
Forskning i Svenskfinland

Det har varit en sorgens tid i Handlingarnas redaktion. Svante som varit tidningens allt i allo i många år gick bort efter en lång kamp med sin svåra sjukdom. Han efterlämnade ett tomrum som inte går att fylla. Han skötte det mesta i tidningen, inte bara sina uppgifter som redaktionssekreterare. Han hade alltid idéer om innehåll, omslag m.m, hjälpte till med språkgranskning och översättningar samt gjorde hela layouten. Vi saknar alla mycket hans glada och optimistiska person.

Den finlandssvenska forskningen har traditionellt varit mycket aktiv. En avgörande förutsättning är god finansiering. Tack vare väl avkastande placeringar av fonderna har Sällskapet kunnat bibehålla sin centrala roll vid finansieringen av medlemmarnas forskning. Sällskapets stöd har alltid varit speciellt viktigt för de unga forskarna, som har svårt att göra sig gällande i tävlan om de stora stiftelsernas understöd. På senare år har Sällskapet dessutom i glädjande hög grad kunnat stödja även etablerade forskare. Tack vare Sällskapets och vissa andra stiftelsers samt till en del universitetssjukhusens statsandelspengar, på finska förkortat EVO (erityisvaltionosuus), har många unga läkare efter avklarad licentiatexamen haft möjlighet att på heltid ägna sig åt forskning. En liten del väljer forskarbannan som sitt yrke, men de flesta söker sig så småningom till sjukhusvärlden med en gedigen färdighet att inleda sina studier i klinisk medicin.

Allmänmedicinens och primärvårdens roll i förhållande till den specialiserade sjukvården har debatterats livligt på senare tid. Hälsocentralerna runt om i landet kämpar med rekryteringssvårigheter, och som en orsak till bristen på hälsocentralläkare har man utpekade de unga läkarnas benägenhet att

söka sig till forskningen. Det är i mitt tycke ett märkligt sätt att se på problemet. Antalet läkare som sysslar med forskning på heltid är säkert större i dag än tidigare, men skillnaden är marginell, och en tvångsförflyttning av läkare från forskningen till "hederligt arbete" löser nog inte problemen. Diskussionen har i alla fall lett till att en betydlig andel av EVO-pengarna nästa år överförs från forskning till undervisning. Att förringa forskningens betydelse för utvecklingen av medicinen är mycket kortsynt. Även om den enskilda läkaren inte ensam löser de stora gåtorna, ger forskarutbildningen de blivande klinikerna en god grund att bygga på, den ger dem ett kritiskt tänkande som väl behövs i dag, då varje behandlingsforms berättigande och kostnadseffektivitet ifrågasätts mer än någonsin. Hälsocentralernas rekryteringsproblem kräver nog andra åtgärder än strypta forskningsmöjligheter för de unga. Primärvårdens betydelse diskuteras i detta nummer av omsorgsminister Eva Biaudet och av chefsläkare Hans Blomberg.

Livet som forskare har alltid varit lättare på universitetssjukhusen än på central- och kretssjukhusen. Det är därför skäl att lyfta extra högt på hatten för alla dem som vid sidan av det tunga rutinarbetet på centralsjukhuset orkar och har lust att göra en aktiv insats för forskningen. I detta nummer vill redaktionen hedra den kvalitativt högtstående finlandssvenska forskning som bedrivs utanför universitetssjukhusen.

Jag tackar alla dem som varit aktiva och erbjudit tidningen material samt önskar läsarna ett gott år 2003.

CAJ HAGLUND

Reflektioner över det nationella hälsovårdsprojektet

EVA BIAUDET

Då man talar om hälso- och sjukvård och dess framtid är det skäl att först betona den finländska hälso- och sjukvårdens starka sidor och först därefter peka på dess svagheter och olägenheter. Det är ju så att utgångspunkten i allt utvecklingsarbete är att hålla fast vid de starka sidorna och åtgärda de svaga.

I Finland skall det allmänna, d.v.s. staten och kommunerna, trygga tillräckliga social- och hälsovårdstjänster för alla samt främja befolkningens hälsa. Kommunernas roll för att tillhandahålla tjänster är grundläggande. Kommunerna ansvarar för primärhälsovården, socialväsendet och den specialiserade sjukvården. Finansieringsgrunden är huvudsakligen skattebaserad. Demokratisk styrning och övervakning uppfattas åtminstone i princip mycket positivt. Inom hälso- och sjukvården i Finland arbetar en mycket välutbildad personal som besitter en utmärkt yrkeskunnet, arbetsmoral och yrkesetik. Hälso- och sjukvårdens infrastruktur är omfattande och utrustningsnivån är god. Medborgarna uppskattar hälso- och sjukvården. Det råder ett riksomfattande samförstånd om riktlinjerna för hälso- och sjukvårdens utveckling, vilket än en gång har bekräftats i samband med det nationella hälso- och sjukvårdsprojektet.

Svagheter finns dock också i detta system. Tendensen att skära ned statsandelsfinansieringen, vilket fortgick från år 1993 till år 2000, och kompenseringen till kommunerna, främst genom samfundsskatter, har inneburit en märkbar försvagning av finansieringens stabilitet och förutsägbarhet samt därigenom ständiga sparbudgeter. Finland använder nu mindre pengar för hälso- och sjukvård per invånare än de andra EU-länderna med un-

dantag av Spanien, Grekland och Portugal. Även om jämförelsen objektivt sett inte är helt rättvis, är det klart att finansieringen måste förstärkas. Personalen har redan länge varit mycket överbelastad. Våra kommuner är små och befolkningsbasen är ofta för liten för en ändamålsenlig planering av hälso- och sjukvårdstjänster, vilket skapar ett behov av mera samarbete. Olika organisationers samarbete och arbetsfördelning (primärhälsovård, socialväsendet och den specialiserade sjukvården) kunde ändå i många fall vara bättre än för närvarande.

Ett annat problem är att de svaga grupperna knappt får sin röst hörd i det kommunala beslutsfattandet. Som exempel kan mentalvårdspatienterna och rusmedelsmissbrukarna nämnas. Det råder brister i styrningen och övervakningen av hälso- och sjukvården. Starkare styrning behövs på noggrant utvalda områden.

Det nationella hälso- och sjukvårdsprojektet har förtjänstfullt identifierat de starka och

FÖRFATTAREN

Eva Biaudet är riksdagsledamot och omsorgsminister.

svaga sidorna i vår hälso- och sjukvård och har presenterat ett mångsidigt urval av åtgärder för att korrigera bristerna. De viktigaste angelägenheterna antecknades i statsrådets principbeslut 11.4.2002.

Jag vill gärna betona vissa punkter i detta principbeslut. Man för mycket bestämt fram den centrala betydelsen av primärhälsovård och arbete i preventivt syfte. Mentalhygien, arbetet för att stödja barns och ungas tillväxt och utveckling, de psykosociala tjänsterna samt arbetet med rusmedelsmissbrukare, vilket hör nära samman med primärhälsovården, borde ses som funktionella helheter. För att trygga ett tillräckligt specialkunnande, har man tänkt sig att dessa tjänster handhas regionalt.

Ett centralt mål i det nationella hälso- och sjukvårdsprojektet är tryggandet av tillgången till vård. Principen om tillgång till vård inom rimlig tid kommer att skrivas in i lagen år 2005. Jag har tillsatt en arbetsgrupp under ledning av professor Mats Brommels som före utgången av år 2003 skall förbereda nationella principer och anvisningar för att hålla köbildningen under kontroll. Det är också av betydelse att fortbildning enligt lag kommer att ordnas så, att arbetsgivaren ansvarar för kostnaderna. Lagen träder i kraft år 2004. Man kommer också att investera starkt i ledarskapsutbildning.

Mera pengar är också att vänta för hälso- och sjukvården. Detta konstaterades också helt klart av statsministern vid det nationella projektets riksomfattande seminarium. I budgeten för nästa år finns redan många nya ele-

ment som ingår i regeringens principbeslut. Som exempel kan jag nämna 8 miljoner euro i stöd till kommuner och samkommuner för sådana projekt där aktiviteter och strukturer förnyas på ett sätt som förbättrar tjänsternas funktionsduglighet i primärhälsovården, mentalhygien och den specialiserade sjukvården. I budgeten ingår bl.a. medel för utarbetande av elektroniska sjukjournaler. Statsandelsfinansieringen har utökats och statsandelsprocenten har höjts i budgeten för både i år och nästa år. Det är ett anmärkningsvärt trendbrott, som inte alls har beaktats i offentligheten. Statens finansiering för social- och hälsovård stiger med hela nio procent nästa år. Dessutom har man för avsikt att gradvis öka denna finansiering allteftersom reformarbetet fortskrider. Budgetbesluten för kommande år är naturligtvis frågor för den regering som bildas efter valet.

Jag har blivit tillfrågad om mitt budskap till läkare vid hälsovårdscentraler. Tillräckliga resurser och en väl fungerande primärhälsovård ligger till grund för hela hälso- och sjukvårdssystemet. Nyckelpersonerna i detta är läkarna och hälsovårdarna vid hälsovårdscentralerna. Jag hoppas att det nationella hälso- och sjukvårdsprogrammet och regeringens beslut för sin del visar er hur mycket ert arbete uppskattas.

MINISTER EVA BIAUDET
00102 RIKSDAGEN
eva.biaudet@riksdagen.fi

Hälsocentralläkarens dilemma

HANS BLOMBERG

Läkarbristen drabbar igen vårt offentliga hälsovårdssystem. Speciellt hårt drabbas hälsocentralerna. I september var 381 av de 3 385 hälsocentralläkartjänsterna obesatta. Sämst är läget i Mellersta Österbotten där en tredjedel av tjänsterna är obesatta [1]. Orsakerna till läkarbristen inom primärvården är många, och det är inte första gången som vi har blivit tvungna begrunda dem och försöka hitta lösningar på problemet.

Finska Läkaresällskapets Handlingar uppmärksammade allmänmedicinen och läkarbristen vid hälsocentralerna med ett nummer år 1987 (4/87). Då drabbade läkarbristen bl.a. hälsocentralerna i det svenska Österbotten samt i Hangö och Lovisa. Orsaker till läkarbristen såg man i hälsocentralläkarnas låga anseende och yrkesidentitet, deras stora arbetsbörda och bundenhet till arbetet, det myckna pappersarbetet, statliga sparbudgeter samt nya uppgifter utan ökade resurser. Som en lösning såg man satsning på utbildningen i allmänmedicin, möjligheter till fortbildning bl.a. genom tjänstgöring på sjukhus och en satsning på forskning inom primärvården. Möjligheten till ledig tid borde garanteras trots läkarbristen och onödiga rutiner, såsom vissa läkarintyg, borde slopas.

SATSNING PÅ ALLMÄNMEDICINEN

Allmänläkarutbildningen har befast sin ställning inom alla våra medicinska fakulteter och ansvaret för specialistutbildningen i allmänmedicin överflyttades i slutet av åttiotalet på universiteten. Man har utvecklat uppföljnings-

system (loggböcker och portfolio), som läkarna som specialiserar sig i allmänmedicin kan utnyttja som en garanti för att de erhåller tillräckligt omfattande färdigheter och kunskap. Forskningen inom allmänmedicinen och primärvården har tagit fart, och nu ordnas årliga allmänläkardagar, där hälsocentralläkare presenterar projekt av olika omfattning. Utbudet av internationella kongresser, möten och samarbetsprojekt är också imponerande. Läkarföreningar, sjukvårdsdistrikt och läkemedelsföretag ordnar en mångfald av kurser som riktar sig till allmänläkarna.

I början av nittiotalet, då kommunerna sparade på grund av recessionen, fanns det många sökande till läkartjänsterna. För att uppmuntra arbetsgivarna att anställa legitimerade läkare för sin "euro-utbildning" och läkare som

FÖRFATTAREN

ML Hans Blomberg är chefsläkare vid Sibbo hälsocentral

specialiserade sig för den obligatoriska tjänstgöringen införde staten ett bidrag på 6 000 mk, som främst skulle användas för att täcka kostnader för handledning och utbildning, men största delen av pengarna bara försvann i kommunens bottenlösa kassa.

Trots obesatta tjänster finns det i dag flera kommunalt anställda läkare än år 1990. År 1990 fanns i den kommunala primärvården 3 200 läkare och i den specialiserade sjukvården 5 400 läkare, och år 2000 var motsvarande siffror 3 700 respektive 7 000 läkare. Det är inte bara primärvården som drabbas av läkarbrist, inom den kommunala specialiserade sjukvården var cirka 600 läkartjänster obesatta år 2001. [2]

STORA FÖRVÄNTNINGAR PÅ HUSLÄKARSYSTEMET

Husläkarsystemet infördes för att bl.a. förbättra läkarnas möjligheter att ordna sitt arbete och öka läkarens ansvar för sin befolkning, samtidigt medförde läkaravtalet högre lön för husläkare. Politikerna såg i husläkarsystemet förbättrad tillgänglighet till läkare för befolkningen. De flesta läkare, som hade övergått till husläkarsystemet var nöjda. Den egna ansvarsbefolkningen gjorde att arbetet kunde begränsas. Men det fanns en grupp läkare, som upplevde att deras arbetsbörda hade ökat och bundenheten till arbetet blivit större, när de inte längre skyddades av fastställd arbetstid.

Hälsocentraler som ville rekrytera nya läkare såg sig tvungna att införa husläkarsystemet bl.a. för att lönemässigt kunna konkurrera. Svårigheterna att locka läkare till hälsocentralerna under de senaste åren har ökat bördan för husläkarna, eftersom de måste ta hand om överstora befolkningsunderlag.

LÄKARNAS ÅSIKTER UNDERSÖKTA

I Finland har läkarnas arbetsförhållanden, utbildning och framtidsplaner undersökts i fyra landsomfattande undersökningar. Läkarnas utbrändhet har ökat på 1990-talet och allmänast var utbrändheten bland hälsocentralläkare. Unga läkares motivation att förbinda sig till ett långvarigt och helhetsbetonat befolkningsansvar utgör ett problem. För att trivas i arbetet vill hälsocentralläkarna enligt en undersökning i Helsingfors ha mera utbildning, bättre lön, klarare planering och organisering samt önskar att informationen på arbetsplatsen skall skötas bättre. Enligt en enkät som Kumpusalo et al. gjorde i april 2002

trivdes hälsocentralläkarna på administrativa poster bäst. Läkare på små och medelstora orter trivdes bättre än läkare på stora orter, vilket antogs bero på att de bättre kan påverka sitt arbete.[3] Hälsocentralläkarna påtalade bl.a. stress och bundenhet i arbetet, svårigheten att få vikarier, svårigheter med ledningen och svårigheter att kunna forska. Däremot upplevde man att samarbetet med övriga läkare och vårdpersonal samt möjligheterna att konsultera kolleger var bra [4].

PRIMÄRVÅRDENS UTMANINGAR

Medicinen utvecklas hela tiden, och kostnadsökningen inom specialsjukvården har under de senaste åren varit stor. Samtidigt ställer man förhoppningen att primärvården skall kunna lösa många av de problem som har uppstått. Det innebär ett minskat kostnadstryck inom hälso- och sjukvården för att den har lägre krav på dyra tekniska lösningar samt för att den är lättare tillgänglig och därigenom kan förhindra att svårare problem uppstår. Man förväntar sig att primärvården skall kunna förebygga och sköta allt större grupper av sjukdomar såväl med att sälla ut personer med risker som med att åtgärda problem genom medikamentell behandling och råd om omläggning av livsstilen.

För olika sjukdomstillstånd har Duodecim tillsammans med specialistläkarföreningarna utarbetat vårdmodeller (Käypä Hoito), som är evidensbaserade och som redogör för styrkan i forskningsresultat de bygger på. Samtidigt som vårdmodellerna ger den enskilda läkaren en god grund för att begrunda sina egna rutiner, kan arbetsbördan öka om de används som kvalitetskriterier. Professor emeritus Amos Pasternack har förtjänstfullt diskuterat vad som är rätt och vad som är fel i vården av patienter [5]. Stora kontrollerade undersökningar väljer ofta bort flera patienter med egenskaper som stör undersökningen, och därför kan resultaten vara svåra att använda för den enskilda oselektade patienten inom primärvården. Han anser också att en snäv biologisk referensram leder till felaktiga åtgärder och att alla läkare borde ha möjlighet att studera humanistiska vetenskaper för att öka sin förmåga till empati och vinnlägga sig om kollegial gemenskap samt skala bort överflödigt kantighet i sin person.

Hypertension, övervikt och diabetes (som alla ingår i metaboliskt syndrom) är tillstånd som man länge har ägnat uppmärksamhet. Här innebär strängare vårdgränser nya utma-

ningar och krav på större arbetsinsatser. Folkpensionsanstaltens ersättningspolitik, som beaktar lönsamhetsaspekter ur nationell synvinkel, har inte följt med specialistläkarför-
eningarnas utvecklingsprogram. Osteoporos har fått ett eget vårdprogram, som har så många infallsvinklar och resurskrävande delar att någon enhetlig vårdpraxis ännu inte har uppstått trots att läkemedelsföretagen med sina ekonomiska intressen i vården har gjort synlig reklam för sina läkemedel och även kraftigt stött utbildningen.

Den specialiserade sjukvården har anammat behandling med Marevan i förebyggande syfte mot tromboser och uppföljningen av vården har ökat hälsocentralläkarnas arbetsbörda med ökade kontroller och problem med hur andra mediciner inverkar på behandlingen. Bland barn och ungdomar hittar man en ökande mängd tillstånd, som man anser behöva åtgärder för att inte senare ge större problem. Allt fler kroniska sjukdomar sköts med allt fler mediciner även i primärvården, och allmänläkaren ställs inför problem med läkemedelsinteraktion. I de flesta fall är det klokt att gå in för så få mediciner som möjligt, men ofta återstår trots det flera nödvändiga mediciner. Man förväntar sig också att primärvården skall kunna öka sina rehabiliteringstjänster för vitt skilda sjukdomar.

Eftersom resurserna är begränsade finns det förhoppningar om att man inom större områden kunde se vilka resursbehov nya undersöknings- och behandlingsformer för med sig samt väga dem mot den faktiska nyttan. Här kunde riskanalyser och hälsoekonomiska utredningar ge svaret på vilka risker den enskilda individen kan, bör eller vill utsätta sig för, och till vilken kostnad samt vilka åtgärder samhället har råd att satsa på. Prioriteringsdiskussionen dyker upp då och då men har inte lett till några större överenskommelser. Ryyänen et al [6] konstaterade att det är mer etiskt att sköta patienter enligt vilken den förväntade nyttan av vården eller enligt hur hotande sjukdomen är än att använda en odefinierad prioritering eller ge vård i den ordningsföljd patienterna söker hjälp.

