



Reumatologins rötter



Bidrag från Historia med Ido





Reumatologins rötter

– bidrag från ”Historia med Ido”

Redaktion: Tomas Bremell, Ido Leden och Bengt Lindell

Omslagsbild

Johannes Vermeers vackra konstverk ”The Milkmaid” belyser en rofylld daglig syssla, som vi vanligtvis enkelt utför när vi är fria från smärta och har god handfunktion. Originalen finns i Amsterdam och skapades mellan åren 1658–60. I ReumaBulletinen nummer 82, 2011, finns en intervju med Ulla Nordenskiöld, hedersledamot i Svensk Reumatologisk Förening, den första arbetsterapeut som disputerade i reumatologi i Sverige – 1996. Hennes avhandling handlar om dagliga aktiviteter och betydelsen av att klara av dessa självständigt, trots nedsatt handfunktion. Vermeers målning prydde framsidan av hennes avhandling.

© Svensk Reumatologisk Förening
Grafisk formgivning: Peo Göthesson, Mediahuset i Göteborg AB
Tryckeri: Tryckeri: Åkessons – GPC Tryck

ISBN 978-91-87514-45-6

Innehållsförteckning

<i>Tomas Bremell</i>	Förord _____	7
	Förgrundsgestalter/pionjärer inom reumatologin	
	Internationellt _____	10
<i>Ido Leden</i>	Hippokratisk medicin _____	10
<i>Ido Leden</i>	Guillaume de Baillou (Ballonius) – reumatologins fader _____	13
<i>Ido Leden</i>	William Heberden. Välkänt namn bland reumatologer – beskrev han också kronisk artrit hos barn (JCA)? _____	16
<i>Ido Leden</i>	Alfred B Garrod – den moderna reumatologins fader _____	19
<i>Ido Leden</i>	Jean-Martin Charcot – föregångsman i neurologi som också gjorde pionjärbeten inom reumatologin _____	22
<i>Ido Leden</i>	Wladimir Bechterew – föregångsman och förebild _____	27
<i>Ido Leden</i>	Jacques Forestier – grundaren av fransk reumatologi _____	31
	Nationellt _____	34
<i>Ido Leden</i>	Gunnar Kahlmeter – Sveriges förste reumatolog _____	34
<i>Ido Leden</i>	Nanna Svartz – kortfattad biografi _____	37
<i>Magnus Carlsson</i>	Henrik Sjögren – hans privata liv _____	43
<i>Folke Lindström, Bertil Lindblom</i>	Sven Löfgren – hans observationer ledde fram till ökad kunskap om akut sarkoidosartrit _____	48
	Reumatiska sjukdomar	
<i>Ido Leden</i>	Gikt – historia och naturalförlopp _____	53
<i>Ido Leden, Björn Svensson</i>	Reumatoid artrit (RA) – gammal eller ny sjukdom? Bättre diagnoskriterier för paleopatologisk diagnos av RA kan förväntas ge ett klarläggande. _____	57
<i>Ido Leden</i>	En kortfattad berättelse om fältmarskalk Lennart Torstenssons liv och sjukhistoria _____	61
<i>Gunnar Sturfelt, Ola Nived</i>	Systemic Lupus Erythematosus – historiska synpunkter _____	70
<i>Roger Hesselstrand</i>	Historien om systemisk skleros, systemisk skleros i historien och en sorglig historia _____	73
<i>Elisabeth Nordborg</i>	Historik PMR/GCA _____	78
<i>Ann Knight</i>	Systemiska vaskuliter – från PAN till så många fler _____	82

	Reumatiska läkemedel	
<i>Ido Leden</i>	Antireumatiska läkemedel – minihistorik med filatelistisk touch _____	87
<i>Ido Leden</i>	Något om salicylaternas historia _____	91
<i>Ido Leden, Ola Nived, Gunnar Sturfelt</i>	Antimalaria år 2011 – moderna aspekter på ett gammalt läkemedel _____	94
<i>Ido Leden</i>	Guld – gyllene läkemedel som passerat zenit? _____	98
<i>Frank Wollheim</i>	Penicillamin 2010 – historia i tiden _____	102
<i>Ido Leden</i>	Kortison – ett läkemedel med 60-årig historia _____	105
<i>Ingrid E. Lundberg, Lars Klareskog</i>	Kortisonets historia _____	109
<i>Tore Saxne</i>	Metotrexat – cellgiftet som blev basterapi vid reumatoid artrit _____	114
<i>Ronald van Vollenhoven</i>	Historiken bakom anti-TNF-läkemedel _____	120
<i>Ronald van Vollenhoven</i>	Historiken bakom IL-1 blockad och B-cell depletion _____	126
<i>Ronald van Vollenhoven</i>	Framtiden för behandlingen av de autoimmuna inflammationssjukdomarna _____	132
<i>Frank Wollheim</i>	Farmakoterapeutiska misslyckanden inom reumatologin _____	141
	Funktionsterapins historia	
<i>Ingrid Thyberg</i>	Arbetsterapins utveckling inom reumatologin _____	151
<i>Sofia Hagel, Ann Bremander</i>	Sjukgymnastikens historia – från medikal gymnastik till fysioterapi _____	155
<i>Britt-Marie Larsson, Kerstin Nived</i>	Kuratorsrollens framväxt och utveckling _____	160
	Reumakirurgi	
<i>Urban Rydholm</i>	Reumakirurgins uppgång, stabilisering och nedgång ur ett sydsvenskt perspektiv _____	163
<i>Urban Rydholm</i>	Svensk reumatologi och ortopedi i Indien – rapport från Shakuntala Hospital i Balasore, Odisha _____	172
	Immunologi	
<i>Ido Leden</i>	Immunitetslära – något om upptäckten av det cellulära immunförsvaret _____	179
<i>Ido Leden</i>	Immunitetslära – något om upptäckten av det humoral immunförsvaret _____	181
<i>Ido Leden</i>	Louis Pasteur – immunologins fader? _____	184

	Reumatiska sjukdomar som de avspeglas i konsten	
<i>Ido Leden, Bengt Lindell, Åsa Häggström</i>	Reumatisk sjukdom och konstnärligt skapande _____	188
<i>Ido Leden</i>	Artrit i konsten _____	192
<i>Ido Leden, Nils Tryding</i>	Paul Klees skapande och sjukdom – diagnosen nu ifrågasatt _____	196
	Eponymer	
<i>Ido Leden</i>	Eponymer med anknytning till reumatologi (del 1) _____ Akilles – Dupuytren, Guillaume	201
<i>Ido Leden</i>	Eponymer med anknytning till reumatologi (del 2) _____ Ehlers, Edvard – Jones, Hugh Toland	205
<i>Ido Leden</i>	Eponymer med anknytning till reumatologi (del 3) _____ Kashin, Nikolaj Ivanovich – Löffler, Wilhelm	212
<i>Ido Leden</i>	Eponymer med anknytning till reumatologi (del 4) _____ Madelung, Otto Wilhelm – Nyhan, William	216
<i>Ido Leden</i>	Eponymer med anknytning till reumatologi (del 5) _____ Martel, William – Rust, Johann Nepomuk	220
<i>Ido Leden</i>	Eponymer med anknytning till reumatologi (del 6) _____ Röntgen, Wilhelm Conrad – Swediaur, François Xavier	226
<i>Ido Leden</i>	Eponymer med anknytning till reumatologi (del 7) _____ Takayasu, Mikito – Turner, Henry Hubert	232
<i>Ido Leden</i>	Eponymer med anknytning till reumatologi (del 8) _____ Unverricht, Heinrich – Wollheim, Frank	235
	Författarregister _____	240

Förord

Ido Leden har sedan 1970-talet skrivit – och uppmuntrat andra att skriva – medicinhistoriska artiklar med reumatologisk inriktning. Vi har i ReumaBulletinen publicerat dessa sedan 1980-talet och sedan 2009 under rubriken ”Historia med Ido”. Ämnesvalen har sedan 2009 diskuterats inom redaktionen för ReumaBulletinen men Ido har varit ansvarig för att dessa artiklar skrivs – av honom själv eller av personer som Ido vidtalar. Finns det då någon anledning att intressera sig för historia när utvecklingen inom reumatologin går så rasande fort vad gäller diagnostik och behandling? Jo – det gör det definitivt. Visserligen är vi många specialister med 20-30-årig erfarenhet av klinisk reumatologi men det har utbildats runt 250 nya specialister sedan år 2000. Dessa – men även vi äldre kollegor – behöver rötter, dvs kännedom om vår historia, för att kunna tolka och ge perspektiv på dagens verklighet. Vårt mål är att ge dagens unga läkare såväl rötter som vingar. De skall vara insatta i vår gemensamma historia och de skall ha sådan framåtanda, oförvägenhet och nyfikenhet att de även har vingar – att de förmår att forma framtiden.

Samtidigt med denna bok kommer också boken Svensk Reumatologisk Förening (SRF) 70 år. Reumatologins Rötter avser att skildra reumatologisk medicinhistoria medan boken SRF 70 år avser att skildra specialitetens historia ur ett mer organisatoriskt perspektiv.

Innehållet i denna bok är inte en heltäckande historia utan består av tidigare publicerat material, tillsammans med en hel del nyskrivet. Boken är indelad i olika avsnitt. Läsaren kan ha boken som

en intressant uppslagsbok, en nattduksbordsbok där man kanske läser ett kapitel åt gången eller läsa den i ett sträck.

Boken inleds med internationella och nationella förgrundsgestalter. Välkända namn såsom Hippokrates, Heberden, Garrod, Charcot, Bechterew och Forestier porträtteras och deras liv skildras. En helt annan läkar- och forskarverklighet än vår. Av våra svenska förgrundsgestalter berättas om Gunnar Kahlmeter, Nanna Svartz, Henrik Sjögren och Sven Löfgren. De internationellt mest kända ”svenska” sjukdomarna förutom Mb. Waldenström torde väl vara Sjögrens syndrom och Löfgrens syndrom.

De flesta inflammatoriska reumatiska sjukdomarna belyses historiskt. Olika författare berättar om gikt, reumatoid artrit, SLE, Systemisk scleros, polymyalgia rheumatica/temporaliserit och vaskulit.

Läkemedelshistoria omfattar artiklar om salicylaternas historia, antimalariabehandling, två artiklar om kortison, guldbehandlingens upp- och nedgång liksom penicillaminets. Ronald van Vollenhoven skildrar i flera artiklar framväxten av vår moderna selektiva immunbehandling och ger även framtidsaspekter – vad vi kan vänta oss framöver under de närmaste 10-15 åren. Läkemedelshistorien omfattar ju även misslyckanden och dessa skildras av Frank Wollheim.

Funktionsterapins historia skildras ur arbetsterapins, fysioterapins och kuratorns synvinkel.

Reumakirurgins blomstring och senare års kvantitativa nedgång belyses av Urban Rydholm som även berättar om reumakirurgisk och reumatologisk verksamhet i Indien.

Ido har själv bidragit med flera artiklar om nuvarande immunologins förstadier inklusive att berätta om Louis Pasteur.

Avslutningsvis berättar Ido i samarbete med Bengt Lindell, Åsa Häggström och Nils Tyding om reumatisk sjukdom i konsten och Ido avslutar boken med maratonprojektet Eponymer med anknytning till reumatologi i åtta delar från Akilles till Wollheim.

Boken är således i mångt och mycket Ido Ledens verk, vilket också titeln skall visa. Flera författare har skrivit flera artiklar. Förutom Ido vill jag fr.a. nämna Ronald van Vollenhoven och Frank Wollheim. Jag vill också tacka övriga författare som bidragit – Magnus Carlsson, Folke Lindström och Bertil Lindblom, Gunnar Sturfelt och Ola Nived, Roger Hesselstrand, Elisabeth Nordborg, Ann Knight, Ingrid Lundberg och Lars Klareskog, Tore Saxne, Ingrid Thyberg, Sofia Hagel, Britt-Marie Larsson och Kerstin Nived samt Urban Rydholm.

Vi vill också tacka Mediahuset AB för all support att göra boken. Samarbetet med Peo Göthesson – när det gäller att sätta samman boken och göra layout – har varit utomordentligt. Hans lugn och yrkesskicklighet har gjort oss redaktörer (Ido Leden, Bengt Lindell och jag själv) trygga.

Redaktionen
Tomas Bremell
Ido Leden
Bengt Lindell

Förgrundsgestalter/pionjärer inom reumatologin

Internationellt _____	10
Hippokratisk medicin _____	10
Guillaume de Baillou (Ballonius) – reumatologins fader _____	13
William Heberden. Välkänt namn bland reumatologer – beskrev han också kronisk artrit hos barn (JCA)? _____	16
Alfred B Garrod – den moderna reumatologins fader _____	19
Jean-Martin Charcot – föregångsman i neurologi som också gjorde pionjärarbeten inom reumatologin _____	22
Wladimir Bechterew – föregångsman och förebild _____	27
Jacques Forestier – grundaren av fransk reumatologi _____	31
Nationellt _____	34
Gunnar Kahlmeter – Sveriges förste reumatolog _____	34
Nanna Svartz – kortfattad biografi _____	37
Henrik Sjögren – hans privata liv _____	41
Sven Löfgren – hans observationer ledde fram till ökad kunskap om akut sarkoidosartrit _____	48

Hippokratisk medicin

Ido Leden

Hippokrates (fig. 1) omnämns ofta som läkekonstens fader (1,2,5). Han sammanställde den tidens medicinska vetande i de s.k. Hippokratiska skrifterna, Corpus Hippocraticum. ”Med Hippokrates nådde den europeiska medicinen sin första blomstring” (4). Den Hippokratiska medicinen kännetecknades av noggrann anamnes och undersökning, god klinisk iakttagelseförmåga samt av stor respekt för både friska och sjuka medmänniskor. Den sjuka individen stod i centrum, inte det sjuka organet. Läkaren sågs som assistent till naturens helande kraft. Läkarnas ansvar betonades och ertecknades i den hippokratiska (koiska) läkareden. Ansvaret innebar bl.a. att inte föra vidare det man i förtroende fått veta, tystnadsplikt. Sjukdomarnas orsak förklarades med fyrsaftsläran (humoralpatologi). Sjukdomar beror på rubbningar och obalans emellan de fyra kardinalsäfterna – blod, gul och svart galla samt slem (phlegma). Dessa teorier om sjukdomars orsak medförde ett paradigmskifte. Tidigare var man övertygad om att sjukdomar var ett uttryck för högre makters missnöje och ett straff för begångna synder. Enda möjligheten till bot var bön och offer. Detta nya synsätt innebar att det för första gången blev meningsfullt att pröva olika typer av medicinsk behandling. Om balansen mellan kroppsvätskorna återställdes kunde patienten förväntas tillfriskna. Vanliga åtgärder blev svettkurer, venesektion och förskrivning av kräkmedel och laxantia.

Ett av Hippokrates mest lästa arbeten är hans aforismer. Dessa inleds med den ofta citerade sentensen: *Livet är kort, konsten lång, rätta tillfället flyktigt, erfarenheten bedräglig och omdömet svårt.* Terminologi och nosologi var vid denna tid helt annan än idag. Kroniska deformerande ledsjukdomar finns beskrivna, men den specifika diagnosen är svårbedömd då texten möjliggör vitt skilda tolkningar. I Löwegrens svenska översättning av de Hippokratiska skrifterna (3) står det i avsnittet om ”kroppen särskilda delar” (pkt 7): *Alla ledgångar innehålla...en slemmig vätska...när en stor mängd sådan vätska samlas...lyfter den upp ligament...Härmed blir patienterna mer eller mindre vanföra allt efter sjukdomens större eller mindre intensitet.*

Andra antika författare som Scribonius Largus (Caesars livmedikus) och Soranos från Efesos har också beskrivit kroniska deformerande ledförändringar och understrukt att detta tillstånd hos kvinnor är av helt annan natur än podagern (1, sid 145).

Två säkra påståenden om att något av de sjukdomstillstånd vi ser idag redan finns beskrivet i de Hippokratiska skrifterna måste som regel ifrågasättas då den antika texten, som ovan sagts, kan tolkas på många olika sätt. De flesta medicinshistoriker är dock överens om att gikt (arthritis urica) observerats av Hippokrates. Han skriver kort och koncist så här i ett par av sina aforismer: *Hos podagersjuka lägger sig inflammationen och försvinner sjukdomen inom 40 dagar (VI: 49). En kvinna får ej podager, så länge hon har sin menstruation (VI:29).*



Fig 1. Hippokrates, läkekonstens fader, föddes omkring 460 f.Kr. och dog ca 377 f.Kr. i Larissa, Thessalien, en provins i östra delen av det grekiska fastlandet. Han var under större delen av sitt liv verksam på ön Kos i Egeiska havet. (Frimärke utgivet i Jemen 1966.)

Podager härleds från grekiskans *pous* = fot och *ager* = slag. Giktbegreppetets etymologi är mera oklar. Sannolikt är grunden latinets *gutta* = droppe. Sjuklig vätska droppade från hjärnan in i lederna.

Aretaios från Kappadocien levde någon gång mellan 100 och 300 e.Kr. Föga är känt om hans levnadsförhållanden, men av hans många skrifter finns två verk nästan fullständigt bevarade. Dessa har översatts till svenska (4). Aretaios skiljer mellan två olika typer av ledbesvär och har också noterat att sjukdomsbilden hos kvinnor och män ofta tar sig olika uttryck/ter sig olika. Podagersmärthan och tophibildningar ("vita, stenhårda knutor"), ett av den kroniska giktens typiska kännetecken, är han väl förtrogen med. I det speciella kapitlet ägnat åt artrit och ischias talas om en ledsjukdom som börjar i händernas och fötternas småleder och som sedan sprider sig till de stora extremitetslederna. Vad gäller orsaken till ledsjukdomar står sig Aretaios uttalande än idag: *Den verkliga orsaken känner endast gudarna.*

Galenos (fig 2) utvecklade och fulländade de humoralpatologiska lärosatserna till vilka Hippokrates lagt grunden. Galenos populariserade också begreppet reumatism (gr. *rheuma* = flöde, ofta underförstått av "ond vätska") och gav det en mycket vid betydelse, nästan synonymt med *katarr*. *Marteria peccans*, de sjukdomsframkallande vätskorna, var väl iakttagbara vid tillstånd som *sinuit*, *snuva*, *slemmiga upphostningar*, *diarré* osv. Han ansåg också att *pleurit*, *gikt* och andra lokala tillstånd berodde på att det på dessa ställen ansamlades en tunn sjuklig vätska, som avskilts från blodet. Vätska kunde också droppa in i lederna och ge upphov till sjukliga förändringar, jmf ovan.

Under antiken var det vanligt att ledsjukdomar klassificerades utifrån lokalisation. Man använde därför begrepp som *gonager* (*gony* = knä, *agra* = slag), *cheirager* (*cheir* = hand), *podager* (*pous* = fot) osv. Detta "geografiska" indelningssätt fortlevde delvis ända fram till 1800-talets mitt. I England användes exempelvis vid denna tid beteckningar



Fig 2. Galenos, född omkring 130 e.Kr. i Pergamon, död omkring 200 e.Kr. i Rom, var en grekisk-romersk läkare med samma stora betydelse för den medicinska utvecklingen som Hippokrates. Vid 28 års ålder blev han utnämnd till läkare för gladiatorerna i Pergamon. Därmed förvärvade han snabbt grundlig kännedom om sårbehandling och kroppens anatomi. Efter några år flyttade han till Rom där han snabbt blev känd som en mycket skicklig läkare. Det gjorde att han knöts till hovet, vilket gav honom möjlighet att också ägna sig åt vetenskapliga studier. Hans läror kom att påverka det medicinska tänkandet fram till renässansen. (Frimärke utgivet i Jemen 1966.)

som ”rheumatic gout” för ledbesvär lokaliserade till handleder, händer och fötter, och ”chronic rheumatism” för ledbesvär från skuldror, armbågar och knän. Under 1800-talet blev det dock allt vanligare med sjukdomsindelning (nosologisk klassificering) utifrån de parametrar vi idag använder som klinik, tidsduration, laboratorieprov, patoanatomi osv. Dagens snabba utveckling inom paleopatologin (avancerad imageingteknik, sofistikerad analys av kärn- och mitokondrie DNA mm) gör troligt att man i framtiden, på ett helt annat sätt än idag, får möjlighet att tolka sjukliga förändringar i mumier och äldre skelettfynd. Då underlättas sannolikt också tolkningen av antika medicinska texter.

Källor:

1. Copeman, WSC. A short history of gout. Berkeley and Los Angeles: University of California Press; 1964.
2. Fähræus, R. Läkekonstens historia. Del I-III. Stockholm: Albert Bonniers; 1944-50.
3. Löwegren, MK. De Hippokratiska skrifterna. Lund: Gleerups förlag; 1909-10.
4. Renander A. Aretaios. Om akuta och kroniska sjukdomar. Uppsala: Almqvist & Wiksell; 1959.
5. Renander A. Kortfattad lärobok i medicinens historia. Uppsala: Almqvist & Wiksell; 1962.

Guillaume de Baillou (Ballonius)

– reumatologins fader

Ido Leden

Guillaume de Baillou (Ballonius) föddes i en förort till Paris 1538. Familjen var förhållandevis välbärgad. Fadern Nicolas var matematiker och arkitekt. Den unge Ballonius visade tidigt begåvning och fallenhet för studier. Han tillägnade sig snabbt betydande kunskaper i grekiska och latin för att sedan enligt den tidens ordning påbörja studier inom den filosofiska fakulteten. Tidigt var han dock inriktad på att efter sin filosofiska grundexamen fortsätta med medicinska studier. Parisakademien var konservativ och studierna helt teoretiska med total fokusering på Hippokrates och Galenos läror och skrifter. Ballonius gjorde en snabb akademisk karriär och var uppskattad som lärare. Många i hans situation skulle ha fortsatt att helt ägna sig åt teoretisk undervisning men Ballonius prioriterade att också vara verksam som läkare på fältet. Mycket korta perioder var han sannolikt läkare vid hovet och han hade flera lukrativa erbjudanden om att bli livmedikus åt olika högt uppsatta aristokrater. Han avböjde som regel då han visste vilken livegenskap ett sådant åtagande skulle medföra. I stället föredrog han att ha en varierande poliklinik med bland annat inriktning på barns olika sjukdomar.

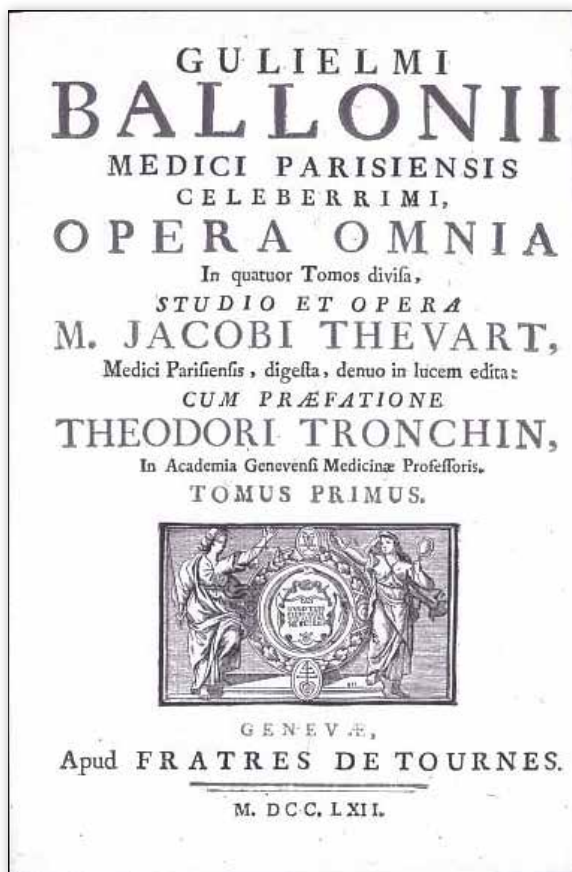
Ballonius som epidemiolog

1500-talets Paris var en orolig stad med våld, krig och farsoter. Ballonius både fångslades och förfasades över de epidemier som av och till härjade staden. Han gjorde noggranna anteckningar över dessa, vilket gjort att han i flera sammanhang

lanserats som den förste epidemiologen (2, 3, 5). Andra har dock ifrågasatt om detta synsätt är berättigat (Goodall, ref 4). Goodall framhåller Ballonius kliniska skicklighet men menar att kvalitén och värdet av de epidemiologiska observationerna kan diskuteras då de i stort bara består av anteckningar, om än noggrant förda, men utan försök till analys eller nytänkande. Ballonius, liksom många samtida, ifrågasatte nästan aldrig Hippokrates och Galenos teser. Deras läror följdes praktiskt taget bokstavstroget trots att egna erfarenheter i många sammanhang borde resulterat i kritiskt ifrågasättande och omvärdering med nyorientering. Enstaka pionjärer gjorde så, exempelvis Vesalius och Paracelcius, men Ballonius och medlemmarna av Parisakademien tillhörde inte dessa.

Ballonius som läkare och reumatolog

Som icke-latinare är man hänvisad till översättningar av Ballonius verk. Kända sådana är Ruhmanns (ref 1a) till tyska och Bernards (ref 1 b) till engelska av Liber de Rheumatismo & pleuritide dorsali. Engelsen Goodall har 1935 utöver utförliga biografiska data också givit ett noggrant referat av innehållet i Epidemiorum (4). Jag har inte lyckats finna någon översättning av de Arthritide. Av ovan nämnda översättningar framgår att Ballonius var en god och empatisk kliniker. I Epidemiorum beskrivs ett flertal smittsamma sjukdomar och febertillstånd, sannolikt mässling, röda hund och smittkoppor. Goodall vill ge Ballonius prioritet för beskrivningen av kikhosta.



Titelsidan till Opera Omnia som trycktes 1762.

I "de Rheumatismo" vill Ballonius fästa uppmärksamheten på en "sjukdom som tidigare inte adekvat beskrivits och definierats av de äldre" (Hippokrates och Galenos). "Denna kallas reumatikos affectus eller yttre utsöndring, apokrisis exo" (Rheumatismo). Den kännetecknas av smärta i habitus corporis, dvs. allt som är beläget under huden ner till de inre organen (således leder, muskler o.s.v., i princip rörelseorganen). Smärtorna är som regel kroniska om än av varierande svårighetsgrad och i många fall åtföljda och intensifierade av feber och trötthet. Ingenstans sägs klart att rheumatismus är förenad med ledsvullnad (vilket vissa uttolkare tyckt sig kunna läsa). Två kategorier av människor kan in-

sjukna, dels de tidigare helt friska, dels de redan sjuka, nergångna och allmänpåverkade. Alla åldrar drabbas och inget sägs om könsskillnad. Klar åtskillnad görs mot Arthritide som är episodisk, betydligt mera lokalt drabbande och förenad med ledsvullnad. Behandlingen av Rheumatismo är den klassiska för tiden, nämligen åderlåtning, koppning, blodiglar, lavemang, kylande omslag och i någon mån dietrekommendationer.

Ballonius stora insats för reumatologin är att han bland alla den tidens plågor och åkommor fokuserar på det lidande och den funktionsnedsättning som smärttillstånd i rörelseorganen kan ge. Han urskiljer också ett tidigare dåligt avgränsat och definierat tillstånd som han kallar Rheumatismo (med dagens terminologi icke-inflammatoriska smärtor och postinfektiösa smärtor). Detta är ett smärttillstånd som klart skiljer sig från Arthritide. Ballonius markerar också att såväl Rheumatismo som Arthritide är sjukdomstillstånd i rörelseorganen och att olika katarrala tillstånd inte skall inkluderas i det förstnämnda begreppet, vilket de äldre författarna ofta gjort. Många menar att han därmed lagt grunden för en reumatologisk disciplin och han har därför givits hedersbeteckningen "Reumatologins fader." Vissa författare (3, 4) tycker sig i Ballonius efterlämnade skrifter t.o.m. kunna utläsa att han sett patienter med reumatisk feber och reumatoid artrit. Det finns enligt min bedömning inget som helst fog för en sådan åsikt; en uppfattning som också Ruhmann framför (1b).



Ballonius 43 år gammal.

Källor

1. Ballonius. Opera omnia medica, 4 vols. Tronchin ed. Geneva, 1762.
Översättningar
1a. Ruhman W. Das Rheumabuch des doctor Ballonius. Nach der Rheumaschrift des lateinischen textes. Liber de rheumatismo et pleuritide dorsali, Paris 1642. Mittenwald, Theohprastus verlag, 1938.
1b. Bernard C. The famous Parisian physician Gulielmus Ballonius's Book on Rheumatism – investigation of a disease that was not adequately portrayed and defined by the ancients. British Journal of Rheumatism 1940; 3:139 - 162.
2. Baillou Guillaume de, also known as Baillon and Ballonius. Dictionary of Scientific biography (volym 1). New York: Scriboners, 1970.
3. Editorial. Guillaume de Baillou (1538 - 1616). Clinician and epidemiologist. JAMA 1966; 195:173.
4. Goodall E.W. A French epidemiologist of the sixteenth century. Ann Med Hist 1935; 7:409 - 427.
5. Sjöberg S (Lund). Personligt meddelande, 1991.

Biografiska data Ballonius:

- Föddes 1538
- Avled 1616
- "Filosofie kandidat" (Bachelor) 1568
- Licentiat och läkarexamen 1570
- Dekanus Medicinska Fakulteten 1580
- Gifte sig med dotter till apotekare. Fyra barn, två söner och två döttrar.
- 21 böcker i manuskript + ett par traktat. Inga publicerades under hans livstid.
- 1635 den första postuma utgåvan (Consilia)
- 1640 Epidemiorum
- 1642 Liber de rhumatismo et pleuritidae dorsali
- 1645 (Paris) Opuscula Medica de arthritide, de calculo et urinarium hypostasi
- 1685 (Paris) Opera omnia Medica fyra volymer (Thevart*, ed)
- 1762 (Genève) Opera omnia Medica fyra volymer (Tronchin, ed)

*Släkting till Ballonius (brors sonson) vars förtjänst det är att flertalet av Ballonius verk blev tryckta.

William Heberden

Välkänt namn bland reumatologer – beskrev han också kronisk artrit hos barn (JCA)?

Ido Leden

William Heberden började 21 år gammal (1731) att studera medicin i Cambridge och 1739 avlade han läkarexamen. Under de följande tio åren var han verksam som läkare vid universitetet samtidigt som han gav föreläsningar i materia medica (läkemedelslära).

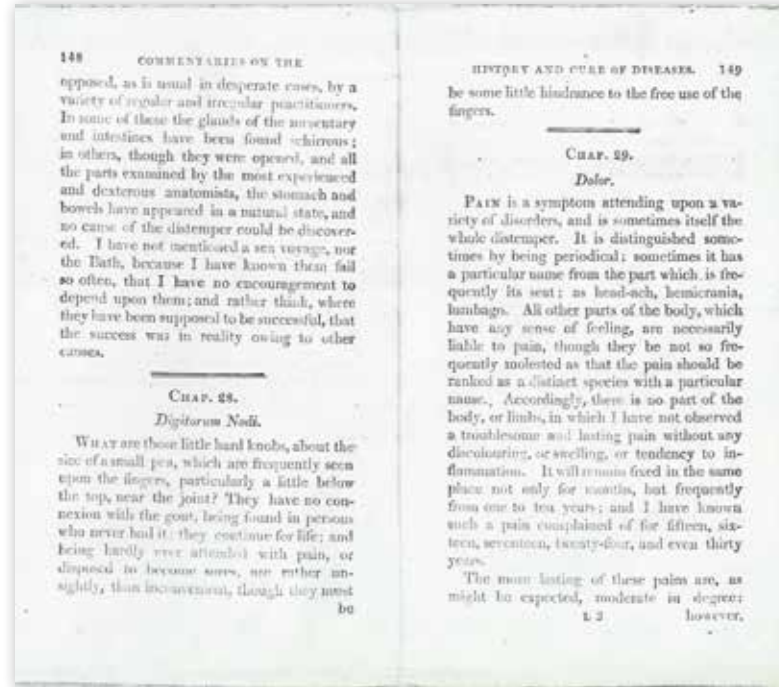
Han fortsatte sedan sin läkarpraktik i London. Han var både framgångsrik och empatisk och konsulterades av många personer från skilda samhällsklasser. Han förde kontinuerligt noggranna anteckningar på latin om sina kliniska observationer. Han blev redan 1746 invald i Royal college of Physicians som på hans initiativ 1768 började publicera sina förhandlingar under titeln ”Medical Transactions”. Heberden var själv en flitig medarbetare i dessa skrifter och material hämtade han ofta från sina notat.

