
Sjukhusen övergår till elektroniska patientjournaler och patient-administrationsprogram

Finländsk hälsovård övergår under de närmaste åren till allt större patientdatasystem. Målet är att hälso- och sjukvården i framtiden skall använda samma patientjournal i den specialiserade sjukvården, primärvården och hemsjukvården. Även socialvården kunde företrädesvis använda samma system. Man strävar efter att upprätta regionala databaser, i syfte att skapa databroar mellan de olika organisationerna. Redan i dag är en del av remisserna till den specialiserade sjukvården elektroniska, och de besvaras elektroniskt. I framtiden kommer de elektroniska konsultationerna att öka märkbart. En del patientproblem löses genom att specialisterna på ett sjukhus elektroniskt sänder råd och direktiv till primärvården, varvid patienten inte nödvändigtvis alls behöver sändas till den specialiserade sjukvården. Då en patient i framtiden skrivs in på en enhet för specialiserad sjukvård kan man i realtid använda alla de sjukjournal-, laboratorie- och röntgendata som primärvården producerat samt ta del av sjukjournalanteckningarna på andra enheter för specialiserad sjukvård.

Detta kommer att innebära en avsevärd förändring jämfört med dagens situation, som det nu är, måste pappersjournaler lånas från andra sjuk- och hälsovårdsenheter, med alla de fördröjningar i informationsöverföringen det innebär. Denna nära förestående framtidsvision utgör en alldeles ny utgångspunkt för fungerande vårdkedjor mellan de olika nivåerna inom hälso- och socialvården. Man räknar med att elektroniska patientjournaler i det långa loppet märkbart kommer att spara tid och pengar samt förbättra kvaliteten inom vården. En mycket viktig fråga i detta sammanhang är emellertid hur man ska kunna hantera vår stränga data-

sekretess. Utan patientens skriftliga samtycke kan inga journalanteckningar delges ett annat sjukhus. En del av problemen löses om data införs i regionala databaser, som är gemensamma för sjukhusen inom sjukvårdsdistriktet.

Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt (HNS) påbörjade i fjol ett enormt projekt som beräknas vara färdigt år 2007 och avser att ta i bruk ett gemensamt elektroniskt patientjournalprogram för hela distriktet. Förutom patientjournalen skall ett nytt patientadministrationsprogram samt ett nytt debiteringsprogram tas i bruk. Det innebär en stor förändring jämfört med dagens läge med sammanlagt 18 olika system på HNS sjukhus. Projekten är av avsevärd ekonomisk betydelse, eftersom datasystemen i dag slukar ett par procent av samkommunens budget och cirka 10 procent av koncernens investeringar.

De nya systemen och utvecklingen av trådlösa dataförbindelser skapar möjligheter för en alldeles ny verksamhetskultur i patientarbetet. I framtiden kommer läkarna att på sina ronder kunna beakta nyss inkomna resultat och mata in ordinationer och aktuella kommentarer direkt på en bärbar dator som finns till hands under rondan. Man kan på skärmen studera patientens röntgenbilder. I stället för att skriva in text kan data talas in direkt på datorn, vars röstidentifieringsprogram förvandlar den dikterade texten till skriven form nästan i realtid. En annan lösning är centralisering av maskinskrivningstjänsterna. De dikterade texterna sänds elektroniskt till en maskinskrivningscentral, som producerar texten för sjukjournalen. En dylik centralisering öppnar nya möjligheter att förbättra maskinskrivningsservicen på främmande språk. I dag är

det på många sjukhus svårt att få svenskspråkig text utskriven, för att inte tala om främmande språk. Läkaren som ansvarar för innehållet kontrollerar den utskrivna texten och undertecknar den elektroniskt.

Också patienten kan få ta del av den nya tekniken. I framtiden kan vi vid varje patientsäng i stället för en telefon ha en elektronisk terminal, med vilken man förutom Internet kan nå även valda delar av den egna sjukjournalen samt databanker med information om olika sjukdomar, patientdirektiv m.m. Är detta vision och fiktion? Ingalunda, den beskrivna tekniken finns redan. Tillämpningen är enbart en fråga om pengar.

Har vi råd och möjligheter att genomföra allt detta? Alla datasystem inom sjukvården kostar enormt, men frågan är om det är värt satsningen: blir vården så mycket bättre? Det stannar man inte i dag upp för att ifrågasätta, än mindre besvara. Utvecklingen i samhället kräver att sjukhusen hänger med i informationsutvecklingen kosta vad det kosta vill. Vi får bara hoppas att läkare och övrig personal lär sig utnyttja dessa system till patientens och sitt eget bästa samt att systemen inte blir självändamål som stjäl uppmärksamheten från det väsentliga i sjukvården, att ta hand om patienterna.

CAJ HAGLUND

Biomedicinsk informatik – en översikt

JOHAN LUNDIN

”Medicinen är ingen exakt vetenskap” är ett uttryck som man med viss stolthet använder för att förklara alla variationer i hur läkaryrket utövas. Bristen på exakthet är trots allt inte ett hinder för att uppnå målet, dvs. förebygga, bota och lindra sjukdom, och inte heller för att föra kunskaperna om detta vidare. Precis som inom konstnärs- och hantverkaryrken har speciellt den del av läkekonsten som är svår att formulera teoretiskt, förmedlats från person till person, t.ex. genom ett mästar – gesällförhållande. De många osäkerheterna och variationerna, som är en naturlig del av medicinen, blir däremot uppenbara då man försöker utveckla datorbaserade hjälpmedel för hantering av information och kunskap. I detta fall har de största framgångarna uppnåtts inom teoretiskt mer ”exakta” områden av medicinen, såsom genetik, medan succéerna hittills har varit färre inom den ”konstnärliga” kliniska medicinen.

DEN MEDICINSKA INFORMATIKEN

Datorer och datanätverk har förändrat hanteringen av information och kunskap inom de flesta samhällsområden. Även för hälsovårdens del skisserade man tidigt upp de möjligheter dessa nya verktyg och medier kunde ge. Man tänkte sig att den nya informationstekniken snabbt skulle effektivisera informationssökning och behandling av patientinformation. Läkaren skulle kunna avlasta sin hjärna från detaljkunskaper och i stället koncentrera sig på patienten. All information skulle vara tillgänglig från samtliga enheter inom ett sjukhus, och data skulle flyta obehindrat mellan dessa och vara åtkomliga vid alla tidpunkter på dygnet (Figur 1)(1). Ytterligare skulle datorer tack vare logiskt uppställda algoritmer och artificiell intelligens stödja läkaren i beslut av olika slag – i att ställa diagnos, förutspå sjukdomsförlopp och ordinera behandling.

En ny vetenskapsgren – den medicinska informatiken – uppstod i samband med utvecklingen av allt effektivare datorer i slutet av 1960-talet och början av 1970-talet (2). Målet var att undersöka och utveckla dessa nya

redskap främst för det kliniska arbetet. Trots stor entusiasm och klar potential har många visioner visat sig vara betydligt svårare att förverkliga än väntat. De största hindren utgörs inte av datatekniken, som dessutom utvecklats enormt under de senaste decennierna, utan snarare av alla de inneboende osäkra element och den komplexitet som förekommer inom medicinen.

A DOC IN A BOX

Vid utvecklandet av beslutsstöd för exempelvis diagnostik har det visat sig vara mycket svårt att formalisera diagnostiska processer. Man har försökt göra databaserade expertsystem genom att be erkända specialister klar-

FÖRFATTAREN

MD Johan Lundin är docent i biomedicinsk informatik vid Helsingfors universitet och forskare vid Folkhälsans forskningscentrum, samt vid Cancerkliniken, HUCS

göra hur de går till väga i sitt dagliga värv för att göra program som sedan skulle imitera specialisten. Något överraskande har en erfaren kliniker betydligt svårare att beskriva de tankeprocesser och iakttagelser som leder fram en till viss diagnos, än en ung läkare som ännu följer vissa enklare inlärda scheman. Att konstruera en "doc in a box" har lyckats endast delvis och då inom något väldigt specifikt område. Det finns inga belägg för att en dator någonsin kommer att kunna ersätta den mänskliga hjärnans förmåga att hantera plötsliga oväntade situationer, att integrera syn- och hörselintryck som avslöjar subtila detaljer i en patients problem, för att inte tala om alla de sociala och etiska synvinklar som ligger som grund för en stor del medicinska beslut. Däremot kan datorbaserade hjälpmedel effektivt sammanställa information utifrån ett stort antal tidigare patientfall och fungera som stöd för t.ex. mer individuella uppskattningar av behandlingsrespons och prognos (se artikel om individualiserad prognosbedömning i cancer i detta nummer). I detta fall är det snarare fråga om artificiellt minne än artificiell intelligens.

GE OSS VERKTYGEN

De mest lyckade tillämpningarna som den medicinska informatiken bidragit till och som många läkare använder dagligen, är verktyg för att söka information. Medline och närmare bestämt webbgränssnittet PubMed mot denna databas med miljoner artikelreferenser är en av de mest framgångsrika av dessa tillämpningar. Denna tjänst ses lätt som enbart en databas men grundar sig på mer än 30 år av forskning kring medicinsk vokabulär, informationssökning och språkvetenskap. National Library of Medicine som utvecklat Medline deltar dessutom i ett flertal andra informatikrelaterade projekt kring utvecklandet av standarder för terminologier, kodning av data och indexerings. En stor del av resultaten för dessa delprojekt försöker man sammanställa inom det man kallar Unified Medical Language System (UMLS), ett förenhetligt medicinskt terminologiskt system skapat för att underlätta integrering av information från elektroniska patientjournaler, bibliografiska databaser och faktadatabaser samt av medicinska expertsystem (3).

En i Finland uppbyggd källa till medicinsk information som används mycket flitigt i det kliniska arbetet är den elektroniska versionen

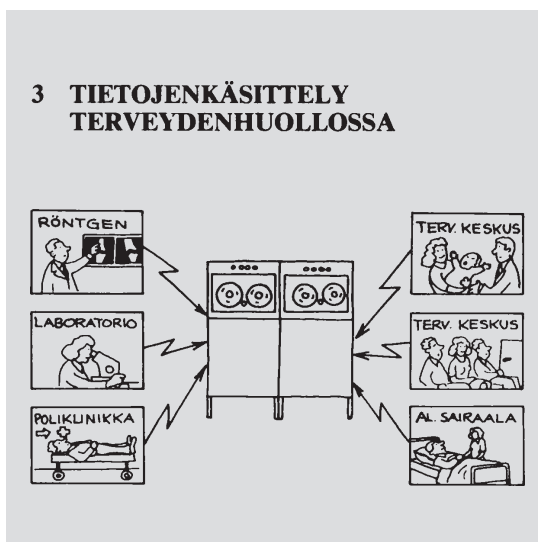
av allmänläkarens handbok, YKT. Handbokens webb-version är tillgänglig via portalen Terveysportti och enligt VD Pekka Mustonen vid Kustannus Oy Duodecim laddas fler än 250 000 artiklar ur YKT ner varje månad (4). Peter Nyberg, en av huvudarkitekterna bakom YKT, intervjuas i detta nummer av Handlingarna. Intressanta helt nya sätt att använda sig av den information som upprätthållaren av tjänsten får på basis av sökningarna har beskrivits. Man har exempelvis registrerat ökade sökningar på infektionssjukdomar som borrelios, epidemisk nefropati och harpest parallellt med – och potentiellt redan innan – en epidemi noteras i Folkhälsoinstitutets riksomfattande register för smittsamma sjukdomar (5). Denna typ av epidemiologisk övervakning hör till den kategori av medicinska informatiska tillämpningar som kan ge direkt tilläggsnytta och mervärde.

DET IMAGINÄRA BIBLIOTEKET

En kraftig omvälvning har skett även inom den medicinska vetenskapliga publikationsverksamheten och biblioteken. Utvecklingen mot helt elektroniska artiklar och nätbaserade artikeldatabaser har varit mycket snabb, på gott och ont. Tillgängligheten har definitivt förbättrats, och allt oftare kan man vid en sökning via t.ex. PubMed, komma direkt till originalet, dvs. artikeln i fulltextformat eller ett uppslagsverk i elektronisk form. Till nackdelarna hör varierande åtkomlighet beroende på användarrättigheter och det nätverk man för tillfället är kopplat till. I en artikel i detta nummer beskrivs de digitala informationstjänster som Centralbiblioteket för hälsovetenskap vid Helsingfors universitet (Terikko) erbjuder. För att komma åt alla de fulltextartiklar som erbjuds, måste man dock göra sökningarna via en dator som är kopplad till universitetets nätverk.

Trots den i många fall klart snabbare och bekvämare åtkomligheten har även de nya digitala tjänsterna klara nackdelar. Antalet tidningar i pappersform i bibliotekens läsesalar har reducerats till ett fåtal centrala tidskrifter. De allra flesta skriver ändå ut de elektroniska artiklarna på papper eftersom läsning direkt på bildskärmen är för besvärlig och oergonomisk. Många gånger går layouten förlorad vid utskriften trots s.k. pdf-format. Dessutom kan störningar i nätverken eller brist på utskriftsmöjligheter göra att man plötsligt längtar till ett traditionellt bibliotek, med

3 TIETOJENKÄSITTELY TERVEYDENHUOLLOSSA



Figur 1. Vision från 1977 om användningen av ADB inom hälsovården (Sjukhusförbundets publikationer)

omsorgfullt tryckta artiklar på fint papper. Förvånande är också att endast en obetydlig del av fulltextartiklarna lagras lokalt på bibliotekens servrar och att de flesta kommer direkt från tidningarnas egna elektroniska arkiv. Vid ett avbrott i nätkontakten är det alltså inte endast det senaste numret som blir oåtkomligt utan omedelbart även alla tidigare nummer av just den tidningen. Man kan fråga sig vad detta kunde leda till i en krissituation, ekonomisk eller politisk, eller vid en militär konflikt.

JU MER DU GER, DESTO MER FÅR DU I RETUR

Digitaliseringen av patientjournaler har framskridit långsammare än man väntat sig. Till detta finns många förklaringar. I jämförelse med överförandet av en artikel eller bok i digital form, är en patientjournal och hanteringen av den i det kliniska arbetet en mycket större utmaning. Stora forsknings- och utvecklingsinsatser har gjorts inom ett brett spektrum av områden, från studier av patient – läkarkontakt och vårdprocesser till utvecklandet av fungerande användargränssnitt. Just inom utvecklingen av den elektroniska patientjournalen finner man förklaringar till att de visioner som skisserades upp för mer än 30 år sedan fortfarande inte har blivit verklighet. Funktionella konflikter uppstår till stor grad pga. den tidigare nämnda "inexakta" medicinen. För att man skall kunna dra egentlig nytta

av en dator vid lagring och hantering av information, skall den matas med välstrukturerade och fullständiga data, kodade enligt standarder som helst är universella. Ju mer strukturerade, organiserade och standardiserade data som matas in, desto större är chansen att datorn kunde ge något nyttigt i retur, t.e.x i form av diagram, påminnelser eller beslutstöd. Tyvärr existerar endast få standarder med större utbredning, och läkare är absolut inte medgörliga då det gäller att förse datorerna med strukturerade data. Här vill många behålla den "konstnärliga" friheten att formulera sina iakttagelser fritt. Detta är dessutom ofta en ren nödvändighet för att man fullständigt skall kunna beskriva komplicerade sammanhang som inte ens det mest avancerade datorprogram kan tolka. Beskrivningar med budskap inbakade "mellan raderna", som att "patienten är en 48-årig man med ihållande hosta, vars nära vän som bäst får kemoterapi för lungcancer" kan vara närapå omöjliga att matas in strukturerat så att ett beslutsstödsprogram kunde förstå detaljer, som inte direkt är symptom eller fynd hos patienten men ytterst relevanta då det gäller helheten.

BIOINFORMATIKEN

Om ibruktagandet av IT inom den kliniska medicinen varit långsamt, har däremot informatiken mycket snabbt fått en betydande roll inom den biomedicinska forskningen, och då i all synnerhet inom genforskningen (se arti-

kel av Henrik Bruun i detta nummer). Utgångsläget har i detta fall varit mer gynnsamt, eftersom experimentella data och speciellt den genetiska koden är av en mycket mer exakt natur. Dessutom skulle analysen av den enorma mängd data som produceras t.ex. vid bestämningar av genexpression med hjälp av högupplösande DNA-mikromatriser inte vara möjlig utan databaserade system för att hantera informationen. Den eleganta enkelheten i genetisk information baserad på ett alfabet med bara ett fåtal bokstäver och ett färdigt standardiserat kodschema (A, T, C, G, U) har möjliggjort ett långt drivet samarbete vid uppbyggandet av databaser och IT-verktyg inom bioinformatiken. Man kan genom att följa standardiserade scheman bidra med experimentella data till gemensamma databaser bl.a. de som upprätthålls av European Bioinformatics Institute eller National Center for Biotechnology Information (6, 7).

Då "The Human Genome Project" nu presterat en nästan fullständig sekvensering av DNA för ett flertal organismer inklusive homo sapiens, går utvecklingen vidare mot att studera proteiner (proteomik), metaboliska processer (metabolomik) och högre fysiologiska processer. Det slutliga målet för både bioinformatiken och den medicinska, kliniska informatiken är att producera robusta modeller för hur sjukdomar, behandlingar och miljöer påverkar människan. Bioinformatiken utgår från den genetiska koden och söker sig till en högre fysiologisk nivå, medan den medicinska informatiken går i den andra riktningen, från de kliniska sammanhangen mot de molekylära aspekterna. Det finns visioner om hur dessa forskningsområden kunde mötas, och man har redan kommit med uppslag till ett "Human Phenome Project" inom vilket den genetiska informationen kunde kombineras med kliniska, demografiska och fenotypiska data (8, 9).

DEN DIGITALA KLINIKEN

Till andra områden där forskningsresultat från den biomedicinska informatiken har haft stor betydelse hör utvecklingen av patientmonitoreringsapparatur. Speciellt värdefulla har hjälpmedel för tolkning av data och alertsystem visat sig vara i situationer där en ständig ström av ny information förekommer, t.ex. vid intensivvårdsenheter, men också som stöd vid tolkning av t.ex. EKG. Olika former av distansuppföljning vid diabetes och astma där

patienten själv matar in värden och olika hjälpprogram alarmerar eller grafiskt sammanställer informationen har dragit nytta av informatiken. Vidare är kunskaper från informatikområdet viktiga vid hantering av bilder i digital form. Radiologin är i dag allt oftare helt "filmlös" och många specifika metoder, som de magnetundersökningsmetoder (MRI) som belönades med nobelpris förra året, är helt digitala och datorstödda.

Den enorma utvecklingen av datorernas processerings- och datalagringskapacitet har alldeles nyligen också möjliggjort digitalisering av hela histologiska, cytologiska och hematologiska mikroskoppreparat. En beskrivning av virtuell mikroskopi ingår i detta nummer av Handlingarna, och det ser ut som om även patologin till stor del i framtiden kommer att vara digital.

Nya metoder leder ofta till helt nya upptäckter av hur informationen bäst hanteras. I samband med att man vid Stanfords universitet utvecklade en metod för virtuell endoskopi av tjocktarmen som baserade sig på radiologi lade man ner mycket möda på att få den tredimensionella bilden att vara så verklighetstrogen som möjligt. När man nästan var klar med detta utvecklingsarbete upptäckte man plötsligt att en "virtuell dissektion", där bilden av tarmen digitalt "breds ut", gjorde det ännu lättare att se polyperna (10). Alltså visade sig en datatekniskt enklare tvådimensionell bild vara bättre än den tredimensionella virtuella endoskopin som tagits fram med stor möda.

Informatikens och den digitala bildbehandlingens framsteg har speciellt kommit till användning inom undervisningen. Simulering och virtuella ingrepp blir allt mer verklighetstrogna och kan ofta utföras ett obegränsat antal gånger. Speciellt inom kirurgin, men också inom exempelvis gynekologin, har både helt datorbaserade simuleringar och avancerade modeller i form av dockor med sensorer och feed-backfunktioner utvecklats (11). Även för träning i patientkontakt och psykologi används "virtuella patienter", datoranimationer med ett stort antal inprogrammerade reaktionsmönster och minspel. Många av denna typ av datorbaserade pedagogiska hjälpmedel kan även användas på distans i form av webbaserade kurser. Erfarenheter av webbkurser i bioinformatik presenteras i detta nummer av Handlingarna.

DEN VÄLINFORMERADE LEKMANNEN

Ett ytterligare delområde som studeras inom den medicinska informatiken är information och kunskap som riktas till allmänheten. Särskilt frågor kring hur patienter eller anhöriga använder medicinsk information på webben är ett aktuellt tema. Analyser av sökmotorer visar att hälsorelaterade termer hör till de vanligast använda sökorden (12). Kvaliteten på den information man hittar kan dock variera kraftigt, och det pågår en debatt om hur man kunde förbättra möjligheterna för allmänheten att hitta granskad och pålitlig information. Det har visat sig att tilltalande layout kan inge förtroende för en hälsorelaterad webbplats, och att användaren kanske fäster mindre uppmärksamhet vid vem som producerat innehållet (13). Det verkar i alla fall vara klart att patienter med i synnerhet mer ovanliga åkommor många gånger kan hitta mycket specifik information och vara ytterst välinformerade via diskussionsgrupper om t.ex. olika nya behandlingsformer. Kvalitetsgranskning av hälsoinformation på webben har av många ansetts vara en övermäktig uppgift och troligen inte ens ändamålsenligt pga. just det faktum – att medicinen inte är en exakt vetenskap.

DOCENT JOHAN LUNDIN
FORSKNINGSGRUPPEN FÖR BIOMEDICINSK
INFORMATIK
AVDELNINGEN FÖR CANCERSJUKDOMAR
INSTITUTET FÖR KLINISK MEDICIN
HELSINGFORS UNIVERSITET
POSTADRESS: HUCS INSTITUT
PB 105, 00290 HELSINGFORS
johan.lundin@helsinki.fi

REFERENSER

1. Jokinen Y, Ruikka S. ATK ja sen hyväksikäyttö terveydenhuollossa: Sairaalaaliitto; 1977. Rapport nr 6.
2. Shortliffe EH, Perreault LE, Wiederhold G, Fagan LM. Medical informatics: computer applications in health care and biomedicine. 2nd ed. New York: Springer; 2001.
3. Unified Medical Language System. 2004 9.2. [citerad 2004 12.3.]; Tillgänglig vid: <http://www.nlm.nih.gov/research/umls/umlsmain.html>
4. Terveysportti. [cited 2004 12.3.]; Tillgänglig vid: <http://www.terveysportti.fi>
5. Jormanainen V, Jousimaa J, Kunnamo I, Ruutu P. Physicians' database searches as a tool for early detection of epidemics. *Emerg Infect Dis* 2001;7(3):474-6.
6. European Bioinformatics Institute. 2004 16.3. [cited 2004 16.3.]; Tillgänglig vid: <http://www.ebi.ac.uk/>
7. National Center for Biotechnology Information. 2004 5.3. [citerad 2004 16.3.]; Tillgänglig vid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
8. Maojo V, Kulikowski CA. Bioinformatics and medical informatics: collaborations on the road to genomic medicine? *J Am Med Inform Assoc* 2003;10(6):515-22.
9. Freimer N, Sabatti C. The human genome project. *Nat Genet* 2003;34(1):15-21.
10. Paik DS, Beaulieu CF, Jeffrey RB, Jr., Karadi CA, Napel S. Visualization modes for CT colonography using cylindrical and planar map projections. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24(2):179-88.
11. Pugh CM, Heinrichs WL, Dev P, Srivastava S, Krummel TM. Use of a mechanical simulator to assess pelvic examination skills. *JAMA* 2001;286(9):1021-3.
12. Eysenbach G, Kohler C. What is the Prevalence of Health-related Searches on the World Wide Web? Qualitative and Quantitative Analysis of Search Engine Queries on the Internet. *Proc AMIA Symp* 2003:225-9.
13. Eysenbach G, Kohler C. How do consumers search for and appraise health information on the world wide web? Qualitative study using focus groups, usability tests, and in-depth interviews. *BMJ* 2002;324(7337):573-7.

”Vetenskap är det vi förstår tillräckligt
bra för att förklara för en dator,
allt annat är konst” *Donald Knuth*

Informatik i Ekenäs

För drygt tio år sedan började MKD Peter Nyberg arbeta för Finska Läkarföreningen Duodecim.

Ursprungligen var han redaktionssekreterare för YKT (Yleislääkärin Käsikirja ja Tietokanta) och ansvarade för formuleringar, format och indexering. I dag är han anställd av föreningens förlag Kustannus Oy Duodecim, som tagit över utgivningen av YKT, och han har i princip samma arbetsuppgifter som tidigare plus mycket arbete med de elektroniska versionerna av handboken samt andra medicinska databaser på finska.

YKT – som i dag förekommer i bokform, på cd-rom, på Internet och i flera olika mobilversioner för handdatorer – publicerades första gången 1989 på datordisketter och introducerades gratis för evaluering.

Emellertid visade det sig att YKT var före sin tid. Läkarna hade inte datorer, framför allt fanns det inte datorer på hälsocentralerna.

– Tiden var inte mogen för det elektroniska verket, säger Peter Nyberg i dag, när vi träffas hemma hos honom i Ormnäs i Ekenäs.

YKT-disketterna blev förlustbringande, trots ekonomiskt stöd från bl.a. Ppenningautomatföreningen, och år 1992 beslöt man sig på Duodecim för att publicera verket också i bokform. Då hade cd-versionen utkommit ett år tidigare, YKT var faktiskt den första cd:n som mstrerades i Finland!

Boken blev en bästsäljare. Första upplagan på fyratusen exemplar såldes slut på mycket kort tid. Nu utkommer boken vartannat år. Vad tror du att det enorma behovet berodde på?

– Orsakerna då var de samma som i dag, materialet behövs, helt enkelt. YKT är väldigt konkret och detaljerad, allting finns samlat på ett och samma ställe.

Läroböcker är ju inte på den nivån. Där står vilket läkemedel man skall använda, men för att få reda på t.ex. dosering måste man slå

upp i något annat verk. Å andra sidan finns ju ingen bakgrundsinformation i YKT, den är mera ett minnesstöd, säger Peter.

Här kommer vi in på informatikens dilemma i dag. Det råder ju ingen brist på information, problemet är snarast det motsatta, det finns vansinnigt mycket. Därför är t.ex. YKT av stort värde, då det gäller att sammanställa vetenskapligt väl underbyggd information och försöka plocka ut det väsentliga. Materialet skall basera sig på sådant som är konstaterat i många eller stora undersökningar.

Kan du definiera begreppet medicinsk informatik?

– Processen att kunna extrahera och hitta den relevanta informationen som hjälper mig att lösa just det problem jag har.

Informatikernas stora utmaning har ju varit att folk skall hitta det de söker. Ännu på 1980-talet var det vanligt att man som läkare lät göra en sökning via biblioteket på sitt sjukhus och anlidade en expert. Nu är läget ett annat, och det ställer samtidigt nya krav på sökmotorerna.

Nu är läget också ett annat för handboken YKT, som lever goda dagar i alla sina former.

– I dag går en stor del av distributionen via Internet, och kunderna i dag heter sjukvårdsdistrikt – och de är alla prenumeranter på YKT – så kan man säga att så gott som alla vårdenheter i vårt land i en eller annan form har tillgång till YKT.

Behöver YKT alltså inte marknadsföras i Finland längre?

– Nja, inte kanske marknadsföras, men nog utvecklas. Ju flera som använder den, desto högre krav ställs på innehållet. Kunderna vill ha nya funktioner och sökmöjligheter.

Handboken finns till salu i bokhandeln. Men att gemene lekman använder den som läkarlexikon hemma, rekommenderar Nyberg inte.



Peter Nyberg på sin gård i Ormnäs, Ekenäs. Foto: Tom Ahlfors

– Den är skriven på fackspråk och baserar sig på vissa förhandskunskaper. Jag tror nog att den finns i en del hem, men inte i någon stor omfattning. Vi jobbar faktiskt med en patientversion för tillfället.

Faktum är att också en engelsk version av YKT har publicerats i en elektronisk version, och. publiceringsrättigheterna för en tryckt version på engelska har sålts till det stora internationella förlaget Wiley & Sons. Kustanhus Oy kommer också i fortsättningen att sköta översättning och uppdatering av material på engelska. YKT har också översatts till ryska, och den ryska översättningen utkom i bokform år 2001. En svensk översättning (i Finska Läkaresällskapets regi) och en översättning till tyska finns också, men dessa har inte publicerats än.

Vet människor i allmänhet mera om sina sjukdomar nu, med tanke på den stora mängd information som finns tillgänglig på Internet till exempel?

– Problemet är ju att mängden information blir så stor och att det är svårt att utan sak-

kunskap få fram den riktiga och viktiga informationen. Kvaliteten är så varierande. Det finns information om sjukdomsbehandling på Internet som är direkt felaktig och t.ex. styrs av kommersiella intressen.

På tal om kommersiella intressen, i boken YKT finns många annonser som drar in pengar, men i webbversionen saknas de. Är detta ett medvetet val?