FRAMTIDEN

Det nationella projektet för tryggnad av hälso- och sjukvården i framtiden lovar många förbättringar för framtiden. Man vill i fortsättningen också satsa på ett system som finansieras med skatter, övervakas av staten och organiseras av kommunerna. Det skall vara

lättast att komma till primärvården där patienten bör få en bedömning av en läkare eller sjukskötare inom tre dygn. Man utgår från att det är mest förmånligt att undersökning och vård så långt som möjligt sköts av hälsocentralerna. Arbetsfördelningen mellan den allmänna och privata sektorn skall göras klarare. Man skall utveckla informationssystemen för att informationen bättre skall löpa mellan olika producenter. Regionala vårdprogram skall göras; kompletterande utbildning och fortutbildning skall garanteras personalen. Arbetsgivaren skall stå för kostnaderna för den kompletterande utbildningen minst 3–10 dygn per år. Man skall förbättra ledarfunktionerna bl.a. genom att använda en motiverande lönepolitik och genom att understödja samarbete och arbetsfördelningen mellan olika personalgrupper. Sålunda kunde man överföra uppföljningen av vissa sjukdomar och vissa intyg till sjukskötare eller hälsovårdare. Det slås fast att det, om man inte kan öka andelen av skatterna för hälso- och sjukvården, finns bara två andra vägar: prioritering eller en radikal förändring av finansieringen. Man får hoppas att de i projektet utlovade förbättringarna och uppskattningen av primärhälsovården också skall förbättra hälsocentralläkarnas möjlighet att planera och behärska sitt arbete. Problemet med rekrytering av läkare till primärvården är inte enastående för Finland och kommer att vara huvudtemat på Nordiska allmänläkarkongressen i Helsingfors i 31.8–3.9. 2003.

ML HANS BLOMBERG, CHEFSLÄKARE
SIBBO HÄLSOCENTRAL PB 23, 04131 SIBBO
hans.blomberg@sipoo.fi

REFERENSER

1. Kangas, M. Finska Läkarförbundets utredning av läkarbristen personligt meddelande 12.11.2002
2. Det nationella projektet för tryggnad av hälso- och sjukvården i framtiden. Social- och hälsovårdsministeriets arbetsgruppspromemoria 2002:3, Social- och hälsovårdsministeriet 9.4.2002
3. Kumpusalo E, Haggren O, Vehviläinen A, Liukko M, Kujala S, Takala J. Miten terveystieteiden tutkimus 2002-tutkimus I, Finl Läkart; 57:4235–4239
4. Kumpusalo, E., Anförande vid Kunnallislääkäri- ja yleislääketieteidenpäivät. Terveystieteiden tutkimus 2002-tutkimus. 22.11.2002.
5. Pasternack, A., Oikea ja väärä lääketieteessä, Duodecim 2002; 118:2173–82
6. Ryyänen O-P, Myllykangas M, Kinnunen J, Turunen K.E. Priorisointikriteerit, Finl Läkart 1999; 54:5145–47.

Kroniska komplikationer vid undergrupper av diabetes

BO ISOMAA

Som en följd av nya forskningsrön har diabetes blivit en allt mer heterogen sjukdom med ett flertal identifierbara undergrupper. Den gamla indelningen i ungdomsdiabetes och vuxendiabetes har visat sig vara en mycket förenklad gruppering. Med tanke på såväl vården som prognosen är det viktigt att placera en diabetiker i en viss undergrupp. Det metabola syndromet är den största enskilda gruppen och utgör en stor riskfaktor för kardiovaskulära komplikationer. Gemensamt för alla diabetiker, oberoende av undergrupp, är att högt blodsocker utgör en riskfaktor för mikrovaskulära komplikationer.

Traditionellt har man delat in diabetes i ungdomsdiabetes eller typ 1 (IDDM) och vuxen diabetes eller typ 2 (NIDDM). Denna indelning bygger i huvudsak på åldern vid insjuknandet och förekomsten av insulinberoende. Utgående från denna indelning är andelen typ 1-diabetiker i Finland 15 procent av samtliga diabetiker [1]. Det har emellertid visat sig att många diabetiker inte passar in i denna indelningsmodell. Det finns unga patienter som klarar sig utan insulinbehandling och även äldre patienter som i ett tidigt skede av sin sjukdom blir beroende av insulin. Som en följd av nya forskningsrön har olika undergrupper av diabetes kunnat urskiljas, och diabetes har blivit en alltmera heterogen sjukdom, vilket även återspeglas i WHO:s nya indelning av diabetes [2].

De flesta studier av komplikationer vid vuxendiabetes har utgått från ett antagande att vuxendiabetes är en enhetlig sjukdom. Mot bakgrunden av diabetes som en heterogen sjukdom, kan man nu fråga sig om vissa undergrupper av diabetes är speciellt komplikationsbenägna eller om någon undergrupp är skyddad från följsjukdomar. I min egen avhandling har jag studerat förekomsten av kroniska komplikationer och riskfaktorer för komplikationer hos diabetiker i några av de

nya undergrupperna av diabetes [3]. Patientmaterialet är hämtat från det s.k. Botnia projektet som sedan 1990 pågår vid vissa hälso-centraler i Österbotten (Närpes, Malax-Korsnäs, Korsholm, Vasa och Jakobstad). Studien syftar till att hitta genetiska orsaker till typ 2-diabetes och även att identifiera tidiga störningar i glukosomsättningen hos såväl släktingar till personer med typ 2-diabetes som hos friska kontrollpersoner [4].

DIABETES – EN HETEROGEN SJUKDOM

MODY-DIABETES

Redan i början av 1900-talet kände man till familjer där överraskande många familjemedlemmar insjuknade i diabetes. Sjukdomen debuterade vanligen i unga år, patienterna hade sällan ketoacidosis och trots ett långt sjukdomsförlopp såg man sällan komplikationer.

FÖRFATTAREN

MD Bo Isomaa är biträdande överläkare vid Jakobstads sjukhus och regionalt ansvarig för Botnia-projektet i Österbotten

Efter insulinets upptäckt behandlades unga patienter regelmässigt med insulin, men sedan behandlingen med tabletter vid diabetes togs i bruk kunde många av dessa patienter skötas enbart med tabletter. Denna form av diabetes fick på 1970-talet namnet MODY (maturity-onset diabetes of the young) [5]. MODY-diabetes karakteriseras av följande drag:

- åtminstone en familjemedlem har insjuknat före 25 års ålder
- efter insjuknandet kan sjukdomen skötas utan insulin under minst 2 år
- i familjen förekommer diabetes i minst 3 generationer

Den kliniska bilden och patofysiologin vid MODY-diabetes har behandlats i flera aktuella översiktsartiklar [6–7]. Det har visat sig att MODY är en monogen form av diabetes med dominant nedärvning. Ett stort antal mutationer som orsakar MODY finns beskrivna, och MODY indelas i åtminstone fem olika undergrupper. I Finland är undergruppen MODY3 den vanligaste och orsakas av mutationer i en transkriptionsfaktor (HNF-1a). Man har uppskattat att MODY-diabetes utgör högst 5 procent av all diabetes [8]. Förutom MODY-diabetes känner man även till mitokondriella mutationer som ger upphov till diabetes.

LADA-DIABETES

Vid ungdomsdiabetes (typ 1) ses antikroppar mot betacellen eller dess komponenter hos ca 90 procent av patienterna vid insjuknandet. Detta uppfattas som tecken på en pågående autoimmun process. Även hos en del personer som insjuknar i diabetes i vuxen ålder kan man konstatera dessa antikroppar, speciellt s.k. GAD-antikroppar (glutamic acid decarboxylase). Vid uppföljning utvecklar en del av dessa diabetiker en klar insulinbrist [9]. Denna undergrupp av vuxendiabetes har kallats LADA (latent autoimmune diabetes in adults). I WHO:s nya klassificering kallas denna grupp långsamt progredierande typ 1-diabetes. Epidemiologiska studier har visat att ca 10 procent av patienter som insjuknar i vuxen ålder kan hänföras till denna undergrupp av diabetes [10–11]. För mer utförliga uppgifter om LADA-diabetes hänvisas till en färsk avhandling som nyligen publicerats i Sverige [12]. En LADA-patient uppvisar ofta följande kliniska drag:

- patienten insjuknar efter 35 års ålder
- patienten klarar sig utan insulin i början av sjukdomen, åtminstone 6 månader
- patienten uppvisar färre drag av det metabola syndromet än andra typ 2-diabetiker
- insulinbrist utvecklas långsamt under några år
- GAD-antikroppar kan påvisas i blodet

METABOLA SYNDROMET

Hos många diabetiker som insjuknar i vuxen ålder kan man se en ansamling (jfr "cluster") av ett flertal kardiovaskulära riskfaktorer som fetma (speciellt bukfetma), stegrat blodtryck, dyslipidemi, störningar i koagulationsfaktorer och mikroalbuminuri [13–15]. Enligt många forskare är insulinresistens den gemensamma nämnaren för de olika komponenterna i syndromet. Uppenbart är likaså att man i bakgrunden har såväl en genetisk benägenhet som ogynnsamma levnadsvanor [16]. I epidemiologiska studier går det metabola syndromet hand i hand med den s.k. västerländska livsstilen som innebär tilltagande förekomst av fetma och ett mer stillasittande liv. Detta kardiovaskulära riskkomplex har kallats bl.a. "den dödliga kvartetten", "insulinresistens syndromet" och det metabola syndromet. WHO använder det sistnämnda begreppet och föreslår att en diabetiker eller en person med nedsatt glukostolerans (IGT) har ett metabolt syndrom om personen uppfyller minst två av följande komponenter av det metabola syndromet föreligger [2]:

- *hypertoni* (blodtrycksbehandling och/eller stegrat blodtryck: systoliskt >160 eller diastoliskt >90 mmHg)
- *fetma* (BMI>30 kg/m² och/eller midje-höftkvot >0,9 hos män och >0,85 hos kvinnor)
- *dyslipidemi* (triglycerider >1,7 mmol/l och/eller lågt HDL-kolesterol: <0,9 mmol/l hos män och <1,0 mmol/l hos kvinnor)
- *mikroalbuminuri* (albuminutsöndring > 20mg/min)

En person med normal glukostolerans bör dessutom uppvisa insulinresistens, vilket i epidemiologiska studier oftast definierats som högsta kvartilen av s.k. HOMA (index utgående från fasteglukos- och insulin) eller faste-insulin i bakgrundspopulationen [17].

Förutom dessa ovan relaterade undergrupper finns det även tecken på en interaktion mellan typ 1 och typ 2 diabetes. I många fa-

TABELL I: Förekomst (%) av metabolt syndrom hos män och kvinnor med normal (NGT), nedsatt glukostolerans (IGT/IFG) och typ 2-diabetes (typ 2 DM) i olika åldersgrupper.

	NGT		IFG/IGT		Type 2 DM	
	M	K	M	K	M	K
alla 35 – 70 år	15	10	64	42	84	78
- 40 – 49 år	12	6	59	38	87	78
- 50 – 59 år	20	9	67	44	83	74
- 60 – 69 år	20*	19**	66	52*	84	81

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ vid jämförelse mellan åldersdekaden 60–69 år och 40–49 år.

miljer förekommer bägge typerna av diabetes. Man har sett att förekomsten av stegrat blodtryck och koronarsjukdom är lägre hos typ 2-diabetiker med en typ 1-diabetiker bland nära släktingar, i jämförelse med om man bland dessa släktingar har enbart typ 2-diabetes [18]. I Figur 1 ses en uppdelning av diabetes i enlighet med erfarenheterna från Botniaprojektet. Det är uppenbart att nya undergrupper av diabetes kommer att utkristalliseras speciellt som en följd av den genetiska forskningen.

MODY OCH KOMPLIKATIONER

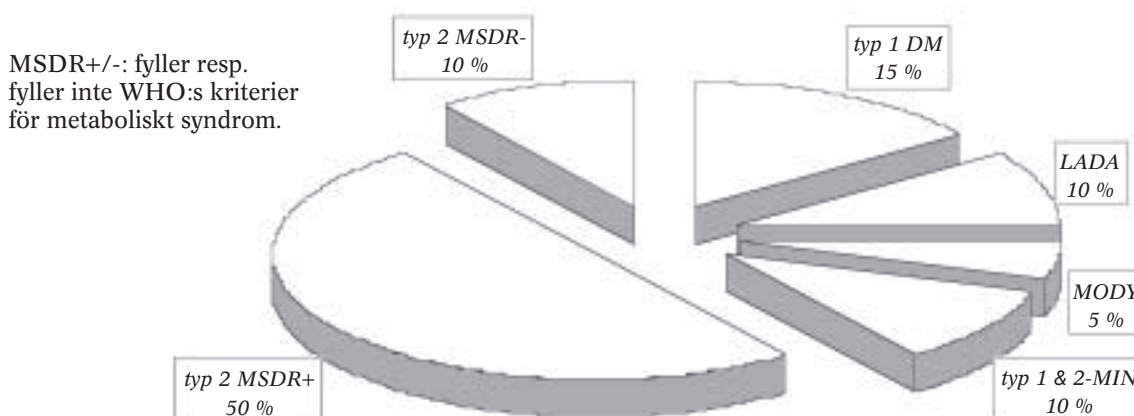
MODY-diabetes har traditionellt ansetts vara förenat med låg förekomst av komplikationer. Man har tidigare t.o.m. ansett att komplikationsfrihet skulle vara ett kriterium för MODY. Vid lindrig s.k. MODY2-diabetes (orsakas av mutationer i glukokinas-genen) är komplikationer mycket sällsynta [6]. Vid MODY3-diabetes, som är den vanligaste MODY-formen i Finland, finns mikroangiopatiska komplikationer beskrivna [19]. I min egen studie undersöktes 57 MODY3-diabeti-

ker [20]. Man kunde konstatera retinopati hos hälften av de undersökta. Även perifer neuropati och mikroalbuminuri var vanliga. Det visade sig att förekomsten av mikroangiopatiska komplikationer stod i klar relation till blodsockernivån, mätt som HbA1c. Eftersom sjukdomen i allmänhet ger få symptom och kan förbli odiagnostiserad i årtal men i alla fall kan ge komplikationer, borde man överväga sållning för diabetes i familjer med MODY3-diabetes.

LADA OCH KOMPLIKATIONER

Det finns mycket få studier av kroniska komplikationer hos patienter med LADA-diabetes. Man har beskrivit fler tecken på insulinbrist och färre drag av det metabola syndromet hos LADA-patienter jämfört med andra typ 2-diabetiker [10,12]. Inom Botniaprojektet kunde man konstatera GAD-antikroppar hos 9,3 procent av typ 2-diabetikerna ($n=1122$). I min egen studie av LADA-diabetikerna från Botniaprojektet kunde man inte konstatera några skillnader i förekomsten av mikro- eller makrovaskulära komplikationer mellan LADA-dia-

FIGUR 1: Diabetes – en heterogen sjukdom



TABELL II: Riskfaktorer för komplikationer hos 170 typ 2-diabetiker, resultat av multipla regressionsanalyser.

	Koronarsjukdom	neuropati	retinopati	mikroalbuminuri
HbA1c	0	+	++	+
Duration	0	0	+	0
Metabola syndromet	++	0	0	+
Manligt kön	0	0	0	+
Små LDL-partiklar	0	+	0	0

0=inte signifikant, += p<0,05, ++= p<0,001

betikerna och en jämförelsegrupp av typ 2-diabetiker (kontrollerad med avseende på ålder, duration av diabetes och blodsockernivå) [21]. Med logistisk regressionsanalys kunde man däremot se att riskfaktorerna för komplikationer skilde sig mellan grupperna. Hos LADA-patienterna var HbA1c en riskfaktor för koronarsjukdom, medan traditionella riskfaktorer som ålder och manligt kön var förknäpade med koronarsjukdom i jämförelsegruppen.

I en prospektiv uppföljning av diabetikerna i Botniaprojektet (uppföljningstiden median 5,7 år) ser man inga skillnader i total mortalitet mellan GAD-positiva diabetiker (LADA) och GAD-negativa, men den kardiovaskulära dödligheten var lägre bland de GAD-positiva (7,4 mot 12,4 procent), dock inte statistiskt signifikant. Det krävs en längre prospektiv uppföljning för att klarlägga LADA-patienternas risk för kardiovaskulära komplikationer.

METABOLA SYNDROMET – EN VIKTIG KARDIOVASKULÄR RISKFAKTOR

När man tillämpar WHO:s kriterier för ett metabolt syndrom på deltagarna i Botniaprojektet (35–70 år gamla), ser man att 80 procent av diabetikerna, 50 procent av personer med nedsatt glukostolerans och 10 procent av personer med normal glukostolerans uppfyller kriterierna på ett metabolt syndrom (Tabell I). Hos personer med normal sockertolerans ser man både köns- och åldersrelaterade skillnader i förekomsten, medan dessa skillnader försvinner när man betraktar diabetikerna. Det metabola syndromet utgjorde en klar riskfaktor för såväl kardiovaskulär sjukdom som mortalitet. Förekomsten av koronarsjukdom (figur 2) och dödlighet var klart ökad bland personer med metabolt syndrom jämfört med personer som inte uppfyllde kriterierna för ett metabolt syndrom [22]. Av det metabola syndromets komponenter var före-

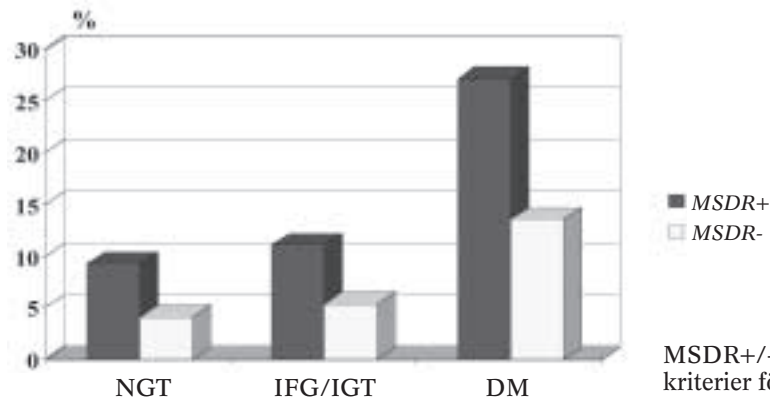
komsten av mikroalbuminuri en klar riskfaktor för kardiovaskulär död (RR 2,8, p<0,001). Detta fynd har även setts i flera andra studier. Man tänker sig att mikroalbuminuri vid typ 2-diabetes skulle utgöra ett tecken på en mer generell kärlskada och inte enbart förutspå en kommande njurskada [23].

Inverkar det metabola syndromet på förekomsten av andra diabeteskomplikationer? I ett delarbete till min avhandling jämfördes förekomsten av komplikationer mellan typ 2-diabetiker med och utan ett metabolt syndrom [24]. Som väntat hade patienter med ett metabolt syndrom en ökad förekomst av kardiovaskulära komplikationer. Men även frekvensen av mikro- eller makroalbuminuri och perifer neuropati var högre. Hos patienter med ett metabolt syndrom såg man även en ökad förekomst av s.k. små, täta LDL-partiklar, vilka anses utgöra en viktig aterosogen faktor [25]. I multipel regressionsanalys utgjorde det metabola syndromet en riskfaktor för koronarsjukdom och ökad albuminutsöndring i urinen, medan HbA1c var en riskfaktor för såväl retinopati, mikroalbuminuri och perifer neuropati (Tabell II). En intressant iakttagelse var att förekomsten av s.k. små, täta LDL-partiklar utgjorde en oberoende riskfaktor för perifer neuropati även om man i analysen korregerade för perifer kärlsjukdom.

SAMMANFATTNING

Med tanke på såväl vården som prognosen är det viktigt att placera diabetikerna i olika undergrupper. Det metabola syndromet omfattar minst hälften av samtliga diabetiker och utgör en klar riskfaktor för hjärt- och kärlkomplikationer. Det metabola syndromets förekomst ökar och ses även hos allt yngre diabetiker samt även hos personer med nedsatt eller normal glukostolerans. När en ung vuxen har stegrat blodsocker är det inte längre självklart att det rör sig om en patient med typ 1-diabetes. Det kan vara fråga om en ung

FIGUR 2: Förekomst (%) av koronarsjukdom i relation till metaboliskt syndrom hos personer med normal (NGT), nedsatt (IFG/IGT) glukostolerans och typ 2-diabetes (DM).