Skrev Commentari

Han förblev verksam som läkare högt upp i ålder, men trappade av och ägnade tid åt att sammanställa alla sina kliniska erfarenheter i en bok kallad Commentari. I företalet påminner han om Plutarkos skildring av den vestaliska jungfrun, vars liv indelas i tre perioder – den första ägnas åt att förvärva kunskap om yrkets plikter, den andra åt att utöva det och den tredje åt att lära ut åt andra. Heberden själv har nu nått denna sista fas.



Boken hann aldrig riktigt bli klar under hans livstid, men sonen William slutförde arbetet och såg till att den publicerades först på latin och sedan i engelsk översättning. Verket blev snabbt en klassiker. Även en nutida läsare imponeras av den empati och den klokskap som förmedlas. Läkekonst i sin förnämsta form framträder på många sidor. Imponerande är också den bredd som speglas. Heberden anses bl.a. vara den förste som beskrivit såväl angina pectoris som vattenkoppor.



Kapitel 28 i Commentari beskriver de knutor” som är lokaliserade till fingrarnas ytterleder och som därefter världen över kallats för ”Heberdens knutor”.

102 sjukdomar

I Commentari beskrivs inte mindre än 102 olika sjukdomstillstånd och goda råd ges om diagnostik och behandling. En del kapitel avhandlar ledsjukdomar. Dessa är i mycket pionjärobservationer varför Heberden räknas till föregångsmännen inom reumatologin.

I nionde kapitlet (Arthritis) återges giktens alla karakteristika som episodicitet, typiskt stortåengagemang, köns- och åldersprevalens o.s.v. Avslutningsvis ges differentialdiagnostik vägledning om hur gikt skiljes från ”rheumatism”. Den senare börjar sällan i foten, alla leder kan drabbas, oftast flera på en gång. Ledengagemanget är migrerande, smärtan är ej så intensiv som vid gikt och sällan åtföljd av hudrodnad. Det är inte ovanligt, att barn och ungdomar insjuknar och slutligen betonas frånvaron av periodicitet och att många bara drabbas en gång i livet.

Akuta och kroniska former

I ett efterföljande kapitel om Rheumatismus återges på nytt ovanstående fakta, men det framkommer också att såväl akuta som kroniska former finns. Den kroniska reumatismen diskuteras närmare i ett separat appendix, vari det starkt understryks att denna åkomma klart skiljer sig från genuin gikt och akut reumatism (reumatisk feber). Den ger många gånger snabbt upphov till bestående funktionsnedsättning i flera leder, delvis beroende på associerad muskelsvaghet. Fattig som rik drabbas och kvinnor något oftare än män. I början av sjukdomens förlopp förleds man (p.g.a. det mera lågaktiva ledengagemanget) gärna tro att det är en mildare åkomma än både gikt och akut reumatism: ”but in its consequences, it is much more formidable than either of them”. Utan tvivel är det ledgångsreumatism som beskrivs.

Kan börja tidigt

Det finns också en mycket intressant passus om att alla åldrar drabbas med enstaka insjuknanden redan i tolvårsåldern. Det känns därför inte särskilt långsökt att förmoda att Heberden observerat och behandlat kronisk artrit hos barn. Detta alltså mer än hundra år före sin senare landsman G F Still som brukar ges prioritet på detta område.

William Heberden

- 1710 född i London
- 1728 BA (Bachelor of art) i Cambridge
- 1739 MD (Läkarexamen)
- 1746 Invald i Royal College of Physicans
- 1759 Medlem Royal Society
- 1752 Gift med Elisabeth Martin, dotter till parlamentsledamot. Hustrun avled två år senare, en kort tid efter det att andra sonen fötts.
- 1760 Gift med Mary Wollaston (dotter till den berömde William W) I detta äktenskap föddes åtta barn, bl.a. sonen William 1767, som också utbildade sig till läkare och som var den som slutredigerade och gav ut faderns Commentari.
- 1801 Heberden avlider i London i sitt hus vid Pall Mall. Han är begravd i Windsor.
- 1802 Commentari utgavs av sonen William, se ovan. Texten på latin som var det språk William den äldre skrivit på.
- 1803 Engelsk översättning av Commentari, utgiven av sonen William.

*There is a dead medical literature,
And there is a live literature.
The dead is not all ancient
and the live is not all modern.
O W Holmes*

Referenser

Davidson P. William Heberden, M.D., F.R.S. Ann Med Hist NS 1922: 336 – 46.

Heberden W. Commentaries on the history and cure of diseases. London, T Payne 1803.

Hedfors E. William Heberden. En av 1700-talets stora läkare och skribenter med kunskapsbredd som imponerar än i dag. Läkartidningen 1985; 82: 312.

Leden I. Ledgångsreumatism och gikt – en historisk återblick. Sydsvenska Medicinhistoriska sällskapets årsskrift 1981; 18: 65 – 97.

Leden I. Heberden och Charcot – två föregångsmän inom reumatologin. Läkartidningen 1985; 82: 1564.

Rolleston H. The two Heberdens (part one). Ann Med Hist 1933; 5: 409 – 27.

Rolleston H. The two Heberdens (part two). Ann Med Hist 1933; 5: 566 – 83.

Nätreferens med många länkar: http://www.aim25.ac.uk/cgi-bin/search2?coll_id=7130&inst_id=8

Alfred B Garrod

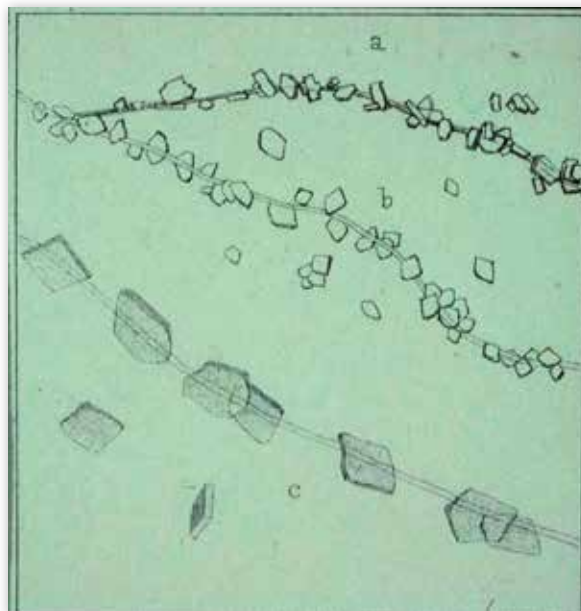
– den moderna reumatologins fader

Ido Leden

I förra utgåvan av Reumabulletinen berättade jag om fransmannen Ballonius (1538 – 1616), som av många givits epitet Reumatologins fader. Genom att avgränsa och definiera begreppet Rheumatismo lade han grunden för den disciplin som så småningom skulle bli reumatologi. I mitten av 1800-talet började den moderna medicinen ta form och därmed också reumatologin. En av pionjärerna på den reumatologiska arenan var engelsmannen Alfred B Garrod. Han har därför av många kallats den moderna reumatologins fader. Nedan beskrivs några av hans pionjärinsatser.

Om gikt (arthritis urica)

I februari 1848 kunde han rapportera att giktsjuka hade förhöjda nivåer av urinsyra i sitt blod medan så inte var fallet hos patienter med akut reumatism (reumatisk feber) eller Bright's sjukdom (njursjuka med albuminuri och ödem) (Garrod 1848). Efterhand visade det sig hur fundamental denna upptäckt var. Bestämning av urinsyranivån i blod blev och har förblivit ett viktigt hjälpmedel för att särskilja gikt (arthritis urica) från andra akuta och kroniska ledsjukdomar. För övrigt lär denna upptäckt vara en av de första där laboratoriemässig/kemisk analys kom till användning i klinisk diagnostik. Garrod indunstade serum, vilket sedan löstes i alkohol för vidare reaktion, först med salpetersyra och sedan ammoniakånga. Vid förekomst



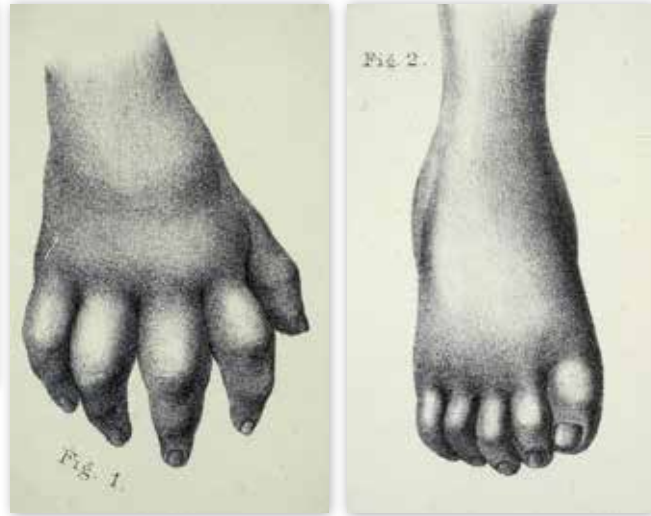
Figur 1. Rikligt med urinsyrekristaller på ulltråd Garrods trådtest (från Garrod 1854, referens 2).

av urinsyra uppkommer en vacker purpurfärgad lösning (murexidtest). Testet är kvantitativt och tidskrävande. Garrod utarbetade därför ett semikvantitativt test, väl ägnat för kliniskt rutinbruk (Garrods trådtest, se figur 1) (Garrod 1854).

Han hade funnit, att om serum blandas med ättiksyra och man i denna lösning doppar en tunn ulltråd så kristalliserar eventuell urinsyra på denna inom 1–2 dygn. Ju högre urinsyrehalt desto fler bildade kristaller. Garrod utsäger klart, att gikt sannolikt uppstår när kroppen inte kan utsöndra



Figur 2. Svår kronisk obehandlad gikt. Bild hämtad från den tyska översättningen av Garrods första Treatise 1859.



Figur 3. Kronisk artrit hos barn (från Garrod 1876, referens 5).

urinsyra i tillräcklig omfattning. Så småningom bekräftades Garrods fynd och det kunde också beläggas att förhöjd mängd urinsyra (hyperuricemi) är huvudanledningen till att gikt uppträder. Därmed fanns också förutsättningen för adekvat behandling och man startade så småningom försök att finna urinsyresänkande farmaka. Ett effektivt sådant introducerades 1908 (cincophen). Detta verkar genom att urinsyreutsöndringen via njurarna kraftigt ökar. Senare under 1900-talet har ett flertal urinsyresänkande farmaka med olika verkningsmekanismer introducerats, varför vi idag inte behöver se svåra, kroniskt deformerade gikt-patienter (figur 2).

Om ledgångsreumatism (reumatoid artrit, RA) och juvenil kronisk artrit (JCA)

Garrod publicerade 1859 en klassisk monografi om gikt som sedan gavs ut i utvidgad och förbättrad upplaga (Garrod 1863 och 1876). Huvuddelen ägnas självfallet åt den klassiska gikten, men i det sista kapitlet behandlas ”rheumatic gout”, som väl-lät så mycket differentialdiagnostiska bekymmer, och som av många uppfattats som gikten närstå-

ende. Efter att han nämnt flertalet av den mång-fald namn, under vilket denna sjukdom beskrivits, föreslår Garrod med tvekan ännu ett, nämligen rheumatoid arthritis, ”by which name I wish to imply an inflammatory affection of the joints, not unlike rheumatism in some of its characters, but differing materially from its pathology”. Denna be-teckning är idag universell. Det skulle dock dröja nästan 100 år innan så blev fallet. British Ministry of Health antog denna terminologi först 1922 och American Rheumatism Association accepterade den inte förrän 1941.

Andra utgåvan av Garrods Treatise trycktes 1863 och översattes till franska 1867 (Garrod 1863 och 1867). Denna upplaga kommenterades ingående i annotationer av Charcot. I en sådan framhåller Charcot att reumatoid artrit är sällsynt hos barn men att han har sett två fall, båda pojkar, 4 och 10 år gamla. Garrod tar lärdom av detta och kan i en tredje upplaga 1876 beskriva ett eget fall. Det är en 4-åring, som drabbats av svår polyartrit, vilket väl framgår av de tecknade bilderna, sannolikt de första som odiskutabelt visar kronisk artrit hos barn, se figur 3.



Alfred Garrod i yngre och äldre version. Det första porträttet prydde titelsidan på JAMA supplement april 30, 1973 (referens 9) och det andra är hämtat från referens 8.

Garrod biografiska data

- Han föddes i Ipswich 1819. Fadern var framgångsrik handelsman. Han tog sin MB 1842 och redan året därpå MD.
- 1863 utnämndes han till professor i Materia medica och Therapeutics vid King's College Hospital, London efter att ha haft en liknande befattning vid University College Hospital.
- Han gifte sig 1845 med Elisabeth Ann Colchester och paret fick sex barn varav fyra nådde vuxen ålder.
- Sonen Archibald (1857 – 1936) skulle följa i faderns fotspår. Han blev läkare med intresse för rörelseorganens sjukdomar. Han beskrev Alkaptonuri och var den förste som föreslog att denna sjukdom kunde bero på "inborn error of metabolism".

Referenser

1. Garrod A.B. Observations on certain pathological conditions of the blood and urine in gout, rheumatism and Bright's disease. *Med. Chir. Soc. Trans.* 31:83, 1848.
2. Garrod A.B. On the blood and effused fluids in gout, rheumatism and Bright's disease. *Med. Chir. Soc. Trans.* 37:49, 1854.
3. Garrod A.B. The nature and treatment of gout and rheumatic gout. Walton and Maberly, London 1863.
4. Garrod A.B. La goutte sa nature, son traitement et le rhumatisme goutteux, annoté par J. M. Charcot. Adrien Delahaye, Paris 1867.
5. Garrod A.B. A treatise on gout and rheumatic gout (rheumatoid arthritis). Longmans, Green & Co., London 1876.
6. Lagier R. Nosology versus pathology, two approaches to rheumatic diseases illustrated by Alfred Baring Garrod and Jean-Martin Charcot. *Rheumatology* 2001; 40:467 – 71.
7. Leden I. Ledgångsreumatism och gikt – en historisk återblick. *Sydsvenska Medicinhistoriska Sällskapets Årsskrift* 1981; 18:65 – 97.
8. Story G.D. Alfred Baring Garrod. *Rheumatology* 2001; 40:1189 – 90.
9. Anonymus. Cover Story: Sir Alfred Baring Garrod, FRS. *Primer on the Rheumatic Diseases*, 7 ed. JAMA 1973; 224:661 – 812. 14

Jean-Martin Charcot

– föregångsman i neurologi som också gjorde pionjärarbeten inom reumatologin

Ido Leden

Jean-Martin Charcot var en av 1800-talets främsta läkare. Han var också mycket konstnärligt begåvad och studerade i ungdomen såväl konstvetenskap som medicin. Efter flera års tvekan övergick han så småningom helt till medicinska studier. Han var mycket studiebegåvad och hade stor klinisk observations och reflektionsförmåga. Endast 23 år gammal försvarade han en avhandling om kronisk artrit.

I det fortsatta vetenskapliga och kliniska arbetet kom han främst att ägna sig åt olika neurologiska sjukdomstillstånd. Charcot hade en oerhört bred och djup vetenskaplig produktion och medverkade också till att inte mindre än tre vetenskapliga medicinska tidskrifter startades. Han publicerade flera epokgörande neurologiska arbeten, beskrev ett flertal klassiska neurologiska sjukdomstillstånd och räknas med rätta till de pionjärer som lade grunden för en neurologisk disciplin.

Han var vetenskapligt aktiv även under sina sista år, men dessa präglades av tilltagande sjukdom och svaghet. Han dog i hjärtinsufficiens/hjärtinfarkt under en resa i Morvan. Han ligger begravd på en kyrkogård i Montmartre liksom sonen Jean Baptiste, berömd oceanograf och polarforskare.

Doktorsavhandling om kronisk artrit

I gradualavhandlingen 1853, baserad på studier av 41 patienter, ges en utomordentlig beskrivning

av ledgångsreumatismens olika kännetecken, förlopp och avgränsning från andra ledsjukdomar (Charcot 1853). Så framhålls exempelvis klassiska karakteristiska som att särskilt medelålders och äldre kvinnor drabbas; att sjukdomen är polyartikulär, kroniskt progredierande, funktionshandikappande och permanent deformerande; att det symmetriska småledsengagemanget är synnerligen typiskt; att nämnvärd feber inte föreligger; att tofi aldrig utvecklas o.s.v. Nosologin är ännu inte klar, varför Charcot inledningsvis poängterar att ledsjukdomen tidigare beskrivits under flera namn. Som framgår av titelsidan (se figur 1) dominerar Beauvais' och Haygarts beteckningar. Hans eget förslag "rhumatisme articulaire chronique" skrivs med mycket liten och opretentiös stil.

Inledningsvis diskuteras också tidigare beskrivningar, varvid Charcot framhåller, att utöver Landré-Beauvais också flera andra franska författare (Chomel, Requin, Bouillaud och Piorry) i början av 1800-talet väl avgränsat ledgångsreumatism från övriga kroniska artriter. Av engelska författare från samma tidsperiod nämner han speciellt Haygarts beskrivning från 1805 och Adams ingående patologiska studier. Scudamores arbeten förbigås med talande tystnad.

Notabelt är också uppgiften om att G Musgrave i ett arbete (de Arthritide Symptomata, Genève 1747) väl beskrivit sjukdomen. Senare i

Jean-Martin Charcot



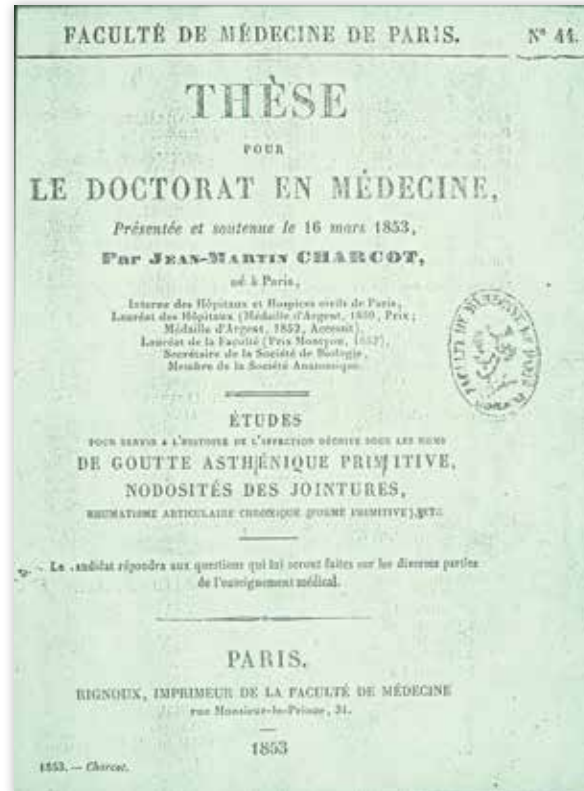
Jean-Martin Charcot och till höger Salpêtrière-sjukhuset. Franskt frimärke utgivet 1960.

- 1825 född i Paris
- 1848 påbörjade medicinska studier vid Salpêtrière.
- 1853 avhandling om kronisk artrit (RA), se figur 1.
- 1862 klinisk chefstjänst Salpêtrière.
- 1866–1878 berömda föreläsningar om olika kroniska sjukdomar.
- 1872 chef för patologiskt anatomiska institutionen i Paris.
- 1882 chef och professor, nyinrättad neurologisk klinik.
- 1893 avlider under resa i Morvan

Ytterligare persondata och förteckning över skrifter hämtas lätt från nätet, se exempelvis referens 8.

avhandlingen avspeglas Charcots neurologiska betraktelsesätt, då han mycket uppehåller sig vid det symmetriska ledengagemanget och ingående diskuterar muskelatrofin liksom muskulära symtom som kramper, svaghetskänsla o.s.v.

I sex fall har ingående patologiska studier gjorts. De för ledgångsreumatism så karakteristiska makroskopiska förändringarna [osteoporos (benskörhet); svullen, rodnad, villös (fransig) och på brosket överväxande synovia; corpora oryzoidea (risgryns stora kroppar); broskusurerna o.s.v.] beskrivs väl och samtidigt understryks, att tofösa förändringar och pus (var) helt saknas. Hjärtengagemang är ovanligt (2 av 41 patienter).

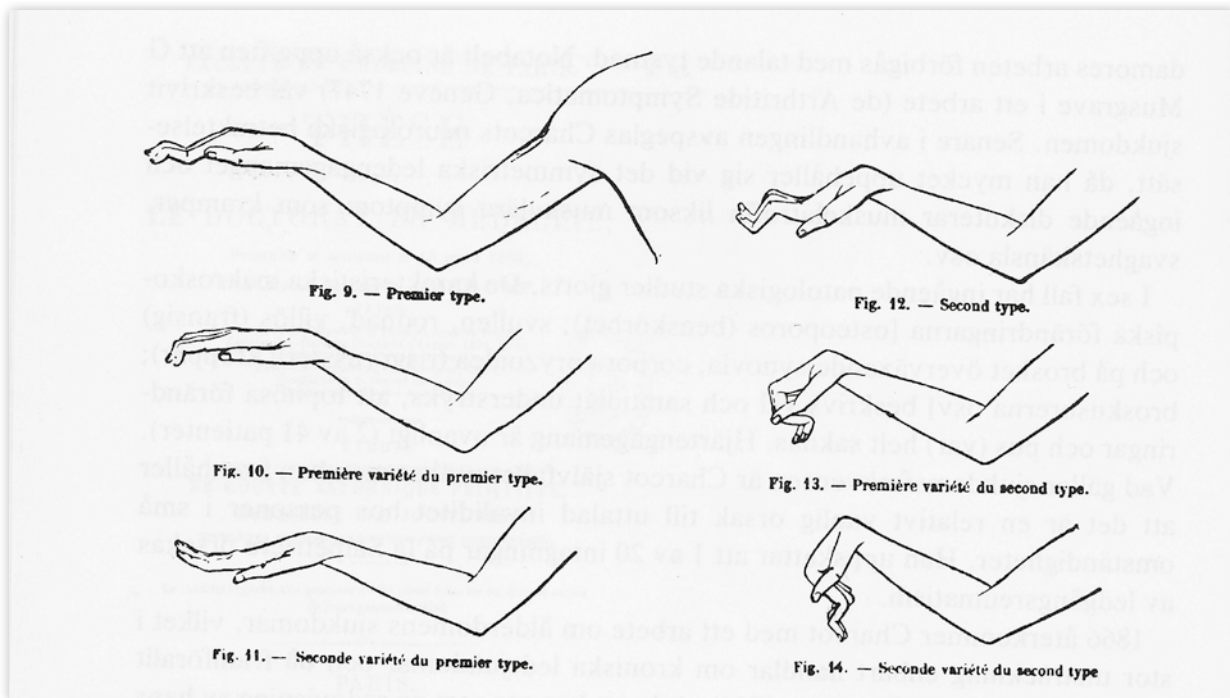


Figur 1. Titelsidan på Charcots avhandling.

Vad gäller sjukdomsfrekvensen är Charcot självfallet osäker men han framhåller att det är en relativt vanlig orsak till uttalad invaliditet hos personer i små omständigheter. Han uppskattar att 1 av 20 intagningar på la Salpêtrière orsakas av ledgångsreumatism.

Uppföljande skrift

1866 återkommer Charcot med ett arbete om ålderdomens sjukdomar, vilket i stor utsträckning enbart handlar om kroniska ledsjukdomar och då framför allt ledgångsreumatism (Charcot 1866). Arbetet kan ses som en redovisning av hans fortsatta studier i ämnet. Redan i avhandlingen 1853



Figur 2. Från Charcot 1866, referens 2.

beskriver Charcot ett par av de klassiska handdeformiteterna vid ledgångsreumatism, nämligen svanhals- och knapphålsföreställningarna, men nu subindelar han dessa deformiteter ytterligare (figur 2).

Dessutom redogör han ingående för hur sjukdomen avgränsas från gikt och reumatisk feber. Han urskiljer också kliniska och prognostiska varianter, nämligen:

1. Rhumatisme articulaire chronique progressive
2. Rhumatisme articulaire chronique partiel
3. Rhumatisme d'Heberden

Typ 1, som är den svåraste formen (våra dagars klassiska ledgångsreumatism), är vanlig i de lägre socialgrupperna och drabbar framför allt äldre och medelålders kvinnor. Sjukdomens övriga karakteristiska poängteras på nytt.

Ytterligare sektionsstudier har gjorts. De makroskopiska förändringar som ovan nämnts framhålls på nytt men kompletteras nu med mikroskopiska studier och beskrivningar. Charcot understryker också att inre organengagemang liksom en del extraartikulära manifestationer förekommer då och då. I detta sammanhang omnämns även att han ofta sett patienter med svår psoriasis som dessutom haft svår kronisk ledsjukdom.

Typ 2 är relativt godartad och medför sällan påtaglig invaliditet. Endast en eller ett par leder är drabbade. Med dagens terminologi skulle flertalet patienter ansetts ha olika grader och former av degenerativa ledsjukdomar (artros).

Typ 3 är helt godartad och kräver för det mesta ingen behandling. En inställning som vi har än i dag. Vad gäller behandlingen av den första och svåraste typen är denna symtomatisk. Charcots

framställning präglas av klar empati. Ansatser till funktionstänkande och fysikalisk terapi av den typ vi har i dag anas här och var. Farmakoterapi domineras av jod och arsenikberedningar.

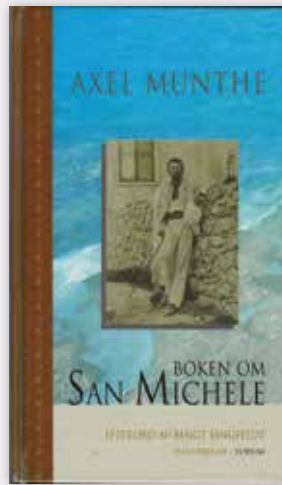
Charcots namn är fortfarande levande inom reumatologin genom eponymen Charcots neuroartropati, som är beteckningen på de destruerande ledförändringar som ibland drabbar fotleder och mellanföt hos diabetiker.

Skönlitterära skildringar av Charcot

Axel Munthe (1857–1949) avlade läkarexamen i Paris 1879 och arbetade senare under Charcot på Salpêtrière. I boken om San Michele beskriver han denna tid. Till en början var Munthe en stor beundrare av Charcot men han blev efter hand allt mer kritisk.

Munthe, som var en stor humanist, ogillade framför allt Charcots sätt att offentligt demonstrera kvinnliga patienter med hysteri, vilket han upplevde som både oetiskt och stötande. Munthe beskriver Charcot som oerhört kunnig och karismatisk men samtidigt känslökall och ”likgiltig för sina patienters lidande”.

Munthe ifrågasatte Charcots läror om hysteri som en form av epilepsi och han led med de patienter, nästan alltid kvinnor, som suggererades till olika typer av hysteri, exempelvis kvinnor som ”kröp på alla fyra på golvet ursinnigt skällande” efter intalan att de var hundar. Munthe försökte rädda en sådan kvinna från fortsatt behandling och påverkan av Charcot.



Nyutgåva med bilder av Axel Munthes bok "Boken om San Michele", referens 4.



Omslagsbilden på P O Enqvists bok (referens 7), detalj från Brouillets målning, se figur 3.

Detta uppdagades och han blev omedelbart uppsagd och fick order att aldrig mer infinna sig på Salpêtrière.

P O Enqvist berättar i sin nyligen utgivna bok om en av Charcots ”favoritpatienter”, Blanche Wittman, som också antyds vara älskarinna åt Charcot. Efter Charcots död blev hon snabbt fri från sin hysteri och lämnade Salpêtrière för att sedan arbeta som en trogen assistent åt Marie Curie. Det anses att det är Blanche som är avbildad på den berömda målningen av Brouillet som visar Charcot i full aktion på en av sina berömda tisdagsdemonstrationer, se figur 3.



"La leçon de Charcot" målades av Brouillet för 1887 års Parissalong. Det är Joseph Babinski som tar emot den avsvimmade patienten vid en demonstration av ett fall av hysteri. Originalen finns på Musée des Hospitaux de Paris.

Referenser

1. **Charcot J-M.** Etudes pour servir a l'histoire de l'affection décrite sous les noms de goutte asthénique primitive, nodosités des jointures, rhumatisme articulaire chronique (forme primitive), etc. Thèse, Paris 1853.
2. **Charcot J-M.** Leçons cliniques sur les maladies de vieillards et les maladies chroniques. P. Asselin, Paris 1866.
3. **Ekbom K.** Jean-Martin Charcot. Under hans inspirerande ledning skapades den klassiska franska neurologin. Läkartidningen 1984; 81:2363–4.
4. **Munthe A.** Boken om San Michele. Nytryck Bokförlaget Forum 2001 (första svenska upplagan utgavs 1930).
5. **Leden I.** Ledgångsreumatism och gikt – en historisk återblick. Sydsvenska Medicinhistoriska sällskapets årskrift 1981; 18:65–97.
6. **Leden I.** Heberden och Charcot – två föregångsmän inom reumatologin. Läkartidningen 1985; 82: 1564.
7. **Enqvist P O.** Boken om Blanche och Marie. Stockholm: Nordstedts, 2004.
8. **Nätreferens** www.ch-charcot56.fr/histoire/biograph/charcot.htm

Wladimir Bechterew

– föregångsman och förebild

Ido Leden

Wladimir Bechterews namn är sedan länge förbundet med den reumatiska ryggsjukdom vi idag kallar ankyloserande pelvospondylit. Han var verksam i Ryssland som neurolog och neuropsykiater och publicerade flera banbrytande arbeten inom dessa områden. Han anses vara Rysslands första neurolog och han har beskrivit flera bansystem och kärnor i basala ganglierna och hjärnstammen. År 1892 och 1893 publicerade han fallrapporter om ett sjukdomstillstånd i ryggraden, som tidigare inte beskrivits och som han kallade Steifigkeit der Wirbelsäule (1).

Detta kännetecknades av:

1. Större eller mindre rörelseinskränkning i hela eller delar av ryggraden.
2. Kyfos i bröstryggraden med åtföljande framåt ryckning av huvudet.
3. Viss pares och atrofi av halsens, bälens och skuldrornas muskulatur.
4. Kutana sensibiliteitsrubbnings omfattande ryggsida, länder och övre extremiteter.

Idag skulle vi diagnostisera detta som en form av myelopati. Flertalet patienter var uttalat ryggstela varför man hade svårt att diagnostiskt skilja dessa individer från dem som var stela till följd av spondartrit. När efterföljare och lärjungar till Bechterew ville hedra hans minne knöts hans namn till den ryggåkomma som är den vanligaste av dessa två, nämligen pelvospondyliten. Det skall dock framhållas att Bechterew själv var helt på det klara med

Faktaruta



Bechterew med generals grad och uniform. Porträtt av Ilja Repin 1913, från ref. 7.