– Det är nog ett medvetet val, men det är inte slutgiltigt, finansieringen måste skötas på något sätt. Bokannonserna var förut helt avgörande.

– Vi har försökt hålla oss mycket neutrala då det gäller vår relation till läkemedelsindustrin. Det är inte möjligt att göra textreklam i YKT. Vi använder till exempel inte registrerade varumärken på mediciner. I början var praxis litet varierande, men senare fattades beslutet att vara konsekvent.

På YKT:s sökmotorer kan detta ibland vara problematiskt eftersom användarna söker med hjälp av varumärken. Detta löser man på teknisk väg genom synonymordlistor.

Det skrivna ordet är viktigt för dig. Du har jobbat på Ab Svenska läromedel och, författat medicinarspex för Thorax. Och nu – som läkare – har du ett jobb där du fortfarande sysslar med det skrivna ordet.

– Det var flera intressen som slogs ihop då jag fick det här jobbet. Jag har också varit lärare på Helsingfors sjukvårdsinstitut, och det finns även en pedagogisk dimension i det jag gör nu, och alldeles speciellt i YKT, som ju baserar sig på en kortfattad framställning. Ytterligare har jag arbetat som forskare, och i det här jobbet finns ju också en koppling till det vetenskapliga. Och slutligen mitt intresse för typografi, dels att försöka skapa ordning och reda i texten, dels layouten.

Ditt arbete sköts i Ekenäs och förlaget finns i Helsingfors. Går det bra?

– Utmärkt. Jag trivs bra. Skvallret går jag förstås miste om. På gott och ont. Men vi har våra kanaler för att sprida arbetsrelaterad information. Har man ett stort socialt behov lider man ju förstås av att jobba ensam – det är inte en arbetsform som lämpar sig för alla.

– En förutsättning för distansarbete är också att man har tillgång till så felfri bredbandsuppkoppling som möjligt, men den saken sköter den lokala leverantören i Ekenäs elegant. Mitt arbete förlöper också tekniskt betydligt mera ostört hemma än på kontoret i Helsingfors.

Hur ser du på Internets och e-postens framtid med alla sina maskar, virus och spionprogram?

– E-posten och Internet är nog ganska sårbara.

– Vi har ju t.ex. boken och cd:n som alternativa versioner av YKT. Det förs visserligen en diskussion om det är nödvändigt, ”alla har

ju ändå Internet”. Men så ser vi regelbundet hur nätförbindelser ligger nere i flera dagar på sjukhusen.

– Det är ljusårs skillnad mellan en bok och Internet när det gäller säkerheten, likaså mellan e-post och vanlig post. Det finns en otroligt förlåtande attityd till att Internet eller e-posten inte fungerar.

Du sitter vid datorn och jobbar alla dagar. Hur kopplar du av på fritiden?

– Med musik och teater. Jag har stort utbyte av att både spela teater och musicera.

Peter Nyberg var många år en aktiv spexförfattare och ”scengångare” på medicinarklubben Thorax.

Är det långsökt att koppla informationen och pedagogiken inom YKT till att stå på scenen och framföra något man själv skrivit, som i spexsammanhang?

– Det är väl nog ganska långsökt, skrattar Peter.

– En viss systematik kanske finns i personligheten hos folk som har sysslat med spex. Gamla aktiva spexare ägnar sig ofta senare åt forskning, tycker jag mig ha märkt. Många läkare är också intresserade av musik.

Ser du spexet mera som en systematisk verksamhet än som ett tidsfördriv?

– Nej, egentligen inte! Jag tycker nog att spexverksamheten var ganska kaotisk.

Men ur kaos föds ordning.

– Jo. Sent omsider. Eller så inte.

Du har inte någon längtan efter att bli kliniskt verksam som läkare?

– Nej, jag tror att jag saknar egenskaper som en hygglig läkare ska ha.

Vilka är de?

– Praktiskt handlag. Jag har tummen mitt i handen.

”Det är väldigt svårt att förklara de här sakernas komplexitet för dem som inte alls förstår sig på databaser och informationsteknik”

HENRIK BRUUN

Bioinformatikens intåg i biologin och biomedicinen¹ går inte att stoppa. Genomiken, proteomiken, systembiologin och många av de övriga nya forskningsplattformarna bygger på användningen av bioinformatiska verktyg för datalagring, -manipulering, -analys och modellering. Det är därför dags att fundera på vad det här har för praktiska konsekvenser för forskarna och deras institutioner. I denna kolumn diskuterar jag utvecklingens kompetensrelaterade följder: hur integrera kunskap över disciplingränser? Utformandet av DNA-mikromatrisexperiment analyseras som ett paradigmatiskt exempel på de utmaningar den biologiska forskningen står inför.

Influenser från andra discipliner är givetvis inget nytt i biologins historia (1-4). Flera av 1900-talets viktigaste upptäckter var ett resultat av växelverkan över disciplingränser. Jim Watsons och Francis Cricks upptäckt av DNA-molekylens dubbelspiralstruktur är kanske det mest spektakulära exemplet. Watson var biolog till utbildningen, medan Crick hade sin bakgrund i fysiken. De var inte unika i sitt tvärvetenskapliga samarbete. Särskilt Crick var ett tidstypiskt fenomen: en fysiker som valt att söka nya utmaningar inom biologin. Fysiker och tekniker från fysikens värld kom att spela en viktig roll för uppkomsten av mole-

kylärbiologin. Detta inflytande var dock inte direkt i den bemärkelsen att biologin skulle ha reducerats till fysik eller kemi, eller att den skulle ha blivit en matematisk vetenskap. Nej, inflytandet verkar ha rört sig på ett annat plan. Enligt vetenskapshistorikern Morange (3) låg fysikernas insats i att göra biologin till en *operationell* vetenskap. De bidrog med andra ord till införandet av en kultur där de vetenskapliga begreppen förutsattes ha en motsvarighet i enkla, experimentella operationaliseringar. En annan och kanske ännu viktigare insats var att de övertygade biologerna om att ”livets gåta inte var ett evigt mysterium, utan inom räckhåll” (3).

FÖRFATTAREN

FD Henrik Bruun är forskare vid Tekniska högskolan. Han bedriver forskning inom området vetenskaps- och teknikstudier

1. För enkelhetens skull kommer jag att använda ordet ”biologi” som en förkortning för den biologiska och biomedicinska forskning som grundar sig på en förståelse av cellers och organismers biokemiska processer. Biologin som disciplin är naturligtvis mycket mer än detta, men jag fann inget annat bättre ord. De mera specialiserade beteckningarna, såsom ”molekylärbiologi”, kändes alltför specifika i detta sammanhang.

Idag befinner sig biologin i en ny period av epistemisk transformation. Bakgrunden är att man genom årtionden av forskning om DNA, gener och proteiner tillägnat sig en omfattande kunskap om deras egenskaper. De internationella genomprojekten producerar ständigt ny information om olika organismers DNA-struktur. Däremot vet man mindre om genernas funktion samt om mönstren för växelverkan mellan gener och gener, gener och proteiner, samt proteiner och proteiner. Nästa steg är därför, enligt ett växande antal forskare, att koncentrera sig på de biokemiska processernas dynamiska aspekter: signaleringsvägar, regleringsnätverk, molekylära maskiner, organeller och så småningom cellen som helhet. Från metodologisk synvinkel innebär detta ett skifte från ett "lokalt" till ett "globalt" perspektiv: i stället för att studera enskilda gener eller proteiner, studerar man hur de fungerar tillsammans (5, 6). En förutsättning för sådan forskning är att man kan hantera en stor mängd data, vilket möjliggörs av olika bioinformatiska redskap. Just dessa två aspekter – det globala perspektivet och hantering av stora mängder information – utgör kärnan i dagens "nya" biologi (7). Situationen är jämförbar med perioden av växelverkan mellan biologi och fysik under början och mitten av 1900-talet, men nu är det data- och informationsvetenskapen som utgör den disciplinära motparten.

Bioinformatikens centrala roll för biologin blev uppenbar i samband med 1990-talets stora genomprojekt. Dels var elektroniska databaser nödvändiga för att lagra den enorma mängd information som sekvenseringsprojekten gav upphov till. En bok med exempelvis bananflugans, *Drosophila Melanogaster*, hela DNA-sekvens skulle omfatta 27 000 sidor (bokstavsstorlek 8, inga marginaler). Databasernas vetenskapliga betydelse stod klar senast år 1994, då Bert Vogelstein, en av USA:s vid denna tid mest ansedda cancerforskare, upptäckte cancerförklarande genmutationer (grovtarmscancer) genom att analysera informationen i en gesignaturdatabas, dvs. en EST-databas. Den nya biologin skulle inte vara möjlig utan den uppsjö av databaser som existerar idag: DNA-databaser, SNP-databaser, EST-databaser, proteindatabaser, bibliografiska databaser och så vidare. Bioinformatiken är dessutom viktig som ett redskap för datamanipulering och -analys; i denna egenskap hade den en helt avgörande roll i tävlan om att sekvensera det mänskliga genomet. Craig Venters och hans företags (Celera Ge-

nomics) s.k. shot gun-sekvenseringsteknik byggde på att man spjälkade upp det mänskliga genomet i små, slumpmässigt ordnade DNA-fragment, för att sedan låta datorerna koppla samman dem till en löpande sekvens. Detta var inget litet arbete, vilket man kan förstå om man betänker att Celera under vissa perioder av 1999 avläste ca 40 miljoner baser per dag (8).

För forskningsinstitutionerna innebär den nya biologin en mängd utmaningar. Införandet av tekniker med s.k. high-throughput i forskningens explorativa fas innebär att grundforskningen blir ännu mer kapitalintensiv. Laboratoriernas konkurrenskraft blir i allt högre grad beroende av mekanisk automation, instrumentering och system för behandling av laboratoriedata (5). Förändringen väcker många frågor om finansiering och organisation. I det här sammanhanget vill jag ta fasta på de senare. De framväxande plattformarna ställer nya krav på kompetens. Forskningsansatserna tenderar att bli bredare, vilket innebär att man behöver en mer heterogen vetenskaplig bas. Det räcker inte med att man behärskar en enda forskningsplattform, såsom studiet av genexpression med hjälp av DNA-mikromatriser (DNA arrays, biochips). Det globala perspektivet innebär att man integrerar dessa resultat med forskning där man använder andra plattformar. Expressionsstudierna kombineras således med forskning på andra områden, t.ex. proteomik, metabolomik, cellbiologi och klinisk forskning med modellorganismer. Den långsiktiga målsättningen kan vara att skapa en modell för cellernas funktion och sjukdomarnas uppkomstmekanismer (7, 9). Bioinformatikens olika vektig – allt från databaser till analys- och modelleringsprogram – intar en central roll i denna typ av forskning. Laboratorierna måste därför noggrant överväga vilken bioinformatisk kompetens som behövs och hur de på bästa sätt kan anamma den.

Min egen, aktuella forskning tyder på att laboratoriernas kompetensutveckling inte går helt smärtfritt. Studien jag hänvisar till bygger på intervjuer med finländska forskare som använder sig av DNA-mikromatriser. Denna teknik för analys av genexpression utvecklades under 1990-talet vid Stanfords universitet och har sedermera kommit att bli en av den nya biologins viktigaste forskningsplattformar (10). DNA-mikromatrisernas stora förtjänst är att man med hjälp av dem kan analysera förändringar i genexpressionen hos

tusentals gener i ett enda experiment, medan man tidigare fick avancera gen för gen (11). Mikromatrisexperimenten genererar en enorm mängd information, och forskarna är därför helt beroende av bioinformatiska verktyg för datalagring, -manipulering och -analys (12). Bioinformatiken utgör dock inte en del av utbildningen hos dagens biologiska och biomedicinska forskare, och intervjuerna visar tydligt att många uppfattar den bioinformatiska biten som svår och problematisk.

En möjlig lösning på kompetensproblemet vore att genomföra en arbetsfördelning där datamanipulerandet och -analysen helt enkelt skulle lämnas till utomstående bioinformatiker. Mycket av den biologiska forskningen bygger ju på en arbetsfördelning där var och en har en avgränsad uppgift i enlighet med sitt expertområde. Mina intervjuer och litteraturen på området tyder dock på att det är svårt att organisera DNA-mikromatrisexperimenten modulärt, dvs. så att det biologiska elementet skulle avskiljas från det bioinformatiska. Insikter om dataanalysens begränsningar och möjligheter behövs redan vid planeringen av experimenten (13). På motsvarande sätt är den biologiska kunskapen viktig vid dataanalysen efter experimentet: den behövs för att särskilja de biologiskt relevanta resultaten och de resultat som har statistisk men inte biologisk relevans. (14). Frågan är hur laboratorierna och forskningsgrupperna bör reagera på detta dilemma. Borde de sätta biologerna på skolbänken och i framtiden förutsätta bioinformatisk kompetens vid anställning av nya forskare? Eller borde de kanske i högre grad anta människor med matematisk eller datavetenskaplig grad till forskarutbildningen? Eller kan man trots allt lösa problemet med utgångspunkt i arbetsfördelningsfilosofin, dvs. genom att anställa flera bioinformatikexperter eller samarbeta med bioinformatiker vid andra institutioner? Eller kan man räkna med att den nya biologins forskningsinstrument inom kort kommer att automatiseras till den grad att bioinformatisk kompetens inte behövs?

Det finns inga givna svar på dessa frågor och praxis varierar från laboratorium till laboratorium. Uppfattningarna om framtiden varierar också. Vissa forskare förutspår att långt över hälften av laboratoriernas personal kommer att utgöras av matematiker, dataexperter, bioinformatiker etc. (intervju med forskare vid Harvard Medical School). Men även det motsatta argumentet har presenterats: en långt driven automatisering kommer

att leda till ett ganska litet behov av den typen av kompetens (intervju med finländsk "toppforskare"). Med tanke på att bioinformatikens integration med biologin är en så central del av de nya forskningsplattformarna, verkar det finnas förvånansvärt lite diskussion om hur det hela skall gå till i praktiken. I stort sett alla jag intervjuat har ansett att integrationen verkligen är ett problem, och de har haft personliga erfarenheter av det. Detta gäller inte minst de bioinformatiker jag intervjuat. En av dem sammanfattar (översättning från finskan) : "Det är väldigt svårt att förklara de här sakernas komplexitet för dem som inte alls förstår sig på databaser och informationsteknik".

Det vore kanske dags att ta tjuren vid hornen.

FD HENRIK BRUUN
TEKNISKA HÖGSKOLAN
MILJÖSKYDDSLABORATORIET
PB 2300
02015 TH
henrik.bruun@hut.fi

REFERENSER

1. Kay LE. Who Wrote the Book of Life? A History of the Genetic Code. Stanford University Press; 2000.
2. Bechtel W. Integrating Sciences by Creating New Disciplines. The Case of Cell Biology. *Biology and Philosophy* 1993;8(3):277-299.
3. Morange M. A History of Molecular Biology. Cambridge, MA, and London, UK: Harvard University Press; 2000 [1998].
4. Fujimura J. Crafting Science. A Sociohistory of the Quest for the Genetics of Cancer. Cambridge, MA, and London, UK: Harvard University Press; 1996.
5. Duyk GM. Sharper Tools and Simpler Methods. *Nature Genetics* 2002;32:465-469.
6. Lander ES. Array of Hope. *Nature Genetics Supplement* 1999;21(1):3.
7. Kallioniemi O. Geenisruista biosiruihin. Uuden biotekniikan haasteet ja mahdollisuudet. *Duodecim* 2002;118:1149-56.
8. Davies K. Cracking the Genome. Inside the Race to Unlock Human DNA. Baltimore and London: The John Hopkins University Press; 2002 [2001].
9. Mäkelä T, Porkka K. "Omiikat" tulevat - yksi geeni ei enää riitä [The "omics" are coming - one gene is not enough any more]. *Duodecim* 2002;118:1146-8.
10. Keating P, Cambrosio A. Biomedical Platforms. Realigning the Normal and the Pathological in Late-Twentieth-Century Medicine. Cambridge, MA, and London, UK: The MIT Press; 2003.
11. Brown PO, Botstein D. Exploring the New World of the Genome with DNA Microarrays. *Nature Genetics* 1999;21:33-37.
12. Bassett DE, Eisen MB, Boguski MS. Gene Expression Informatics. It's All in Your Mine. *Nature Genetics* 1999;21:51-55.
13. Churchill GA. Fundamentals of Experimental Design for cDNA Microarrays. *Nature Genetics* 2002;32:490-495.
14. Kohane IS, Kho AT, Butte AJ. Microarrays for an Integrative Genomics. Cambridge, MA, and London, UK: The MIT Press; 2003.

Individualiserad prognosbedömning vid cancer

JOHAN LUNDIN, MIKAEL LUNDIN, JORMA ISOLA OCH HEIKKI JOENSUU

Metodiken för analys av gen- och proteinuttryck i tumörceller och -vävnad har genomgått en utveckling från enskilda experiment till högupplösande, parallella och miniaturiserade analyser. Överbryggande forskning för att studera den kliniska betydelsen av grundforskningsrön har samtidigt effektiviserats. För att testa uppställda hypoteser och dra klinisk nytta av nya biomarkörer och molekylära "fingeravtryck" krävs avancerade bioinformatiska metoder till vilka hör databashantering, sammanlänkning med kliniska uppgifter och en omfattande repertoar av datorstödda analyser. I denna artikel presenteras ett system för webb-baserad, individuellt anpassad prognosbedömning för patienter med bröstcancer

BAKGRUND

De flesta cancersjukdomar uppvisar betydande variationer då det gäller tumörens aggressivitet och sjukdomens förlopp, även då graden av utbredning vid tidpunkten för diagnos tagits i beaktande. Tumörer kan t.o.m. histologiskt vara av samma typ, men trots detta förknippade med avsevärda skillnader i behandlingssvar och risk för återfall. Om man kunde utveckla effektivare metoder för att identifiera de patienter som har sämre eller bättre utsikter att dra nytta av en viss behandling, kunde rutinmässig, likriktad och kostsam behandling – "för säkerhets skull" – undvikas. Som exempel kan nämnas att man på basis av nyligen publicerade, randomiserade studier föreslagit att nästan samtliga patienter som insjuknat i bröstcancer borde få tilläggsbehandling utöver den kirurgiska (1). Under rådande incidensprognoser innebär detta att minst var tionde kvinna någon gång under sitt liv kommer att få bröstcancerbehandling i form av behandling med antingen cytostatika eller antiöstrogen i 2–5 år eller båda behandlingarna. Samtidigt vet man att mer än 70 procent av patienter som behandlats med enbart operation är recidivfria ännu efter tio års uppföljning; följdaktligen överbehandlas en avsevärd del av patienterna. Problemet är att man med de prognosbedöm-

ningsmetoder som för närvarande används, endast kan placera en mycket liten del av patienterna i en kategori med så låg risk för återfall att ett utelämnande av tilläggsbehandling är motiverat.

Forskningsaktiviteten när det gäller biologisk karakterisering av cancersjukdomar är mycket hög, och nya faktorer som har samband med behandlingssvaret och prognosen rapporteras i en ständig ström. Analyser av gen- och proteinuttryck i tumörceller och -vävnad har genomgått en utveckling från enskilda experiment till högupplösande, paral-

FÖRFATTARNA

MD Johan Lundin är docent i biomedicinsk informatik vid Helsingfors universitet och forskare vid Folkhälsans forskningscentrum, samt vid Cancerkliniken, HUCS

MK Mikael Lundin är doktorand vid Kirurgiska kliniken, HUCS, med specialintresse inom webb- och databasprogrammering

Jorma Isola är professor i cancerbiologi vid Tammerfors universitet

lella och miniaturiserade metoder. Den överbryggande forskningen för att studera den kliniska betydelsen av grundforskningsrön har samtidigt blivit effektivare. Nya tekniker som exempelvis mikromatriser (cDNA och protein microarrays), ger möjlighet till studium av uttrycksprofiler för tusentals gener eller proteiner vid ett enda experiment (2, 3). Associationer mellan ett visst gen- eller proteinuttryck och en tumörfenotyp eller -undergrupp, kan därefter studeras i hundratals- eller tusentals tumörpreparat med hjälp av vävnadsmikromatriser (tissue microarrays) (4).

För att testa uppställda hypoteser och dra klinisk nytta av tumörbiologiska och molekylära "fingeravtryck" krävs avancerade bioinformatiska metoder till vilka hör databashantering, sammanlänkning med kliniska uppgifter och en omfattande repertoar av statistiska (biostatistics) och datatekniska analyser (data mining). De bioinformatiska analyserna i sig kommer i framtiden att vara av största betydelse, och en stor del av framtidens hypoteser kommer att testas på gen- och proteindata, där själva laboratorieexperimentet gjorts i ett tidigare skede eller av en annan forskargrupp. De forskare som ursprungligen utfört experimentet har inte haft kapacitet att analysera de enorma mängder data som alstras t.ex. vid mikromatrishybridiseringar, men har gjort resultaten tillgängliga i databaser för ytterligare experiment som görs av andra forskare. För dessa "omedelbara experiment" (instant experiments) har även myntats uttrycket *in silico* för att beskriva analyser där nya biostatistiska analyser görs på redan existerande databaser.

För att testa hypoteser, klassificera tumörer och förutspå sjukdomsförlopp *in silico* används konventionell statistik, som korrelations- och regressionsanalyser, men även metoder som härstammar från forskningen kring artificiell intelligens, som artificiella neurala nätverk. Dessa informationstekniska hjälpmedel har framgångsrikt använts för igenkännandet av mönster och prognosbedömning i komplexa uppsättningar av data. Man har nyligen med hjälp av högupplösande molekylära analyser i kombination med bioinformatiska metoder lyckats identifiera prognostiska undergrupper i flera olika cancerformer (5-9).

Omsorgsfullt sammanställda kliniska databaser som innehåller noggranna uppgifter om patienten, diagnosen, de patologiska och radiologiska fynden, behandlingen och behandlingsresponsen, samt uppföljningen är ytterst

värdefulla. Dessa är en förutsättning för att man skall kunna testa de kliniskt relaterade hypoteser som uppställs utifrån molekylärbiologiska analyser av tumörvävnadsprover. Nya datatekniska framsteg gör det även möjligt att foga t.ex. digitala bilder av histopatologiska snitt och radiologiskt bildmaterial till databaserna för att ytterligare utöka den framtida nyttan av dessa.

Inom en riksomfattande bröstcancerstudie har vår forskningsgrupp utvecklat modeller för en mer individualiserad prognosbedömning. Dessa modeller baserar sig på patientdatabaser med noggranna kliniska, patologiska, terapi- och uppföljningsrelaterade uppgifter sammanlänkade med molekylärbiologiska data. Nedan beskrivs en metod kallad "case-match" som kombinerar information från ett flertal enskilda prognosfaktorer och beräknar genomsnittlig överlevnad på basis av tidigare patientfall med en viss prognosfaktorprofil. Denna metod kan användas av forskare som vill studera prognosen för olika undergrupper enligt tumörbiologisk profil. Den lämpar sig även som stöd för kliniker som genom att mata in uppgifter om en ny patient kan erhålla ett prognosestimat baserat på tidigare liknande patientfall. Målet är att med hjälp av ovannämnda tumörbiologiska data och bioinformatiska metoder uppnå en mer individuell bedömning av sjukdomens prognos, risken för återfall och den mest lämpliga behandlingen.

DET WEBB-BASERADE SYSTEMET FÖR UPPSKATTNING AV PROGNOSEN

Det har skapats en webbplats för uppskattning av prognos på adressen <http://www.finprog.org>. Man får tillgång till prognosmodellerna efter att ha intygat att man har behörig utbildning och kunskaper för att förstå det medicinska innehållet på webbplatsen. Ett urval prognostiska faktorer finns tillgängliga för s.k. casematch ("patientfallsmatch") uppskattning av prognosen (Figur 1). Det förhandsinställda valet för varje faktor är "All" vilket betyder att denna variabel inte har specificerats. Användaren kan sedan mata in prognosfaktorer för en ny bröstcancerpatient genom att på rullgardinsmenyerna välja kategorier som motsvarar den aktuella patientens sjukdomsprofil och därefter klicka "calculate". En fråga (query) körs då automatiskt för att i databasen plocka ut alla de tidigare patientfall som har en likadan prognosfaktorprofil och för vilka utgången är känd. En Kap-

lan-Meier överlevnadskurva kalkyleras omedelbart för dessa matchande patienter och framställs grafiskt samt numeriskt i tabellform med procentuell överlevnad vid bestämda tidpunkter. Endast en exakt matchning enligt de på förhand definierade prognosfaktorkategorierna i rullgardinsmenyerna genomförs, således används inte någon nearest neighbor-teknik eller liknande.

På webbplatsen kan även två prognosfaktorprofiler jämföras visuellt och statistiskt. I tvåprofilsläget jämförs två överlevnadskurvor statistiskt med ett logrank test och resultatet presenteras i form av ett chi-square värde, samt motsvarande p-värde. Fördelningen av de matchande patienterna enligt överlevnadsstatus, erhållen terapi eller någon av de andra klinisk-patologiska faktorer som finns registrerade i databasen kan även visas i form av en tabell eller diagram (Figur 1). Utöver prognosuppskattningssystemet innehåller webbplatsen basinformation om överlevnadsanalys, prognostiska faktorer, riktlinjer för val av faktorer samt förklaring av hur resultaten i modellen skall tolkas.

BRÖSTCANCERDATABASEN FINPROG

Den ovan nämnda casematch-metoden för uppskattning av prognos kan appliceras på vilken klinisk databas som helst som innehåller uppföljningsuppgifter. På webbplatsen <http://www.finprog.org> har systemet kopplats till en bröstcancerdatabas som har sammanställts inom den s.k. FinProg-studien. Samtliga universitetssjukhus och ett större antal andra sjukhus i Finland deltar i studien, som omfattar mer än hälften av de ca 6 000 patienter som fick diagnosen bröstcancer under åren 1991 och 1992. Om dessa patienter har insamlats data som sammanlagt utgör ett femtiotal faktorer med potentiell betydelse för patientens prognos, bl.a. ålder, tumörstorlek, tumörtyp, differentieringsgrad, genomförd behandling, samt ett flertal biomarkörer. Den registrerade uppföljningstiden är för tillfället 9,5 år. Vävnadsprover tagna vid diagnostillfället har även insamlats och tumörvävnadsmikromatriser tillverkats som omfattar ca 2 000 av FinProg-patienterna. Mikromatriserna har analyserats med ett flertal tillgängliga markörtest med potentiell prognostisk betydelse. Resultaten för följande tumörbiologiska faktorer har redan inregistrerats i databasen: östrogen och progesteronreceptorer, immunhistokemisk bestämning av HER-2 (10), Herceptest (kommersiellt HER-2 test), chro-

mogen *in situ*-hybridisering av HER-2, immunhistokemisk bestämning av Cox-2 (cyclooxygenas 2) (11), ezrin, p53, Ki-67, ER- β , xantinoxidas och SnoN (nukleärt protoonkogen protein)(12). Alla personuppgifter och data som kunde göra det möjligt att identifiera enskilda patienter har avlägsnats och ersatts med interna koder.

Den recidivfria överlevnaden räknas från diagnostillfället till upptäckten av distant metastas och bröstcancerspecifik överlevnad från diagnos till död orsakad av bröstcancer.

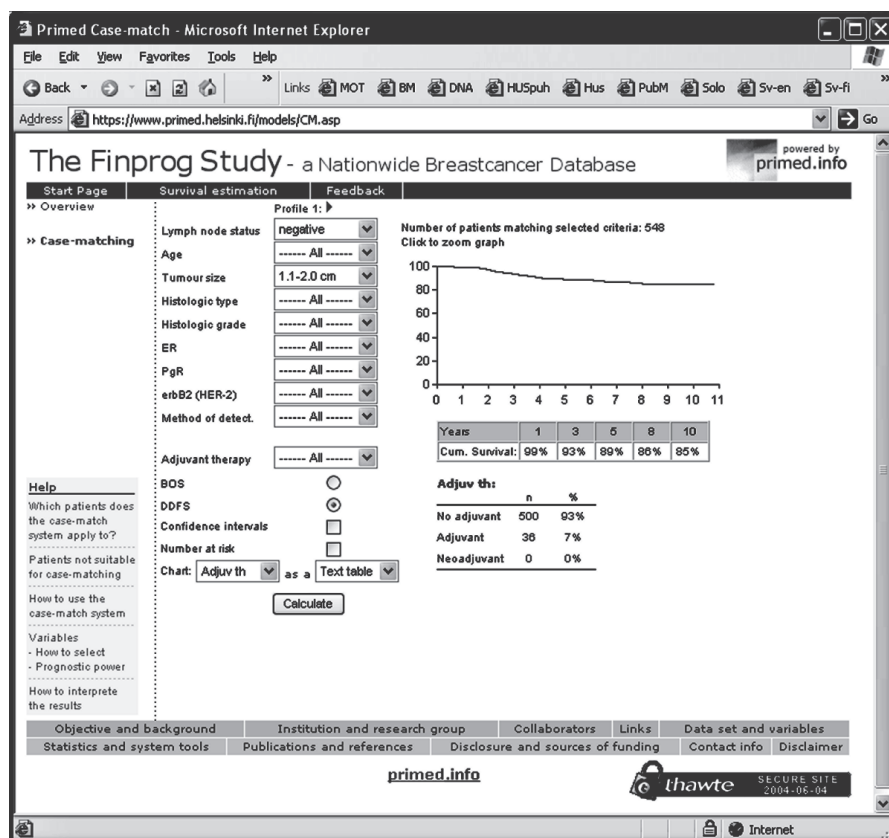
SYNPUNKTER PÅ CASEMATCH-METODEN

Den presenterade casematch-systemet innebär att forskare och kliniker via den ovan nämnda webbplatsen får tillgång till överlevnadsestimat och tumörbiologiska karakteristika för ett stort antal tidigare patientfall. Dessa estimat och data kan användas för forskningsändamål men även som stöd t.ex. vid val av terapi. Systemet kan ses som ett slags artificiellt minne, där användaren definierar en prognosfaktorprofil och "återkallar" alla de patientfall som överensstämmer med den valda profilen. Det kan även ses som ett svar på önskemål om ökad öppenhet när det gäller kliniska databaser. Forskare från andra institutioner och länder ges möjlighet att själva gå in och utforska databasen, dock utan att själva grunddata överläts.

