyder att förhindra uppkomsten av hjärnischemi genom att behandla förhöjt intrakraniellt tryck och säkerställa hjärnans blodperfusion och syresättning. Ett kontroversiellt sätt att åstadkomma detta på är att ge patienten en väldigt hög syrefraktion (genom ventilatorbehandling) för att uppnå väldigt höga nivåer av upplöst syre i blodet. Vår grupp har visat att det är säkert och rentav kan förbättra patientutfallet, om höga fraktioner av syre ges patienter med traumatisk hjärnskada (8), spontan hjärnblödning (9) eller subaraknoidalblödning (10).

Nyare rön påvisar även en typ av tertiär inflammatorisk skada som kan hålla i sig i årtal efter den primära skadan (11). Betydelsen av detta är dock okänd. Långtidseffekterna av hjärnskador är okända vatten. Trots att tidningarna på sina löpsedlar skriver om "kronisk traumatisk hjärnskada" (eng. "chronic traumatic encephalopathy" [CTE], "punch-drunk syndrome" eller "dementia pugilistica") som en ny, tidigare okänd sjukdom, har sjukdomen varit känd ända sedan 1928 (12). Det "revolutionerade" som skett på 2000-talet är att man funnit CTE hos amerikanska fotbollsspelare, vilket förstas fick medierna (och den amerikanska befolkningen) att reagera (13, 14). Karakteristiskt för CTE är onormal perivaskulär ansamling av hyperfosforylerade tau-proteiner. Det är mycket liknande patofysiologi som den man ser hos patienter med Alzheimers sjukdom, men vid CTE sker proteinansamlingen i en yttligare än vid Alz-



Figur 2. Förändringar i epidemiologin för hjärnskadors skademekanism i Finland de senaste tre decennierna. Antalet fallolyckor har ökat dramatiskt och detta främst som en följd av den åldrande befolkningen. Informationen härstammar från Koskinen et al. Brain Injury 2008;22:205-2014, tabell 3.

heimers sjukdom (15). Kliniska kännetecken för CTE är neuropsykologiska störningar, motoriska störningar, beteendestörningar och demens, det vill säga mycket liknande symtom som vid andra neurodegenerativa sjukdomar som t.ex. Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom (16). Det är än så länge oklart om en enda hjärnskada kan aktivera patofysiologin för CTE eller om det krävs upprepade slag mot huvudet. Utmaningen med CTE är att diagnosen grundar sig på post mortem cortexbiopsi. Man vet att hjärnskador triggar mikrogliaceller i hjärnan, som till en början har proinflammatoriska egenskaper men som efter en tid börjar uppvisa reparativa egenskaper. Det är just vid reparation av skadad vävnad som tau-proteinerna ansamlas, och en kausalitet mellan tau-proteinansamlingen och den kliniska diagnosen av CTE har inte konstaterats, eftersom tau-proteiner även konstaterats hos asymtomatiska patienter med typiska CTE-biopsiförändringar (17). Dessutom har det i dagens läge endast konstaterats 153 fall av CTE (18) trots att det finns ungefär 18 000 före detta professionella amerikanska fotbollsspelare och 3-4 miljoner spelare på olika nivåer i Nordamerika. För att inte nämna deltagare i

övriga kontaktsporter som ishockey, brottning med flera. Det hela ifrågasätter relevansen och existensen av CTE. Framför allt relevansen av CTE och neurodegenerativa sjukdomar efter hjärnskada kan också ifrågasättas av det faktum att pensionerade NFL-spelare har en 0,5 gånger lägre dödlighet i cancersjukdomar och kardiovaskulära sjukdomar än den normala befolkningen, trots att risken för att få en neurodegenerativ sjukdom är en aning högre. För att göra det hela mer komplicerat kan en onormal tau-ansamling även ses hos patienter med Alzheimers sjukdom, Parkinsons sjukdom eller frontotemporal demens och efter opiatmissbruk (19). Detta har lett till att ingen egentligen kan se skillnad mellan CTE och övriga neurodegenerativa sjukdomar.

Ett av vår grups viktigaste kommande projekt är att definiera riskfaktorer för neurodegenerativa sjukdomar hos patienter som fått hjärnskada. Detta görs genom att först undersöka sambandet mellan hjärnskada och uppkomsten av neurodegenerativ sjukdom på populationsnivå. Sedan ska vi undersöka miljöfaktorernas roll och genetikens roll genom att analysera tvillingmaterial. Vi hoppas således kunna få större klarhet i det komplexa

sambandet mellan hjärnskada, miljöfaktorer och genetiska faktorer vid uppkomsten av neurodegenerativa sjukdomar.

Ung forskare i klinisk miljö

Det blir allt viktigare att kombinera akademiskt och kliniskt arbete. Konkurrensen om specialiseringsplatser ökar hela tiden och speciellt inom neurokirurgi är en doktorsavhandling så gott som ett måste (senast under specialiseringstiden). Att kombinera forskning med kliniskt arbete är en utmaning, och den största utmaningen är utan tvekan tidsbristen. Jag började med min doktorsavhandling redan det tredje läsåret (2012) under grundstudierna och blev färdig med den det sista studieåret (2014). Det här möjliggjorde att jag för det första som färsk licentiat fick påbörja min specialisering och att jag för det andra i högre grad kunde koncentrera mig på det kliniska arbetet under specialiseringen utan att i bakhuvudet stressa över allt ogjort forskningsarbete. Nyttan av det senare påståendet är kanske inte så påtagligt i mitt fall, eftersom mängden forskningsarbete tycks öka exponentiellt med åren.

Vad krävs för att kunna ägna sig åt forskning under studietiden? Den första frågan man borde ställa sig själv är: klinisk forskning eller grundforskning? Mitt personliga resonemang var att grundforskning är mer tidskrävande men har potentialen att ge mer banbrytande resultat. Genom klinisk forskning å andra sidan lär man sig (speciellt i början) massor om det riktiga kliniska arbetet som diagnostisering,

behandling och prognostisering. Klinisk forskning genererar i allmänhet också snabbare resultat är grundforskning, vilket troligtvis är min generations stora förbannelse (mycket och snabbt). Jag valde som sagt den kliniska vägen och har inte ångrat mig (fastän jag är en stor beundrare av grundforskare och anser dem vara de riktiga vetenskapsmännen). Sedan måste man förstås välja forskningsområde. Att börja forska inom någonting som senare inte kommer att bli ens egen specialitet är suboptimalt. Om man ger sig in på forskningsbanan under studietiden ska man vara ganska säker på vad man vill göra när man "blir stor". Vet man det är det inte så stor skillnad vad det exakta området blir.

En bra handledare är den absolut viktigaste faktorn när man som ung forskare börjar med sitt projekt! Det är svårt att definiera en bra handledare och definitionen varierar säkert från individ till individ och från projekt till projekt. Jag hade turen att bli handledd av docent Markus Skrifvars (anestesiolog) och docent Jari Siironen (neurokirurg). Vårt samarbete flöt på från början och fortsätter aktivt även efter att avhandlingen blivit färdig. Att vara noga med valet av handledare och att byta handledare om det inte känns rätt är säkert det bästa tipset jag kan ge unga kolleger som funderar på forskningsarbete. Med bra handledare har du allt att vinna, men med dåliga handledare har du ännu mera att förlora.

Rahul Raj
rahul.raj@helsinki.fi

Referenser

1. Raj R, Siironen J, Kivisaari R, Hernesniemi J, Tanskanen P, Handolin L, et al. External Validation of the IMPACT Model and the Role of Markers of Coagulation. *Neurosurgery*. 2013;73:305–311.
2. Koskinen S, Alaranta H. Traumatic brain injury in Finland 1991-2005: a nationwide register study of hospitalized and fatal TBI. *Brain Inj*. 2008;22:205–214.
3. Raj R, Skrifvars MB, Kivisaari R, Hernesniemi J, Lappalainen J, Siironen J. Acute alcohol intoxication and long-term outcome in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2015;32:95–100.
4. Puljula J, Lesonen S, Kortelainen M-L, Juvela S, Hillbom M. Mortality from traumatic brain injury after reduction of alcohol prices: a population-based study from northern Finland. *Scand J Public Health*. 2013;41:524–530.
5. Skog OJ. Alcohol consumption and mortality rates from traffic accidents, accidental falls, and other accidents in 14 European countries. *Addiction*. 2001;96 Suppl 1:S49–58.
6. Raj R, Skrifvars MB, Bendel S, Selander T, Kivisaari R, Siironen J, et al. Predicting six-month mortality of patients with traumatic brain injury: usefulness of common intensive care severity scores. *Critical Care*. 2014;18(R60).
7. Raj R, Mikkonen ED, Kivisaari R, Skrifvars MB, Korja M, Siironen J. Mortality in Elderly Patients Operated for an Acute Subdural Hematoma: A Surgical Case Series. *World Neurosurg*. 2015 5;0(0).
8. Raj R, Bendel S, Reinikainen M, Kivisaari R, Siironen J, Lång M, et al. Hyperoxemia and long-term outcome after traumatic brain injury. *Crit Care*. 2013;17:R177.
9. Fallénius M, Raj R, Reinikainen M, Bendel S, Skrifvars MB. Association Between High Arterial Oxygen Tension and Long-Term Survival After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Crit Care Med*. 2016;44:180–187.
10. Lång M, Raj R, Skrifvars MB, Koivisto T, Lehto H, Kivisaari R, et al. Early Moderate Hyperoxemia Does Not Predict Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2016;78:540–545.
11. Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurol*. American Medical Association; 2015;72:355–362.
12. Martland HS. Punch Drunk. *JAMA*. 91:1103–7.
13. Omalu BI, DeKosky ST, Minster RL, Kamboh MI, Hamilton RL, Wecht CH. Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery*. 2005;57:128–34–discussion128–34.
14. Omalu BI, DeKosky ST, Hamilton RL, Minster RL, Kamboh MI, Shakir AM, et al. Chronic traumatic encephalopathy in a national football league player: part II. *Neurosurgery*. 2006;59:1086–93.
15. McKee AC, Cairns NJ, Dickson DW, Folkerth RD, Keene CD, Litvan I, et al. The first NINDS/NIBIB consensus meeting to define neuropathological criteria for the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathol*. 2016;131:75–86.
16. Lehman EJ, Hein MJ, Baron SL, Gersic CM. Neurodegenerative causes of death among retired National Football League players. *Neurology*. 2012;79:1970–4.
17. McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ, Stein TD, Alvarez VE, Daneshvar DH, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. 2013;136(Pt 1):43–64.
18. Maroon JC, Winkelman R, Bost J, Amos A, Mathyssek C, Miele V. Chronic traumatic encephalopathy in contact sports: a systematic review of all reported pathological cases. Lewis P, editor. *PLoS ONE*. 2015;10:e0117338.
19. Ramage SN, Anthony IC, Carnie FW, Busuttill A, Robertson R, Bell JE. Hyperphosphorylated tau and amyloid precursor protein deposition is increased in the brains of young drug abusers. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2005;31:439–448.