Wladimir Bechterew vid 1920-talets slut. (Bilden från Die Medizin der Gegenwart, FMV, Leipzig 1927.)

Biografiska data

1857 den 20 januari född i Srali, en liten by utanför Kirov. Fadern var polis.

1874 påbörjar han medicinska studier vid akademien i S:t Petersburg.

1877 studieuppehåll då han som frivillig deltog i rysk-turkiska kriget. Upplevelsena här satte outplånliga spår och bidrog starkt till hans framtida samhällsengagemang.

1881 doktorsavhandling om mentala störningar och deras relation till kroppstemperaturen.

1885 professor i neuropatologi, Kazan.

1893 professor i neuropatologi, S:t Petersburg.

1893 fallrapport på tyska om ett sjukdomstillstånd som han kallar "Steifigkeit der Wirbelsäule". I princip en tysk översättning av artikel som året innan publicerats i den ryska tidskriften Vrach ("Läkaren").

1911 – 1913 Beylisaffären

1927 den 25 december avlider Bechterew, sannolikt mördad av Stalin.

att hans "Steifigkeit" var ett helt annat sjukdomstillstånd än den reumatiska ryggsjukdom vi idag kallar pelvospondylit. För att fastlägga detta skrev han 1899 en artikel, som illustreras med mycket övertygande bilder (ref. 2). Nutida läsare behöver därför inte tveka om att Bechterew hade rätt (ref. 4).

Bechterews liv och gärning förtjänar i högsta grad att hans namn "förevigas" genom att knytas till ett ganska vanligt sjukdomstillstånd. Han var inte bara en föregångsman inom medicinen utan också socialt. Det ryska tsarsamhället i början av 1900-talet kännetecknades av uttalade samhällsskillnader och därmed sociala spänningar. De sociala orättvisorna var stora och merparten av befolkningen levde under mycket knappa förhållanden. (Livegenskapen avskaffades exempelvis inte förrän på 1860-talet.) Bechterew arbetade envist och oförtrutet för en samhällsförändring med mer jämlikhet och mer rättvis fördelning av samhällets resurser som mål. Han var en oförtröttlig samhällskritiker. I olika offentliga sammanhang gisslade han makthavarna och den feodala samhällsstrukturen samtidigt som han varmt förespråkade personlig frihet och möjlighet till egen utveckling.

Rysslands Dreyfusaffär

Bechterew levde som han lärde. Anställningar vid hans institut skedde efter kompetens och inte efter börd eller förbindelser. Det innebar bland annat att personer av judisk härkomst och även kvinnor erhöll tjänst. Två omständigheter som vanligtvis betydde att man var utesluten från fast anställning. Bechterews institut var på många vis det första fria universitetet i Rysslands historia. Bechterew var också i andra sammanhang snabb att ta parti för de svaga och förfördelade. Sålunda engagerade han sig i den rättegång, som 1912 pågick mot den judiske köpmannen Mendel Beylis. Denne stod anklagad för ritualmord och för att ha druckit av

offrets blod. Tsarsamhället, som var i upplösning till följd av de stora sociala orättvisorna, hoppades att genom offentliga rättegångar av detta spektakulära slag kunna avleda det utbredda missnöjet med makthavarna och i stället rikta det mot den judiska folkgruppen. Detta tillvägagångssätt var något som man tidigare använt och som lett till svåra pogromer. Bechterew tog parti för Beylis. Han framhöll med skärpa, och uttryckt i nutida språkbruk, att det inte fanns någon som helst evidens för att judiskt levnadssätt innehöll dylika makabra ritualer. Mördaren/förövaren skulle därför sökas i alla samhällsgrupper och ingenting talade för att man just skulle koncentrera sig på personer av judisk börd. Beylis blev också frikänd och därför omnämns denna rättegång ofta som Rysslands Dreyfusaffär.

Lenin och Stalin

Tsarväldet föll samman i samband med den ryska revolutionen 1917 och i efterdyningarna samlades efterhand makten hos Lenin och hans parti. Lenin dog 1924 och i den därpå följande maktkampen tog Stalin snabbt över initiativ och ledarskap. Stalins position var dock utsatt vilket påverkade hans hälsostillstånd både psykiskt och fysiskt. Stalin kallade till sig ett flertal specialister men ingen kunde eller vågade säga vad som fattades honom.



Frimärke utgivet i Ryssland 1952 till minnet av 25-årsdagen av Bechterews död.

Texten under Posta CCCR lyder: Framträdande rysk vetenskapsman. Neuropatolog – psykiater.



Natalja Bechterewa och författaren.



Natalja Bechterewa och Christer Kramer, Skellefteå, initiativtagare till detta efterutbildningsmöte vars huvudtema passande nog var spondartriter.

Mördas Bechterew?

I december 1927 var det Bechterews tur att tillkallas för konsultation. Som alltid var han rättfram och han meddelade oföväget sin diagnos. Stalin led av grav paranoia. Dagen därpå avled Bechterew. Två oberoende skriftliga källor antyder att han mördats på uppdrag av Stalin. En indirekt fingerisning om detta är också det frimärke som utgavs 1952 till 25-årsminnet av Bechterews död (figur 3). Det är ovanligt att frimärken utges till 25-årsminnet av personers dödsfall. 1952 höll Stalins era på att ta slut och det ryska samhället började göra upp med en del av de oförrätter som begåtts under Stalins regim. Denna frimärksutgivning kan ses som ett led i sådana försök. Den kan tolkas som ett indirekt erkännande av begånget fel och samtidigt markerades nu att Bechterew, med öst-europeisk terminologi, var rehabiliterad och inte längre persona non grata.

Sondottern

Natalja Bechterewa, hans sondotter, antydde också att farfar Wladimir mördats. Vi var flera svenskar

närvarande när hon på ett efterutbildningsmöte 1993 i Sankt Petersburg berättade om sin uppväxt och bakgrund, figur 4. Hennes egen far avrättades i slutet på 1930-talet och modern internerades. Natalja och övriga syskon togs omhand av samhället. (Det fanns uppenbarligen institutioner med uppgift att ta hand om barn till föräldrar som staten avrättade eller fängslade.) Natalja hade själv endast vaga minnen av farfar Wladimir. Hon var bara fyra år när han dog. Vi både förundrades och imponerades av hur hon tycktes ha försonats med sina hemska upplevelser under uppväxten och dessutom klarat av att genomföra medicinsk utbildning. Hon var neurofysiolog och stolt över att gå i farfars fotspår. Hon verkade också dela farfars och föräldrarnas samhällssyn, åsikter som dessa hade fått betala ett mycket högt pris för.

Denna artikel är en bearbetning av ett föredrag hållet under Wyeth akademis försymposium den 23 november, Riksstämman, Göteborg 2004.)

Källor

1. Bechterew W. Steifigkeit der Wirbelsäule und ihre Werkrümmung als besondere Erkrankungsform. *Neurologisches Zentralblatt* 1893; 12:426 – 34.
2. Bechterew W. Neue Beobachtungen mit pathologisch anatomische Untersuchungen über Steifigkeit der Wirbelsäule. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde* 1899; 15:45 – 57.
3. Leden I. Mannen bakom syndromet: Wladimir Bechterew. Ryssen som ”sowed confusion and repead glory”. *Läkartidningen* 1987; 84:2960 – 62.
4. Leden I. Did Bechterew describe the disease which is named after him? A question raised due to the centennial of his primary report. *Scand J Rheumatol* 1993; 42 – 45.
5. Leden I. Wladimir Bechterew – visionär och sanningsägare med socialt patos. 9:e Nordiska Tvärfackliga konferensen, *Reuma* 2003:16 (abstract).
6. Leden I. Wladimir Bechterew – visionär och sanningsägare med socialt patos. *Medikament* 2003; 8: 57 – 60.
7. Ljunggren B. Vladimir Bekhterev – the professor who diagnosed the state of Stalin. I: Ljunggren B (ed). *Great men with sick brains and other essays*. Publicerad av American Association of Neurological Surgeons 1990: 49 – 68. (ISBN: 0-9624246-0-9).

Jacques Forestier

– grundaren av fransk reumatologi

Ido Leden

Jacques Forestier tillhör pionjärerna inom fransk och europeisk reumatologi. Hans namn fortlever i eponymen Forestiers sjukdom, det tillstånd som i dag i moderna läroböcker kallas DISH (diffus idiopatisk skeletal hyperostos). Mest känd torde han vara som den som oomtvistligt visade att parenteral guldbehandling (kryoterapi, av grekiskans chryso = guld) är effektiv vid behandling av reumatoid artrit. Nedan följer lite mer detaljerade data.

Jacques Forestier (1890–1978) var son till Henri och Joséphine Forestier. Fadern var chef för behandlingscentret Aix-les-Bains i Frankrike, som har fysioterapeutiska och hydroterapeutiska traditioner sedan flera hundra år. Jacques efterträdde så småningom fadern och har i sin tur efterträts av sin son François, som är representant för den femte generationen Forestier i ledningen för Aix-les-Bains.

Jacques studerade medicin i Paris och blev därefter anställd vid Cochin-sjukhuset, där hans intresse för reumatologi väcktes. År 1928 var han mogen att efterträda fadern i Aix-les-Bains. Då var han redan en erkänd medicinsk auktoritet främst tack vare sina studier över Lipiodol (referens 1). Detta jodhaltiga medel hade sedan 1900-talets början använts närmast som ett universalmedel mot vitt skilda åkommor som t.ex. syfilis och olika ledsjukdomar. Det tillfördes intramuskulärt och tidigt noterades att man på platsen för dessa injektioner ofta fick röntgentäta mjukdelsförändringar. Tan-



Jacques Forestier – porträtt av John Moll. (Från "A portrait survey" 1987.)

ken föddes att detta skulle kunna utnyttjas diagnostiskt. Under ledning av sin lärare J A Sicard visade Jacques att medlet gav utmärkt kontrast vid tillförsel i spinalkanalen. Därmed lades grunden för myelografitekniken.

Jacques var under hela sitt liv intresserad av olika ryggåkommor. Han var en av de första på 1930-talet som insåg att sacroiliacaledsförändringar vid



Aix les Baines, klassisk fransk kurort med varma svavelkällor. Aix ligger i södra Frankrike, nära Bourgetsjön och i departementet Savoie.



Den femte generationen Forestier i spetsen för Aix-les-Bains representeras av Jacques Forestiers son François.

pelvospondylit är nyckeln till denna diagnos. Senare noterade han fall med ryggstelhet där det vid röntgen av ryggraden förelåg överbryggande förändringar av ovanlig form och utbredning. Detta gjorde att han tillsammans med sin elev och vän Jaime Rotes-Querol från Spanien 1950 kunde publicera en sammanställning av nio fall med sådana förändringar i ryggraden. Enstaka fall hade beskrivits tidigare men Forestier och Rotes-Querol sammanställde nu tillståndets karakteristika och benämnde det "hyperostose vertébrale ankylosante sénile", i publikationer på engelska "senile ankylosing hyperostosis of the spine". Senare tog de bort "sénile" eftersom förändringarna hos vissa individer debuterar i medelåldern (6).

Jacques Forestier var också en av de första som under begreppet pseudo-polyarthrite rizomelique beskrev det vi i dag kallar polymyalgia rheumatica. Han torde dock vara mest känd som den som dokumenterade kryoterapiens effekt vid behandling av reumatoid artrit (3, 4, 5).

År 1949 reste han med stora förväntningar till New York för att delta i den 7:e internationella reumatologkongressen. Jacques Forestier skulle

där presentera sina under tjugo år samlade erfarenheter av guldbehandling vid reumatoid artrit (8). Jacques var inställd på att denna presentation skulle bli en av kongressens höjdpunkter. Till hans stora besvikelse blev så inte fallet. Den helt över-skuggande kongresshändelsen var Philp Henchs, Nobelpristagare 1950, presentation av kortisonets effekt vid behandling av reumatoid artrit (2).

Jacques Forestier är en av dem som byggde upp reumatologin i Frankrike. Han deltog också i grundandet av den nationella franska reumatologföreningen 1928.

Jacques var en framgångsrik och mångsidig idrottsman i sin ungdom. Den främsta idrottsliga utmärkelsen var den silvermedalj han och övriga medlemmar i det franska rugbylaget erövrade i de olympiska spelen 1920 (1). Under första världskriget tilldelades han hedersmedalj för att han som fältläkare bl a tillfångatagit 150 fiendesoldater (9). År 1922 gifte han sig med Adrienne Japuis. I äktenskapet föddes sju barn. Den ende sonen François har, som ovan nämnts, fortsatt i faderns spår.



Originalförpackning av Allochrysin, det guldsaltpreparat som J Forestier använde vid behandling av patienter med RA.

Referenser

1. Arlet J. Jacques Forestier des stades aux thermes, vie d'un grand rhumatologue Aix-les-Bains: National Publi Productions, 1988.
2. De Marchin P. In memoriam Jacques Forestier. Acta Rheum (Belg) 1978; 2:97-8.
3. Forestier J. L'aurotherapie dans les rheumatismes chroniques. Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hopitaux de Paris, 1929; 8:23.
4. Forestier J. Rheumatoid Arthritis and Its Treatment by Gold Salts. The Results of Six Years' Experience. J Lab Clin Med, 1935; 20:827.
5. Forestier J. Åtta års erfarenheter av guldterapi vid kronisk reumatism. Nordisk Medicinsk Tidskrift 1936; 12 :1414.
6. Forestier J. Rotés-Querol J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. Ann Rheum Dis 1950; 9:321 -30.
7. Leden I. Guld – en kultur- och medicinhistorisk betraktelse. Halmstad: Civilen, 1988:23-47.
8. Leden I. Jacques Forestier. En av reumatologins förkämpar i Frankrike. Läkartidningen 1989; 86:2689-90.
9. Rakic M. Dr Jacques Forestier, July 27, 1890 – March 15, 1978. Arthritis Rheum 1978; 21 :989-90.

För den som vill ha nätreferenser föreslås nedanstående:

www.whonamedit.com/doctor.cfm/1463.html

www.leplaisirdesdieux.com/LePlaisirDesDieux/AAIHP/InternatDeParis/idp22_forestier.htm

www.aaihp.fr/IllustreAncien/FORESTIER.html

Gunnar Kahlmeter

– Sveriges förste reumatolog

Ido Leden

Gunnar Kahlmeter föddes 1885 i Stockholm som son till fil dr Thore Kahlmeter och hans hustru Armida Löwenhielm. Fadern som var lektor i fysik dog redan vid 48 års ålder, när Gunnar bara var tolv år gammal. Med hjälp av en sparsam änkepension och genom att ge pianolektioner så lyckades modern, trots knappa ekonomiska omständigheter, både försörja familjen och ge barnen utbildning. Kahlmeter är en valonsläkt som kom till Sverige redan på 1640-talet.

Efter studentexamen vid Beskowska skolan började Gunnar läsa medicin i Uppsala.

En av hans lärare och sedermera vän, professor Israel Hedenius, lär ha varit den som gjorde att doktorsavhandlingens tema hamnade inom området stödjeapparatens sjukdomar. Avhandlingen är en monografi på 235 sidor med titeln: Bidrag till kännedom om spondylitis deformans. Huvudinnehållet ägnas åt en beskrivning av spondylitis deformans (spondylos) kliniska och röntgenologiska karakteristiska och speglar en god klinikers iakttagelseförmåga och skarpsynthet.

Den del som ägnas åt differentialdiagnostiken gentemot ankylopoetisk spondylartrit (Mb Bechterew) är ett rent pionjärbete och än i dag finns inte mycket att tillägga till Kahlmeters beskrivning. Avhandlingen kom också att prägla hans framtida val av såväl klinisk inriktning som vetenskapligt arbete. Detta skulle huvudsakligen förbli inom ämnesområdet rörelseorganens sjukdomar.

Nästa pionjärinsats kom under hans arbete på Pensionsstyrelsen med att kartlägga orsakerna till



Gunnar Kahlmeter, november 1943.

förtidspensionering. Ett inte oväntat fynd var att i över hälften av fallen så berodde detta på "ålderdomssvagheter". Helt överraskande var däremot att 9,1 procent av pensionsutbetalningarna gjordes till personer med ledgångsreumatism.

Bland de egentliga sjukdomsorsakerna var ledgångsreumatismen den helt dominerande åkom-

man. Lungtuberkulos, som var vanlig och välkänd i alla läger, svarade bara för 5,8 procent av pensioneringarna.

Under de följande åren bekräftades Kahlmeters siffror genom liknande epidemiologiska studier i framför allt England och Tyskland. Därmed kom Kahlmeter att räknas till de internationella pionjärerna inom reumatologin.

En okänd folksjukdom

Kahlmeters studie blyxtbelyste en dittills försummad och också ganska okänd folksjukdom, nämligen ledgångsreumatismen. Myndigheternas intresse vaknade eftersom det stora antalet förtidspensioner ju hade nationalekonomisk betydelse. Ytterligare bidragande till centrala instansers intresse för denna grupp sjuka var att Kahlmeter också visade att vården vid Pensionsstyrelsens vårdinrättningar var framgångsrik. Av dem som vårdades under åren 1915–1923 var vid utgången av 1925 fortfarande 62 procent i stånd att ”helt eller i mer väsentlig grad” försörja sig själva. Alla var vid vårdens början arbetsoförmögna ”eller så angripna av sjukdomen att varaktig arbetsoförmåga hotade”.

Nu framlades motioner i riksdagen om att landets reumatikervård måste förbättras. En viktig fråga var naturligtvis vilken kompetens som behövdes i sådan vård. Redan i början av 1920-talet argumenterade Kahlmeter energiskt för att reumatologin borde bli en egen specialitet. Han fortsatte sedan oförtrutet med detta arbete under resten av sitt liv.

Läkarförbundet gav Kahlmeter befogenhet att utfärda specialitetsintyg i reumatologi. År 1931 utfärdades sådana intyg för Ellen Margareta Persson, som var chef för den specialavdelning som 1928 öppnats i Lund, och för Gunnar Edström, som 1936 skulle bli hennes efterträdare.

När Svensk Reumatologisk förening bildades 1946 blev Kahlmeter dess självklare ordförande.

En av föreningens första och viktigaste uppgifter blev att fortsätta verka för att reumatologi skulle bli en egen specialitet. Som vi alla vet dröjde detta dock ända till 1969. Betydelsen av Kahlmeters initiala arbete för att så skulle ske kan inte överskattas.

Finns det någon annan person som kan konkurrera med Kahlmeter om värdigheten Sveriges förste reumatolog? Inte enligt min och många andras uppfattning. Den ende jag vet som anmält avvikande åsikt är Kåre Berglund, som bl.a. hänvisar till Kahlmeters dedikation i skriften ”de reumatiska sjukdomarna” som utkom 1929. På försättsbladet står: ”Professor Israel Hedenius, den framsynte pionjären för de reumatiska sjukdomarnas vård i vårt land – läraren och vännen ägnas denna bok”.

Detta får mera ses som ett uttryck för den tidens artighet och konvention. Hedenius var en mångsidig och kunnig internmedicinare där de reumatiska sjukdomarna bara var ett av hans många intresseområden. Det är säkert hans förtjänst att Kahlmeter kom att ägna sitt liv åt detta område men det berättigar honom knappast till titeln Sveriges förste reumatolog. Hedenius avhandling har titeln *Studier över albuminurin* och av de cirka 60 vetenskapliga arbeten som finns förtecknade i Sveriges läkarehistoria (ref 9) faller färre än tio inom området reumatologi. Kåres ställningstagande torde mera vara baserat på egna åsikter och erfarenheter än på faktiska förhållanden. Han var ingen av ”Kahlmeters påläggskalvar” (ref 2). ”Personlighetsmässigt var de också i flera avseenden varandras motsatser” (ref 2).

Som en sammanfattning av Kahlmeters gärning och betydelse för svensk och internationell reumatologi skulle jag vilja citera Gunnar Edström i en runa, *Läkartidningen* 1951: ”Den svenska reumatologins grand old man professor Gunnar Kahlmeter har gått ur tiden. Hans minne kommer att leva länge... Han har inristat sitt namn såsom en av pionjärerna för de reumatiska sjukdomarnas

effektiva bekämpande i världen, han har gjort det på ett sådant sätt att hans gärning ej blott kommer att bli vördad utan även älskad”.

Ytterligare fakta om Gunnar Kahlmeter återfinns i den pietetsfulla teckning som sonen Olof ger av sin far i Svensk Reumatologisk förenings Jubileumsskrift 1996 (ref 7).

Anmärkning: Gunnar Kahlmeter d.y. – barnbarn till Gunnar Kahlmeter – har porträtterat sin farfar i boken ”Svensk Reumatologisk Förening 70 år”, vilken utkommer samtidigt.

Referenser

1. **Berglund K.** Reumatologi i Sverige. I: Jubileumsbok, Nordisk reumatologisk förening 50 år. Red. Leden I, Nived O. Malmö OD Grafik AB 1996: 116.
2. **Jonsson E.** Personligt meddelande 1993.
3. **Kahlmeter G.** Nuvarande möjligheter och framtida önskemål med avseende å artriternas vård i vårt land. Föreningen GCI:s 3:e fortbildningskurs 1921: 172–183.
4. **Kahlmeter G.** Ledgångsreumatismens nationalekonomiska betydelse. Tidskrift för den svenska pensionsförsäkringen 1925: 84–93.
5. **Kahlmeter G.** Resultatet av vården vid pensionsstyrelsens kurorter för sjuka lidande av kronisk ledgångsreumatism. Hygiea 1927; 89: 514–528.
6. **Kahlmeter G.** Reumatikerfrågan. Läkarmötets förhandlingar, Stockholm 1930: 61–75.
7. **Kahlmeter O.** Porträtt av Gunnar Kahlmeter. Banbrytare för svensk reumatologi. I: Jubileumsskrift, Svensk Reumatologisk förening 50 år. Red Leden I, Nived O. Oskarshamn, AB primo 1996: 15–31.
8. **Leden I.** Reumatologin – föregångsspecialitet. Tidigt ute med lagarbete i rutinsjukvården. Läkartidningen 1995; 92: 1383–1388.
9. **Widstrand A.** Sveriges Läkarehistoria ifrån konung Gustav den 1:s till närvarande tid. Stockholm, PA Norstedt & Söner, 1933.

Gunnar Kahlmeter

Född 18 augusti 1885 i Stockholm, död 6 oktober 1951.

1912 Med lic Uppsala.

1918 Med dr, docent i medicin 1927.

1918 Biträdande överläkare Pensionsstyrelsen och sedan 1930 dess överläkare.

1925 Överläkare och direktör för Åsö sjukhus, Stockholm fram till 1943 då detta sjukhus ombildades till sjukhem. Under de följande åren och fram till pensioneringen var Kahlmeter överläkare och chef för en av de fyra intermedicinska avdelningarna på Södersjukhuset.

1925 Sekreterare i Svenska Nationalkommittén för de reumatiska sjukdomarnas bekämpande.

1926 Medlem ILAR.

1929 Svenska statens representant vid den första ILARKongressen i Budapest.

1936 ILAR-diplom för bästa vetenskapliga arbete inom reumatologin under de senaste tio åren. Hedersledamotskap i ett flertal länders reumatologiska sällskap, t.ex. England, Frankrike, USA och flertalet nordiska länder.

1946 Den förste ordföranden i Svensk Reumatologisk förening som bildades i april detta år.

I Sveriges läkares historia (ref 9) finns förtecknat cirka 120 vetenskapliga artiklar varav dryga 75 procent inom ämnesområdet reumatologi.

Gift 1914 med Gertrud (Gertie) Lindman. Fyra barn föddes i äktenskapet men två dog redan efter bara några dagars levnad. Sonen Olof, född 1923, blev infektionsläkare i Halmstad och sonsonen Gunnar, född 1949, är docent i mikrobiologi.

Nanna Svartz

– kortfattad biografi

Skriftlig version av föredrag som inledde symposiet:
Innovationer – förr, idag och i framtiden. Läkarstämman 2012-11-30.

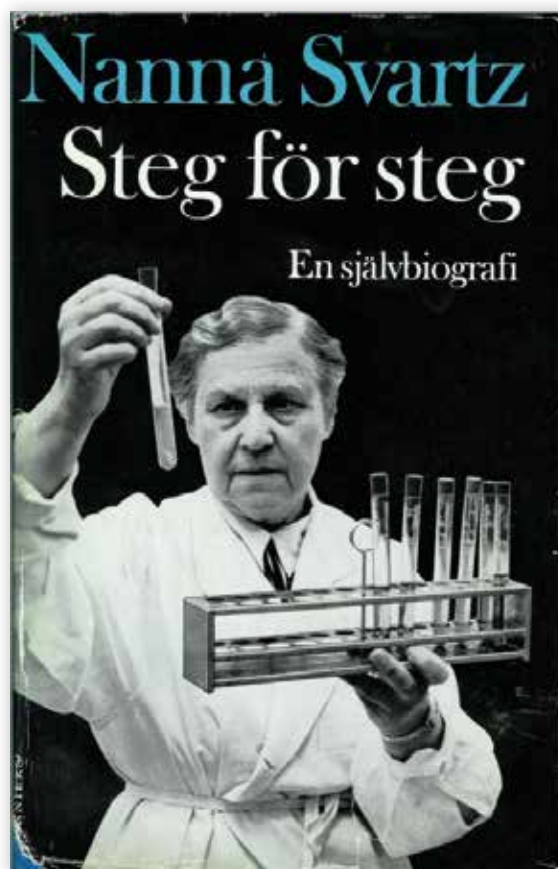
Ido Leden

Nanna Svartz utnämndes 1937 till professor i internmedicin. Detta var första gången som en kvinna i Sverige erhöll en sådan tjänst efter traditionellt ansökningsförfarande, en betydelsefull händelse inte bara för henne själv utan också för hennes meningsfränder i jämställdhetsfrågor. En stor del av sitt vetenskapliga arbete ägnade hon åt frågor om ledgångsreumatismens orsak och behandling.

Personlighet och personliga förhållanden

Nanna Svartz växte upp i Västerås i ett borgerligt hem, som präglades av humaniora och religion men också av tragik till följd av kronisk sjukdom. Alla hennes fyra äldre syskon dog i tuberkulos. Fadern var fil. Dr. med latin som specialitet och arbetade som läroverkslärare. Modern, född Moxén, var prästdotter med utbildning vid Smedmans handelsskola.

Redan under skoltiden blev Nanna bekant med en ung man, Nils Malmberg. De träffades första gången på en skoldans. Snart djupnade deras känslor och kärleken började spira. De gifte sig så fort de ekonomiska förhållandena så medgav (1918), men först 11 år senare föddes deras dotter Gunvor, som liksom föräldrarna kom att bli läkare. Nils började läsa medicin och blev så småningom öronspecialist med professors namn. Nanna, säkert delvis inspirerad av Nils, sökte och vann inträde till



Nanna Svartz självbiografi (1968).

Nanna Svartz (1890–1986)

Med Lic 1918.

Med Dr och docent 1927.

Professor internmedicin Karolinska sjukhuset 1937–57.

Föreståndare för Gustav V:s forskningsinstitut 1948–60.

medicinutbildningen på Karolinska sjukhuset några år senare (1911). Bland de 18 studerande, som då intogs, fanns två kvinnor, Nanna Svartz och Gärda Pettersson (Ullman). Nanna hade viss ekonomisk hjälp av stipendier från Fredrika Bremerförbundet. Nanna var redan som ung ”målmedveten och viljestark” (Lindberg). I sin självbiografi anger hon arbetsnarkomani som ett framträdande karaktärsdrag. Ett ord, som på 1960-talet, när boken skrevs, sannolikt hade annorlunda klang än idag. Hennes arbetsförmåga tycks förvisso närmast ofattbar, att döma av memoarerna. Många dygn tar hon nätterna till hjälp för att hinna med alla otaliga uppdrag och tjänstefunktioner. Till detta kommer hennes privatpraktik, som hon startade redan 1927 och inte avvecklade förrän 1983 (Ullman, sid. 244). Av självbiografien framgår klart att hon som ung flicka både var innovativ och kreativ. Hon var djupt engagerad i kvinnosaksfrågor och hade flera framsynta förslag om hur förbättringar av kvinnors liv och villkor skulle kunna genomföras. Hon ansåg sig dock inte vara stridbar nog för att ”passa på barrikaderna” och blev glad när Karolina Widerström stöttade henne i denna bedömning. Nanna lämpade sig bäst för studier och akademisk karriär (Svartz 1968: 164).

Forskare och vetenskapare

Nanna fick efter legitimationen (1918) tjänst på Serafimerlasarettet där Israel Holmgren var professor. Han blev i många avseenden hennes mentor och förebild förutom att vara en trogen stöttepelare och supporter. Israel Holmgren var intresserad av olika tarmsjukdomar och Nanna Svartz avhandling kom därför att handla om den så kallade ”jäsningsdyspepsin eller rättare jäsningskatarrar i tarmen” (Svartz 1968: 73). Avhandlingens huvudtema blev att försöka klarlägga om ”de jodofila mikroorganismerna i tarminnehållet” var bakterier eller jästceller. Det visade sig att blåfärgningen av jod varierade

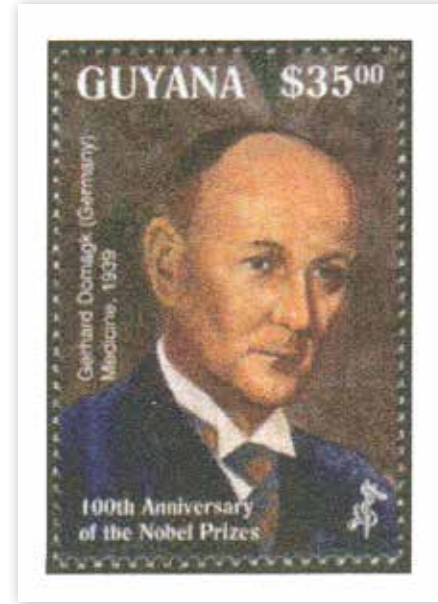


Fig.2. Gerhard Domagk tilldelades 1939 års nobelpris i medicin för sin upptäckt av Prontosilets antibakteriella effekt. Tragiskt nog förbjöds han av Hitler att ta emot priset. Hitler hatade nobelpris-kommittéerna och deras pris sedan den norska kommittén 1935 givit fredspriset till den tyske pacifisten och journalisten/socialisten Carl von Ossietzky (Wennerberg sid. 47). Frimärke utgivet Guyana 1995.

med pH och kolhydrathalten i näringssubstratet. Hon visade också att Clostridier förekom ”i enorm mängd” i tarmen vid jäsningskatarr. Nanna behöll livet igenom sitt vetenskapliga intresse för tarmsjukdomar, särskilt ulcerös colit, men kom också tidigt att få ett stort intresse för sjukdomar med ledinflammation, särskilt ledgångsreumatism och andra polyartriter. Orsaken till ledgångsreumatism var då som nu okänd. Nanna Svartz fängslades av olika teorier om utlösande mekanismer och beslöt i början av 1930-talet att detta skulle bli ett av de forskningsområden hon skulle ägna sig åt.