MSDR+/-: fyller resp. fyller inte WHO:s kriterier för metaboliskt syndrom.

typ 2-diabetiker eller även en patient med MODY-diabetes. Oberoende av undergruppen av diabetes utgör blodsockernivån en klar riskfaktor för mikrovaskulära komplikationer. Att uppnå en god sockerbalans är ett viktigt mål för alla diabetiker. Men prognosen påverkas även i stor utsträckning av andra riskfaktorer som dyslipidemi, stegrat blodtryck och mikroalbuminuri. Att identifiera och åtgärda även dessa övriga riskfaktorer blir allt viktigare i diabetesvården.

MD Bo ISOMAA
BOTNIA-PROJEKTET/JAKOBSTAD
TEL. 06-7247998
bo.isomaa@fimnet.fi

REFERENSER

- Eriksson J, Forsén B, Häggblom M, Teppo A-M, Groop L: Clinical and metabolic characteristics of Type 1 and Type 2 diabetes: An epidemiological study from the Närpes community in western Finland. *Diabet Med* 1992;9: 654-660.
- Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553.
- Isomaa B.: Chronic diabetic complications in clinically, immunologically and genetically defined subgroups, Academic dissertation, Helsinki University 2001 (PDF version, <http://ethesis.helsinki.fi>)
- Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Tuomi T, Karanko S et al.: Metabolic consequences of a family history of NIDDM (The Botnia Study): evidence for sex-specific parental effects. *Diabetes* 1996; 45:1585-1593.
- Tattersall RB, Fajans SS: A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type of diabetes in young people. *Diabetes* 1975;24: 44-53.
- Hattersley AT: Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med* 1998;15: 15-24.
- Fajans SS, Graeme IB, Polonsky KS: Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345: 971-980.
- Lehto M, Wipemo C, Ivarsson S, Lindgren C, Lipsanen-Nyman M et al.: High frequency of MODY and mitochondrial gene sequence variations in Scandinavian families with early-onset diabetes. *Diabetologia* 1999; 42: 1131-1137.
- Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, Groop LC, Uusitupa MI: GAD antibodies in NIDDM: ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes Care* 1995;18: 1557-1565.
- Tuomi T, Carlsson Å, Haiyan L, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A et al.: Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999;48:150-157.
- Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR et al.(UKPDS 25): Autoantibodies to islet cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 1997;350: 1288-93.
- ÅsaLinda Lethagen: Clinical, genetic and metabolic characterisation of LADA: latent autoimmune diabetes in adults. Academic dissertation, Lund University 2002.
- Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
- DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
- Groop L, Ekstrand A, Forsblom C, Widén E, Groop PH, Teppo AM et al: Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36: 642-647.
- Groop L, Tuomi T: Non-insulin dependent diabetes mellitus - a collision between thrifty genes and an affluent society. *Ann Med* 1997; 29: 37-53
- Haffner SM, Miettinen H, Stern MP: The homeostasis Model in the San Antonio Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 1087-1092.
- Li H, Isomaa B, Taskinen M-R, Groop L, Tuomi T: Consequences of a family history of type 1 and type 2 diabetes on the phenotype of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23: 589-594.
- Velho G, Vaxillaire M, Boccio V, Charpentier G, Froguel P: Diabetes complications in NIDDM kindreds linked to the MODY3 locus on chromosome 12q. *Diabetes Care* 1996;19: 915-919.
- Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, Forsblom C, Karanko S, Sarelin L et al.: Chronic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia* 1998;41: 467-473.
- Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, Taskinen M-R, Tuomi T, Groop L et al.: Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). *Diabetes Care* 1999;22:1347-1353.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M et al.: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689.
- Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS: Urinary albumin excretion: an independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1992-1997
- Isomaa B, Henricsson M, Almgren P, Tuomi T, Taskinen M-R, Groop L: The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2001;44: 1148-1154.
- Syvänne M, Taskinen M-R: Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350 (Suppl.1): 20-23.

Klaudikation, kritisk ischemi och livskvalitet

MICHAEL LUTHER

Aterosklerosen hör till de finländska folksjukdomar som belastar sjukvården med höga kostnader. Valet av vårdmetod för sjukdomen beror i första hand på symtomens svårhetsgrad. Vården omfattar alltid en konservativ del med optimering av blodtryck, eliminering av riskfaktorer (tobak), strävan efter hälsosamma levnadsvanor och en balansering av sjukdomar som accelererar aterosklerosens förlopp (diabetes). För en stor del av patienterna är också invasiv behandling med kirurgiska eller endovaskulära metoder nödvändigt för att avvärja progression till en irreversibel vävnadsskada eller patientens död. Huvudsakligen ger aterosklerosen symtom från tre områden; hjärta, centrala nervsystemet och nedre extremiteterna.

ATEROSKLEROS I NEDRE EXTREMITETERNA

I nedre extremiteterna ger aterosklerosen symtom i form av klaudikation eller kritisk ischemi. Klaudikationen är ett belastningsrelaterat ischemisymtom med god prognos också vid konservativ behandling, ca 75 procent av de drabbade blir bättre eller har stabilt måttligt begränsande symtom med god konservativ behandling. Hos ca 25 procent progredierar symtomet till en sådan svårhetsgrad att en intervention blir nödvändig. Klaudikation är ett vanligt symtom, speciellt i åldersgruppen över 60 år, där ca 5 procent av männen beräknas ha klaudikation; förekomsten hos kvinnor är lägre [1, 2].

Kritisk ischemi är ett symtom på långt utvecklad ateroskleros där vävnadernas blodförsörjning och syrsättning i de distala delarna av extremiteten är hotad redan i vilotillstånd. Kritisk ischemi kännetecknas av vilovärk (på natten) och ischemiska sår eller vävnadsnekrosor framför allt i de distalaste delarna av extremiteten. Den kritiska ischemin föregås inte alltid av klaudikation eftersom den ofta drabbar gamla personer med en nedsatt rörelseförmåga. Hos diabetiker med neuropati kan de ischemiska smärtsymtomen vara totalt maskerade och vävnadslesioner kan uppkomma som initialsymtom på kritisk ischemi. Kritisk ischemi innebär alltid en överhäng-

ande risk för progressiv gangrän i extremiteten med förlust av liv eller lem som följd. Kritisk ischemi är i dag den vanligaste orsaken till amputation. I Finland görs ca 1 200 amputationer årligen pga. kritisk ischemi; ca 60 procent av patienterna är diabetiker [3]. Beräkningar som gjorts på olika håll i världen uppskattar incidensen av kritisk ischemi till 500–1 000/ miljon invånare och år [1]. I Finland torde de här beräkningarna stämma rätt väl överens med det faktiska läget.

Symtom som liknar klaudikation och kritisk ischemi förekommer vid ett flertal andra sjukdomstillstånd. För att få fram den arteriella insufficiensen görs mätning av det arteriella (systoliska) blodtrycket på vristnivå med hjälp av Dopplerapparat. En jämförelse med trycket på överarmen gör det möjligt att beräkna det s.k. vrist-arm indexet. Ett värde under 0,9 betraktas som avvikande och vid kritisk ischemi är vristtrycket oftast betydligt mycket lägre (ofta < 50 mmHg) [1].

FÖRFATTAREN

MD Michael Luther är överläkare i kärllkirurgi vid Vasa centralsjukhus

FIGUR 1

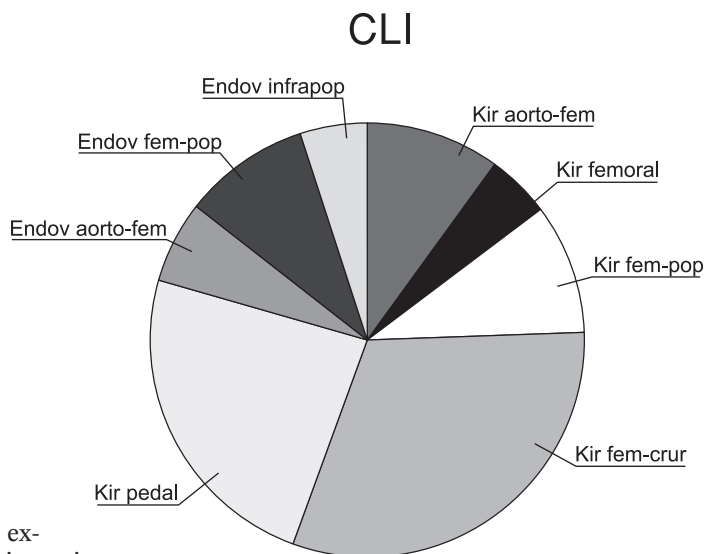
CLI

Kir aorto-fem	61	
Kir femoral	29	
Kir fem-pop	60	
Kir fem-crur	189	
Kir pedal	147	
Endov aorto-fem	36	
Endov fem-pop	59	
Endov infrapop	30	611

Primäråtgärder pga kritisk ischemi (CLI) i Vasa sjukvårdsdistrikt åren 1992–2000, siffrorna baserade på lokala FINNVASC-kärlregistret.

KIR: öppen kirurgisk operation, ENDOV: Radiologisk interventionsåtgärd med kateterteknik.

AORTA-FEM: området aorta till ljumskregionen, även extra anatomiska operationer. FEMORAL: rekonstruktioner i ljumskregionen, fem-pop: rekonstruktioner från ljumskenen till knäregionen. FEM-CRUR; rekonstruktioner till underbenets artärer. PEDAL; rekonstruktioner till fotens artärer. INFRAPOP: till kärlen nedanom knäregionen



KÄRLKIRURGIENS MÖJLIGHETER

Utvecklingen av den rekonstruktiva kärlkirurgin under de senaste 20–30 åren har skapat möjligheter att förbättra cirkulationen i de nedre extremiteterna, häva den kritiska ischemin och förhindra amputation. Kärlkirurgin är fortsättningsvis i en fas av metodutveckling och de bästa behandlingsmetoderna vid olika sjukdomstillstånd bör definieras. I den primära fasen av utvecklingen gjordes framför allt kirurgiska rekonstruktioner på stora kärl: aorta, bäckenkärl, carotis. Under de senaste 20 åren har utvecklingen av kärlkirurgisk teknik och användande av olika rekonstruktionsmaterial för by-passoperationer gjort det möjligt att rekonstruera det arteriella blodflödet också till områden med små mottagande kärl och ett litet arteriellt blodflöde. Rekonstruktioner ner till fotens artärer med patientens egna vener ger i dag goda resultat med en öppetstående frekvens på ca 50–60 procent efter 3–5 år. Motsvarande siffror för rekonstruktion till underbenet ligger något högre och vid rekonstruktion till artärer på knänivå är öppetstående frekvensen ca 80 procent [4]. Vid kritisk ischemi där alternativet hos majoriteten av patienter är amputation är en rekonstruktion med de här möjligheterna till en bevarad extremitet och gångförmåga klart att föredra. Ju längre ner på ex-

tremiteten kärlockklusionerna finns desto mera strikta blir indikationerna för rekonstruktion och i praktiken görs rekonstruktioner till underbenets och fotens artärer bara vid kritisk ischemi. Majoriteten av patienter med kritisk ischemi är över 70 år och en betydande del över 80. I den här patientgruppen som dessutom ofta har symtom på ateroskleros i andra organ (hjärta, centrala nervsystemet) och andra sjukdomar är en protetisering efter en amputation sällan framgångsrik.

Den senaste fasen i kärlkirurgin är utvecklingen av endovaskulära behandlingsmetoder. Via en kateter som förs in i kärlet med punktion kan förträngningar och ocklusioner dilateras/öppnas och vid behov appliceras en stent för att hålla kärlet öppet. Åtgärden belastar patienten betydligt mindre än en öppen kirurgisk rekonstruktion, sjukhusvistelsen blir kortare och komplikationsfrekvensen lägre. Tekniken är fortsättningsvis så pass ny och framför allt stadd i en så snabb fas av material- och teknikutveckling att det är omöjligt att bedöma alla dess möjligheter och begränsningar. Med de resultat som finns att tillgå ger de endovaskulära metoderna goda resultat, jämförbara med kirurgi i bäckenartärerna och under vissa förutsättningar på artärer i lårbenen. Vid långa ocklusioner framför allt i mindre kärl och vid kritisk ischemi är resultaten än så länge otillfredsställande.

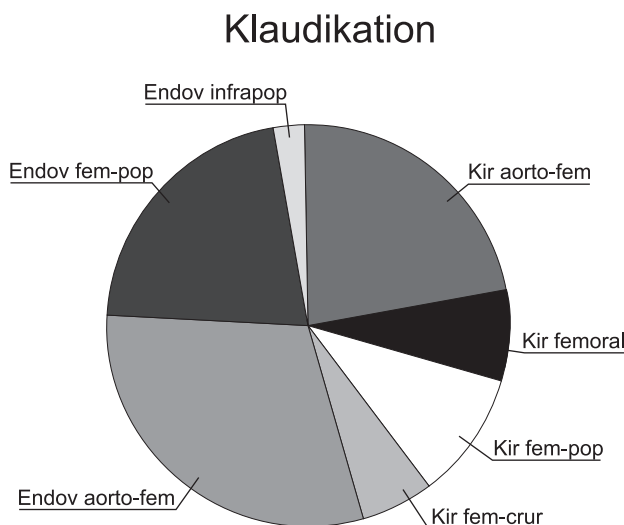
FIGUR 2

Klaudifikation

Kir aorto-fem	90	
Kir femoral	32	
Kir fem-pop	41	
Kir fem-crur	23	
Kir pedal	0	
Endov aorto-fem	117	
Endov fem-pop	96	
Endov infrapop	10	409

Primäråtgärder pga klaudefikation i Vasa sjukvårdsdistrikt åren 1992-2000; siffrorna baserade på lokala FINNVASC-kärlregistret

KIR: öppen kirurgisk operation, EDOV: radiologisk interventionsåtgärd med kateterteknik. AORTO-FEM: området aorta till lumsregionen, även extra anatomiska operationer. FEMORAL: rekonstruktioner i lumsregionen, FEM-POP: rekonstruktioner från lumsken till knäregionen. FEM-CRUR; rekonstruktioner till underbenets artärer. PEDAL; rekonstruktioner till fotens artärer. INFRAPOP: till kärlen nedanom knäregionen



BEHANDLINGENS MÅL

Vid klaudefikation är syftet med behandlingen att lindra de subjektiva symtomen och förhindra en progression till kritisk ischemi. För majoriteten av patienter ger en konservativ behandling med gångträning och avhållsamhet från rökning ett gott resultat. De jämförande studier som gjorts, tyder på rätt anspråkslös nytta av endovaskulära interventioner eller kirurgiska åtgärder, speciellt om kärlförändringarna ligger nedanom lumsregionen [5]. Bara om klaudefikationen klart begränsar patientens normala livsföring och inte förbättras med effektiv konservativ behandling under 1/2-1 år borde invasiv behandling övervägas. Också då är indikationen för åtgärden helt beroende av på vilken nivå de arteriella förändringarna finns. Behandling av förändringar i bäckenkärlen ger goda resultat, medan ocklusioner i underbenets artärer inte skall åtgärdas vid klaudefikation.

Vid kritisk ischemi är situationen klart anorlunda än vid klaudefikation. Extremitetens vitalitet är hotad, och utan en rekonstruktiv åtgärd kan patienten förlora sin extremitet och rörelseförmåga [6]. Den konservativa behandlingen innebär sällan någon märkbar nytta, och en kärlkirurgisk intervention är nödvändig för att både lindra smärtan och begränsa de ischemiska vävnadsskadorna. Tidsmässigt är också perspektivet klart anorlunda. Den kritiska ischemien kan på en kort tid (dagar)

progrediera så, att en rekonstruktion blir omöjlig. Vid symtom på kritisk ischemi är en kärlkirurgisk konsultation i brådskande ordning nödvändig [7].

Med aktiv arteriell rekonstruktionspolitik är det möjligt att förhindra amputation hos majoriteten av patienter med kritisk ischemi. I flera studier har man övertygande kunnat visa att det framför allt är långa infrainguinala rekonstruktioner med patientens egen ven till underbenets och fotens artärer som kan minska antalet amputationer [3, 4, 8, 9]. Mina egna studier har också visat att den rekonstruktiva kärlkirurgin ekonomiskt är fördelaktigare än primära amputationer [4, 10]. Rekonstruktionerna häver ischemien som orsakats av de arteriella ocklusionerna. De påverkar dock inte aterosklerosens förlopp och är också utsatta för en ocklusionsrisk. I cirka 30 procent av vengrafterna uppkommer stenoser som kan leda till ocklusion och recidiverande kritisk ischemi [11]. Progredierande ateroskleros i artärträdet ger nya symtom från samma extremitet eller från den andra extremiteten hos 25-30 procent av patienterna inom 3-5 år. En förutsättning för att uppnå goda resultat är därför att patienterna med hög risk för graftocklusion regelbundet följs upp och att man objektivt verifierar att den arteriella rekonstruktionen fungerar. De flesta patienter med kritisk ischemi behöver mer än en kärlkirurgisk åtgärd för att bevara sina extremiteter på lång sikt.

FIGUR 3

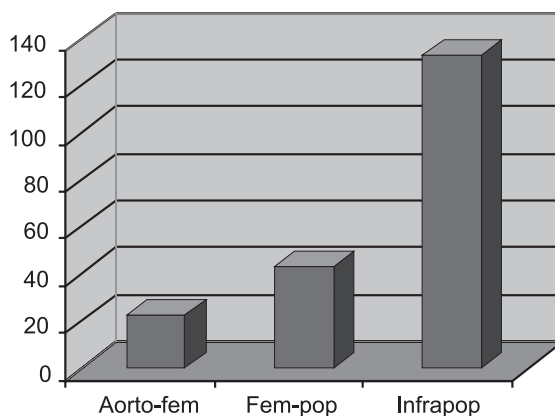
Reoperationer

Aorto-fem	23
Fem-pop	43
Infrapop	133

Antalet reoperationer efter tidigare operation inom samma område (samma ben, samma nivå) under åren 1990–2001 i Vasa sjukvårdsdistrikt. Siffrorna baserade på lokala FINN-VASC-kärlregistret.

AORTO-FEM: aorta till ljumskregionen
 FEM-POP: rekonstruktioner från ljumskregion till knäregion.
 INFRAPOP: rekonstruktioner till artärer nedanom knäregionen

Reoperationer



ERFARENHETER FRÅN VASA.

Satsningen på rekonstruktiv kärlkirurgi vid kritisk ischemi inleddes i Vasa i början av 1980-talet med långa infrainguinalrekonstruktioner. Målet är att förhindra amputation, bevara patienternas rörlighet, deras självständiga livsföring och deras livskvalitet. Rekonstruktionsaktiviteten växte fram till början av 1990-talet och har sedan dess förblivit på en stabil nivå där behovet av rekonstruktioner för kritisk ischemi är tillfredsställt [8]. Rekonstruktionerna görs alltid när det är tekniskt möjligt och relevant med beaktande av patientens helhetssituation och rörlighet. Patienter som vårdas på institution och har en begränsad rörelseförmåga av andra orsaker än extremitetsischemi, har sällan nytta av en arteriell rekonstruktion med alla de risker den innebär. Alla patienter med en åtminstone delvis bevarad rörelseförmåga och självständig livsföring utreds och behandlas i syfte att bevara extremiteten, rörligheten och självständigheten. Med den utveckling som skett, utgör de långa by-passoperationerna till underben och fotartärer den största (54 %) gruppen rekonstruktioner för patienter med kritisk ischemi (figur 1). Markant är att en rekonstruktion till fotens artärer varit nödvändig hos 147 patienter (24 %). För patienter med klaudikation görs majoriteten (51 %) av rekonstruktioner i området från aorta till ljumskregionen, och av dessa största delen (29 %) endovaskulärt (figur 2).

