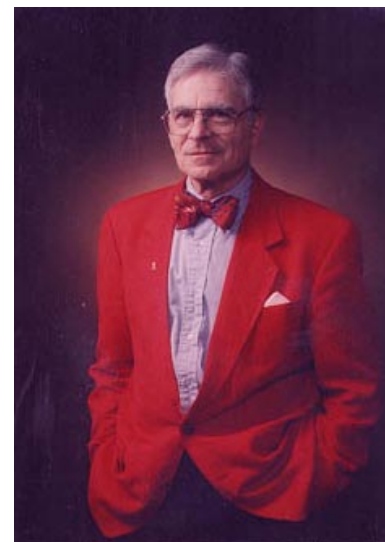


Vad har svensk forskning betytt för Reumatologin i ett internationellt perspektiv



Frank Wollheim, professor i Lund

Text: Professor Frank A Wollheim, Lund

Sverige är ett litet land som levt inom fredliga gränser i snart två sekler. Svenskarna är inte kända för överdriven nationalism, även om lokalpatriotism förekommer på sina håll, t.ex. i Skåne.

Visst är vi stolta över Björn Borg, Ingemar Stenmark, Pernilla Wiberg och andra idrottshjältar. Nobelprisen är vi också beredda att yvas över som svensk institution. Men hur förhåller det sig med forskningen, speciellt den med reumatologisk relevans?

Jag hoppas kunna övertyga läsaren om att vi har åtskilligt att vara stolta över på det området också.

1930-talet

Undervisningen i reumatologi av blivande läkare i reumatologi började så smått på 1930-talet, och akademiska tjänster tillkom på 1940-talet i Stockholm och Lund. Nanna Svartz respektive Gunnar Edström hade redan före kriget god kontakt med europeiska kollegor. 1936 organiserades den femte internationella kongressen i reumatologi i Sverige. Första delen, som jag har bäst kännedom om, hölls i Lund den 3-6 september. På kvällen den 6 september åkte deltagarna med sovagn till Stockholm för vidare

kongressande den 7 - 8 september. Det var tydligen ännu möjligt att bereda alla delegater plats i ett sovtåg på den tiden. Den senaste europeiska reumatologkongressen i Glasgow samlade över 5 500 deltagare....

Forskningen i Lund

I Lund diskuterades kring 4 ämnen: allergi, tolkning av röntgenbilder, muskelsmärta och ortopedins roll. Visserligen var de flesta talarna som i programmet kallas rapportörer, utländska, men man noterar också svenska namn. Sven Ingvar, professor i medicin i Lund, var kongressens president. Dåvarande Dr Nanna Svartz talade om allergi. Dr Helmer, den berömda röntgenologen i Lund, om röntgen. Neurologen Sven Ingvar diskuterade muskelsmärta och majoren J G Thulin, som var chef för Sydsvenska sjukgymnastikinstitutet, om den Lingska gymnastiken. Ortopedisessionen hade ett flertal svenska namn: Professorerna Haglund och Hybinette från Stockholm och doktorerna Frising, Lund och Kahlmeter, Stockholm. Dr. Gunnar Edström, som hade disputerat året innan var sekreterare. Det framgår alltså att Sverige tidigt var med på den europeiska kartan i reumatologi. I det följande

kommer några områden att belysas där svensk forskning på ett väsentligt sätt fått internationellt inflytande.

Skandinavisk röntgenforskning

Röntgendiagnostiken fick tidigt en stark ställning tack vare föregångsmän som Forsell och Helmer. Urologen Romanus betonade inte bara prostatitens roll för uppkomst av Bechterews sjukdom, utan beskrev även en kotförändring som har diagnostiskt värde. Den kallas för "squaring", fyrkantighet i Sverige, men är internationellt känd som "Romanus lesion". Arvi Larsen från Finland som arbetat länge i Sverige, utarbetade på 1970-talet tillsammans med norrmännen Dale och Eek ett index för mätning av röntgenförändringarnas svårighetsgrad vid reumatoid artrit. Även om systemet har brister och är mindre känsligt än det mänskliga ögat, har Larsen's index haft och har ännu en mycket stor betydelse i samband med epidemiologiska och terapeutiska studier, där det gäller att precisera svårighetsgrad och förlopp av

reumatoid artrit. Detta index har vi själva med hjälp av röntgenologen Holger Petersson framgångsrikt använt vid en rad studier sedan 70-talet, några av dessa pågår fortfarande. Det finns ett något mer komplicerat men känsligare amerikanskt index enligt Sharp. Den europeiska ligan EULAR, har emellertid föredragit Larsens index på grund av dess relativa enkelhet. Och även om blickarna nu riktas mot magnetröntgen och ultraljud för objektiv dokumentering av strukturförändringar vid reumatiska sjukdomar, är röntgen fortfarande med rätt eller orätt "guldstandarden".