Under 1900-talets första hälft ansåg många att en än så länge okänd mikrob var den sannolika orsaken till ledgångsreumatism och liknande sjukdomar. Redan undersin medicinutbildning i Uppsala hörde hon professor Gunnar Forssner berätta, att han vid undersökning av ledvätska

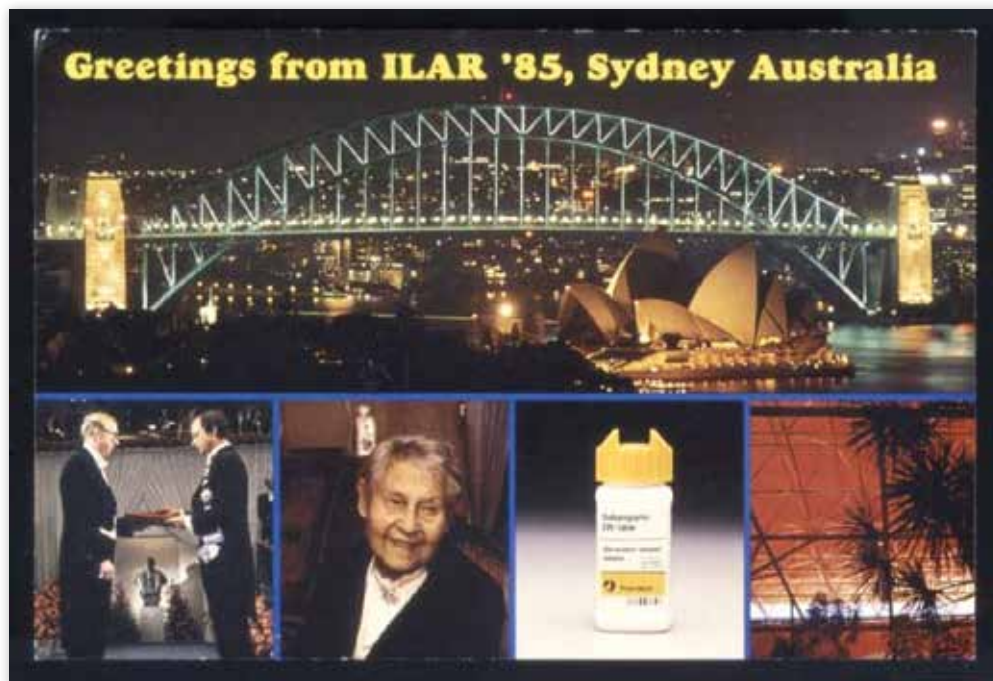


Fig.3. Vykort som distribuerades av Pharmacia i samband med den XVI ILAR-kongressen i Sydney 1985. 1980-talet kan nog ses som Salazopyrinets glansperiod när det gäller behandling av RA. Då var Salazopyrin ett betydelsefullt DMARD.

från patienter med ledgångsreumatism funnit "bakterieliknande bildningar" (Svartz 1968: 47). När Nanna Svartz nu själv undersöker sådana ledvätskor, får hon samma intryck. Tillsammans med Dag Knutsson startade hon "ganska omfattande bakteriologiska undersökningar vid kronisk ledgångsreumatism" (Svartz 1968: 86). "Kulformade bakterier" påvisades i patienters svalg och tarm. Därefter inleddes experimentella studier på kanin. "Polymorfa diplococcer" isolerades från tonsiller och tarm hos patienter med polyartrit och injicerades intravenöst (Svartz 1938). Inga kaniner visade tecken på sepsis, men flera fick polyartikulär ledinflammation, vissa bara subklinisk sådan = endast PAD-förändringar förelåg (mikroskopisk inflammation i ledhinnan). Det väckte stor uppmärksamhet när Nanna Svartz under den femte internationella reumatologkongressen (ILAR) 1936

i universitetsaulan i Lund demonstrerade en livslevande kanin med ledsvullnad. Hos vissa kaniner slocknade ledinflammationen spontant, medan den hos andra blev kronisk och resulterade i strukturella ledförändringar påminnande om dem vid ledgångsreumatism.

Salazopyrin

1935 hade Gerhard Domagk (fig. 2) i Tyskland visat att ett sulfapreparat, prontosil, kunde "bringa vissa former av bakteriell blodförgiftning (ett livshotande tillstånd) till läkning" (Svartz 1968: 40). De följande åren tydliggjorde att detta var en epokgörande upptäckt och Domagk tilldelades 1939 års nobelpris i medicin, men förbjöds tragiskt nog av Hitler att ta emot detta. Prontosil "verkade" inte på alla slags bakterier men på ett tillräckligt stort antal, för att man skulle inse att ett revolutione-

rande läkemedel sett dagens ljus. Snart utvecklades nya och effektivare sulfaföreningar. Nanna Svartz fascinerades av denna nya terapeutiska arena med sannolikt stor utvecklingspotential. Kreativt och innovativt designade hon egna nya forskningsfält att exploatera. Domagk ansåg att sulfa hade ”förmåga att stimulera den bakterieupplösning som vissa celler i inflammatorisk vävnad, s.k. granulationsvävnad, kan åstadkomma”. Borde det inte då ”vara fördelaktigt att kombinera sulfa med andra preparat som inverkar på annat sätt på granulationsvävnaden”, frågade sig Nanna Svartz (Svartz 1968: 111). Salicylika var kända för att ge snabb och förhållandevis god smärtlindring vid ledgångsreumatism. ”Kanske borde en kombination av sulfa och salicylpreparat försökas” (Svartz 1968: 111). (Se också Svartz 1988 där en något annorlunda bakgrund tecknas.) Sulfapyridin var då den sulfaförening, som ansågs mest potent. Nanna startade egna försök att ”åstadkomma föreningar mellan salicylsyra och sulfapyridin men kände snart starkt behov av stöd från kemisk expertis”. Hon inledde därför ett samarbete med Erik Askelöf (forskningschef) och Harry Willstaedt (kemist) på läkemedelsbolaget Pharmacia. Dessa syntetiserade ett flertal föreningar ”bland vilka en azoförening mellan salicylsyra och sulfapyridin visade sig särskilt intressant”. Under de följande åren lade Nanna Svartz ner mycket tid och kraft på att utveckla denna terapeutiska potential. Medarbetarna på Pharmacia arbetade snabbt och redan 1939 kunde hon inleda behandlingsförsök med den mest lovande substansen (salicylazo-sulfapyridin, Salazopyrin) av dem som syntetiserats. Salazopyrin visade sig minska besvären såväl hos patienter med ledinflammation (polyartrit) som tarminflammation (ulcerös kolit). För första gången tycktes man ha fått ett nytt & revolutionerande läkemedel. Salazopyrin har sedan dess och till nutid varit ett viktigt basläkemedel vid behandling av ulcerös kolit.

Effekten vid RA kunde emellertid inte konfirmeras då behandlingsförsök gjordes i Edinburgh i slutet av 1940-talet, vilket gjorde att preparatet närmast råkade i vanrykte. Det fick dock en renässans under 1980-talet för att sedan åter fasas ut.

Studier av sjukdomsmekanismer och immunologiska förändringar hos patienter med ledgångsreumatism (reumatoid artrit, RA) fick nu vänta medan Salazopyrinets egenskaper undersöktes. Efter sin pensionering kunde Nanna Svartz på Gustav V:s forskningsinstitut (se nedan) lägga full kraft på frågor om RA:s genes. Denna forskning resulterade i att hon ansåg sig ha funnit orsaken till RA. Den utlösande faktorn var en infektion orsakad av bakterien *diplostreptococcus agalactiae* (DSA), som drabbade personer tillförts via kontaminerad mjölk (Svartz 1972). Hennes åsikt baserades på studier som visat att:

- DSA är termoresistent och kunde påvisas i pasteuriserad mjölk från ett flertal europeiska länder.
- DSA förekom i 75–80 % i näsa-svalgrummet hos patienter med RA, medan så endast var fallet i 20 % hos kontroller.
- DSA orsakade/utlöste polyartrit hos kanin och mus efter intravenös injektion, hos de senare också makroglobulinbildning påminnande om reumatoida faktorer.

Akademisk karriär

Nanna Svartz blev klar med sina medicinstudier 1918 och därmed också legitimerad läkare samt Med lic. Hon gick med liv och lust in för att skaffa sig ökad kunskap om såväl laborativa som kliniska frågeställningar och snart blev hon engagerad i mer formella forskningsprojekt. 1927 kunde hon lägga fram sin avhandling och senare samma år blev hon docent i internmedicin vid Karolinska institutet (KI). Sedan följde rejäla steg på karriärstegen. 1929 fick hon en laboratorstjänst vid KI och året därpå en överläkartjänst på Serafimerlasarettet. Ytter-

ligare cheftjänster följde och även tillförordnad professorstjänst i väntan på definitivt beslut om den professur i internmedicin, som utlysts när Israel Holmgren 1936 gick i pension. Den 17 dec 1937 kom konseljbeslut på att det var hon bland de sökande som utnämnts till professor. Därmed hade Sverige för första gången fått en kvinna som, efter sedvanligt ansökningsförfarande, utsetts till professor. (Sonja Kovalevsky kallades 1889 till den professur hon 39 år gammal tillträdde i matematik vid Stockholms högskola.)

Beslutet att utnämna Nanna Svartz var ingalunda okontroversiellt. Hon berättar i sin självbiografi om flera otrevliga påhopp och nedsättande uttalanden både före och efter utnämningen. En del medsökanden hade offentligt omtalat henne som inkompetent både beträffande vetenskapligt arbete och ledarförmåga. Man hänvisade också till hennes kön. Självklart kunde en kvinna i klimakteriet inte adekvat sköta en så kvalificerad tjänst. Andra bemötte henne med respekt. Bland andra professor Ask Upmark i Uppsala inför vilken få brukade finna nåd. Han skrädde sällan orden. Vid ett tillfälle framhöll han med emfas att Nanna Svartz ”var den enda karlen bland de andra käringarna” (Lindberg, sid. 202). Professuren var förenad med en överläkartjänst på KS. Hon pensionerades från dessa befattningar 1957, men fortsatte ytterligare några år som chef/föreståndare för Gustav V institutet, en tjänst hon tillträtt 1948.

Hon hedrades med en mängd utmärkelser och hedersledamotskap. I det CV som finns i Ullmans bok (sid 275-8) inleds medaljregnet med en Illis quorum av 8:e storleken år 1946 och hon är vald till hedersmedlem i 35 vetenskapliga sällskap.

Läkare och professor

Nanna Svartz förblev under hela sitt liv en engagerad kliniker trots eller kanske tack vare många betungande administrativa sysslor. Hon brydde sig

om såväl låg som hög och många patienter uttryckte på olika vis sin tacksamhet. De mest förmögna både genom personliga gåvor och stora betydelsefulla donationer för vetenskaplig forskning ofta öronmärkta för forskning om magtarmsjukdomar och/eller reumatiska sjukdomar (Nannas egna områden).

I sina memoarer ger Nanna Svartz glimtar från detta liv och särskilt berättar hon om berömda personer hon haft under behandling (Kung Gustav V, marskalk Mannerheim och Rysslands ambassadör Alexandra Kollontay). För dessa var hon alltid tillgänglig för konsultation, men det tycks också i viss mån ha gällt för ”vanliga” patienter.

Relationerna med Svensk Reumatologisk förening (SRF)

Den andra gången (1977) som SRF:s styrelse utnämnde hedersledamöter kallade man två av landets pionjärer, Gunnar Edström och Nanna Svartz. En hedersbetygelse hon uppenbarligen accepterat eftersom den finns med i hennes CV. Sannolikt såg hon denna utnämning som en fredsgest och en väg till försoning.

Hennes relation med föreningen hade nästan sedan starten 1946 varit bottenfrusen. Förvisso var Nanna förtjänt av hedersledamotskap i SRF mot bakgrund av den forskning hon bedrivit inom området. Om hon här i vissa stycken inte bara varit drivande utan kanske rent av visionär, så var detta inte fallet vad gällde hennes inställning till specialitetens utveckling. I detta avseende var hon ”konservativ och bakåtsträvar” för att använda ord Olle Lövgren på sin tid använde både privat och offentligt. Det ledde också till att hon vid det ”famösa” föreningsmötet den 8 dec 1948 ”demonstrativt” (Berglund sid. 109) desavouerades och inte utsågs till ny ordförande i föreningen efter Gunnar Kahlmeter. Protokollsutkastet från detta möte är synnerligen belysande (SRF:s hemsida). Här fanns två läger, ett under Nanna Svartz led-

ning, som inte hade ambitionen att reumatologi skulle bli en egen specialitet, och ett yngre garde, lett av Olle Lövgren, som såg detta som föreningens självklara främsta mål. Nanna Svartz var valberedningens förslag till ny ordförande, men efter slutna omröstning blev det Fredrik Sundelin som valdes och Olle Lövgren efterträdde honom som vice ordförande.

Sammanfattning

Nanna Svartz är tveklöst pionjär i flera avseenden, medan hon i andra inte var lika framsynt. Hennes liv och gärning blev och är ett viktigt exempel på ”att kvinnor kan”. Hon hade dock många belackare och torde ha tvingats till många kompromisser i den patriarkaliska mansvärld som hon verkade i. Är hennes självbiografi kanske ett behov av såväl rättfärdigande som självhävdelse? Hon framträder där som oerhört självkritisk och på flera ställen uttrycker hon farhågor för att inte räcka till. Hon ter sig också såbar och självförtroendet var inte alltid det bästa. Hon trivdes aldrig heller i ramplyuset och upplevde ofta en viss social osäkerhet. Denna överfördes till dottern Gunvor som berättat om detta i en mycket öppenhjärtig intervju i DN (Svartz-Malmberg 1990). Här berättas en helt annan historia än den hyllning till moderns minne hon tecknade i Läkartidningen året efter moderns död (Svartz-Malmberg 1987). I den artikeln har modern inga svagheter och inget antyds om det mycket speciella familjelivet. Som de flesta människor hade Nanna Svartz uppenbarligen också svagheter. Desto mer imponerande framstår hennes livsverk och gärning.

Vid publikationen i RB 2-2013 medföljde kort ”Summary” på engelska. Anledningen till att vi hade med en sådan är SRFs Nanna Svartz föreläsningar. Inbjudna utländska talare har önskat få uppfattning om innehållet i texten.

Tack till Anders Askelöf som bistått med kopior ur familjearkivet.

Källor:

Bachrach WH. Sulfasalazine: I. An historical perspective. *Am J Gastr* 1988; 83: 487-96. (Se Svartz N. 1988. Detta är del I. Detta är en utförlig översikt som han skrev 1975, men som inte publicerades. Nanna Svartz ombads sända kommentarer och skickade mycket utförliga sådana och av kvalitet att dessa enligt B borde komma i tryck. En Ad Hoc Committee delade denna åsikt och bägge dokumenten publicerades två år efter Nanna Svartz död.)

Berglund K. Reumatologi i Sverige. I: Nordisk Reumatologisk Förening 50 år 1946-1996, Leden I, Nived O (red). Malmö: OD Grafik 1996: 103-36.

Lindberg G. Nanna Svartz. Sveriges första kvinnliga professor. Kapitel i hennes bok: Starka kvinnor som fört Sverige framåt. Uddevalla: Mediaprint 2005: 202-15.

Neuman VC, Grindulis KA. Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: an old drug revived (Editorial). *J Roy Soc Med* 1984; 77: 169-71.

Norberg-Stenbeck R. Nanna Svartz en legendarisk invärtesmedicinare. I: Wigzell Hans (red). Min svett är steril. Några människor och händelser vid Karolinska institutet. Vingåker: Linderoths tryckeri 2011: 78-105.

Nordanberg T. En idé med bärkraft genom decennierna. *Journalen* (Nr 7) 1991: 21.

SRF hemsida <http://www.svenskreumatologi.se/dokumentarkiv>

Sinclair RJG, Duthie JJR. Salazopyrin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1949; 8: 226-31.

Svartz-Malmberg G. För 50 år sedan: Nanna Svartz' utnämning. Den första kvinnliga professorn vid statshögskola. *Läkartidningen* 1987; 84: 4255-58.

Svartz-Malmberg G. Intervju i Dagens Nyheter (insidan B 6), söndagen den 21 okt. 1990.

Svartz N. Histological changes in polyarthritis experimentally produced by polymorphous diplococci. *Acta Med Scand* 1938; 89: 302-13.

Svartz N. Erfarenheter med Salazopyrin. *Nordisk Medicin* 1941; 11: 2261-4.

Svartz N. Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. *Acta Med Scand* 1942; 110: 577-98.

Svartz N. Steg för steg. En självbiografi. Stockholm: Bonniers 1968.

Svartz N. Treatment of ulcerative colitis with Salazopyrin. *International Surgery* 1968; 50: 421-7.

Svartz N. The primary cause of rheumatoid arthritis is an infection. The infectious agent exists in milk. *Acta Med Scand* 1972; 192: 231-9.

Svartz N. La solution possible d'une énigme irritante: le diplostreptococcus agalactiae serait la cause de la polyarthrite rhumatismale. *Rheumatologie* 1972: 5-6.

Svartz N. Sulfasalazine: II. Some notes on the discovery and development of Salazopyrin. *Am J Gastr* 1988; 83: 497-503. (Postumt publicerad artikel baserad på utförligt brevsvår hon skickat till William Bachrach, se denna referens. Här berättas att DSA var frekvent fynd i tarminnehåll hos patienter med ulcerös colit. Hon undersökte hur vanligt den förekom vid andra åkommor och fann att DSA också förekom frekvent hos patienter med RA, såväl i tarm som nasofarynx. Granulationsvävnaden vid RA och UC hade många likheter. Då logiskt designa läkemedel med hög affinitet för bindväv och som också lyserade mikrober.)

Ullman M. Nanna Svartz 1890-1986. Sveriges första kvinnliga professor i statlig tjänst. Kapitel i hans bok: Kvinnliga pionjärer verksamma i Sverige. Mariehamn: Ålandstryckeriet 2004: 233-79.

Wennerberg J. Läkemedel som förändrat världen. Historier om vetenskap, slump och envishet. Kapitlet om Sulfa. Halmstad: Printografen AB 2012: 40-9.

Henrik Sjögren

– hans privata liv

Magnus Carlsson

Jag (Magnus Carlsson) har i denna artikel valt att berätta om privata händelser och upplevelser i Henrik Sjögrens liv.

Viktiga årtal och händelser i hans liv presenteras i faktarutor. Jag har också medvetet utelämnat det mesta kring Sjögrens syndrom. Detta torde vara välbekant för reumatologer.

Min främsta källa för information har varit nu framlidna dottern Gunvor Rönn. Jag har även intervjuat personer i Jönköping, som varit bland Sjögrens patienter samt använt andra källor.

Min efterforskning har fört mig så nära huvudpersonen, trots att vi aldrig möttes, att jag oftast i denna berättelse endast använder hans förnamn.

Henrik Samuel Conrad Sjögren föddes 23 juni 1899 i Köping. Fadern, Conrad Johansson, var en framgångsrik affärsman, modern, Emelie Sjögren, var en – för den tiden – ovanlig kvinna. Hon arbetade på bank, utöver skötseln av parets tre barn. Hon var dessutom en hängiven feminist och ägnade sig åt arbete för social rättvisa och kvinnors rösträtt. Henrik hade en äldre broder, Valter, och en lillasyster vid namn Ebba. Det bör noteras, att Henrik valde att använda moderns flicknamn som efternamn. Sannolikt inte en slump utan ett uttryck för vidsynthet och tidig mognad.

Barndomen beskrivs som harmonisk. Henrik var en lugn, blyg och flitig gosse, drag som kom att präglade hans personlighet även som vuxen.

Faktaruta 1. Privatliv



Ung Henrik Sjögren framför hemmets piano.

1899 födsel i Köping
1906 pianolektioner
1919 möter kärleken i Maria Hellgren
1921 förlovning
1928 vigsel i Paris
1934 dottern Gunvor föds (2/8)
1935 flyttning till Jönköping (1/10)
1951 resa runt jorden
1955 manus till detektivroman
1961 "TV-stjärna"
1967 flyttning till Lund
1986 avled (17/9). Begravd i Stockholm
Medlem i Jönköpings orkestersällskap.
Medlem i Humanistiska föreningen.
Medlem i Alliance Française.
Studier i ryska samt ivrig förespråkare för esperanto.

Han erövrade med strålande betyg den vita mössan 1918. Samma år avled brodern Valter i sviter efter Spanska sjukan. Han blev 23 år; medicinstudent i Stockholm. Var detta av betydelse för Henriks yrkesval?

Mycket snart efter att Henrik inlett sina medicinstudier blev han förälskad i en kurskamrat, Maria Hellgren, dotter till en välkänd ögonläkare i Stockholm. Gissningsvis har detta haft betydelse för hans inriktning mot oftalmologi.

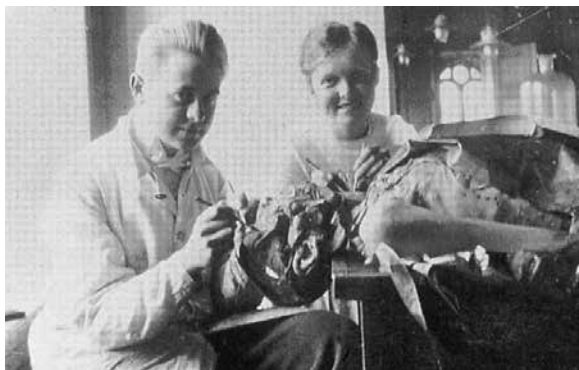
Bröllopsresan, efter vigseln i Madeleine-kyrkan i Paris 1928, gick till den engelska sydkusten.

1927 fick Henrik i *Acta Ophthalmologica* publicerat sin första vetenskapliga artikel. Den handlade om spasm i ögonmuskulatur i relation till von Economos encefalit. Den stillsamme Henrik drog sig inte för att kritisera tidigare publikationer i ämnet, skrivna av auktoriteter som fransmännen Joseph Babinski och Pierre Marie. Ett kännetecken på förmåga till såväl kritisk granskning som nytänkande – av stort värde i hans fortsatta yrkesutövning.

Endast 30 år gammal, 1929, fick Henrik Sjögren och hustrun Maria (som också blev ögonläkare) uppdrag av Medicinalstyrelsen att undersöka de nyanlända Svenskbyborna, från en by i nuvarande Ukraina, avseende förekomst av trakom. Dessa ca 800 personer var tillfälligt inkvarterade på ett regemente i Jönköping. Journalanteckningar av makarna Sjögrens omfattande arbete finns bevarade. Man kan i dagboksanteckning, skriven av Maria, notera att hon tyckte att Jönköping var en tråkig stad. Hon kunde föga ana, att hon senare skulle vara bosatt där i dryga 30 år.

1930 mötte Henrik Sjögren, då verksam på Serafimerlasarettet, en 49-årig kvinna, som klagade över irritation i ögonen, torrhet i munnen och ledvärk. Han hade mött några liknande fall med denna triad av symtom och publicerade sina iakttagelser i "Hygiea". Han myntade begreppet "keratoconjunctivitis sicca".

1933 försvarade Henrik doktorsavhandlingen med titeln "Zur Kenntniss der Keratoconjunctivitis sicca". Han erhöll betyget 1,5 på skalan 1–3. Det krävdes minst 2 för att kunna gå vidare mot



"Kärleken övervinner allt". Henrik Sjögren och Maria Hellgren i en något bisarr miljö (anatomisal KS).



Bröllop i Paris 1928. Vilket stiltigt par! Notera Marias typiska 1920-talsklänning, speciellt slöjan.

en docentur. Dörren till en vetenskaplig karriär var stängd.

Nu fick yrkesbanan inriktas mot tjänstgöring utanför universitetssjukhusen. I Jönköping, "den tråkiga staden", planerade man för den första separata ögonkliniken på ett landsortssjukhus.



1929 i augusti. Ca 800 personer i ålderdomliga kläder anländer från Ukraina i dåvarande Sovjetunionen till Jönköping – Svenskbyborna.



Henrik Sjögren med dottern Gunvor. En stolt fader!

1935 inledde Henrik sitt arbete där. Han var den ende läkaren, och köerna av patienter ringlade långa i väntrummet, enligt uppgift faktiskt även ned längs trapporna. Det blev långa arbetsdagar.

Hustrun Maria startade privat ögonmottagning i hemmet och tog hand om parets enda barn, dottern Gunvor.

I början av 1940-talet fick Henrik oväntat ett brev från en ögonläkare verksam i Hobart på den till Australien tillhöriga ön Tasmanien – så långt från Sverige, som man kan komma. Avsändare var Bruce Hamilton, utbildad vid Moorfield's Eye Hospital i London. Denne delade Sjögrens intresse för "sicca-syndromet" och översatte 1943 hans avhandling till engelska.

Efter detta blev eponymen Sjögrens syndrom vida spridd över världen. Blygseln medförde dock, att Henrik själv använde begreppet "sicca-

syndrom". Jag har, trots ivrigt letande, endast funnit två tillfällen, då han gjorde avsteg från detta.

1959 remitterades en kvinna, som klagade över ögonirritation, till ögonkliniken för bedömning. Remissvaret var kortast möjliga: "Sjögrens syndrom", undertecknat av Henrik Sjögren.

Det andra tillfället var då en pionjär inom immunologin (Deborah Doniach) höll föredrag i Göteborg i början på 1960-talet. Henrik satt bland åhörarna. "Sjögren's syndrome" omnämndes, Henrik ställde så många frågor, att han ansåg sig föranlåten att förklara varför. Han sade: "Ursäkta mig, att jag är så intresserad i ämnet, men det är jag som är Sjögren". Svaret blev: "Är *ni* Sjögren? Jag trodde, att han var död sedan länge!".

När Henrik Sjögren hade lite fritid, vad gjorde han då? Han var en sann humanist. Han var under många år starkt engagerad i Jönköpings Orkestersällskap. Han skrev de facto små kompositioner.



Den musikaliske och patientvänlige Henrik Sjögren roar under rond.

Han var medlem i Humanistiska förbundet.

Intresset för främmande språk var stort. Han behärskade engelska, tyska och franska (medlem i Alliance Française), försökte lära sig ryska och var en ivrig förespråkare för esperanto.

Han älskade att skriva julklappsrim och små vardagspoem.

Från mitten av 1950-talet härstammar ett mycket märkligt manus. Det finns endast i ett exemplar, och jag fick tillgång till det via dottern. Det är en "vetenskaplig kriminalhistoria" med titeln "Mannen med nebulisatorn", skrivet under pseudonymen Henri Siccard (sic!). Det är en mycket bisarr skrift. Den sändes aldrig till något förlag. Tack och lov!

1951 inbjöd Bruce Hamilton Henrik att hålla föredrag i dennes hemstad, Hobart. Avsikten var att hustrun Maria skulle medfölja. Tyvärr blev hennes åldriga moder sjuk, och Henrik fick åka ensam.

Det blev närmast en triumffärd. Han höll, på begäran, föredrag i Kairo, Karachi, New Dehli,

Singapore, Sydney och Melbourne innan han nådde Hobart. Han erhöll utmärkelsen Member of The Royal Australian College of Ophthalmologists.

Motsvarande utmärkelse erhöll han i Wellington på Nya Zeeland. Färden gick vidare via Honolulu (Hawaii) till San Francisco. På Stanford University stiftade han bekantskap med det ämnesområde, som skulle bli hans framtida huvudsakliga intresse: hornhinnetransplantation. Han erhöll ytterligare information och praktisk övning i New York, innan han efter sin resa runt jorden återvände till Jönköping.

Han genomförde fler än 500 hornhinnetransplantationer på patienter från hela Sverige. 1961 sände Sveriges Television ett reportage, där man kunde se Henrik i full aktion. Reporter var Bengt Bedrup.

Dörren till den vetenskapliga banan hade stängts 1933. Hans uppmärksammade bedrifter ledde dock till att Henrik Sjögren 1957 blev docent vid Göteborgs universitet. Karriärens höjdpunkt nåddes, när han 1961 av regeringen tilldelades professors namn.

Sjögren var i klinisk tjänst till 1967. Han flyttade till Lund, dit många pensionerade kollegor/vänner hade flyttat sina bopålar.

Henrik Sjögren avled 17 september 1986, i en ålder av 87 år. Hustrun Maria levde ytterligare några år. De fick 65 lyckliga år tillsammans. De ligger begravda på Norra Begravningsplatsen i Solna. Gravstenen är lika blygsam, som de som vilar därunder.

1998, inför det jubileumsfirande som skedde i Jönköping 1999, gjorde jag en högst ovetenskaplig undersökning. Jag skickade ett brev till institutioner motsvarande Svenska Läkaresällskapet i 148 länder.

Min fråga var enkel, och jag försökte att vara "non-biased": vilken svensk läkare är den, till nam-

net, mest kände i ert land? I de många svar jag fick, angav en klar majoritet: Henrik Sjögren. Det både överraskade och gladdde mig.

Vid jubileumsfirandet år 1999 (100 år efter hans födelse) avtäcktes en stor bronsrelief, som nu är placerad utanför entrén till ögonmottagningen på Länssjukhuset Ryhov. Dåvarande landshövding Birgit Friggebo invigde "Henrik Sjögrens plats", belägen nära det idag rivna sjukhus, där han i tre decennier hjälpte så många.

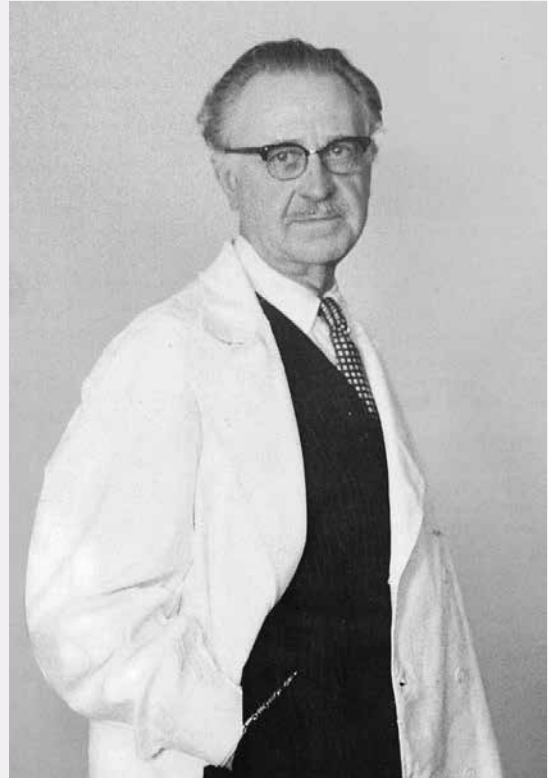
Hans minne lever alltså vidare!

Kompletterande publikationer:

Manthorpe R. Mannen bakom syndromet: Henrik Sjögren. Klarlade tårproduktionens betydelse för ögat. Läkartidningen 1988; 84: 3937-8.

Carlsson M. Medicinhistorisk paus: "True love". Läkartidningen 2001; 98: 3437.

Faktaruta 2. Studier och karriär



En elegant kliniker som utstrålar det lugn om vilket patienter än idag vittnar.

1906 skolstart i Köping
1918 student i Västerås
1919 medicinstudier på KI inleds
1922 med.kand.-examen
1925 amanuens i patologi
1927 första vetenskapliga publikationen
1927 med.lic.-examen
1929 uppdrag åt Medicinalstyrelsen, se brödtext
1930 första publikation ang. "sicca-syndromet"
1933 med.dr. i Stockholm
1935 ögonläkare i Jönköping
1943 översättning av hans avhandling till engelska
1951 föreläsningar jorden runt
1957 docent vid Göteborgs universitet
1961 tilldelas professors namn
1967 pension
1970–1976 hedersutmärkelser
1 dec 1976 den förste person som säkert kallats till hedersledamot i Svensk Reumatologisk Förening

Sven Löfgren

– hans observationer ledde fram till ökad kunskap om akut sarkoidosartrit

Folke Lindström och Bertil Lindblom

Sven Löfgren beskrev i slutet av 1940-talet kombinationen erythema nodosum, ledbesvär, feber och bilaterala hiluslymfom som sedermera har kommit att kallas Löfgrens syndrom.

Detta är den vanligaste formen av akut sarkoidos. Röntgenologiskt påvisande av bilaterala hiluslymfom är nyckeln till diagnosen sarkoidosartrit, som trots alarmerande symtom har god prognos.