Summary

My research: traumatic brain injury – a life-long disease?

Traumatic brain injury (TBI) is a major healthcare and socio- economic problem. The complex pathophysiological pathways of TBI - if not treated properly - ultimately lead to brain ischemia. If adequately treated, brain ischemia can often, if not always, be prevented, and the patient survives, often at the cost of various neurological deficits. Furthermore, growing evidence suggests a tertiary form of brain injury, lasting years to decades after the injury itself. The emerging epidemic of TBI puts stress on healthcare systems throughout the world. Thus, to improve TBI care, proper prognostication, resource allocation, and knowledge regarding long-term consequences are imperative.



Min forskning: Vägen från det prenatala livet och symtom i barndomen till psykiatrisk vård – och från klassisk epidemiologi till datainlärning

DAVID GYLLENBERG

Många ungdomar och unga vuxna som lider av psykisk ohälsa har visat symtom tidigare under uppväxten eller har varit utsatta för riskfaktorer. Om vi med precision kan identifiera individer med högst risk för psykisk ohälsa, kan vi koncentrera de begränsade resurserna till dem för att förebygga psykiska problem. Med stora kohorter är det möjligt att kartlägga de symtom och riskfaktorer som förutspår psykisk ohälsa. Både symtom i tidig skolålder och prenatala riskfaktorer förutspår flera olika psykiatriska diagnoser under ungdomen och i ung vuxen ålder. Kombinationer av riskfaktorer eller symtom under uppväxten har i vissa studier visat de starkaste prediktiva värdena för psykisk ohälsa, men informationen är bristfällig. De möjliga kombinationerna är många, och en klar teoretisk bakgrund att välja de mest relevanta kombinationerna saknas ofta. Därför kan metoder inom datainlärning vara nyttiga för att identifiera riskfaktorkombinationer för psykisk ohälsa.

SKRIBENTEN

David Gyllenberg är född i Helsingfors 1981. Han är medicine doktor och disputerade 2012 med en avhandling om prediktiva faktorer i barndomen för psykiatrisk vård senare i livet. Åren 2013–2015 arbetade han som postdoktoral forskare vid Columbia-universitetet i New York med fokus på prenatala biologiska riskfaktorer för psykisk ohälsa samt funktionell dataanalys. Ett pågående projekt är att tillämpa datadrivna metoder för analys av prenatala faktorer och kognitiva avvikelser för att förutspå psykisk ohälsa. Han arbetar som klinisk forskare finansierad av Finlands Akademi vid Åbo universitet och som gästforskare vid Institutet för hälsa och välfärd. Dessutom specialiserar han sig i ungdomspsykiatri vid HUCS.

Psykisk ohälsa under ungdomen och i ung vuxen ålder är starkt kopplade till uteblivna arbetsår, förtidspensionering och mortalitet.

Trots det får majoriteten av barn och unga med psykisk ohälsa vård för sent eller så står de helt utanför hälso- och sjukvårdssystemet (1, 2) – också i Finland (3). De ungdomar och unga vuxna som får psykiatrisk vård har oftare uppvisat psykiska och beteenderelaterade problem redan vid åtta års ålder, jämfört med resten av befolkningen (4–6). Kunde tidiga interventioner riktade till familjerna förebygga psykiska problem i vuxen ålder? Familjebaserade interventioner minskar risken för fortsatta beteendeproblem (7), men bredden av den psykiatriska problematiken leder till att det inte räcker med en enda interventionsmodell: vi behöver olika interventioner för olika slags problem. Om vi kan identifiera riskgrupperna tillförlitligt, ger det oss möjligheten att koncentrera interventionerna till individer med de största behoven.

Med hjälp av stora prospektiva befolkningsbaserade studier får vi nyanserad och specifik kunskap om tidiga riskfaktorer och prediktiva faktorer, om sjukdomsförloppet

och om de grupper som bör ingå i interventionsstudierna. I denna artikel beskriver jag exempel från två viktiga kluster av predisponerande faktorer: symtom som infaller innan patienten är i vårdssystemet samt prenatala biologiska riskfaktorer. Därefter kommer jag att diskutera de mönster och utmaningar som förekommer inom den här forskningsgrenen. Slutligen vill jag diskutera vilka fördelar stora databaser – och de nya statistiska metoderna som förknippas med dem – har i arbetet med utmaningarna.

Faktorer som förutspår psykisk ohälsa i vuxen ålder

Symtom i barndomen

Den första kontakten med det psykiatriska vårdssystemet infaller oftast i ungdomen eller i ung vuxen ålder. De första symtomen kan däremot iakttas flera år innan patienten är i vårdssystemet – ibland redan i barndomen. Det här väcker frågan om vi kan identifiera dessa individer tidigare och därigenom möjligen förhindra eller lindra problemen. Jag är trots allt av den åsikten att vi inte i onödan ska medikalisera symtom, särskilt inte sådana som vi inte har en klar riskprofil för och behandling att erbjuda för. Vid Centret för barnpsykiatrisk forskning vid Åbo universitet har vi arbetat med att identifiera de riskprofiler som i tidig skolålder förutspår psykiska problem i ungdomen och i ung vuxen ålder. Tack vare den landsomfattande 1981-kohorten har vi haft möjlighet att analysera närmare 6 000 barns psykiska symtom vid åtta års ålder (8). Symtomen var rapporterade av föräldrar, lärare och barnet självt och vi har följt upp kohorten med vårdregister.

De psykiska symtomen vid åtta års ålder är en heterogen grupp och barnen uppvisar ofta många olika slags symtom samtidigt. Med tillräckligt stora material är det trots det möjligt att studera i vilka konstellationer symtombilderna förekommer bland barnen. Vi visade bland annat att kombinationen av beteende- och ångestproblem medför den största risken för psykiatrisk sjukhusvård (4). En annan fråga är om risken för olika symtom är annorlunda för pojkar än för flickor. Vissa resultat i min doktorsavhandling visade att åttaåringars depressiva symtom förutspår sjukhusvård för depression i samma utsträckning för både pojkar och flickor (4). Däremot finns det skillnader mellan pojkar och flickor i risken för att förskrivas antidepressiva och

antipsykotiska mediciner (5, 6). Bland pojkar var beteendeproblem den största riskfaktorn medan ångest- och depressionssymtom var den starkaste prediktiva faktorn bland flickor. Detta borde beaktas inom elevvården för att på bästa möjliga sätt kunna stödja riskindivider.

Andra studier som jag har deltagit i med samma kohort har även visat samband med andra symtom och beteendemönster och psykisk ohälsa. Psykiska symtom vid åtta års ålder förutspådde självmord och allvarliga självmordsförsök (9), och mobbingsmönster visade samband med psykiatriska problem som krävt vård (10, 11). Det här pekar på att preventiva interventioner i tidig skolålder potentiellt sett kan minska flera olika slags problem i det långa loppet.

Prenatala biologiska faktorer

Under fosterutvecklingen är fostret utsatt för en stor del av de miljöfaktorer som modern möter under graviditeten, och många vanligt förekommande sjukdomar och kliniska entiteter utgör en risk för fostrets hjärnutveckling. Vid Columbiauniversitet i New York har det utförts mycket forskning om utvecklingen av serotoninssystemet, bland annat genetisk forskning, utbildningsstudier och djurexperiment. I ett musexperiment utsattes möss för fluoxetin under tidig utveckling och jämfördes med möss som utsattes för fysiologisk saltlösning (12). De fluoxetinxponerade mössen utforskade sin omgivning mindre aktivt och de hade en fördröjd flyktreaktion jämfört med kontrollmössen (12).

Inom ramen för min postdoktorala träning fick jag möjligheten att delta i ett samarbetsprojekt mellan Columbiauniversitet och Åbo universitet. Forskningen fokuserade på om SSRI-exponering under graviditeten har samband med beteendeförändringar hos barnen. Frågan har stor betydelse för folkhälsan eftersom det är vanligt att gravida kvinnor använder SSRI-preparat – prevalensen 2010 var i Finland 3,8 % (13). I en tidigare studie hade SSRI-exponering under graviditeten visat samband med diagnoser från autismspektret (6), men studier upp i ungdomsåren hade inte gjorts. I och med att incidensen för flera psykiatriska diagnoser stiger under åren efter puberteten, gjorde vi en registerstudie för att undersöka om SSRI-exponering visar samband med psykiatriska diagnoser. Vi följde upp barn till mödrar som hade köpt SSRI-preparat under graviditeten, från födseln till

14 års ålder. Även psykisk ohälsa hos modern under graviditeten är en betydande risk för barnets psykiska välbefinnande. Vi beaktade moderns psykiska ohälsa genom att ha tre kontrollkohorter bestående av 1) barn vars mödrar hade blivit behandlade för psykiatriska störningar, men inte köpt antidepressiva eller antipsykotika under graviditeten, 2) barn vars mödrar hade avslutat SSRI-medicinering före graviditeten och 3) barn vars mödrar inte hade använt antidepressiva eller antipsykotika eller blivit behandlade för psykiatriska störningar. Huvudfyndet var en 1,8 gånger större risk för behandling av depression bland de SSRI-exponerade barnen jämfört med de barn vars mödrar hade blivit behandlade för psykiatriska störningar, men inte köpt preparat under graviditeten (14). Bland de barn som hade fyllt 12–14 år vid slutet av uppföljningen var incidensen för behandling av depression 181/10 000 i SSRI-gruppen jämfört med 35/10 000 i gruppen vars mödrar hade en psykiatrisk diagnos, men inte fick medicinering. Däremot sågs det inget samband beträffande diagnoser tillhörande autismspektret eller hyperaktivitetsstörning (adhd) bland barnen. Skillnaden i risk för flera av de psykiska störningarna var ändå mest markant i jämförelse med barn till friska mödrar (kohort 3). Detta gällde såväl de SSRI-exponerade barnen som barn till mödrar med psykiatrisk diagnos men utan antidepressiv eller antipsykotisk medicinering. För att bekräfta fynden behövs det vidare forskning i ämnet med längre uppföljningstid eftersom de äldsta barnen i kohorterna hade nyligen nått en ålder för depressionsrisk. (14).