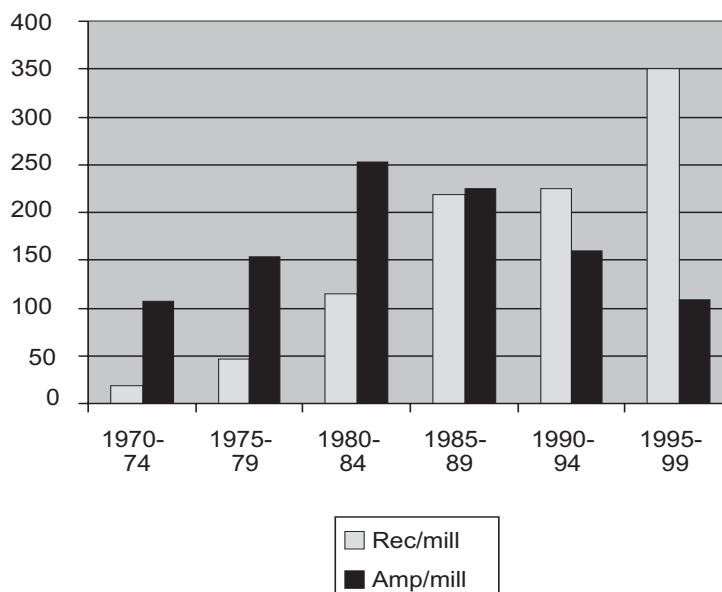
Operationsresultatet följs alltid upp, och för patienter med hög risk för graftockklusion (långa venby-passingrepp på extremiteten) sker uppföljningen med 1–3 månaders intervaller under det första året och sedan halvårsvis. Graftfunktionen kontrolleras med Duplex-Doppler och mätning av vrist-armindex. Uppföljningen av de långa rekonstruktionerna till infrainguinal kärlen har lett till att hotande graftförträngningar har identifierats och ett stort antal reoperationer utförts (figur 3).

Målet med den aktiva rekonstruktionslinjen är en minskning av amputationsfrekvensen. Under 1970-talet steg amputationsfrekvensen med en åldrande befolkning. I början av 1980-talet var amputationsfrekvensen i Vasa sjukvårdsdistrikt ca 250/miljon inv/ år. Med den aktiva rekonstruktionslinjen har amputationsfrekvensen drastiskt minskat trots att andelen personer över 65 år, och framför allt över 80 år i befolkningen har ökat (figur 4) [4, 8]. En nationell kartläggning av amputations- och rekonstruktionsfrekvenser i slutet av 1990-talet visade en klar korrelation mellan amputationsfrekvensen och långa arteriella rekonstruktioner till artärer nedanom knäregionen. Ju fler rekonstruktioner, desto färre amputationer. Tyvärr visade undersökningen ingen korrelation mellan den endovaskulära aktiviteten och amputationsfrekvensen [3].

Jämsides med de medicinskt lyckade/misslyckade behandlingsresultaten får livskvalite-

FIGUR 4

År	Rec/mill	Amp/mill
1970-74	18	107
1975-79	46	153
1980-84	115	252
1985-89	219	225
1990-94	225	159
1995-99	350	108



Resultatet är baserat på siffror från Vasa sjukvårdsdistrikt med ca 165 000–170 000 invånare. Uppgifter har samlats in från distriktets tre sjukhus.

ten, sjukdomens och behandlingens inverkan på den en allt mera framträdande roll. Mätningen av livskvalitet utgår från att patienten själv med hjälp av validerade frågeformulär bedömer sin egen aktuella situation. Det finns ett flertal metoder för att mäta livskvaliteten. Gemensamt för alla är att de ger s.k. mjuka data. Metoderna är dock väl dokumenterade och betraktas allmänt som tillförlitliga. I ett flertal studier har man konstaterat att livskvaliteten vid kritisk ischemi är låg och jämförbar med den hos patienter som väntar på hjärt- eller levertransplantation [12]. Man har också konstaterat att livskvaliteten är nära förbunden med patientens rörelseförmåga. Förlust av en extremitet med begränsad rörelseförmåga leder lätt till social isolering, svårigheter att klara dagliga funktioner och psykisk påverkan [13].

På Vasa centralsjukhus påbörjades år 2000 en studie där man kartlägger livskvaliteten dels hos patienter som kommer till invasiv undersökning för koronarsjukdom, dels hos patienter med klaudikation eller kritisk ischemi som kommer till kärlkirurgisk utredning och behandling. Livskvaliteten klarläggs med 15-D metoden som ger möjlighet att både beräkna ett livskvalitetsindex och göra en livskvalitetsprofil. Mätningen av livskvalitet görs första gången då patienterna söker vård och

sedan efter 1/2, 1 1/2 och 3 år. På det sättet kan man bedöma sjukdomens inverkan på livskvaliteten och resultaten av behandlingen. Patienter har rekryterats till studien sedan hösten 2000, och rekryteringen avslutas vid årsskiftet 2002-2003. Hittills har ca 1 100 hjärtpatienter och 280 kärlpatienter rekryterats till studien. En bred rekrytering av patienter med varierande svårhetsgrad på symtomen och olika behandlingsmetoder gör det möjligt att bedöma vilka faktorer som är viktiga för att nå goda resultat. Än så länge har det bara varit möjligt att göra preliminära bedömningar av livskvaliteten då patienten kommer till behandling. Dessa verkar dock verifiera att kritisk ischemi är ett tillstånd som uttalat sänker livskvaliteten hos patienterna (Tabell I). Eftersom patientgrupperna till sin åldersstruktur är olika och det sannolikt ytterligare finns oanalyserade faktorer som påverkar slutresultatet, får mera definitiva slutsatser vänta tills en analys av hela materialet är möjlig.

MD MICHAEL LUTHER
KIRURGISKA KLINIKEN
VASA CENTRALSJUKHUS
65130 VASA
michael.luther@fimnet.fi

TABELL I. Livskvalitet hos patienter som kom till undersökning på Vasa centralsjukhus 1.10.00–23.9.02

	ANTAL	MEDEL- ÅLDER	QL- INDEX	RÖRELSE- FÖRMÅGA	SÖMN	VANLIG AKT	MENTAL AKT	OBEHAG/ SMÄRTA	DEPRESSION	ÅNGEST	VITALITET
Lindrig klaudefikation	116	71,6	0,814	0,721	0,818	0,742	0,836	0,709	0,881	0,88	0,782
Svår klaudefikation	37	75,8	0,774	0,673	0,791	0,629	0,819	0,623	0,909	0,893	0,727
Vilosmärter	41	76,4	0,732	0,601	0,724	0,595	0,802	0,542	0,891	0,887	0,731
Ischemiskt ulvus	47	78,6	0,7	0,546	0,738	0,509	0,734	0,496	0,856	0,852	0,713
Gangrän	22	79,9	0,708	0,567	0,732	0,511	0,801	0,52	0,85	0,826	0,712
Hjärtangiografipat.	1 080	64,8	0,825	0,852	0,769	0,75	0,857	0,734	0,881	0,855	0,759

Livskvaliteten hos patienter med olika svårhetsgrad av ischemi i nedre extremiteterna kan jämföras med de patienter som kommer för hjärtangiografi. I hjärtangiopatientgruppen ingår patienter med olika svåra hjärtsymtom.

REFERENSER

1. Second European Consensus Document on Chronic Critical Leg Ischaemia. *Eur J Vasc Surg* 1992; 6: Suppl A.
2. Bloor K. Natural history of arteriosclerosis of the lower extremities. *Ann R Coll Surg Engl* 1961; 28:36–52.
3. Luther M, Kantonen I, Lepäntalo M, Salenius JP, Ylönen K, Finnvasc study group. Arterial interventions and reduction of amputations for chronic critical leg ischaemia. *Br J Surg* 2000; 87:454–458.
4. Luther M. Treatment of chronic critical leg ischaemia - a cost benefit analysis. (Academic dissertation) *Ann Chir Gynaecol* 1997;86 (suppl 213):1–142.
5. TASC, Management of peripheral arterial disease. TransAtlantic inter-society consensus. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19 suppl A
6. Tyrrell M R, Wolfe J H N for the Joint Vascular Research Group. Critical leg ischemia: an appraisal of clinical definitions. *Br J Surg* 1993; 80:177–180.
7. Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland. Critical limb ischaemia: Management and outcome. Report of a national survey. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10:108–113.
8. Luther M. The influence of arterial reconstructive surgery on the outcome critical leg ischaemia. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8:682–689
9. Lindholt JS, Bövling S, Fasting H, Henneberg EW. Vascular surgery reduces the frequency of lower limb major amputations. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8:31–35.
10. Luther M: Surgical treatment for chronic critical leg ischaemia- a 5 year follow up of socioeconomic outcome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13:452–459.
11. Mills JL, Bandyk DF, Gahtan V, Esses GE. The origin of infrainguinal vein graft stenosis: A prospective study based on duplex surveillance. *J Vasc Surg* 1995; 21:16–25.
12. Klomp HM, Spincemaille GHJJ, Steyerberg EW, Berger MY, Habbema JDF, van Urk H for the ESES study group. Design issues of a randomised controlled clinical trial on spinal cord stimulation in critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10:478–485.
13. Pell JP, Donnan PT, Fowkes FGR, Ruckley CV. Quality of life following lower limb amputation for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7:448–451.

Orsaken till tibial muskel- dystrofi klarlagd

- mutationer i den gigantiska muskelgenen titin

PETER HACKMAN, ANNA VIHOLA, HENNA HARAVUORI, JAAKKO SARPARANTA OCH BJARNE UDD

*Tibial muskeldystrofi (TMD) räknas till det s.k. finländska sjukdoms-
arvet och är i Finland relativt vanlig för att vara en ärftlig muskel-
sjukdom. Symtomen börjar i medelåldern och leder till en fortskri-
dande muskelsvaghet i fötter och vrister. Personer som i övrigt är fris-
ka men som i vuxen ålder utan känd orsak har fått en dorsalextensi-
onssvaghet i bägge vrister, kan med goda skäl misstänkas ha TMD.
Svagheten kan enkelt testas med att pröva förmågan att gå på hälar-
na. Om hälgången inte lyckas, om senreflexerna i benen är normala
och i synnerhet om samma svaghet i fötterna förekommer hos släkt-
ningar är diagnosen fullt möjlig. Hereditära muskelsjukdomar för-
knippas ofta med svår invaliditet och olycklig prognos; TMD är an-
norlunda i detta avseende.*

*Sjukdomen har sannolikt förekommit i den finländska befolkningen
under alla sekler men den upptäcktes först för lite över tio år sedan.
Ett kliniskt forskningsarbete beträffande varierande symtom på mus-
kelsjukdom hos ett flertal personer i området Jakobstad-Larsmo-Kar-
leby påvisade TMD som en särskild entitet med en egen fenotyp (Udd
et al. 1991, Udd 1992, Udd et al. 1993). Ungefär samtidigt hade kolle-
ger vid Kuopio universitetssjukhus sett patienter med en likadan sjuk-
domsbild (Partanen et al. 1994). TMD fick som ny entitet också inter-
nationellt erkännande (Griggs 1994).*

DEN KLINISKA SJUKDOMSBILDEN

Patienternas symtom debuterar efter 35 års ålder med svårighet att lyfta fotbladen och tårna; i en del fall kan symtomen göra sig gällande först långt senare i 60–70-års åldern. Svagheten i tibialis anterior-muskeln ökar efterhand och gången blir något avvikande, med ett klafsande tillslag av fotbladet mot underlaget. Efter ca 10–15 års sjukdomstid brukar också de långa tåextensorerna på smalbenet försvagas, varvid lindrig droppfot liknande den vid peroneuspares kan uppträda. Hos många patienter utvecklas inga andra problem, medan andra i högre ålder också får en

måttlig proximal svaghet i benmuskulerna, mest tydlig i lårets flexorer och i höftens gluteus minimus. Hos 10 procent av fallen ses avvikande fenotyp med svaghet och atrofi framför allt i lårmuskler och övre extremiteter eller assymetrisk affektion.

Den beskrivna sjukdomsutvecklingen medför att patienterna rätt väl behåller sin arbets- och funktionsförmåga. Några patienter i tungt fysiskt arbete har förtidspensionerats, men även de patienter som drabbats av en mycket utpräglad sjukdomsbild har kunnat bevara förmågan att gå livet ut, dvs. i en del kända fall över 85 års ålder. Kardiomyopati har inte

diagnostiserats hos TMD-patienter, inte heller någon svaghet, smärta eller kramper i ansiktet, och TMD förekommer ungefär lika mycket och med samma svårhetsgrad hos män och kvinnor.

I början var klassificeringen av sjukdomen komplicerad på grund av den fenotypiska variationen i den ursprungliga familjen, en stor Larsmo-släkt. I denna släkt fanns en del patienter med en betydligt allvarligare limb-girdle typ av muskeldystrofi (LGMD).

NEUROMUSKULÄRA UNDERSÖKNINGSFYND

Vanligen ser man atrofi i tibialis anterior-muskeln; tibians framkant blir synligt prominent (fig. 1). Sensibiliteten är normal liksom senreflexerna.

Kreatinkinasaktiviteten i serum (s-CK) är vanligen lätt förhöjd men kan stiga till maximalt 3–4 ggr det övre normalvärdet. I elektroneuromyografi (ENMG) visar sig det tydligaste fyndet i tibialis anterior i form av minskat antal polyfasiska motoriska enheter med mycket låga amplituder och fibrillationspotentialer. Nervledningshastigheterna är helt normala, fyndet i korta tåextensorer är ålders normalt, och jättepentialer, som vid kronisk neurogen sjukdom, förekommer inte.

Med hjälp av datortomografi eller magnetresonansundersökning (MRI) av musklerna



FIGUR 1. Bild av nedre delen av benen hos en TMD-patient, som uppvisar atrofi i tibialis anterior med tydligt prominent framkant av tibian.

FÖRFATTARNA

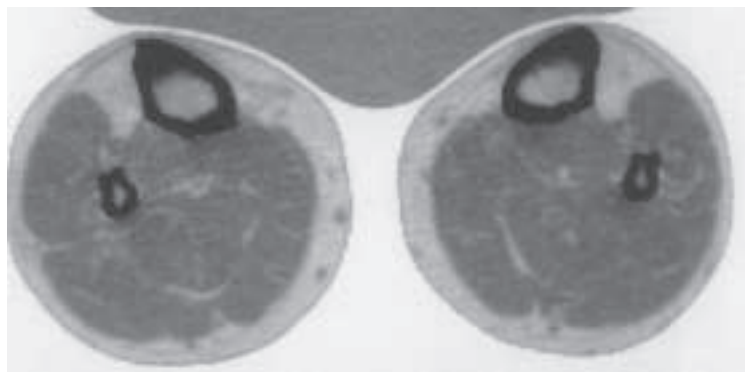
PhD Peter Hackman är forskare vid Folkhälsans genetiska institut

FM Anna Vihola är cellbiolog och doktorand vid neuromuskulära enheten vid Vasa centralsjukhus

ML Henna Haravuori är doktorand vid Folkhälsoinstitutet

Fil.stud. Jaakko Sarparanta är forskarstuderande vid Folkhälsans genetiska institut

Docent Bjarne Udd är gruppleddare för den neuromuskulära forskningsgruppen och överläkare vid Vasa centralsjukhus neurologiska enhet



FIGUR 2. Datortomografi som visar tvärsnitt av vadmuskler hos en TMD-patient, som uppvisar omfattande fettdegenerativ skada i tibialis anterior på bägge sidor.

får man en mycket klar bild av den selektiva muskeldystrofin. Dessa metoder ger bilder som utvisar en höggradig och selektiv fettdegenerativ förändring i framför allt tibialis anterior och ibland i närliggande långa tåextensorer (fig 2). Fläckvis kan skadeförändringar förekomma i mediala gastrocnemius, hamstringsmuskler och gluteus minimus, även vid avsaknad av kliniska symtom från dessa förändringar.

Muskelbiopsin ger mycket varierande fynd helt beroende på var provbiten tas. Muskelbiopsier från berörda muskler påvisar myopatisk-dystrofiska förändringar av varierande svårhetsgrad. Förändringarna utvecklas gradvis till ett slutskede med förlust av myofibrer och infiltration av fett- och bindvävnad. Om muskeln inte är helt "utbränd" ser man, i många fall även s.k. rimmed vacuoles vid sidan av dystrofi-förändringar. Dessa innehåller elektronmikroskopiskt sett degenererat avfallsmaterial från destruktionsprocessen i den berörda muskelfibern.

EPIDEMIOLOGI

Sedan TMD blivit mer känd i Finland, har ett ökande antal patientfall konstaterats, i detta nu över 300 i hela landet. Av dessa har mer än 200 genomgått grundliga undersökningar och fått sin diagnos, medan de övriga är undersökta nära släktingar med klara symtom. Prevalensen är således över 6/100 000. Den faktiska förekomsten är sannolikt mycket större eftersom nya fall hela tiden dyker upp. Sjukdomen kan visa sig vara den vanligaste muskeldystrofin i Finland. Fallen finns numera i så gott som hela landet, men om man ser till födelseorten för den äldsta kända patientgenerationen i de berörda familjerna, framträder ett ojämnt mönster i den geografiska distributionen. Än så länge tycks patienternas släktrötter vara koncentrerade till mellersta Österbotten samt området Savolax-Karelen. Hur denna tudelade modell skall förklaras är inte någon enkel fråga då klara genealogiska band mellan familjerna i västra och östra Finland saknas från tidigt 1600-tal framåt i tiden. Utomlands är sjukdomen känd hos finländska emigrantättlingar i Sverige, den europeiska kontinenten och Nordamerika. Desutom finns några TMD-familjer beskrivna utomlands som inte har anknytning till Finland, bl.a. i Lille i Frankrike, i USA och i Belgien. USA-familjen har en likartad men inte helt kongruent sjukdomsbild (Markesbery 1974).

GENETISKA FORSKNINGSFYND

Ärftligheten i de berörda familjerna följer ett autosomt dominant nedärvningsmönster. Sporadiska fall utan känd manifestation hos släktingar förekommer, men då sjukdomen ibland kan vara mycket lindrig kan den passera obemärkt, såvida inte grundliga undersökningar bekräftat motsatsen.