Docent Folke Lindström, överläkare vid medicinska kliniken, och Bertil Lindblom, laborator vid statens rättskemiska laboratoriums serologiska avdelning, regionsjukhuset i Linköping, presenterar en studie av 24 egna fall med tonvikt på klinisk diagnostik. HLA-testning visar att patienter med sarkoidosartrit har en genetisk profil identisk med den man ser vid flera autoimmuna sjukdomar.

Sven Löfgren (1910 – 1978) gjorde de kliniska observationer och experimentella studier som ledde fram till avhandlingen »Erythema nodosum. Studies on etiology and pathogenesis in 185 adult cases» [1]. Det var under åren 1940-1945 då han tjänstgjorde på Stockholms stads tuberkulosbyrå, statens bakteriologiska laboratorium och vid medicinska kliniken, S:t Görans sjukhus, Stockholm. Han arbetade där under ledning av docent Folke Lindstedt och professor Alf Westergren (den sistnämnde sänkningsreaktionens upptäckare).



Sven Löfgren betraktade sig själv mer som läkare än som vetenskapsman: »Min begåvning är iakttagelse av patienten i sjuksängen, plus ett gott bondförstånd». (Porträttet är utlånat av leg läk Märta Ollen-Löfgren, som också bistått med biografiska data.)

»Omdöme» ett honnørsord

Sven Löfgren föddes den 1 mars 1910 i Varnums församling i Västergötland. Han var nummer två av sex syskon. Föräldrarna var godsägare August Löfgren och Hilma Eliasson. Hemmet präglades av kristen fromhet och socialt tänkande, fadern donerade sålunda bl.a. Sjöbo barnhem till Borås stad. Sven Löfgren avlade studentexamen 1928 vid

Högre allmänna läroverket i Borås med lysande betyg. Att han kom att studera medicin berodde nog bl.a. på moderns svåra njursjukdom och tidiga död – han hade aldrig tänkt sig något annat yrke än läkarens. Hela studietiden var vid Karolinska institutet i Stockholm. Han blev medicine licentiat 1935, disputerade 1946 med åtföljande docentur i invärtesmedicin och utnämndes till professor honoris causa 1971.

Sven Löfgren brukade säga om sig själv att han egentligen inte var vetenskapsman utan läkare: »Min begåvning är iakttagelse av patienten i sjuk-sängen, plus ett gott bondeförstånd.» »Omdöme» var ett honnörsord för honom.

Löfgrens hela kliniska verksamhet var förlagd till S:t Görans sjukhus i Stockholm. Han var biträdande överläkare och så småningom efterträdare till professor Alf Westergren, men hans medicinska föredöme var alltid docent Folke Lindstedt, som var överläkare på invärtesmedicinska avdelningen vid S:t Göran. Hos honom hade han sina första läroår. Denne noggranne och kritiske överläkare var hans stora förebild som klinisk forskare. Han citerade ofta aforistiska uttryck från Lindstedt, t.ex. »Man måste ha mycket god hälsa för att stå ut med modern terapi», eller »Här gäller det att sätta in en kraftig exspektans».

I sitt personliga liv var han enkel och anspråkslös. Han var ytterst barnkär och tyckte om att tala med och leka med barn. Han var humoristiskt lagd och tyckte om en god historia. På ett område var han närmast pedant – när det gällde det svenska språket. Han rättade språkfel i journaler, protokoll och utlåtanden, och sörjde mycket över språkdekadansen.

Han hade många internationella kontakter och utövade stor gästfrihet mot utländska kolleger. År 1963 inbjöd han till en internationell sarkoidoskongress i Stockholm. Detta synnerligen vällyckade möte glädde honom mycket och betydde

mycket för den varma, kollegiala vänskap som rådde mellan de första medlemmarna av vad de skämtsamt kallade »sarkoidosklubben».

Upptäckarglädje och observans

Löfgrens första vetenskapliga arbete (1939) berörde blödarsjuka och alopeci. Intresset för erythema nodosum som en reaktion inte bara på olika infektioner utan också på medikamentell behandling (sulfatiazol) väcktes under Löfgrens tjänstgöring hos Westergren. Vid denna tidpunkt betraktades erythema nodosum bland kliniker som ett tecken på tuberkulos, och det behövdes klinisk observans och självständigt tänkande för att associera det med andra sjukdomstillstånd: »Det är det som ej går in i ritningarna som är det roliga», är ett Löfgren-yttrande som vittnar om upptäckarglädje och observans på »naturens experiment».

Avhandlingen försvarades den 18 maj 1946 i Karolinska sjukhusets aula. Den innefattar undersökningar av den bakteriologiska och serologiska bakgrunden till erythema nodosum, särskilt med avseende på tuberkulos och steptokockinfektion. I avhandlingen – men än mer i en serie arbeten under åren 1946-1953 [2] – gör Löfgren observationer som leder fram till etablerandet av Löfgrens syndrom: erythema nodosum, bilaterala hiluslymfom, feber och ledsymtom (särskilt fotledsarttrit).

Sarkoidos är en systemisk granulomatös sjukdom med okänd etiologi som visar en uttalad variation i kliniskt uttryckssätt. Det sätt på vilket sjukdomen yttrar sig har också betydelse för prognosen hos den enskilde patienten. Den goda prognosen vid kombinationen erythema nodosum, akut artrit och bilateralt hiluslymfom noterades av Sven Löfgren och har bekräftats i senare undersökningar [3].

Det akuta insjuknandet i sarkoidos med bilateralt hiluslymfom och artrit är i regel ensartat. Oftast är det fråga om en bilateral fotledsarttrit med kraftig svullnad och andra tecken på inflammation (Figur I).



Figur 1. Sarkoidosartrit med bilateral inflammation vid fotlederna.

Även andra leder (knä-, hand- och armbågsleder) kan angripas av artrit, medan artralgi kan förekomma i ett stort antal leder. Feber är vanligt och ibland föregås ledsymtomen av tecken på övre luftvägs infektion. I regel är det personer i åldrarna mellan 30 och 40 år som drabbas, kvinnor något oftare än män. Löfgrens syndrom är ej alltid fullständigt; sålunda uppträder erythema nodosum i endast omkring två tredjedelar av fallen, och underlättar då diagnosen. Det är nämligen endast undantagsvis som bilateralt hiluslymfom ger upphov till respiratoriska symtom som motiverar lungröntgen. Det krävs därför kännedom om syndromet för att misstänka sarkoidosartrit vid kombinationen bilateral fotledsartrit och feber.

Eget material

Vid reumatologisektionen vid medicinska kliniken, regionsjukhuset i Linköping, har vi under de senaste åren sett 24 fall av sarkoidosartrit. Endast i ett fall har den rätta diagnosen varit uppenbar för inremitterande läkare – remitteringsdiagnoser har varit reumatoid artrit, reaktiv artrit, djup ventrombos. Detta tyder på att kunskapen om Löfgrens syndrom (dvs akut sarkoidosartrit) är bristfällig.

Alla våra 24 fall har gått i remission inom fyra månader. Inte i något fall har recidiv noterats, trots observationstider på upp till åtta år. Kunskap om

akut sarkoidosartrit tillåter sålunda en snabb diagnos med enkla medel. Den goda prognosen vid Löfgrens syndrom är regel, dock inte utan undantag [4].

Av de 24 patienterna i åldrarna 28-60 år (medelålder 33,8 år) med sarkoidosartrit var 13 kvinnor (54,2 procent). Samtliga fall insjuknade akut med bilateral fotleds artrit, dock ej alltid samtidigt i båda leder (Figur 1). Erythema nodosum observerades i 15 fall (62,5 procent). Bilateralt hiluslymfom fanns hos alla (genom definition). Vi har sett ett fåtal patienter med en sjuk domsbild mycket liknande sarkoidosartrit, dock utan bilateralt hiluslymfom. I avsaknad av histopatologisk diagnos kan dessa ej inkluderas.

I flera fall var det svårt att säga om fotledssvullnaden berodde på artrit i fotleden eller en lednära erythema nodosum. SR steg ofta till höga värden (60-100 mm). Proteinfraktionering visade i regel att SR-stegringen hade samband med ökad halt av aktivitetsproteiner (haptoglobin, orosomukoid, CRP, alfa-1 -antitrypsin) snarare än med en ökning av immunglobuliner. Övergående positiva reaktioner för reumatoid faktor och kärnantikroppar sågs också ofta (hos mer än hälften av fallen). Hyperkalcemi har ej noterats hos någon av de 24 patienterna.

Medikamentell behandling (analgetika och anti-flogistika) påverkar ej sjukdomsförloppet, men medför lindring av de inflammatoriska symtomen. Steroid behandling har i regel ej behövt tillgripas.

Sarkoidosartrit särform av sarkoidos?

Patienter med kronisk sarkoidos har i regel nedsatt förmåga att reagera på intrakutant tillförda antigen, vilket kan tyda på ett defekt cellulärt immunsvär. Dessa patienter har vidare ett minskat antal cirkulerande T-celler, ökad produktion av immunglobuliner och störd granulocytfunktion [5, 6].

Den akuta sarkoidosformen skiljer sig så mycket från den kroniska formen att man frågar sig om

det är samma sjukdom. Resultat av HLA-studier på patienter med akut sarkoidosartrit [7] tyder på att sarkoidosartrit träffar en genetiskt enhetlig patientgrupp med HLA-haplotypen 88/ DR3.

Denna patientgrupp skiljer sig från dem med sarkoidosjukdomen som helhet, inom vilken man finner normala HLA-frekvenser [8].

HLA-testning av här presenterade 24 patienter visade haplotypen 88/DR3 i 18 fall, medan DR3 konstaterades i 21 av 23 testade fall. Detta innebär att det är 29,4 gånger större risk för en individ med HLA DR3 att få sarkoidosartrit än om man saknar detta antigen.

Defekt C3b-receptorfunktion hos granulocyter från sarkoidospatienter utan erythema nodosum, men ej hos sådana med erythema nodosum, har nyligen beskrivits [9].

Även denna studie stöder tanken att sarkoidos med erythema nodosum (inom vilken grupp akut sarkoidosartrit ryms) utgör en genetiskt betingad särform av sarkoidos med god prognos.

Det är känt att individer med HLA-haplotypen B8/DR3 är överrepresenterade vid en rad autoimmuna sjukdomar (systemisk lupus erythematosus, dermatitis herpetiformis, myasthenia gravis, primärt Sjögrens syndrom). Det är därför tänkbart att patienter med sarkoidosartrit insjuknar därför att de genom arvet av HLA-haplotypen 88/DR3 har en genetiskt betingad autoimmun reaktivitet, eventuellt kopplad till nedsatt förmåga att eliminera cirkulerande immunkomplex [10].

Ett sådant avvikande reaktionssätt kan vara den faktor som gör att vissa individer blir sjuka medan andra förblir friska, trots likartad exponering för det hypotetiska agens som framkallar/utlöser sarkoidos.

Det säsongsbundna uppträdandet av sjukdomen, jämte påtagliga geografiska variationer, har medfört spekulationer om att sarkoidos orsakas av något lokalt allmänt förekommande agens: smittämne eller allergen (t.ex. mykoplasma, EB-virus,

barträdspollen). Hittills har man dock ej kunnat fastställa något sådant utlösande agens.

Av intresse är emellertid att en sjukdom som till alla delar liknar Löfgrens syndrom och också kallas »pseudosarcoidosis» uppträder i USA som en komplikation till infektion med *Histoplasma capsulatum* [11].

Histoplasmos förekommer ej i Sverige i nämnvärd utsträckning, men det är möjligt att något annat infektiöst agens här orsakar sjukdomen. Den höga prevalensen av sarkoidos i Sverige utgör förhoppningsvis en gynnsam omständighet när det gäller att fastställa detta agens, infektiöst eller ej.

Litteratur

1. Löfgren S. Erythema nodosum. Studies on etiology and pathogenesis in 185 adult cases. Akad avhandl, 1946.
2. Löfgren S. Primary pulmonary sarcoidosis. I. Early signs and symptoms. II. Clinical course and prognosis. Acta Med Scand 1953; 145:424-31, 465-74.
3. Neville E, Walter AN, Geraint James D. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis. An analysis of 818 patients. Q J Med 1983; 52:525-33.
4. Uddenfeldt P, Bjelle A, Olsson T, Stjernberg N, Thunell M. Musculo-skeletal symptoms in early sarcoidosis. Acta Med Scand 1983; 214:279-84.
5. Geraint James D, Neville E, Walker A. Immunology of sarcoidosis. Am J Med 1975; 59:388-94.
6. Hällgren R, Håkansson L, Schmekel B, Stålenheim G, Venge P. Kinetic studies on phagocytosis. IV. Cellular defects and humoral inhibition as causes of impaired neutrophil phagocytosis in sarcoidosis. Clin Exp Immunol 1982; 47: 169-75.
7. Hedfors E, Lindström F. H LA-B8/DR3 in sarcoidosis. Tissue Antigens 1983; 22:200-3.
8. Hedfors E, Möller E. H LA-antigens i n sarcoidosis. Tissue Antigens 1973; 3:95-8.
9. Schmekel B, Håkansson L, Hällgren R, Nöu E, Stålenheim G, Venge P. C3b receptor mediated phagocytosis i n sarcoidosis with extra-thoracic manifestations. Eur J Respir Dis 1985; 67:341-5.
10. Lawley TJ, Russel P, Hall P et al. Defective Fc-receptor functions associated with the H LA-B8/DR3 haplotype. Studies in patients with dermatitis herpetiformis and normal subjects. N Engl J Med 1981; 304: 185-92.
11. Thornberry DK, Wheat LJ, Brand! KD, Rosenthal J. Histoplasmosis presenting with joint pain and hilar adenopathy. »Pseudosarcoidosis». Arthritis Rheum 1982; 25: 1396-402.

Reumatiska sjukdomar

Gikt – historia och naturalförlopp _____	53
Reumatoid artrit (RA) – gammal eller ny sjukdom? Bättre diagnoskriterier för paleopatologisk diagnos av RA kan förväntas ge ett klarläggande. _____	57
En kortfattad berättelse om fältmarskalk Lennart Torstenssons liv och sjukhistoria_	61
Systemic Lupus Erythematosus – historiska synpunkter _____	70
Historien om systemisk skleros, systemisk skleros i historien och en sorglig historia	73
Historik PMR/GCA _____	78
Systemiska vaskuliter – från PAN till så många fler _____	82

Gikt – historia och naturalförlopp

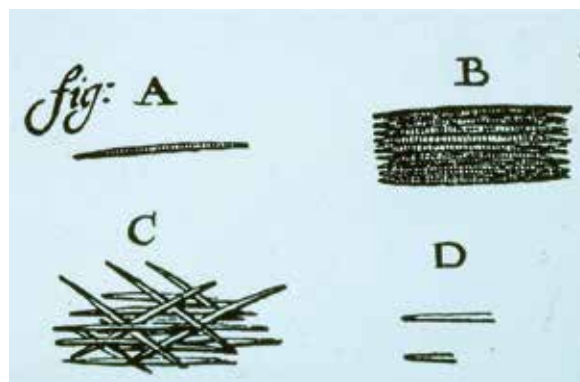
Ido Leden

Podager, det klassiska giktanfallet, är dramatiskt åskådliggjort i James Gillrays konstverk från 1799, fig.1. Smärtan, oförklarlig och som en blixtnedslag från klar himmel, kan snabbt bli olidligt intensiv. Sjukdomen är känd sedan antiken. Hippokrates, läkekonstens fader, konstaterar kort och koncist i en av sina aforismer (VI: 49): Hos podagersjuka läggs inflammationen och försvinner sjukdomen inom 40 dagar (8). Podager härleds från grekiskans *pous* = fot och *ager* = slag. Giktbegreppetets etymologi är mera oklar. Sannolikt är grunden latinets *gutta* = droppe (7). Under antiken ansågs sjukdomar bero på felaktig sammansättning av kroppsvätskorna (fyrsaftsläran). Sjuklig vätska droppade från hjärnan in i lederna.

Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723), mikroskopets uppfinnare, undersökte giktknölar, tofi, och fann att dessa bestod av långa sylvassa föremål, som han liknade vid ”bitar från en hästsvans” klippta till längder motsvarande en sjättedels inch, fig.2. Han tyckte att dessa spetsiga föremål mycket väl kunde förklara smärtan, men det förbryllade honom att den upphörde efter några veckor. Tofi försvann ju inte! Han rapporterade sina fynd i brev 1679 och 1684 till Royal Society i London (5, 6), men utan att detta fick någon större publicitet eller erkännande. Under 1700-talets sista decennier analyserade den svenske kemisten och apotekaren Carl Wilhelm Scheele (12) och engelsmannen Wollaston (13, 14) material från tofi och njurstenar hos giktssjuka. Innehållet utgjordes av en dittills okänd syra, som de kallade konkretsyra. Den fick senare namnet urinsyra. Engelsmannen

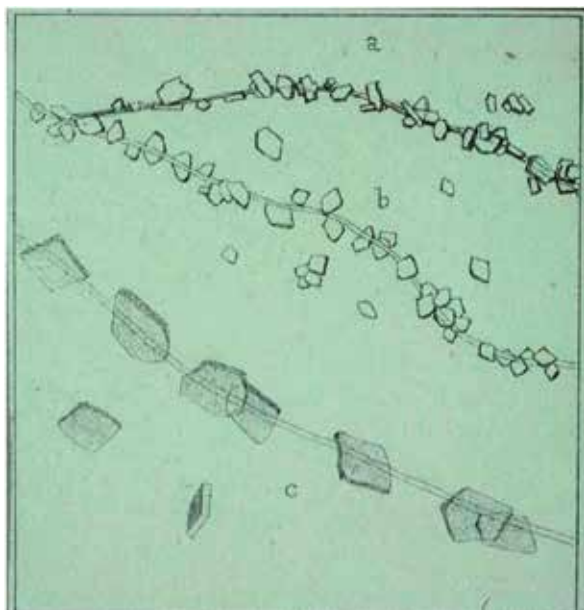


Figur 1. Akut giktattack så som den förevigats av den engelske konstnären James Gillray i ett kopparstick från 1799. Originalen finns på Philadelphia Museum of Art.



Figur 2. Antoni van Leeuwenhoeks teckning av uratkristaller (6).

Alfred B. Garrod (1819-1907), som ibland kallas den moderna reumatologins fader, visade 1848 att giktssjuka har förhöjda nivåer av urat i blod (hyperurikemi) (1). Han konstruerade också ett semi-kvantitativt test (Garrods trådtest) för bestämning av uratnivåer i blod, fig. 3. Detta är ett av de första



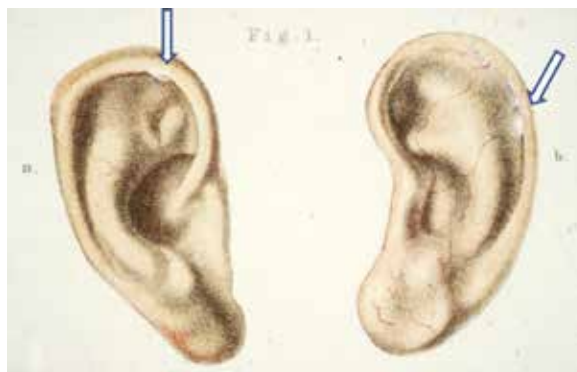
Figur 3. Rikligt med uratkrystaller på ulltråd. Garrods trådtest (2).

exemplen på tillämpad laboratoriemedicin. Vid testning blandas serum med ättiksyra och i denna lösning doppas en tunn ulltråd. Eventuell urinsyra utfälls inom en till två dygn på tråden. Ju högre urathalt desto fler bildade kristaller.

Vid mikroskopi av material från tofi och gikt-drabbade leder klarlade Garrod, att utfällt material bestod av urinsyra. Han förutsade också att detta ämne var orsaken till de akuta ledinflammationerna (4). Det skulle dock dröja drygt ytterligare 100 år innan denna kunskap blev allmängods och allmänt accepterad. År 1961 visade amerikanerna David McCarty och Joseph Hollander, att uratkrystaller lätt kunde påvisas i ledexsudat från giktssjuka med hjälp av polarisationsmikroskop (9). Senare visade de och andra också experimentellt att gikt-kristaller triggar ett flertal inflammationskaskader.

Naturförlopp

Giktssjukdomens naturförlopp är välkänt sedan den tid då kausal behandling saknades. Det är framför allt medelålders män som drabbas. Hip-



Figur 4. Tofi av klassiskt utseende och lokalisation såsom de illustreras i Garrods första monografi (3).

pokrates låter oss veta: En kvinna får ej podager, så länge hon har sin menstruation (VI: 29). I över 75 % av fallen kommer den första attacken i stortåns grundled. Anfallet klingar av inom en till tre veckor. I takt med att inflammationen lägger sig ses ofta fjällning på de hudytor som tillhör drabbat ledområde. Därefter följer ett fritt intervall. Detta kan variera i längd från veckor, månader till år, men i mer än 60 % av fallen kommer en ny attack inom ett år. Så småningom drabbas allt fler leder och även extra-artikulära strukturer.

Kronisk tofös gikt

Efter i medeltal tio år utvecklas i obehandlade fall ett kroniskt toföst stadium, som kännetecknas av uratutfällningar i mjukdelar och leder. Giktknutor, tofi, kan bildas i synovia, subkondralt ben, olekranonbursa och subkutan vävnad längs leders extensorsidor. Det klassiska stället är utmed ytterörats kant. Här syns och känns vita, subkutana, hårda, små rundade och oömma knutor, tofi, fig. 4. Sådana förändringar är praktiskt taget specifika och fastställer diagnosen. Tofi utmed underarmarnas sträcksidor och i olecranonbursan har palpatoriskt en helt annan konsistens än de reumatiska noduli som förekommer vid RA. Tofi kan brista och då töms ett vitt tandkrämsliknande material ut, vars huvudbeståndsdel är uratkrystaller. Tofibildning i

och runt leder orsakar så småningom en deformerande och destruerande artrit, fig 5. I smålederna utvecklas en karakteristisk klotliknade förändring, Martells Hook, fig. 6. Graden och hastigheten i tofibildningen är korrelerad till hyperurikemins nivå.

Hos obehandlade giktsjuka utvecklas i 20–40% av fallen urinsyrakonkrement i urinvägarna. I svåra fall leder detta till urinsyra-nefropati med njurinsufficiens och ibland terminal njursvikt. Förr var detta en vanlig dödsorsak hos giktsjuka. Konkrementbildningens svårighetsgrad är också korrelerad till hyperurikemins nivå.

Behandling

Redan under antiken upptäckte man att tinkturer gjorda på extrakt av Tidlösa var ett effektivt smärtlindrande medel mot podager (7). År 1820 kunde de franska kemisterna PJ Pelletier och JB Caventou renframställa den aktiva substansen, alkaloiden kolkicin (11). Namnet syftar på Tidlösans latinska namn, *Colchicum autumnale*, och landet Colchis (motsvarar ungefär nuvarande Georgien) där Tidlösa växte rikligt under antiken, fig. 7. Tabletter innehållande kolkicin används än idag vid behandling av akuta giktanfall. Effekten är i stort sett specifik, dvs. ledsmärtor av andra orsaker än gikt lindras sällan. Detta goda svar är diagnostiskt signifikant, vilket ofta framhålls i äldre läroböcker.

Garrod insåg att hyperurikemin sannolikt var en nyckelfaktor för uppkomsten av giktattacker och att de förhöjda uratnivåerna i blod kunde förklaras av minskad utsöndring via urinen (4). Så småningom kunde detta bekräftas och därmed fanns förutsättning för kausal behandling genom urinsyresänkande läkemedel. Det första läkemedlet av detta slag var cinchophen (Atofan), som introducerades 1908 (10). Idag har vi tillgång till ännu effektivare medel i form av såväl urikostatika och urikosurika som urikolytika (urikas).



Figur 5. Kronisk tofös gikt med stora tofi i olecranonbursa och fingrarnas småleder. Notera också kristallutfällningarna på knäledens broskytor, från Garrods första monografi (3).



Fig 6. Klassisk giktförändring i dipled med typisk benkrok (pilen), "Martels hook". (Foto Ido Leden).



Fig 7. Tidlösa (*Colchicum autumnale*) blommor på hösten medan bladsättningen sker på våren, därav det alternativa namnet Nakna jungfrun. Framförallt är löken rik på kolkicin. Frimärke utgivet i Tjeckoslovakien 1965.

Nutid

Gikt har under de senaste decennierna blivit allt vanligare på grund av att såväl incidens som prevalens ökat. Detta beror på hyperurikemidrivande faktorer som stigande medelålder, ökande medelvikt och tilltagande användning av lågdos ASA. Kunskapen om giktens etiologi och patogenes har också påtagligt ökat. Uratkristaller triggar inflammation via bildandet av en leukocytär inflammation som leder till IL-1 β frisättning. Urattransporten i njurarnas tubulisystem har visats ske via specifika transportmolekyler, en sådan är URAT 1. Denna nya kunskap öppnar för helt nya behandlingsalternativ.

Källor

1. Garrod AB. Observations on certain pathological conditions of the blood and urine in gout, rheumatism and Bright's disease. *Med. Chir. Soc. Trans.* 1848; 31: 83.
2. Garrod AB. On the blood and effused fluids in gout and rheumatic gout. *Med. Chir. Soc. Trans.* 1854; 37: 49.
3. Garrod AB. Treatise on nature and treatment of gout and rheumatic gout. London: Walton and Maberly, 1859.
4. Garrod AB. A treatise on gout and rheumatic gout (rheumatoid arthritis). London: Longmans Green & Co. 1876.
5. van Leeuwenhoek A. Brev daterat 11 juli 1679 (brev nr 50). I: The collected letters of Antoni van Leeuwenhoek. Amsterdam: Swets & Zeitlinger Ltd. 1948; 3: 85-103.
6. van Leeuwenhoek A. Brev daterat 25 juli 1684 (brev nr 81). I: The collected letters of Antoni van Leeuwenhoek. Amsterdam: Swets & Zeitlinger Ltd. 1952; 4: 285-287.
7. Leden I. Ledgångsreumatism och gikt – en historisk återsblick. *Sydsv Med Hist årsbok* 1981; 18: 65.
8. Löwegren MK. De hippokratiska skrifterna. Lund: Gleerups förlag, 1909-10.
9. McCarty DJ Jr, Hollander JL. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann Intern Med.* 1961; 54: 452-460.
10. Neuwirth E. Milestones in the diagnosis and treatment of gout. *Arch Intern Med* 1943; 72: 377.
11. Pelletier P, Caventou J. Examen chimique de plusieurs végétaux de la famille des colchicées, et du principe actif qu'ils renferment. *Ann Chim Phys* 1820; 14: 69.
12. Scheele CW. Undersökning om blåse-stenen. *Kongl. Vet. Acad. Handl.* 1776; 29: 327.
13. Wollaston WH. On gouty and urinary concretions. *Phil. Trans. (Roy. Soc. London)* 1797; 87: 386.
14. Wollaston WH. On cystic oxide, a new species of urinary calculus. *Phil. Trans. (Roy. Soc. London)* del 2, 1810: 223.

Reumatoid artrit (RA) – gammal eller ny sjukdom?

Bättre diagnoskriterier för paleopatologisk diagnos av RA kan förväntas ge ett klarläggande.

Ido Leden och Björn Svensson

Ovanstående fråga har debatterats i decennier utan att något säkert svar framkommit. Anhängare av åsikten att RA är en ny sjukdom har hävdad att det före 1800 inte finns några belägg för sjukdomens existens vare sig i skriftliga källor eller i avbildningar i konsten, samt sist men icke minst att paleopatologiska fynd saknas. Låt oss granska dessa påståenden lite närmare.

Den första trovärdiga kliniska beskrivningen av RA presenterades av fransmannen Landre-Beauvais år 1800 (1), för detaljer se faktaruta 1. Han använder sig av en för den tiden helt ny terminologi och nytt presentationssätt, vilket blivit delvis bestående och innebär att läsare även i dag lätt kan bilda sig en uppfattning om den kliniska bilden.

Så är inte fallet vad gäller merparten av den medicinska litteraturen före 1800. I denna används en terminologi och ett framställningssätt som är helt annorlunda än dagens och därför blir texten svårtolkad för nutida läsare. Man kan alltså inte förvänta sig att finna oomtvistliga sjukdomsbeskrivningar av RA i denna äldre litteratur.

Flera författare har systematiskt granskat framför allt konstverk från renässansen i avsikt att finna återgivning av klassiska RA-deformiteter och också tyckt sig finna sådana (2, 3), för exempel se fig 2. Andra har haft invändningar och inte känt sig övertygade (4).

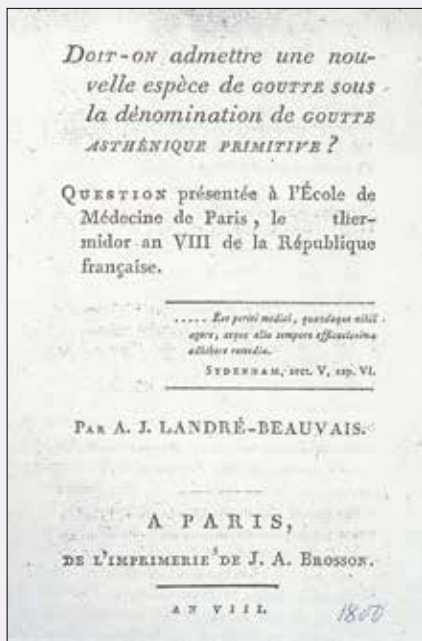
Ett första försök att upprätta kriterier för paleopatologisk diagnos av RA gjordes vid ett internationellt symposium i Bryssel 1986 (5). En grundförutsättning ansågs vara tvärvetenskapligt teamarbete och man enades också om de kriterier som listats i faktaruta 2.

Man utgick från det fåtal rapporter som då fanns av skelettfynd med sannolik paleopatologisk Ra-diagnos (6, 7). Senare har ytterligare sådana fynd publicerats (8-13). Olika författare har därför försökt att förfinna och utveckla Brysselkriterierna. En sammanfattande översikt av dessa arbeten har nyligen publicerats av Leden et al (14).

En av tvistefrågorna har varit hur man skall tolka förekomst av småledsankylos i fingrarnas pip-leder, se faktaruta 2. Vissa författare har hävdad att sådant fynd exkluderar RA-diagnos (15, 16), medan andra ansett att det mot bakgrund av dagens kliniska erfarenhet (17) och äldre liknande erfarenhet (18), inte finns någon grund för ett sådant synsätt. Här kan också påpekas att Landre-Beauvais i två av sina fall noterade förekomst av ankylos, dels i handled (os carpale), dels i andra extremitetsleder, dock utan angivande av exakt lokalisation (1, sid 20-22).

Dagens kriterier för paleopatologisk diagnos av RA är alltså ofullkomliga och därför kommer den i rubriken ställda frågan inte att kunna besvaras förrän kriterieskärpning sker, t.ex. genom att resultat från modern molekylärbiologisk undersöknings-

Faktaruta 1



Titelsidan av Landre-Beauvais avhandling (1).

I sin avhandling beskriver Landre-Beauvais nio kvinnor med sjukdomssymtom och ledförändringar som är så karakteristiska att de enligt hans uppfattning bör sammanföras till ett eget sjukdomstillstånd som han kallar goutte asthenique primitive (det vi i dag kallar ledgångsreumatism). Denna sjukdom skiljer sig ifrån den klassiska gikten i följande avseenden:

- Drabbar företrädesvis kvinnor
- Patienten har ofta astenisk konstitution till skillnad från den robusta hos klassiskt giktssjuka
- Ofta drabbas flera leder vid den första attacken
- Ledsmärtorna är ofta inte så akuta och så svåra som vid den äkta gikten, men de varar å andra sidan betydligt längre
- Drabbade leder svullnar ofta
- Funktionsinskränkningar och felställningar uppträder ofta tidigt till skillnad från den äkta gikten där under många år ledfunktionen förblir normal mellan de akuta attackerna
- Typiska gikttofi påträffades ej vid obduktion
- Suppuration (varbildning) uppträder aldrig
- Speciella broskförändringar, som han kallade "ulcerations", kan iaktas vid dissektion



Fig 2. Yngling, målning av Sandra Boticelli ca 1483, är exempel på ett konstverk som vissa författare ansett sannolikt avbildar handdeformiteter av det slag man ser vid RA och JCA. Andra författare har inte känt sig övertygade och i stället hävdade att fingerförändringarna snarare är uttryck för manierism. För referenser, se (4).

teknik med DNA-analys kan adderas till kriterierna. Att detta är ett tänkbart scenario har flera förutspått (19-21).