Tack vare den etablerade finländska prenatala studien om schizofreni (FiPS-S), som också är ett samarbete mellan Columbiauniversitetet och Åbo universitet, kunde jag även delta i det projektet under min postdoktorala träning. Miljöfaktorer, i bemärkelsen icke-genetiska faktorer, påverkar fostrets utveckling genom modern och har samband med en ökad risk för flera olika psykiska problem. Exempel på sådana miljöfaktorer är stress, immunaktivering och rökning hos modern. Avvikelse i sköldkörtelhormonhalten hos modern har länge studerats som en riskfaktor för kognitiva problem hos barn, men sambandet med schizofreni har varit oklart. Vi visade att serologiskt definierad hypotyroxinemi i början av graviditeten ökar risken för schizofreni bland avkomman (15). Hypotyroxinemi definieras som låg nivå av sköldkörtelhormon (fri T4) och normal

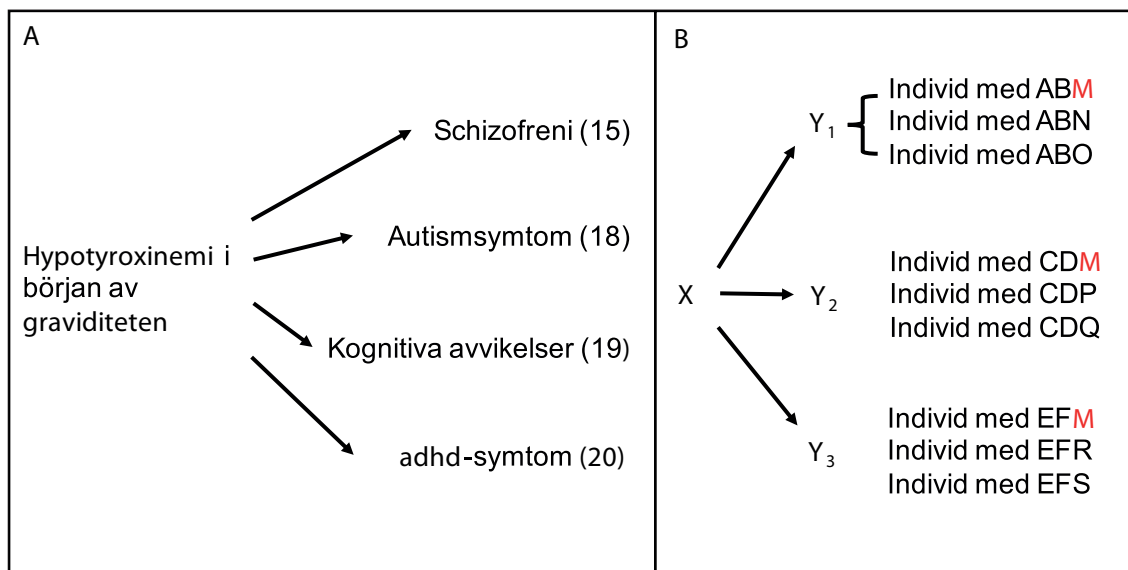
nivå av sköldkörtelstimulerande hormon (TSH). Hypotyroxinemi skiljer sig alltså i en laboratoriemässig definition från klinisk och subklinisk hypotyreoos, där TSH är förhöjt. Personer med hypotyroxinemi i regel är även symtomfria. Vi fokuserade på hypotyroxinemi, eftersom hypotyroxinemi under tidiga skeden av graviditet har förutspått liknande kognitiva problem bland barnen som också kan ses hos personer som utvecklar schizofreni. Dessutom har prekliniska studier visat att experimentellt inducerad hypotyroxinemi bland gnagare leder till neurohistologiska avvikelser, bland annat avvikande distributioner av neuroner i hippocampus. Det är relevant för schizofreni eftersom patienter med schizofreni ofta har morfologiska och funktionella avvikelser i hippocampus. Inga rekommendationer för klinisk praxis kan emellertid ges utgående från studien, men som det senare har sagts har vi förlängt listan över potentiellt modifierbara riskfaktorer för schizofreni (16).

Konklusion

Tre återkommande mönster kan ses i de ovannämnda studierna och i flera andra studier inom psykiatrisk epidemiologi. För det första spelar riskfaktorer i många faser av uppväxten en viktig roll. I exemplen ovan behandlade jag två perioder under uppväxten, men riskfaktorerna under övriga tidsperioder är också viktiga. Det genomgående mönstret är att riskfaktorer allt från fosterutveckling till sen ungdom förutspår psykisk ohälsa. Vilken är då den mest "kritiska perioden" som förutspår psykisk ohälsa? Det beror i hög grad på vilken riskfaktor som studeras. Det mest gynnsamma tillvägagångssättet är antagligen att ta i beaktande flera delar av uppväxten.

Vidare har kombinationer av riskfaktorer de största prediktiva värdena. Vi visade att kombinationen av beteende- och ångestproblem vid åtta års ålder var den största predisponerande faktorn för psykiatrisk sjukhusvård bland de faktorer vi undersökte (4). Andra studier har även visat att närvaron av riskfaktorer under flera utvecklingsperioder ökar risken synergistiskt för psykisk ohälsa senare i livet. Ett exempel är att låga Apgarpoäng vid födelsen och försenad utveckling under det första levnadsåret ökar risken för schizofreni synergistiskt (17).

Slutligen kan vi se att samma riskfaktor ofta förutspår flera olika störningar, det vill säga vi kan se pleiotropiska samband. En riskfaktor som sannolikt är pleiotropisk är



Figur 1. Hypothyroxinemi i början av graviditeten förutspår schizofreni men även flera andra diagnoser och karakteristika (A). Siffrorna inom parentes hänvisar till referenser. I del B visas en schematisk bild, där riskfaktor X förutspår flera av diagnoserna Y1–Y3. Diagnoserna är heterogena och består av individer med olika karakteristika som beskrivs av A–S. Gemensamt för Y1–Y3 är att alla innehåller individer med karakteristika M, vilket potentiellt kan förklara sambandet mellan X och samtliga diagnoser Y1–Y3.

hypothyroxinemi under graviditeten. Hypothyroxinemi i början av graviditeten förutspådde schizofreni i vår studie (15), medan samma riskfaktor har förutspått lindriga kognitiva problem, autismsmörning samt aktivitets- och uppmärksamhetsstörning i övriga studier (18–20) (Figur 1A). Det tyder på att hypothyroxinemi har samband med hjärnutvecklingen på ett bredare plan, vilket i sin tur potentiellt ökar risken för flera olika slags psykiska problem, inte endast för schizofreni. En möjlighet är att hypothyroxinemi hos modern är en riskfaktor för en undergrupp av schizofreni, exempelvis den del av patienterna som har premorbida kognitiva svårigheter. Genom att studera specifika undergrupper av heterogena diagnoser kan man potentiellt erhålla mer specifik information. Ett första steg är att studera om kombinationen av riskfaktor och karakteristika förutspår diagnosen. Om man hade information om undergrupper i flera diagnostiska grupper, kunde man identifiera de specifika karakteristika som sammanför en riskfaktor med flera diagnoser (Figur 1B).

Utmaningen

Är det möjligt att i kohortdata beakta flera tidsperioder, riskfaktorer och kombinationer av riskfaktorer samt att ta hänsyn till att riskfaktorerna spänner över flera diagnostiska ka-

tegorier? De potentiella sambanden blir i så fall massiva och svårtolkade. Ett traditionellt tillvägagångssätt vore att ställa en hypotes om att kombinationen av två riskfaktorer under två tidsperioder förutspår en diagnos. Om det finns en tydlig bakomliggande teori är det så klart en bra strategi. Tyvärr finns det mycket få tydliga teorier för att identifiera kombinationer av riskfaktorer som förutspår komplexa drag kopplade till psykisk ohälsa. Om man på subjektiv basis väljer ut några kombinationer av riskfaktorer och utelämnar andra, är risken stor att kliniskt och biologiskt relevanta samband förbises. Finns det något alternativt till det strikta hypotesdrivna tillvägagångssättet?

Vad data lär oss

Inom media läser man ofta om intåget av "Big Data". Samhället genererar konstant massiva mängder data och de utnyttjas på olika sätt. Inom företagsvärlden används informationen till exempel för att skräddarsy tjänster, få kunderna att tillbringa mera tid med tjänsterna och slutligen för att generera vinst. Facebook förutspår hurdana länkar du ofta klickar på, Netflix föreslår vilka filmer du kanske tycker om och diverse företag riktar sin reklam utgående från digitala fotavtryck kopplade till din IP-adress.

Definitionen på Big Data varierar – eventuellt på grund av att termen används brett i icke-akademiska branscher och inom flera olika vetenskapliga grenar. En användbar definition är att Big Data består av stora mängder data som samlats in på förhand utan att det exakta syftet för insamlingen är förutbestämt. Företagsvärlden är flera steg före hälsovårdssektorn i att effektivt utnyttja Big Data, och speciellt i USA är frånan av information på individnivå en av orsakerna till den snäva användningen inom hälso- och sjukvård (21). I Finland har man i årtal samlat in stora mängder hälsorelaterad information i register, elektroniska sjukjournaler och biobanker, och all information är sammankopplad till personbeteckningen. Tack vare registren har vi en stark tradition av registerforskning i Finland. I finländsk registerforskning har det alltså i årtionden funnits inslag av det som idag kallas Big Data. Det nya som Big Data-tankesättet har fört med sig är de datadrivna metoder som möjliggör att registerinformationen kan användas i ett bredare perspektiv. Dessutom introducerar metoderna ett nytt tillvägagångssätt att förutspå sjukdomar i stället för hypotesdrivna tillvägagångssätt.

Det finns en samling termer som är kopplade till datadrivna metoder. Ofta varierar terminologin beroende på vem man talar med: en akademisk statistiker, en forskare i artificiell intelligens och en programmerare på ett företag använder olika termer för att beskriva inläring av data. Maskininläring (eng. machine learning) härstammar från datavetenskapen medan statistisk inläring (eng. statistical learning) är en gren inom statistiken; kunskapsområdena har ändå väldigt mycket gemensamt (22). Maskininläring är en datadriven metod. Med hjälp av en del av data programmerar man algoritmen att ”lära sig” utföra en uppgift, exempelvis att kategorisera personer som är sannolikt sjuka eller sannolikt friska. I inläringsskedet kan man programmera algoritmen att ta i beaktande drag som är typiska för komplexa prediktiva mönster, till exempel högdimensionell information, icke-linjära samband och interaktio-

ner. Algoritmen tillämpas sedan på resten av data för att validera modellen. Med noggrant planerade replikeringsförfaranden kan ett datadrivet tillvägagångssätt vara nyttigt för att identifiera kliniskt och biologiskt relevanta samband, som annars kunde förbises i ett strikt hypotesdrivet tillvägagångssätt.

Slutord

Datadrivna metoder förutsätter stora mängder känslig hälsorelaterad information, som i sin tur kräver strikta datasäkerhetsprotokoll. Det behövs alltså en tillräcklig omfattande forskningsinfrastruktur med statistiker och annan personal som kan handskas med sådana data. Vidare krävs det betydande resurser att rensa registerbaserade och biomedicinska data innan den kan analyseras. Det handlar alltså om ett teamarbete. Jag har haft möjlighet att arbeta i grupper med lång erfarenhet av registerforskning och stora material: André Souranders grupp vid Åbo universitet och Mika Gisslers grupp vid Institutet för hälsa och välfärd. Det gör det möjligt att tillämpa datadrivna metoder i existerande kohorter med stora mängder insamlade data. I ett pågående projekt tillämpas maskininlärningsmetoder för att studera vilka kombinationer av prenatala och kognitiva avvikelser som förutspår schizofreni.