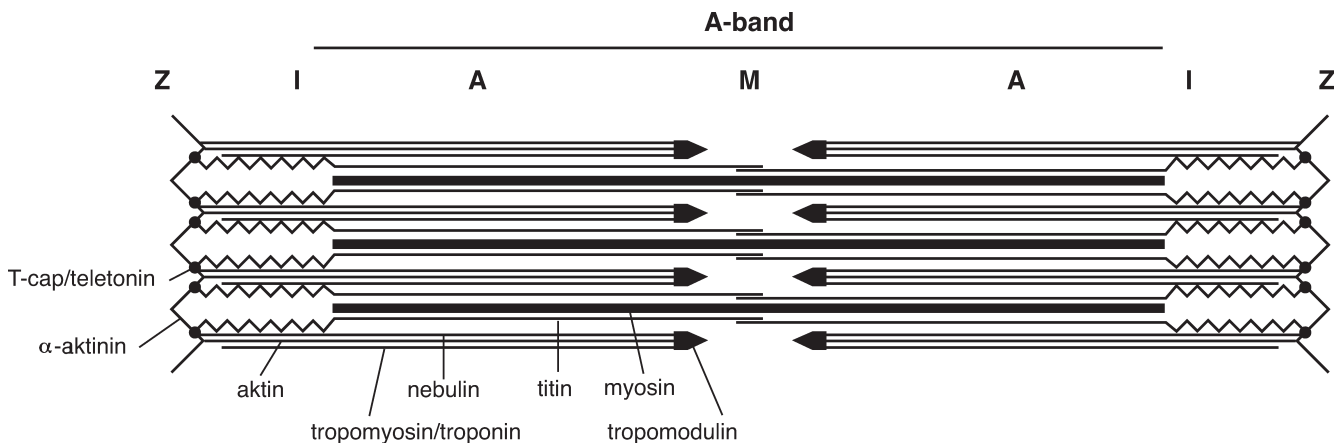
Molekylärgenetisk forskning i orsaken till TMD har tidigare bedrivits vid Folkhälsoinstitutet, och år 1997 gjordes det avgörande genombrottet med entydig koppling till ett 43 cM-område på kromosom 2q (Haravuori et al., 1998). Kopplingsområdet kunde senare minskas ned till 1 cM (Haravuori et al. 2001). Alla finländska familjer uppvisar en gemensam haplotypkärna för markörer kring 2q-lokuset (Haravuori et al. 1998). I den ursprungligen undersökta stora slakten från Larsmo-Jakobstad, förekom parallellt också en annan mycket svårt invalidiserande LGMD-typ av muskeldystrofi. Den visade sig vara en sjukdomsmanifestation hos homozygoter för denna haplotyp, dvs. de som bär på en dubbel uppsättning av den genmutation som förorsakar TMD (Haravuori et al. 1998)).

Även de orelaterade utländska familjerna i Frankrike, USA och Belgien uppvisar koppling till samma 2q-lokus, men de följer inte den finländska haplotypen. Kandidatgenerna inom det kopplade området på kromosom 2q har därefter analyserats, speciellt den stora titingenen.

DEN GIGANTISKA MUSKELGENEN TITIN

Den primära kandidatgenen för TMD, titin (*TTN*), kodar för det största mänskliga proteinet. Detta muskelprotein sträcker sig från Z-disken till M-bandet i sarkomeren som utgör grundenheten för muskelfibrerna.

Titin är en central och viktig komponent i muskelfibrerna, som har många kända och fortfarande okända funktioner. Det fungerar som muskelfibrernas fjäder och återger dem sin vanliga längd efter sammandragning. Titinet styr muskelfibrernas uppbyggnad och andra muskelproteiners lokalisering i muskellcellerna i de tidiga utvecklingsfaserna. Det håller även muskelfibrernas olika proteinmolekyler på plats när muskeln är i arbete (fig 3). Titin har troligen även signalfunktioner i cellen (Centner et al. 2001). *TTN* har med andra ord många egenskaper som gör den till en funktionellt intressant kandidatgen för TMD (Labeit et al., 1995, Labeit et al., 1997).



FIGUR 3. Sarkomerens struktur i muskelfibern, schematiskt med titin och andra viktiga proteiner indikerade.

TTN genen kodar för upp till 38 138 aminosyror och har flera alternativa isoformer i olika muskler (bl.a skelett- och hjärtmuskel) orsakade av alternativ splitsning (Bang et al. 2001) Detta kan vara relevant för den selektiva anatomiska begränsningen av myopatier till olika muskler. Titinmutationer har redan visat sig förorsaka human kardiomyopati (Gerull et al. 2002), och har rapporterats orsaka dystrofi i mus (Garvey et al. 2002).

Titin binder ett stort antal andra muskelproteiner, bland andra det muskelspecifika proteaset calpain3 (CAPN3); det har ponesrats stabilisera CAPN3 och hindra dess autodegeneration (Sorimachi 2001). År 1999 påvisades att CAPN3 sekundärt är avsevärt reducerat vid homozygoti av TMD-kopplad haplotyp (Haravuori et al. 2000). Fyndet har stor betydelse eftersom primära defekter i *CAPN3*-genen har rapporterats orsaka svår muskeldystrofi (LGMD2A) (Richard et al. 1995), som liknar den vid TMD haplotyp-homozygoti.

MUTATIONER I TITIN-GENEN ORSAKAR TMD

Vår forskningsgrupp påvisade i slutet av år 2001 en mycket speciell mutation alldeles i titingenens slutända i den sista exonen (Hackman et al, 2002). Förändringen består i att 11 baspar i genen har bytts ut. Detta leder till att fyra av titinproteinets ca 38 000 aminosyror har ersatts av andra aminosyror. De utbytta

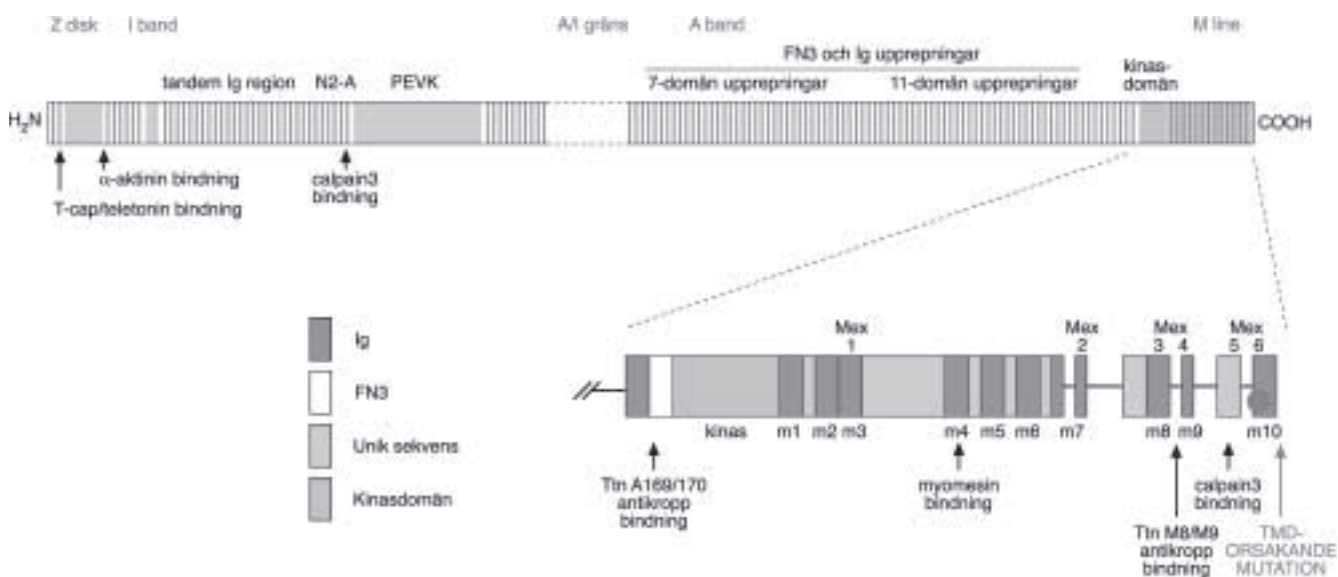
aminosyrorna orsakar en strukturell avvikelse i titinproteinets, vilket uppenbarligen stör samarbetet mellan titinet och de andra proteinerna i sarkomerens M-linje (fig 4). Mutationen förekom inte hos 217 finländska testade friska kontrollpersoner. Immunhistokemiska analyser av homozygot muskelbiopsi indikerade förlust av funktionella titinepitoper i området kring mutationen. Mutationen ligger i samma område som ett av titinets CAPN3-bindningsställen.

Hos den franska TMD-familjen har vi påvisat en annan mutation i samma exon av *TTN*-genen som har lett till att endast en aminosyra har bytts ut.

På grund av sin storlek är den finländska *TTN*-mutationen lätt att snabbt påvisa med så kallad single strand conformational polymorphism-analys (SSCP). Alla de hittills, närmare 100 SSCP-analyserade TMD-patienterna i Finland från 12 olika obesläktade familjer, är genetiskt homogena, dvs. bär på samma mutation. Haplotyplängden och befolkningshistoriska uppgifter förlägger det gemensamma ursprunget till medeltiden eller tidigare, geografiskt snarare till Ladogas stränder än till västra Finland.

KONKLUSIONER

TMD utgör ett väsentligt inslag i det finländska sjukdomspanoramats. Orsaken till tibial muskeldystrofi är nu klarlagd. Sjukdomen orsakas av mutationer i den sista exonen av



FIGUR 4. Schematisk bild av titinets multimodulstruktur på molekylär nivå. CAPN3 och andra proteinliganders och antikroppars bindningsställen indikerade. Den 3'/C-terminala modulära strukturen av titin förstörd, med fler detaljer utsatta. Mutationen som orsakar TMD, märkt med rött, ger upphov till strukturell avvikelser hos titinet i sarkomerens M-linje.

den gigantiska muskelgenen *TTN*. Detta är första gången mutationer i det sarkomera proteinet titin påvisats vara orsaken till en human muskeuloskeletal sjukdom. Mutationerna leder till funktionella brister i titinet och stör dess samverkan med andra proteiner. Detta stöds av att den upptäckta mutationen i de finländska homozygota TMD-patienterna även orsakar immunologisk förlust av titinpitoper i området och sekundär CAPN3-brist i homozygota TMD-patienter. Troligen påverkas dock även en rad andra proteiner förutom CAPN3, vilket i slutändan leder till TMD.

De nya forskningsrönen möjliggör en entydig och snabb diagnos baserad på DNA-analys. Detta kan göras direkt från blodprover av patienten.

Framöver kommer forskningen att koncentreras på att förstå vad som får muskelcellerna att dö i förtid och varför en del muskler drabbas så selektivt. Detta kommer att göras med bl.a. funktionella tester på proteinnivå t.ex. den s.k. jäst-två hybridmetoden (Legrain et al. 2000), och studier av den spontana titin-musmutanten *mdm* (Garvey et al 2002). Dessutom håller vi på att undersöka TMD-familjer från andra länder för att faställa om även de drabbats av mutationer i *TTN*-genen,

samt att klargöra effekten av de funna TMD-relaterade *TTN*-mutationerna på proteinnivå i muskelcellen. Denna insikt behövs för arbetshypoteser som syftar till terapeutiska möjligheter.

Med tillfredsställelse kan även noteras att Finska Läkaresällskapet stött de delprojekt i utforskningen av TMD som nu lett till att orsaken till sjukdomen klarlagts.

PETER HACKMAN, GENETISKA INSTITUTET VID FOLKHÄLSAN

ANNE VIHOLA, VASA CENTRALSJUKHUS, 65130 VASA

HENNA HARAVUORI, FOLKHÄLSOINSTITUTET, BIOMEDICUM

JAAKKO SARPARANTA, GENETISKA INSTITUTET VID FOLKHÄLSAN

BJARNE UDD, VASA CENTRALSJUKHUS, 65130 VASA
bjarne.udd@netikka.fi

REFERENSER

1. Bang M-L, Centner T, Fornoff F, Geach AJ, Gotthardt M, McNabb M, Witt CC, Labeit D, Gregorio CC, Granzier H, Labeit S The Complete Gene Sequence of Titin, Expression of an Unusual 700-kDa Titin Isoform and Its Interaction With Obscurin Identify a Novel Z-Line to I-Band Linking System. *Circ Res* 2001, 89:1065-1072.
2. Centner T, Yano J, Kimura E, McElhinny AS, Pelin K, Witt CC, Bang M-L, Tombitás K, Granzier H, Gregorio CC, Sorimachi H, Labeit S Identification of Muscle Specific Ring Finger Proteins as Potential Regulators of the Titin Kinase Domain. *J Mol Biol* 2001, 306:717-726
3. Garvey SM, Chandrika R, Lerner AP, Frankel WN, Cox GA The Muscular Dystrophy with Myositis (mdm) Mouse Mutation Disrupts a Skeletal Muscle-Specific Domain of Titin. *Genomics* 2002, 79:146-149
4. Gerull B, Gramlich M, Atherton J, McNabb M, Trombitás K, Sasse-Klaassen S, Seidman JG, Seidman C, Granzier H, Labeit S, Frenneaux M, Thierfelder L Mutations of *TTN*, encoding the giant muscle filament titin, cause familial dilated cardiomyopathy. *Nat Genet* 2002, 30:201-204
5. Griggs R, Markesbery W. Distal myopathies. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C. eds. *Myology* 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1994: 1246-1257.
6. Hackman, P, Vihola, A, Haravuori H., Marchand S., Sarpanta, J., de Seze, J., Labeit, S., Witt, C., Peltonen, L., Richard, I., and Udd, B. Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by mutations in *TTN*, the gene encoding the giant skeletal muscle protein titin. *Am J Hum Gen* 2002, 71,
7. Haravuori H, Mäkelä-Bengs P, Udd B, Pulkkinen L, Partanen J, Somer H and Peltonen L. Assignment of the tibial muscular dystrophy (TMD) locus to chromosome 2q31. *Am J Hum Gen* 1998; 62: 620-626.
8. Haravuori H, Vihola, A, Straub, V., Auranen, M, Richard, I, Marchand, S., Voit, T., Labeit, S., Somer, H., Peltonen, L., Beckmann, J.S. and Udd B. Secondary calpain deficiency in 2q-linked muscular dystrophy-titin is the candidate gene. *Neurology* 2001; 56:869-877
9. Labeit S, Kolmerer B. Titins: giant proteins in charge of muscle ultrastructure and elasticity. *Science* 1995;270:293-296.
10. Labeit S, Kolmerer B, Linke W. The giant protein titin - emerging roles in physiology and pathophysiology. *Circ Res* 1997;80:290-294.
11. Legrain P, and Luc Selig. Genome-wide protein interaction maps using two-hybrid systems. *FEBS letters* 2000: 480:32-36.
12. Markesbery WR, Griggs RC, Leach RP, Laphom LW: Late onset hereditary distal myopathy. *Neurology* 1974, 23:127-134.
13. Partanen J, Laulumaa V, Partanen K, Paljärvi L: Late onset foot-drop muscular dystrophy with rimmed vacuoles. *Journal of Neurological Sciences* 1994, 125:158-167
14. Richard I, Broux O, Allamand V, et al. Mutations in the proteolytic enzyme calpain3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell* 1995; 81:27-40.
15. Sorimachi H, Suzuki K. The structure of calpain. *J Biochem (Tokyo)* 2001; 129:653-664
16. Udd B, Kääriäinen H, Somer H: Muscular dystrophy with separate phenotypes in a large family. *Muscle & Nerve* 14:1050-1058, 1991.
17. Udd B: Limb-girdle type muscular dystrophy in a large family with distal myopathy: A homozygous manifestation of a dominant gene? *Journal of Medical Genetics* 1992, 29:383-390.
18. Udd B: Tibial muscular dystrophy. A distal myopathy with severe proximal muscular dystrophy in probable homozygotes. Thesis. University of Helsinki. ISBN 1992, 952-90-4211-6.
19. Udd B, Partanen J, Halonen P, et al.: Tibial muscular dystrophy - Late adult onset distal myopathy in 66 Finnish patients. *Archives of Neurology* 1995, 50: 604-608.

Lyme-borreliosis – det åländska perspektivet på en fästingburen landsplåga

DAG NYMAN

Överföring av sjukdomar genom fästingbett är sedan länge bekant. Lyme-borreliosen är den i vårt land vanligaste fästingburna sjukdomen och har regionalt mycket hög incidens. Åland har visat sig vara ett hyperendemiskt område där incidensen är i lika hög som i Old Lyme, Connecticut, där sjukdomen upptäcktes. Sedan 1984 har man på Åland forskat i infektionens epidemiologi, diagnostik och behandling samt vaccinationsmöjligheterna och några resultat av denna forskning redovisas här.

Den första beskrivningen av fästingar som vektorer för sjukdomsalstrare publicerades i USA av Smith 1889 [1]. Svensken Afzelius beskrev 1910 [Lyme-borreliosis – det åländska perspektivet på en fästingburen landsplåga [2] att fästingar orsakade en hudförändring, erythema migrans. Erytemet studerades i Finland på 1950-talet av dermatologen Carl-Eric Sonck, som kunde visa på erytemets karaktär av infektionssjukdom genom att transplantera hud från en patients erytem till sig själv och observera överväxt av erytemet till sin egen hud [3,4], ett experiment som hade utförts av Binder 1955 [5]. År 1951 konstaterade man att erytemet kunde behandlas med penicillin [6] men ansåg länge att hudförändringen närmast var en kuriositet som inte be-

hövde behandling. En kopernikansk vändning skedde då Steere 1976 beskrev kopplingen mellan fästingorsakat erythema migrans och senare inflammatorisk ledsjukdom [7]. Isoleringen och karaktäriseringen av en borreliaart som orsak till Lyme-sjukan av Burgdorfer 1982 [8] gav impulsen till en snabb expansion av metoder för diagnos och närmare studier.

FÖRFATTAREN

Prof. Dag Nyman är överläkare och basenhetschef vid medicinska enheten vid Ålands centralsjukhus

På Åland, där det vandrande erytemet varit en vanlig förekomst, gav upptäckterna anledning till aktivt sökande efter senmanifestationer av den fästingöverförda borreliainfektionen, och det första serologiskt diagnostiserade fallet upptäcktes 1984. En fas av kunskapsinhämtande och prövning av diagnostiska system samt behandlingsmetoder inleddes. Detta beskrivs nedan i sina sammanhang utan hänsyn till kronologin. Arbetet har skett inom en borreliagrupp bestående av Sten-Anders Carlsson, Hans Granlund, Dag Nyman och Peter Wahlberg. Senare har Christian Jansson, Mogens Lindén och Per-Anton Westberg ytterligare tillkommit. Gruppen leddes 1984–1992 av Peter Wahlberg, därefter av Dag Nyman. Sten-Anders Carlsson har fungerat som koordinator.

VEKTORN

Fästingen, ”skogsflåten”, ”skogsbässen”, *Ixodes ricinus* förekommer allmänt på Åland. Dess förmåga att överföra sjukdomsalstrare var redan tidigt känd här genom Kumlinge-sjukan (TBE) [9]. Incidensen av fästingbett bland befolkningen klarades i en enkätstudie, som visade att 85 procent av 519 tillfrågade hade kända fästingbett. Av dessa angav 33,1 procent över 10 fästingbett. Hos 87 av de tillfrågade, 19,7 procent, förekom erytem eller andra hudmanifestationer i anslutning till betten [10].

Trots ett högt antal fästingbitna personer finns det dock sådana, där ena parten i ett par aldrig haft blivit fästingangripen medan partnern ofta drabbas. I syfte att bekräfta denna uppfattning utfördes därför en studie där 73 par med identiska vanor att röra sig i skog och mark tillfrågades. Hos 30 par var den ena parten signifikant mer utsatt för fästingbett än den andra [11]. Ingen klar orsak till detta fynd kunde påvisas, inte ens vitlökskonsumtion, dock fanns en tendens för mjölkdrickare att oftare bli bitna.

Fästingarna är ofta bärare av spiroketer och andra mikrober. I odlingar av *Borrelia* från fästingar från Åland fann Junttila et al. en genomsnittlig bärarfrekvens av 3,4–9,8 procent [12].