Till fördelarna jämfört med traditionella prognostiska modeller så som index eller nomogram i tryckt form (t.ex. TNM-indexet för cancerpatienter) hör att användaren erhåller en överlevnadskurva för hela den uppföljningstid som finns registrerad i databasen och inte enbart estimat för en viss tidpunkt (t.ex. 10-års överlevnad). Estimaten baserar sig inte heller på någon approximation eller regressionsformel, utan direkt på genomsnittlig överlevnad för de patienter som matchar den valda profilen. Även det att systemet är åtkomligt med en vanlig webbläsare (browser) och inte kräver installation av något specifikt program kan ses som en fördel.

Systemet kan länkas till andra databaser och på detta sätt kunde antalet patientfall som har en mer sällsynt tumörbiologisk profil eller som fått viss terapi utökas. Det är givetvis även möjligt att tillämpa metoden vid andra cancerformer och andra sjukdomar där överlevnadsestimat används.

Ett problem vid uppskattning av överlevnad med den presenterade casematch-metoden är att Kaplan-Meier-estimatens tillförlit-



Figur 1. Bildskärmsavbildning av casematch-systemet för uppskattning av prognos i bröstcancer

lighet givetvis är fullständigt beroende av kvaliteten på den databas som systemet är kopplat till. Endast välbeskrivna och kvalitetsgranskade patientmaterial kan användas, och även estimat baserade på stora, oselektade databaser kräver en sund kritisk inställning av användaren. För att sammanställa databasen med överlevnadsuppgifter har en kortare eller längre uppföljningstid varit nödvändig, vilket i sin tur gör att den dagsaktuella situationen för prognosen inte nödvändigtvis är densamma. Förändringar i diagnostik och terapi måste beaktas av användaren, och bl.a. därför är systemet i sin nuvarande form inte lämpat att användas av personer utan sakkunskap på området, t.ex. patienterna själva.

Det är också givet att ju mer specifik profil av prognosfaktorer som anges av användaren, desto färre patienter kommer att matcha denna profil i databasen. I detta fall kunde en prognosmodell baserad på en regressionsformel tänkas ge ett bättre estimat, speciellt för sällsynta profiler. Å andra sedan måste man minnas att regressionsmodeller även konstruerats på basen av patientdata, och då

har sällsynta profiler sannolikt haft en mycket liten inverkan på parametrarna i regressionen. Sålunda kan kanske en prognostisk modell baserad på regressionsekvation inte ge ett mer exakt estimat än det man kan få genom att exempelvis med casematch-metoden granska tidigare patientfall i en stor databas. Då gäller det förvisso att analysera resultaten noggrant och hålla ett öga på antalet matchande patienter och konfidensintervallen för överlevnadsestimaten.

VIDAREUTVECKLING AV METODERNA

Den webbplats som är länkad till bröstcancerdatabasen FinProg öppnades i januari 2003 har och har för närvarande ca 5 000 användare per månad från olika delar av världen (13). Vi planerar som bäst en enkät som i första hand skall riktas till användare i Finland, för att utreda hur och i vilka situationer forskare och kliniker använder sig av systemet.

I övrigt pågår vidareutveckling på flera plan. Då det gäller bröstcancerdatabasen studeras nya biomarkörers inverkan på behandlings-

ressvar och -prognos. Resultaten fogas till databasen, som för närvarande innehåller data på mer än 50 olika prognosfaktorer. Vidare studeras användningen av mer avancerade statistiska modeller och artificiella neurala nätverk för att förbättra träffsäkerhet i klassificering och prognosbedömning.

En utvidgning av databasen till att omfatta allt fler fall av bröstcancer – men även övriga cancerformer – är en av huvudstrategierna för tillfället. Detta gäller inte enbart en utökning av patientdata från Finland utan även från andra länder. På så vis kunde allt fler sällsynta fall inkluderas och öka värdet av metoden. Vi

har tagit initiativ till ett europeiskt samarbetsprojekt och har även samarbetspartner i USA.

Sammanfattningsvis kan sägas att webb-baserad tillgång till välkarakteriserade och omfattande kliniska databaser utgör ett nytt verktyg för forskare och kliniker. I denna artikel har vi beskrivit en metod som gör det möjligt för användaren att definiera en sjukdomsprofil och omedelbart erhålla en uppskattad prognos för de patientfall i en databas som överensstämmer med den valda profilen. Detta verktyg kunde potentiellt fungera som ett stöd vid val av behandling och medföra en mer individuellt anpassad vård.

DOCENT JOHAN LUNDIN
FORSKNINGSGRUPPEN FÖR BIOMEDICINSK
INFORMATIK
ÄVDELNINGEN FÖR CANCERSJUKDOMAR
INSTITUTIONEN FÖR KLINISK MEDICIN
HELSINGFORS UNIVERSITET
HUCS INSTITUT,
PB 105, 00290 HELSINGFORS
johan.lundin@helsinki.fi

MK MIKAEL LUNDIN
FORSKNINGSGRUPPEN FÖR BIOMEDICINSK
INFORMATIK
ÄVDELNINGEN FÖR CANCERSJUKDOMAR
INSTITUTIONEN FÖR KLINISK MEDICIN
HELSINGFORS UNIVERSITET
HUCS INSTITUT, PB 105,
00290 HELSINGFORS
mikael.lundin@helsinki.fi

PROFESSOR JORMA ISOLA
INSTITUTET FÖR MEDICINSK TEKNOLOGI
33014 TAMMERFORS UNIVERSITET
jorma.isola@uta.fi

PROFESSOR HEIKKI JOENSUU
ÄVDELNINGEN FÖR CANCERSJUKDOMAR
INSTITUTIONEN FÖR KLINISK MEDICIN
HELSINGFORS UNIVERSITET
PB 180, 00290 HELSINGFORS
heikki.joensuu@hus.fi

REFERENSER

1. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3357-65.
2. Quackenbush J. Computational analysis of microarray data. *Nat Rev Genet* 2001;2(6):418-27.
3. Lakhani SR, Ashworth A. Microarray and histopathological analysis of tumours: the future and the past? *Nat Rev Cancer* 2001;1(2):151-7.
4. Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A, Barlund M, Schraml P, Leighton S, et al. Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nat Med* 1998;4(7):844-7.
5. Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, Huard C, Gaasenbeek M, Mesirov JP, et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 1999;286(5439):531-7.
6. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(19):10869-74.
7. Dhanasekaran SM, Barrette TR, Ghosh D, Shah R, Varambally S, Kurachi K, et al. Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer. *Nature* 2001;412(6849):822-6.
8. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415(6871):530-6.
9. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(14):8418-23.
10. Joensuu H, Isola J, Lundin M, Salminen T, Holli K, Kataja V, et al. Amplification of erbB2 and erbB2 Expression Are Superior to Estrogen Receptor Status As Risk Factors for Distant Recurrence in pT1N0M0 Breast Cancer: A Nationwide Population-based Study. *Clin Cancer Res* 2003;9(3):923-30.
11. Ristimäki A, Sivula A, Lundin J, Lundin M, Salminen T, Haglund C, et al. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. *Cancer Res* 2002;62(3):632-5.
12. Zhang F, Lundin M, Ristimäki A, Heikkilä P, Lundin J, Isola J, et al. Ski-related novel protein N (SnoN), a negative controller of transforming growth factor-beta signaling, is a prognostic marker in estrogen receptor-positive breast carcinomas. *Cancer Res* 2003;63(16):5005-10.
13. Lundin J, Lundin M, Isola J, Joensuu H. A web-based system for individualized survival estimation in breast cancer. *BMJ* 2003;326:29.

Webb-baserad virtuell mikroskopi

MIKAEL LUNDIN, JOHAN LUNDIN OCH JORMA ISOLA

Genom att digitalisera hela mikroskoppreparat och utveckla teknik för att kunna se alla delar av ett sådant preparat med valfri förstoring på en datorskärm kan man genomföra ett flertal nya funktioner inom klinisk laboratorieverksamhet, kvalitetskontroll och forskning. Virtuellt mikroskopi innebär ett stort steg framåt för undervisningen inom patologi, hematologi och cytologi, där t.ex. omfattande samlingar av virtuella cell- och vävnadsprover kan göras tillgängliga på webben. Vår forskargrupp har nyligen färdigställt en atlas över bröstkörtelns histopatologi bestående av mer än 150 hela histologiska preparat; vi presenterar här den teknik som använts.

VAD ÄR VIRTUELL MIKROSKOPI?

Traditionellt fotograferade mikroskopbilder som ingår i tryckta läroböcker eller i diabildserier representerar endast små och på förhand utvalda områden av exempelvis cell- och vävnadsprover. Virtuellt mikroskopi innebär att mikroskoppreparat digitaliseras i sin helhet med en detaljupplösning som motsvarar det starkast förstörande objektivet i ett ljusmikroskop, och de "virtuella" preparaten kan därefter ses på en datorskärm. För att detta

skall motsvara verklig mikroskopering bör man kunna fritt zooma och navigera i preparaten. Den enorma mängd bildinformation som krävs för ett virtuellt preparat har hittills försvårat utvecklingen av funktionerande system för virtuell mikroskopi, det är t.ex. det inte praktiskt möjligt att distribuera bilderna med flyttbara medier (cd, dvd). Den för närvarande enda realistiska lösningen är att lagra de virtuella preparaten på en bildserver och göra dem tillgängliga via ett datanätverk. Detta utgör dock en stor teknisk utmaning, och ytterst få tillämpningar av virtuell mikroskopi har hittills beskrivits.

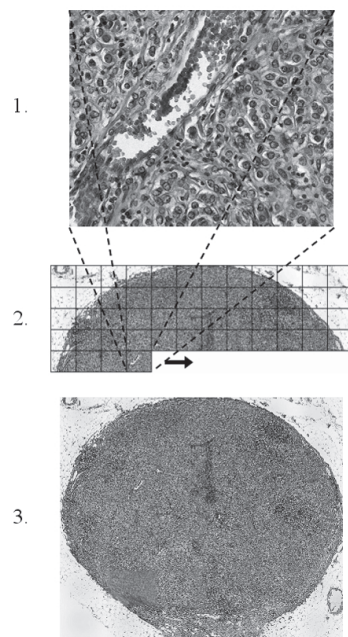
Inom vår forskningsgrupp framkastades idén om att flyg- och satellitbilsindustrin antagligen i stor utsträckning brottas med just dessa problem. Liksom digitalisering av mikroskoppreparat sker genom att man systematiskt fotograferar och sammanfogar ett stort antal digitala bilder, produceras även bilder av större geografiska områden genom sammanfogning av flyg- eller satellitfotografier tagna med stor förstoring. Analogt med mikroskopin behöver man likaså kunna navigera i dessa stora digitala montage och zooma in på intressanta områden. Det finns dock ingen motsvarighet till mikroskopet då det gäller verktyg för att överblicka ett digitalt flygbildsmontage av ett geografiskt område. Där-

FÖRFATTARNA

MK Mikael Lundin är doktorand vid Kirurgiska kliniken, HUCS, med specialintresse inom webb- och databasprogrammering

MD Johan Lundin är docent i biomedicinsk informatik vid Helsingfors universitet och forskare vid Folkhälsans forskningscentrum, samt vid Cancerkliniken, HUCS

Jorma Isola är professor i cancerbiologi vid Tammerfors universitet



Figur 1. Ett mikroskoppreparat digitaliseras genom att ett datorstyrt mikroskop systematiskt fotograferar ett stort antal enskilda bilder (1). Vårt eget datorprogram "limmar" därefter ihop de enskilda bilderna till en enda storbild samtidigt som bildkvaliteten kan förbättras digitalt (skärpa, färgtemperatur, kontrast) (2). I fogarna används överlappningsteknik. Den färdiga storbilden (3) består i det här fallet av $12 \times 12 = 144$ bilder à $16 \text{ MB} = 2,15 \text{ GB}$. Bilden komprimeras därefter till ca 100 MB (1:20) utan visuell kvalitetsförlust. Den komprimerade bilden flyttas till vår internetserver och kan där ses med valfri förstoring.

för har utvecklingen inom denna sektor varit snabb, och man har t.o.m. tagit fram system för att över internet zooma och navigera i bilder med en storlek på upptill flera terabyte.

Genom att modifiera programvara som utvecklats inom satellit- och flygbildsindustrin och genom att samtidigt utveckla ett system för att automatiskt digitalisera större serier av mikroskoppreparat, har vi skapat en ny plattform för virtuell mikroskopi. I denna artikel beskriver vi kort de tekniska lösningarna och lyfter fram de viktigaste användningsområdena.

DIGITALISERING AV MIKROSKOPPREPARAT

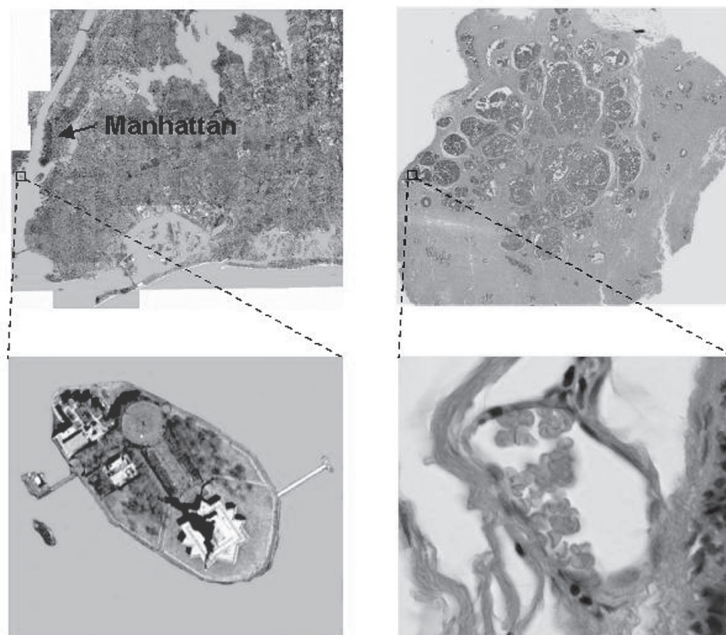
Digitalisering av mikroskopglas sker med hjälp av ett datorstyrt motoriserat mikroskop

utrustat med en digital kamera. Vid digitaliseringen styrs robotmikroskopet över ytan som skall digitaliseras och ett stort antal mindre bilder (ca $1\,200$ bilder / cm^2) fotograferas efter autofokusering (Figur 1). Bilderna sammanfogas därefter digitalt så att en enda stor bildfil skapas. I motsats till den närmast obegränsade storleken på ett montage av flyg- eller satellitbilder begränsas storleken på ett virtuellt mikroskoppreparat dels av glasets kanter, dels av ljusets våglängd.

Ljusets våglängd begränsar den spatiala upplösningen i ett ljusmikroskop till ca $0,2 \mu\text{m}$. För att fånga upp all denna bildinformation krävs enligt Nyquist-Shannons teorem ungefär den dubbla digitaliseringsresolutionen ($0,10 \mu\text{m}$) [1, 2]. Ett mikroskopglas av standardstorlek (10 cm^2) med denna resolution ger en bildstorlek på 250 gigabyte, motsvarande ca 300 fullskrivna cd-skivor, eller ca $15\,000$ disketter. Utskriven skulle en sådan bild uppta en yta på ca 25×40 meter. Att digitalisera med maximal resolution är dock oerhört resurskrävande, och kompromisser mellan detaljupplösning och överkomlig datamängd måste göras. I praktiken har det visat sig att en något lägre resolution ger tillfredsställande resultat men med exponentiellt minskande filstorlek. Trots att den yta som skall digitaliseras i ett preparat dessutom oftast kan avgränsas betydligt, är datamängden redan i ett litet virtuellt preparat överväldigande, vilket illustreras av jämförelsen i (Tabell I; Figur 2). Den respons vi fått av patologer visar att en digitaliseringsupplösning på ca $0,25 \mu\text{m}$ ($40\times$, NA $1,3$) är ett minimikrav för histopatologiska preparat. Detta betyder att ca 4 gigabyte data behövs per cm^2 . För hematologiska och cytologiska preparat krävs något högre upplösning. Beroende på preparatet (detaljrikedom, tomma områden, färgvariationer) kan mikroskopbilder komprimeras i medeltal 1:25 utan visuell kvalitetsförlust. En bild av storleken 10 gigabyte kan således arkiveras som en 400 megabyte datorfil.

Digitaliseringsresolutionen avgör hur mycket detaljer som kan ses i de virtuella preparaten på stor förstoring. En hög digitaliseringsresolution är dock inte automatiskt detsamma som hög bildkvalitet. Den subjektiva upplevelsen av bildkvalitet påverkas av inställningar för bl.a. vitbalans, färgtemperatur, skärpa, kontrast, fokusering och bildkompression.

Figur 2. Analogi mellan satellit- och mikroskopbilder. Uppe till vänster New York med omnejd (20.000 km²), till höger ett papillärt adenom (2 cm²). Samma mängd bilddata (10 GB), men resolutionen (pixelstorleken) i mikroskopbilden är 10 miljoner gånger högre (3 m vs 0,3 µm). Nere till vänster en förstoring av Liberty Island (500 x 300 m) med frihetsgudinnans stjärnformade sockel, till höger ett till datamängd motsvarande stort område i mikroskopbilden (50 x 30 µm) med ett litet blodkärl där erythrocyter syns.



Tabell 1. Samma avbildningsteknik – olika användningsområden (se figur 2)

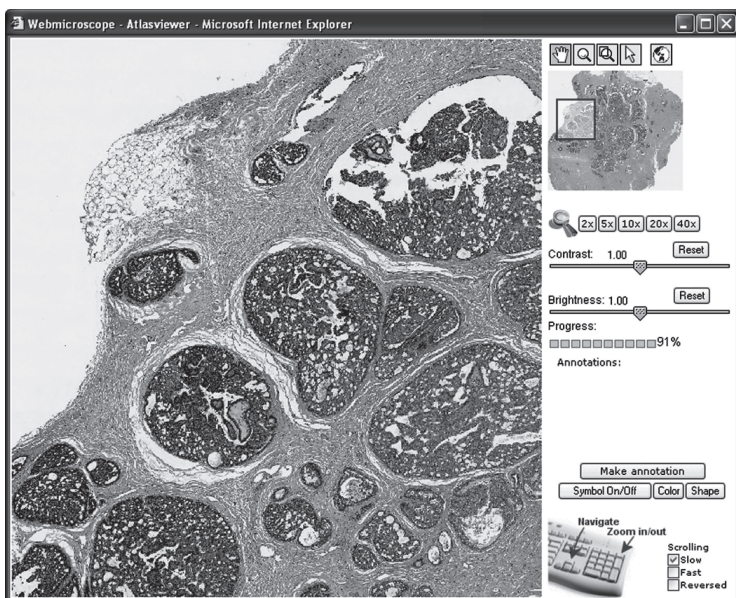
	Flygbildsmosaik	Virtuellt mikroskop-preparat
Bild	New York området	Papillärt adenom
Bildstorlek	10 GB	10 GB
Area	20000 km ²	2 cm ²
Pixel storlek	3 m	0,3 µm
5 x 5 pixlar	Bethesda fountain	En cellkärna
50 x 50 pixlar	Liberty Island	Tvärsnittet av en arteriol
Gräns för yta att fotografera	Ingen (jordklotet?)	Objektglaset
Upplösningssgräns	I praktiken obegränsad	Begränsad av ljusets våglängd

VIRTUELL MIKROSKOPERING

Genom att modifiera programvara utvecklad för satellit- och flygfotografering har vi konstruerat ett system som möjliggör virtuell mikroskopering över internet med en standardwebbläsare och en helt vanlig dator (~300 MHz processor nödvändig). Snabbheten baserar sig på en avancerad interaktion mellan bildservern och användarens webbläsare, där inte hela bilden utan endast det aktuella området som syns på bildskärmen överförs i komprimerad form. Ytterligare krävs att en kontinuerlig överföring av data inte låser mikroskoperingen medan bilddata laddas. Detta gör att man fritt kan zooma och navigera i ett preparat medan bilden uppdateras på skärmen. Gränssnittet är utformat i enlighet med önskemål från patologer, med för-

handsinställda zoomnivåer som motsvarar mikroskopets olika objektiv, och en tangentnavigering som motsvarar styrningen av objektbordet. Funktioner som är unika för virtuell mikroskopi är en helt steglös zoomning, musnavigering och en översiktssbild som visar var i preparatet man befinner sig (Figur 3).

Vår forskningsgrupp upprätthåller en internetserver för virtuell mikroskopi som är kopplad till Helsingfors universitets nätverk, som i sin tur är en del av det nordiska universitetsnätverket (NORDUNET). En snabb hemanlutning (ADSL) till internet räcker i princip till för en fungerande virtuell mikroskopering, och med en fast förbindelse (2 Mbit och uppåt) löper mikroskoperandet mycket smidigt. På vår bildserver finns en funktion för att mäta



Figur 3. Bildskärmsavbildning av användargränssnittet för virtuell mikroskopi. Uppe till höger ser användaren en översikt av hela preparatet, och en ruta markerar den del av preparatet som förstörats.

dataöverföringshastigheten. En tillräckligt snabb förbindelse har uppmätts av användare runt om i Europa och från Nordamerika.

ANVÄNDNINGSSOMRÅDEN

Det höga kravet på bildkvalitet medför att vi med vårt nuvarande system kan digitalisera endast ett begränsat antal preparat per dygn. Systemet är således än så länge inte lämpat för digitalisering av mikroskoppreparat för kliniskt rutinbruk. De största fördelarna med virtuell mikroskopi finns inte heller inom rutinpatologin. Däremot erbjuder virtuell mikroskopi helt nya möjligheter inom undervisning och forskning. Delvis helt nya funktioner har blivit möjliga att förverkliga, såsom omfattande kvalitetsgranskning och standardisering, samt arrangemang av större preparatseminarier.

GRUNDUTBILDNINGEN I MEDICIN OCH CELLBIOLOGI

Digitalisering av preparatserier som traditionellt använts inom grundutbildningen i patologi, hematologi och cytologi ger stora pedagogiska fördelar. Preparaten kan förse med informativa annoteringar som pekar ut de viktiga fyndena i preparaten. Undervisningen är

inte beroende av specialutrymmen med mikroskoputrustning. Läraren kan styra mikroskopbilderna på elevernas monitorer och peka ut och förklara aktuella områden och fynd. Tentamina kan göras mer pedagogiska, t.ex. kan eleverna ge sina svar med hjälp av annoteringar som läraren lätt kan kommentera.

SPECIALISTUTBILDNINGEN I PATOLOGI, CYTOLOGI OCH HEMATOLOGI

Större serier av virtuella preparat som organiserats enligt aktuella klassifikationssystem och som är tillgängliga på internet kan fungera som komplement till klassiska textböcker. Multipla exempelfall av även rariteter kan inkluderas i dessa "bildatlas", och textsektioner kan förse med snabbänkar till andra informationssystem, t.ex. PubMed. Interaktiva pedagogiska funktioner, såsom gradering av tumörer där användaren omedelbart kan jämföra sina resultat med graderingar gjorda av experter på området, är likaså möjliga tillämpningar. Specialistläkarföreningarnas återkommande nationella och internationella preparatseminarier kan lätt genomföras med hjälp av virtuell mikroskopi. Där har problemet på samma sätt som vid kvalitetskontroll varit distribution av preparaten för förhandsgranskning.

Vi har arrangerat ett flertal preparatseminarier i samarbete med bl.a. IAP Finland (International Academy of Pathology, <http://www.webmicroscope.net/seminars>) och sammanställt en första omfattande bildatlas som täcker bröstkörtelns histopatologi, med över 150 virtuella preparat. Atlasen som är organiserad enligt WHOs senaste klassifikation [3] finns allmänt tillgänglig på vår internetserver (<http://www.webmicroscope.net/breastatlas>).

FORSKNING

I vetenskapliga artiklar illustreras fynden ofta med fotografier vilka av tryckningstekniska skäl ofta är av otillräcklig kvalitet (små, svartvita). Genom att bifoga virtuella mikroskoppreparat som webblänkar kan författaren av t.ex. en fallstudie låta läsaren se de aktuella preparaten i sin helhet (ex: <http://www.webmicroscope.net/supplements>). Vid beskrivning av immunhistokemiska färgningar kan tolkningskriterier och mönster illustreras fullständigt. Kraven på en större öppenhet och insyn vid publiceringen av forskningsresultat har blivit allt tydligare. Med webbaserad virtuell mikroskopi kan både mikroskopglas och deras tolkning göras tillgängli-

ga för andra forskare. Extremexemplet är studier baserade på vävnadsmikromatriser (tumor microarray, TMA), där t.o.m. hela studiematerialet kan läggas ut för öppen evaluering. Virtuell mikroskopi erbjuder ytterligare fördelar i form av möjlighet till automatisk resultatanalys, förenklade histomorfometrisk mätningar samt analys av multipla undersökare oberoende av tid och plats.

KLINISK LABORATORIEVERKSAMHET

Före klinisk-patologiska möten där problemfall tas upp, cirkulerar preparatglasen som skall behandlas bland deltagande läkare så att alla får en chans att bekanta sig med fallen på förhand. Mötena fungerar både som konsultations- och undervisningstillfällen. Med hjälp av virtuell mikroskopi förenklas denna process, läkarna får längre tid på sig att undersöka fallen, och läkare från perifera enheter i sjukvårdsdistrikten kan delta. Intressanta områden kan märkas ut på förhand (anmärkingar), och även läkare som inte deltar i själva mötet kan komma med sina synpunkter. De digitaliserade glasen kan arkiveras tillsammans med mötesprotokoll för att framöver fungera som undervisningsmaterial. Med webb-baserad virtuell mikroskopi kan konsultation sjukhus emellan göras snabbt och bekvämt, oberoende av geografiska avstånd.

KVALITETSKONTROLL

Kvalitetskontroll inom patologi, hematologi och cytologi kräver serier med så gott som identiska preparat, vilket för vissa typer av preparat och diagnoser t.o.m. är omöjligt att åstadkomma. Cirkulering av preparat mellan laboratorier har upplevts som besvärligt. Man har i praktiken varit tvungen att begränsa sig till fall där en större serie preparat som så långt som möjligt motsvarar varandra kan produceras och därefter postas till deltagande laboratorium. Trots att en serie glas kan vara snittade från samma tumör kan variationen snitten emellan bli stor om snitten är många. Med virtuell mikroskopi för kvalitetskontroll ser alla deltagare exakt samma snitt, och alla typer av preparat kan användas. Kvalitetskontrollen kan göras mer omfattande, t.ex. på nationell eller internationell nivå. Ett fortlöpande samarbetsprojekt där vårt system används är kvalitetsgranskning inom ERSPC-studien (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) (<http://www.webmicroscope.net/QA>) [4].

FRAMTIDSPERSPEKTIV

Responsen från patologer har varit övervägande positiv och visar att virtuell mikroskopi skall uppfattas som ett nyttigt komplement till verklig mikroskopering. Bildskärmar och digitala bilder kommer inte att ersätta traditionella mikroskop på samma sätt som röntgenavdelningar har digitaliserats. Skarpa digitala skärmar har dock på en kort tid trängt undan traditionella bildrörsmonitorer och kommer inom en inte alltför avlägsen framtid att uppnå en närapå fotografisk bildkvalitet. Detta tillsammans med kontinuerligt stigande överföringshastigheter på internet betyder att tröskeln för att använda virtuell mikroskopi för allt fler praktiskt nyttiga funktioner blir lägre. Sett ur ett något annorlunda perspektiv kommer de rätt låga tekniska kraven på användarens utrustning – en helt vanlig dator och en lite snabbar internetkontakt – att göra den fascinerande mikroskopiska världen tillgänglig för en mycket bredare krets än i dag.