Forskning med datadrivna metoder i min bransch kräver dels fackkunskap inom psykiatri, epidemiologi och statistik, dels färdighet att koda. Precis som en grundforskare lär sig att arbeta i ett laboratorium bör en forskare som tillämpar datadrivna metoder kunna koda och ha kunskaper i statistik. Jag har haft lycka att ha utomordentliga mentorer både under doktorandstudierna och i min postdoktorala träning. De har väglett mig genom inlärningsprocessen och de har uppmuntrat mig att skaffa den palett av kunskaper och färdigheter som behövs för den forskning jag nu bedriver.

David Gyllenberg
david.gyllenberg@helsinki.fi

Referenser

1. Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swendsen J, Avenevoli S, Case B, et al. Service utilization for lifetime mental disorders in U.S. adolescents: results of the National Comorbidity Survey-Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50:32–45.
2. Ford T. Practitioner review: How can epidemiology help us plan and deliver effective child and adolescent mental health services? *J Child Psychol Psychiatry*. 2008;49:900–914.
3. Gyllenberg D, Gissler M, Malm H, Artama M, Hinkka-Yli-Salomäki S, Brown AS, et al. Specialized service use for psychiatric and neurodevelopmental disorders by age 14 in Finland. *Psychiatr Serv*. 2014;65:367–373.
4. Gyllenberg D, Sourander A, Niemelä S, Helenius H, Sillanmäki L, Piha J, et al. Childhood predictors of later psychiatric hospital treatment: findings from the Finnish 1981 birth cohort study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19:823–833.
5. Gyllenberg D, Sourander A, Niemelä S, Helenius H, Sillanmäki L, Ristkari T, et al. Childhood predictors of use and costs of antidepressant medication by age 24 years: findings from the Finnish nationwide 1981 birth cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50:406–415.e1.
6. Gyllenberg D, Sourander A, Helenius H, Sillanmäki L, Huttunen J, Piha J, et al. Childhood predictors of antipsychotic use among young people in Finland. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21:964–971.
7. Sourander A, McGrath PJ, Ristkari T, Cunningham C, Huttunen J, Lingley-Pottie P, et al. Internet-Assisted Parent Training Intervention for Disruptive Behavior in 4-Year-Old Children: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2016;73:378–387.
8. Almqvist F, Ikäheimo K, Kumpulainen K, Tuompo-Johansson E, Linna SL, Puura K, et al. Design and subjects of a Finnish epidemiological study on psychiatric disorders in childhood. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1999;8 Suppl 4(Journal Article):3–6.
9. Sourander A, Klomek AB, Niemelä S, Haavisto A, Gyllenberg D, Helenius H, et al. Childhood predictors of completed and severe suicide attempts: findings from the Finnish 1981 Birth Cohort Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:398–406.
10. Sourander A, Rønning J, Brunstein-Klomek A, Gyllenberg D, Kumpulainen K, Niemelä S, et al. Childhood bullying behavior and later psychiatric hospital and psychopharmacologic treatment: Findings from the Finnish 1981 birth cohort study. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:1005–12.
11. Sourander A, Gyllenberg D, Brunstein Klomek A, Sillanmäki L, Ilola AM, Kumpulainen K. Association of Bullying Behavior at 8 Years of Age and Use of Specialized Services for Psychiatric Disorders by 29 Years of Age. *JAMA Psychiatry*. 2016;73:159–165.
12. Ansorge MS, Zhou M, Lira A, Hen R, Gingrich JA. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science (New York, NY)*. 2004;306:879–881.
13. Malm H, Artama M, Brown AS, Gissler M, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomäki S, et al. Infant and childhood neurodevelopmental outcomes following prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: overview and design of a Finnish Register-Based Study (FinESSI). *BMC Psychiatry*. 2012;12:217.
14. Malm H, Brown AS, Gissler M, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, et al. Gestational Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Offspring Psychiatric Disorders: A National Register-Based Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55:359–366.
15. Gyllenberg D, Sourander A, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, Brown AS. Hypothyroxinemia During Gestation and Offspring Schizophrenia in a National Birth Cohort. *Biol Psychiatry*. 2016;79:962–970.
16. Tiemeier H, Korevaar TL. A New Modifiable Risk Factor for Schizophrenia? *Biol Psychiatry*. 2016;79:950–951.
17. Clarke MC, Tanskanen A, Huttunen M, Leon DA, Murray RM, Jones PB, et al. Increased Risk of Schizophrenia From Additive Interaction Between Infant Motor Developmental Delay and Obstetric Complications: Evidence From a Population-Based Longitudinal Study. *Am J Psychiatry*. 2011;168:1295–302.
18. Roman GC, Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, Jaddoe VW, Hofman A, de Rijke YB, et al. Association of gestational maternal hypothyroxinemia and increased autism risk. *Ann Neurol*. 2013;74:733–742.
19. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4227–34.
20. Modesto T, Tiemeier H, Peeters RP, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC, et al. Maternal Mild Thyroid Hormone Insufficiency in Early Pregnancy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children. *JAMA Pediatr*. 2015;169:838–845.
21. Weber GM, Mandl KD, Kohane IS. Finding the missing link for big biomedical data. *JAMA*. 2014;311:2479–80.
22. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. *The Elements of Statistical Learning*. 2nd ed: Springer; 2009.745 p.

Summary

My research: the path from prenatal life to childhood symptoms and psychiatric care - and from classic epidemiology to learning from data

Identifying risk factors for psychiatric problems early makes it possible to direct limited resources toward those individuals at highest risk. Large cohort studies play a crucial role in this work. Both symptoms during childhood and prenatal risk factors have shown associations with psychiatric disorders in adolescence and young adulthood. The combination of symptoms or of risk factors has, in some studies, shown the largest predictive values, but information is scarce. A clear theoretical background for choosing the most relevant combinations is often lacking. Data-driven methods may therefore prove useful in identifying combinations of risk factors that predict psychiatric disorders.



Finska Läkaresällskapet år 2016

MARIANNE GRIPENBERG-GAHMBERG OCH TOM PETERSSON

När Finska Läkaresällskapet bildades 1835 fanns det ett sextiototal läkare i hela landet. Landets huvudstad hade cirka 12 000 invånare och gatubelysningen i städerna sköttes i allmänhet genom medhavda handlyktor. Belysningen inomhus bestod i huvudsak av talgljus. Någon ångbåtstrafik till utlandet fanns inte och under vintersäsongen kunde inte ens segelfartygen vara i trafik. Transporterna till lands inklusive postgången sköttes av kärror på landsvägar.

SKRIBENTEN

Marianne Gripenberg-Gahmberg är specialist i inre medicin och reumatologi, docent i inre medicin och pensionerad sjukvårdsområdesdirektör. Hon var ordförande för Finska Läkaresällskapet 2014–2015.

Tom Pettersson är specialist i inre medicin och reumatologi samt hedersprofessor. Tom Pettersson verkar som klinisk lärare vid Helsingfors universitet och specialistläkare vid HUCS. Han är ordförande för Finska Läkaresällskapet sedan början av 2016.

Kontrasten till dagens bil-, tåg- och flygburna internetuppkopplade värld är enorm. Följaktligen har vissa av Sällskapets ursprungliga uppgifter definitivt blivit föråldrade, medan andra uppgifter fortfarande består. När Sällskapet var ungt bestod den vetenskapliga aktiviteten av att bland annat förse landsortsläkarna med medicinsk litteratur. Idag är Sällskapets viktigaste uppgift för att befrämja den vetenskapliga utvecklingen att bevilja stipendier och anslag för vetenskapligt arbete. Men nu som då behövs möjligheter att kunna träffas och diskutera medicinska ämnen och samtidigt främja kollegialiteten.

Från 1835 till 1900-talet

De äldsta vetenskapliga samfunden i Sverige grundades under förra hälften av 1700-talet. Svenska Läkaresällskapet stiftades 1808. Då Finland skildes från Sverige 1809 fanns det ingen vetenskaplig förening i landet. Medicine studerande vid Kejserliga Akademien i Åbo bildade 1820 en förening, Medicinska Sällskapet, till vars viktigaste uppgift hörde att upprätthålla ett bibliotek. Föreningen sammankom varannan vecka för att ta del av

de skrifter medlemmarna författat samt hålla "disputatoriska övningar på svenska". Tyvärr förstördes sällskapets arkiv och största delen av biblioteket vid branden i Åbo 1827 samtidigt som verksamheten avstannade.

Efter att Akademien flyttats till Helsingfors och invigts som Kejserliga Alexanders universitetet i Finland (senare Helsingfors universitet) väcktes 1832 tanken på att återuppliva Medicinska Sällskapet. Det behövdes en driftig person, nämligen chefen för Medicinalverket professorn i kirurgi och barnförelösningkonst Carl Daniel von Haartman, för att sammankalla huvudstadens alla läkare till det som skulle bli Finska Läkaresällskapets första möte den 11 oktober 1835.

Föreningen hade under sina drygt tio första år inga formella stadgar, men hösten 1848 ansågs ett klart behov av sådana föreliggande, och de första stadgarna för Finska Läkaresällskapet antogs den 16 december samma år. Enligt dessa är Finska Läkaresällskapets ändamål att "såsom en litterär Förening emellan landets Läkare och Naturforskare bidra till de medicinska Vetenskapernas utbildning och flor inom fosterlandet". Samtliga legitimerade läkare i Finland hörde till Sällskapet och årsavgiften skulle främst användas för köp av böcker och tidskrifter samt till tryckning av de arbeten Sällskapet gav ut. Försåvitt tillgångarna medgav skulle Handlingarna ges ut två gånger om året som ett midsommarhäfte och ett julhäfte.

Medlemmarna i Medicinska Sällskapet var huvudsakligen studerande, medan Finska Läkaresällskapet länge antog enbart legitimerade läkare som ledamöter. På 1840-talet invaldes också apotekare, naturvetenskapsmän och i Finland verksamma ryska militärläkare till medlemmar. Sällskapet fick sin första kvinnliga ledamot, Rosina Heikel, år 1884 och följande år hade Sällskapet 187 medlemmar. Det dröjde ända till 1938 innan en stadge-

ändring gjorde det möjligt också för medicine kandidater att antas som medlemmar.

Under senare hälften av 1800-talet utvecklades såväl den medicinska undervisningen som själva sjukvården i Finland samtidigt som stora framsteg gjordes internationellt inom den medicinska vetenskapen. Perioden var också en blomstringstid för Sällskapet, som både fungerade som en vetenskaplig förening och en förening som tog sig an övriga för läkarkåren centrala spörsmål. Suomalainen Lääkäri-seura Duodecim bildades 1881 och språkliga schismer ledde till att Finska Läkaresällskapet 1916 upphörde att representera hela läkarkåren samtidigt som Finlands Läkarförbund, grundat på Sällskapets allmänna möte 1909, övertog läkarkårens intressebevakning.

Utvecklingen under 1900-talet

I början av 1900-talet inleddes en period av omvälvningar som skulle komma att förändra Sällskapets ställning och betydelse. Sällskapet förlorade successivt sin ställning som ett samfund gemensamt för alla Finlands läkare. Efter massutträden av finsksinnade medlemmar åren 1916 och 1925 har Sällskapets medlemskår i huvudsak kommit att omfatta endast de svensktalande läkarna i landet.