SPIROKETEN

Borrelia burgdorferi sensu lato (Bbss) förekommer i tre underarter: *B. burgdorferi sensu stricto* (Bbss), *B. afzelii* (Ba) och *B. garinii* (Bg). De två sistnämnda arterna orsakar störs-

ta delen av infektioner i Europa, den förstnämnda orsakar borrelios i USA. Det är förvånande att fästingarna på Åland uppvisar en relativt hög frekvens Bbss hos nästan 40 procent av isolaten [13], medan det serologiska svaret vid infektioner hos människa visar att endast 19 procent är orsakade av Bbss medan 77 procent orsakats av Ba och 48 procent av Bg. Procentsumman över 100 illustrerar att multipelinfektion är vanlig, dvs. hos 48 procent av patienterna [14]. Odling och PCR-typning av *Borrelia* från hudbiopsier vid erytem visade att 2/3 orsakades av Ba och 1/3 av Bg [15].

SJUKDOMEN

Lyme-borreliosen är en infektion med många sjukdomsbilder. Den förekommer i tre stadier: I – tidig lokaliserad, II – tidig disseminerad och III – sen lokaliserad sjukdom. Det första stadiet motsvaras av erytem och hudlymfomatos, det andra av multipla erytem, meningoradiculit, neurit, kardit, artrit och det tredje av kronisk artrit, akrodermatit eller neuroborrelios [16]. Det är dock möjligt att också andra organ kan vara symtomatiskt infekterade – borrelios är en stor imitator. Även smitta med serokonversion utan sjukdomssymtom förekommer ofta.

Vi har hos 493 friska volontärer funnit en genomsnittlig seropositivitet på 28,4 procent. Dessa följdes upp under ett år och en serokonversion på en procent konstaterades [14]. Andelen seropositiva ökar med åldern och män är seropositiva dubbelt så ofta som kvinnor, vilket sannolikt speglar fritidsvanor [17].

Förekomsten av erythema migrans på Åland har uppskattats till 200–250 fall årligen genom intervjuer med kolleger samt statistiska uppgifter. Erytemets morfologi innebär inte omedelbart diagnosen borrelios, särskilt är den allmänt beskrivna kokardformen inte obligat [15]. Ett expanderande erytem med mer än 50 mm diameter som finns kvar mer än en vecka efter ett fästingbett räcker i praktiken för diagnos.

Tillsammans med symptomfri serokonversion beräknas smittoincidensen på Åland till 250–500, dvs. 1 000 – 2 000/100 000 årligen – en hög siffra typisk för ett hyperendemiskt område. Av de smittade insjuknar årligen ca 50 personer i borrelios stadium II och enstaka patienter diagnostiseras i stadium III. Meningoradikulit och facialispares är de vanligaste manifestationerna.

I samarbete med virologiska institutionen

vid Helsingfors universitet undersöktes patienter med olika former av virusinfektioner i det centrala nervsystemet [18]. Hos våra patienter fann vi 30 procent av vardera TBE och borrelios och hos 40 procent varierande virusetiologier.

BEHANDLINGEN

Antibiotikabehandling prövades tidigt mot erytemet och senare mot borreliosens senmanifestationer. Hos oss dök ju sjukdomen så att säga upp ur intet, och internationella behandlingsnormer saknades, för att inte tala om behandlingsnormer i det aktuella epidemiologiska scenariet. Initialt användes penicillin V och G. Senare har flera andra medicinska preparat prövats med varierande dosering och behandlingstid.

En tidig antibiotikabehandling vid erytem är effektiv och ger sannolikt ett skydd mot senare infektionsmanifestationer. Penicillin V, amoxicillin, doxicyklin och cefuroximaxetil i 14 dagar är sannolikt likvärdiga. Vi föredrar amoxicillin pga. säker absorption och avsaknad av fotosensibilisering.

För behandling av stadium II och III prövades olika regimer; penicillin G 10 g intravenöst 14 dagar, ceftriaxon 2 g intravenöst 14 dagar ensamt eller följt av amoxicillin 1,5 g/probenecid alternativt cefadroxil 1,5 g oralt för 100 dagar samt doxicyklin 300 mg 14 eller 100 dagar [19]. Materialet var litet och heterogent men enligt vår bedömning uppnåddes det bästa resultatet hos patienter med sen borrelios med initial behandling med ceftriaxon intravenöst följt av amoxicillin/probenecid oralt under 100 dagar. Av 62 patienter med denna regim tillfrisknade 50 helt och 6 delvis, vilket utgör 90 procent. En titersänkning av IgG-antikroppar mot borreliaflagellin mer än 30 procent av utgångsvärdet sex månader efter behandlingen var signifikant för en effektiv behandling.

Vi har senare modifierat behandlingen så att probenecid inte ingår, och amoxicillindosen har höjts till 2 g, däremot har vi bibehållit behandlingstiden. Någon kontrollerad studie med kortare behandlingstid och likvärdigt resultat finns än så länge inte. Doxicyklin enbart användes hos endast 5 patienter, och som tillägg efter initialbehandling med ceftriaxon hos 7 patienter. I inget fall var behandlingen framgångsrik.

VACCIN

Effektiv vaccination vore en välkommen lösning för hyperendemiska områden. För utvecklingen av ett skraddarsytt vaccin anpassat för åländska behov startades samarbete med Immuno AG, i Wien, år 1995. Som antigen valdes ett ytlipoprotein (OspC), vilket borreliapiroketerna uttrycker i smittade däggdjur. Framställning av rent lipidfritt OspC skedde med rekombinantteknik i odling av *Pichia pastoris*. Eftersom olika serovarianter av OspC förekommer, studerades dessa i åländska fästingar och i det serologiska svaret hos patienter. Fem varianter utvaldes för att täcka mer än 85 procent av de på Åland förekommande varianterna. Vaccinationsstudier med volontärer genomfördes och vi kunde visa att vaccinet saknade negativa effekter, att det var immunogena, och en booster-dos gav starkt svar ett år efter initialimmuniseringen [20,21]. För att förbättra täckningen av europeiska borreliavarianter speciellt i Mellaneuropa utarbetades ett 14-valent rekombinant OspC-vaccin som hos oss gav likvärdiga lovande resultat vid prövning. Dock avbröt tillverkaren en planerad fas III-multicenterstudie för att man önskade utveckla ett vaccin med färre lokala bieffekter.

ÖVRIG PREVENTION

Lyme-sjukan förekommer i en stor del av världen, och är på många håll (U.S.A., Mellan- och Nordeuropa) ett verkligt folkhälsoproblem. Man har självfallet diskuterat hur sjukdomen kan förebyggas också på annat sätt än genom vaccinering. Teoretiskt kunde detta ske genom reducering av värddjurspopulationen, vilket dock låter sig göra bara i mycket begränsade områden. Att utrota fästingarna utan att åstadkomma massiva oönskade förändringar i ekologin förefaller också mycket vanskligt.

Det viktigaste vore att förhindra att människor blir fästingangripna. Det kan göras genom upplysning om fästingarnas uppträdande i naturen, om lämplig klädsel och om hur landskapsvård skall tillämpas för att fästingarna inte skall trivas. Försök med fästingrepellerande medel pågår på många håll, men här finns risk för ekologiska olägenheter. Det står klart att strategin för preventionen av Lyme-sjuka bör ses över i denna riktning; i förlängningen förebyggs då också andra fästingöverförda sjukdomar [22].

I GÅR, I DAG OCH I MORGON

Borreliaforskningen på Åland har hela tiden skett på flera linjer. I starten användes alla krafter till att få en uppfattning av den epidemiologiska situationen och till att klarlägga diagnostiken för samt behandlingen av denna då tidigare helt okända sjukdom. Det visade sig också snart att internationella erfarenheter antingen saknades eller inte var tillämpbara i våra förhållanden.

Under de följande åren har forskningen dominerats av sökande efter en pålitlig objektiv metod att påvisa aktiv borrelios. Metoderna har hela tiden förbättrats, men en idealisk metod som skulle ha både optimal specificitet och optimal sensitivitet har ännu inte upptäckts. Parallellt härmed har behandlingsmetoderna vid sjukdomens senare former utvecklats, varvid paradoxalt nog det internationellt sett goda resultatet med den metod vi använt, har förhindrat mer omfattande experiment med avvikande behandlingsformer. En tredje linje har varit och är att utreda de olika borreliiformernas beteende som infektiöst agens. Slutligen kan nämnas profylaxproblemet, där man först ställde stora förhoppningar på vaccinering, men numera har varit nödsakad att främst söka efter andra metoder.

Under resans gång öppnar sig hela tiden nya fascinerande vägar, nu även till andra fästingburna sjukdomar. Horisonten är fortfarande långt borta.

Understöd för detta arbete har erhållits från Wilhelm och Else Stockmanns Stiftelse.

Ett särskilt tack till professor Peter Wahlberg för konstruktiv kritik.

PROFESSOR DAG NYMAN
MEDICINSKA ENHETEN
ÅLANDS CENTRALSJUKHUS
22100 MARIEHAMN
dag.nyman@ahs.aland.fi

REFERENSER

1. Smith T. Preliminary observations on the microorganism of Texas fever. *Medical News* 1889; 55: 689-693.
2. Afzelius A. *Verh Derm Ges Stockholm. Arch Dermatol Syph* 1910; 101: 104.
3. Sonck CE. Erythem chronicum migrans im Gesicht bei drei Kindern. *Acta Derm Vener* 1954; 54:482-486.
4. Sonck CE. Erythema chonicum migrans with multiple lesions. *Acta Derm Vener* 1965; 45:34-36.
5. Binder E, Doepfmer R, Hornstein O. Experimentelle Übertragung des erythema chronicum migrans von Mensch zu Mensch. *Hautarzt* 1955; 6:494-496.
6. Hollström E. Successful treatment of erythema migrans Afzelius. *Acta Derm Venereol* 1951; 32: 235-243.
7. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Andiman WA. A cluster of arthritis in children and adults in Lyme, Connecticut. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 824.
8. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF et al. Lyme disease- A tick-borne spirochetosis? *Science* 1982; 216:1317-1319.
9. Wahlberg P, Salminen A, Weckström P et al. Diphasic tick-borne meningo-encephalitis, Kumlunge disease, in the Åland Islands. *Acta Med Scand* 1964; Suppl.412: 275-286.
10. Wahlberg P. Incidence of tick-bite in Åland islands. Reference to the spread of Lyme borreliosis. *Scand J Inf Dis* 1989; 22: 59-62.
11. Nyman D, Carlsson SA, Wahlberg P. Ticks have preferences in choosing human hosts. Conference on Tick-Borne infections, Kalmar, Sweden 2001; March 28-30. Available at: www.rczee.org/crtbi/proc
12. Junttila J, Tanskanen R, Wahlberg P et al. Abstract, Intl Conf on Zoonoses 1993, Piestany, Slovakien.
13. Tuomi J, Rantamäki LK, Tanskanen R et al. Characterization of Finnish Borrelia burgdorferi sensu lato isolates by sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis and with monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1989-1996.
14. Carlsson SA. The Lyme borreliosis in Åland Islands as background for a vaccine trial. Abstract, 4th Baltic Conf on tick-borne Zoonosis, 1997 Tallin, Estland.
15. Carlsson SA, Granlund H, Jansson C et al. Characteristics of erythema migrans in Borrelia afzelii and Borrelia garinii infections. 2002, submitted.
16. Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppälä I. Late Lyme borreliosis. Epidemiology, diagnosis and clinical features. *Ann Med* 1993; 25: 349-52.
17. Carlsson S-A, Granlund H, Nyman D, Wahlberg P. IgG seroprevalence of Lyme borreliosis in the population of Åland islands in Finland. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 501-3.
18. Koskiniemi M, Rantalaiho T, von Bonsdorff CH et al. Keskuhermoston virusinfektio Suomessa. *Suomen Lääkärilehti* 2000; 22: 2413-2419.
19. Wahlberg P, Granlund H, Nyman D et al. Treatment of late Lyme borreliosis. *J Infect* 1994, 29:255-261.
20. Nyman D. Borreliarokotus. *Lääkäripäivät* 1998.
21. Carlsson SA. A clinical phase I study of a pentavalent recombinant OspC Lyme disease vaccine. 7th Baltic-Nordic conf on tick-borne zoonosis. Tallinn 2000, March 17
22. Wahlberg P, Nyman D. Prevention of tick-borne diseases - the need for a new strategy. *Vector Borne and Zoonotic Dis* 2002; 1(4): 251-2.

De endogena opioidernas effekt på blodtrycket

HEIDI NYMAN OCH MARJA-LEENA NURMINEN

Det endogena opioidsystemet består av ett antal opioidpeptider och receptorer i centrala nervsystemet och i perifera vävnader. Det endogena opioidsystemet har en synnerligen mångsidig roll; det deltar i smärtuppfattningen, regleringen av kroppstemperaturen, födointaget, andningen, beteendet, utsöndringen av hypofyshormon och i det kardiovaskulära systemet. På senare tid har man hittat nya endogena opioidpeptider, endomorfiner och nociceptinet, vilka i kardiovaskulära studier med försöksdjur visat sig ha en kraftig verkan på blodtrycket.

ENDOGENA OPIOIDER OCH OPIOID RECEPTORER

Det finns opioida peptider och receptorer i centrala nervsystemet, främst i olika områden av hjärnan. Opioidreceptorer har även konstaterats perifert i olika vävnader bland annat i hjärtat, blodkärl och binjuremärget [1,2]. De endogena opioidfamiljerna är endorfinerna, enkefalinerna och dynorfinerna. Alldeles i slutet av 1990-talet hittades en ny opioidgrupp endomorfinerna [3]. En endogen opioid som upptäcktes i mitten av 1990-talet är nociceptin [4].

Det är närmare tre årtionden sedan man kunde konstatera opioidreceptorer i centrala nervsystemet. I undersökningarna hittades receptorerna före de endogena liganderna [5]. Opioidreceptorerna har klassificeras till μ (mu), δ (delta) och κ (kappa). Det finns även subtyper av dessa receptorer. Dessutom har man under 1990-talet hittat en ny receptor ORL₁ (opioid like receptor 1) som är lik opioidreceptorerna men har andra egenskaper [4]. Opioidreceptorerna är mycket homogena. Aminosyrasekvensen för mu-, delta- och kappareceptorerna är lika till tvåtredje delar [4]. Opioidreceptorerna är G-proteinkopplade membranreceptorer med sju membransegment med extracellulär N-terminal och intracellulär C-terminal [6]. Vid receptoraktivering inhiberas adenylcyklas [7]. Receptorligander-

na är sällan specifika för en enda receptor. Ligandkoncentrationen är en avgörande faktor i frågan om selektiviteten [8]. Av figur 1 framgår vilka de opioidareceptorerna är och deras främsta endogena agonister.

De endogena opioiderna är en mycket heterogen grupp av peptider. De flesta endogena opioiderna uppvisar en del likheter i peptidstruktur och har likadan aminoterminal sekvens [9] men skiljer sig i distribution, syntes, utsöndring och verkningsmekanism [10]. Nociceptin skiljer sig från övriga opioider i struktur och verkningsmekanism eftersom den inte binder till de klassiska opioidreceptorerna utan till ORL₁-receptorn. ORL₁ är olik de övriga opioidreceptorerna då den inte inhiberas av naloxon som är en antagonist för de övriga receptorerna [11]. Receptorn har hittats i centrala nervsystemet bland annat i basala ganglierna, cortex och ryggmärgen samt i perifera vävnader hos möss och råttor [4].

FÖRFATTAREN

MK Heidi Nyman gjorde denna studie som fördjupande forskningsprojekt vid Helsingfors universitets medicinska fakultet. MD Marja-Leena Nurminen, Läkemedelsverket, var handledare för projektet.

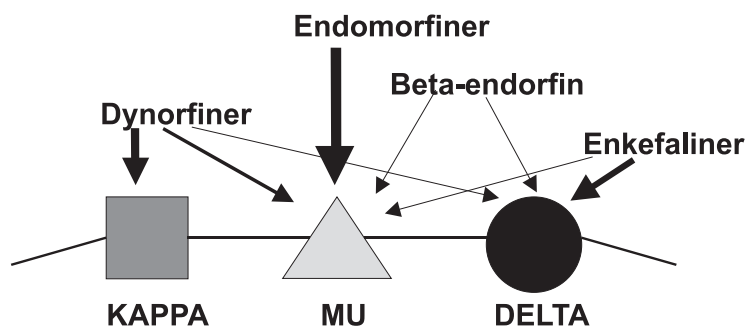
Till endorfinfamiljen hör trikontapeptiderna alfa- och betaendorfin som spjälkes upp från förstadiet preproopiomelanocortin [1]. Endorfinerna hittas främst i hypofysen men också i annan hjärnsubstans och i perifera områden [2]. Enkefalinerna är pentapeptider som isolerats från grishjärnor och man har påvisat två olika enkefaliner: metionin-enkefalin och leucin-enkefalin [12]. Enkefalinerna härstammar från preproenkefalin A [1]. Enkefalinerna utsöndras perifert från binjuremärgen, som är den främsta källan för cirkulerande enkefaliner men de utsöndras också från hjärnan och sympatiska nervändor [13,14]. Man tror att enkefalinpeptider möjligen finns med i samma vesiklar som katekolaminerna i binjuremärgen och utsöndras samtidigt som dessa. [15]. Heptadekapeptiden dynorfin härstammar från prodynorfin. Dynorfin finns i olika delar av hjärnan, speciellt i hypotalamus samt i mellanhjärnan [16]. De nyligen upptäckta tetrapeptiderna endomorf 1 och endomorf 2 betraktas som endogena ligander för mu-receptorerna [17]. Endomorfina finns i flera hjärnområden, bland annat i talamus, hypotalamus, striatum och frontala cortex [3]. En annan ny opioidpeptid nociceptin (orphanin Q) är en heptadekapeptid, vars aminosyrasekvens skiljer sig från de övriga endogena opioiderna. Förstadiet prepronociceptin innehåller också en annan aktiv peptid, nocistatin, som antagoniserar nociceptin [18] (FIGUR 1).

DE ENDOGENA OPIOIDERNAS KARDIOVASKULÄRA EFFEKTER

Det endogena opioidsystemet kan delta i reglering av blodtryck och regionalt blodflöde. I centrala nervsystemet finns det opioidreceptorer i hjärnstammens kardiovaskulära nuclei som reglerar blodomloppet i bland annat hypotalamus och i ryggmärgens dorsala horn [19]. Förutom i centrala nervsystemet har man konstaterat opioidreceptorer perifert i bland annat blodkärlens glatta muskulatur [20], blodkärlsendotel [21], nervus vagus och sympatiska nervändor [12] samt i binjuror [22].

KARDIOVASKULÄRA EFFEKTER VID PERIFER ADMINISTRATION AV OPIOID

Det finns flera undersökningar som visar att perifera injektioner med opioider ger hypotension och bradykardi [10]. Blodtryck och pulssänkning kan ses både hos anesteserade och oanesteseerade djur.