MK MIKAEL LUNDIN
FORSKNINGSGRUPPEN FÖR BIOMEDICINSK
INFORMATIK
AVDELNINGEN FÖR CANCERSJUKDOMAR
INSTITUTIONEN FÖR KLINISK MEDICIN
HELSINGFORS UNIVERSITET
POSTADRESS: HUCS INSTITUT
PB 105, 00290 HELSINGFORS
mikael.lundin@helsinki.fi

DOCENT JOHAN LUNDIN
FORSKNINGSGRUPPEN FÖR BIOMEDICINSK
INFORMATIK
AVDELNINGEN FÖR CANCERSJUKDOMAR
INSTITUTIONEN FÖR KLINISK MEDICIN
HELSINGFORS UNIVERSITET
POSTADRESS: HUCS INSTITUT
PB 105, 00290 HELSINGFORS
johan.lundin@helsinki.fi

PROFESSOR JORMA ISOLA
INSTITUTET FÖR MEDICINSK TEKNOLOGI
33014 TAMMERFORS UNIVERSITET
jorma.isola@uta.fi

REFERENSER

1. Glatz-Krieger, K., D. Glatz, and M.J. Mihatsch, *Virtual slides: high-quality demand, physical limitations, and affordability*. Hum Pathol, 2003. 34(10): p. 968-74.
2. The Nyquist-Shannon Sampling Theorem.
3. Standaert, B. and L. Denis, *The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer: an update*. Cancer, 1997. 80(9): p. 1830-4.
4. tumours, W.h.o.c.o., *Tumours of the Breast and Female Genital Organs*, ed. P.D. Fattaneh A.Tavassoli. 2003, Lyon: IARC Press.

Professionell informationssökning

JUKKA ENGLUND

Centralbiblioteket för Hälsovetenskap - Terkko erbjuder sina kunder omfattande digitala informationstjänster på finska och engelska via tjänsten Terkko Online (<http://www.terkko.helsinki.fi/>). Man kan indela den elektroniska verksamhetsmiljö som de moderna biblioteken erbjuder i tre områden: innehåll (content), verktyg (tools) och tjänster (services).

INNEHÅLL (CONTENT)



Det innehåll man erbjuder kunderna är naturligtvis ryggraden i alla biblioteks verksamhet. Typer av innehåll är databaser, vetenskapliga tidskrifter och böcker.

Terkko kan i praktiken erbjuda alla de centrala referensdatabaserna inom medicinen och dess randområden. Dessutom har man utökat samlingarna med några databaser som grundar sig på läkemedelsinformation. Via ISI Web of Knowledge har man tillgång till alla referensindex samt till bl.a. databasen Journal Citation Reports, som innehåller Impact Factor-värdena för alla tidskrifter.

Genom de centraliserade anskaffningar som det nationella elektroniska biblioteket FinELib gör, kan Terkkos kunder också använda en stor mängd centrala databaser inom andra områden. Av dessa kan nämnas bl.a. PsycINFO, ProQuest Direct och Sociological Abstracts. Det breda spektret av databaser möjliggör en fruktbar tvärvetenskaplig informationssökning.

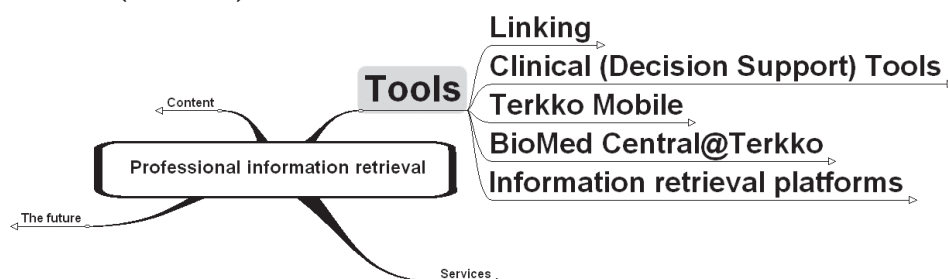
Vetenskapliga fulltexttidskrifter utgör naturligtvis basmaterialet i ett medicinskt bibliotek. I databasen e-journals, som upprätthålls gemensamt av de olika biblioteken vid Helsingfors universitet, finns för närvarande ca 9 000 tidskrifter. På de infosidor för tidskrifterna som finns i databasen kan man via länken Helka lätt kontrollera om tidskriften finns tillgänglig i tryckt version. Man kan göra effektiva sökningar i databasen, och man kan bläddra bland tidningarna också enligt deras namn. Terkkos kunder kan använda databasen e-journals via tjänsten JournalNavigator.

I Terkkos tjänst BookNavigator kan man hitta flera tiotals e-böcker av hög kvalitet. Som exempel kan nämnas Oxford Textbook of Medicine, Harrison's Online (Harrison's Principles of Internal Medicine) och Cancer Handbook från Nature Publishing Group. Böckerna används med hjälp av en webbläsare, och biblioteket har licens för ett visst antal simultana användare. På så sätt är böck-

erna egentligen databaser som använder sig av bokformatet närmast av marknadsförings-skal. Förutom webböckerna erbjuder Terkko

sina kunder också några PDA-böcker. Dem kan man använda med en handdator så att man alltid har dem med sig.

VERKTYG (TOOLS)



Verktøy gör det möjligt att utnyttja det innehåll som biblioteket använder. Med hjälp av digitala verktyg kan man ge innehållet ett tilläggsvärde. Verktøyen är det som skiljer ett traditionellt bibliotek från ett digitalt bibliotek.

Användargränssnitt för att söka vetenskaplig information är en betydelsefull faktor för att sökningen skall lyckas. De avgör i mycket hög utsträckning vad som är möjligt och vad som inte är det. I kommersiella medicinska tillämpningar intar två gränssnitt en speciellt viktig ställning: Ovid från företaget Wolters Kluwer och ScienceDirect från företaget Reed Elsevier.

Båda dessa företag strävar efter att integrera så mycket innehåll som möjligt så att det kan sökas via deras tjänster. Ovid gör det möjligt att länka också ScienceDirect-materialet till sin egen tjänst. Därför har Terkkos viktigaste databaser införskaffats för att användas just via Ovid Platform.

Ett täckande och vidsträckt system av länkar är ett av de bästa sätten att ge digitala samlingar ett tilläggsvärde. Det mest använda länksystemet är CrossRef, som använder sig av DOI, Digital Object Identifier-koden. Med hjälp av DOI-koden kan man entydigt identifiera ett elektroniskt dokument. OpenLinks är ett verktygsprogram som hör till Ovid och som använder sig av CrossRef-databasen.

Programmet gör det möjligt att länka artiklar från Ovid till utomstående licensierat material t.ex. Elseviers fulltexttidskrifter. Det är också möjligt att länka åt det andra hållet: från PubMed-databasen kommer man direkt till Ovidmaterialet genom att välja LinkOut. OpenURL är ett annat viktigt sätt att utnyttja länkar, och SFX-tjänsten som använder sig av detta kommer att bli tillgänglig via Terkko inom de närmaste månaderna.

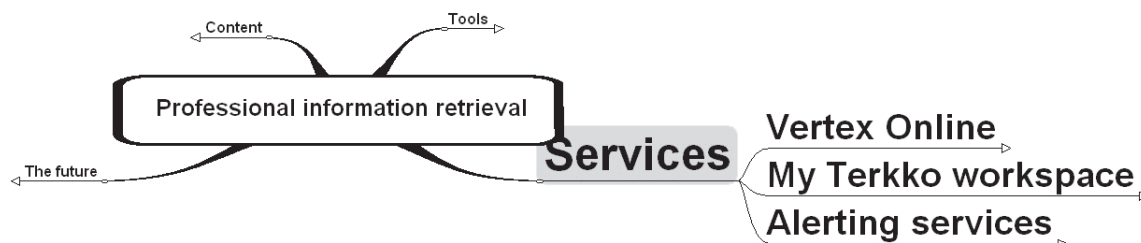
De dagliga verktyg som riktar sig till kliniskt verksamma läkare utvecklas också hela tiden. Då det gäller dessa verktyg bör man komma ihåg att de via länkar borde ge tillgång också till annat slags material, så som referensdatabaser och originalpublikationer. I Terkkos samlingar finns bl.a. databasen MedWeaver som man kan använda på detta sätt. Terkko Handbibliotek (Terkko Mobile) är ett PDA-bibliotek som kan styras med en handdator. Till Terkkos förfogande står bl.a. mobilplattformen CogniQ från Unbound Medicine, som bearbetar Ovids material och boken Harrison's Online så att de går att använda via en handdator. Dessutom kan man ladda ner vissa av BMJ Publishing Groups PDA-böcker via Terkko Handbibliotek.

Open Access är ett nytt sätt att publicera vetenskapligt material. Tillgången till detta slag av material är inte licensbelagd, utan vem som helst kan använda materialet. BioMed Central är en av pionjärerna inom Open Access-publiceringen. Terkko har skaffat sig s.k. institutionellt medlemskap i BioMed Central, vilket gör att forskare inom Helsingfors universitet och HNS kan publicera sina artiklar kostnadsfritt. Med avtalet kan man också grunda en tidskrift inom sitt eget forskningsområde.

FÖRFATTAREN

Pol.mag. Jukka Englund är utvecklingschef vid Centralbiblioteket för hälsovetenskap – Terkko

TJÄNSTER (SERVICES)



Terkko har utvecklat olika slags tjänster genom att förena innehållssamlingarna och olika slag av verktyg. Här följer i korthet några exempel.

Vertex Online är en server för Ovid-innehållen. Då man använder den kan man dra nytta av olika infallsvinklar. Databasen Medline kan t.ex. fungera som portal till den medicinska informationen. Från referensdatabasen Medline kan man med hjälp av länkar förflytta sig både internt och externt, till databaser för evidensbaserad medicin eller till olika slag av annat fulltextmaterial. Klinikerns utgångspunkt kan vara programmet MedWeaver, som innehåller länkar till MedLine och via MedLine också till annat material. Ovid@Hand är ett webbibliotek som samverkar smidigt med kundens egen handdator. Med hjälp av det får man ett personligt, skräddarsytt perspektiv på innehållssamlingarna.

Också via tjänsten Terkko workspace kan kunden lätt hitta alla personliga tjänster som kan skräddarsys.

Med My JournalNavigator kan man göra en egen tidskriftshylla utgående från de tusentals tidskrifter som finns i hela JournalNavigator-tjänsten. Genom den hittar man lätt och utan besvär sina egna viktiga tidskrifter. Med programmet RefWorks kan man göra en egen personlig referensdatabas. Eftersom RefWorks är webbaserad, kan man i den lätt integrera t.ex. direkta länkar till fulltextartiklarna.

Då man bedriver ny forskning är det av yttersta vikt att följa den nya litteraturen och

håller sig informerad. Också för detta ändamål har Terkko utvecklat tjänster som kunderna kan beställa. Vertexpress skickar de senaste referenserna automatiskt per e-post. Terkko InstantMedline erbjuder kunden en webbsida som uppdateras automatiskt varje dag. På så sätt kan man i praktiken i realtid följa med nya publikationer inom sitt område. Faculty of 1000 är en innovativ tjänst som söker fram och utvärderar de intressantaste nya publikationerna. Urvalen görs av toppforskare inom sina respektive områden.

Trender inom den närmaste framtiden är bl.a.:

- ett utökat länksystem: mångsidigare än tidigare, kommer att innehålla också nya slag av information (så som bilder och läkemedelsdatabaser)
- redskap som utvecklats för klinikerna kommer att utvecklas ytterligare
- en stärkt ställning för Open Access inom elektronisk publicering: de ökande kostnaderna och tekniska problem med licensierat material sporrar forskare att publicera allt mera i Open Access-tidskrifterna.

POL.MAG. JUKKA ENGLUND
CENTRALBIBLIOTEKET FÖR HÄLSOVETENSKAP
- TERKKO
PB 61
00014 HELSINGFORS UNIVERSITET
jukka.englund@helsinki.fi

Patientens hälsokonto på Internet

– en väg till flexibel användning av tjänster
och dataöverföring över organisationsgränserna

JARI FORSSTRÖM

Då det gäller att förbättra kvaliteten och effektiviteten inom hälsovården är problemet inte så mycket informationsbrist som ett överflöd av information. Varje gång patienten behandlas på hälsocentraler och sjukhus samlas det i datasystemen en stor mängd irrelevant information, som har närmast medicinsk-juridisk betydelse för den organisation som har skött patienten men som knappast behövs för den fortsatta behandlingen av patienten. Informationsfragment som är väsentliga för den fortsatta vården samlas bitvis hos de olika organisationerna, men är tyvärr sällan tillgängliga samtidigt. Meningen med patientens hälsokonto är att samla informationen på ett och samma ställe för att kunna användas över organisationsgränserna.

KÄRNINFORMATION KAN SPARAS PÅ PATIENTENS HÄLSOKONTO

INFORMATION SOM TILLHANDAHÅLLS AV
SJKVÅRDSPERSONALEN

Tanken är att man på patientens hälsokonto så heltäckande som möjligt ska samla de uppgifter som man i fortsättningen verkligen behöver för att handlägga patienten. Man kan kalla den väsentliga informationen för kärninformation. Alla verksamma inom hälso- och sjukvården bör kunna lita på kärninformationen. Det är därför typiskt att den grundar

sig på objektiva mätningar eller ordinationer (laboratorieundersökningar, EKG, läkemedelsordinationer, diagnoser). Informationen kan även till sin natur vara en genomtänkt sammanställning eller slutledning av mera omfattande uppgifter (epikris, läkarutlåtande, remiss, konsultationssvar av specialistläkare).

INFORMATION SOM LÄMNAS AV PATIENTEN

Största delen av patienterna för inte själva aktivt in information på sitt hälsokonto. De kan läsa uppgifterna och ge ut dem för att läsas av den behandlande läkaren. Ett undantag utgör vissa patientgrupper, för vilka en egen uppföljning hör till behandlingen av sjukdomen. Ett typiskt exempel på en sjukdom som lämpar sig för detta är diabetes, där man kan tillämpa en sjukdomsspecifik behandling med hjälp av hälsokontot. På en datorskärm kan patienten också få fram t.ex. vissa laboratorievärden och patienten skulle via sin dator kunna uppdatera de uppgifter som kommer fram vid uppföljning hemma.

FÖRFATTAREN

MD Jari Forsström är docent i medicinsk informationsteknik vid Åbo universitet och sakkunnigläkare vid WM-data Novo Abp

IDENTIFIERINGSALTERNATIV

Identifieringen av den som använder hälso-kontot måste tillräckligt väl uppfylla kraven på datasekretess men måste på samma gång vara praktiskt användbar. Banktjänster via Internet använder vid identifieringen SSL-kryptering samt en kombination av användarbeteckning, kodord och varierande nyckelkod. En motsvarande identifiering av denna typ erbjuds alla användare i inledningsskedet. Man avser att kunna använda också andra identifieringsmetoder i fortsättningen, vilket skulle minska behoven hos tillhandahållaren av tjänster att administrera koderna och på så sätt minska kostnaderna.

Bankföreningen har i Finland produktifierat bankernas identifieringstjänst för att användas för tredje parts behov. Denna tjänst, som baserar sig på TUPAS-standard, identifierar kunden på nätet och förmedlar användarens identitet (namn och personbeteckning) till tredje parts server. Då TUPAS-tjänsten används t.ex. för en kommuns tjänster görs avtalet av kommunen och inte av Novo. Därför kommer TUPAS-tjänsten att vara ett alternativ bara i de kommuner där man gjort ett serviceavtal med bankerna.

På lång sikt kan ett smartkort ersätta den identifiering av banktyp som man nu använder sig av, men det kräver en flera års övergångstid. Det är osannolikt att smartkort någonsin skulle komma att vara det enda identifieringssättet, men de kan komma att bli ett betydande sätt vid sidan av bankidentifikationen.

ATT ANVÄNDA HÄLSOKONTOT

DATAÖVERFÖRING FRÅN BASSYSTEMET TILL HÄLSOKONTOT

Man kopierar den information som behövs till ett särskilt arkiv från bassystemet. Dessa kopior bildar ett delregister av organisationens patientregister, och det bildas inte ett särskilt register i detta sammanhang. De CDA-dokument¹ som på detta sätt bildas i CDA-arkivet bör man kunna särskilja enligt organisation, även om de olika registerförarna (t.ex. kommunerna) sparar sina data på samma server.

¹ CDA = Clinical Document Architecture, standard för dokumentering och utbyte av klinisk information som upprätthålls av organisationen Health Level Seven (HL7)

Eftersom CDA-arkivet är registerhållarens eget delregister behövs inte patientens samtycke för kopiering av uppgifterna. Det är fråga om en teknisk produktutveckling av Novo och om lagring av data i en mer användbar form. Miranda, SoftMedic, Pegasos och produkter från andra företag kan ge en motsvarande lösning. Målet är att information om patienten från olika organisationer överförs i en enhetligt standardiserad form.

DATA SOM ÖVERFÖRS TILL CDA-ARKIVET FRÅN BASSYSTEMET

Till CDA-arkivet bör överföras bara "färdig information", som har noterats och tolkats av en person inom hälso- och sjukvården. t.ex. halvfärdiga undersökningsresultat bör inte föras över till CDA-arkivet.

ATT ÖPPNA HÄLSOKONTOT

Hälsokontot öppnas med patientens samtycke. Han får då tillgång till de uppgifter om honom som finns i CDA-arkivet. Genom hälsokontots användargränssnitt kontrolleras patientens identitet på ett säkert sätt, antingen med koder som levereras av Novo eller med en identifieringstjänst från tredje part. Genom detta användargränssnitt får patienten till sitt förfogande:

- den information som finns i CDA-arkivet (Miranda, Pegasos m.fl.)
- möjlighet att utträta ärenden elektroniskt
- möjlighet att använda tillämpningar för egen uppföljning
- övriga tjänster som eventuellt utvecklas för hälsokontot.

Eftersom patienten eller en person som han befullmäktigat via hälsokontots användargränssnitt själv sammanställer uppgifter som finns i de olika CDA-arkiven, sker ingen särskild överlåtelse av information. Det är fråga om patientens rätt att se de uppgifter om sig som finns i personregistret.

UPPGIFTER FRÅN UTOMSTÅENDE PERSONER INOM HÄLSO- OCH SJUKVÅRD TILL HÄLSOKONTOT

Målet är att datainformation överförs direkt från de centrala systemen till hälsokontot. Om patienten besöker privatläkare, tandläkare, får sjukhusvård utomlands el.dyl. kan man inte överföra uppgifter automatiskt, men det kan hända att de kunde vara tillgängliga i elek-

tronisk form. Då kunde uppgifterna skickas till hälsokontot t.ex. som pdf-dokument eller textfil. För detta borde www-servern ha ett användargränssnitt med patientens "konto-nummer" så att filerna sedan kan skickas bifogade som e-post.

FRÅN PATIENTENS SYNPOINT

Med en webläsare kan patienten i regel via hälsokontotjänsten se alla de uppgifter som finns om henne i CDA-arkivet. Dessutom kan man erbjuda patienten ett eget område där hon kan föra s.k. sjukdagbok. För de flesta patienter räcker det att spara uppgifterna som fritext. För speciella patientgrupper kan man utveckla gränssnitt enligt sjukdom, som kan stöda patientvården (diabetes, rådgivning, hjärtsjukdomar, astma o.s.v.)

Från läkarens synpunkt

Läkaren ser alltid uppgifterna från den egna organisationen i grundsystemet. Via hälsokontogränssnittet har han möjlighet att se också den egna organisationens patientuppgifter i CDA-databasen. Om patienten har gett sitt samtycke till att man får läsa hans hälsokonto, ser läkaren också data från andra organisationer i CDA-arkivet.

Patienten kan ge sitt samtycke till att en viss läkare får läsa uppgifter om honom i samband med mottagningsbesöket antingen en gång eller under en viss tid.

ATT GE RÄTTIGHETER

Med patientens koder kan man ge en viss läkare rätt att använda hälsokontots uppgifter en viss tid. För enkelhetens skull borde det finnas ett rätt begränsat antal alternativ.

• NIVÅ 0: INGA RÄTTIGHETER ATT TA DEL AV ANDRA ORGANISATIONERS DATA

- patienten ger inte tillåtelse till överföring av uppgifter mellan olika organisationer inom hälso- och sjukvården
- motsvarar den nuvarande situationen, där patienten inte har ett hälsokonto

• NIVÅ 1: RÄTT ATT TA DEL AV DATA FRÅN ANDRA ORGANISATIONER

- personer inom hälso- och sjukvården som patienten har befullmäktigat ser alla uppgifter i CDA-arkivet oberoende av vilken organisation de kommer ifrån

- personer inom hälso- och sjukvården som patienten har utsett tar del av data som eventuellt sparats av utomstående hälso- och sjukvårdspersonal

• NIVÅ 2: RÄTT ATT INHÄMTA UPPGIFTER FRÅN ANDRA ORGANISATIONER OCH FÖR EGEN UPPFÖLJNING

- samma som ovan, men dessutom har läkaren tillgång till patientens egna dagboksanteckningar (t.ex. diabetikers uppföljningsdata hemma)

Patienten bör ha en "rättighetsskärm", där han kan kontrollera vem han har gett läsrättigheter och på vilken nivå. När någon läser uppgifter med patientens samtycke, bör logginformation för varje läsning sparas och kunna läsas via patientens gränssnitt.

SAMMANFATTNING

I de flesta industrialiserade länder råder det politisk enighet om att hälsovården är en central välfärdstjänst som bör säkerställas med offentliga medel. Det faktum att befolkningen åldras och livslängden ökar leder till en kraftigt stegrad efterfrågan, vilket gör att man ser det som nödvändigt att förnya verksamhetssätten under de närmaste åren. Den ökande användningen av Internet i hemmen gör det möjligt att flytta en del av hälsovårdshändelserna till nätet.

Ju bättre information patienten får om sin egen sjukdom och om syftet med behandlingen, desto bättre kan patienten själv ta ansvar för behandlingen av sjukdomen. Att ge patienten tillgång till kärnuppgifterna ur sjukjournalen via nätet är ett steg mot detta mål och möjliggör smidigare förfaringssätt än hittills inom hälsovården.

Finland och de nordiska länderna har varit snabbast med att ta Internet och Internetbaserade banktjänster i användning. Också inom hälsovården kan man anta att de nya handlingsmodellerna först blir allmänna i Norden.

DOCENT JARI FORSSTRÖM
WM-DATA NOVO/SOFTWARE SOLUTIONS,
HEALTHCARE
BRUKSGATAN 2-4
20540 ÅBO
jari.forsstrom@wmdata.fi

Fjärrinläring i bioinformatik

MAUNO VIHINEN OCH MARTTI TOLVANEN

Distansinläring är ett datorstött koncept för att låta studerande ta del av kurser varifrån som helst och när som helst. Vi har tillämpat konceptet distansinläring i virtuell bioinformatik för att tillhandahålla material för universitetskurser via Internet. I bioinformatik behövs datorer för att samla in, lagra, bearbeta och analysera massiva mängder data inom biologi och biomedicin. Vi kommer här att diskutera hur man har tillämpat distansinläring på utbildning i bioinformatik vid ett antal universitet. Vi diskuterar också de erfarenheter man har fått under de tre år kurserna har varit tillgängliga.

INLEDNING

Bioinformatiken är ett relativt nytt tvärvetenskapligt område som kombinerar metoder från biologiska och biomedicinska områden med datavetenskap. Man använder bioinformatik för att lagra, analysera, behandla och manipulera olika slags information som är av betydelse för biologiska system.

Bioinformatik är nära besläktad med experimentell forskning och är ofta en integrerad del av den. Detta slags undersökningar omfattar i allmänhet så stora datamängder att man bara kan använda datorbaserade metoder.

I och med den senaste tidens flodvåg av genomdata har behovet av bioinformatik ökat kraftigt. Det behövs mycket arbetskraft för att utveckla nya sätt att pressa kunskap ur data, och för att utvinna data för upptäckter med vetenskapligt och kommersiellt värde.

De teknologiska framstegen med gen- och proteinexpressionsstudier i stor skala ger också upphov till massiva datamängder, och det behövs bioinformatiska metoder och yrkesbioinformatiker för att analysera dem. För närvarande finns det i hela världen en stor brist på experter i bioinformatik.

Hittills har bioinformatik varit en sidolinje både inom biologin och inom datavetenskapen, och utbildningsprogram som specialiserar sig på bioinformatik har påbörjats först under de senaste åren. I Finland kommer det att ta flera år innan de nygrundade utbildningsprogrammen vid universiteten i Tammer-

fors, Åbo, Kuopio och Helsingfors samt vid Tekniska högskolan i Helsingfors tillhandahåller experter på området.

Största delen av tillgängliga data inom bioinformatiken finns på Internet, detsamma gäller de flesta verktygen. Många analyser kan göras direkt på Internetserverar eller så man kan utnyttja analysprogram som distribueras via Internet. Distansinläring lämpar sig bra för undervisning i bioinformatik, man inte bara simulerar att "göra bioinformatik" utan den studerande kan faktiskt göra arbetet precis som i verkliga livet.

Bioinformatikgruppen vid Institutet för medicinsk teknologi (IMT) vid Tammerfors universitet utvecklar inledande och avancerade distansinlärningskurser i bioinformatik inom helheten Virtuell bioinformatik (1). Vårt distansinlärningskoncept är att tillhandahålla kurser som kan tas i egen takt, när som helst, var som helst; allt som behövs är tillgång till Internet. Kurserna utvecklas av professionella bioinformatiker så att de skall vara

FÖRFATTARNA

FD Maunu Vihinen är professor i bioinformatik vid Tammerfors universitet

FL Martti Tolvanen är forskare och nättutor för kurserna i bioinformatik

lätta att tillgodogöra sig. Nättutorn, som är en erfaren bioinformatiklärare, är tillgänglig och ger hjälp och vägledning vid behov. Vi erbjuder individuell vägledning som baserar sig på studerandenas bakgrund och deras mål samt intressen.

ÄNDAMÅLET MED KURSERNA

Kurserna syftar till att ge en djupgående kunskap om bioinformatikens kärnområden, till att lära ut teorin om de aktuella metoderna och att visa hur man använder dem. Efter kursen borde studerandena kunna tillämpa bioinformatik i sitt eget arbete och i sin forskning, så att de kritiskt utvärderar de uppnådda resultaten. Kurserna innehåller utvärderade listor över de viktigaste datakällorna. Kurserna hålls året runt och man kan inleda den tidsperiod man reserverat för kursen när som helst. Vi anser att ett koncentrerat arbete är effektivast, så vi kräver att studerandena klarar av sin kurs inom rimlig tid.

Kurser inom helheten för virtuell bioinformatik

För närvarande tillhandahåller vi två kurser, "Introduktion till bioinformatik" och "Bioinformatik i funktionell genomik".

Varje kurs ger två studieveckor i det finländska universitetssystemet, dvs. två veckors heltidsarbete (80 timmar), eller 3 ECTS-enheter (European Credit Transfer System).

Introduktionskursen omfattar bakgrunden till och teorin för de viktigaste databaserna och bioinformatikmetoderna samt jämförelse och analys av DNA- och proteinsekvenser, proteinanalys och proteiners tredimensionella struktur och visualisering. Teman för kursen Bioinformatik i funktionell genomik är genomprojekt och sekvenseringsprojekt i stor skala; sekvensvariationer som t.ex. en-nukleotidpolymorfier (SNP), mutationer och polymorfier samt bioinformatik i mikromatris- och proteomikanalys.

Kurserna är gratis för studerande vid Tammerfors universitet, övriga får betala för undervisningen. För närvarande är avgiften för introduktionskursen 120/600 euro (för akademiska studerande i Finland/övriga) och 180/900 euro för Bioinformatik i funktionell genomik. I allmänhet är det avdelningen, institutet eller forskningsgruppen som betalar för en studerande.

Två nya kurser – "Strukturell bioinformatik" (2 sv) och "Proteinmodellering" (3 sv) – kommer att vara tillgängliga inom år 2004.

INLÄRNINGSMILJÖ

För att göra det lättare att bygga upp, utveckla och driva kurserna planerade vi en ny plattform för vår inlärningsmiljö. Den består av ett administrationssystem för inläring (Learning Management System, LMS) och ett administrationssystem för studerande (Student Management System, SMS). Huvudprincipen var här att erbjuda en enkel och billig plattform som gör det lättare att distribuera mångsidig information. Dessutom skulle man friktionsfritt kunna kombinera olika delar av systemet och det skulle kunna återanvändas för olika slags kurser. Ytterligare en viktig faktor var den övergripande kostnadseffektiviteten.

Allt vårt kursmaterial presenteras som HTML-sidor, så vi behöver inget speciellt program för e-inläring eller kursplanering. Om vi hade varit tvungna att betala licensavgifter för kommersiella kursprogram skulle våra kurser ha blivit väsentligt dyrare och antagligen mycket mindre populära.