Under 1900-talets fyra första decennier berördes Sällskapet sålunda kraftigt av de språkliga schismerna i landet. Situationen tillspetsades på 1930-talet av regeringens planer på en långtgående förfinskning av Helsingfors universitet, vilket skulle drabba inte minst den medicinska fakulteten. Sällskapets aktion för att förhindra att endast två rörliga professurer skulle tjäna den svenska läkarutbildningen fann inget gehör, men i efterkrigstidens gynnsammare språkklimat reglerades språkförhållandena så att det vid medicinska fakulteten inrättades fem svenskspråkiga professurer. Tack vare den stora expansionen inom universitetsväsendet under den senare hälften av 1900-talet tillkom enstaka nya svenskspråkiga professurer, och inom många centrala undervisningsområden inrättades yngre lärartjänster för den svenska läkarutbildningen. Dagens kärva allmänna språkklimat har lyckligtvis inte färgat av sig på svenskans ställning vid Helsingfors universitet eller dess medicinska fakultet, inte heller på det goda samarbetet läkarföreningarna emellan.

Största delen av 1900-talet ser Sällskapets kontakter med utlandet och speciellt med de övriga nordiska länderna ut att ha varit

mycket livliga. Detta framgår tydligt av raden av inbjudna föreläsare och av Sällskapets förteckning över utländska medlemmar och hedersmedlemmar. Efter 1980-talet förefaller kontakterna att ha tunnats ut och listan på nya utländska medlemmar att ha glesnat betydligt. De internationella kontakterna har förvisso tagits över av specialistföreningarna, men frågan om Sällskapets roll i det nordiska och det övriga internationella samarbetet kunde ändå vara väl värd att begrundas.

Sällskapet och dess verksamhet påverkades i hög grad av 1900-talets enorma medicinska landvinningar och den tilltagande specialiseringen och differentieringen inom medicinen. Kring sekelskiftet 1800–1900 firade bakteriologin och antiseptiken sina stora triumfer och framstegen inom patologi, fysiologi och kemi samt upptäckten av röntgenstrålarna ledde till genombrott i diagnostiken. De stora epidemiska sjukdomarna kunde bekämpas tack vare antibiotika och bättre sociala och hygieniska förhållanden. Så småningom fick socialmedicinen och det förebyggande hälsovårdsarbetet en mer framträdande roll. Under 1900-talets senare hälft och därefter har den molekylära medicinen och de nya bilddiagnostiska metoderna revolutionerat medicinen. Parallellt med framstegen inom medicinen har nya föreningar startats, i de flesta fall för att man har velat utveckla ett specifikt medicinskt delområde och sörja för rekrytering samt fortbildning av specialister. Hela detta uppsving har resulterat i en allt mer differentierad medicinsk verklighet, som ställer stora krav på faktorer som läkaridentitet och sammanhållning inom yrkeskåren. Föreningar som Finska Läkaresällskapet har inte möjlighet att och bör inte konkurrera med specialistföreningarna men hittar sin nisch just genom att stödja sig på sin allmänbildande funktion och på sin betydelse som sammanhållande element över specialitetsgränserna.

En av de stora förändringarna inom läkarkåren på 1900-talet var att andelen kvinnor gradvis ökade. Under slutet av 1800-talet och början av 1900-talet tog de första kvinnorna säte i den akademiska världen. År 1900 var andelen kvinnor bland samtliga 373 läkare 1 procent. De utmaningar de kvinnliga pionjerna inom medicinen ställdes inför belystes i samband med Sällskapets 175-årsjubileum 2010 när specialutställningen "Kjolarna till trots – Finlands första kvinnliga läkare" arrangerades på Helsingfors universitetsmuseum. År 2004 fanns det lika många kvinnliga som manliga läkare och idag är andelen



Bild 1. Finska Läkaresällskapets styrelse 2016: Tom Pettersson (ordförande), Ulla Wiklund (sekreterare), Lena Thorn (medlem), Taisto Sarkola (medlem), Monika Carpelan-Holmström (medlem), Björn Eklund (skattmästare) och Caj Haglund (vice ordförande). Lauri Elonen (klubbmästare) saknas på bilden. Foto: Gerd Haglund.

kvinnliga läkare 55 procent, i de yngre åldersgrupperna dessutom betydligt större. För närvarande är nästan 70 procent av alla medicine studerande kvinnor. Läkarkåren i Finland är därmed en av de mest kvinnodominerade i världen. Trots kvinnornas frammarsch har Sällskapet under sin drygt 180 år långa historia inte haft fler än tre kvinnor som ordförande.

Sällskapets 175-årsjubileum firades under högtidliga akademiska former med historik, festsymposium, minnesmedalj och solenn akt. I historiken, som bjuder på en utförlig beskrivning av Sällskapets verksamhet, vilar tyngdpunkten på tiden efter 150-årsjubileet 1985. Festsymposiet avhölls på Biomedicum i Helsingfors med både utländska och inhemska välrenommerade forskare som föredragshållare. Till jubileet präglades en medalj med devisen "Tid och framsteg". Den solenna akten ägde rum i Helsingfors universitets solennitetssal med tal av Sällskapets ordförande och vetenskapligt föredrag av mottagaren av J. W. Runebergs pris. Efter avslutad solenn akt tågade festpubliken till restaurang Pörssi där banketten hölls.

Finska Läkaresällskapet idag

De stadgar som gäller i dag för Finska Läkaresällskapet antogs 160 år efter de första stadgarna. Enligt stadgarna är Sällskapet en "vetenskaplig förening, vars syfte är att bidra till att utveckla den medicinska vetenskapen samt hälso- och sjukvården, att främja läkarnas fortbildning, att understödja svenskspråkig och internationell medicinsk publikationsverksamhet, att utveckla det svenska medicinska språket, att upprätthålla nationellt och internationellt samarbete på medicinens område samt att främja kamratskap och kollegialitet mellan Sällskapets medlemmar". Sällskapets verksamhet leds av en styrelse som består av ordförande, vice ordförande, sekreterare, skattmästare och fyra medlemmar (Bild 1). Den högsta beslutanderätten i Sällskapets angelägenheter tillkommer Sällskapets möte.

Inköpet av Villa Aikala

På 1900-talet hölls Sällskapets möten vanligen i Vetenskapliga samfundens hus, först på Kaserngatan och senare i Ständerhuset. Tanken på ett eget hus väcktes redan 1886,



Bild 2. Villa Aikala (Villan) och Annexet. Foto: Cata Portin.

men kunde inte fullföljas förrän drygt 100 år senare. Den första stora förändringen skedde 1987 då en lägenhet på Norra Kajen 10 köptes. Här fanns kansli och bibliotek, möteslokaler och forskarbostäder. Detta var en stor förbättring, men inte optimalt med tanke på Sällskapets verksamhet – i synnerhet som den medicinska verksamheten i Helsingfors efter detta kom att koncentreras till Mejlans. Med tanke på återväxten uppkom i mitten av 1990-talet tanken på att hitta lokaliteter där Finska Läkaresällskapet och Medicinarklubben Thorax kunde verka vägg i vägg. Efter att vissa andra alternativ förkastats besåg styrelsen en vacker sommardag 1997 en fastighet på Johannesbergsvägen 8 i Mejlans – och i augusti 1997 beslutade styrelsen att förvärva Villa Aikala, som bestod av en villa byggd i början av 1900-talet, en förfallen gårdsbyggnad och en likaså förfallen bastu, allt på arrendemark och skyddat av Museiverket. Tanken var att gårdsbyggnaden skulle byggas om till en föreläsningssal samt till lokaler för Thorax. Byggnaden visade sig vara i ännu sämre skick än man trott, vilket ledde till diverse kontroverser med Museiverket då "saneringen" expanderade till ett nybygge. Nybygget döptes till Annexet och sedan början av 2000 har Sällskapet haft en egen föreläsningssal där, som också kan användas som större festlokal.

Thorax huserar i resten av Annexet. Kansliet, biblioteket, representationslokaler och forskarbostäder finns i själva Villan (Bild 2). Kanslisekreteraren har med stor sakkunskap och hängivenhet svarat för kontinuiteten på kansliet och i hög grad varit med om att forma den goda andan på Sällskapet.

Införskaffandet av Villa Aikala var ett stort och modigt åtagande för Sällskapet och det har otvivelaktigt betytt enormt mycket för verksamheten. Den viktigaste uppgiften för en vetenskaplig förening är knappast att vara ägare till en vacker fastighet med en stor trädgård, men det skadar inte att en sådan förening har ett "hem" där både vetenskapliga evenemang och begivenheter av mera social natur kan ordnas.

Stipendier, fonderna

Finska Läkaresällskapet har under årens lopp fått ta emot många större och mindre donationer för att kunna främja den medicinska vetenskapen och lindra sjukdom och nöd. Också de senaste decennierna har betydande belopp donerats eller testamenterats till Sällskapet, vanligen med syftet att stödja forskning inom något specifikt medicinskt område. Pris- och stipendienämndens medlemmar gör varje år en betydande insats för att bland de många sökande sälla fram de yngre och äldre forskare



Bild 3. Månadsmöte med vetenskapligt program i Annexet. Foto: Sebastian Nastamo.

vars projekt är värda att stödja. På senare år har de så kallade doktorandstipendierna rönt stor popularitet. De söks av doktorandens handledare, som måste vara medlem av Sällskapet, och de har stor betydelse för den akademiska återväxten.

En värdefull roll spelar "Verksamhetsfonden" som instiftades 1989 och vars ändamål är att direkt stödja Sällskapets verksamhet. Nya priser har rätt nyligen tillkommit, bland dem Svante Stenmans pris till en medlem som har främjat svenskspråkig medicinsk undervisning eller publikationsverksamhet och ett pris som utdelas till en yngre medlem som särskilt intresserat sig för Sällskapets verksamhet. Finska Läkaresällskapet har säte och stämma i nämnderna för utdelning av Matti Äyräpää-priset, ReijoWaara-priset och Pohjolapriset och Duodecim är representerat i den prisnämnd som föreslår mottagare av Sällskapets stora pris för vetenskaplig verksamhet, det vill säga J.W. Runebergs pris.

Fastigheten på Johannesbergsvägen förvärvades i en tid av ekonomisk högkonjunktur. Köpet och saneringen av Villa Aikala inkräktade därför inte på fondernas avkastning. Sällskapet har sålunda de senaste åren kontinuerligt, trots finanskris och ekonomisk recession, årligen kunnat dela ut drygt en

miljon euro i pris och stipendier. En väsentlig andel i att situationen är gynnsam kan tillskrivas det ekonomiska rådet med sina externa konsulter, som har ställt sin expertis till Sällskapets förfogande. Av betydelse är också de resestipendier som styrelsen kan bevilja medlemmar som har en presentation på något vetenskapligt möte. Den solida ekonomin utgör också grunden till att Sällskapet kan ge ut sina Handlingar i obruten följd den medicinska fortbildningen och det svenska medicinska språket till fromma.