HLA-B27-sekvenser har nyligen påvisats i två olika studier av skelettfynd, från tidig och sen medeltid, med makromorfologiska förändringar av det slag man ser vid ankyloserande pelvospondylit (22, 23). Det är därför sannolikt bara en tidsfråga innan HLA DR B 1-sekvenser påvisas i skelett med polyartikulära förändringar av RA-typ.

Varför då sådant intresse för frågan om RA är en gammal eller ny sjukdom? Jo – därför att svaret inte bara är historiskt intressant utan också via hypotesgenerering kan berika och stimulera modern forskning om bakgrunden till RA. Sjukdomars epidemiologi, det vill säga deras förekomst *geografiskt* och *tidsmässigt*, kan ge viktiga ledtrådar till deras etiologi.

Avslutningsvis några exempel på tankegångar som baserats på hur man tagit ställning till RA som ny eller gammal sjukdom:

En amerikansk forskargrupp har rapporterat fynd av polyartikulära ledförändringar av "RA-typ" vid undersökning av skelettfynd från 4000 år gamla indianska bosättningar (9, 24). Detta inspirerade dem och andra till att framlägga en hypotes om att RA är en smittsam vektorburen sjukdom med mikrobiell genes, som till skillnad från ett flertal andra infektionssjukdomar överförs från den nya till den gamla världen (25, 26). Man hävdade nämligen mycket bestämt att RA inte började uppträda i Europa förrän på 1800-talet. Detta senare påstående fick dock inte stå oemotsagt (27).

I Sverige hävdade Nanna Svartz under sin aktiva tid att RA är en ny sjukdom, som började uppträda på 1800-talet. Orsaken ansåg hon vara att man då började att allmänt dricka mer mjölk, vilket ledde till förändringar i tarmfloran, som främjade RA-utveckling. Eva Hedfors diskuterade på 1980-talet den begynnande incidensminskningen av RA och framförde tanken om en hypotetisk exogen faktor som började uppträda på 1800-talet för att under 1900-talet minska i frekvens (28).

Sammanfattningsvis – RA är i dag den vanligaste formen av kronisk artrit. RAs förekomst i historisk tid är en omdiskuterad fråga. RAs naturlförlopp kännetecknas av en fortskridande och invalidiserande ledförstörelse. Modern behandling gör att detta förlopp som regel kan brytas och att patienten då kan återgå till det liv han eller hon levde före insjuknandet. Ännu effektivare behandling och framför allt prevention kan förväntas när sjukdomens etiologi klarlagts. Paleopatologisk forskning kan förväntas ge hypotesgenererande bidrag till denna process.



Röntgenbild av handled från skelett av individ som levde under yngre stenåldern (bilden från ref 8). Centralt ses stor cysta/geod. Liknande röntgenförändringar var inget ovanligt fynd hos patienter med mångårig, avancerad RA som på 1970- och 1980-talen vårdades vid reumatologkliniken i Lund. Handkirurgerna kallade ofta detta för "radiuskrypta" och ansåg fyndet närmast specifikt för RA. Vi vet oss aldrig ha sett sådana förändringar hos patienter med annan diagnos än RA.

Faktaruta 2

Paleopatologiska kriterier för diagnosen RA

Enighet råder om att

- diagnos förutsätter välbevarade skelett så att flertalet stora och små extremitetsleder kan undersökas liksom ryggradens leder
- ledförändringarnas lokalisering och mönster skall vara polyartikulärt och relativt symmetriskt
- ledförändringarnas typ skall vara en artropati som är erosiv (usurer) och huvudsakligen non proliferativ (ringa osteofytinslag)
- tecken på spondartrit (längsgående ligamentförbening och sakroiliit) ej får föreligga i ryggraden

Oenighet föreligger om huruvida förekomst/fynd av nedanstående förändringar talar för eller emot RA-diagnos

- Ankyloförekomst
- Periostala förändringar
- Paraartikulära håligheter, sinusbildningar
- Röntgenförändringar typ "radiuskrypta" (se fig 3)
- Relevanta HLA-sekvenser

Referenser

1. Landre-Beauvais AJ. Doit-on admettre une nouvelle espece de goutte sous la denomination de goutte asthenique primitive? These Paris an VIII (år 1800).
2. Dequeker J. Arthritis in Flemish paintings (1400-1700). *BMJ* 1973; I: 1203-05.
3. Herman PJ. A systematic study of the pictorial hand from Botticelli to Rembrandt. In: Appelboom T ed. Art, history and antiquity of rheumatic diseases. Brussels: Elsevier Librico, 1987: 38-40.
4. Leden I. Doubts about Sandro Botticelli's depiction of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 1197-98.
5. Dieppe P, Heywood A, Rogers J, Waldron T, Watt I. The paleopathology of rheumatic diseases. In: Appelboom T ed. Art, history and antiquity of rheumatic diseases. Brussels: Elsevier Librico, 1987: 109-112.
6. Rogers J, Watt I, Dieppe P. Arthritis in saxon and mediæval skeletons. *BMJ* 1981; 283: 1668-70.
7. Thould AK, Thould BT. Arthritis in roman Britain. *BMJ* 1983; 287: 1909-11.
8. Leden I, Persson E, Persson O. Aspects of the history of rheumatoid arthritis in the light of recent osteo-archaeological finds. *Scand J Rheumatol* 1988; 17: 341-52.
9. Rothschild B, Turner K, DeLuca M. Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the late archaic period of Alabama. *Science* 1988; 41: 1498-501.
10. Arcini C. Rheumatoid arthritis – Rare reality as recovered among Scanian skeletal remains from Viking and medieval times, in Lectures in medical history from the 24th Scandinavian congress of rheumatology in Malmö 1992. Yearbook Swedish Med Hist Assoc (suppl) 1992; 18: 11-21.
11. Blondiaux J, Cotten A, Fontaine C, Hänni C, Bera A, Flipo R-M. Two roman and medieval cases of symmetrical erosive polyarthropathy from Normandy: anatomicopathological and radiological evidence for rheumatoid arthritis. *Int J Osteoarch* 1997; 7: 451-66.
12. Hacking P, Allen T, Rogers J. Rheumatoid arthritis in a medieval skeleton. *Int J Osteoarch* 1994; 4: 251-55.
13. Waldron T, Rogers J, Watt I. Rheumatoid arthritis in an English post-medieval skeleton. *Int J Osteoarch* 1994; 4: 165-7.
14. Leden I, Svensson B, Hårding B, Götherström A. Rheumatoid arthritis (RA) – an old or recent disease? More accurately defined criteria for paleopathological diagnosis of RA are expected to give the answer. *Paleopathology Newsletter* June 2008; no 142 30-32. www.paleopathology.org/news.html
15. Rothschild B. Rheumatoid arthritis at a time of passage. *J Rheumatol* 2001; 28: 245-50.
16. Rogers J, Waldron T. A field guide to joint disease in archaeology. Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore: Wiley & Sons, 1995:7.
17. Leden I, Theander J, Svensson B. Small joint ankylosis in rheumatoid arthritis – a vanishing phenomenon and/or a pathogenetic clue? *Ann Rheum Dis* (accepted for publication). *Anm. Nu i tryck Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1786-7.
18. Stecher R. Ankylosis of the finger joints in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1958; 17: 365-75.
19. Aceves-Avila FJ, Medina F, Fraga A. The antiquity of rheumatoid arthritis: a reappraisal. *J Rheumatol* 2001; 28: 7 51-7.
20. Leden I, Svensson B, Hårding B, Nuorala E, Liden K, Götherström A. Paleopatologi kan berika modern reumatologisk forskning. *Läkartidningen* 2002; 99: 1060.
21. Gershwin E. New thoughts on old bones. *J Rheumatol* 2000; 27: 2543-44.
22. Haak W et al. Molecular evidence of HLA-B 27 in a historical case of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3318-19.
23. Leden I, Götherström A, Drenzel L, Svensson B. HLA-B 27 sequences identified in a medieval skeleton with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* (accepted for publication). *Anm. Nu i tryck Ann Rheum Dis* 2009; 68: 757-58.
24. Woods R, Rothschild B. Population analysis of symmetrical erosive arthritis in Ohio woodland indians (1200 years ago). *J Rheumatol* 1988; 15: 1258-63.
25. Rothschild R, Woods J, Rothschild C, Sebes J. Geographic distribution of rheumatoid arthritis in ancient north America: implications for pathogenesis. *Sem Arthritis Rheum* 1992; 22: 181- 87.
26. Peschken C, Esdaile J. Rheumatic diseases in north America's indigenous peoples. *Sem Arthritis Rheum* 1999; 28: 368-91.
27. Leden I, Arcini C. Doubts about rheumatoid arthritis as a new world disease. *Sem Arthritis Rheum* 1994; 23: 354.
28. Hedfors E. Reuma-immunologi – aktuellt läge i forskningen. *Kliniska konsekvenser i dag och i nära framtid. Läkartidningen* 1987; 84: 4340-2.

En kortfattad berättelse om fältmarskalk Lennart Torstenssons liv och sjukhistoria

Ido Leden

Historisk bakgrund

1600-talets Europa kännetecknas av framåtskridande och ökande välstånd, till skillnad från de föregående århundradena, som förmörkades av digerdödens förödande härjningar under 1300-talet. Merkantilismen hade gjort sitt inträde och med den ett stort antal manufaktur. Dessa främjade produktion och handel men krävde samtidigt olika typer av samordning, vilket förutsatte tidsmedvetenhet (alla måste infinna sig någorlunda samtidigt osv.). På gott och ont blev människor och samhällsfunktioner allt mer tidsstyrda.

30-åriga kriget (1618–48) Sveriges väg till stormakt

Danmark hade under många århundraden varit det ledande och mäktigaste landet i Skandinavien. Under 1600-talets första hälft blev rollerna ombytta. Sverige fick allt större inflytande och ekonomisk makt efterhand som man först fick kontroll över allt större landområden i Livland samt Polen och senare i Tyskland.

Det 30-åriga kriget, Sveriges deltagande

Gustav II Adolf och det svenska riksrådet bedömde att Sverige aktivt måste engagera sig i det pågående kriget i Tyskland för att kunna behålla sin nyvunna maktställning. Formella beslut om sådant ingripande fattades i november 1629 och därefter inledde Gustav II Adolf truppförflyttningar mot tyska områden.



Johan Banér (1596–1641)



Lennart Torstensson (1603–1651)

Svenska truppers uppträdande på tysk mark 1630 innebar att en ny aktör gjort sitt inträde på den tyska krigsarenan. Gustav II Adolf fick snart bundsförvanter av olika slag. Mest betydelsefullt var att Frankrike genom traktaten i Bärwalde 1631 ”lovade Sverige 400 000 riksdaler årligen i subsidier mot att Sverige höll en armé på 36 000 man i Tyskland” (3 s.151). Gustav II Adolfs mål med sin krigsföring var högst konkret och realpolitiskt, nämligen att snabbt få till stånd ett avgörande genom storseger över de kejserliga trupperna. De efterföljande fredsvillkoren skulle utformas så att Sveriges intressen i högsta grad gynnades. Strategiskt skulle detta åstadkommas genom att successivt besätta de centrala flodlinjerna i Tyskland (oundgängliga transportleder!) efterföljt av anfall mot de rika tyska arvländerna (Böhmen, Schlesien och Österrike). Den svenska hären var också oväntat framgångsrik fram t.o.m. slaget vid Lützen den 6 nov 1632. Slaget slutade oavgjort, men innebar ändå en svår förlust för svenskarna eftersom Gustav II Adolf stupade. Vid Nördlingen två år senare (augusti 1634) drabbas den svenska hären inte bara av sitt första stora nederlag utan överbefälhavaren Gustav Horn blir också tillfångatagen. Svenskarnas situation är nu närmast katastrofal och Axel Oxenstierna och det svenska rådet fruktar att Sverige skall tvingas inleda fredsförhandlingar med som följd stora förluster och eftergifter från svensk sida. Johan Banér utses till Horns efterträdare och utnämns samtidigt till fältmarskalk. Banér är framgångsrik och sakt återfår Sverige makt och inflytande. Vid två tillfällen följer han upp Gustav II Adolfs intentioner och invaderar kejsarens arvländer. Bägge gångerna tvingas han dock till återtåg på grund av problem att klara arméns underhåll. Under det senare återtåget insjuknar han i hög feber och avlider några månader senare, den 10 maj 1641, i Halberstadt.

Det från början interna tyska religionskriget hade nu övergått till en ren maktkamp om her-

raväldet i Europa. Kriget hade blivit självgående. Respektive länders trupper måste hela tiden förflyttas för att säkra sin försörjning. Civilbefolkningen utsattes för ett fruktansvärt lidande och grymt övervåld. När härarna lämnade en region var denna totalt utsugen och utblottad. För Sveriges del gällde det att säkra besittningarna vid Östersjön. Johan Banérs död innebar att den svenska hären åter stod utan stark ledare. Truppernas moral försämrades efterhand och desertering och myteri började förekomma. Ledningen hemma i Sverige var djupt oroad.

Lennart Torstenssons väg till fältmarskalk och Johan Banérs efterträdare

Lennart Torstensson föddes år 1603 in i en anrik gammal frälseätt från Västergötland. 15 år gammal började han tjänstgöra som page åt Gustav II Adolf. Denne inser snabbt hans begåvning och ser till att han under Gustav Horns ledning får utbildning i Holland, särskilt i befästningskonst och inom artilleriet. Han avancerar snabbt i graderna inom detta vapenslag och hans insats har avgörande betydelse för Gustav II Adolfs stora seger i slaget vid Breitenfeld 1631. I samband med strider utanför Nürnberg mellan den svenska hären och Wallensteins trupper i augusti 1632 hade Lennart och hans framskjutna truppavdelning otur. De blir inringade och tillfångatagna. Han utväxlas i mars 1633 i utbyte mot en svåger till Wallenstein och återinträder omedelbart i tjänst (5). I april detta år leder han stormningen av fästningen Landsberg (5). Han får sedan i uppdrag att ingå i den eskort som skall hemföra Gustav II Adolfs lik. 1635 återvänder han till kriget i Tyskland för att som Jacob de la Gardies närmaste man leda krigsoperationerna i Polen. Efter uppnått stilleståndsavtal kunde Lennart förena sina trupper med Johan Banérs i november 1635. Lennart fortsätter sin tjänstgöring vid Banérs sida och nu som dennes närmaste man.

De är två helt olika personligheter men samverkar väl och Lennart har stor del i Banérs framgångar på olika slagfält. Det är också från denna tid som det finns ett flertal skriftliga belägg för att Lennart periodvis var svårt sjuk, men trots detta som regel lyckades att framgångsrikt genomföra sina olika uppgifter. Under 1630-talets sista år vädjar han regelbundet, såväl till Johan Banér som till Axel Oxenstierna, om att få bli hemförlovad för att han känner sig oförmögen att fullgöra sitt arbete. Bägge avslår länge hans anhållanden då de betraktar honom som oersättlig.

I ett av breven till Axel skriver Lennart:

Jag haver varken hand eller fot mäktig, ja, icke heller mitt huvud, efter värken haver stigit mig uti hal-sen och upp i huvudet. Gud vet, med vad besvär och plåga jag är belastad, att jag aldrig nog kan skrivat. När jag, understundom bliver så, att jag förnöds skull kan sitta en timma eller några på hästen – dock med stort besvär – så är jag inte mäktig med någon hand regera hästen, så att jag mången gång av otalighet önskar mig hellre döden än livet (5 s. 21).

Hösten 1640 är han dock så medtagen att hans ansökan slutligen beviljas.

Knappt hemkommen tvingas han motvilligt återgå i krigstjänst med anledning av Johan Banérs död i maj 1641. Han utnämns till fältmarskalk och generalguvernör i Pommern och får order att så fort som möjligt på plats överta det högsta befälet över hären i Tyskland. Hans sjukdom fördröjde avresan och först i mitten av november når Lennart huvudarmén tillsammans med krigskassa och truppförstärkningar från hemlandet. Armén hade, som redan nämnts, demoraliserats och förfallit i väntan på sin nye ledare. Lennarts ledaregenskaper gjorde sig snabbt gällande och efter ett par veckor har han återinfört disciplin, ordning och reda var-efter det stod klart för alla vem som nu var härens obestridliga ledare.

Han använde en annan taktik och strategi än

Faktaruta Lennart Torstensson



Figur 3. Porträtt av Lennart Torstensson daterat 1648, okänd konstnär. Notera att det inte finns några säkra tecken på ledförändringar/deformiteter!

1603 född Forstena, Västergötland.

Fadern Torsten Lennartsson hade tjänstgjort under Sigismund och tvingats lämna Sverige det år Lennart föddes på grund av att hertig Karl övertagit makten. Modern Märta var född Posse.

1618 skickas han till hovet för att bli kammardräng åt Gustav II Adolf.

1629 överste vid artilleriet

1631 general

1633 giftermål med Beata de la Gardie

1641 riksråd (april) och några månader senare fältmarskalk och generalguvernör i Pommern.

1647 greve

1648 generalguvernör för de västsvenska länen med säte i Göteborg.

1651 avlider och begravs i Riddarholmskyrkan

Banér och framförallt var han denne överlägsen som belägringskrigare. I juli 1642 var flertalet av Schlesiens och Mährens befästa orter i svenska händer, vilket gjorde att svenskarna behärskade och kontrollerade stora landområden. På så vis skapades goda förutsättningar att åter förlägga kriget till kejsarens arvländer, särskilt efter den nya stora segern vid Breitenfeld den 23 november 1642. En av fältmarskalkens adjutanter vid detta slag var den unge pfalzgreven Karl Gustav, sedermera kung Karl X, som här fick sin introduktion i krigföring. Trots sina ”giktplågor” leder Lennart Torstensson truppavdelningar ute på slagfälten och i löpgravarna vid belägringskrig.

I mars året därpå kan de svenska trupperna åter tåga in i Böhmen/Mähren med plan att fortsätta mot Prag. Hären behövde dock först vila och återhämtning inför ett sådant avancemang. Före planerat uppbrott nås Lennart i september 1643 av nya och oväntade order hemifrån. Han skall lämna nuvarande position och i stället så fort som möjligt invadera Jylland. Bakgrunden var Danmarks intrigerande och inviter till Polen om en allians mot Sverige. Danmarks kung, Kristian IV, bedömde att tillfället var lämpligt för offensivt agerande då den svenska huvudstyrkan var fullt upptagen långt nere i Tyskland och att det därför fanns chans att erövra hela eller delar av svenskarnas besittningar vid Östersjön. Rådet i Stockholm hade i årtal ondgjort sig över att danskarna kontinuerligt ökade tullavgifterna i Öresund och tyckte, när de fick kännedom om Kristian IV:s planer, att måttet nu var rågat. Man fattade beslut om vad vi idag skulle kalla blixtkrig, ett nytänkande inom krigskonsten som var långt före sin tid. Danmark skulle samordnat angripas på tre fronter för att slutgiltigt besegras och omintetgöras. Gustav Horn skulle invadera Skåne med uppgift att överföra trupper till Själland när fästningarna i Landskrona och Malmö intagits. Lennart skulle besätta Jylland och därefter

de danska öarna från detta håll och slutligen skulle också trupper från Pommern invadera Själland söderifrån. En djärv plan där ett stort bekymmer var hur man skulle få till stånd effektiv kommunikation och samordning. Det tog många månader för en kurir att ta sig från Stockholm och ner till Tysklands inland. Lennart nås alltså i september av en order som utgått från Stockholm tidig sommar.

Under sken av att söka vinterkvarter vänder han norrut. Han genomför en förflyttning av trupperna med en snabbhet ingen ansåg möjlig, därav hans tillnamn ”Blixten”. Tricket var att förflytta trupperna kolonnvís på jämmlöpande vägar. Då ”rar nymodighet” (4) och exempel på Torstenssons kreativitet och nytänkande, idag en självklarhet för militärer. I Jylland fanns inga större arméförband och de som fanns flydde när den stora svenska hären i januari 1644 välde in över halvön. Vid Kolding, där lilla Bält är som smalast, planerades en övergång till Fyn. Väderförsämring/blidväder gjorde att isarna inte bar och försöket avbröts efter det att mer än 1000 knektar förlorat livet när isarna brast. Lennart hade till stor del genomfört sitt uppdrag. Snabbt återtag och omlokalisering var nödvändig då faran för avskärning var stor med trupperna så här långt upp i Jylland. Gallas, de kejserliga truppernas befälhavare, lär ha meddelat hovet i Wien: ”Äntligen har vi den gamle räven i säcken.” Torstensson lyckades dock på nytt genomföra snabb truppförflyttning och undgick därigenom instängning. Gallas fick nu finna sig i att med sina trupper förfölja Lennart och hans här under deras förflyttning söderut. Först i november 1644 vid Jüterborg i Sachsen kom uppgörelsen och med resultat att Gallas armé i stort sett förintades, med förhållandevis små förluster för svenskarna.

Efter ett kortare vinterkvarter återupptog Lennart krigsoperationerna och i mitten av februari 1645 befann sig hären mitt inne i Böhmen. Här vann Lennart vid Jankowitz ”sin mest lysande se-

ger” (5) över de nya trupper kejsaren lyckats mobilisera. Vägen till Wien låg nu öppen och i mars var man framme vid Wolfsschanze, en befästning strax norr om Wien, som skyddade en viktig övergång av Donau. Torstensson bedömde dock att hans här inte hade den kraft som behövdes för att erövra Wien och bestämde sig för återtåg när utlovade förstärkningar inte infann sig. Hans framgångar stärkte i högsta grad svenskarnas förhandlingsposition i såväl Brömsebro som Westfalen.

Hemma i Sverige blev Axel Oxenstierna och hans rådsmedlemmar angenämt överraskade när de i dec 1643 fick det oväntade beskedet att Torstensson genomfört sin del av krigsplanen mot Danmark. Han var redo att gå över gränsen till Danmark. Gustav Horn fick nu order att invadera Skåne för att genomföra sin del av planen. Han intog lätt Helsingborg, Landskrona och Lund, men lyckades inte erövra fästningen i Malmö. Biträdda av holländska krigsfartyg vann den svenska flottan under ledning av Carl Gustav Wrangel ett avgörande sjöslag vid Femern i oktober 1644. Danskarna tvingades till fredsförhandlingar i Brömsebro under ledning av franska och holländska medlare och måste acceptera betydande landavträdelser (Jämtland, Härjedalen, Gotland, Ösel och Halland på 30 år) samt viss tullfrihet i Öresund för främst svenska handelsfartyg. Lennart beviljades till slut under stora hedersbetygelser, det för honom efterlängtrade, avskedet och överlämnade i december 1645 överbefälet till Carl Gustav Wrangel. Under de närmaste följande åren fortsatte svenskarna att vara segerrika nere i arvländerna, bland annat plundrades Prags lilla sida under några dagar i juli 1648 efter en djärv och fräck framstöt av Hans Christoff von Königsmarck. I denna del av Prag ligger Hradčany-borgen vars skattkammare tömdes. Krigsbytet, bl.a. den berömda silverbibeln, fördes hem till Sverige och drottning Kristina, som var mycket nöjd med de praktfulla *fredsgåvorna*



Figur 4. Freden i Westfalen. De svenska delegaterna Johan Oxenstierna (son till Axel Oxenstierna) och Johan Adler Salvius syns i mitten på översta raden. Frimärke utgivet 1998 till 350-årsjubileet av fredsslutet, som undertecknades i Münster den 14/10 1648 och för lång tid kom att fastlägga Europas nya gränser. Folkrättsligt anses Westfalen vara ett tidigt försök till mellanfolklig lagstiftning.

Pragborna överlämnat. (Krigets hemska krav, Ratio belli, har också sin egen terminologi!) När man så äntligen i oktober 1648 kunde underteckna freden i Westfalen (figur 4), efter fyra års segdragna förhandlingar, stod det klart för omvärlden att Europa fått en ny stormakt.

Lennart Tortenssons sjukhistoria

Som regel anges att Lennart under eller strax efter sin fångenskap i Ingolstadt insjuknade i den sjukdom som sedan skulle följa honom och påverka hela hans liv och livsgärning. Han hade, som redan nämnts, oturen att utanför Nürnberg hösten 1632, bli inringad och tillfångatagen vid en mindre sammandrabbning mellan de svenska trupperna och Wallensteins här. Han frigavs/utväxlades i slutet av mars 1633. I ett flertal levnadsteckningar anges att denna fångenskap ”i en kall och fuktdrypande fångelsehåla” torde ha orsakat den sjukdom han nu drabbades av (3,4,8,10,11). Kritiker har framhållit att sådana påståenden med all sannolikhet är ett uttryck för medveten antikatsolsk propaganda (2 s. 1). Torstensson torde ha tillbringat sin fångenskap med alla de privilegier som tillkom en person med generals rang. Alltså ett förhållandevis komfortabelt liv och utan fysiska plågor, men självklart med

starkt begränsad rörelse- och meddelandefrihet.

Mera exakta uppgifter om debut och debutsymtom saknas. Mycket talar dock för att insjuknandet skedde före fångenskapen i Ingolstadt. I brev till Johan Oxenstierna den 7 september 1630 skriver Lennart: *"Varit sex veckor sjuk av hetzig feber, att jag inte haver haft någon hoppning till livet"* (2 s. 1).

Senare i ett brev till densamme daterat Bärwalde den 10 januari 1631 ursäktar *han sig för att han skriver så sällan. Det beror på "den stora vedermöda och besvär jag drages natt och dag med"* (2 s. 1).

Med början årsskiftet 1635/36 och fram till hans död finns ett flertal brev och andra dokument bevarade som innehåller enstaka meningar eller korta stycken om Lennarts sjukdom. Johan Banér beklagar i brev till Axel Oxenstierna, daterat Werben 21 maj 1636, att han inte har någon hjälp av sin generalstabschef ty Lennart ligger svårt sjuk (2 s. 1). Liknande enstaka meningar med samma innebörd förekommer också i senare brev dikterade/skrivna av Banér.

I ett brev till Axel, daterat Lauenburg 22 jan 1639, omnämns Lennarts sjukdom med namn: *"Var så med Lennart Torstensson beskaftat, att hans vanliga sjukdom, podagra, honom från tid till annan mer och oftare börjar angripa och göra honom incapabel till arbete"*.

Av ett brev från Banér till K. M:t, daterat 28 okt 1640, framgår att Lennart är så svårt sjuk att Banér måste bevilja honom en tids tjänstledighet för behandling. *"General Torstensson så illa incommoderad av sin Podagra, så att icke allenast fötterna utan och händerna över armarna därav helt odugse är. Han är därför sinnad förfoga sig till sjökanten."*

I olika sammanhang omtalar Banér ofta Lennart Torstensson som oersättlig så denne måste ha varit uttalat och långvarigt ofärdig då han beviljades resa till kusten för behandling och återhämtning. Banér var känd för att ha stora krav både på sig själv och sina medarbetare och godkände sällan frånvaro,

oberoende av angivna skäl. Han torde dock, baserat på egna erfarenheter, ha god förståelse för Lennarts lidande och problem, vilket framgår av ett brev till Axel Oxenstierna. *"Annars inte ovanligt, att en general kommenderade i bärstol, och är jämväl han inte ständigt bettlägerig utan har lika väl som jag sina intervaller, att, när han 3 eller 4 veckor legat, kan bartåt 6 eller 8 veckor gå, rida och fara."* (Brev daterat Bückeberg 11 november 1640.)

Såväl Banér som riksrådet tvingas hösten 1640 inse det omänskliga i att inte entlediga Lennart och så, till slut, efter ett stort antal vädjanden från hans sida, beviljas detta. Han hinner dock inte vara hemma i Sverige många månader förrän dödsbudet om Johan Banér anländer. Pliktkänsla och fosterlandskärlek gör att han motvilligt accepterar riksrådets propåer om att han skall efterträda Banér. *"Gud vet hur ogärna jag mig uti kriget igen begiver, men emot överhetens och fädernes tjänst är inte till att undskylla sig."* (Brev från Lennart Torstensson till Carl Gustav Wrangel daterat Stockholm 5 juni 1641.)

Trots sin svåra sjukdom ledde han framgångsrikt som överbefälhavare och fältmarskalk den svenska hären fram tills han avlöstes av Wrangel i december 1645. Av den rika brevväxlingen från denna tid framgår att Torstensson periodvis (månader) var fortsatt svårt rörelsehindrad och ibland dessutom också påverkad av feber och allmänsymtom. Dessa senare är ibland så uttalade att omgivningen fruktade för hans liv och misstänkte förgiftning. *"Emelertid är oss den olyckan hänt, att hr Fältmarskalk är med en stark sjukdom för 12 dagar sedan befallen, så att vi däröver inte hava kunnat movera oss, och måste kanske ännu några dagar förtöva, tills han något igen sig recolligerar. Det låter sig nu något med honom än till bättring. Men i förstone såg det något illa och farligen ut. Och haver man haft åtskilliga indicis, att det måste till äventyrs vara genom gift ankommet"*. (Lars Grubbe i brev till Johan Oxenstierna, Högkvarteret 21 december 1641.)

I ett senare brev återkommer misstankarna om förgiftning: *"Det står än illa till och farligen med hr Fältmarskalk. Gud vet vad det är. Många suspiciera det är av förgift och finner några praesumptionis dem man eftersöker. Medicus säger det haver varit i begynnelsen febris maligna, förorsakad av någon häftig och hemlig vrede."* (Brev från Lars Grubbe till Salvius daterat Wittingen 12 januari 1642.)

Allmänsymtomen klingar av men följs av tilltagande oförmåga att använda händer och fötter: *"Det största man har att beklaga är, att hr Fältmarskalk ännu är opasslig. Den förra sjukdomen hade börjat lindras. Men nu hade han fått sin vanliga sjukdom i händer och fötter svårt."* (Brev från Lars Grubbe till K. M:t daterat Salzwedel 2 februari 1642.)

Sedan bättras Lennart Torstensson långsamt och detta skov börjar sakta klinga av. *"Hr Fältmarskalk kan nu sitta till häst, sedan han på 14 veckor måst hålla vid sängen."* (Odaterat brev från Lars Grubbe till AO i mitten av mars 1642.) Torstenssons hustru Beata skriver samtidigt: *"Min käre man haver nu en lång tid legat sjuk av en svår feber, vilken sig ock förökt med hans vanliga sjukdom i fötterna. Men så haver jag med honom orsak att tacka Gud, att han är någerlund kommen till sina krafter igen. Gud låt det få bliva beständigt."* (Brev till Christina Mörner Lillie, Salzwedel 18 mars 1642.)

I flera brev våren 1642 från Lennart Torstensson till Axel Oxenstierna passar den förre på att påminna om löftet att få bli hemförlovad "sedan han satt armén på fötter". Johan Salvius skriver till Gustav Horn att han "var ny mycket à propos välkommen, allestädes. Här ute är Fältmarskalk hr Torstensson alltid svag av podagra och arthritide och anhåller om dimission." (Hamburg 3/13 juni 1642.)