För att skapa dynamiskt uppbyggda sidor (t.ex. individuella sidor för studerandena) eller visuella effekter som underlättar inläringen har vi använt ett antal tekniker, så som XML, Java och cgi/Perl. En annan omständighet som motiverar till tekniska lösningar är att göra mallar som snabbt kan återanvändas. För detta ändamål har vi använt SSI/SHTML och XML, och vi strävar efter att göra våra Perlskript återanvändbara. Vi använder trots allt specialteknologi bara när det underlättar inläringen eller sparar arbete. Vi försöker se till att vårt system är relativt enkelt och i stället koncentrera oss på att tillhandahålla högklassigt innehåll.

Vi måste betona att vår lösning inte alltid kan tillämpas. Vi har den goda turen att ha teknisk webbexpertis inom vår forskningsgrupp. Eftersom vi upprätthåller våra webbservrar som en del av vår vetenskapliga aktivitet behövde vi inga nya investeringar eller personal för detta.

SYSTEMET FÖR STUDERANDEADMINISTRATION (SMS)

Vi har automatiserat ett antal rutinuppgifter, t.ex. registrering och uppföljning av studerande, genom att använda cgi-skript som automatiskt skickar post och lagrar data då användarna fyller i HTML-blanketter. Vi vill trots allt hålla kvar den yttersta kontrollen i

människohänder, så vi försöker inte ha kurser som skulle fungera helt "orörda".

Vi använder ett speciellt studerandeadministrationsregister för varje kurs som vårt centrala verktyg; det integrerar alla data om studerande. Det är en MS-Excel-fil med sju sammankopplade tabeller, t.ex. registreringsdata, hur kursen framskridit, statistik och administrering av användarnamn. De flesta tabellerna är försedda med autofilter, villkorlig formatering och andra knep som gör det lättare att snabbt hitta den relevanta informationen i hela uppsättningen data om studerandena (t.ex. bara de studerande som för närvarande håller på med kursen). Vissa tabeller genererar färdiga Unix-skript för att uppdatera kontrollistor över användarrättigheter, eller en färdig HTML-kod för en lärarsida. Figur 1 visar schematiskt huvudfunktionerna i vårt system för studerandeadministration.

SYSTEMET FÖR INLÄRNINGSDMINISTRATION (LMS)

Vårt system för inlärningsadministration underlättar samarbetet mellan den studerande och läraren. Det är också integrerat med studerandeadministrationssystemet för att det ska gå att se hur kursen framskrider.

De centrala delarna av LMS är HTML-blanketter för inlämning av arbetsuppgifter, fria frågor eller feedback, samt cgi-skript som styr blanketterna. Dessutom finns det osynliga skript som dokumenterar studerandens kursnärvaro. Svaren, frågorna och olika loggade händelser sparas i LMS-loggfiler i kursservern. Olika delar av LMS-data görs synliga för lärare och studerande. Detta framgår av figur 2, som visar hur det som den studerande gör, hanteras i LMS. "Slutprodukterna" av de automatiserade delarna av LMS är HTML-sidor. En av dem är Lärarens överblick, som visar data om alla studerande, och den andra är Min sida, som visar den studerandes egna svar och personliga data. Autentiseringen av användare begränsar tillgången så att ingen studerande kan se andra studerandes data.

Förutom de kommunikationssätt som ingår i kursen uppmuntras studerandena att ta kontakt med lärarna per e-post och/eller interaktiva chattlinjer. Vi anser att kommunikation under fria former är den viktigaste delen av inlärn timer och användarstöd; de automatiserade delarna finns till för att läraren skall kunna sköta kursrutinerna med ett minimum av ansträngning och ägna mera tid åt egentlig växelverkan och undervisning. De data som LMS

och Lärarens överblick tillhandahåller är också till hjälp vid valet av rätt typ av vägledning.

KURSMATERIAL

Kursmaterialet har planerats speciellt för distansinlärn timer. De pedagogiska principerna är att ge erfarenheter och att lära genom att göra, genom att tillämpa metoderna och använda informationskällorna precis som vid bioinformatikforskning. Kursmaterialet innehåller interaktivt läsmaterial och konkreta laborationer. Det finns ett antal omsorgsfullt valda länkar till direktanslutna databaser och verktyg, förhörsövningar och skriftliga uppgifter, som alla stöds av direktansluten undervisning. I introduktionskursen testas och konsolideras de inlärd a färdigheterna i ett personligt praktiskt datorprojekt. I kursen i funktionell genomik kan de studerande välja mellan att skriva flera miniuppsatser, lösa ett verkligt forskningsproblem eller ett antal små övningsproblem, eller ägna sig åt någon annan kombination av betydelse för deras inlärn timer mål.

Kursernas innehåll är flexibla så att de passar varje studerandes tidigare kunskapsnivå samt personliga behov och intressen. Verktögen och databaserna som presenteras räcker till för alla rimliga inlärn timer mål. Det är meningen att varje studerande inte bara skall få en överblick över hela fältet utan också kunna koncentrera sina fördjupande studier på de områden som är individuellt mest ändamålsenliga.

Vi har sammanställt en ordlista för bioinformatik. Den är ett väsentligt verktyg för studerandena och utgör en fast del av alla våra kurssidor. Dessutom hänvisar vi finskspråkiga studerande till den engelsk-finska bioinformatikordboken (<http://www.csc.fi/molbio/sanasto/html/>), som vi har bidragit till.

Vi ordnar inte formella tentamina för våra kurser. Introduktionskursen är genomförd då studeranden har lämnat in en godkännbar rapport om projektet för att dokumentera sin förmåga att göra analyser genom att använda bioinformatikens grundläggande metoder samt förstår resultaten och deras begränsningar. Dessutom dokumenterar kursloggen och de små uppgifterna att studeranden verkligen har arbetat sig igenom hela kursmaterialet. I kursen Funktionell genomik samlas allt kursarbete i en direktansluten inlärn timer dagbok. Då dagboken innehåller tillräckligt med relevanta noteringar anses kursen vara genomförd, genom ett gemensamt beslut av studeranden och läraren.

NÄTTUTORN

De studerande kan hela tiden få hjälp och stöd av nättutorn. De kan ta kontakt med nättutorn för att diskutera sina problem per e-post eller ge respons på/besvara frågeformulären inom kursen. Man kan ordna direktanslutna chatlinjer med användande av MSN Messenger för individer eller små grupper, antingen vid fasta tidpunkter eller *ex tempore*.

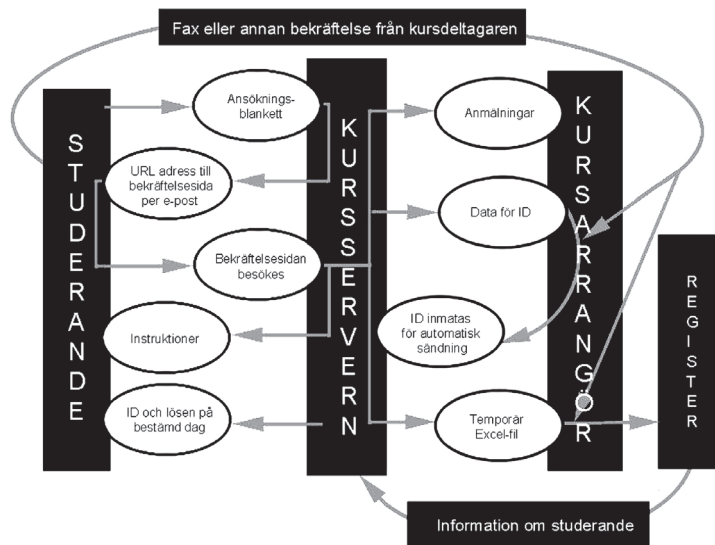
Nättutorns viktigaste uppgift är att verka som en "tränare" för studerandena så att de kan lära sig genom att experimentera, och att ge hjälp, vägledning och stöd vid behov. Studeranden och tutorn har mycket ofta kontakt. Antalet kontakter per studerande är i medeltal 15 under introduktionskursen och t.o.m. mera under kursen i funktionell genomik. Detta är definitivt mycket mer än under en vanlig föreläsning i klass, vilket betyder att varje studerande aktivt måste ta del i inläringen. Det är en fördel som bara de mest välartikulerade studerandena får i en klassrumssituation.

ERFARENHETER OCH LÄRDOMAR

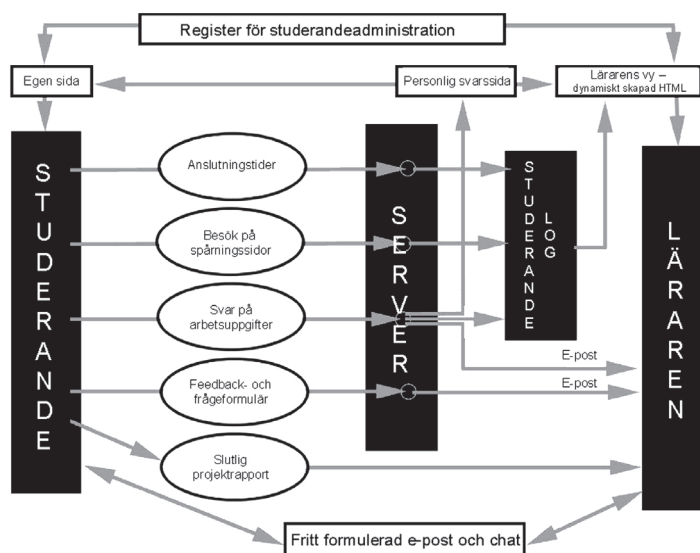
Våra virtuella bioinformatikkurser grundades för tre år sedan. Det finns ett stort behov av denna form av kurser. Trots att bioinformatik är ett specialiserat område, har redan över 400 studerande av 26 nationaliteter registrerat sig på våra kurser. Vår introduktionskurs är en del av utbildningsprogrammet vid universiteten i Tammerfors (bioteknologi), Helsingfors (biokemi) och Åbo (biologi), och i praktiken hör den till utbildningsprogrammen vid ett antal forskarskolor. Dessutom ingår Bioinformatik i funktionell genomik i undervisningsprogrammet i bioteknologi vid Tammerfors universitet. Våra bägge kurser hörde till den speciella ettåriga utbildningen i bioinformatik på 25 studieveckor som Institutet för vidareutbildning vid Tammerfors universitet ordnade år 2002.

Förutom de studerande som tar våra kurser som en del av sina grundexamina eller vidareutbildning, har ett stort antal postdoktorala forskare från alla större finländska universitet, och dessutom ett antal från utlandet, sökt sig till oss. Kurserna har godkänts också på annat håll. Undervisningsministeriet i Finland tilldelade vårt projekt Virtuella bioinformatik det nationella kvalitetspriset för utveckling av nätundervisning år 2002.

Vissa färdigheter och kunskaper krävs för att man ska kunna dra full nytta av våra kur-



Figur 1. Systemet för studerandeadministration i vår studie Virtuella bioinformatik. Detta schema visar hur registreringen av studerandena går till.



Figur 2. Vårt system för inlärningsadministration sparar data om vad studerandena gör under kursen och skapar HTML-sidor som för studerandena själva och för lärarna visar hur kursen framskrider.

ser. Studerandena bör ha grundkunskaper i biokemi och molekylärbiologi samt i datoranvändning. Största delen av dem kan redan använda datorer då de inleder sina universitetsstudier, och grundbiokemi/molekylärbiologi på universitetsnivå är mer än tillräckligt. Vi tillhandahåller länkar till andra undervisningsplatser för dem som behöver förkovra sig i biokemins och/eller molekylärbiologins

grundbegrepp, men vi kan inte tillåta att studerande som saknar bakgrundskunskaper börjar på våra kurser.

Vi har fått nästan enbart positiv respons från våra studerande. I själva verket utgör utvärdering av kursen och förslag till förbättringar obligatoriska delar av kursen, på samma sätt som man bedömer hur ens eget kunnande utvecklas under kursen. Många studerande får hjälp med sina egna forskningsprojekt redan medan de studerar kursmaterialet, och en del studerande har arbetat med projekt som har samband med deras egna forskningsintressen. Ett relativt litet antal studerande hoppar av kursen.

Att identifiera studerandena är viktigt vid distansinlärningskurser. Vi förlitar oss på att kontakta studerandena på deras personliga e-postadresser samt håller ett öga på att greppet om arbetet är individuellt och konsekvent. Eftersom institut och forskningsgrupper betalar avgifterna, delar de också vår omsorg om deltagarna. Vi har också utvecklat ett system för att hantera missbruk. Tills vidare har vi bara haft ett fall då en studerande försökte använda oetiska metoder för att klara kursen.

Kurserna är planerade speciellt för distansinläring. Föreläsningsanteckningar som distribueras via webben utgör inte en distansinlärningskurs! Fast vi tillämpar ett antal webbtjänster är tekniken aldrig ett självändamål. Den utnyttjas för att göra det lätt för de studerande att lära sig och få erfarenheter samtidigt som att studerandeadministrationsen underlättas med en nonstopkurs. Tekniken i våra system för studerande- och inlärningsadministration har fungerat verkligt bra, och kurssidorna har varit tillgängliga praktiskt taget utan märkbara avbrott.

Faktum är att det inte är speciellt lätt eller går snabbt att upprätta distansinlärningskurser. Det krävs en engagerad person eller ett team som känner till både ämnet och kurs-teknologin. Grundinvesteringen i tid och arbete är stor, men sedan är det ganska lätt att upprätthålla kursen. Upprätthållandet är dock en nyckelfråga för att kursmaterialet skall vara framgångsrikt, speciellt på ett område som utvecklas så snabbt som bioinformatiken.

Det finns flera kommersiellt tillgängliga plattformar för distansinläring, men ingen av dem har alla de speciella egenskaper som vi behöver, om vi inte använder HTML-kod

som material. Och i så fall, om vi bygger upp våra HTML-sidor själva, vad skulle vi då betala för? Eftersom vi har haft avancerad teknisk sakkunskap inom gruppen har vi snabbt kunnat bygga upp ett idealiskt system för våra kurser.

Distansinlärningskurser är inte det bästa alternativet för alla och för varje kurs. De passar mycket bra för bioinformatik, eftersom man också på traditionella kurser skulle öva sig på Internet. Det är väsentligt att ha en person som ansvarar för att svara på studerandenas frågor, så att de kan få hjälp med problemen senast följande arbetsdag.

Konceptet distansinläring har blivit en framgång inom bioinformatiken. Vi som lärare har varit nöjda med systemet och vi har ett stort antal nöjda studerande. Det har krävts stora ansträngningar att bygga upp kurserna. Å andra sidan kunde vi inte ha lärt upp så många studerande under kurser med vanliga lektioner och praktiska övningar. Dessutom kan studerandena nu ta kurserna då det passar dem bäst. En annan faktor är att distansinläringen har låtit oss fördela våra resurser på ett nästan optimalt sätt. Vi kommer att lansera nya distansinlärningskurser inom en snar framtid.

Vi riktar ett stort tack till våra lärarkolleger Ilkka Lappalainen och Juha Ollila, webbdesignern Jukka Lehtiniemi och systemadministratören Hannu Korhonen. För finansiellt stöd tackar vi Tammerfors universitet.

FD MAUNO VIHINEN
INSTITUTET FÖR MEDICINSK TEKNOLOGI,
33014 TAMMERFORS UNIVERSITET
OCH FORSKNINGSENHETEN,
TAMMERFORS UNIVERSITETSCENTRALSJUKHUS,
33520 TAMMERFORS
mauno.vihinen@uta.fi

FL MARTTI TOLVANEN
INSTITUTET FÖR MEDICINSK TEKNOLOGI,
33014 TAMMERFORS UNIVERSITET

REFERENSER

1. Tolvanen, M. and Vihinen, M. Virtual Bioinformatics distance learning suite. *Biochem. Mol. Biol. Educat.* (in press).

Den 16 juni 1904

Den 16 juni 1904 ägde en av de mest omtalade händelserna i Finlands historia rum. Det var den dagen den unge studenten Eugen Schauman sköt den 65-årige ryske generalguvernören Nikolai Bobrikoff i Senaten i Helsingfors, för att därefter ta sitt eget liv. Generalguvernören fördes svårt skadad till Kirurgiska sjukhuset, där han opererades av den berömda traumakirurgen, professor Rikhard Faltin. Som professor Faltin själv

konstaterade var fallet "hopplöst från början och den dödliga utgången kunde icke afvärjas, trots användandet af läkekonstens alla resurser". Finska Läkaresällskapetets Handlingar hade förmånen att få publicera professor Faltins beskrivning av sitt försök att rädda den politiskt betydelsefulla patienten. Den ur både historisk och kirurgisk synvinkel synnerligen intressanta uppsatsen "Redogörelse öfver Hans Excellens Gene-

ralguvernör Bobrikoffs skottsår och deras behandling" publicerades i Handlingarna Band XLVI N:o 9 år 1904. Då 100 år förflutit sen denna historiska händelse har Handlingarnas redaktion beslutat att i detta nummer publicera en kopia av den ursprungliga artikeln.

CAJ HAGLUND
Huvudredaktör

Redogörelse öfver Hans Excellens Generalguvernör Bobrikoffs skottsår och deras behandling.

AF

R. Faltin.

Följande redogörelse torde ega ett visst intresse, om ock mindre i medicinskt än i historiskt hänseende, och därför försvara sin plats i Finska Läkaresällskapetets Handlingar.

Generalguvernören Nikolai Bobrikoff, 65 år gammal, intogs den 16 juni ungefär $\frac{1}{2}$ 2 tiden e. m. på kirurgiska sjukhuset i Helsingfors.

Enligt uppgift skulle pat. i Senaten kl. 11 tiden f. m. på c. 8 meters håll hafva blifvit påskjuten med 3 skott ur en Browningrevolver, kaliber 7,65 mm., försedd med nickelmantlade kulor. Pat. kunde gå genom några rum, innan han kände sina krafter nedsatta. Efter det ett förband anlagts af läkare, transporterades pat. på bår till sitt hem. Här konstaterade en annan läkare utom skottsår i bägge regiones submaxillares ett skottsår nära nafveln och en dämpning i nedre delen af buken. Uppkastningar, blodspottning, tal-, respirations- eller sväljningsstörningar hade icke förekommit. Pat. tillrättades att omedelbart underkasta sig operation. Enligt egen önskan hemtades han då med bår till kirurgiska sjukhuset.

Status praesens vid intagningen. Kraftig kroppsbyggnad. Godt nutritionstillstånd. Pat. ligger med slutna ögon, starkt medtagen, betäckt med kallsvett. Ansiktsfärgen betydligt anämisk. Pulsen mjuk, mycket lätt undertryckbar, regelbunden, freqv. c. 130. Sensoriet klart. Svarar på tilltal med ganska kraftig röst.

Redog. öfv. H. Exc. Generalg. Bobrikoffs skottsår o. deras behandl. 215

Buken rätt fet. Något till höger om medellinien, ett par cm ofvanom nafveln, ett rundt c. 1 cm. i diameter mätande sår med slitna, sugillerade och något svärtade ränder. I sin öfre del är buken mjuk, från nafveln nedåt resistent, dock utan egentlig muskelspänning. En tydlig dämpning sträcker sig öfver nedre delen af buken. Dämpningens öfre gräns når till höger refbensbågen i mamillarlinien samt går sedan i en nedåt konvex båge i nafvelhöjden öfver till venstra lumbal regionen. Pat. angifver icke någon ömhet vid palpationen. På ryggen synes ingen utgångsöppning för kulan.

I regio submaxillaris dextra, i höjd med tunghenet och vid v. sternocleidomastoidei främre rand, finnes ett rundt skottsår, hvarur för tillfället ingen blödning. Sårrets omgifning icke på något sätt märkbart altererad. På högra sidan, på ett det just beskrifna sårrets läge fullkomligt symmetriskt ställe, finnes ett c. 1 cm stort något oregelbundet, ovalärt, såsom det tyckes ytligt, skrubbsår. Inga sväljnings- eller respirationsstörningar.

I höjd med 3:dje högra refbenet finnes på thorax' framsida ungefär i mamillarlinien en c. 2 cm lång, vertikal exkoration.

Nästan omedelbart efter intagningen skreds till operation. Pat. önskade först urinera, men då han icke efter enstunds försök kunde göra det, katetriserades han i början af narkosen. Därvid tömdes c. 250 kcm mörkfärgad, klar urin, som icke blef närmare undersökt.

En spruta kamferolja gafs och eternarkosen inleddes kl. 17 min. före 2, efter det prepareringen af operationsgebitet påbegynts. Sjelfva operationen vidtog c. 10 min. senare.

Laparotomia. Resectio intestini. Enteroraphia. (Murphy). Snitt i medellinien, på högra sidan kringgående nafveln, hufvudsakligen ofvanom densamma. Vid öppnandet af buken störta stora mängder, delvis koaguleradt, mörkt blod ut. En nästan fullständigt afsliten tunntarm presenterar sig omedelbart i såret och framdrages.

I den närbelägna tarmen ytterligare 4 fullständiga perforationer samt i det tillhörande mesenteriet dels två-, dels långsgående rupturer. En af de tvärgående oregelbundna afslitningarna, som låg i närmaste närhet till den först anträffade perforationen, var c. 10 cm lång. Hela detta c. 75 cm långa, på 5 ställen perforerade tarmparti, enligt uppskattning utgörande nedre delen af jejunum, drogs utanför buken och inslogs i stora kompresser.

Stora mängder koagler uthemtades från buken, särskildt från dess nedre del inklusive lilla bäckenet, vidare från högra ländtrakten och hypokondriet. Därvid anträffades den i tvänne stycken sprängda nickelmanteln, liggande bland koaglerna i främre delen af buken.

Tarmen granskades systematiskt ända upp till duodenum och ned till coecum. Anmärkningsvärd var tarmarnas tomma, kontraherade tillstånd. Därför var äfven mängden tarminnehåll i bukhålan ganska liten, trots de stora öppningarna i tarmen. Tvänne tarmväggen icke perforerande, endast till mucosan nående, smärre sår anträffas i nedre ileum och sutureras med silke. Smärre rupturer och sugillerade ställen här och hvar i mesenteriet. Tjocktarmen, ventrikeln och lefvern företedde intet abnormt.

Med flere liter varm, fysiologisk koksaltlösning rengjordes och irriterades tarmarna under granskningen. Likaså utsköljdes bukhålan med stora mängder koksaltlösning.

Bakre bukväggen granskades noggrant. I radix mesenterii anträffades något till höger om medellinien ett litet hål, som kunnat vara ingångsöppningen för en projektil. Ett stort blödande kärl därstädes omstacks med silke. Då trots rengöringen af bukhålan ännu stora mängder blodig vätska under manipulationerna syntes framqvälla än härifrån och än därifrån, granskades buken ännu en gång systematiskt från högra ländtrakten tvärs öfver till venster, utan att något blödande ställe kunde anträffas.

Under sökandet efter den eventuella blödningskälla, blef patientens puls allt sämre, tidtals nästan icke kännbar, och höjde sig endast momentant efter injektioner med kamfer och eter. Därför påbegyntes en intravenös koksaltinfusion och etermasken aflýftes för en stund.

Pulsen blef åter något bättre. Det lederade tarmpartiet, inalles c. 75 cm, resecerades efter underbindning af mesenteriet med katgut och under provisorisk afklämning af tarmlumen med klämtänger. För vinnande af tid hopfogades tarmen med Murphys knapp. På grund af tarmens ovanligt starka kontraktionstillstånd beredde införandet af knappdelarna i tarmlumen vissa svårigheter, och det ehuru knappen var af den för tunntarmsresektioner brukliga storleken. Vid sammanfogandet af knappens hälfter prolaberade på ett ställe något slemhinna. Några förstärkningssuturer med fint silke bragte tarmstumparna i bred och seroserös kontakt med hvarandra. Öppningen i mesenteriet hopdrogs med katgut.

Efter ytterligare utsköljning af bukhålan med koksaltlösning, slöts denna med grofva, genom alla lager gående silkesuturer. En mindre öppning lemnades för en steril gastampon, placerad mot resektionssättet.

Halssåren inspekterades ännu en gång hastigt, men då de icke för tillfället gäfvö anledning till något ingrepp och det gälde att snabbt få pat. till sängs, anlades ett förband.

Narkosen afslutades kl. 2,27. Eteråtgången var 110 kcm. Under operationen, medan pulsen var som sämst, lyftes (den

Julliardska) masken tvänne gånger bort för en stund och anlades åter när pat. begynte spänna. Koksaltinfusionen slutade en stund efter operationen. Inalles hade 900 kcm hunnit ingå.

Efter operationen var pat. mycket orolig samt lugnade sig först efter tvänne morfindoser à 3 resp. 4 streck.

Kl. $\frac{1}{2}$ 6 tiden blef pulsen trots flere injektioner af omvexlande kamfer, eter och koffein åter mycket dålig, hvarför en intravenös koksaltinfusion af 1,400 kcm gafs. Pulsen blef visserligen öfvergående något bättre och pat. återfick medvetandet samt gjorde några korta frågor. Respirationen begynte vid 6 tiden antaga en Cheyne-Stokes karaktär med synnerligen långa apnoeperioder. Detta tillstånd fortfor ända till 8 tiden, då respirationen efter några injektioner af koffein och kamfer blef regelbunden och snarkande.

Mellan kl. 8—9 var pat. åter mycket orolig. Efter 5 streck morfin + koffein något lugnare. Äfven pulsen blef för en kort stund något bättre för att snart åter bli okännbar och trots upprepade injektioner omvexlande af kamfer, eter och koffein icke vidare blifva kännbar. Pat. låg helt lugnt med snarkande respiration tills han kl. 1,10 f. m. den 17 juni afled. Kramper förekommo icke.

Beskrifning af den resecerade tarmen. Det aflägsnade tarmstycket hade en längd af c. 75 cm. Det i 5% formalinlösning härdade preparatet har endast en längd af c. 50 cm. De följande måtten hänföra sig till det härdade preparatet. Omkring 3 cm från ena ändan är tarmen perforerad vinkelrätt mot längdriktningen. Den ena öppningen intager hela ena sidan af tarmens bredd från mesenterialfästet ända till tarmens konvexitet. Den andra öppningen är äfvenledes mycket stor, men ligger närmare det fettrika, tjocka mesenteriets fäste, hvilket i en utsträckning af några cm på ena ytan sönderrivits, så att en djup fära uppstått. Tarmen är sålunda nära på afskjuten. Kontinuiteten bevaras endast genom tvänne smala tarmbryggor, den ena några mm. bred vid mesenterial fästet nära den förstbeskrifna öppningen och den andra c. $\frac{1}{2}$ cm bred nära tarmkonvexiteten. Perforationens ränder äro rifna och everterade.

9 cm längre bort finnes en andra perforation. Projektilen har här endast åstadkommit ett till mesenterialfästet nående hål, utgörande något mera än en $\frac{1}{3}$ af tarmens circumferens, och dessutom rifvit upp mesenteriets ena yta så att ett bågformigt, c. 5 cm långt, oregelbundet sår därstädes uppstått.

C. 20 cm längre fram är tarmen nästan afsliten. Tarmstumparna hänga vid hvarandra endast genom en c. 1 cm bred af serosa och något muscularis bestående brygga, som med ena randen når mesenterialfästet. Kontinuiteten af slemhin-

nan är fullständigt upphäfd, så att hvardera tarmlumina vid öppna ligga ett stycke från hvarandra. Det tillhörande mesenteriet betydligt söndertrasadt. På det härdade preparatet finnas åtminstone 2 ställen, där mesenteriet i hela sin tjocklek är sönderrivet. Hufvudsakligen är dock den ena ytan skadad. Där finnes ett oregelbundet T-formigt, dels ungefär parallelt med kärlen, dels parallelt med tarmen förlöpande sår med, såvidt det af det härdade preparatet tyckes framgå, åtminstone 7 resp. 6 cm långa skänklar. Under operationen tedde det sig, som om tarmen på detta stället varit i flere cms utsträckning nästan lösrifven.

8 cm från denna perforation finnes en fjerdre perforation af ungefär samma utseende, som den andra i ordningen af de ofvan beskrifna. Perforationen omfattar c. $\frac{1}{3}$ af tarmens circumferens och ligger vid mesenterialfästet, i hvilket en några cm lång, rifven fära fortsätter sig ungefär i mesenterialkärlens riktning.

C. 10 cm längre fram och c. 3 cm från preparatets andra ända finnes den femte perforationen, äfven den af ungefär samma beskaffenhet, som den ofvanbeskrifna. Öppningen i tarmen är endast större, omfattar ungefär halfta tarmomkretsen. Rupturen i mesenteriet är äfven något längre och djupare, men inskränker sig dock till ena sidan af detsamma.