Undervisning och utbildning

Sedan sin tillkomst har Finska Läkaresällskapet värnat om utbildningsfrågor och Sällskapet är fortfarande en central aktör inom fortbildningen av läkare. De facto står Sällskapet för nästan all medicinsk fortbildning på svenska i huvudstadsregionen. Efter nedläggningen av de svenska universitets-klinikerna på 1990-talet har Sällskapets betydelse för utbildning på svenska rentav ökat. Enligt medlemmarnas önskemål har det vetenskapliga programmet på månadsmötena huvudsakligen behandlat kliniska frågor, mera sällan grundvetenskapliga ämnen. Strävan har varit att ta upp teman som intresserar medlemmarna över specialitetsgränserna och



Bild 4. Programkommittén i arbete 2016. Foto: Sebastian Nastamo.

därigenom tillhandahålla medicinsk allmänbildning. Uppgiften är inte lätt i en tid av allt mer långt gående specialisering men avsikten har uttryckligen varit att inte konkurrera med specialistföreningarna i fråga om teman och innehåll. Frågan om Sällskapet kunde få samordnande uppgifter för medicinsk fortbildning på svenska i olika delar av Svenskfinland har diskuterats under tidigare år och kunde vara värd ny begrundan.

Teman som också fått plats på Sällskapets månadsmöten är medicinsk undervisning och aktuell hälsovårdspolitik samt det svenska språket i medicinen. De årliga mötena tillsammans med Odontologiska Samfundet har utöver sin sociala funktion bidragit till det mångdisciplinära inslaget inom Sällskapets verksamhet. På månadsmötena, särskilt på de som hålls tillsammans med Medicinarklubben Thorax, har unga forskare erbjudits möjlighet att presentera sina rön.

De senaste åren har månadsmötena varit välbesökta, vilket är ett bevis på att de fyller en funktion (Bild 3). Teman som våren 2016 lockat upp till 60–70 medlemmar till månadsmötena har varit "Läkare i flygplan" och "Depression hos yngre". Programkommittén har med sitt stora kontaktnät och med fingret på tidens puls kontinuerligt lyckas skapa

mångsidiga och intresseväckande program. Detta är värd en stor eloge (Bild 4).

Ett nyare inslag är den årliga fortbildningsdagen, som är en ambitiös satsning. Målgruppen är framför allt längre hunna medicine kandidater och nyligen graduerade. Teman som behandlats de senaste åren är bland annat akut buk, bildiagnostik och akuta inre medicinska problem. Ett erkännande bör ges de kolleger som frivilligt har ställt upp som lärare på fortbildningsdagen.

Sällskapet är tillsammans med Duodecim och Finlands Läkarförbund officiell arrangör av de årliga Läkardagarna och har stått för ett svenskspråkigt eller tvåspråkigt program som har vänt sig till både medicine kandidater och graduerade. År 2016 var temat "akutmedicin" och år 2017 står "den lömska buken" på programmet. På Läkardagarna har Sällskapet en synlig plats på det så kallade Läkartorget. Sällskapet är en av de stiftande medlemmarna av Pro Medico, tidigare Rådet för utvärdering av läkares kontinuerliga kompetensutveckling, som är en förening som på webbadressen www.taitoni.fi gör det möjligt för läkare att skapa och uppdatera sin utbildningsportfölj och bevaka sin professionella utveckling.

Som en samarbetsform med Duodecim stöder Sällskapet översättning av texter inom

projektet God medicinsk praxis (Käypä hoito). Texterna riktar sig såväl till läkare som till allmänheten. Översättningarna har utförts av några av Sällskapets medlemmar som på detta sätt har bidragit till att upprätthålla och utveckla den svenska medicinska terminologin i vårt land.

I Finska Läkaresällskapet har den svenska studielinjen i medicin vid Helsingfors universitet en av sina främsta gynnare. Inte så att Sällskapet aktivt skulle bidra till undervisningen eller ekonomiskt stödja den men som en värdefull resurs och bakgrundsfaktor. Under studielinjens hela existens har Sällskapet varit ett forum för diskussion och idéskapande. Den nära kontakten mellan universitetet och Sällskapet har bekräftats av att det i Sällskapets styrelse sitter personer som är anställda vid universitetet eller anknutna till universitetet som docenter. En garant för det goda samarbetet med studenterna är praxisen att Thorax ordförande deltar i styrelsearbetet. Studielinjen och Sällskapet förenas i sin strävan att värna om och utveckla det svenska språket i medicinen och den svenska medicinska terminologin. Samarbetet befäster ytterligare den nära kontakt som allt sedan Sällskapets bildades har funnits mellan Sällskapet och Helsingfors universitet.

Kollegialitet

En av Sällskapets viktigaste uppgifter är att befrämja kollegialitet, det vill säga kamratskap, gemenskap och sammanhållning medlemmarna emellan. Sällskapet möjliggör i högsta grad kontakter över generationsgränserna och specialitetsgränserna. Månadsmötena är relativt flitigt besökta och bland besökarna märks inte enbart läkare i förvärvslivet utan också medicine kandidater och aktiva pensionärer. En faktor som bidrar till kollegialiteten är att den vetenskapliga diskussionen på Sällskapets möten förs oberoende av de akademiska hierarkierna. En faktor som i hög grad bidragit till att avståndet mellan ung och gammal har minskat är att Sällskapet och Thorax bor vägg i vägg i Mejls villaområde. Att medicine kandidater sedan 1938 har kunnat bli medlemmar av Sällskapet har givetvis haft en fördelaktig effekt på åldersstrukturen inom Sällskapet. Existensen av en svensk studielinje garanterar dessutom en kontinuerlig tillströmning av nya medlemmar.

De senaste åren har klubbkvällarna varit ett populärt inslag. Där kan inbjudna föredragshållare behandla frågor som nära ansluter sig till medicinen eller medlemmarna

hålla föredrag om sina specialintressen. Så har Sällskapet i år fått vara med om resor i fjärlarnas värld och i fjol beundrade vi högklassiga fotografier från Antarktis. På sitsar efter månadsmöten och klubbkvällar och på trädgårdsfester, kräftskivor och utflykter har medlemmarna möjlighet att utanför mötesförhandlingarna träffas under informella och otvungna former. Det kan inte nog framhållas att goda kontakter kollegerna emellan gynnar konsultationsmöjligheterna i arbetet och i sista hand kommer patienterna till godo.

Engagemanget kring etiska frågor förenar Sällskapet, Finlands Läkarförbund och Duodecim. Sällskapet är representerat i läkarorganisationernas forum för etiska frågor och Läkarförbundets kvalitetsråd. Tack vare sitt engagemang i etiska frågor kan Sällskapet bidra konstruktivt till den pågående diskussionen om kollegialitet och andra för läkarkåren aktuella etiska frågor. Sällskapets mångsidiga medverkan i ett flertal externa och interna kommittéer och organ ger medlemmarna möjlighet att delta på många olika plan i den medicinska världen.

Svenskan i medicinen

Finska Läkaresällskapet är numera ett av de få fora i landet där vetenskaplig medicinsk svenska används. För närvarande finns det inget annat organ i landet som ansvarar för att det medicinska svenska språket bevaras och utvecklas. I och med avvecklingen av det svenska universitetsklinikerna på 1990-talet har Sällskapet fått större betydelse för att bevara och utveckla det svenska språket i medicinen. Uppgiften är inte lätt i en tid då engelskan dominerar som vetenskapens språk och finskan och engelskan är totalt dominerande på vetenskapliga möten i huvudstadsregionen. Genom att ge ut Handlingarna bidrar Sällskapet väsentligt till att bevara och utveckla svenskan i medicinen. Handlingarna har under en lång följd av år koncentrerat sig på att publicera översiktsartiklar av hög kvalitet och därigenom i hög grad bidragit till att Sällskapet har kunnat fullgöra sin uppgift inom den medicinska fortbildningen.

För en modern och levande medicinsk svenska är kontakterna med Sverige ovärderliga. Sedan ungefär tjugo år tillbaka har Sällskapet en representant i Svenska Läkaresällskapets kommitté för medicinsk språkvård och därmed direkt kontakt med den aktuella diskussionen om det svenska medicinska fackspråket i tal och skrift.

Som ett led i att förebygga en språklig domämförlust togs i början av 2000-talet initiativet att starta en inofficiell språkgrupp, medicinska språkgruppen, som har utvecklats till ett samarbetsforum för Sällskapet, Yrkes-höskolan Arcada och Institutet för de inhemska språken. Under de allra senaste åren har en aktiv diskussion förts om att utvidga verksamheten och göra den mer officiell.

Framtiden

Finska Läkaresällskapets ställning och betydelse har oundvikligen förändrats under de 180 år Sällskapet funnits till. Föreningen representerar inte längre hela läkarkåren i Finland. Även om tanken att Sällskapet skulle återknyta sina tidigare livliga förbindelser med landsorten ständigt har varit levande, har Sällskapets verksamhet de senaste decennierna i huvudsak kommit att begränsa sig till huvudstadsregionen. En spirande kontakt med Åbo Läkarförening ger hopp om ett bredare kontaktnät i Svenskfinland. Trots de stora förändringarna i Sällskapets ställning under 1900-talet har Sällskapet bevarat sin karaktär av en förening som verkar för landets gemensamma intressen och som är öppen för varje finländsk läkare som önskar bli medlem.

År 1937 fälldes vid ett av Sällskapets möten följande yttrande: "Om ett vetenskapligt sällskap kommer därhän att en väsentlig del av tiden vid dess möten upptas av andra angelägenheter än vetenskaplig diskussion, så är detta ett betänkligt symptom på senilitet hos sällskapet, en företeelse som orsakat mera än ett sällskaps död".

Man kan med fog fråga sig vad en allmän vetenskaplig förening ska göra i dag då den vetenskapliga frontlinjen blir allt smalare och mer specialiserad och då det inte behövs något medicinskt sällskap för att sprida information. Svaret ligger kanske just i denna paradox. Då de senaste vetenskapliga rönen i egentlig mening bara intresserar dem som ägnar sig åt respektive område, behövs det föreläsningar

som ger allmänbildning. Det kan inte skada om dessa tillställningar samtidigt erbjuder möjligheter till social samvaro, vilket i sin tur främjar kollegialiteten.

Många av Sällskapets ursprungliga uppgifter kvarstår. Finska Läkaresällskapet är idag en aktiv aktör inom fortbildningen för läkare och värnar om och är med om att utveckla det svenska språket i medicinen, vilket knappast någon annan i landet gör. En av Sällskapets mest angelägna uppgifter är att dela ut forskningsbidrag och på detta sätt främja den akademiska återväxten. Denna uppgift har blivit allt viktigare i en tid när ledande politiker i landets regering tyvärr har en njugg inställning till vetenskaplig verksamhet och universiteten har drabbats av nedskärningar.