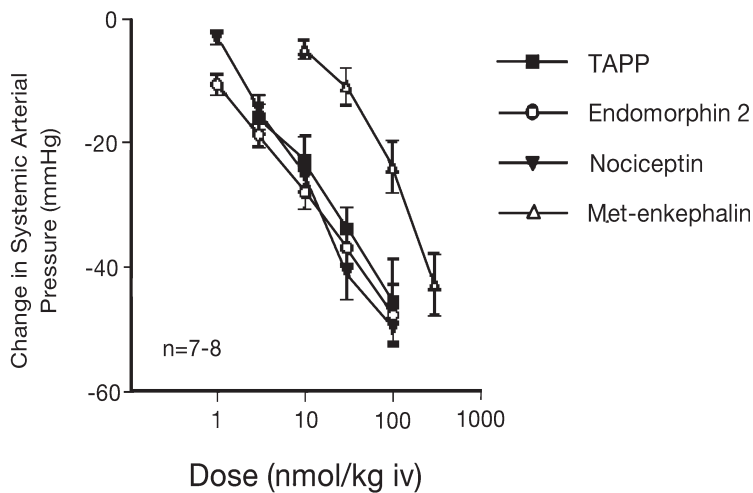


FIGUR 1: Kappa-, mu- och delta receptorerna och deras opioidagonister. Den tjockaste pilen för respektive receptor hänvisar till dess främsta agonist. Mu-receptorns främsta agonister är endomorf 1 och endomorf 2. Främsta liganderna för delta receptorn är enkefalinerna men även beta endorfin binder till delta receptorn. Kappa receptorns främsta ligander är dynorfinerna.

Morfin intravenöst i anesteserad råtta orsakar snabbt fall av blodtryck [23, 24]. Det är känt att morfin frigör histamin, och man kunde tänka sig att orsaken är en verkningsmekanism. Eftersom undersökningar gjorts med antihistaminer som inte kan blockera responsen, är denna mekanism osannolik. Bilateral vagotomi förändrar morfinets effekt till hypertension, vilket tyder på att morfinets blodtryckseffekt sker via afferent aktivitet i nervus vagus. Den hypertensiva responsen kan bero på att katekolaminer frigörs från binjuremärgen, vilket inte konstateras i undersökning med råttor [23] men ses i undersökningar med katt och hund [24].

När de nyaste endogena opioiderna, mu-agonisterna endomorfina, administreras intravenöst i anesteserad råtta, sjunker det systemiska artärtrycket dosrelaterat [25], vilket framgår av figur 2. Dessutom minskar hjärtats minutvolym och den totala perifera resistensen. Naloxon inhiberar effekten [25]. Endomorfina har också vasorelaxerande effekt i aortaringar hos råtta med verkan på endotelnivå [26]. Vasodilationseffekten kan blockeras med en NO-synteshämmare, vilket alltså tyder på att vasodilationen sker via kväveoxidverkan [27].

Intravenöst administrerade delta agonister som enkefaliner sänker blodtrycket till följd av en blodtryckshöjande respons i oanesteseerade djur [28,29]. Det sker även en bradykardi-respons som en direkt effekt av enkefali-



FIGUR 2: Vid perifer administration sker en sänkning av det systemiska artärtrycket. Av figuren framgår dosrelaterade kurvor som jämför sänkningen av det systemiska artärtrycket vid iv-injektioner av D-[Ala2]endomorf 2 (TAPP), endomorf 2, nociceptin och Met-enkefalin (25).

nerna och inte sekundärt till blodtrycksökningen. Det ökade blodtrycket beror på den perifera vaskulära resistensen antingen genom centralt medierad sympatisk tonus eller vasokonstriktion men centrala nervsystemets verkan kan inte totalt uteslutas [28]. Enkefalin och beta endorfin frigör katekolaminer, så dessa kan även vara orsaken till hypertension [29].

Undersökning med intravenös administration av mu- och kappa agonister i oanesteseerade får höjer omedelbart blodtrycket. Kappa agonisten höjer också pulsen via sympatikusaktivering [30]. Beta endorfin som administreras intravenöst till anesteseerade råttor orsakar också hypertension. En undersökning visar dock att kappa agonist orsakar hypotensiv respons hos anesteseerade råttor, vilket medieras via aktivering av perifera receptorer i binjuremärgen [31].

Perifert administrerat nociceptin orsakar vasodilatation samt sänkning av det systemiska artärtrycket och pulsen [32]. Naloxon kan inte förhindra effekten, men bilateral cervical vagotomi gör det, vilket tyder på att effekterna sker indirekt via det autonoma nervsystemet. Bradykardin anses uppstå via parasympatikus och hypotensionen på grund av inhiberande verkan på sympatikus [33] (FIGUR 2).

KARDIOVASKULÄRA EFFEKTER VID CENTRAL ADMINISTRATION AV OPIOID

Undersökningar med central administration av opioider innebär injektioner i olika hjärnområden. Man har föreslagit att delta receptorer i främre delen av hjärnan ger hypertension och mu-receptorer i bakre delen av hjärnan hypotension [34]. Ytterligare har det föreslagits om att delta receptorer vid tredje ventrikeln skulle reglera blodtrycket, medan mu-receptorer vid fjärde ventrikeln i sin tur skulle reglera pulsen [35]. Intracerebroventrikulär administration av mu- eller delta agonist i oanesteseerad hare orsakar dosrelaterad förhöjning av blodtryck [36]. Också intracerebroventrikulär mu-agonist och delta agonist i vaken råtta ökar blodtrycket dosrelaterat utan direkt effekt på pulsen. Naloxon inhiberar responsen medan en selektiv delta antagonist inte gör det [37]. Detta tyder på att mu-receptor är den som har betydelse i kardiovaskulär kontroll av blodtryck. En mu-agonist orsakar förhöjning av blodtrycket med ökad sympatikusaktivitet i njurarna och ökad mängd plasmakatekolaminer [38]. Mu-receptorerna i hypothalamus anses aktivera sympatoadrenomedullära systemet och inducera ökade doser av katekolaminer i plasma. Centralt administrerad kappa agonist dynorfin däremot ger hypotension och bradykardi [8]. I anesteseerad råtta orsakar dock också mu-agonist centralt hypotension och takykardi om den administreras i stora doser [39]. Injektioner i oanesteseerad rattas hjärnventriklar eller nucleus ger också hypotension och bradykardi för mu-, kappa- och delta receptorer [19].

Avslutningsvis kan konstateras att flera undersökningar visar att aktivering av mu- och delta receptorerna ansvarar för blodtryckshöjande och kappa receptorn för blodtryckssänkande respons då opioiderna administreras centralt.

FÖRÄNDRINGAR HOS OPIOIDER OCH RECEPTORER VID HYPERTENSION JÄMFÖRT MED NORMOTENSION

Hypertension associeras med förändringar i det endogena opioidsystemet. Koncentrationerna av endogena opioider är olika i vävnader hos normotensiva och hos hypertensiva råttor [40]; också distributionen av opioida receptorer har samband med hypertensionen hos spontant hypertensiva (SHR) råttor [41]. Också hos patienter med essentiell hypertension har man uppmätt förhöjda nivåer

av betaendorfin i plasma jämfört med normotensiva patienter [42] men även minskade nivåer betaendorfin och leucin enkefalin i plasma har rapporterats [43]. Opioidpeptidernas koncentration ökar och det endogena opioidsystemet aktiveras vid kardiovaskulär stress [10]. Baroreceptorreflexen är en av de viktigaste mekanismerna genom vilken centrala nervsystemet reglerar den perifera kardiovaskulära funktionen, och opioiderna blockerar främst baroreceptorreflexerna. Opioidsystemet kan delta i den centrala baroreflexkontrollen [44].

Undersökningar visar att deltareceptorer deltar i blodtrycksregleringen av SHR-råttor eventuellt genom det sympatiska nervsystemet [45] och delta-receptorerna har visats vara av större betydelse än mu-receptorerna i det centrala nervsystemet vid hypertension hos SHR-råttor [41]. Opioidantagonisterna stöder också opioidsystemets medverkan vid hypertension eftersom centralt administrerad antagonist sänker blodtrycket i SHR-råttor och saknar effekt i normotensiva Wistar-Kyoto (WKY) råttor [24]. Kappa antagonist höjer trycket i SHR-råttor, vilket tyder på att kappaopioidsystemet hämmar hypertensionen [46].

Man har också visat att opioidreceptorer aktiveras under allvarlig hemorragi i oanesteterade råttor, vilket resulterar i sympatikus inhibering och hypotension [47]. Av alla dessa ovanstående beslutat kan man dra slutsatsen att det endogena opioidsystemet kan vara delaktigt i patofysiologin vid hypertension.

SLUTSATSER

Som sammanfattning kan konstateras att det endogena opioidsystemet är av betydelse i blodtryckskontrollen samt delaktigt vid hypertension. Vid perifer administration av opioider sker främst en hypotensiv respons via autonoma nervsystemet för att parasympatikus aktiveras och sympatikus dämpas. Opioidreceptorer i blodkärlsendotelet medierar vasodilatation, vilket också leder till hypotension. De hypertensiva resultat som erhållits, kan förklaras med ökad utsöndring av katekolaminer. De främsta orsakerna till en del motstridiga resultat anses bero på t.ex. djurart, anestesi och opioidens selektivitet i fråga om receptorerna [44, 48]. Vid central administration av opioider är det mu- och delta-receptor agonisterna som ansvarar för en blodtryckshöjande respons och kappa-receptorantagonisterna för blodtryckssänkande respons. Också vid central administration är det autonoma nervsystemet och katekolaminerna som är av betydelse.

MK HEIDI NYMAN
KANTELEVÄGEN 7 A 7
00420 HELSINGFORS
heidi.nyman@helsinki.fi

MD MARJA-LEENA NURMINEN
LÄKEMEDLESVERKET
MANNERHEIMVÄGEN 166
PB 55
00301 HELSINGFORS
marja-leena.nurminen@nam.fi

REFERENSER

1. Sirén A-L, Feuerstein G. The opioid system in circulatory control. *News Physiol Sci* 1997;7:26-30
2. Johnson M, Mitch W, Wilcox C. The cardiovascular actions of morphine and the endogenous opioid peptides. *Progr Cardiovasc Dis* 1985;27:435-50
3. Champion HC, Zadina JE, Kastin AJ, Hackler L, Ge LJ, Kadowitz PJ. The endogenous mu-opioid receptor agonists endomorphins 1 and 2 have novel hypotensive activity in the rabbit. *Biochem Biophys Res Comm* 1997;235:567-70
4. Henderson G, McKnight AT. The orphan opioid receptor and its endogenous ligand - nociceptin/orphanin FQ. *Trends Pharmacol Sci* 1997;18:293-300
5. Snyder SH, Childers SR. Opiate receptors and opioid peptides. *Annu Rev Neurosci* 1979;2:35-64
6. Stanasila L, Massotte D, Kieffer BL, Pattus F. Expression of delta, kappa and mu human receptors in *Escherichia coli* and reconstitution of the high-affinity state for agonist with heterotrimeric G proteins. *Eur J Biochem* 1999;260:430-8
7. Meunier JC. Nociceptin/orphanin FQ and the opioid receptor-like ORL1 receptor. *Eur J Pharmacol* 1997;340:1-15
8. Rabkin S, Redston M. Cardiovascular effects of centrally administered opioid peptides considering their opioid receptor agonist properties. *J App Cardiol* 1987;2:403-29
9. Zadina JE, Hackler L, Ge LJ, Kastin A. A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor. *Nature* 1997;386:499-502
10. Feuerstein G, Sirén A-L. The opioid system in cardiac and vascular regulation of normal and hypertensive states. *Circulation* 1987;74:125-9
11. Meunier JC, Mollereau C, Toll L, Suaudeau C, Molsand C, Alvinerie P, Butour JL, Guillemot JC, Ferrara P, Monsarrat B, Mazarguil H, Vassart G, Parmetier M, Costentin J. Isolation and structure of the endogenous opioid receptor-like ORL1 receptor. *Nature*;1995;377:532-5
12. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975;258:577-9
13. Schaz K, Stock G, Simon W, Schlör KH, Unger T, Rockhold R, Ganten D. Enkephalin effects on blood pressure, heart rate and baroreceptor reflex. *Hypertension* 1980;2:395-407
14. Bellet M, Elghozi JL, Meyer P, Pernollet MG, Schmitt H. Central cardiovascular effects of narcotic analgesics and enkephalins in rats. *Br J Pharmacol* 1980;71:365-9
15. Yang HYT, Hexum T, Costa E. Opioid peptides in adrenal gland. *Life Sci* 1980;27:1119-25

16. Rabkin SW. Comparative effects on blood pressure and heart rate of dynorphin A(1-13) in anterior hypothalamic area, posterior hypothalamic area, nucleus tractus solitarius and lateral cerebral ventricle in rat. *Peptides* 1993;14:1253-8
17. Hosohata K, Burkey TH, Alfaro-Lopez J, Varga E, Hruba VJ, Roeske WR, Yamamura HI. Endomorphin-1 and endomorphin-2 are partial agonists at the human mu-opioid receptor. *Eur J Pharmacol* 1998;346:111-4
18. Mao L, Wang JQ. Microinjection of nociceptin (Orphanin FQ) into nucleus tractus solitarius elevates blood pressure and heart rate in both anesthetized and conscious rats. *J Pharmacol Exp Therap* 2000;294:255-62
19. Feuerstein G, Sirén A-L. The opioid peptides, a role in hypertension. *Hypertension* 1987;9::561-5
20. Omoniyi AT, Wu D, Soong Y, Szeto HH. Baroreflex-mediated bradycardia is blunted by intravenous mu- but not kappa-opioid agonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:954-9
21. Cadet P, Bilfinger TV, Fimiani C, Peter D, Stefano GB. Human vascular and cardiac endothelia express mu opiate receptor transcripts. *Endothelium* 2000;7:185-91
22. Quirion R, Finkel MS, Mendelsohn FA, Zamir N. Localization of opiate binding sites in kidney and adrenal gland of rat. *Life Sci* 1983;33:299-302
23. Randich A, Thurston CL, Ludwig PS, Timmerman MR, Gebhart GF. Antinociception and cardiovascular responses produced by intravenous morphine: the role of vagal afferents. *Brain Res* 1991;543:256-70
24. Fennessy MR, Rattray JF. Cardiovascular effects of intravenous morphine in the anesthetized rat. *Eur J Pharmacol* 1971;14:1-8
25. Champion HC, Kadowitz PJ. D-[Ala₁]endomorphin 2 and endomorphin 2 have nitric oxide-dependent vasodilator activity in rats. *Heart Circ Physiol* 1998;274:1690-7
26. Huggins SY, Champion HC, Cheng G, Kadowitz PJ, Jeter JR Jr. Vasorelaxant responses to endomorphins, nociceptin, albuterol and adrenomedullin in isolated rat aorta. *Life Sci* 2000;67:471-6
27. Stefano GB, Hartman A, Bilfinger TV, Magazine HI, Liu Y, Casares F, Goligorsky MS. Presence of the mu₃ opiate receptor in endothelial cells. Coupling to nitric oxide production and vasodilation. *J Biol Chem* 1995;270:30290-3
28. Hao JM, Rabkin SW. Increased cardiac ppENK mRNA in cardiac hypertrophy and effects on blood pressure of its peptide products. *Am J Physiol* 1997;272:2885-94
29. Levin ER, Mills S, Weber MA. Endogenous opioids and opiate antagonists modulate the blood pressure of the spontaneously hypertensive rat. *Peptides* 1986;7:977-81
30. Kraft K, Diehl J, Egen A, Stumpe KO. Chronic kappa-opioid receptor antagonism delays the rise in blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 1991;200:219-26
31. Randich A, Robertson JD, Willingham T. The use of specific opioid agonists and antagonists to delineate the vagally mediated antinociceptive and cardiovascular effects of intravenous morphine. *Brain Res* 1993;603:186-200
32. Champion HC, Kadowitz PJ. (Tyr¹)-nociceptin, a novel nociceptin analog, decreases systemic arterial pressure by a naloxone-intensive mechanism in the rat. *Biochem Biophys Res Comm* 1997;234:309-12
33. Giuliani S, Tramontana M, Lecci A, Maggi CA. Effect of nociceptin on heart rate and blood pressure in anesthetized rats. *Eur J Pharmacol* 1997;333:177-9
34. Feuerstein G, Faden AI. Differential cardiovascular effects of mu, delta and kappa opiate agonists at discrete hypothalamic sites in the anesthetized rat. *Life Sci* 1982;31:2197-200
35. Gulati A, Bhargava HN. Cardiovascular responses to mu-opioid agonists in intact and adrenal demedullated rats. *Eur J Pharmacol* 1988;156:247-57
36. Matsumura K, Abe I, Tominaga M, Tsuchihashi T, Kobayashi K, Fujishima M. Differential modulation by mu- and delta-opioid on baroreceptor reflex in conscious rabbits. *Hypertension* 1992;19:648-52
37. Kiritsy-Roy JA, Marson L, Van Loon GR. Sympathoadrenal, cardiovascular and blood gas responses to highly selective mu and delta opioid peptides. *J Pharmacol Exp Therap* 1989;251:1096-103
38. Bachelard H, Pitre M. Regional haemodynamic effects of mu, delta-, and kappa-opioid agonists microinjected into the hypothalamic paraventricular nuclei of conscious, unrestrained rats. *Br J Pharmacol* 1995;115:613-21
39. Siren AL, Feuerstein G. Hypothalamic opioid mu-receptors regulate discrete hemodynamic functions in the conscious rat. *Neuropharmacol* 1991;30:143-52
40. Widy-Tyszkiewicz E, Czlonkowska A. Normotensive Wistar rats differ from spontaneously hypertensive and renal hypertensive rats in their cardiovascular response to opioid agonists. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991;18:797-806
41. Yin X, Zhu YH, Xu SH. Distributions of mu and delta opioid receptors in central nervous system of SHR rats and normotensive WKY rats. *Acta Pharmacologica Sinica* 1996;17:28-31
42. Guasti L, Cattaneo R, Daneri A, Bianchi L, Gaudio G, Regazzi MB, Grandi AM, Bertolini A, Restelli E, Venco A. Endogenous beta-endorphins in hypertension: correlation with 24-hour ambulatory blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1243-8
43. Zheng X, Zhang T, Ding H, Wang C. Plasma levels of beta-endorphin, leucine enkephalin and arginine vasopressin in patients with essential hypertension and the effects of clonidine. *Int J Cardiol* 1995;51:233-44
44. Holaday JW. Cardiovascular effects of endogenous opiate systems. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1985;25:541-94
45. Kraft K, Diehl J, Stumpe KO. Influence of chronic opioid delta receptor antagonism on blood pressure development and tissue contents of catecholamines and endogenous opioids in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 1991;13:467-77
46. Shen S, Ingenito AJ. Chronic blockade of hippocampal kappa receptors increases arterial pressure in conscious spontaneously hypertensive rats but not in normotensive Wistar Kyoto rats. *Clin Exp Hypertens* 2000;22:507-19
47. Ang KK, McRitchie RJ, Minson JB, Llewellyn-Smith IJ, Pilowsky PM, Chalmers JP, Arnolda LF. Activation of spinal opioid receptors contributes to hypotension after hemorrhage in conscious rats. *Am J Physiol* 1999;276:1552-8
48. Szilagyi JE. Endogenous opiates and the pathogenesis of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1989;11:1-24

Frans Johan Rabbe och källorna till medicinens historia i Finland

HINDRIK STRANDBERG

Orsaken till att jag här har valt att presentera Frans Johan Rabbe, är att det är han och inte arkiatern Otto E.A. Hjelt, som man oftast hört talas om, som med rätta bör anses vara medicinhistoriens fader i Finland. R. Gräsbeck anser att Rabbe är en av de första läkare som man bör minnas inom den medicinska forskningens historia i vårt land [1]. Men vem var då denne F. J. Rabbe? Och varför bör man komma i håg honom?