Den ovanligt svåra skadan i bukhålan, förorsakad af en enda projektil, kan icke gerna förklaras annorlunda än genom att projektilen inträngt i bukhålan deformerad och splittrad. En hel mantelkula hade svårigen kunnat rifva så stora sår i tarmen och mesenteriet, utan sannolikt åstadkommit ett antal mindre perforationer, där den gått fram. Mängden smärre rupturer i tarmväggen och mesenteriet tyder äfven på att en splittring af projektilen i flere stycken egt rum. Mantelstyckena gjorde väl också sitt till att öka skadorna. Vid betraktande af nickelmantelstyckena framgår det otvivelaktigt, att något hårdt föremål med en rak kant träffat projektilen ett stycke från toppens midt. I följd häraf afslets ett stycke, utgörande ungefär $\frac{1}{4}$ af hela manteln. Sannolikt slets äfven från sjelfva kulan lös ett eller flere stycken. Säkertligen deformerades kulans hufvudmassa betydligt genom det plötsliga motståndet, som träffade densamma. Enligt upplysningar, hvilka lemnats mig från välunderrättadt håll, hade kulan innan den trängde in i buken råkat på randen af ett bredt, c. 2 mm tjockt

messingsspänne i ett militärbälte. Spännet var på det träffade stället alldeles inbördt.

Halssåret på högra sidan hade sannolikt uppkommit genom att kulan först träffat något metallföremål, en orden eller en knapp, beläget öfver det ställe på högra sidan af bröstet där en exkoration förefanns, samt därifrån rikochetterat till submaxillarregionen och stannat i halsen. Kanske blef nervus vagus därvid skadad. Sårets läge och den egendomliga respirationen en tid efter operationen, synes mig tala för detta antagande.

Den tredje projektilen hade endast åstadkommit ett skrubbsår i venstra submaxillarregionen. På grund af att enligt uppgift såväl en orden som en metallknapp skulle blifvit träffade af kulor samt dessutom en kula hittats på platsen för attentatet, förefaller det mig sannolikt att äfven detta tredje sår uppstått genom rikochett och icke genom att kulan direkt tangerat halsen.

Tyvärr var det icke möjligt att få en obduktion till stånd. Läget för den i halsen och den i buken inträngda projektilen blef därför outredt. Af stort intresse hade det äfven varit att i lugn och ro få granska buken. Att hemostasen var uppnådd förefaller mig säkert, då ju döden icke inträdde under symptom af förblödning utan i rena chocksymptom. Hjertats och öfriga organs beskaffenhet hade det därför varit af stort intresse att få fastställa.

Såsnart engång buken blifvit öppnad och man öfvertygat sig om de stora förstöringarna och den våldsamma blodförlusten, syntes fallet hopplöst. En 65 års man, hvilken enligt uppgift lidit af hjertattacker, har knappast några utsikter att öfverleva chocken af en så våldsam läsion. Och skulle äfven i ett fall med ovanligt motståndskraftigt hjerta chocken öfvervunnits, hade en diffus peritonit varit nästan oundviklig. Fallet var hopplöst från början och den dödliga utgången kunde icke afväjas, trots användandet af läkekonstens alla resurser.



Villa Aikalas medicinalväxträdgård

Äntligen är våren här och trädgården vaknar. Underbart! Om du hinner stjäla dig en halvtimme från din upptagna vardag, rekommenderar jag en promenad i Sällskapetets egen trädgård och dess medicinalväxträdgård. Ta med dig en bok, slå dig ner och njut. Om du råkar stöta på någon trädgårdsmästare som bär i rabatterna, så passa på att fråga om växterna och deras odling och användning. Eller varför inte samtidigt fråga dem om råd om dina egna rabatter och växter i din trädgård.

Projektet Villa Aikalas trädgård startade år 2000 när Brita Stenius tog kontakt med mig om planeringen av trädgården; jag var då trädgårdsmästare och hortonomstuderande. Kontakten resulterade i att trädgården planerades i sin helhet och därefter anlades i etapper mellan åren 2001 och 2003 av Spartum Oy. Ett av trädgårdens huvudelement blev en medicinalväxträdgård med krydd- och köksväxter samt läkemedelsväxter eller andra plantor som på något

sätt använts inom folkmedicinen och folktron.

Medicinalväxträdgården har ett traditionellt utseende. Den är uppdelad i fyra rutor som i dag alla har ett blandat innehåll.

Trädgården är en levande helhet som hela tiden förändras. Det har varit en stor glädje för mig att planera, anlägga och sedan också sköta trädgården och speciellt medicinalväxträdgården. Att få följa växternas utveckling och trivsel och att ha en möjlighet att flytta dem om de inte trivs på sin ursprungliga växtplats ger mig mycket. Även för Sällskapet är det bra att ha någon som följer med planeringarna på nära håll. Till exempel *Taxus baccata* 'Repandens', idegranen, som växte i södersluttningen och inte trivdes så bra, flyttade vi under granen på norra sidan om Villan, till ett mera skuggigt läge. *Taxus*'s barrextakt användes förr mot reumatism och ledbesvär. På samma sätt har *Cimicifuga racemosa*, silveraxet planterats på östra

sidan av Villan där den har bättre förutsättningar att trivas än i gassande sol. *Cimicifuga*'s rotstock innehåller bittra och mildt slemlösande ämnen. Framför *Cimicifuga* växer *Alchemilla mollis*, jättedaggkäpan, och breder ut sig som ett gult blomhav. Daggdroppen, som består av växtsaft och inte dagg, ansågs hjälpa alkemisten – därav släktnamnet – att göra guld och omvandla metaller. Daggkäpan är mycket verksam som sår-läkande ört.

Att skaffa växter till medicinalväxträdgården har varit ett givande och spännande jobb. Plantorna har kommit från ett dussintal olika plantskolor, plantbutiker och botaniska trädgårdar på båda sidor om Bottniska viken. År 2002 beställdes en hel del frön till trädgården som såddes och sedan grodde med varierande framgång. I slutet av sommaren 2002 skulle ordnas trädgårdsfest men medicinalväxträdgården såg minst sagt bedrövlig ut. Under tre kvällar och med hjälp av tre kompisar satte jag då

trädgården i skick. Efter försöket med fröodling har jakten på plantor blivit mera målmedveten. Importen från Sverige våren 2003 resulterade i ca tio plantor som jag inte funnit i finländska växtkataloger. Bland annat *Angelica archangelica* (kvanne), *Helleborus niger* (julros), *Lathyrus latifolius* (rosenviol), *Myrrhis odorata* (spansk körvel), *Sanguisorba officinalis* (blodtopp), *Tanacetum vulgare* (renfana), *Teucrium chamaedrys* (gamander), *Valeriana officinalis* (läkevänderot). En del av dessa är inhandlade från Zetas i Stockholm, några från Botaniska trädgården i Göteborg och några från Växus vid Bergianska trädgården i Stockholm.

NÅGRA FASCINERANDE BEKANTSKAPER:

Flera av vårt lands värsta ogräs har införts i landet som nyttoväxter och har sedermera spritt sig med ilfart. Till exempel den underbara kirsålen, *Aegopodium podagraria*, varje trädgårdsfantast fasa, infördes av munkarna som läkeväxt och grönsak. "Podagraria" har alltså använts mot podager, dvs. gikt. Även nässlan och kvickroten har använts och används i folkmedicinen.

Den tvååriga gurkorten, *Borago officinalis*, ansåg Arvidh Månsson, små-

ländsk örtakännare som 1628 gav ut "Örta-Book", stärka hjärna och hjärta och ge ett muntert sinne, men mest har den använts som hostdämpande och febernedsättande medel. Nuförtiden anses den vara cancerframkallande.

Även **fingerborgsblomman, *Digitalis purpurea*** är tvåårig. Det var med denna ört, som den engelske läkaren Withering 1775 tog det första steget från folkmedicin till doserbar medicinering mot otillräcklig hjärtfunktion. Tidigare användes örtens blad mest för sårsläkning. Växten är mycket giftig.

På kontinenten används den slingrande jordrevan *Glechoma hederacea* i folkmedicinen mot förkylningssjukdomar, hosta och svalgont. Örten anses också vara urindrivande och lindrande vid magbesvär. När jordrevan planteras i rabatter skall det göras med eftertanke, eftersom den sprider sig mycket aggressivt.

Om tekryddan *Melissa officinalis*, **citronmeliss**, även kallad **hjärtansfröjd** sade den heliga Hildegard i Rhenlandet på 1100-talet: "Den som äter av örten vill gärna skratta, ty örtens värme påverkar mjälten, varigenom hjärtat blir glatt". Örten användes också mot bukrev, fallandesot, revorm, pestbölder och klåda.

Rosenroten, *Rhodiola rosea*, användes förr av flickor för att se om deras älskade var dem trogna. Den torkade, rosensdoftande roten tillskrivs stor kraft inom äldre folkmedicin. Nuförtiden anses den stimulera nervsystemet, lindra depression, öka arbetsprestationen och eliminera trötthet. Den verkar som adaptogen, det vill säga ökar stresstoleransen.

För den vackra vårblostande **doftviol, *Viola odorata***, har Arvidh Månsson gett rådet: "Den som haver tungt huvud av öl, må dricka lagen av viol, så hjälper det." Violens rot användes också mot febersjukdomar, sår och sömnlöshet.

När marken äntligen har tinat denna vår skall de nya namnskyltarna för växterna sättas på plats. Dessa skyltar gör det lättare för dig som besökare att känna igen de specifika växterna och sedan gå in i Villan och läsa i handboken om deras användning.

HORTONOM SARA STENIUS
LANDBOASVÄGEN 36 A 23
00630 HELSINGFORS
sara.stenius@spartum.com



Lyckade lösningar skapas i nära samarbete mellan kund och leverantör. Resultatet beror på leverantörens kompetens, engagemang och förmåga att snabbt sätta sig in i kundens situation. WM-datas djupa kunskaper om privat näringsliv och offentlig förvaltning bygger på mer än 30 års erfarenhet av varierande uppdrag i Norden.

IM MEMORIAM



Bertel Magnus von Bonsdorff

Finska Läkaresällskapets hedersledamot Bertel Magnus von Bonsdorff avled den 10 januari 2004 i pneumoni efter en någon vecka tidigare ådragen trokanterfraktur i en ålder av 99 år och 8 månader, allt intill det sista med klart intellekt. Med honom har en hövding och en förgrundsgestalt i Finlands medicin gått ur tiden.

Bertel von Bonsdorff föddes den 19 april 1904 i Helsingfors, blev student från Nya Svenska Läroverket 1921, medicine kandidat 1924, medicine licentiat 1931, disputerade i december 1934 och erhöll medicine- och kirurgiedoktorsgrad 1933, blev specialist i inre medicin 1932, docent vid Helsingfors universitet 1935 samt utnämndes till professor i inre medicin med svenska som undervisningsspråk 1947, vilken tjänst han innehade till sin pensionering 1971. Det var alls icke på förhand givet att Bertel von Bonsdorff, av elever och kolleger Bebe kallad, skulle börja studera medicin, detta trots att så många framträdande läkare representerat släkten, såväl inom den icke adlade som i den adliga grenen alltsedan stamfadern Ga-

briel von Bonsdorffs, Finlands förste arkiaters tider. Enligt honom själv berodde valet på en tillfällighet. Han har framhävt att det var när han under skoltiden hölls i 13 veckors karantän på grund av oklar scarlatinadiagnos, som han tyckte att studier i medicin kunde vara intressanta.

Den närmaste tiden efter studentexamen fylldes av både studentliv och av studier. Inom Nylands Nation deltog han aktivt i det studentikosa livet, varom vittnar bl.a. ett innehållsrikt och stämningsfullt femstrofigt "Ode till mångfalden på smörgåsbordet" som han erinrade sig ännu i 98 års ålder. Men han kände också ett samhälleligt ansvar – redan tidigare som skyddskårist – och nu tog han del i Nationens allvarliga verksamhet för att - ss. han själv säger: "bekämpa slöhet och likgiltighet i nationslivet". Han var med om att grunda Finlands Svenska skolungdomsförbund 1921, vars ordförande han var 1921-1924, och Helsingfors Svenska Studentkår 1924, och var dess ordförande 1935. Men mera allvarliga var i det tidiga 1920-talet språkkonflikterna och som styrelsemed-

lem i Studentkåren kom han i direkt kontakt med dessa frågor. Han kom att inneha flera förtroendeposter inom Nationen, han var bl.a. kurator 1935-1937 och på 1940-talet t.f. inspektor, det säges att han varit allt i Nationen utom klubbhövding. År 1963 blev han kallad till hedersledamot av Nylands Nation.

Samtidigt med studentlivet inledde han sin forskarbana. Som medicine kandidat producerade han några publikationer inom fysiologin, bl. a. tvenne om vagus tillsammans med den några år äldre Ragnar Granit. Han fullgjorde sin värnplikt på Viborgs militärsjukhus 1929 från vilken tid härrör en publikation rörande latent tetani hos värnpliktiga. Hans innovativa tänkesätt kom till synes då redan i det han utvecklade ett kliniskt test genom att kombinera Armand Trousseaus stas med efterföljande hyperventilation. Detta Trousseau - von Bonsdorffs prov användes senare i en större undersökning på 1950-talet. Hans inkvisitiva forskaranda fick också tidigt uttryck i anslutning till ett fall av njuramyloidos på Maria sjukhus där han var volontärassistent åren 1927-1928.

Generell amyloidos var inget ovanligt fynd vid endel infektionsjukdomar. Patienten hade emellertid det som nu kallas reumatoid artrit. Denna kombination var tydligen rätt obekant i Finland och efter djupgående studier kom han till den slutsatsen att en gemensam faktor i alla dessa tillstånd kunde ha något att göra med chondroitinsvavelsyra. Amyloidosens problematik kom att intressera honom hela livet. Några ytterligare rapporter publicerades, bl.a. en 50-sidors utförlig fallbeskrivning "*Zur Kenntnis der atypischen Amyloidose*" 1933, och några experiment gjordes ännu i slutet av 1930-talet men forskningen kom att få en annan inriktning. Dock återkom han ännu i januari år 2001, 2 år före sin död, med en sammanställning på 100 sidor av sina tankegångar och refererade till en del litteratur långt in på 1990-talet, bl.a. även med kommentarer till en av IV Klinikens forskare nyligen utgiven översikt.

Efter medicine licentiatexamen begav han sig till Göttingen där han under ett års tid gjorde undersökningar rörande sfygmografi, pulsvågsanalys och blodtrycksmätning med öppen artärpunktion. Detta ledde till flera publikationer och bildade basen för hans doktorsavhandling. Hans rön uppmärksammades internationellt och han ombads att skriva en översikt i *Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden* 1934. Intresset för kardiologi framgår av en del publikationer om blodtrycksmätning, hjärtsjukdomar och hjärtfunktionsprov samt en sammanställning av hjärtsjukdomar under krigen 1939-1945 och honom tillerkändes specialitet i hjärtsjukdomar 1955. Han var tydligen på väg att bli kardiolog och han säger själv, att han uppfattade att kardiologin i Finland var i behov av modernisering. Men samtidigt kan man skönja ett tilltagande intresse för hematologi, vilket framgår av några publikationer över bl.a. amidopyrinframkallad agranulocytos, om myelom och myelomproteiner. Orsaken kan väl ha varit den att hans klinikchefer, Robert Ehrström på medicinska polikliniken och Fredrik Saltzman på Maria sjukhus var hematologiskt orienterade. De intresserade sig också för den form av pernicios anemi som orsakades av den breda bandmasken, den hade beskrivits kring 1880 av Osvald Wasastjerne och Johan Wilhelm Runeberg och senare diskuterats av Theodor Waldemar Tallqvist. Sedan 1920-talet hade man

botat den essentiella formen med rå lever men maskanemin kunde botas med en maskkur.

Uppenbarligen uppfattade Bertel det som en utmaning att kasta sig in i detta problem. Vid Nordiska Kongressen för inre medicin i Helsingfors i juni 1937 höll han ett föredrag med titeln: "*Wird der antianämische Faktor der Leberpräparaten von Bothriocephalus latus zerstört?*". Castle hade åren 1929-1930 klarlagt att *anaemia perniciosa* berodde på brist i tarmen av det som fortfarande kallas *intrinsic factor*. Bertel hade gjort in vitro-experiment med bandmask och leverpreparat, som han nu presenterade, och funnit att masken tycktes hämma effekten av leverns antianämiska faktor. Detta var på sätt och vis en programförklaring och inledningen till en forskning som skulle bli hans internationellt bäst kända. År 1938 var han Research Fellow vid Harvard University på Boston City Hospital där man sysslade med dessa frågor. Efter återkomsten fortsatte han in vitro-försök med magsaft, leverextrakt och mask, men krigets utbrott 1939 hindrade effektiv forskning. Som överläkare på krigssjukhus under bägge krigen kunde han dock göra en del magsaftsundersökningar. De väsentliga forskningarna gjordes sedan tillsammans med hans aktiva medarbetargrupp när han tillträtt sin professur 1947 på IV Medicinska kliniken, vilken hade grundats på Maria sjukhus 1944. Att leverfaktorn var cyanokobalamin, B₁₂-vitamin, hade man upptäckt 1948. Med sinnrika kliniska experiment i början av 1950-talet då även radioaktivt cyanokobalamin blev tillgängligt, kunde Bertel med sitt forskarteam visa att masken helt enkelt förtärde och lagrade cyanokobalamin och undandrog detta vitamin sin värd. Till dessa undersökningar hörde även en expedition till Norra Karelen, där maskinfestationen var dominerande och man fann att även maskbärare utan manifest anemi hade sänkta B₁₂-vitamin-koncentrationer i blodet. Maskanemins mysterium var sålunda i det stora hela löst vid utgången av 1950-talet och den konkurrerande "allergiska" teorin som förfäktades av Guido Tötterman kunde slopas. Sjukdomen existerar inte mera, masken är numera någorlunda utrotad i Finland. Forskningen rörande B₁₂-vitaminets biologi, absorption och transport blev emellertid en produktiv internationellt uppskattad forskningslinje som alltfört pågår på Medicinska Forsk-

ningsinstitutet Minerva under Ralph Gräsbecks ledning.

IV Medicinska kliniken kom att bli en mycket aktiv klinisk forskningsanstalt där man också skötte patienterna med omsorg. Bertel samlade omkring sig unga entusiastiska medicinare och med sin vida blick över brister och behov inom den finländska medicinen kunde han mången gång dirigera unga adepter i olika riktningar. Som exempel på detta bör framhåvas grundandet av modern nefrologi i början av 1950-talet. Uppgiften gavs åt Börje Kuhlback och den första dialysapparaten anskaffades 1957 men den första dialysen utfördes på grund av praktiska förvecklingar först 1960. Resultatet av detta blev ju såsom alla vet IV Medicinska klinkens njuravdelning. Likaså infördes bruket av radioaktiva isotoper i slutet av 1940-talet för terapi, diagnos och forskning av Gustaf Östling, vilket snart ledde till grundandet av det första egentliga isotoplaboratoriet. Förutom forskning inom hematologin intresserade man sig även för endokrinologi och bindvävssjukdomar. Endokrinologin fick fart när Johannes Wahlberg utnämndes till e.o.professor med detta som huvudämne, den dominerades kvantitativt av tyreoideaforskning som jag fortsatte med på Minerva medan bindvävssjukdomarna, som omhuldades av Otto Wegelius, sedermera Bertels efterträdare, utvecklade sig till en viktig forskningsgren på kliniken.

Finska Läkaresällskapet kom att bli en viktig del av Bertels liv och han blev en viktig person inom Sällskapet. För oss unga i slutet av 1940-talet och in på 1950-talet var det självklart att man skulle besöka Sällskapets möten och uppträda vid behov med föredrag - på 1950-talet var detta ofta det första auditoriet för unga forskares famträdanden. Bertel intogs som ledamot av Sällskapet 1931 och kom att besitta flera förtroendeposter. Han blev redaktionssekreterare för Finska Läkaresällskapets Handlingar redan 1932 och var tidskriftens redaktör 1946 - 1967. Handlingarna ingick i Nordisk Medicin 1939 - 1947 där han också spelade en viktig roll och hade möjlighet att knyta viktiga Nordiska kontakter. Han hade sinne för det svenska språket och uttryckte sig alltid klart och koncist i tal och skrift, vilket även slog sin stämpel på språket i Handlingarna. Bertel var även Sällskapets representant åren 1959-1964 i Delegationen

för Svenska Språkets Främjande. Som ett tecken på stor uppskattning valdes han två år å rad till ordförande för Finska Läkaresällskapet, 1952 och 1953, vilket på den tiden var mycket ovanligt. Han kallades till hedersledamot 1960 i samband med Sällskapets 125-års jubileum vars historik för åren 1935-1960 han hade skrivit och som utkom samma år.

Till klinikens verksamhet anslöts även utbildningen av svenskspråkiga sjuksköterskor. Bertel var ordförande i Statens svenska sjukvårdsinstituts direktion 1948-1971 och var en uppskattad föreläsare på sjuksköterskeinstitutet, många av hans assistenter deltog senare i undervisningen. Han skrev på 1940-talet tvenne böcker för sjuksköterskor, vilka med behållning även lästes av medicinerkandidaterna och översattes även till finska. Sjuksköterskeföreningen i Finland kallade honom till hedersledamot 1955.

Genom sin auktoritativa personlighet parad med försynthet, respekt för andras åsikter, koncilians och kunnsigket kom Bertel att erhålla ett flertal förtroendeuppgifter. I Samfundet Folkhälsan var han aktiv från 1937 och från 1962 till 1980 var han dess ordförande. Han rönt mycket stor uppskattning under sin ordförandetid genom att han hade en öppen blick för samhällets behov, han hade förmågan att sovra bland framkastade förslag, diskutera problemen med andra och göra snabba beslut när det behövdes, han var en samlande personlighet inom organisationen. Han kallades till samfundets hedersledamot 1981 då han avgick från Folkhälsan, varvid den tillträdande ordföranden Ole Wasz-Höckert yttrade att "Folkhälsan är en del av Bertel von Bonsdorffs profil som ledande finlandssvensk läkare".

Bertel von Bonsdorff kom att ha få en ovanligt vidsträckt utsikt över medicinens framsteg i Finland vilket var viktigt för hans insatser den finländska medicinen till fromma. Han var ledamot av Statens natruvetenskapliga centralkommission 1950-1955. I Sigrid Jusélius Stiftelse väjde hans ord tungt under hela hans professorstid. I Signe och Ane Gyllenbergs stiftelse var han med från början av dess verksamhet 1950 och var dess ordförande 1962-1974, i stiftelsen var hans intresse för och kunskap i psykosomatik av stor betydelse. Han hade också engagemang inom läkemedelsindustrin som chef för Medicas laborato-

rium 1933-1947 som bolagets styrelseordförande 1946-1973 och fick en god inblick i finansvärlden som medlem av Nordiska Föreningsbankens förvaltningsråd 1958-1972. Ytterligare bör nämnas att han var styrelseledamot i Nordisk Insulinfond i Gentofte 1956-1972.

I Medicinska fakulteten åtnjöt han stor respekt, han var f.ö. den ende och siste professorn som ännu yttrade sig där på svenska. Hans insats för medicinens utveckling i Finland kan inte överskattas ty förutom all redan nämnd verksamhet bidrog han därtill ytterligare genom att initiera grundandet av ej mindre än tre livskraftiga forskningsinstitutioner: Minervastiftelsen och dess Forskningsinstitut år 1959 när lokaliteterna på Maria sjukhus blev för trånga, Folkhälsans genetiska institut 1962 och följande år, 1963 när han var ordförande för Finska Vetenskaps-Societeten det Parasitologiska institutet vid Åbo Akademi - ledamot av Vetenskaps-Societeten var han från 1939 och blev dess hedersledamot 1982 men redan långt tidigare, 1968, hade han kallats till filosofie doktor h.c. vid Åbo Akademi. Vid sidan av denna kreativa verksamhet hade Bertel dessutom privatläkarpraktik vid Alexandergatan och senare på Eira sjukhus samt var överläkare för det privata sjukhuset Konkordia 1953-1964.

Bertel von Bonsdorffs kliniska ronder avslöjade en mycket kunnig kliniker och en human människa. Han hade visserligen en auktoritativ och respektgivande apparition men han kommunicerade med patienterna på ett respektfullt personligt och empatiskt plan - han brydde sig om deras problem. Kusinen Göran von Bonsdorff har erinrat sig att Bebe kommenterade intagningsprocedurerna till medicinska fakulteten med sentensen: "för att bli en god läkare krävs också annat än kunskaper" - detta var han själv ett gott exempel på. Också hans förhållande till sina underlydande präglades av detta, han kunde på ett försynt men bestämt - förvisso ej alltför mångordigt - och ibland kanske med ett litet stänk av ironi, tillrättavisa sina assistenter. Under 1950-talet och in på 1960-talet kom klinikens lärare och assistenter att bilda s.a.s. en familj vars sista medlemmar ännu intill det sista som vänner kunnat besöka sin forna chef - senast jultiden 2003. Man gjorde årliga vårutflykter och träffades årligen i Bertels och hans hustru Saras gästvänliga hem. Sara följde dessutom med de unga

familjernas liv. För många har detta blivit varma minnen för livet. Vid besök under sommaren hos familjen von Bonsdorff på Styrstudd på Vessö, där Bertel omhuldade sin klippväxtträdgård, blev man alltid varmt emottagen.

Som den humanist han var hade Bertel ett stort intresse också för medicinens historia i Finland Sällskapets historik blev redan nämnd. Därutöver skrev han tillsammans med Tor Smedslund 1969 En historik över det Ryska Militärhospitalet vid Unionsgatan 38, senare IV Medicinska Kliniken. En monumental historik över Finlands medicin 1828-1918 utkom i Vetenskaps-Societets vetenskapshistoriska serie 1975 samt år 1978 en version på svenska, som sträckte sig ända till 1940. Bägge utgör en guldgruva för den som intresserar sig för detta ämne och 1985 utkom en utförlig historik över Finlands privata sjukhus. Academic Press publicerade 1977 hans omfattande verk om bandmaskens biologi.

Tillsammans med Sara sysslade han på senare dagar också med släktforskning som han fortsatte med på egen hand efter hennes bortgång. På 1990-talet kunde man stöta på honom på Riksarkivet och ännu 2001 skrev han utförliga utredningar över släktgrenar i Europa. Som ytterligare exempel på hans outsläckliga forskaranda var en vederhäftig analys av upphovet till ordet "kiva" år 2002 i lokaltidningen på Hagaro, där han tillbragte sina sista år.

Bertel von Bonsdorff blev föremål för en mängd hedersbevisningar. Han blev hedersledamot i ett flertal inhemska sällskap, förutom de som redan nämnts - Medicinarklubben Thorax ej att förglömma - och i utländska lärda samfund i Sverige, Danmark, Norge och Schweiz. Till ledamot av Kungliga Svenska Vetenskapsakademien i Uppsala kallades han 1957. För krigstida och andra förtjänster hade honom förlänats bl.a. kommandörstecknet av Finlands Vita Ros och Finlands Lejons orden.

Med Bertel von Bonsdorff har en ovanligt vidsynt och betydelsefull ledamot av Finska Läkaresällskapet lämnat oss - men han har lämnat efter sig djupa outplånliga spår som vi bör vara tack-samma för.

BROR-AXEL LAMBERG

IM MEMORIAM

Lars Gripenberg

21.3 1916 – 30.12.2003

En av Finska Läkaresällskapets tidigare ordföranden, barnkirurgen, överläkaren, medicinalrådet Lars Gripenberg avled den 30 december 2003.

Lars Gripenberg var en de små åthävnor-nas man. Bakom den låga profilen dolde sig ett mångsidigt och gediget kirurgiskt kunnande kombinerat med ett sunt självförtroende, som tillät honom att närhelst han ansåg att hans egen kompetens inte räckte, fördomsfritt kalla in konsulter.

Gripenberg blev medicine kandidat 1938 men, som för de flesta i hans generation, blev vägen till licentiatexamen 1946 förlängd genom krigstida tjänstgöring som läkare vid förbandsplatser samt fält- och krigssjukhus. Sin kirurgutbildning inledde han 1947 som den förste assistentläkaren på den, under ledning av Sulamaa, nyinrättade barnkirurgiska avdelning på barnkliniken i Helsingfors varefter följde 1951-1955 tjänstgöring under Seiro. Efter en mellanperiod på Diakonissanstalten blev Lars Gripenberg 1957 utnämnd till överläkare för Helsingfors stads nygrundade barnkirurgiska avdelning på Aurora sjukhus, till vilken även hörde en vuxenkirur-

gisk del. På Aurora utförde han sitt egentliga livsverk fram till pensioneringen 1979 eller, borde man egentligen säga, en del av sitt livsverk för Lars Gripenberg var en oerhört flitig man. Han började som regel sin arbetsdag klockan sju med rond på Eira sjukhus. Klockan åtta satt han på Auroras röntgenmeeting och när arbetsdagen var slut efter ronder, operationer och konsultationspoliklinik gick han till sin mottagning, varefter följde operationer på Eira. Från Eira gick han sedan tillbaka till Aurora där han såg de patienter han opererat under dagen, växlade några ord med jouren och fördelade följande dags operationer. Vid cirka tiotiden på kvällen var det dags att vända hemåt efter en arbetsdag på 15 timmar. Lördagarna var kortare. Det var inte girighet som drev honom, han hade tillräcklig privatförmögenhet och levde enkelt. Han var också en av de få, kanske den enda seniorläkare, som spontant och generöst avstod en del av sitt privatarvode till de unga assistentläkare, som hjälpte honom med privatpatienternas sjukberättelser.