Ovanstående är representativa exempel på hur samtida till Torstensson benämnde och omnämnde hans sjukdom. Han själv använde liknande formuleringar, se tabell. Skoven kommer och går. Under fälttåget mot Danmark, särskilt efter spaningsfär-

Tabell. Lennart Torstenssons egna ord om sin sjukdom

Ofta återkommande är ospecifika begrepp som:

"Lijffsoförmögenhet", sjuklighet, sjukdom, smärtor, värk, "sveeda och värck" (brev till Axel Oxenstierna 1645-02-28 där han som många gånger tidigare också framför önskan om hemförlovninng).

Enstaka gånger skriver han podager, en term som omgivningen oftare använder.

Av brev till Axel Oxenstierna och andra framkommer att han ofta har svåra smärtor framförallt i händer och fötter. Periodvis kan han inte klä sig, gå, rida och inte ens under-teckna brev på grund av obrukbar höger hand (förmår ej "röra ledamot"). Han är också återkommande sängbunden ibland dagar/veckor, vid andra tillfällen flera månader.

I genomgången material finns inga uppgifter om ledsvullnad, leddeformitet, uttalad ryggstelhet, knutor/noduli eller ögoninflammation.

den mot Fyn var Lennart svårt påverkad och kunde varken använda händer eller fötter. Det hindrade honom dock inte från att leda krigsoperationerna antingen från bärstol eller från bår. En utomstående observatör rapporterar beundrande att Torstensson leder fälttåget "merveilleusement jusques aux moindres choses" (underbart in i minsta detalj)... "son incommodité presente, qui s'augmente bien souvent avec ses impatiences" (trots sin nuvarande opasslighet, som ofta ökar med hans otålighet). (Brev Hadersleben 20 februari 1644 från Charles d'Avaugour, den franske residenten hos Lennart Torstensson, till kardinal Mazarin, (2 s. 15)).

Först hösten 1644 är Lennart åter "vid hälsa" och den förbättringen håller i sig så att han "vid god hälsa och sittande till häst" kunde leda slaget vid Jankov februari 1645, som sannolikt inte heller skulle ha blivit den "lysande seger" det nu blev om inte Lennart varit såväl psykiskt som fysiskt i god form och någorlunda rörlig. Året därpå, utanför Brünn, är han åter sämre och oförmögen att leda hären på det sätt han önskar. Kanske bidrog Torstenssons indisposition till att man inte lyckades

inta denna stad? Om sin egen belägenhet skriver han framför Brünn den 23 juni 1645: *"Allravärst är det, att jag själv för min sjukdom, i det jag nu åter i hela fyra veckor har hållit och än måst hålla sängen, inte får se till huru ett och annat går"* (belägringsarbetet), brev till Axel Oxenstierna, men meningen finns också i ett brev till Johan Oxenstierna (2 s. 19).

Efter hemkomsten till Sverige fortsätter skoven med feber och ledvärk, men det hindrar honom inte från att på ett utmärkt sätt fullfölja sina nya uppdrag som generalguvernör för de västsvenska länen. Efter nytt långvarigt skov våren 1651 avlider han stilla.

Går det att någorlunda säkert fastställa vilken sjukdom Lennart Torstensson led av?

Det korta svaret är nej. Det finns gott om korta omnämmanden av hans sjukdom i brev och dokument från denna tid, men formuleringarna är synnerligen allmängiltiga, vilket öppnar för ett stort antal möjliga diagnoser. Nedan diskuteras några tänkbara sådana.

Ledgångsreumatism och *gikt* är de diagnoser som oftast används tillsammans med *kronisk ledsjukdom* av levnadstecknare från 1800- och 1900-talet (4, 5, 8, 10, 11) och i historiska uppslagsverk (3). Så skriver exempelvis Peter Englund: *"Han hade länge lidit av sin svåra ledgångsreumatism, och de gångna årens fälttåg hade han under långliga tider lett ligande på bår"* (4 s. 400).

Ledgångsreumatism (reumatoid artrit, RA) är förvisso en tänkbar diagnos men det finns mycket som talar emot: feberskov och frossa som ofta inleder skoven är ovanliga vid RA, permanenta kontrakturer (felställningar), vanliga vid RA, verkar inte ha utvecklats i någon högre grad och sent i sjukdomsförloppet ter han sig anmärkningsvärt rörlig emellan skoven. Mot slutet av en kurortsvistelse i Halberstadt maj 1646 kunde han både delta i dans och vargjakt (2 s. 25, 26).

Ingenstädes omtalas ledsvullnad (kardinalsymtom vid RA), vare sig i små eller stora leder, och inte heller nodulibildning (reumatiska knutor) eller andra extraartikulära symtom som oftast uppträder vid långvarig RA. Med tanke på den debatt som pågått sedan 1950-talets mitt om RA:s anciennitet (7) skulle det vara en smärre sensation om man kunde troliggöra att Lennart hade RA. På direkt fråga till Peter Englund om han har kännedom om specifika källor eller andra fakta som styrker diagnosen svarar han nej (1). Han har bara valt ett sjukdomsbegrepp som är förknippat med svår, kronisk ledsjukdom.

Reumatisk ryggsjukdom (spondylartriter/Mb Bechterew och liknande sjukdomar) är en annan form av svår kronisk ledsjukdom, där vi till skillnad från RA, har övertygande bevis för att denna sjukdom åtföljs också av ledsvullnad, i många fall dessutom av uttalad ryggstelhet, så kallad bamburygg, och ögoninflammation. Sådana symtom finns inte omnämnda. *Reaktiv artrit* (ledsjukdom sammanhängande med genomgången infektion i tarm eller urogenitalsvär) har ofta ett skovvis förlopp, vilket karakteriserar Torstenssons sjukhistoria. Ledsvullnad, omnämns dock inte, som redan sagts, och sällan symtom talande för infektion i tarm eller urinvägar.

Gikt (arthritis urica) var en vanlig sjukdom på 1600-talet. Samtida, såväl läkare (Medici) som lekmän, kallar ibland Lennarts sjukdom för gikt, goutte eller podager. På några enstaka ställen skrivs också calculi och/eller sten, men utan angivande av lokalisation eller annan precisering som skulle kunna ge en fingervisning om vad som avses. Mångårig kronisk gikt kännetecknas av riklig tofbildning (giktknutor) med ibland spontan uttömning av, vad vi idag brukar säga, tandkrämsliknande material. Mångårig gikt leder också till bildning av njursten, som ofta ger njurstensanfall och i slutfasen njursvikt. Lennart Torstenssons

sjukhistoria och ålder vid insjuknande passar inte särskilt väl med denna diagnos, även om den inte helt kan avvisas.

Generell artros ter sig helt osannolik som diagnos med tanke på ålder vid insjuknande och de kontinuerliga feberattackerna.

Skovvis förlöpande *neurologisk sjukdom* verkar också osannolikt med tanke på de uttalade ledsmärtorna.

Kronisk infektionssjukdom, eventuellt orsakad av en för oss okänd mikroob, skulle kunna vara en förklaring. De svåra ledsmärtorna skulle kunna vara av reaktivt slag. Febern och frossan tycks ibland ha kommit mycket plötsligt och varit förenade med så uttalad allmänpåverkan att omgivningen fruktade för hans liv. Man funderade vid flera tillfällen över om det kunde vara förgiftning men sådant kunde aldrig styrkas. Läkarna (Medici) använde vid sådana tillfällen diagnosen *Febris maligna*.

Avslutande kommentarer

Nosologi och terminologi under 1600-talet skiljer sig helt från vad som idag används inom sjukvården, varför det generellt är svårt att bilda sig en uppfattning om diagnos utifrån sjukdomsbeskrivningar från denna tid. Till detta bidrager att man dessutom ofta använde mycket allmängiltiga formuleringar.

Teoretiskt är det naturligtvis tänkbart att såväl gikt som RA då karakteriserades av helt andra sjukdomssymtom än vad vi ser idag. Detta ter sig dock osannolikt med tanke på att sjukdomars huvudsymtom är relativt konstanta och förblir så under århundraden. Den första otvetydiga beskrivningen av symtomen vid RA och hur dessa skiljer sig från de vid gikt publicerades för mer än 200 år sedan (6) och är väl igenkännbara för nutida läsare. Slutatsen blir därför att Lennart Torstenssons kroniska sjukdom sannolikt inte var vare sig gikt eller RA. Någon specifik diagnos går inte att ställa utifrån de källor jag haft tillgång till. Troligast är att det

varit en skovvis förlöpande kronisk infektion som åtföljts av reaktiva ledsmärtor. De första skoven utlöstes redan några år före den beryktade fångenskapen i Ingolstadt.

Källor:

Otryckta:

1. Englund P. Personligt meddelande via mail 2013.
2. Olofsson, SI. Lennart Torstenssons sjukdom (1603–1651). Otryckta och tryckta källor. (Maskinskriven sammanställning upprättad 1988-07-20.) Citaten från LT:s brev 1630 och 1631 har hämtats från VTF (Vestergötlands fornminnes förenings tidskrift), 2:a bandet, 4–5 häftena, sid 97–99, utgivare Ödberg F. Mariestad: Länstidningens tryckeri, 1904. Citaten från Johan Banérs brev 1643 är hämtade från AOSB (Axel Oxenstiernas skrifter och brevväxling) II: 6, sid 580–88. Banérs brev 11/11 1640 finns i Riksarkivets (RA), hylla E 3150. LT:s brev 5/6 1641 finns RA, E 8190. Brevet från LT:s hustru Beata de la Gardie till C. Lillie 18/3 1642 finns i De la Gardieska saml. 433: 1, LUB (Lunds Universitetsbibliotek). LT:s brev från Bränn 23/6 1645 finns RA, E 1023.

Tryckta:

3. Carlsson S, Rosén J. Sverige blir stormakt. I: Den svenska historien, del 5, red Grenholm G. Stockholm: Bonniers 1982.
4. Englund P. Ofredsår. Om den svenska stormaktstiden och en man i dess mitt. Stockholm: Atlantis 1993.
- 5:1. Johnsson V. Fältmarskalken Lennart Torstensson [1]. Götiska minnen, 1985 (90): 18-25.
- 5:2. Johnsson V. Fältmarskalken Lennart Torstensson [2]. Götiska minnen, 1986 (91): 7-10.
6. Landré-Beauvais AJ. Doit-on admettre une nouvelle espèce de goutte sous la denomination de goutte asthénique primitive? Thèse Parsis an VIII (år 1800). För de som parallellt med den franska texten önskar läsa en engelsk översättning rekommenderas: Joint Bone Spine 2001; 68: 130-43.
7. Leden I, Svensson B. Reumatoid artrit (RA) – gammal eller ny sjukdom? Reumabulletinen 2008 (nr 71): 25 – 7.
8. Lundblad JF. Svensk Plutarch Stockholm 1823.
9. Rikskanslern Axel Oxenstiernas skrifter och brevväxling. Åttonde bandet, som bl.a. innehåller "Lennart Torstenssons bref jämte bihang". Utgivna av Kongl. Vitterhets- Historie- och Antiquitetsakademien. Stockholm: PA Norstedt & söner 1897.
10. Tingsten L. Fältmarskalkarna Johan Banér och Lennart Torstensson som härförare. Militärlitteraturföreningens förlag. Stockholm: PA Norstedt & söner 1932.
11. Welin S. Lennart Torstensson. Ett trehundraårsminne. Stockholm: Läsning för svenska folket. Ny följd, Bd 32, Stockholm 1904.

Texten är en skriftlig version av ett föredrag som framfördes vid sällskapet WW:s (Wänskap och Wälgörenhet) sammanträde i Ystad 2013-11-06 (Gustav Adolfsdagen).

Acknowledgement:

Flera kollegor har läst och lämnat värdefulla kommentarer. Björn Svensson har föreslagit adult Still som tänkbar diagnos. Varmt tack till er alla!

Systemic Lupus Erythematosus

– historiska synpunkter

Gunnar Sturfelt och Ola Nived

De första tydliga beskrivningarna av systemisk lupus erythematosus (SLE) kan dateras till tidiga medeltiden. Hudmanifestationer som med stor sannolikhet rör sig om kutan SLE rapporterades c:a 1180 av Rogerius Salernitanus, som var läkare i Salerno. Hans skildring av det klassiska fjärilsexantemet är mycket tydlig och han var en av dem som först i skrift använde beteckningen *lupus* (varg) för att beskriva detta utslag som han liknade vid ett vargbett. Rogerius arbete om kutan lupus ingick i hans större skrift *Chirurgiae Magistri Rogerii* som skall ha använts vid flera medicinska institutioner i Europa, bl.a. vid universiteten i Bologna och Montpellier. En av hans elever, Rolando de Parma, professor i Bologna, reviderade Rogerius text och kom ut med en ny version 1250.

Tidigare finns beskrivningar av hudförändringar som kan ha inkluderat kutan lupus, bl.a. av Hippokrates (460–375 f.Kr.) som använde beteckningen *herpes esthiomenos* och Hebernus of Tours (916 e.Kr.) använde beteckningen *lupus* i redogörelsen av en sjukdom med hudförändringar hos Eraclius, en biskop i Liège. Dessa två beskrivningar är dock vaga och kan inte accepteras som skildringar av SLE-manifestationer.

Under medeltiden användes termen *lupus* för en lång rad åkommor med hudsymtom såsom lepra, tuberkulos och hudcancer. Det var framför allt för hudförändringar i ansiktet som beteckningen

lupus användes. Hudtuberkulos benämndes sedermera *lupus vulgaris*. *Noli me tangere* (rör mig icke) blev vid denna tid en beteckning för cancer i ansiktet. Det har diskuterats om hudsjukdomar, särskilt infektiöst betingade, blev vanligare under medeltiden, och att faktorer som bristande hygien och dålig diet bidrog till detta.

Under följande århundraden gjordes ett flertal försök att systematiskt klassificera hudsjukdomar, bl.a. av engelsmännen Willan och Batesman och fransmannen Biett, som studerade hos Batesman men sedan återvände till Frankrike. En elev till den sistnämnde, Pierre Casenave (1802–1877), publicerade 1833 i en upplaga av *Abrege Pratique des maladies de la Peau* en utförlig beskrivning av kutan lupus. Han beskrev de karaktäristiska spikskofjällen i de discoida hudförändringarna, alopeci som följde av engagemang av hårbotten och han fann även att sjukdomen företrädesvis drabbade unga kvinnor. Casenave förde en debatt med österrikaren Hebra om terminologin för hudförändringarna och man enades om Casenaves term *lupus erythemateux* vilken dock sedermera ändrades efter påtryckning av Hebra till den latiniserade formen *lupus erythematosus*.

Under följande årtionden blev det alltmer klart att *lupus erythematosus* inte bara var en hudsjukdom utan även kunde engagera leder och inre organ. Den som först beskrev detta var Moriz Kaposi,



Pierre Casenave (1795–1877). Professor i dermatologi vid universitetet i Paris.



Ferdinand von Hebra (1816–1880). Professor i dermatologi vid universitetet i Wien.



Moriz Kaposi (1837–1902). Professor i dermatologi vid universitetet Wien.

Hebras svärson, som 1872 rapporterade att lupus erythematosus kunde ge systemiska symtom med potentiellt allvarliga och även livshotande manifestationer.

De följande åren publicerades ett flertal fallrapporter av systemisk lupus erythematosus (SLE). Emellertid kan man av dessa förstå att distinktionen mellan SLE och andra sjukdomar, som tuberkulos, fortfarande var relativt vag. Sir William Osler skrev flera artiklar kring patienter med hud- och systemiska symtom. I en artikel från 1904 rapporterar han bland en grupp av 29 patienter två fall av otvetydig SLE, som båda dör av njursvikt.

Under första dekaderna av 1900-talet bidrog flera patologer, t.ex. Libman, Sacks och Baehr, till att klarlägga bilden av SLE som sjukdomsentitet. Uppfattningen av SLE som en ofta akut, allvarlig sjukdom med starkt kvinnlig övervikt växte fram bl.a. baserat på arbeten av Keil (1937).

De första fynden som antydde en störning inom immunsystemet vid denna sjukdom kom från Tyskland när L Hauk rapporterade fynd av falskt positivt Wassermantest hos patienter med SLE (1910). Några decennier senare rapporterade Haserick och Long (1952) att falskt positiv Wassermanreaktion kunde föregå utveckling av SLE och i Sverige visade Anna-Brita Laurell och Ing-Marie Nilsson sambandet mellan lupus anti-koagulans och falskt positiv Wasserman reaktion. Betydelsen av anti-phospholipidantikroppar för trombo-embolism med och utan SLE har sedan demonstrerats i ett mycket stort antal studier, bl.a. av Graham Hughes forskargrupp.

Upptäckten av LE-cellen och Tart-cellen (uppkallad efter en patient och inte efter en kaka) av Hargraves, läkare på Mayo-kliniken, 1948, var ett viktigt steg mot förståelsen av SLE som en autoimmun sjukdom. LE-celler utgjordes av granulocyter

som hade fagocyterat kärnmaterial (apoptotiskt) i komplex med antikroppar och Tart-celler motsvarande makrofager. Den faktor som gav upphov till LE-cellen identifierades av Haserick 1950. Så småningom ersattes LE-cells-testet av bestämning av anti-nukleära antikroppar (ANA) med immunfluorescens teknik där olika fluorescensmönster kunde kopplas till specifika nukleära antigen (Beck, 1962). Det stod tidigt klart att ANA-testet hade låg specificitet och under följande år presenterades tester mot specifika kärnantigen såsom nativt DNA och Sm (Smith) som visats ha ett större diagnostiskt värde vid SLE-sjukdomen (Tan et al, 1966). Immunkomplex deposition i njurar och hud och hypokomplementemi beskrevs 1951 (Vaughan et al).

Tillkomsten av LE-cells- och ANA-testet med dess vidareutveckling gjorde det möjligt att genomföra de första epidemiologiska studierna vid SLE. Tidiga studier som baserades på kliniskt diagnostiserade fall underskattade med stor sannolikhet frekvensen av sjukdomen.

I en studie visade Tore Leonhardt (1964) en prevalens av SLE på 1/16667 i Malmö och 1/33333 för övriga Skåne. I senare studier från Lund-Orups hälsodistrikt, som utnyttjade tillkomsten av ACRs klassifikationskriterier för SLE-diagnos för SLE, visade Nived och medarbetare (1985) en incidens på 4,8 fall/100 000 invånare och prevalens på 39 fall/100 000. Vid en studie i samma område ett decennium senare, fann man fortfarande incidens på 4,8 fall/100 000 men en prevalens på 68 fall/100 000 (Hallengren, 1999).

Stora etniska skillnader vad gäller frekvens av SLE-sjukdom har påvisats med hög frekvens bland t.ex. afro-amerikaner men troligen låg frekvens hos afrikaner i Västafrika. Såväl genetiska som miljömässiga faktorer har diskuterats som förklaring till dessa skillnader.

Prognosen vid SLE har dramatiskt förbättrats under de senaste 50 åren. Omkring 1950 rapporterades en 5-årsöverlevnad på 51 % (Merrel, 1951), medan vi under senare år finner en 10-årsöverlevnad på mellan 85–90 % (Urowitz, 1997; Hallengren, 1999). Ett viktigt skäl till detta är känsligare diagnostik även av milda fall men även förbättrad behandling med anpassad användning av glukokortikoider och cytostatika vid svår sjukdom, frekvent utnyttjande av anti-malariamedel och behandling av koagulationsstörningar. Under senare år ger tillkomsten av biologisk behandling (t.ex. B-cells-terapi) ytterligare förbättrade behandlingsmöjligheter. Fortfarande finner man dock en ökad morbiditet och mortalitet i långtidsförloppet av SLE, väsentligen orsakad av hjärt-kärlsjukdom. Därför är vaksamhet på och behandling av metaboliskt syndrom och andra riskfaktorer för kärlsjukdom av yttersta vikt och en utmaning inför framtiden.

Referenser:

- Hebra F, Kaposi M. Lupus Erythematosus Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. Hautkrankheiten 1876; 298–323.
- Hargraves MM, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow elements: the Tart cell and the LE cell. Proc Staff Meet Mayo Clin 1948; 23: 25–28.
- Wallace DJ, Lyon I. Pierre Cazenave and the first detailed modern description of Lupus Erythematosus. Semin Arthritis Rheum 1999; 28: 305–313.
- Smith CD, Cyr M. The history of Lupus Erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 1988; 14: 1–14
- Hauk L. The positive reaction of the Wassermann-Neisser-Bruck test in acute lupus erythematosus. München Med Wschr 1910; 57: 17.
- Rowell NR. Some historical aspects of the skin in lupus erythematosus. Lupus 1997; 6: 76–83.

Historien om systemisk skleros, systemisk skleros i historien och en sorglig historia

Roger Hesselstrand

Louisiana Museum of Modern Art, Humlebæk, Danmark.

Det är november månad 2011. Jag står med hundratals andra besökare och betraktar Paul Klees verk. Alla tänker sina egna tankar, många berörs. Själv undrar jag – hade han systemisk skleros eller inte? Vissa tvekar – inte jag.

I tonåren förälskade jag mig i den franska impressionismen. Den uppskattar jag fortfarande. Men precis som jag slutat dricka bröstmjölk, äta päronpuré och hallonkräm och hellre äter mer bitig mat som grovt bröd toppat med burskrap eller gratinerad löksoppa, tycker jag nu om t.ex. Paul Klees och Joan Mirós infantila och grovt karikerade färgexplosioner som ropar – jag är inte en avbild, jag är en upplevelse!

Historien om

Ordet skleroderma härstammar från grekiskans skleros (hård eller indurerad) och derma (hud) och användes troligen först av Hippokrates (år 460–370 före Kristus). Hans beskrivning är mycket kortfattad och det är oklart om den handlar om lokaliserade eller generella förändringar. Flera liknande oprecisa beskrivningar återkommer från andra medicinare genom historien.

Den första mer detaljerade beskrivningen av en patient med möjlig systemisk skleros kommer från Italien. Carlo Curzio arbetade på ett sjukhus i Neapel med namnet *De obotbaras sjukhus*, ett fan-

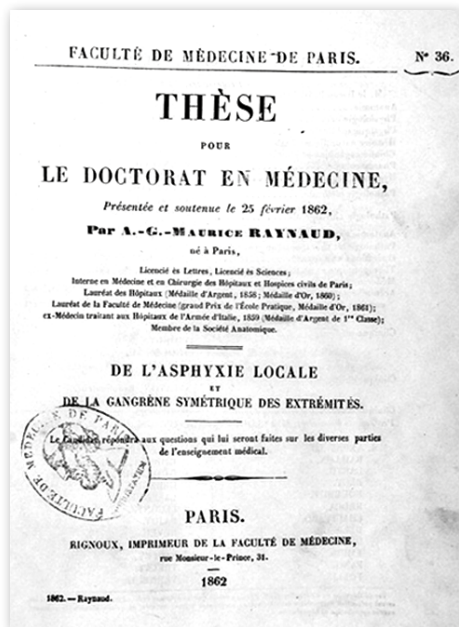
tastiskt namn ur ett varumärkesperspektiv. 1753 behandlade han där den 17-åriga flickan Patrizia Galiera som efter 11 månader skrevs ut i avsevärt förbättrat skick. Om detta finns att läsa i hans publikation *Discussioni anatomico-pratiche di un raro, e stravagante morbo cutaneo in una giovane Donna felicemente curato in questo grande Ospedale degl' Incurabili*. Skeptiker har efteråt hävdad att patienten i själva verket hade sklerödem och inte systemisk skleros. Jag är benägen att hålla med. Kvinnans förändringar omfattade inte händerna, debuterade synnerligen hastigt och försvann närmast spärlöst.

Flera senare, liknande beskrivningar av sklerödem finns från början av 1800-talet. Först därefter kom en rad beskrivningar av möjlig systemisk skleros under åren 1832–1848 av Brück, Chowne, Startin, Forget, Grisolle och Putegnat. Startins fall hade dessutom spontant uppträdande sår på fingrarna vilket ytterligare stärker misstanken om att det verkligen handlade om systemisk skleros. Däremot var det Gintrac som 1836, för första gången i modern tid åter började använda termen skleroderma, som världen över, fortfarande i dagligt tal, används synonymt med systemisk skleros.

Det är intressant att spekulera i varför sklerödem beskrivs flera gånger innan man beskriver systemisk skleros. Det kan vara så att kort levnadslängd eller ointresse för äldres sjukdomar gör att sklerödem i yngre ålder får opropotionerligt stor upp-



Napoletanaren Carlo Curzio beskrev 1753 hur han behandlade den 17-åriga flickan Patrizia Galiera i *Discussioni anatomico-pratiche di un raro, e stravagante morbo cutaneo in una giovane Donna felicemente curato in questo grande Ospedale degl' Incurabili*.



Maurice Raynauds avhandling *De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités* från 1862.

märksamhet. Det kan vara sklerödemets relation till infektionssjukdomar som kanske gjorde att det var en mycket vanlig sjukdom för 200 år sedan. Mest spännande vore det om den tänkbara miljöfaktor som ligger bakom systemisk skleros dök upp först på 1800-talet.

Maurice Raynaud var verksam som invärtesmedicinare i Paris och utkom 1862 med publikationen *De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités* där han beskrev, inte bara det som vi idag kallar för Raynaud's fenomen utan även dess koppling till hudsymtomet sklerodermi.

När William Osler flyttade till Johns Hopkins Hospital fick han en väldigt stor mottagning där han diagnostiserade flera fall av systemisk skleros. Hans beskrivning är synnerligen träffande:

In its more aggravated forms diffuse scleroderma is one of the most terrible of all human ills. Like Tithonous, to "whither slowly" and like him to be "beaten down and marred and wasted" until one is literally a mummy, encased in an ever-shrinking, slowly contracting skin of steel, is a fate not pictured in any tragedy, ancient or modern.

Detta öde kan vi känna igen när vi senare studerar Pauls Klees verk.

Fram till 1945 användes endast benämningen skleroderma. Då beskrev Goetz obduktionsfynden hos en patient. På grund av de omfattande skadorna på inre organ föreslog han att man istället skulle kalla sjukdomen för progressiv systemisk skleros, en term som höll i sig fram till slutet av 1980-talet då man övergick till att kalla sjukdomen systemisk skleros.

Historien övergår gradvis i nutid. Jag vill avsluta historien så sent som 1979. Rodnan publicerade då sin metod att kvantifiera hudengagemanget genom

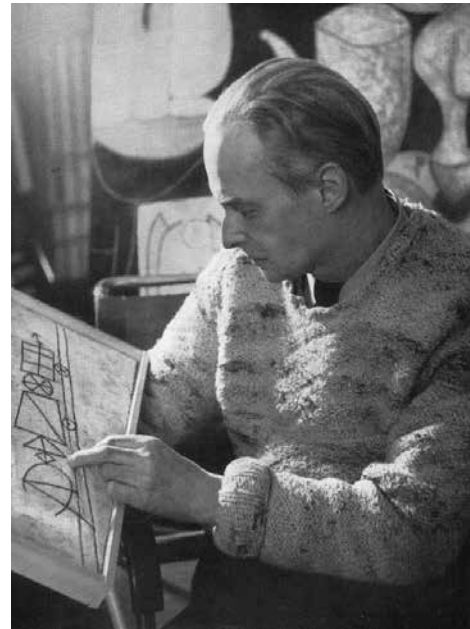
palpation av 26 hudpartier på en skala mellan 0 och 4. Denna metod har senare ersatts av 17 partier och skala 0 till 3. Denna mycket enkla standardisering har lett till en harmonisering av både diagnostik och kvantifiering som haft en mycket stor betydelse för forskning och klinisk uppföljning av patienter med systemisk skleros.



En av Paul Klees sista målningar *Tod und Feuer* (död och eld) från 1940. Bokstäverna T, o och d utgör mun, ögon och näsa. Han lyfter höger arm för att vinka adjö. Den tunna streckgubben lämnar människan som brinner i helvetet.



Paul Klee har målat många bilder där man ser både torra skinnlappar och karpmun. Man bör inte övertolka dessa som snarare kan vara präglade av konstnärlig stil än sjukdom. Denna målning från 1933 gjordes innan Klee insjuknade.



Paul Klee pekar på en tavla. Bilden väcker tankar. Är fläckarna i ansiktet teleangiektasier? Har han flexionskontrakturer i lillfinger och ringfinger? Varför pekar han med långfingret istället för pekfingret?

I historien

Paul Klee var en fantastisk begåvning, både som konstnär och som violinist. Hans stil rörde sig över expressionismen, kubismen och surrealismen. Efter många besvärliga och krokiga år blev han under 1920-talet mycket framgångsrik. Nazismens intrång förändrade emellertid hans liv. Gestapo genomskötte hans hem och han förlorade sitt arbete 1933. Flera av hans verk uppvisades i utställningen *Entartete Kunst, Degenerativ kunst* och andra beslagtogs. Paul Klee själv emigrerade 1933 till Schweiz där hans mor kom från och där han själv fötts. Många anser att han snart därefter insjuknade i systemisk skleros. Matstrupspåverkan gjorde att han mestadels åt flytande föda och han förlorade i vikt. Det spekuleras i att huden blev läderartad och hård vilket går igen i flera av hans konstverk. Vidare fick han allt svårare att andas, vilket har tolkats som pulmonell hypertension. Allteftersom

sjukdomen fortskred kunde han inte längre spela fiol. Istället utförde han fler och fler konstverk. Många konstnärer som drabbats av reumatologiska sjukdomar har börjat måla mindre tavlor och med enklare stil. Paul Klee hade emellertid sedan länge en basalt förenklad målarstil och hans tavlor var förhållandevis små hela tiden.



Omslaget på Playboy mars 1992, där Tylyn John fick sitt genombrott.



Tylyn John 1992, sju år före insjuknandet.

Tylyn John insjuknade 1999 med Raynaud's fenomen och hudförändringarna progredierade till armbågsnivå. På vilket sätt är hennes sjukdom mer intressant än andras? Jo, hon arbetade som modell

och hennes karriär nådde sin höjdpunkt när hon framträdde som *Playboy's Playmate of the Month* i mars 1992. En kuriositet är att den Sverigebekanta H&M-modellen Anna Nicole Smith prydde omslaget på detta nummer av tidningen.

En sjukdom som leder till ett förfulat utseende och behov att klä sig varmt måste vara ett stort hinder i Tylyn Johns yrke, men som väl är har vi läkare nu fått lära oss att värdera arbetsförmågan gentemot hela den reguljära arbetsmarknaden.

Tylyn John har emellertid gjort det bästa av situationen och hon har engagerat sig djupt i den amerikanska patientföreningen för systemisk skleros, hjälpt till att samla in donationer och sprida både uppmärksamhet och kunskap om sjukdomen.

Både Klee och John kan synas intressanta när man diskuterar miljöfaktorer av betydelse för uppkomst av systemisk skleros. Organiska lösningsmedel, t.ex. i måleriprodukter och kosmetika, har ofta beskrivits som tänkbara miljöfaktorer, liksom kisel, jordens kvantitativt vanligaste grundämne, som man t.ex. använder vid tillverkning av silikon. Att kylan, vid frekvent avklädning, skulle utlösa Raynaud's fenomen förefaller dock mindre sannolikt även om det finns rapporter om att personer med utomhusarbete oftare drabbas.

Louisiana är ett fantastiskt museum och Paul Klee passar perfekt in i miljön. Det finns många indirekta indicier som pekar på att han hade systemisk skleros. Kanske är det fel sjukdom – men en bra historia är alltid en bra historia som får leva vidare.

En sorglig historia

Trettondagsafton 2012, eftermiddagspasset.

– Åh nej, nu har det hänt igen! Det är för sorgligt.