I dagsläget är Finska Läkaresällskapet en livaktig förening, som engagerar sina medlemmar i allt från vetenskap och etik till kollegialitet och med förtröstan kan se framtiden an.

Marianne Gripenberg-Gahmberg
marianne.gripenberg@iki.fi

Tom Pettersson
tom.pettersson@hus.fi

Litteratur

- von Bonsdorff B: Finska Läkaresällskapet 125 år. Historik 1935–1960. Fin Läkaresällsk Handl band 104, nr 2, 1960.
- Edgren J: Finska Läkaresällskapet – 175 år 1835–2010. Otavas Tryckeri Kb, Keuru 2010.
- Krogius A: Finska Läkaresällskapets historia 1835–1935. Mercators Tryckeri Ab. Helsingfors 1935.
- Oker-Blom N: Finska Läkaresällskapet 1835–1985. Ky Printaco Kb. Helsingfors 1985.



Studier, Thorax och Finska Läkaresällskapet

RASMUS OLANDER

Thorax och Sällskapet har länge haft ett väldigt nära samarbete, och vår medicinarklubb kan skatta sig lycklig för att Sällskapet tagit hand om oss så väl. Utan Sällskapet skulle Thorax inte vara den förening den är i dag. Ett konkret exempel på vårt samarbete är den lokal Sällskapet och Thorax delar, det vill säga Annexet. Thorax är i en mycket privilegierad ställning bland studentföreningarna i Helsingfors då vi, tillsammans med Sällskapet, äger en lokal i Mejlans.

SKRIBENTEN

Rasmus Olander är medicine kandidat. Han är ordförande för Medicinarklubben Thorax och fjärde årets medicine studerande, som har tagit ett sabbatsår för att engagera sig i styrelsen för Studentkåren vid Helsingfors universitet.

Studieliv och medicinstudier

Studielivet och Medicinarklubben Thorax verksamhet präglas starkt av Finska Läkaresällskapets närvaro. Under studietiden ökar denna närvaro så småningom bland medicinarna. De två första åren är Sällskapets närvaro främst symbolisk, men med tiden konkretiseras Sällskapet med en egen identitet och uppskattat fortbildningssyfte.

En medicinares bana inleds redan innan de medicinska studierna börjar. Urvalsprovet är den första stora prövningen som avklaras, och det är i sig en viktig del av identitetsbyggandet, då det är ett gemensamt hinder som varje medicinare övervunnit. Dessutom knyts de första thoracala vänskapsbanden redan på Thorax prepkurs, som varje år genomgås av cirka en tredjedel av de nyantagna medicinarna. I dag har en typisk medicinare sökt till fakulteten åtminstone en gång tidigare.

När urvalsprovet väl är avklarat kommer givetvis fakultetens antagningsbrev hem till varje blivande medicine studerande, och med det följer instruktioner från Thorax för hur de nya thoracalerna ska gå till väga för att så lätt som möjligt bli en del av den thoracala gemenskapen. Allra först bemöts de på jungfruträffen, där verksamheten presenteras

för de nya medicinarna. Därefter debuterar jungfrurna inför klubben på Jungfrukaffet, där de äldre thoracalerna lär känna de nya studenterna. De senaste åren har de nya studenterna även välkomnats av fakulteten på en kvällstillställning på Annexet, där den svenska studielinjens professorer, lärare, förvaltningspersonal samt Thorax och FLS presenterats (Bild 1).

Antalet intagna studenter har ökat betydligt de senaste åren, från exempelvis 31 antagna 2006 till 39 antagna studenter 2015. I och med den svenska studielinjen i odontologi som inrättades 2001 överskrider antalet thoracaler som tas in varje år in toto 40. I klubbens verksamhet syns det när antalet aktiva thoracaler har ökat, trots att det totala medlemsantalet varit någorlunda stabilt kring dryga 200 personer. Chansen är stor att den nyintagna medicinaren aktiveras i klubben, antingen som barmästare eller värdinna. Årligen väljs ungefär tio förstaårsstudenter till dessa ansvarsuppgifter, vilket motsvarar kring tio procent av hela kursen. Utöver detta samlas ettorna efter varje sittning för att gemensamt städa Annexet under disponentens övervakning. De enda undantagen är kräftskivan och sillfrukosten på första maj, då tvåorna respektive treorna städar efter, samt herrmiddagen och damlunchen, då representanterna för det arrangerade könet städar. Genom dessa gemensamma upplevelser som ettorna delar byggs en distinkt identitet upp. Thorax hör till de föreningar i Helsingfors som har den starkaste identiteten, mycket tack vare att vi engagerar en betydande andel av våra medlemmar. Den thoracala identiteten består trots fler medlemmar.

Det ökade antalet studenter är någonting som givetvis inverkar på de nya medicinarnas



Bild 1. Entrén till Thorax pryds av en thorax, upphängd av Stefan Federley och Björn von Alftan under sillfrukosten i samband med spexets 50-årsjubileum.

studier. De två första åren är studenterna indelade i grupper för problembaserade studier enligt språk. Antalet svenska studenter varierar en del år för år. Speciellt i de svenska grupperna kan detta leda till antingen väldigt små eller alltför stora grupper om antalet studenter är på gränsen, eftersom det inte riktigt är lönt att skapa en ny grupp men inte heller värt att skapa för stora grupper. En eventuell lösning på detta kunde vara att ge de studenter på den finska studielinjen som vill ta del av den svenska undervisningen så kallade utfyllnadsplatser för att göra antalet studenter i grupperna konstant. Samma princip kunde tillämpas för de kliniska grupperna under den kliniska studieperioden, där problemet kvarstår när studenter tar sabbatsår eller återkommer till studierna. Det finns ett intresse för det svenska bland studenterna på den finskspråkiga studielinjen och intresset kunde tas tillvara genom att frivilliga studenter integreras i de svenska grupperna, om utfyllnadsplatser finns.

Medicinsk svenska och undervisningsspråk

I dagsläget går runt 40 procent av undervisningen vid den svenska studielinjen i medicin på svenska. Både de prekliniska och kliniska studentgruppernas interna umgängesspråk är svenska, vilket möjliggör

för studenterna att utveckla ett medicinskt ordförråd på svenska. Den medicinska svenskan utvecklas främst i diskussioner med de kliniska lärarna, som inte endast behärskar de medicinska termerna utan även de allmänspråkliga begreppen på svenska.

Vid den svenska studielinjen i odontologi är andelen svensk undervisning betydligt mindre. Enskilda professorer och lärare gör ett stort arbete för svenskan, men trots det saknas svensk terminologi på de flesta kurserna. Eftersom de odontologiska lärarna och patienterna till en mycket stor del är finskspråkiga och vetenskapens språk är engelska, är det studenterna själva som enligt eget intresse måste söka fram de svenska medicinska och allmänspråkliga orden och begreppen. Det utbildas alltså svensk-kunniga tandläkare, men med varierande kunskaper i odontologisk svenska. Odontologiska Samfundet i Finland, Läkaresällskapetets motsvarighet, arbetar för närvarande med att skapa en finsk-svensk odontologisk ordlista. Det är universitetet som måste se till att den odontologiska svenskan integreras i undervisningen.

Ansvarsuppdrag och intressebevakning

När studierna fortskrider ändras ansvarsuppdragen på Thorax. De flesta åtar sig ett annat



Bild 2. Scen ur Thorax 60-årsjubileumsspex Lalli.

större ansvarsuppgifter på klubben, till exempel inom spexet, inom mentorverksamheten eller i styrelsen, under det andra eller tredje året (Bild 2). Aktiviteten i ansvarsposterna avtar dock ofta från och med det fjärde året. Men också de äldre thoracalerna brukar aktivt hjälpa till på klubben, till exempel i samband med kulissbyggnation för spexet eller herrmiddagen och damlunchen. De som stannar kvar i klubbens funktionärsposter engagerar sig ofta som förtroendevalda i olika organ, där de arbetar för att föra fram de svenska studenternas intressen.

Thorax kämpar för sina medlemmars intressen på flera olika fronter. Majoriteten av våra förtroendevalda sitter som representanter i olika organ i fakulteten och som studentrepresentanter i förvaltningen, så kallade hallopeder (från finskans förkortning halloped för "hallinnon opiskelijaedustaja"). Det finns bestämmelser om studentrepresentation i universitetslagen och de innebär att studenterna kan delta på alla nivåer av fakultetens beslutsfattande. Detta gäller inte bara beslut som direkt berör undervisningen utan även de beslut som berör ekonomiska frågor. Vi samarbetar mycket med våra finska systerföreningar Lääketieteenkandidaattiseura

och Hammaslääketieteenkandidaattiseura i dessa organ.

Ett annat förtroendeuppgifter som ofta innehas av äldre thoracaler är styrelseuppgifter i Finlands Medicinarförbund. Traditionellt har Thorax representerats av en styrelseledamot i förbundsstyrelsen. Förbundet arbetar med riksomfattande intressebevakning och är även i mångt och mycket medicinarnas röst gentemot Läkarförbundet. I dessa frågor brukar Helsingforsföreningar hålla samman, och Thorax brukar framför allt lyfta fram den svenska aspekten.

Thoracaler har även aktivt tagit del i studentkårens verksamhet, och thoracaler från olika årskurser representerar klubben i delegationen för studentkåren samt i studentkårens utskott. I studentkåren representeras de svenska föreningarna av en gemensam gruppering med namnet Svenska nationer och ämnesföreningar. Där samarbetar medicinarna mycket med juristerna, och thoracalerna har ofta varit en drivande kraft inom grupperingen. Hösten 2016 går studentkåren till delegationsval, och vår förhoppning är att det thoracala inslaget ska öka med två thoracala delegater.

Medicinska tidskrifter

Intresset för medicin byggs upp i takt med att kurserna blir fler och thoracalerna förvärvar större medicinsk kompetens. Läkartidningen och Duodecim skickas hem till alla studenter redan från och med första året. Från och med tredje årskursen börjar kandidaterna visa större intresse för tidskrifterna allt eftersom de klarat av det kursinnehåll som artiklarna berör. – Det är också just då, vid den mest mottagliga tidpunkten, som Sällskapets Handlingar skickas hem till kandidaterna. Speciellt uppskattade bland kandidaterna är de kliniska artiklarna i Handlingarna, som förutom att de friskar upp minnet med detaljer som glömts bort efter tentamina även ger studenterna en möjlighet att förbättra sin kliniska medicinska svenska.

racalerna och i synnerhet de unga forskarnas föredrag är omtyckta. Sällskapets inslag förblir sedan konstant under de senare studieåren, och början till en ny tradition bland de utexaminerade thoracalerna kan kanske redan anas. Sällskapets årsfest har nämligen alltmer blivit ett tillfälle för licentiater att träffa sina gamla kurskamrater.

Rasmus Olander
rasmus.olander@helsinki.fi



Bild 3. Thorax ordförandeklubba donerades 2012 av Finska Läkaresällskapet och är en stark symbol för den ömsesidiga samhörigheten. Den tidigare ordförandeklubban, tillverkad under en mer liberal tid, i revben och bröstkota hade kommit bort åtskilliga år tidigare.