Lars Gripenbergs etiska integritet var oantastlig. Social position och status såg han inte – patienten och hennes bekymmer var det enda som gällde. Han kunde ta in till Aurora en cancerpatient, som på högsta universitetsnivå klassats som inoperabel såväl avseende tumörens spridning, som patientens allmänna tillstånd, helt stillsamt utföra en kurativ operation samt, kanske med konsult hjälp, nödig rekonstruktion

allt blott med kommentaren: ”någon måste ju sköta henne”.

Som chef var Lars Gripenberg lika anspråkslös men alls inte menlös. Beslut som skulle fattas fattades, ansvar, som skulle tas, togs. Vid osakliga påhopp på underlydande tvekade han inte att gå emellan på sitt stillsamma, avväpnande, ibland lätt humoristiska sätt.

Forskande för forskandet egen skull låg inte för Lars Gripenberg, som heller aldrig disputerade. Däremot var han mycket intresserad av och stödde efter förmåga undersökningar, som initierats av aktuella problem. Han följde vaket med aktuell medicinsk litteratur och försummade aldrig vare sig nationella eller nordiska möten med relevans för hans verksamhet. Han var stiftande medlem av och ordförande för, samt senare hedersmedlem av, Finlands barnkirurgiska förening (Sulamaaseura).

Lasse Gripenbergs idrott under ungdomstiden var orientering. Här var han lika målmedveten som senare i kirurgi. Han hade ett delat finskt mästerskap tillsammans med sin tvillingbror. Ännu i medelåldern sprang han årligen benen av sina tjuugo år yngre assistenter i de traditionella läkarorienteringarna. Friluftsliv idkade han ända tills en kronisk progredierande sjukdom kom i vägen.

En gentleman av den gamla stammen har gjort sorti.

OLOF LINDFORS

IM MEMORIAM

Ralf V. Lindholm

24.1.1924 - 28.11.2003

För länge sedan, innan ”jag visste en gnutta om hurudant livet är” som Ralfs och min jämnåriga, diktardrottningen Aila Meriluto så träffande skrev. Då var vi alla unga; krigserfarna.

Sonen till borgmästaren i Borgå, Ralf Lindholm föddes 24.1.1924. Sitt livsverk utträttade han först som allmänskirurg, senare som ortoped från 1954. Från 1967 undervisade han också vid Universitetet i Uleåborg, där han blev pensionerad 1991. Krigstjänstgöringen med utmärkelser och en omfattande verksamhet inom föreningslivet vittnar om begåvning och många för-

tjänster. Också den blomstrande skaran av efterkommande var honom och Ulla ett kärt glädjeämne.

När Ralle hade hållit ett anförande på en ortopedisk-radiologisk tillställning i den stora föreläsningssalen på medicinska fakulteten i Uleåborg fick jag anledning att konstatera, att jag visserligen alltid vetat att ortopedi är ett specialområde inom medicinen, men att jag nu hade lärt mig att det också var ett specialområde inom filosofi.

Ortopeden, filosofen, veteranen, kollegan, kamraten jag växte med (återigen med diktarens ord, citerande Hellaakoski) – ”kasvaa pienemmäksi” – bli mera ödmjuk; där var vi bröder och vänner, på djupet.

Ralle skrev historiekronikor från kriget men också om Küntscher-spikning – det epokgörande sättet att behandla benbrott, som den tyska krigskirurgen Küntscher utövade i Kemi.

Ralf var god, vid, insiktsfull och förstående. I honom och hans efterlevande sam-

mansmälter något av det värdefullaste som vårt kära fosterland förmår erbjuda: två kulturer som berikar, vitaliserar och inspirerar varandra.

Ralles under årtionden av reuma försvagade benstomme klarade inte mera ett fall med påföljande benbrott och komplikationer. En lysande stjärna på vänhimlen har återigen slocknat. Så sker allt oftare under livets sena år. En läkare, filosof, fosterlandsvän, bror och en god människa lämnade efter sig sina anhöriga och vänner fyllda av saknad.

Hans minne finns i oss. Det är en levande del av alla våra kommande år. Han försvinner inte. ”Gärningens tanke förblir!” – sade diktaren på ett allmänt plan, och så känner vi på individens och den djupa känslans plan. Eller, som om Duncker: ”Det är att dö, och dock ej dö.”

PEKKA VUORIA

Ruth Wegelius

Den 8.6.2003 avled barnläkaren, professor Ruth Wegelius i en lungemboli. Född 21.1.1915 uppnådde hon 88 års ålder. Ruth Wegelius blev student från Läroverket för gossar och flickor 1932, medicine licentiat 1943, medicine och kirurgie doktor 1948 och docent 1956. Hon erhöll professorstitel h.c. 1975. Bakom dessa årtal finner vi krigstiden, framsteg inom den finländska pediatriken, akademisk forskning i hemlandet och USA, administration inom Helsingfors stads sjukhussektor, men - kanske framför allt - Ruth Wegelius roll som Finlands första barnhematolog.

Ruth Wegelius erhöll högklassig hematologisk skolning under vistelser i USA, Danmark, Schweiz och Frankrike. Hon deltog också ivrigt i hematologiska kongresser. Hon disputerade 1948 på erytrocyterna hos prematurer och publicerade därutöver ett rätt stort antal arbeten, huvudsakligen relaterade till blod. Hon var väl insatt i den modernaste terapin och laboratoriemetoderna. Bl.a. påvisade hon folatbrist genom att bestämma formiminoglutaminsyra FIGlu. Speciellt leukemivården skötte hon på bästa möjliga sätt. Hon gjorde också experimentella arbeten, immuniserade t.ex. försöksdjur med leukemiceller. Hon beskrev många intressanta fall, bl.a. ett av Di Guglielmos syndrom, samtidig leukemi hos identiska tvillingar samt den yngsta kända patienten med bandmaskanemi, en 9-åring. Som bekant ger bandmasken

brist på B-12-vitamin, och över 50 procent av bärarna av mask har låga serum-B12-värden. Brist på B12 leder till höga homocysteinvärden, vilket anses predisponera för artärskleros. Att den höga incidensen artärskleros i den östfinska befolkningen nu börjat försvinna, kan tänkas sammanhålla med att maskinfektionen blivit sällsynt. Man har nyligen framkastat att artärsklerosen har sin upprinnelse redan under tidig barndom eller under fosterstadiet. Mot denna bakgrund är Wegelius barnpatient värd att notera.

Ruth Wegelius elev, professor i pediatrik vid medicinska fakulteten i Kuopio, Ulla Saarinen, som i dag arbetar som chef för hematologin vid HNS Barn- och ungdomsklinik, med sitt nya namn Pihkala, har i Nordisk tidskrift för barnhematologi och -onkologi i detalj beskrivit Ruth Wegelius arbete med att förbättra vården av barnleukemi på Barnkliniken och som chef för Aurora sjukhus barnavdelning. Hon företrädde såväl USA:s cytostatika som den europeiska prednisonlinjen med resultat, som då på 1960-1970-talet var lovande. Som pensionär från överläkartjänsten för stadens Aurora sjukhus arbetade "Ruffa", som hon kallades, ännu som docent och konsultansvarig på Barnkliniken före Martti Siimes, tre år specialutbildad i San Francisco, tog över.

Under våra krigsår var Ruth Wegelius läkare på fält- och krigssjukhus och dessutom t.f. kommunalläkare. Efter krigsslutet specialiserade sig Ruth Wegelius på Barnkliniken, blev docent och var biträdande lärare och sedan åren 1967-1978 överläkare för Aurora sjukhus barnavdelning. Hon sysslade inte med privatpraktik men,

såsom de flesta barnläkare, gav sin tid åt social pediatrik verksamhet som läkare för mödrahem och dagvård samt långvarigt ordförandeskap för Mannerheims Barnskyddsförbund.

Såväl patienter som kolleger uppskattade Wegelius positiva väsen. Hennes glada skratt hördes ofta i sjukhuskorridorerna. Men, hon kunde som chef vara bestämd och målmedveten.

Hennes internationella kontakter, särskilt inom Norden var vida och hennes aktivitet nådde också utanför hematologin. Wegelius var hedersledamot av Finlands Barnläkareförening, Finlands kvinnliga akademiska förbund, Finlands kvinnliga läkarförening, Föreningen för pediatrik hematologi och onkologi samt Finska Läkaresällskapet.

I Läkarmatrikeln anger Ruth Wegelius som sina särintressen antikviteter, resor till varma länder och naturen. Hennes vackra hem på Observatoriebacken, var som ett dockskåp, hennes hem i Spanien vid Solkusten var trivsamt för henne och oss pensionärsvänner.

Med Ruth Wegelius har en uppskattad forskare, läkare och ledamot av Finska Läkaresällskapet gått ur tiden.

OLE WASZ-HÖCKERT

Samfundet Folkhälsans genetiska institut 40 år



Ossian Schauman (1862-1922)



Betsy Schauman, f. Lerche (1869-1941)

Historia

Samfundet Folkhälsans Genetiska Institut grundades den 1 juli 1962. De ekonomiska förutsättningarna för detta hade skapats genom en testamentarisk donation av professor Ossian Schauman och hans hustru Betsy.

Ossian Schauman, född 1862, var e.o. professor i invärtesmedicin vid Helsingfors universitet. Hans eget vetenskapliga intresse gällde främst anemier, men också genetiska frågeställningar berördes i hans publikationer. När han avled 1922 visade det sig att han och hans hustru (död 1941) hade testamenterat sin kvarlåtenskap till Samfundet Folkhälsan för "inrättande och underhåll av ett svenskt institut för teoretisk och tillämpad ärftlighetsforskning". Att just Samfundet skulle vara mottagare och ta

ansvar för projektet var naturligt eftersom Schauman var, i samarbete med andra, dess grundare och första ordförande.

Varför institutet inte inrättades tidigare är oklart. Albert de la Chapelle antar i sin översikt över institutets verksamhet 1989 att detta berodde på att de personella resurserna saknades. Detta trots att Harry Federley redan på 1940-talet gjorde upp preliminära planer på en verksamhet.

Initiativet till institutets grundande kom från Bertel von Bonsdorff och Ralph Gräsbeck, och de första forskarna var Albert de la Chapelle, Johan Edgren och Johan Wennström. Detta var det rätta ögonblicket eftersom cytogenetikens "silverålder" just då hade börjat och intresset för kromosomavvikelsers betydelse hade väckts. År 1963

anslöt sig Aldur Eriksson till sällskapet. Han representerade populationsgenetiken, som redan var en respekterad och viktig del av genetiken. Det nygrundade genetiska institutet stod redan från början på en stabil grund.

"Guldåldern" för cytogenetiken kom tio år senare, med bandningsmetoderna för identifikation av de enskilda kromosomerna. Institutet var då välutrustat och den nya teknologin gav framgångar.

Signifikativt för hur Folkhälsans Genetiska Institut följt sin tid och vetenskapens utveckling är att den cytogenetiska avdelningen 1996 ändrade namn till den molekylärgenetiska avdelningen, sålunda betecknande den forskningsinriktning som avdelningen redan länge haft.

Professor Bertel von Bonsdorff (längst t.v.) tog som nyvald ordförande för Samfundet Folkhälsans initiativ till grundandet av Folkhälsans Genetiska Institut. Till ett jubileumsmöte sammankom professor Nils Oker-Blom (andra fr.v.), fru May Saltzman, professor Fredrik Saltzman, Folkhälsans tidigare ordförande, och dr Sara von Bonsdorff. Längst till höger Ralph Gräsbeck, också han starkt engagerad för grundandet av Folkhälsans Genetiska Institut, själv verksam vid samarbetspartnern Medicinska forskningsinstitutet Minerva.



Organisation och ekonomi

Institutet fick fastare form 1968 enligt ett reglemente utarbetat av Bertel von Bonsdorff, vilket trädde i kraft 1969. Det ägs och upprätthålls av Samfundet Folkhälsan. Arbetet leds av en föreståndare, i dag Albert de la Chapelle, i samarbete med en biträdande föreståndare, Aldur Eriksson. Dessa har till sitt stöd en direktion som består av forskare vid institutet och representanter för Samfundet. Ordförande för direktionen är Mats Brommels, vice ordförande Carl-Erik Vaenerberg och medlemmar Albert de la Chapelle, Aldur Eriksson, Anna-Elina Lehesjoki, Per-Henrik Groop samt Samfundet Folkhälsans verkställande direktör, Stefan Mutanen.

Det finns två avdelningar inom institutet: den molekylärgenetiska, ledd av Anna-Elina Lehesjoki, och den populationsgenetiska, ledd av Aldur Eriksson.

Den molekylärgenetiska avdelningen flyttade i början av år 2001 till Biomedicum vid Haartmansgatan 8 i Mejlans, medan den populationsgenetiska blev kvar i Folkhälsans hus vid Mannerheimvägen 97 till år 2002 då avdelningen flyttade till Valhallagatan 11 i Tölö.

Det genetiska institutet har under sina fyrtio år flyttat en hel del, från Apollogatan till Tölögatan, Grankulla, Mejlans (cytogenetiska avdelningen på Stockholmsgatan 2 och populationsgenetiska på Topeliusgatan 20), Mannerheimvägen 97 och slutligen till Biomedicum (molekulärgenetiken) och Valhallagatan (populationsgenetiken). För den molekylärgenetiska avdelningen är det av avgörande betydelse att det vetenskapliga arbetet nu kan ske i en från samarbetsynpunkt idealisk forskarmiljö. Förutom närheten till andra institutioner som finns i Biomedicum, är det möjligheten till daglig kontakt med våningsgrannarna, Medicinska forskningsinstitutet Minerva, avdelningen för medicinsk genetik vid Helsingfors universitet och Folkhälsoinstitutet, som är särskilt betydelsefulla.

Samfundet Folkhälsan har aktiverat sitt intresse för det vetenskapliga arbete som bedrivs i dess namn genom att våren 2001 anställa en forskningschef, Per-Henrik Groop, som är ansvarig för de olika forskningsenheterna inom Folkhälsans forskningscentrum som grundades år 1994. Verksamheten inom Folkhälsans forskningscentrum består av fem

olika forskningsprogram: Folkhälsans genetiska institut, Institutet för preventiv medicin, nutrition och cancer, Forskning i folksjukdomar, Forskning i hälsofrämjande verksamhet samt Hälso- och sjukvårdsforskning. Av dessa är Folkhälsans genetiska institut störst.

Trots att den Schaumanska fonden är ryggraden i institutets ekonomi utgör stipendier och forskningsunderstöd som de aktiva forskarna får från annat håll en viktig del av finansieringen av det vetenskapliga arbetet. Denna kombination av piska och morot ställer självklara krav på nivån på den forskning som bedrivs vid institutet.

Hänvisande till detta är det värt att upprepa det som betonas i översikten från 1989 (de la Chapelle, 1989), att i reglementet för institutet står att här "råder full vetenskaplig frihet". En motsättning mellan grundforskning och klinisk forskning har alltså inte förekommit, inte heller någon form av styrning från ägare eller ledning.

Forskningen under åren 1988–2002

CYTOGENETISKA/MOLEKYLÄR-GENETISKA AVDELNINGEN

Forskningen på den cytogenetiska avdelningen började i mitten av 1980-talet allt mer byta riktning från cytogenetisk forskning på kromosomnivå till molekylärgenetisk forskning på DNA-nivå. Detta ledde senare, i slutet av 1996, till att den cytogenetiska avdelningen bytte namn och nu heter molekylärgenetiska avdelningen.

Forskningsresultaten har i de allra flesta fall uppnåtts genom ett aktivt nationellt och internationellt samarbete. Då Albert de la Chapelle tillträdde som professor i medicinsk genetik vid Helsingfors universitet år 1974, knöts avdelningens forskare till institutionen (numera avdelningen) för medicinsk genetik vid Helsingfors universitet. Ett samarbetsavtal, som bl.a. innebär dubbelaffiliering för avdelningens forskare, ingicks mellan Folkhälsan och universitetet år 1996.

Forskningens tyngdpunkt har legat på att utforska den molekylärgenetiska bakgrunden till ett antal ärftliga sjukdomar, främst sjukdomar som tillhör det så kallade finländska sjukdomsarvet. Även forskning i gener som predisponerar för cancer har med framgång bedrivits vid institutet. Under de senaste åren har också forskningen kring ärftliga muskelsjukdomar varit framgångsrik. Genfynden har publicerats i välrenommerade internationella vetenskapliga tidskrifter, så som *Cell*, *Nature Genetics*, *Nature* och *Science*. Genfynden och publikationerna är uppräknade i tabell I.

ÄRFTLIG CANCER

I början av 1990-talet gjordes flera viktiga genombrott i forskningen som strävade efter att utreda orsakerna till ärftlig tjocktarmscancer. Ett fynd av stor betydelse var att individer med ärftlig tjocktarmscancer uppvisade ett fenomen som betecknats RER för replication error, vilket innebär att ett stort antal gener undergått mutationer vilket sannolikt lett till cancer. I slutet av år 1993 kunde genen bakom RER-fenomenet identifieras. Genen har fått namnet MSH2 (mutator S homolog 2) och den kodar för ett protein som i normalt tillstånd rättar till de "tryckfel" som konti-



De första forskarna vid Folkhälsans Genetiska Institut: sittande Albert de la Chapelle som ledde arbetet vid den cytogenetiska (senare kallad molekylärgenetiska) avdelningen och stående t.v. Johan Edgren och t.h. Johan Wennström.

nuerligt uppstår då DNA fördubblas inför varje celledelning. Då MSH2 på grund av en mutation inte fungerar normalt kan tryckfelet inte repareras, och mutationer uppstår med större frekvens än normalt. Detta i sin tur ökar benägenheten för cancer i så hög grad att nästan alla individer med en mutation i MSH2 får cancer. Dessa banbrytande upptäckter var resultatet av ett flerårigt intensivt samarbete mellan forskare vid institutet och Dr. Bert Vogelsteins forskargrupp vid Johns Hopkins University i Baltimore, Maryland, USA. Några år senare kunde genen bakom Peutz-Jeg-

hers syndrom, en ärftlig sjukdom med hög risk för cancer i flera olika organ, identifieras. Genen, LKB1, antas fungera som en tumörsuppressorgen.

DET FINLÄNDSKA SJUKDOMSARVET

Det finländska sjukdomsarvet omfattar 36 ärftliga sjukdomar som orsakas av mutationer i en gen. Sjukdomarna nedärvs i de flesta fall recessivt, men även några dominanta och X-kromosomala sjukdomar finns med. Det är nämnvärt att över en tredjedel av sjukdomarna orsakas av gener och mutationer som har upptäckts av institutets forskargrupp-



I professor Frosterus gamla bibliotek på Tölögatan 12 sitter fr.v. Bror Axel Lamberg, Ralph Gräsbeck, Ariel Gordin (med ryggen mot kameran), Aldur Eriksson och Johan Fellman. (Hbl:s bildarkiv 1972).

per (tabell I). Den första finländska sjukdomsgen som klonades vid institutet är genen för diastrofisk dysplasi. Projektet inleddes redan 1988 med kopplingsstudier i prover från drabbade familjer. År 1990 hade genen lokaliserats till den långa armen på kromosom 5, och genens noggrannare läge bestämdes sedan med hjälp av kopplingsojämviktsstudier. Genen klonades och karakteriserades 1994, och det var den andra genen någonsin som klonats enbart på basis av sitt läge. Senare har kopplingsojämviktsstudier och positionell kloning med framgång tillämpats vid identifieringen

av flera andra finländska sjukdomsgener (tabell I). Kartläggningen av bl.a. generna för den autosomalt recessivt nedärvda sjukdomen PEHO-syndromet och den autosomalt dominant nedärvda sjukdomen intrahepatisk cholestas under graviditeten (ICP) pågår ännu vid institutet.

I en del fall har det varit mycket svårt att reda ut mutationen bakom en sjukdom, vilket var fallet med huvudmutationen bakom progressiv myoklonus-epilepsi. Institutets forskare lyckades år 1996 efter flera års ansträngningar identifiera genen, cystatin B. Det visade sig

att huvudmutationen inte sitter i den egentliga genen utan i dess promotorområde (styrsekvens) och är av ett mycket ovanligt slag. En minisatellitsekvens bestående av 12 nukleotider har mångfaldigats så att patienterna har 50 - 150 kopior av minisatellitsekvensen, i stället för 2-3 kopior vilket är det normala. Minisatellitexpansionen leder till att genen stängs av, och genprodukten, cystatin B, saknas hos patienterna.

Cornea plana congenita är en recessivt ärftlig ögonsjukdom som är vanlig i norra och östra Finland, speciellt runt Kemi älvs nedre lopp. Utanför Finland

är denna sjukdom mycket sällsynt. Henrik Forsius på institutets populationsgenetiska avdelning beskrev nitton finländska patienter i nio familjer med recessivt nedärvd cornea plana år 1961. Sjukdomen yttrar sig som en tillplattning av den normalt utåt konvexa hornhinnan, vilket leder till nedsatt syn och i värsta fall blindhet. Kliniska uppgifter och blodprov för DNA-analyser från patienter med cornea plana av både recessiv och dominant ärftlighetstyp samlades in och kompletterades under 1990-talet. En släkt på Kuba med dominant nedärvd cornea plana undersöktes av populationsgenetiska avdelningens forskare år 1995. Kopplingsanalyser för att lokalisera den finländska och den kubanska cornea plana-genen gjordes på institutets cytogenetiska/molekylärgenetiska avdelning. Genen och den sjukdomsorsakande mutationen hos de finländska patienterna identifierades år 2000. Den kubanska cornea plana-genen är ännu oidentifierad. Projektet kombinerade på ett lyckat sätt den klinisk-oftalmologisk expertis som finns på populationsgenetiska avdelningen med den molekylära expertis som finns på molekylärgenetiska avdelningen.

ÄRFTLIGA MUSKELSJUKDOMAR

År 1995 inleddes studier för att utreda den molekylärgenetiska bakgrunden till nemalinmyopati, en sällsynt ärftlig muskelsjukdom. Nemalinmyopati är en kliniskt och genetiskt heterogen sjukdom med dominant eller recessiv nedärvning. Mutationer i någon av minst fem olika gener kan orsaka nemalinmyopati. Institutets forskare har upptäckt två av dessa gener. Först kunde forskargruppen identifiera mutationer i nebulingenen som orsaken till recessivt nedärvd nemalinmyopati och ett par år senare mutationer i tropomyosingenen, TPM2, som orsaken till en dominant form av nemalinmyopati. Upptäckten av genen och mutationerna bakom en annan ärftlig muskelsjukdom, tibial muskeldystrofi, har också till övervägande del skett vid institutet. Tibial muskeldystrofi hör till de finländska sjukdomarna och visade sig orsakas av en mutation i en av människans största gener, genen för det enorma muskelproteinet titin (TTN).

FORSKNINGSRESULTATENS BETYDELSE

Identifieringen av gener och mutationer som leder till ärftliga sjukdomar, eller

som predisponerar för cancer har gjort det möjligt att förbättra diagnostiken med hjälp av gentester och hjälpa patienter och familjemedlemmar. Då det gäller gener som orsakar en ökad risk för cancer kan man i många familjer och släkter erbjuda enskilda människor svar på frågan om de ärvt cancerbenägenheten eller inte. Regelbundna kliniska kontroller av personer med högre risk för cancer kan förhindra att cancer uppstår (genom att man avlägsnar förstadiet till cancer) eller göra att cancer upptäcks i tid, vilket förbättrar behandlingsresultatet. Då det gäller sällsynta ärftliga sjukdomar kan det vara en stor lättnad för patienten och familjen att få rätt diagnos ställd. Med hjälp av gentester kan man bekräfta diagnosen och nedärvningssättet, samt få uppgifter om upprepningsrisk och prognos.

FORSKNINGEN I DAG

Den snabba utvecklingen av genteknologiska metoder och den allt större mängden information som blivit tillgänglig via internationella databaser har gjort kloningsprocessen av en sjukdomsgen allt snabbare och smidigare. En förutsättning är dock alltid att ett välkarakteriserat patientmaterial står till forskarnas förfogande. Ett nära samarbete mellan kliniker och forskare inom den medicinska genetiken har därför alltid varit viktigt. Populationsgenetiska avdelningen har också haft en avgörande betydelse vid insamlingen av patientmaterial, t.ex. då det gäller flera ärftliga ögonsjukdomar.

Forskningen har under de allra senaste åren tagit en ny riktning mot funktionella studier av genprodukterna i cellen, t.ex. varför avsaknaden av cystatin B orsakar progressiv myoklonusepilepsi. Målet är att förstå den process som leder från mutation till klinisk fenotyp. De klonade sjukdomsgenerna har i många fall en okänd funktion i cellen, t.ex. CLN8-genen som orsakar progressiv epilepsi med mental retardation och TRIM37-genen som förorsakar mulibrey nanism. Tack vare de funktionella cellbiologiska studierna har redan en del av dessa proteiners uppgifter i cellen kunnat utredas. Ett viktigt framsteg togs då man kunde påvisa att TRIM37-proteinet är lokaliserat till cellens peroxisomer. Dessa organeller har viktiga funktioner i metabolismen av bl.a. fettsyror, gallsyror och aminosyror. Medan mulibrey

nanism tidigare var en oklassificerad växtstörning, kan syndromet nu klassificeras som en peroxisomal sjukdom. Den cellbiologiska forskningen har underlättats i och med flyttningen till Biomedicum med de välutrustade cellodlingslokalerna och den nära kontakten med andra forskargrupper.

FORSKARUTBILDNING

Förutsättningarna för den framgångsrika forskningen har varit ett växande antal forskare, forskarasistenter och laboranter, ändamålsenliga laboratorier och funktionell apparatur, samt ett aktivt nationellt och internationellt samarbete med utomstående forskargrupper. Det har också lett till att 1-3 doktorsavhandlingar per år har blivit till vid institutet (tabell II). Nya doktorsavhandlingar är att vänta inom de närmaste åren, eftersom nio doktorander arbetar vid institutet för tillfället (januari 2003).

Förutom doktorander och medicine studerande har ett flertal genetik- eller biokemistuderande, ofta från Helsingfors universitets biovetenskapliga institution, men också från andra universitet, arbetat vid den molekylärgenetiska avdelningen, som sommarhjälp eller i många fall som pro gradu-arbetare. Under de senaste åren har det blivit allt vanligare att isynnerhet finlandssvenska biovetenskapstuderande kontakter institutet för att höra sig för om sommararbete eller möjlighet till att göra en pro gradu-avhandling. Den molekylärgenetiska avdelningen utgör i många fall den första kontakten med forskningsarbete i ett molekylärgenetiskt laboratorium för studerande, som ofta bara har erfarenhet av laboratoriearbete från kurser. Det är inte ovanligt att studerande som gjort sina pro gradu-avhandlingar vid institutet fortsätter som doktorander vid institutet. Man kan gott säga att institutet spelar en viktig roll i forskarutbildningen inom den medicinska genetiken.