Broar mellan laboratoriet och kliniken

Alla vet säkert att sänkan är en svensk uppfinning som tillskrivs Robin Fåhrens i Uppsala. Fortfarande ger sänkan i all sin enkelheten en rad värdefulla informationer. Blodbrist och förändrad sammansättning av äggviteämnen, proteinerna, i plasma är de viktigaste faktorerna som påverkar sänkan. Proteinforskningen hade länge en högborg i Uppsala. Nobelpristagarna och kemisterna The Svedberg och Arne Tiselius utvecklade revolutionerande analysmetoder för proteiner. Henry Kunkel, ett av den amerikanska reumatologins största namn, förstod redan som ung chef för den reumatologiska avdelningen på Rockefeller institutet i New York vad detta kunde betyda för reumatologisk forskning. Han tillbringade en lärotid hos Arne Tiselius. Detta resulterade bl.a. i en publikation 1952 av en enkel metod för papperselektrofores, som länge blev en klassiker på kliniskt kemiska laboratorier världen över. En rad unga skandinaver fick senare tillfälle att arbeta i Dr. Kunkels laboratorium, bland dem Lars-Åke Hansson i Göteborg och Johan Killander i Uppsala. Kunkels lärjunge Ralph Williams blev min lärare i USA. Både Kunkel och Williams blev med rätta hedrade här hemma på olika sätt.

I Sverige kom Jan Waldenström, Carl-Bertil Laurell och Börje Olhagen tidigt underfund om metodens värde. Waldenström beskrev nya sjukdomar såsom makroglobulinemia Walden-

ström och purpura hyperglobulinemica eller rheumatica som kan förekomma vid t.ex. Sjögren's syndrom. Olhagen beskrev det första fallet i Sverige av agammaglobulinemi, det var näras att han blivit först i världen.

Uppsalaforskare

En något senare Uppsalaforskare har också betytt mycket för såväl svensk som internationell reumatologi. Jag tänker på biokemisten Torvard Laurent, som under många år studerade hyaluronan eller hyaluronsyra som det ofta, men felaktigt kallas. Hyaluronan är en viktig beståndsdel i alla vävnader, och förändras vid bl.a. ledinflammation. Genom att studera dessa förändringar kan man lära sig mer om inflammationens natur. Laurent's laboratorium blev en viktig bro mellan laboratoriebanken och sjukhussängen, där t.ex. Anna Engström-Laurent (ingen släkting) skrev sin fina avhandling om hyaluronan med Roger Hällgren som klinisk handledare.

Transplantationsgener

Även den inte helt okände Lars Klare-skog tillbringade väsentliga år av sin karriär på detta laboratorium. Han skrev som medicine kandidat en avhandling om förhållandet mellan transplantationsantigener och immunoglobuliner hos Per A Peterson, sedan länge verksam i San Diego i Kalifornien. Klare-skog kunde i den nya miljön bygga bron till den reumatoida leden när den opererades av ortopederna Anders Wigren och färgades tillsammans med patologen Urban Forssum. De beskrev 1981 tillsammans med Hans Wigzell transplantationsantigenernas nyckelroll i den inflammerade leden. Klare-skog och hans lärjunge Rikard Holmdahl kom även att ägna sig åt experimentell artrit på möss, och denna forskning är av världsklass.

Proteinupptäckt

En annan av Per Petersons medarbetare var Ingemar Berggård. Han upptäckte ett protein, kallat Beta2-mikroglobulin och som utgör transplantationsantigenernas lätta kedja på cellytan. Berggård hann bli

professor i Lund innan sin alltför tidiga bortgång. Hans lärjunge Lars Björck är mitt inne i en ytterst spännande forskning om olika bakteriers interaktioner med humana celler, en forskning som kan få praktisk betydelse för såväl infektionssjukdomar som andra inflammatoriska sjukdomar med relation till mikroorganismer.

Rekryteringstjänster var värdefulla

Torvard Laurent lyckades på 1970-talet övertyga Medicinska forskningsrådet att inrätta rekryteringstjänster för unga forskare. Förutom Klare-skog och Rikard Holmdahl, den senare nu professor i inflammationsforskning i Lund, fick även en annan ung begåvning, Andrej Tarkowski, glädje av denna satsning. Andrej Tarkowski är nu professor i reumatologi i Göteborg och arbetade då på ett immunologiskt laboratorium med kliniska problem och delade sin tid mellan laboratoriebanken och den reumatologiska vården. På senare år har han särskilt studerat den septiska artritens natur.

Skånska broar

Reumatoidfaktorn som upptäcktes i Norge 1940 och i USA 1948 har karaktären av en antikropp som reagerar med kroppens egna vävnader. I Lund hade som nämnts Sven Ingvar tidigt sört för skapandet av en reumatologisk vårdresurs. Därigenom kunde dåvarande docenten i bakteriologi, Rune Grubb, i sin forskning rörande antikroppar vid ledsjukdom utnyttja blodprov från patienter med reumatoid artrit. Han upptäckte 1956 att sera (plural av serum) från patienterna innehöll kraftiga antikroppar mot vissa strukturer på immunoglobuliner, och kunde beskriva det genetiska Gm-systemet, en upptäckt av mycket stor principiell betydelse. Specificiteten på antikropparna hos patienterna stämmer inte med de Mendelska lagarna för ärftlighet utan deras uppkomst måste ha en annan orsak. På senare tid har Rune Grubb utvidgat studierna i samarbete med Kerstin Eberhardt. Han har uppställt en helt ny hypotes som går ut på att reumatoid artrit uppstår till följd av att genetisk information överförs med virus som s.k. vektor. Som alla nya

tankar möttes den ursprungligen med stor skepsis, men modern genteknologi har gett hypotesen visst stöd, även om det slutliga beviset ännu saknas.