Avslutningsvis

Sällskapet är således närvarande under hela studietiden (Bild 3). Samarbete mellan Sällskapet och Thorax sker på flera plan, bl.a. har Thorax en representant i Sällskapets programkommitté. Dessutom sitter ordföranden i Thorax med på Sällskapets styrelsemöten. Varje thoracal stiftar personlig bekantskap med Sällskapet under den tredje årskursen, då de tas in som ledamöter i Sällskapet. Denna tradition uppskattas högt bland thoracalerna och såväl intagningskvällen som därpå följande middag besöks av nästan varje thoracal på kursen. Sällskapets inslag i det thoracala livet är starkt bundet till det årligen återkommande FLS–Thorax-mötet samt Sällskapets Handlingar. Det gemensamma mötet brukar vara välbesökt av tho-



Finska Läkaresällskapet och Duodecim: Från språkstrid till samarbete

MARKKU HEIKINHEIMO

När Finska Läkarföreningen Duodecim fick sin början för 130 år sedan var ett av de viktigaste motiven för de tolv medicine kandidater som bildade föreningen att stärka och trygga finska språkets ställning inom läkarvetenskapen i vårt land. Eftersom FLS, som redan då hade uppnått mogen vuxenålder, var den vetenskapliga hemvisten inte bara för hela vår läkarkår utan uttryckligen också för den svenskspråkiga medicinen, kan man föreställa sig att det kunde uppstå allvarliga spänningar mellan de båda föreningarna. Så var också fallet, vilket bland annat ledde till att många finskspråkiga kolleger skrev ut sig ur FLS under nittonhundratalets tre första decennier. Fram till det hade Sällskapet varit en förening för alla legitimerade läkare, som varje finländsk läkare fick kallelse till efter sin examen. Språkstridigheterna bedarrade så småningom och begrovs slutgiltigt efter andra världskriget.

SKRIBENTEN

Markku Heikinheimo är specialist i onkologi och professor i pediatrik vid Helsingfors universitet, Barnkliniken. Han var ordförande för Finska Läkarföreningen Duodecim 2011–2013.

Men redan under Duodecims första tid och medan språkstridigheterna pågick förekom också överraskande mycket samarbete mellan de två föreningarna och deras medlemmar. Många medlemmar i Duodecim använde Handlingarna som publikationsforum, trots att tidskriften hade fått konkurrens av den finskspråkiga Aikakauskirja Duodecim och av Terveystieteidenkirja, som vände sig till den stora allmänheten. Handlingarna var ett lockande val som publikationsforum om man ville att artikeln skulle spridas till hela läkarkåren. Föreningarna ordnade också vetenskapliga möten tillsammans i god sams och med gemensamma mål. Ett av dessa var "Finlands första gemensamma forskarmöte" som de samarbetade om 1922. De följande åren inbjöd Duodecim också ledamöterna i FLS till några betydande utbildningar med utländska talare. Trots att språkfrågan vid den tiden fanns i bakgrunden, var föreningarna allt som oftast pragmatiska och försökte samla en bred deltagarskara för att höra på toppspecialister till fromma för den medicinska vetenskapen i vårt land.

Gemensamma utmaningar de senaste decennierna

Under årens lopp har landets två medicinska vetenskapliga samfund funnit många samarbetsformer. Finlands Läkarförbund har i huvudsak ansvarat för Helsingfors läkardagar, men samfunden har en central roll som programarrangör. I läkarnas vidareutbildning ingår också att dessa tre aktörer tillsammans inrättade och samarbetade om att utveckla Rådet för utvärdering av läkarnas kompetensutveckling. Utvärderingsrådet har senare (2007) blivit Pro Medico, som inriktar sig på utbildningens kvalitet och registrering av utbildningen. Det är ett viktigt arbete om man vill behålla en hög nivå på vidareutbildningen och hålla registreringen i professionens egna händer. En av de nyaste produkterna är portalen Taitoni, som bland annat gör det möjligt för läkare att föra in uppgifter om sin utbildning på ett ställe. Med stöd från statsmakten har Duodecim redigerat fler än hundra rekommendationer för God medicinsk praxis, och en representant för FLS har länge varit med och planerat teman för rekommendationerna. Patientversioner av rekommendationerna har också översatts till svenska och för närvarande finns cirka tre fjärdedelar av dem också på svenska. FLS har ansvarat för översättningsarbetet och det har fungerat bra. Duodecims ordbok Lääketieteen Termit är genuint trespråkig (finska – svenska – engelska). Den betjänar läkarna, men hjälper också tack vare sina förklaringar patienter



Bild 1. Duodecim på Turun Läkktiedepäivät. Foto: Heidi-Anna Karhu.

att förstå medicinska ord (Bild 1). Alla samarbetsprojekt har dock inte lyckats: att översätta Yleislääkäriin käsikirja till svenska strandade trots alla ansträngningar av dem som trodde på projektet.

Gemensamma mål och gemensam verksamhet har också förekommit utanför den "hårda" medicinen. Det etiska forumet är ett gott exempel på hur kolleger lyfter fram en viktig fråga. Vid detta liksom vid många andra projekt har Finlands Läkarförbund varit den tredje aktören, och samarbetet mellan de tre organisationerna har varit av stor betydelse för att projekten har lyckats.

I framtiden finns utrymme för nya typer av samarbete

Föreningarna spelar fortfarande en viktig roll bland de egna medlemmarna, och att upprätthålla två språk är till nytta för att bevara vårt medicinska och kulturella arv. Hur kan man då främja och utveckla samarbetet? Föreningarna kunde söka projekt över språkgränserna där samarbete är en styrka. Här följer några otestade eller obearbetade funderingar om eventuellt samarbete.

I Finland finns allt fler läkare med utländsk utbildning. Enligt en utredning om situationen

2010 var fler än 1 300 utländska kolleger verksamma i Finland; av dem var 38 procent specialistläkare. De utländska kollegerna har mångskiftande bakgrund, också om de största grupperna (de som kommer från Estland och Ryssland eller det forna Sovjetunionen) 2010 utgjorde mer än 63 procent av alla icke-finländska läkare som arbetade i Finland. De har varierande utbildning och dessutom inverkar säkert språk-, kultur- och religionsfaktorer på deras verksamhet som läkare och på hur de integrerar sig i hälso- och sjukvården. De inflyttade läkarna skulle ha nytta av utbildning ordnad av föreningarna, där de också blir introducerade i vårt lands kulturella och språkliga bakgrund. Skaran av utländska kolleger växer bl.a. i och med den fria rörligheten inom EU, och de två vetenskapliga samfundet kunde vara centrala aktörer bland dem. Vid sidan av de fem fakulteter som utbildar läkare i Finland finns en utländsk "sjätte fakultet", nämligen finländska medicine studerande, av vilka många återvänder till hemlandet efter sin examen. Utbildning för dessa återvändande läkare kunde vara ett lämpligt samarbetsområde, inte bara praktisk handledning i det finländska hälso- och sjukvårdssystemet utan också medicinsk språklig kompetens på båda språken.

Universiteten har sitt ansvar såväl för grundutbildningen som för vidare- och fortbildningen. I och med att antalet studerande har ökat samtidigt som universitetens undervisningsresurser har minskat, har de medicinska lärosätena allt mer koncentrerat sig på grundutbildningen, som aktivt har utvecklats och förnyats vid alla våra fakulteter. Därmed kan andra aktörer inta en alltmer central roll i vidareutbildningen (specialiseringsutbildningen). Vid sidan av FLS och Duodecim är ett flertal specialistläkarföreningar verksamma på detta område. Våra föreningar kunde i ännu högre grad förena sina krafter exempelvis inom utbildningen i etik, hälsoekonomi och administration, medan fackutbildningen inom specialiteterna mera naturligt faller på specialistläkarföreningarnas lott. Medicine studerande och yngre kolleger icke att förglömma: vi kan mycket väl intensifiera samarbetet med bland annat kandidatföreningarna och Yngre Läkares Förening.

Inom vetenskapspolitiken kan två föreningar ofta göra sig bättre hörda tillsammans än var för sig, och det är allt skäl för föreningarnas styrelser att tillsammans begrunda aktuella teman, att ta ställning till dem och att komma med konstruktiva förslag. Förra gången vi samarbetade mer intensivt var visst 2012, när vi lyfte fram de försämrade förutsättningarna för den medicinska forskningen. När det gäller att stödja forskningen kunde föreningarna också överväga en gemensam linje eller samarbete i stipendiepolitiken. Till exempel kunde något aktuellt medicinskt temaområde stödjas, eller man kunde lyfta fram en särskild målgrupp för stipendierna. Att utbilda handledare för forskare och forskningsarbete skulle också lämpa sig väl som samarbetsområde för föreningarna.

Medlemmar i redaktionerna för föreningarnas vetenskapliga tidskrifter har ibland träffats, men samarbetet mellan tidskrifterna är rätt anspråkslöst. Teman som speciellt ligger i tiden kunde kanske behandlas parallellt. Kolumner som grundligt behandlar aktuella ämnen eller debatter typ dueller kunde publiceras på båda forumen och på båda språken. Popularisering av medicinska frågor på rätt sätt lämpar sig också väl för samarbete. Terveyskirjasto och den nyare produkten Kouluterveyskirjasto som har lanserats av Kustannus Oy Duodecim ger många möjligheter till samarbete också inom det svenska språkområdet. Ämnen i läkarvetenskapens gränzoner vore lämpliga föremål för samarbete och gemensamma



Bild 2. FLS på traditionsenlig middag hos Duodecim.

evenemang. Ett exempel är hälsoeffekter av olika former av kultur.

FLS och föreningen Duodecim har liksom Handlingarna och tidskriften Duodecim gått sina egna vägar, men de har på det stora hela styrts av samma principer när det gäller att främja de finländska läkarnas yrkesskicklighet. Båda föreningarna och deras tidskrifter har sin plats också i framtiden. Samarbetet är relativt etablerat, men också nya öppningar är säkert motiverade. Lillebror Duodecim har vuxit sig större än sin storebror, men FLS roll för att utveckla läkarnas yrkesskicklighet är större än storleken förutsätter.

Det välbefinnande som social samvaro föreningarnas medlemmar emellan för med sig ska inte underskattas (Bild 2). Visst går det bra också för en trumpen duodecimmedlem att njuta av ledamöternas sällskap, fast traditionerna med sång, musik och kanske också skratt sitter djupare i vår svenskspråkiga befolkning.

Alltså skål! Våra varmaste gratulationer till storebrors högkvalitativa tidskrift Handlingarna med anledning av jubileumsåret!

Markku Heikinheimo
markku.heikinheimo@helsinki.fi

Litteratur

- Jaakko Ignatius: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 1881–2006.
- Finlands Läkarförbund, Institutet för hälsa och välfärd samt Arbetshälsoinstitutet, undersökningen Lääkärien työolot ja terveys 2010.