POPULATIONSGENETISKA AVDELNINGEN

Forskarna på den populationsgenetiska avdelningen har under årens lopp koncentrerat sig på två huvudsakliga forskningslinjer: ögonsjukdomar och tvillingundersökningar. Åland och ålänningarna

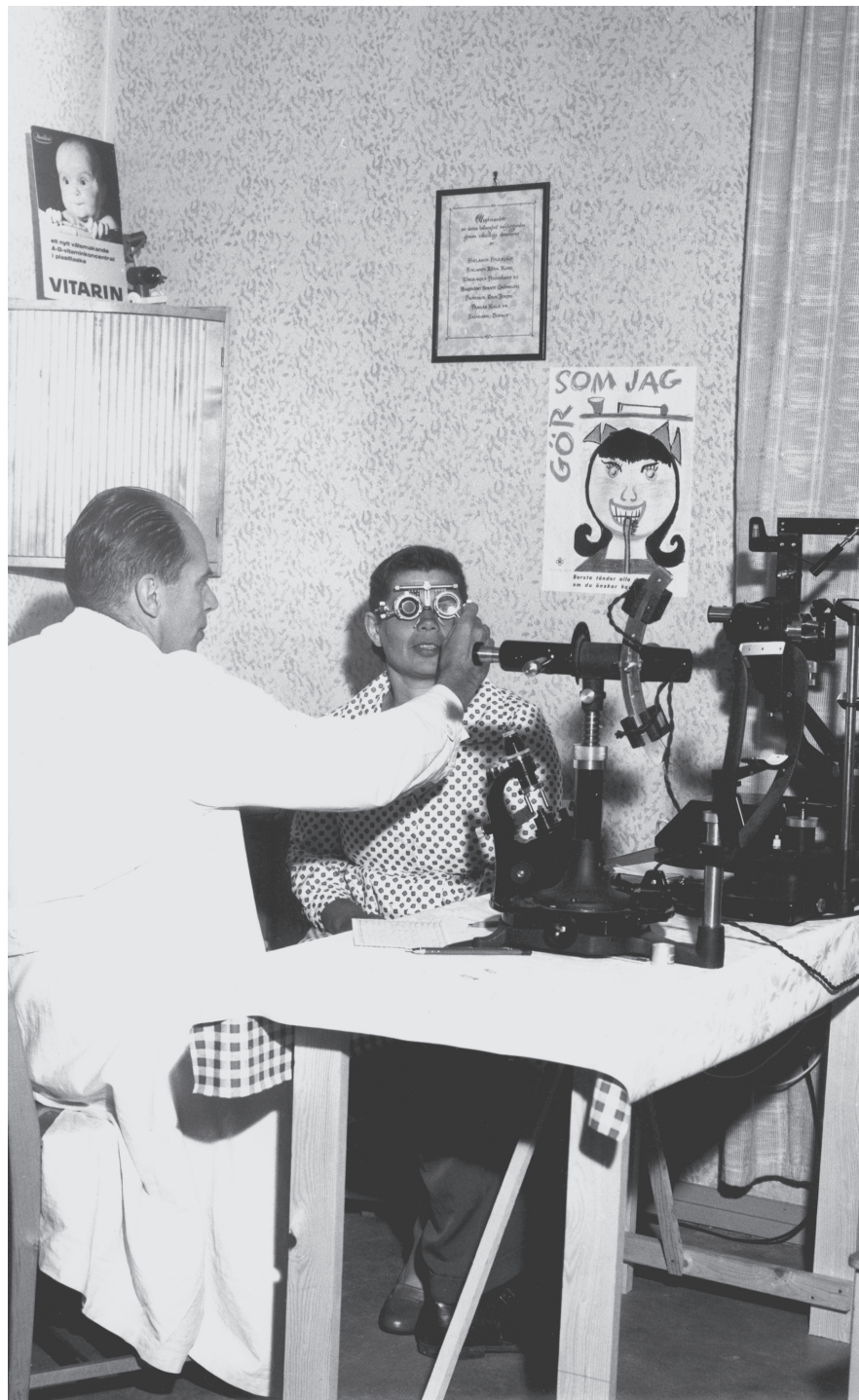
har varit av stor betydelse för den populationsgenetiska forskningen, av två orsaker. Dels finns det en högre frekvens av sällsynta ärftliga ögonsjukdomar på Åland, dels var tvillingfödselfrekvensen på Åland och i Åbolands skärgård bland de högst kända i världen under perioden 1650 - 1900.

Institutets forskare har under sina fältundersökningar sedan 1950-talet samlat in ett mycket stort material av genetiska, antropometriska och oftalmologiska data, som de under slutet av 1990-talet har överfört på dator. Forskarna har gjort oftalmologiska undersökningar och utredningar av ärftliga ögonsjukdomar i flera olika populationer, främst på Åland och i andra delar av Finland, men också bl.a. i Ecuador, Volgatrakten i Ryssland, Rwanda (strax före det blodiga kriget 1993) och Kuba. Forskningen kring den ärftliga ögonsjukdomen cornea plana (platt hornhinna), i vilken populationsgenetiska avdelningens forskare har haft en stor roll, beskrivs närmare i kapitlet Det finländska sjukdoms-
arvet.

En statistisk bearbetning av exfoliationssyndromets ärftlighetsmodus och dess beroende av klimatologiska faktorer avslutades år 2000. Exfoliationssyndromet är i de flesta fall orsaken till att personer med glaukom (grön starr) blir gravt synskadade. Ärftligheten är sannolikt autosomalt dominant med varierande penetrans. En jämförelse mellan olika populationer visade att yttre faktorer, främst ultraviolett ljus, inte påverkar exfoliationssyndromets prevalens signifikant.

Kyrkoböckerna på Åland startar på 1650-talet: de är välförda och omfattar hela befolkningen. Detta har varit till stor nytta för forskarna. Under Stora ofreden brändes emellertid stora delar av Åland av ryssarna och största delen av befolkningen var på flykt i Sverige. Av denna anledning är kyrkoböckerna bristfälliga, speciellt för åren 1714 - 1721. Institutets forskare har kompletterat de åländska kyrkoböckerna genom att undersöka arkivmaterial i Sverige. Dessa kompletteringar är av stort värde för både epidemiologiska och kulturhistoriska undersökningar. Detta har resulterat i en unik genealogisk databank av mer än 108 000 ålänningar.

De stora variationerna i tvillingfödselfrekvensen mellan olika länder och olika tidsperioder inom samma land har



Populationsgenetiska avdelningen har bl.a. undersökt hur en speciell åländsk ögonsjukdom nedärvs. Här undersöker Henrik Forsius en kvinnlig patient på Kökar hälsogård 1962.

lett till en intensiv forskning som går ut på att jämföra tvillingstatistik och spåra faktorer som kunde förklara dessa skillnader. Det är ett välkänt faktum att

mödrarnas ålder och antalet tidigare födda barn (pariteten) har en avgörande inverkan på frekvensen tvillingnedkomster. Av denna orsak borde en standardi-

sering av de observerade tvillingfödsel-frekvenserna ske innan regionala och temporala jämförelser görs. De traditionella standardiseringsmetoderna kräver dock mycket detaljerad information och på grund av bristfällig information i många länders födselregister är metoderna omöjliga att använda i många fall. Institutets forskare har utvecklat en alternativ, mindre krävande standardiseringsmetod som omfattar moderns ålder och pariteten. Den nya metoden används för att analysera datamaterial från flera olika populationer och tidsperioder.

KATARINA PELIN
OCH GEORG H. BORGSTRÖM



LITTERATUR

1. de la Chapelle, A. Samfundet Folkhälsans Genetiska Institut. Finska Läkaresällskapets Handlingar Årg. 149, Band 133: 29-34, 1989.
2. Verksamhetsberättelser för Samfundet Folkhälsans Genetiska Institut från åren 1988 - 2001, sammanställda av Albert de la Chapelle.

Populationsgenetiska avdelningen organiserade fältundersökningar under flera internationella forskningsexpeditioner till Lappland åren 1966-1970. Sammanlagt undersöktes 1 300 samer i Enare. Inom detta projekt samarbetade forskare från femton länder representerande ett tjugotal olika vetenskapliga områden. På bilden ses populationsgenetiska avdelningens föreståndare Aldur Eriksson tillsammans med en grupp skoltsamer.

Tabell I. Genfynd som helt eller till övervägande del gjorts vid institutet. Fynden är uppräknade i kronologisk ordning.

Sjukdom	Gen	Publikation
Familjär amyloidos*	GSN	Maury CPJ m.fl. FEBS Lett 260:85-87, 1990.
Ärftlig tjocktarmscancer	MSH2	Leach FS m.fl. Cell 75:1215-1225, 1993.
Hereditär benign erythrocytos	EPOR	de la Chapelle A m.fl. PNAS 90:4495-4499, 1993.
Diastrofisk dysplasi*	SLC26A2	Hästbacka J m.fl. Cell 78:1073-1087, 1994.
Ovarial dysgenes*	FSHR	Aittomäki K m.fl. Cell 82:959-968, 1995.
Progressiv myoklonusepilepsi*	CSTB	Pennacchio LA m.fl. Science 271:1731-1734, 1996.
Kongenital kloriddiarré*	DRA	Höglund P m.fl. Nature Genetics 14:316-319, 1996.
Anhidrotisk ektodermal dysplasi*	EDA1	Kere J m.fl. Nature Genetics 13:409-416, 1996.
Peutz-Jeghers syndrom	LKB1	Hemminki A m.fl. Nature 391:184-187, 1998.
Progressiv epilepsi med mental retardation*	CLN8	Ranta S m.fl. Nature Genetics 23:233-236, 1999.
Familjär selektiv vitamin B12 malabsorption*	CUBN	Aminoff M m.fl. Nature Genetics 21:309-313, 1999.
Recessiv nemalinmyopati	NEB	Pelin K m.fl. PNAS 96:2305-2310, 1999.
Cornea plana*	KERA	Pellegata NS mfl. Nature Genetics 25: 91-95, 2000.
Mulibrey nanism*	TRIM37	Avela K m.fl. Nature Genetics 25:298-301, 2000.
Brosk-hår-hypoplasi*	RMRP	Ridanpää M m.fl. Cell 104:195-203, 2001.
Ushers syndrom typ 3*	USH3	Joensuu T mfl. Am J Hum Genet 69:673-684, 2001.
Tibial muskeldystrofi*	TTN	Hackman P m.fl. Am J Hum Genet 71:492-500, 2002.
Dominant nemalinmyopati	TPM2	Donner K m.fl. Neuromusc Disord 12:151-158, 2002.
Cohens syndrom*	COH1	Kolehmainen J m.fl. Am J Hum Genet 2003.

* sjukdom som tillhör det finländska sjukdomsarvet

Tabell II. Doktorsavhandlingar som helt eller till övervägande del kommit till vid Folkhälsans genetiska institut åren 1988 - 2002.

- Mauri Keinänen: Linage-specific chromosome analysis of hematopoietic cells. Helsingfors universitet 1988.
- Juha Kere: Molecular abnormalities of chromosome 7 in myeloid disorders. Helsingfors universitet 1989.
- Anna-Elina Lehesjoki: Hemophilia A: Molecular studies in Finnish families. Helsingfors universitet 1989.
- Mikael Lindlöf: Duchenne and Becker muscular dystrophy: DNA studies in Finnish families. Helsingfors universitet 1990.
- Tiina Alitalo: Gene mapping of juvenile retinoschisis and Åland Island eye disease on the human X chromosome. Helsingfors universitet 1990.
- Eeva-Marja Sankila: Choroideremia: a genetic and molecular study. Helsingfors universitet 1991.
- Päivi Peltomäki: Molecular genetic alterations in human testicular cancer. Helsingfors universitet 1991.
- Johanna Hästbacka: In search of the diastrophic dysplasia gene. Genetic mapping of the disease locus. Helsingfors universitet 1992.
- Lauri Aaltonen: Molecular genetic background of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Helsingfors universitet 1994.
- Tuija Sulisalo: Genetic mapping of the gene for cartilage-hair hypoplasia. Helsingfors universitet 1994.
- Pia Salo: Molecular and clinical genetics of the human Y chromosome. Mapping of three genes. Helsingfors universitet 1995.
- Esa Tahvanainen: Mapping genes of the Finnish disease heritage: Cohen syndrome, Northern epilepsy, and Cornea plana congenita. Helsingfors universitet 1995.
- Minna Nyström-Lahti: Genetic predisposition to hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Helsingfors universitet 1996.
- Kristiina Aittomäki: Genetics of hereditary ovarian dysgenesis. Helsingfors universitet 1996.
- Pia Höglund: Molecular genetics of congenital chloride diarrhea. Helsingfors universitet 1997.
- Akseli Hemminki: Inherited predisposition to gastrointestinal cancer: the molecular backgrounds of Peutz-Jeghers syndrome and hereditary non-polyposis colorectal cancer. Helsingfors universitet 1998.
- Kimmo Virtaneva: The molecular genetics of progressive myoclonus epilepsy (EPM1): positional cloning of the cystatin B gene and characterization of a novel minisatellite expansion mutation. Helsingfors universitet 1998.
- Outi Montonen: The positional cloning and expression studies of the anhidrotic ectodermal dysplasia gene. Helsingfors universitet 1998.
- Sirpa Ala-Mello: Nephronophthisis in Finland. A genetical, epidemiological and clinical study. Helsingfors universitet 1999.
- Egle Avizienyte: The role of the Peutz-Jeghers syndrome gene in hereditary and sporadic tumorigenesis. Helsingfors universitet 1999.
- Susanna Ranta: Positional cloning of the progressive epilepsy with mental retardation gene (CLN8). Helsingfors universitet 1999.
- Laura Huopaniemi: Molecular genetics of X-chromosomal juvenile retinoschisis. Helsingfors universitet 2000.
- Maria Aminoff-Backlund: Molecular genetics of selective intestinal malabsorption of vitamin B12 the Gräsbeck-Imerslund disease (Megaloblastic anemia 1). Helsingfors universitet 2000.
- Kristiina Avela: Positional cloning of the Mulibrey Nanism gene (MUL). Helsingfors universitet 2000.
- Tarja Joensuu: Positional cloning of the Usher syndrome type 3 gene (USH3). Helsingfors universitet 2002.
-

Yrjö T. Konttinen innehavare av den svenska professuren i invärtesmedicin



Yrjö T. Konttinen, född den 28 september 1952 i Helsingfors, blev student från Suomalainen normaalilyseo i Helsingfors 1971, och efter studier i Helsingfors och Uppsala med.lic. 1977, specialist i invärtesmedicin 1984, subspecialist i reumatologi 1986 samt fick kompetens i administration 2001. Han disputerade 1981 och blev docent 1986. Han inledde sin läkarbana på IV medicinska kliniken under professor Otto Wegelius ledning (HUCS) och har sedan dess arbetat vid HUCS/HNS. Det blev avbrott i den kliniska tjänstgöringen 1982–84

pga. studier i San Diego vid UCSD i Kalifornien för professor Nathan Jacob Zvaifler och 1991–1993 vid New York University för professor Robert J. Winchester. Senare var Konttinen även gästforskare vid University of Alberta i Edmonton i Kanada och vid Université Claude-Bernard i Lyon i Frankrike. Han har lett forskningsgruppen i inflammations- och muskuloskeletal sjukdomar sedan 1980, fungerar som sekreterare för Finlands Akademis spetsenhet i biomaterial och tjänstgör som direktör för undervisningsministeriets forskarskola i biomaterial och vävnadsteknologi.

Konttinen har 476 artiklar i PubMed och är en av de mest citerade finländska forskarna med nästan 10 000 citat. Han är redaktionsmedlem i Scandinavian Journal of Rheumatology, Spine, Clinical and Experimental Rheumatology och Review Series Rheumatology. Konttinen har handlett 26 avhandlingar och varit sakkunnig eller opponent 22 gånger. Han har varit inbjuden fördragshållare utomlands 103 gånger och har i sitt laboratorium haft 33 utländska forskare från 17 olika länder. Han var specialistläkare i reumatologi fram till 1999 och innehade den svenska professuren i oralmedicin 1999–2002.

Konttinen innehar en bitjänst som överläkare vid HUCS/HNS och verkar som forskningsledare vid Invalidstiftel-

sen i Helsingfors och i Tekonivelsairaala Coxa i Tammerfors. Dessutom har han varit verksam som forskningskonsult vid Reumastiftelsens sjukhus i Heinola.

Konttinen har varit vetenskaplig sekreterare för eller medlem i kongresskommittén för sju internationella kongresser, sakkunnig för 40 internationella vetenskapliga tidskrifter och bedömt stipendieansökningar för 17 olika internationella organisationer.

Konttinen har vunnit flera pris bl.a. Emil Rosenqvists pris och Otto Wegelius pris. Konttinen vill utveckla den svenskspråkiga undervisningen i allmän invärtesmedicin, också för de finskspråkiga studerandena som även kommer att besökas av svenskspråkiga patienter.

Tillsammans med seniorerna från den gamla IV medicinska kliniken vid HUCS har han ambitionen att inleda en klinisk verksamhet i form av en specialiserad poliklinik som senare kompletteras med några vårdplatser. Dessutom har seniorerna från den forna IV medicinska kliniken beslutat att grunda ett gemensamt vetenskapligt laboratorium med en svensk hörna. Helsingfors universitets kansler utnämnde Konttinen till innehavare av den svenska professuren i invärtes medicin den 1 november 2003.

Bibliotekariens berättelse för år 2003

Biblioteksgruppen, som vid senaste valmöte upphöjts och statuerats som "bibliotekskommittén", har under år 2003, liksom under tidigare år, bestått förutom av undertecknad bibliotekarie av herrarna Ulf-Göran Ahlfors, Ralph Gräsbeck och Ivar Wallgren. Kommittén har sammanträtt till 18 angenäma arbetsmöten, gjort ett lärorikt studiebesök till Borgå Gymnasiums unika gamla bibliotek samt haft glädjen att på våren emottaga ett besök av "Topeliussällskapet" samt på hösten av "Sällskapet Bokvännerna i Finland". Som bäst pågår

en genomgång volym för volym i syfte att komplettera registret med stickord.

En Sällskapet tillhörig bok innehållande de hippokratiska skrifterna i svensk översättning, som i tiden deponerats i Medicinska Centralbiblioteket och förvarats i depå inne i landet, har tagits tillbaka för att komplettera de översättningar till latin och franska som förvaras i Villan.

En bokdonation har emottagits av herr Fredrik Almqvist, fru Harriet Forsius och herr Henrik Forsius samt fru Brita Stenius-Aarniala.

Finska Läkaresällskapets Handlingar har år 2003 skickats till 46 olika bibliotek och institutioner i utlandet. I utbyte har erhållits material som i huvudsak uppbevaras i Medicinska Centralbiblioteket i Mejlsans.

Villa Aikala den 21 januari 2004

OLOF LINDFORS

Finska Läkaresällskapets årsberättelse för år 2003

GIVEN PÅ SÄLLSKAPETS ÅRSMÖTE DEN 30 JANUARI 2004 AV SEKRETERAREN NINA LINDER

Finska Läkaresällskapets 168 verksamhetsår har avslutats.

Antalet medlemmar i Sällskapet i slutet av året var 1004 av dessa var 13 inhemska hedersledamöter, 937 ordinarie ledamöter, 6 invalda ledamöter, 7 utländska hedersledamöter samt 41 utländska kallade ledamöter.

Följande personer har invalts till ledamöter av Sällskapet år 2003: Clas-Göran Björkesten, Monica Casagrande-Vainio, Anna Erat, Antti Eskelinen, Elina Eskelinen, Maria Hollmén, Mikael Holma, Milena Johans, Irma Järvelä, Risto Kaaja, Jukka Kanerva, Hasse Karlsson, Laura Kyllönen, Brita Liljeström, Erik Litonius, Susanna Melkas, Jukka Mäkelä, Pertti Panula, Reijo Pauku, Minna Ruotsala, Riitta Rönkä, Jelena Stepanova, Maria Söderlin, Annika Wiberg, Mirva Viljanen och Johanna von Knorring.

Under år 2003 har Märta Donner och Henrik Forsius valts till hedersledamöter och Folke Tegengren och Fred Wegelius kallats till medlemmar.

Sällskapets hedersledamöter Carl Axel Ehrnrooth och Ruth Wegelius samt utländska kallade ledamöten Åke Hanngren och Henrik Lagerlöf har avlidit under verksamhetsåret. Under år 2003 har 9 av Sällskapets ordinarie medlemmar avlidit: Juhani Ahonen, Nea Andersson, Mirjam Furuholm, Lars Gripenberg, Dorrit Hopfner-Hallikainen, Ralf Lindholm, Adolf Sandelin, Ellinor Strömberg, Marcus Sundberg och Harry Zilliacus.

Styrelsen har under år 2003 haft följande sammansättning: Ordförande Brita Stenius-Aarniala, viceordförande Christer Holmberg, sekreterare Nina Linder, skattmästare Johan Edgren, ledamöter Ove Eriksson-Rosenberg, Paul Grönroos, Minna Kylmä och Karl Tötterman. Styrelsen har sammanträtt 11 gånger.

Pris- och stipendienämnden har arbetat under ordförandeskap av Krister

Höckerstedt med Henrik Riska och Karl Åkerman som medlemmar.

Redaktionen för Finska Läkaresällskapets Handlingar har bestått av: Huvudredaktör Caj Haglund, redaktionssekreterare Tom Scheinin samt redaktörerna Hans Blomberg, Johan Lundin och Kristian Wahlbeck.

Revisorer för 2003 års verksamhet är Folke Tegengren, CGR och Kaj Tallroth samt revisorssuppleanter Rabbe Nevalainen, CGR och Björn Eklund.

Sällskapet har i det styrande organet för Läkardagarna 2004 representerats av Brita Stenius-Aarniala och Peter Roberts och i Vetenskapliga samfundens delegation av Leif Andersson.

Klubbmästarens åligganden har skötts av Minna Kylmä.

Bibliotekarie har varit Olof Lindfors, som också fungerat som Sällskapets representant i styrelsen för Centralbiblioteket för hälsovetenskaper.

Programkommittén har bestått av Sällskapets ordförande Brita Stenius-Aarniala, sekreterare Nina Linder samt Tom Böhling, Vineta Fellman, Erik Mandelin, Susann Nyman och Stephan Salenius.

Sällskapets kansli har skötts av Gerd Haglund.

Under år 2003 har Sällskapet samlats till 9 möten, varav 4 under våren och 5 på hösten. Mötena har hållits på Ständerhuset, i Odontologiska Samfundets lokal Tandem samt i Annexet på Johannesbergsvägen 8.

Vid sina interna möten har Sällskapet åhört 16 föredrag. Av föredragshållarna var 9 medlemmar av Sällskapet och 7 inbjudna föredragshållare. Antalet åhörare har i medeltal varit 40 personer per möte. Efter mötena har man samlats till gemensamma supéer, varav en tillsammans med Odontologiska Samfundet och en med Medicinarklubben Thorax. Årsmötets supé intogs i Spegelsalen på Hotel Kämp.

I april ordnades en klubbkväll i form av en ölkväll.

Målet för vårutflykten i maj var Werla pappersbruk samt Mustila arboretum, ca 50 personer deltog i utflykten.

I september ordnades en kräftskiva med stor uppslutning av både yngre och äldre ledamöter.

I november ordnades för andra gången en fortbildningsdag för främst nyutexaminerade läkare. I programmet, som var mycket omtyckt deltog 30 personer.

Emil F. Rosenqvists pris för framgångsrik forskning inom området inre medicin har tilldelats Bo Isomaa.

Under året har Verksamhetsfonden understötts genom inköp av 216 gratulations- och kondoleansadresser.

Till Sällskapets pris- och stipendienämnd inlämnades 122 ansökningar om forskningsunderstöd. Sällskapets forskningsunderstöd på sammanlagt 744.080 euro fördelades på 91 mottagare.

På Sällskapets årsmöte den 24 januari 2003 utdelades Runebergs pris till professor Mart Saarna.

Styrelsens pris tillföll Erik Qvist.

Dessutom har Sällskapets styrelse under år 2003 beviljat 16 resestipendier om sammanlagt 12.890 euro ur Anita Frisks fond.

Finska Läkaresällskapets Handlingar har utkommit med 1 nummer under år 2003.

NINA LINDER
SEKRETERARE

Skattmästarens berättelse för verksamhetsperioden 1.1.-31.12.2003

SÄLLSKAPET

Berättelsen baserar sig på ett preliminärt bokslut för år 2003. Siffrorna för föregående verksamhetsperiod anges inom parentes.

UTGIFTER:

PUBLIKATIONSVERKSAMHET:

Under året utkom två nummer av Handlingarna. Annonsintäkterna uppgick till 7.850 euro (10.500). Kostnaderna för redaktionellt arbete, tryckning och distribution var 17.528 (12.442). Utgivningen av Handlingarna belastade Sällskapets ekonomi med 9.678 (1.943).

ADMINISTRATION:

Kostnaderna för styrelsen och mötesverksamheten inklusive traktering uppgick till 18.632 (20.897), lönekostnaderna var 25.993 (30.362) och övriga kanslikostnader 22.667 (25.347). Kostnaderna för administrationen var totalt 67.292 (76.606). Kostnadsminskningen beror på minskad övertid för kanslisten sedan byggverksamheten avslutats samt färre nyanskaffningar till kansliet. Av kostnaderna har fria fonderna bestridit 31.000 (33.217) och Janssons fond 6.200 (7451). Administrationen och mötesverksamheten belastade således Sällskapets ekonomi med 39.771 (37.880). Sällskapets andel av kostnaderna för Villan var 573 (3.924) och Annexet 0 (0).

Räkenskapsperiodens utgifter var totalt: 40.344 (41.805).

INKOMSTER:

Medlemsavgiften har varit 60 euro för medlemmar i huvudstadsregionen och 45 euro för övriga. Pensionärer har betalt en frivillig avgift på 20 euro. Medlemsavgiften har inbringat 34.555 (35.433) och Sällskapets egen placeringsverksamhet 1.228 (2210). Mötesbidrag från Janssons fond 8.500 (8.400).

Räkenskapsperiodens inkomster totalt: 44.283 (46.493).

Räkenskapsperiodens resultat: 3.939 (4.688).

FASTIGHETS AB JOHANNESBERGS-VÄGEN 8

Styrelsen för fastighetsbolaget har bestått av Johan Edgren, Anders Albäck samt Thorax representant Jan Selenius. Revisor har varit CGR Folke Tegengren med suppleant från Revisorernas Ab Ernst & Young. Som disponent har verkat Fred Packalén från Freddis Ab och fastighets-skötare har varit Seppo Pakkala. Bolagsstämma för perioden 30.6.2002 - 1.7.2003 hölls 30.9.2003. Med ett månatligt vederlag på 8.40/m² för Villan och bostadsbyggnaden samt 2,95/m² för Annexet nåddes ett resultat på - 374 euro. Vid stämman valdes följande styrelse Johan Edgren, Karl Tötterman och Jan Selenius. Revisorerna omvaldes. Vederlagen fastställdes till 10,70/m² för Villan och bostaden samt 3,20/m² för Annexet. I vederlaget ingår även skötseln av trädgården. Ombyggnaden av bostadshuset blev klar i mars 2003 och från 1.4. har den varit uthyrd till Seppo Pakkala. Även trädgården färdigställdes under sommaren, arbetena gjordes fortsättningsvis av Spartum Ab och planerades av Sara Stenius.

FONDERNA

Förvaltningen av de fria fonderna har skötts av Nordea Private Wealth Management under överinseende av det Ekonomiska rådet. Rådet har bestått av VH Bo Backström, VH Lars Mattson, bankens representant EM Carl-Johan Björkstén samt Sällskapets representanter Johan Edgren, Brita Stenius-Aarniala, Karl Tötterman och Carl Gustav Wallgren. Rådet har under året sammanträtt till 5 möten.

Den kursnedgång som inleddes i början av 2002 fortsatte in på våren 2003, för att småningom under sommaren och hösten repa sig för att vid årsskiftet 2003-2004 nå utgångsnivån vid föregående årsskifte. Hex-index stannade på 6200, vilket betydde en ökning med 3,6 procent. Portföljindex där Nokias tyngd reducerats till 10 procent steg under året med 15,9 procent. Fondernas portfölj var

31.12.2003 värd 30.338.910 euro, vid föregående årsskifte var värdet 27.054.142, en ökning på 12 procent.

Investeringarnas fördelning framgår av tabellen.

På Ekonomiska rådets tillrådan har bokföringsvärdena för börsaktier och fastigheter för år 2003 återförts till sina värden per 1.1.2002 eftersom dessa bättre motsvarar dagsläget. Placeringsfonderna kvarlämnas på de anskaffningsvärden de fick 31.12.2002. Bokföringsupplägget har även i övrigt förändrats för att bättre avspegla den ekonomiska situationen.

Av transaktionerna gjorda under året kan nämnas försäljningen av den fastighet i Kyrkslätt som erhöles genom fru Elisabeth Holmas testamente samt försäljningen av innehavet i Instrumentarium i samband med en inlösningsprocess. Nyinvesteringar har gjorts företrädesvis i finska aktier men även i utländska aktier som inte tidigare varit representerade i portföljen t.ex. Siemens, Gambro och Pfizer.

Verksamhetsfonden har under året via hyllningsadresser tillförts 2.315 euro och dess värde uppgår nu till 91.470 (89.155).

Fonderna hade hyresintäkter från Villan 31.541 jämfört med vederlag 46.102 och från Annexet 11.265 med ett vederlag på 8.741.

Fondernas avkastning under verksamhetsperioden var: Räntor 185.746 (168.798), dividender 1.138.471 (938.425) och hyresintäkter 103.003 (73.704). Ökningen av dividendintäkterna beror delvis på de extra dividender, 96.993,50 som betalats ut inför den förändring av dividendbeskattningen, som kommer att träda i kraft 2005.

Räkenskapsårets överskott var 921.392 (742.704) varav 781.830 betalats ut som stipendier i februari 2003. Återbetalda stipendier uppgick till 16.874,07. Fondernas resultat för år 2003 blev 253.429.

ROBERT OCH KARIN JANSSONS
FOND

Fonden har förvaltats av Aktia kapitalförvaltning. Styrelsen har bestått av ordförande Carl Gustav Wallgren samt Johan Edgren, Carl Gustav Gahmberg och Brita Stenius-Aarniala. Banken har representerats av EM Jerker Hedman. Styrelsen har under året sammanträtt 4

gånger. Fondens förmögenhet var vid verksamhetsperiodens slut 770.290,85 euro (742.107,83) ökningen 3,8 procent.

Avkastningen var dividender 42.431 (36.507), räntor 7,30 (852) och försäljningsvinster 31.820 (25.681) sammanlagt 74.258 (63.040). Dessutom bokfördes försäljningsförluster för 9.757 (0).

Fonden understödde Sällskapets verksamhet med 26.284 (33.649).

Fondens resultat för verksamhetsperioden var 36.20,88 (27.645,28). Resultatet förs till balansen.

Helsingfors den 20 januari 2004

JOHAN EDGREN
skattmästare