En annan portalfigur

En annan portalfigur var gotlänningen Sven Gardell, professor i medicinsk kemi i Lund och den som initierade den bindvävsforskning som efterhand lett till att Lund får betecknas som ett Mekka för s.k. matrixbiologisk forskning. Dick Heinegård, med vilken jag inledde samarbete 1980 och Tore Saxne är mitt inne i en fruktbar och världsledande forskargärning. Ytterst syftar man till att förstå och lära sig mäta ledförändringarna och hur dessa påverkas eller inte påverkas av läkemedel. Målet är alltså att på kemisk väg tidigt kunna avgöra om en led är i fara och i så fall ingripa med kemisk krigsföring eller på annat sätt.

Forskning kring inflammation och infektion

Prostaglandin beskrevs av svensken Ulf von Euler på 1930-talet och Sune Bergström och Bengt Samuelsson gjorde från 1960-talet och framåt banbrytande insatser vid klarläggandet av denna viktiga grupp ämnen, vilket som bekant belönades med ett delat Nobelpris 1982. Bland reumatologer var det särskilt Ludvig Trang som i sin avhandling studerade prostaglandiner i den reumatoida leden. Selektiv hämning av bildning av en typ av prostaglandiner förklarar mycket av effekten hos magnecylliknande ämnen. En helt ny generation hämmare har vid årsskiftet lanserats i USA.

Salazopyrin

En stor del av inflammationens ytt-ringar, såsom svullnad och värk i leder, förmedlas av de vita blodkropparna. Hur dessa uppför sig vid reumatoid artrit och hur de påverkas av läkemedel och fasta har i Sverige främst studerats av forskare som Jan Palmblad i samarbete med Ingjald Hafström och hennes lärjungar på Södersjukhuset, nu Huddinge sjukhus. Ett av de läkemedel som studerats är salazopyrin.

Nanna Svartz

Salazopyrin syntetiserades omkring 1940 av Pharmacia på direkt uppmaning av Nanna Svartz. Hon var professor i medicin på Karolinska sjukhuset, och var övertygad om att reumatoid artrit orsakades av en bakteriell infektion. Tysken Gerhard Domagk hade 1936 upptäckt det första sulfapreparatet, Prontosil rubrum. Professor Svartz' make, barnläkaren Nils Malmberg var bland de första i Sverige att använda Prontosil. Tanken att kemiskt förena sulfa med magnecyl, det då dominerande läkemedlet vid reumatoid artrit, väckte genast intresse, trots att Prontosil ensamt inte tycktes påverka ledvärken. Vi vet alla att Nanna hade hittat ett guldägg, men det är lärorikt och lite generande, att de avgörande arbetena som påvisade Salazopyrinets effekt vid reumatoid artrit inte utfördes i Sverige utan åtskilliga år senare i England av Brian McConkey 1983. Pharmacia hade just avregistrerat indikationen reumatoid artrit för Salazopyrin, men fick tänka om. Professor Svartz hade en lärjunge som redan nämnts, Börje Olhagen. Även han var övertygad anhängare till infektionshypotesen, och lyckades i samarbete med veterinären professor Ingemar Månsson och René Norberg m.fl. påvisa en förändring i tarmens innehåll av gasbrandbakterien Clostridium perfringens. Dessa studier från 1960-talet har relativt nyligen kunnat bekräftas i England efter att de i många år betvivlades. Det är ännu oklart hur fyndet skall tolkas, och om det kan få konsekvenser för terapin.

Slutkommentar

Jag har med dessa exempel velat peka på några utvecklingslinjer i svensk forskning som fått utländskt genomslag. Utrymmet tillåter naturligtvis inte en uttömmande behandling av ämnet. Jag hoppas att det framgår att svensk forskning verkligen betytt mycket för reumatologins utveckling internationellt. Jag har också önskat betona betydelsen av satsning på grundläggande forskning. Genombrotten kommer oftast från oväntat håll i forskningen och nya infallsvinklar som möjliggörs av broar mellan

klinik och laboratorium liksom mellan olika specialiteter är ytterst värdefulla. Reumatikerförbundets stöd för alla delar i dessa nätverk har varit och är en ovärderlig tillgång. Vi får inte tillåta att vår spjutspetsforskning flyttar utomlands! Och till sist känns det tillfredsställande att, som framgår av denna forskningsbilaga, svensk reumatologisk forskning uppvisar så bred och god internationell konkurrenskraft, nu när vi efter ett svenskt initiativ går in i Rörelseorganens årtionde 2000-2010.