Rabbe föddes i Euraåminne socken i Sydvästra Finland den 25 juni 1801. Sin skolgång inledde han i Åbo katedralskola 1814 och tog studenten vid Åbo Akademi 1820. Samma år inskrevs han vid Akademien, där han började studera naturvetenskaper. Efter avlagd magisterexamen övergick han till att studera medicin, fascinerad av professor Israël Hwasers naturfilosofiska inriktning.

Frans Johan Rabbe disputerade 1832, samma år som Elias Lönnrot, för medicine och kirurgie doktorsgraden med en avhandling rubricerad "Afhandling om temperamenterne". I likhet med Elias Lönnrot, som flyttade 1834 till Kajana som provinsialläkare för att skaffa sig läkarpraktik sökte sig också Rabbe till småstaden Uleåborg som provinsialläkare, men flyttade rätt så snabbt tillbaka till Helsingfors för att inleda sin bana som kamrer vid Medicinalstyrelsen i Finland. Denna befattning innehade han från 1834 till 1868. Rabbe avled 1879 i en ålder av 78 år [2].

RABBES SKRIFTLIGA VERKSAMHET

Rabbe var oerhört produktiv och han ägnade sig med själ och hjärta åt att samla in och publicera uppgifter om det mesta som hänförde sig till medicinens historia i Finland. Det

är ett material som i dag kan sägas utgöra ett synnerligen värdefullt källmaterial i sin genre.

Det som han sedermera under årens lopp publicerade går att dela in i fyra olika områden.

Det första området gäller medicinalväsendet i Finland och den hithörande lagstiftningen. Rabbe sammanställde och publicerade nämligen med stor noggrannhet Finlands Medicinalförfattningar 1663–1845 i form av ett fyrdelat verk med ett omfattande sakregister som utkom åren 1837, 1839, 1846 och 1874. Finlands Medicinalförfattningar utgör i dag, ett för forskningen synnerligen värdefullt källmaterial som är publicerat.

Det andra området är de publikationer som redogör för medicinens lärdomshistoria och utgörs bl.a. av en serie artiklar rubricerade "Kort historisk framställning om Sjukvårds-Inrättningarne i Finland". Det första kapitlet har rubriken "Om hospitalerna", och här be-

FÖRFATTAREN

FL Hindrik Strandberg är intendent för Helsingfors universitets Medicinhistoriska institution och museum



Ett porträtt av Frans Johan Rabbe som målats någon gång på 1840-talet av konstnären J.E. Lindh.

handlas hospitalen med början från Helge And's Huset i Åbo som omtalas redan i slutet av 1300-talet. Men även Leprosoriet i Åbo nämns här, jämte dess senare verksamhet på Sjärlö grundad år 1619. I det andra avsnittet beskriver Rabbe sedan LänsLasaretten under rubriken "Om Läne-Lazaretterne" och tar därvid upp Läne-Lazaretten i Åbo, Tavastehus, Wiborg, Kuopio, Wasa, Uleåborg samt Helsingfors. Beskrivningen fortsätter med redogörelser för lasaretten i Björneborg, på Åland, och i Sordavala och det tredje avsnittet behandlar de Veneriske Curhusen.

Rabbes historiska framställning om Sjukvårds-Inrättningarne i Finland avslutas med en redogörelse för Häktes-Lasaretterne, Militaire-Lasaretterne samt de förbättrade Dårvårds-Anstalterne; den publicerades 1841-43 i Finska Läkaresällskapets Handlingar. Men även hans artikel, "Om Medicinska Doctors-Promotionerne i Finland" hör hit.

Det tredje område som Rabbe energiskt ägnade sig åt var att sammanställa personhistoriska beskrivningar närmast över gångna tiders läkare i vårt land. Dessa publicerades i sammelverket "Finlands Minnesvärda män", som utkom i mitten av 1800-talet. Till dem som Rabbe här har beskrivit hör bl.a. Elias Tillandz, Herman Diedrik Spöring, Johan Johansson Haartman och Johan Leche, för att nu nämna några av de kanske mer kända namnen.

Det fjärde området omfattar olika slags statistiska uppgifter från medicinalområdet i såväl Finland, Sverige, Norge som Ryssland. I korthet kan man säga att det är fråga om t.ex. mortaliteten och folkmängden i Finland men även sådant som hälsotillståndet och sjukvårdsanstalterna i Ryssland 1856 liksom även de medicinska förhållanden i Norge 1860 samt statistik över dödsorsaken i Sverige publicerad 1861, vilket visar hans stora intresse för statistiska uppgifter [3].

FINLANDS MEDICINALHISTORIA

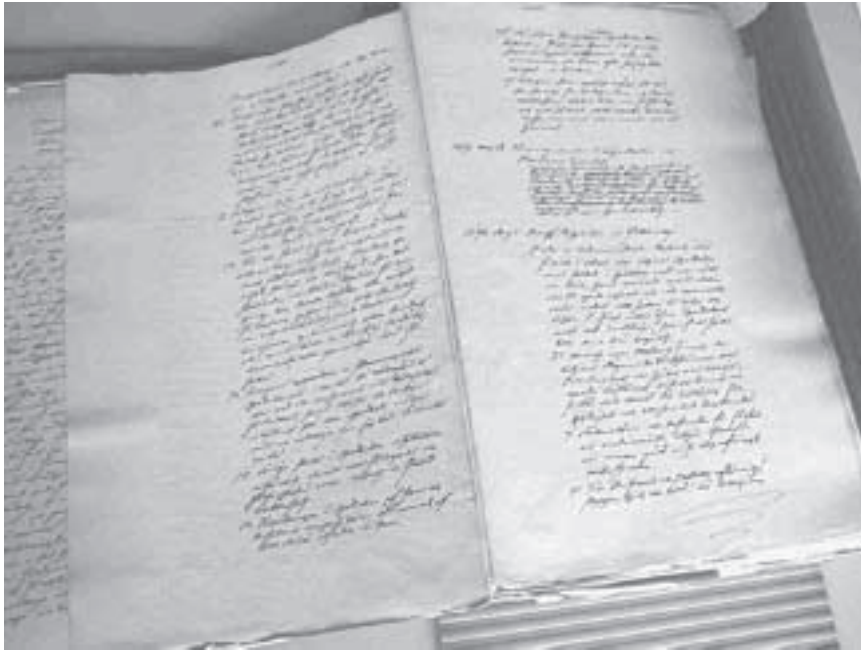
Det verkliga källmaterialet till medicinens historia i Finland är dock Rabbe omfattande samling av efterlämnade manuskript, som via Finlands Historiska Sällskap har kommit att förvaras i Riksarkivet i Helsingfors [4].

Det är ett arkivaliskt material omfattande ca tvåtusen sidor handskrivet material som aldrig har ordnats upp eller redigerats, för att inte tala om att det som en helhet skulle ha publicerats. Sedan våren 2001 har författaren bekantat sig med denna manuskriptsamling för att få en helhetsbild av materialet.

Materialet innehåller i en viss utsträckning anteckningar som Rabbe har skrivit av tidigare tryckta publikationer och som han hade för avsikt att använda i sin tilltänkta publikation om Finlands Medicinalhistoria, vars förord man finner daterat 1877.

En del av det arkivaliska material som ingår här har Rabbe publicerat i olika sammanhang och sedermera sparat denna samling. En av uppgifterna vid en bearbetning av detta omfattande material vore att exakt ta reda på vad som är publicerat och vad som är opublicerat.

Det skulle dock föra för långt att här närmare gå in på hela detta material som enligt mitt förmenande utgör ett fantastiskt källmaterial som inte tidigare ha utnyttjats inom den medicinhistoriska forskningen i Finland. Inte ens Otto E.A. Hjelt har i samband med publiceringen av sitt omfattande verk Svenska



Ett uppslag i F.J. Rabbes omfattande samling av manuskript till Finlands Medicinalhistoria. Sammanlagt innehåller dessa mapper ca 2 000 sidor handskriven text i folioformat.

och finska medicinalverkets historia 1623–1828 utnyttjat detta material även om det av en fotnot att döma visar sig att han faktiskt var medveten om Rabbes manuskriptsamling [5].

I den biografi över Rabbe som S.G. Elmgren utgav 1889, tio år efter Rabbes död, ingår en bibliografi över Rabbes skriftliga verksamhet. I slutet av denna bibliografi konstaterar Elmgren att redigeringen av Rabbes efterlämnade manuskript har redan inletts. Men nu 113 år senare kan det sägas att manuskriptet är fortfarande varken uppordnat eller publicerat [6].

Ser man närmare på hela detta material kan man säga att det som för mig har framkommit är att Rabbe hade tänkt sig en verklig publikation om Finlands Medicinalhistoria som han har indelat på följande sätt.

Finlands Medicinalhistoria af Frans Johan Rabbe

1. Häftet.

Hedniska tiden intill 1157.

2. Bandet.

Katholska tiden 1157–1527.

1. Kap. Öfversigt af land och folk.

2. Kap. Förhållanden hvilka betingat antingen en större eller mindre sjuklighet och dödlighet under tidsskiftet.

3. Kap. Helso- och sjukvårdstillståndet.

4. Kap. Sanitetsåtgärderne och kurmethoderne.

5. Kap. Den medicinska litteraturen.

3. Bandet.

Prothestantiska tiden 1527–1721

1. Kap. Öfversigt af land och folk.

2. Kap. Förhållanden hvilka betingat antingen större eller mindre sjuklighet och dödlighet under tidsskiftet.

3. Kap. Helso- och sjukdomstillståndet.

4. Kap. Sanitetsåtgärderne och kurmethoderne.

5. Kap. Den medicinska litteraturen.

4. Bandet.

Prothestantiska tiden 1722–1808

1. Kap. Öfversigt af land och folk.

2. Kap. Förhållanden hvilka betingat antingen större eller mindre sjuklighet och dödlighet inom tidsskiftet.

3. Kap. Helso- och sjukdomstillståndet.

4. Kap. Sanitetsåtgärderne och kurmethoderne.

5. Kap. Den medicinska litteraturen.

5. Bandet

Prothestantiska tiden 1809–1863

1. Kap. Öfversigt af land och folk.

2. Kap. Förhållanden hvilka betingat en större eller mindre sjuklighet och dödlighet under tidsskiftet.

3. Kap. Helso- och sjukdomstillståndet.

4. Kap. Sanitetsåtgärderne och kurmethoderne.

5. Kap. Den medicinska litteraturen.

Och i alla dessa olika kapitel ingår det en mängd olika bilagor som han hade samlat in och som han hade tänkt sig att utnyttja.

Bland allt detta finner vi sådant t.ex. om den rationella medicinens första insteg i Finland 1527–1640 samt några ord om medicin och catholicism samt bidrag till läkarekonstens i Finland historia före 1640 liksom även biografier över medicine professorerna vid Universitetet i Åbo 1640–1828. Och inom den medicinska litteraturen sådant som t.ex.: avhandlingar om medicinska vetenskapens insteg i Norden och avhandlingar rörande helso- och sjukvården i Finland från 1722–1809, en kronologisk förteckning öfver medicinska uppsatser offentliggjorda i Sverige och Finland 1527–1721 samt uppgifter på medicinska avhandlingar i Svenska almanackor och kalendrar 1600–1770 och vidare en förteckning på de uppsatser rörande Finlands medicinalväsende vilka finns intagna i Åbo tidningar på 1760-talet för att här nämna en liten del av det synnerligen rikhaltiga innehållet i Rabbes efterlämnade handskrifter.

EN RIK KÄLLA TILL FRAMTIDA FORSKNING

Som ett slutomdöme kan det konstateras att de två mapparna med arkivaliskt material rörande Finlands medicinalhistoria skulle kräva år av noggranna studier för att bli renskrivna och uppordnade systematiskt. Med hjälp av en dagens dator teknik vore detta inte någon omöjlig uppgift, men det kräver kunskap i framför allt svenska samt förmågan i att kunna tyda Rabbes något svårlästa handstil, som man nog vänjer sig vid. En uppgift för en kommande generation av medicinshistoriker.

Tills dess kan man kanske blott gå igenom och publicera valda stycken av detta material så som t.ex. den ovannämnda förteckningen

över medicinska artiklar vilka ingår i Åbo tidningar på 1700-talet.

En fördel med tanke på ett eventuellt utnyttjande av detta material även i nordiska sammanhang, är att det faktiskt är skrivet på svenska och att Rabbes skriftliga arbeten finns förtecknade i den bibliografi som gjorts upp av Juhani E. Railo tillsammans med författaren och som publicerats 1997 i Hippokrates, Årsskrift för Finlands Medicinshistoriska Sällskap [7].

FL HINDRIK STRANDBERG
HELSINGFORS UNIVERSITETS MEDICINSKA
INSTITUTION OCH MUSEUM
PB 47
00014 HELSINGFORS UNIVERSITET
hstrandberg39@hotmail.com

REFERENSER

1. Gräsbeck R. Vår medicinska forsknings historia. Vem och vad bör vi minnas? Finska Läkaresällskapets Handlingar 2001:161:30-38.
2. Railo JE. Frans Johan Rabbe Lääkäri hallinnon ja kulttuurin palveluksessa. Frans Johan Rabbe. Ein Arzt im Dienste der Verwaltung und der Kultur. Hippokrates Årsskrift för Finlands Medicinshistoriska Sällskap 1997: 14: 9-26.
3. Soininen G. FJ. Rabbe som samlare av Finlands medicinalhistoriska källskrifter. Nordisk Medicin 1941: 12: 3011-3015.
4. Riksarkivet, Helsingfors. Finlands Medicinalhistoria av FJ. Rabbe. Arkivaliskt material. Sign. VII:20:1-2.
5. Hjelt OEA. Svenska och finska medicinalverkets historia 1663-1812. I. Helsingfors 1891, Förordet & s. 288.
6. Elmgren SG. Frans Johan Rabbe. Lefnadsteckning. Historiallinen Arkisto. Toimittanut Suomen Historiallinen Seura 1889: X: 224-248.
7. Railo JE & Strandberg H. Luettelo FJ. Rabben julkaisuista ja käsikirjoituksista. Verzeichnis der Publikationen und Handschriften von FJ. Rabbe. Hippokrates Årsskrift för Finlands Medicinshistoriska Sällskap 1997: 14: 134-151.

Svante Stenman



Docenten i inre medicin och patologi vid Helsingfors universitet Svante Hans Evald Stenman avled den 27 maj 2002. Han blev 60 år gammal. Dödsorsaken var sepsis i samband med myelomatos.

Svante Stenman föddes i Jakobstad den 25 januari 1942. Efter medicine licentiatexamen vid Helsingfors universitet 1969 blev han patolog, och disputerade för doktorsgraden 1972 med en avhandling om kromosomförändringar orsakade av paramyxovirus. Han var biträdande lärare i patologi. Åren 1972–73 var han forskare vid Karolinska institutet. År 1978 blev han docent i patologi vid Helsingfors universitet, men patologbanan bröts av allergi mot kemikalier som används inom mikroskopin. Svante sökte sig då till internmedicinen, som han var synnerligen väl skickad för på grund av sin vetenskapliga kompetens och sin humana läggning. Nu började hans långa bana vid IV Medicinska kliniken, först som assistentläkare, sedan som biträdande lärare och slutligen som biträdande överläkare. Han blev docent i inre medicin 1990, och är alltså en av de få som haft docentur i två olika medicinska discipliner samtidigt.

Svante Stenmans engagemang i läkarutbildningens organisation och utformning var ett oumbärligt stöd för dem som

hade ansvaret för att svenskspråkiga läkare utbildas i vårt land. I flera utredningar om den svenska läkarutbildningen fanns Svante Stenman i bakgrunden som främste leverantör av grundläggande fakta och som klarläggare av principiella synpunkter, samt som påverkare. Han skrev flera artiklar om den svenska läkarutbildningen.

Redan som student fick Svante Stenman kontakt med publicistiken genom att vikariera som redaktör vid Jakobstads tidning. Det visade sig att han hade en speciell fallenhet för att uttrycka sig i skrift och att organisera artikelmaterial. Hans publicistiska begåvning förde honom så småningom in i redaktionerna för flera medicinska vetenskapliga tidskrifter. I tio år var han vetenskaplig redaktör vid International Journal of Cancer, och i tre år vid i Scandinavian Journal of Rheumatology. Han valdes in i ledningen för tidskriften Nordisk medicin. Han skrev även regelbundet artiklar i Finlands Läkartidning om händelser i Norden. I Finlands Läkartidning tog man också på annat sätt till vara hans specialbegåvning, det är inte många som vet att han utformade en stor del av tidskriftens grafiska framställningar.

En viktig uppgift blev att redigera Finnska Läkaresällskapets Handlingar, en tidskrift där Svante Stenman medverkade så gott som oavbrutet sedan 1973 och i tre år som huvudredaktör. Han gick igenom varje artikel; under många år och ända till sin död skötte han egenhändigt tidskriftens grafiska utformning. Han arbetade i olika sammanhang aktivt för att det finlandssvenska medicinska språket skulle vara tydligt och korrekt, och medverkade vid uppkomsten av en finlandssvensk medicinsk språkvårdsgrupp.

Svante hörde till de människor som man kan anförtro ett uppdrag med vissheten om att det blir gjort när han hade åtagit sig det. Hans sakkunskap och sinne för rent spel togs i anspråk av flera stipendieutdelande institutioner; bland annat var han styrelsemedlem i Signe och Ane Gyllenbergs stiftelse, ett uppdrag som han satte stort värde på. På sitt karakteristiska sätt gick han totalt in för också detta uppdrag. Han återfinns som medredaktör bl.a. i Gyllenbergstiftelsens monografier "The Many Faces of Attention Deficit/Hyperactivity Disorders", och "Philosophy Meets Medicine".

Sedan 1991 var han ansvarig läkare för Finlands njursjukdomsregister, åter ett uppdrag där hans samvetsgrannhet och ansvarskänsla togs i anspråk.

I januari 2002 visade Finnska Läkaresällskapet honom den mycket ovanliga hedern att instifta ett pris för att hedra honom. Svante Stenman-priset utdelas "för framgångsrik och uppskattad gärning inom den svenskspråkiga medicinska undervisningen eller inom medicinsk publicistik, särskilt på nordiskt språk". Stipulationen kunde vara en karaktéristik av Svante Stenman själv.

Svantes särintressen, "musik, orglar, blockflöjt, publicistik, artiklar och kåserier i fackliga och allmänna tidskrifter" avspeglar hans breda kulturella bas. Hans kapacitet utnyttjades flitigt, ibland i övermått. Vi som var hans lärare, kolleger och vänner såg med glädje fram mot varje möte med honom. Hans livliga intresse för allt mänskligt gjorde honom till en inspirerande arbetskamrat, medarbetare och samtalspartner. När han 1995 drabbades av den svåra sjukdom som skulle prägla resten av hans liv, fortsatte han oförtrutet att arbeta för det han ansåg viktigt. Han betygade en gång för mig att han varje morgon kände sig lycklig över förmånen att få vakna upp till en ny dag, och i samtalen med sina vänner delade han med sig av sin okuvliga livskraft och entusiasm. Hans sextioårsdag – "kalas" ville Svante att det skulle kallas – blev en manifestation av den uppskattning kolleger, medarbetare och vänner inom många olika delar av samhället och Finlands kulturliv kände. Många av oss, liksom han själv, förstod att det också var ett avsked. I vemodiga stunder längtade han till sin hembygd i Österbotten "där himlen är vid och toleransen stor"; som han själv en gång uttryckte det. Där ligger nu hans grav, framför klockstapeln till Pedersöre kyrka. Vi tänker på honom med saknad och tacksamhet. Hans ljusa minne lever ibland oss.

PETER WAHLBERG