Jag har träffat en drygt 50-årig kvinna på kardiologavdelningen. Efter ett halvårs utredning med lungröntgen och Levaxinbehandling mot

hypotyreoos via vårdcentral ligger hon nu inne, syrgaskrävande och vilodyspnoisk. Högersidig hjärtkateterisering visade pulmonell vaskulär resistens på 18 Wood-enheter, dvs. mycket långt gången pulmonell arteriell hypertension. ST-läkaren som skrev in patienten har nyligen sidotjänstgjort på reumatologen och hade noterat sklerodaktyli, pitting scars, teleangiektasier, kontrollerat att hon hade centromerantikroppar och ringt mig. Infusionspumpen märkt "Remodulin" tickade på. Syrgasmasken klämde och väste. Patienten berättade att hon haft Raynaud's fenomen i sju år och hade själv läst sig till diagnosen systemisk skleros på nätet. Hon berättade för mig:

– Jag har varit hos reumatolog flera gånger men de sa åt mig att inte läsa så mycket. Det var inte farligt med kalla fingrar. Jag fick ingen diagnos, ingen hjälp och slutade söka.

Såsom intresserad av systemisk skleros är det inte viktigt för mig om Paul Klee verkligen hade sjukdomen eller inte, det är mest en bra historia. Men, att patienter med misstänkt systemisk skleros under en framgångsepok för reumatologin inte får träffa en intresserad läkare förrän hon ligger på sin dödsbädd är däremot en synnerligen sorglig historia. Vi är flera som vill ändra slutet på den historien.

Historik PMR/GCA

Elisabeth Nordborg

Endast två år skiljer mellan den första beskrivningen i litteraturen av polymyalgia rheumatica (PMR) och av temporalisarterit (TA). Den skotske läkaren W Bruce beskrev kliniken vid PMR 1888 (1) och den brittiske kirurgen J Hutchinson gav en tydlig klinisk bild av TA 1890 (2). Att det skulle finnas ett samband mellan dessa två tillstånd diskuteras dock först på 1960-talet.

Nedan följer separata beskrivningar av historiken bakom dessa två sjukdomstillstånd samt historiken bakom sambanden dem emellan.

Temporalisarterit

Runt år 1000 AD publicerade en läkare från Mesopotamien, Ali Ibn Isa, relationen mellan inflammerad temporalartär, huvudvärk och synsymptom på följande vis; *”not only migraine and headache in those patients are subject to chronic eye disease but also acute, sharp, catarrhal affections including those showing heat and inflammation of the temporal muscles. These diseased conditions may terminate in loss of sight”*. Han föreslog ett avlägsnande av kärlet som behandling (3).

Beskrivning av TA kan vara mycket äldre än så, I en publikation från 1990 diskuteras Appelbloom och kollegor bestickande fynd från det forna Egypten, vilka associeras till TA (4) (bild 1).

Konsthistorien bjuder på ytterligare exempel, vilka har ansetts vara typiska fall av temporalis-

arterit. Porträttet, Lorenzo Giambetti (bild 2), av den italienske renässanskonstnären Piero di Cosimo, (1502), visar en åldrig man med uppdrivna och slingriga temporalartärer (4). Den flamländske målaren Jan van Eycks verk från samma tid (1436), visar en domkyrkoprost med flera drag av temporalisarterit vg se bild 3.

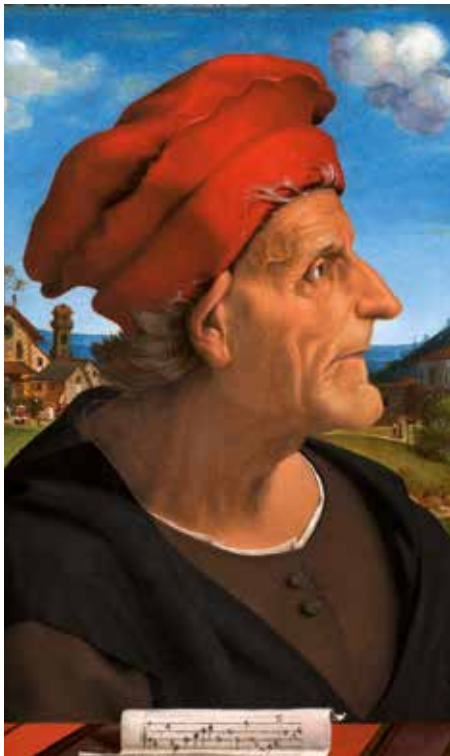
Den första kompletta kliniska beskrivningen av TA gjordes 1890 av den brittiske kirurgen Jonathan Hutchinson. En 80-årig gentleman insjuknade med påfallande svullna och ömma tinningartärer, vilket gjorde att han inte kunde bära sin hatt (bild 4). Hutchinson beskrev tillståndet som *”a peculiar form of thrombotic arteritis in the elderly”*. Han föreslog som behandling att kärlet skulle avlägsnas och han ville kalla sjukdomen arteritis of the aged (2).

Intresse för TA fanns tidigt på Mayokliniken, Minnesota, USA. 1932 publicerade BT Horton (5) för första gången den histologiska bilden av en temporalartärbiopsi med granulomatös inflammation och infiltration av ”rundceller”. Horton beskrev också omsorgsfullt den kliniska bilden med insjuknande hos äldre, huvudvärk, skalpömhett, tuggclaudicatio och allmänsymptom.

Sjukdomen kallades Horton’s disease; i litteraturen kan man fortfarande träffa på denna beteckning, framför allt i franskspråkig litteratur. På 1940-talet publicerade JR Gilmore (6) resultaten av noggranna histologiska studier av obduktionsfall, som visade infiltration av lymfocyter, plasmaceller och flerkärniga jätteceller och påpekade att



Fornegyptisk inskription från 1350 före Kristus. Harpisten är blind, hopsjunken och åldrad med slingriga temporalartärer, vilket talar för temporalisariter.



Den italienske renässanskonstnären Piero di Cosimo, har avbildat en åldrig man, med uppdrivna och slingriga temporalartärer, vilket kan tala för temporalisariter (1502).

jätteceller var ett signum för sjukdomen.

Han underströk likheten mellan Hortons tidigare beskrivna histologiska fynd i temporalartärer, men visade också att andra kärlbäddar kunde drabbas såsom aorta och dess stora avgångar. Gilmore myntade begreppet giant cell chronic arteritis.

Under 1950-talet användes termen giant cell arteritis (GCA) huvudsakligen av patologer, men från slutet av 1960-talet menade allt fler kliniker att denna term skulle användas istället för temporalisariter, beroende på sjukdomens utbredda engagemang i ett flertal artärsystem.

På en Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) år 2012 (7) bestämdes att termen temporalisariter skulle ersättas med begreppet giant cell arteritis (GCA, jättecellsariter), då denna storkärlsvaskulit förutom temporalartärer även kan drabba andra artärer, inte minst aorta och dess stora avgångar.

De motiverade ytterligare sitt beslut med att ”inte alla patienter med jättecellsariter får engagemang av temporalartärer och i sällsynta fall kan arterit påvisas i temporalartärer vid andra vaskulitjukdomar som till exempel granulomatos med polyangit (Wegeners sjukdom).

Polymyalgia Rheumatica

Den skotske läkaren W Bruce beskrev 1888, alltså två år före Hutchinson`s beskrivning av ”arteritis of the aged”, ett sjukdomstillstånd hos fyra äldre individer, vilket medförde generell muskelsmärta och en icke-ankyloserande stelhet i gördelstrukturer. Han kallade detta tillstånd ”senile rheumatic gout”. ”*Although remarkable in its severity it generally resolved within one or two years*” (1). Först efter andra världskriget publicerades ytterligare rapporter om sjukdomen (8).

Under 1950-talet betraktades sjukdomen som en variant av reumatoid artrit, men utan synoviter. Detta ifrågasattes 1957 av Barber (9). Han menade

att det rörde sig om ett separat tillstånd, ”*a myalgic syndrome with constitutional effects*” vilket hörde hemma bland de reumatiska sjukdomarna.

Det var också han som föreslog termen polymyalgia rheumatica (PMR). Gordon (10), som delade Barbers åsikt, underströk tillståndets systemiska karaktär och rekommenderade behandling med kortikosteroider.

Sambandet mellan polymyalgia rheumatica och temporaliserit

Under 1950-talet kom fallrapporter där ett samband mellan polymyalgia rheumatica och temporaliserit påtalades. Paulley och Hughes (11) presenterade 1960 en serie om 67 patienter, där de underströk att GCA kan uppträda i olika kliniska former, av vilka ”anartritisk reumatism” är särskilt vanlig och ”*seems to be none other than temporal arteritis in one of its guises*”.

Skandinaviska läkare var tidigt intresserade av relationen mellan TA och PMR. Från Sverige finns publikationer med titeln arteritis temporalis redan på 40-talet (12, 13). Alestig K och Barr J (14) publicerade 1963 en uppmärksammad artikel i Lancet; ”*Giant cell arteritis. A biopsy study of polymyalgia rheumatica, including one case of Takayasu's disease*”, där de kunde påvisa histologiska arteritförändringar hos sju av nio patienter med PMR.

Samma år kom B Olhagens artikel ”*Polymyalgia rheumatica, a form of senile arteritis?*” (15).

Under 1960 och 70-talen presenterades ytterligare bevis från Sverige, som talade för att PMR kan vara en klinisk manifestation av en underliggande arterit. B Hamrin rapporterade data om 93 patienter med PMR, som följts under en 7-årsperiod. Histologiska arteritfynd påvisades hos 55 % av populationen.

Han kunde dessutom visa att ett stort antal av patienterna drabbas av storkärslengagemang, vilket enligt honom gav ytterligare stöd för förekomsten



Målningen visar en domkyrkoprost med svullna temporalartärer och blint högeröga. Framför vänster öra ses ett ärr med förlust av hårvävnad. Många anser att målningen visar ett tydligt exempel på temporaliserit. Konstverket skapades av den flamländske målaren Jan Van Eyck 1436 och finns att beskåda på Groeninge Museum i Brügge, Belgien.



Illustration ur Hutchinsons originalarbete ”Diseases of the arteries” från 1890.

av en bakomliggande generell arteritsjukdom. Hamrin publicerade ett flertal artiklar varav två i Lancet redan 1964 och 1965 (16, 17). Här föreslog han att sjukdomen skulle kallas polymyalgia arteritica.

Ett annat pionjärarbete från denna tid måste också nämnas. Patologen Görel Östberg, från Malmö, utförde en prospektiv studie, omfattande 889 obduktioner under en sexmånadersperiod. Arteritlesioner påträffades antingen i temporalarterier eller i aorta hos 1,7% av materialet. En retrospektiv analys av mer än 20 000 obduktionsfall visade arteritförändringar i aorta hos 53 av fallen - en incidens på 0,3%. Östberg konkluderade att GCA måste vara en vanlig åkomma som kanske missas i diagnostiken eller också har patienten så subtila symptom under livet att sjukdomen förblir oupptäckt (18, 19).

I modern tid väntar vi fortfarande på att Görel Östbergs resultat skall bekräftas i liknande studier. Tyvärr har dagens obduktionsfrekvens minskat drastiskt, vilket omöjliggör undersökningar av detta slag. Låt oss hoppas att framtiden bjuder på nya noninvasiva tekniker med hög upplösning, som möjliggör studium av kroppens kärlträd redan under patientens levnad.

De flesta kliniker i Skandinavien anser att PMR utgör en undergrupp av en generaliserad arteritsjukdom och betraktar tillståndet som en undertryckt form av GCA, något som dock fortfarande debatteras. Om PMR skall inkluderas i begreppet GCA har man sålunda ännu inte officiellt tagit ställning till.

Referenser

1. Bruce W. Senile rheumatic gout. *Br Med J* 1888; 2:811-3.
2. Hutchinson J. Diseases of the arteries. On a peculiar form of thrombotic arteritis of the aged which is sometimes productive of gangrene. *Arch Surg* 1890; 1:323-9.
3. Ali Ibn Isa. Erinnerungsbuch für Augenärzte aus arabischen Handschriften, übersetzt und erläutert von J Hirschberg und J Lippert, Leipzig Verlag von Veit & Comp 1904.
4. Appelbloom T, van Heigem A. How ancient is temporal arteritis? *J Rheumatol* 1990; 17:929-31.
5. Horton BT, Magath TB, Brown GE. An undescribed form of arteritis of the temporal vessels. *Mayo Clin Proc* 1932;7:700-1.
6. Gilmore JR. Giant cell arteritis. *J Pathol Bacteriol* 1941; 53:263-77.
7. Jennette J C et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*; 2013;1; 65: 1-11.
8. Meulengracht E. Periarthritis humeroscapularis with prolonged fever. *Nord Med Ark*, 1945;27:1560-73.
9. Barber HS. Myalgic syndrome with constitutional effects; Polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1957; 16:230-7.
10. Gordon I. Polymyalgia rheumatica. *Q J Med* 1960; 29:473.
11. Paultley JW, Hughes JP. Giant cell arteritis, or arteritis of the aged. *Br Med J* 1960;2: 1562-65.
12. Oldberg S. Arteritis temporalis. *Nord Med* 1942; 16:3213.
13. Sjövall B, Winblad S. Arteritis of the temporal vessels. *Acta Path Microbiol Scand suppl* 1944;54:385.
14. Alestig K, Barr J. Giant cell arteritis. A biopsy study of polymyalgia rheumatic, including one case of Takayasu's disease. *Lancet* 1963; 1:1228.
15. Olhagen B. Polymyalgia rheumatic, a form of senile arteritis? *Acta Rheum Scand* 1963; 9:157.
16. Hamrin B, Jonsson N, Landberg T. Arteritis in "polymyalgia rheumatica". *Lancet* 1964; 1:397.
17. Hamrin B, Jonsson N, Landberg T. Involvement of large vessels in polymyalgia arteritica. *Lancet* 1965; 1: 1193.
18. Östberg G. Morphological changes in the large arteries in polymyalgia arteritica. *Acta Med Scand, suppl* 1972; 533:135.
19. Östberg G. On arteritis with special reference to polymyalgia arteritica. *Acta Path Microbiol Scand sect A suppl* 1973; 237.

Systemiska vaskuliter – från PAN till så många fler

Ann Knight

Systemiska vaskuliter har sannolikt plågat mänskligheten i årtusenden; det finns beskrivningar från Hippokrates av kliniska tillstånd som överensstämmer med vaskulit. I Hippokrates "Tredje Bok om Endemiska sjukdomar" beskrivs patienter med orala och genitala ulcerationer, ljuskänslighet och i några fall blindhet, sjukdomstillstånd som mycket väl kan överensstämma med Behçets sjukdom. Den första "moderna" beskrivningen av vaskuliter hittas hos Dr Adolf Kussmaul (fig 1), i Tyskland 1866. Han beskriver en patient som insjuknat med allmän sjukdomskänsla, domningar i enstaka fingrar och som på kort tid utvecklade en fulminant sjukdomsbild med feber, hjärtklappning, buksmärter, utbredda neuropatier och subkutana noduli. Man uteslöt trikinos som orsak till sjukdomsbilden, men funderade kring andra infektioner eller infestationer som utlösande faktorer. I avsaknad av någon form av verksam behandling avled patienten efter några veckor och vid obduktion avslöjades utbredda nodulära förändringar i patientens artärer. Kussmaul gav den nya sjukdomen namnet "periarteritis nodosa", ett namn som några årtionden senare ändrades till polyarteritis nodosa (PAN). Kussmaul hade identifierat en ny sjukdomsentitet och förstod att sjukdomen var associerad med inflammation i själva kärlväggen.

I närmare 100 år efter Kussmauls upptäckt och beskrivning av PAN trodde man att flertalet vaskulitsjukdomar var varianter av PAN, och de vaskuliter som beskrevs mellan 1866 och 1966 klassificerades efter deras likheter eller skillnader med PAN.



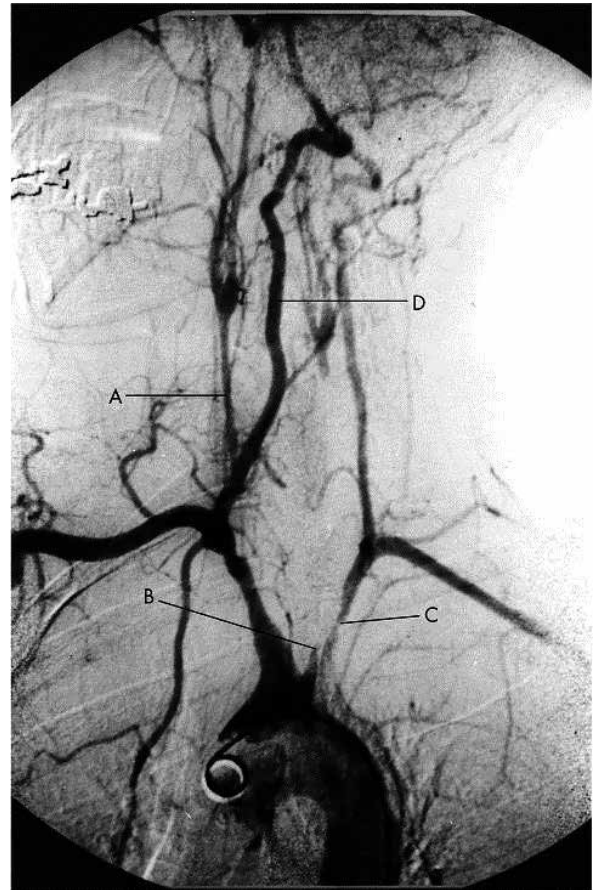
Figur 1. Dr Adolf Kussmaul.

1969 kom de första rapporterna som associerade PAN med hepatit B-infektion, och på 1990 talet introducerades möjligheten att kombinera steroider och immunosuppression med anti-viral terapi, något som påtagligt förbättrade prognosen för de patienter som hade hepatit B-associerad PAN. Allt eftersom diagnostik har förbättrats och förståelsen (till viss del!) av patogenes till de systemiska vaskuliterna har ökat, har diversifieringen av diagnoser ökat och därmed har incidensen och prevalensen av PAN minskat. Sjukdomen utgör fortfarande en utmaning såväl diagnostiskt som behandlingsmässigt men prognosen för patienter med PAN är numera ändå avsevärt förbättrad.

Den globalt vanligaste vaskuliten är Storkärils-vaskulit (Giant cell arteritis = GCA, fd temporalis-arterit) med en incidens i olika skandinaviska populationer på mellan 15-30/100 000. De tidigaste beskrivningarna av GCA dateras ända till 900-talet från oftalmologen Ali Ibn Isa från Bagdad, som gjorde observationer på sambandet mellan ömhet över temporalmuskulaturen och blindhet. Ali Ibn Isa lär i behandlande syfte försökt katetrisera och excidera temporalkärlen, ofta med blindhet som följd! Betydligt senare, 1890, publicerade Jonathan Hutchinson, en engelsk kirurg, ett fall av GCA i tidskriften *British Archives of Surgery*. Titeln på fallbeskrivningen var "On a peculiar form of Thrombotic Arteritis of the Aged which is sometimes productive of Gangrene", en påminnelse om hur illa det kan gå om GCA inte behandlas adekvat. Fallet är en man i 80 års ålder, vital och frisk men skallig, som klagat över röda ömma strimor i skalpen, så ömmande att han inte kunde bära sin höga hatt. "Strimmorna" utgjorde förstås inflammerade kraniala kärl. Märkligt nog nämns inte GCA i litteraturen igen förrän 1932 då neurologen Dr Bayard Horton (han med Hortons huvudvärk) vid Mayokliniken utförde diagnostiska temporal-arterbiopsier.

Upp till 50 % av patienter med GCA har också PMR – polymyalgia reumatika dvs "ont i många muskler" – men denna åkomma namngavs inte förrän på mitten av 1950-talet av Dr Stuart Barber. Innan dess hade sjukdomen klassificerats som ospecifik "reumatism" eller någon ospecifik smärtdiagnos.

En annan, men ovanligare storkärilsvaskulit är Takayasu arterit. Denna beskrevs första gången 1908 av Dr Makito Takayasu vid en japansk oftalmologikongress. Fallet var en ung kvinna med påtagliga förändringar i retinala kärl, beskrivna som "klumpar" runt opticusnerven och under pågående föredrag reagerade två åhörare på att de sett



Figur 2. Angiografi över arcus aorta vid Takayasu arterit avslöjande förträngning av a carotis comm dx (A), occlusion av a car comm sin (B) och proximal stenosis av a subclavia sin (C). Det cerebrala flödet klaras av a vertebralis dx (D).

flera liknande fall, som dessutom hade avsaknad av pulsar i armarna (fig 2). Det dröjde ytterligare 30 år innan åkomman namngavs som Takayasu arterit – detta trots att Dr Takayasu själv aldrig kopplade ihop de retinala förändringarna med en storkärilsvaskulit!

Samma år som Takayasu presenterade sitt fall i Japan beskrev en patolog vid Mt Sinai Hospital i New York en fallserie bestående av 11 unga män (medelålder 30 år) som benamputerats pga av kärilsjuka. Sjukdomssymptomen ledande till amputation beskrevs som "en smärta i fot, vad eller i tår, särskilt en känsla av kyla och domningar vid



Figur 3. Trombangitits obliterans (mb Buerger).

ogynnsam väderlek” och gav kärlsjukan namnet trombangitits obliterans (fig 3). Senare fick sjukdomen namnet Mb Buerger efter upptäckaren, trots att Dr Buerger själv aldrig insåg kopplingen mellan kärlförändringarna och den hittills enda kända riskfaktorn, nämligen rökning!

Vi får förflytta oss ända till 1930-talet innan beskrivningar av det vi nu kallar småkärlsvaskuliter dyker upp i den medicinska litteraturen. 1936 beskriver den tyske patologen Friedrich Wegener tre patienter i trettioårsåldern som insjuknar i lättare övre luftvägssymptom, som oväntat övergår i fulminanta systemiska sjukdomssymtom med död i njursvikt inom 6 månader från debutsymptom. Faktiskt var det så att det var Wegeners gamla rumskamrat på universitetet, Dr Heinz Klinger, som publicerade de första fallen av denna sjukdom i sin avhandling, 5 år före Wegener. Han beskrev två fall, en läkare och en snickare, som bägge insjuknade i luftvägsinfektiösa besvär men utvecklade fulminant organsvikt på kort tid. Klinger postulerade att det var någon infektion som triggade sjukdomsdebuten, en teori som varken har kunnat bekräftas eller avfärdas ännu i våra dagar. Wegener fortsatte att forska och publicera artiklar kring sjukdomen ända fram till sin död 1990.

Efter introduktionen av cyclofosamid och kortison som induktionsbehandling mot Wegeners

granulomatos på 1970-talet ändrades prognosen drastiskt till det bättre för dessa patienter och i våra dagar finns ännu större kunskap om behandling och förlopp, samt ett flertal nya behandlingar som också minimerar risk för skada av sjukdom, sjukdomsåterfall och även läkemedels toxiska biverkningar. Omkring 2010 beslutades, för att i allt större utsträckning undvika egennamn och sträva mot en nomenklatur som beskriver sjukdomarna korrekt, att Wegeners granulomatos fortsättningsvis heter Granulomatos med Polyangit (GPA).

En annan systemisk vaskulit som samtidigt genomgick namnbyte var Churg-Strauss syndrom, som fick beteckningen Eosinofil granulomatos med polyangit, EGPA. Sjukdomen beskrevs 1951 av Jacob Churg och Lotte Strauss som ännu en variant av PAN, men som särskilde sig med den massiva förekomsten av eosinofiler i perifert blod och vävnad. Deras patienter hade alla astma som föregick insjuknandet i fullskalig vaskulitssjukdom, ibland med flera år. Sjukdomen startar med astma eller andra allergiska symptom, det utvecklas sedan en fas med eosinofil invasion i olika vävnader som lunga, tarm och hjärta samt slutligen en eosinofili i kärlväggar som leder till t.ex. polyneuropati.

Ytterligare en diagnos avknoppad från PAN-trädet är mikroskopisk polyangit, MPA. Man trodde initialt att detta var en form av PAN i de allra minsta kärlen, men 1948 differentierade den engelske läkaren Charles Davson och medarbetare MPA från PAN genom att påvisa MPAs benägenhet att involvera glomeruli och skapa crescents. Under följande år blev skillnaderna mellan PAN och MPA tydligare även kliniskt då man såg att PAN inte drabbar lungorna medan svårare fall av MPA kan medföra terminala lungblödningar. I och med upptäckten av de anti-neutrofila antikropparna (ANCA) kunde senare de sk ANCA-associerade vaskuliterna skiljas från PAN, som per definition inte har några autoantikroppar. Trots

beskrivningen och särskiljandet av MPA från PAN på 40 talet och senare fortsatte den medicinska vetenskapen att klumpa ihop dessa diagnoser långt in i våra dagar.

Upptäckten av associationen med ANCA hos patienter med MPA och GPA gjordes av en grupp danska och holländska forskare 1985, under ledning av Niels Rasmussen och Fokko van der Woude. Denna upptäckt har revolutionerat inte minst diagnostiken av ANCA associerade vaskuliter (AAVs), men också nomenklatur, patogenes och behandling.

Denna forskning och dessa personer har också i högsta grad varit med och skapat EUVAS, The European Vasculitis Society, som nu driver forskning och kliniska studier på de systemiska vaskuliterna, också med samarbeten över Atlanten med amerikanska vaskulitforskare.

Referenser

- Takayasu arteritis: a review. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. *J Clin Pathol* 2002; 55:481– 486.
- The John Hopkins Vasculitis Centre Newsletter 2003(2); 1:2-7. www.hopkinsvasculitis.org
- Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27:277-301.
- A historical essay on detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. Rasmussen N, Wiik AJayne D. *Nephrol Dial Transplant* (2015) 30:i8-i13.

Reumatiska läkemedel

Antireumatiska läkemedel – minihistorik med filatelistisk touch _____	87
Något om salicylaternas historia _____	91
Antimalaria år 2011 – moderna aspekter på ett gammalt läkemedel _____	94
Guld – gyllene läkemedel som passerat zenit? _____	98
Penicillamin 2010 – historia i tiden _____	102
Kortison – ett läkemedel med 60-årig historia _____	105
Kortisonets historia _____	109
Metotrexat – cellgiftet som blev basterapi vid reumatoid artrit _____	114
Historiken bakom anti-TNF-läkemedel _____	120
Historiken bakom IL-1 blockad och B-cell depletion _____	126
Framtiden för behandlingen av de autoimmuna inflammationssjukdomarna _____	132
Farmakoterapeutiska misslyckanden inom reumatologin _____	141

Antireumatiska läkemedel – minihistorik med filatelistisk touch

Ido Leden

Smärtlindring av reumatiska tillstånd var angeläget redan i förhistorisk tid. En del av de läkemedel vi i dag använder har en flertusenårig historia.

Salicin och salicylsyra

Redan under antiken användes pilbarkextrakt, som på grund av sitt salicininnehåll gav god smärtlindring och feberstillning. 1899 började läkemedelsbolaget Bayer sin försäljning av aspirin (acetylsalicylsyra). Det är ett läkemedel, som fortfarande har stor användning och som fått nya indikationer. För detaljer hänvisas till en historisk översikt i ReumaBulletinen nr 67 (1). På flera håll i världen uppmärksammades aspirinets 100-årsjubileum genom frimärksutgivning (figur 1 a och b).

Kolkicin

Extrakt av tidlösa (figur 2), *colchicum autumnale*, användes också under antiken särskilt mot akuta giktsmärtor (2). Det är framför allt växtens frön och lök som är rika på colchicin, den alkaloid som är verksamt substans. Tidlösan har fått sitt latinska namn efter Colchis, ett litet landområde vid Svarta havets västkust, ungefär motsvarande dagens Georgien, där den växte rikligt under antiken. Tablett Colchicin (extemporepreparat) är än i dag ett osvikligt medel mot akuta podagerattacker.

Anmärkning: Idag finns Kolkicin som registrerat läkemedel under namnet Colrefuz.



Fig 1 a. Frimärke från Uruguay med pilträäd (från blad och bark kan salicin utvinnas). Notera som kuriosum att utgivningsåret är 1897, alltså två år före den egentliga lanseringen av Aspirin. På frimärkenas häftesomslag porträtt av Felix Hoffman, kemisten på Bayer som syntetiserade aspirinet, tillsammans med hans namnteckning på forskningsdokument daterat 1897.



Fig 1 b. Frimärke från Gabon utgivet till 100-årsjubileet av aspirinets introduktion på den öppna marknaden.



Fig 2. Tidlösa, *Colchicum autumnale*, blommor bladlöst på hösten. Frimärket är utgivet i Tjeckoslovakien 1965.

Antimalariapreparat (3, 4)

Då de spanska conquistadorerna på 1530-talet erövrade Syd- och Mellanamerika, upptäckte de, att extrakt från kinabarkträdet kunde bota frossa (malaria). År 1820 isolerade de franska farmakologerna P J Pelletier och J B Cavantoux den aktiva substansen, som de kallade kinin (figur 3).

Stora doser kinin kunde ge blekhet (anemi) och därför provade engelsmannen Payne 1894 att ge detta preparat till patienter med SLE-betingade fjärlsexanther eftersom dessa ansågs bero på ökad blodfyllnad (hyperemi). Det skulle dock dröja till 1950-talet innan antimalariapreparat fick en etablerad plats i den reumatologiska farmakaarsenalen.

Salazopyrin (5)

Salazopyrin är en helsvensk produkt framtagen i samarbete mellan Nanna Svartz och läkemedelsföretaget Pharmacia. Nanna Svartz, som var Sveriges



Fig 3. Frimärke utgivet i Frankrike 1970 till 150-årsjubileet av kininets renframställning.

första kvinnliga professor, erhöll 1937 professuren i internmedicin vid Karolinska institutet. Hennes forskning var bland annat inriktad på att försöka klarlägga orsakerna till ledgångsreumatism.

Hon och många andra ansåg, att denna sjukdom sannolikt orsakades av ett ännu icke isolerat infektiöst agens. Sulfan hade blivit tillgänglig 1936. Hon ansåg det därför logiskt, att vid behandling av ledgångsreumatism koppla ihop ett sulfapreparat (sulfapyridin) med ett annat läkemedel (salicylsyra) som hade erkänt god smärtstillande effekt vid denna sjukdom. På så vis syntetiserades salicylazo-sulfapyridin, i dagligt tal Salazopyrin.

Behandlingsresultaten var goda. Under en fyra-årig observationsperiod förbättrades 63 procent av patienterna. Det skulle dock dröja till 1980-talets början innan Salazopyrin fick en allmänt erkänd plats som behandlingsmedel vid ledgångsreumatism.

Guld (6, figur 4)

Tanken att ledgångsreumatism orsakades av ett infektiöst agens föddes i slutet av 1800-talet i samband med bakteriologins genombrott. Den berömda tyske läkaren Robert Koch hade 1882 isolerat tuberkelbacillen och visat, att denna mikroob var orsaken till tuberkulos. År 1890 presenterade han preliminära försök som visade att en guld-/cyanförening hämmade tuberkelbacillens växt *in vitro*.



Fig 4. Frimärke utgivet 1963 som påminnelse om industri- och ingenjörskonst. I nedre raden symbolerna för svavel, guld, koppar och verkstadsindustri. Symbolen för guld är ursprungligen det tecken de medeltida astronomerna använde för solen. Alkemisterna övertog symbolen och lät den beteckna metallen guld.

Över världen spreds nu en förhoppning att man kanske funnit ett botemedel mot den fruktade lungtuberkulosen. På många håll inleddes behandlingsförsök med olika guldföreningar mot lungtuberkulos men också mot ledgångsreumatism, en kronisk sjukdom där man bara väntade på att den ansvariga mikroben skulle isoleras. Så blev inte fallet som vi vet, men guldföreningar visade sig vara effektiva medel vid behandling av ledgångsreumatism. De fungerade emellertid inte som tuberkulostatika.

Parenteralt guld har framgångsrikt använts som antireumatikum sedan 1920-talets slut. Fransmannen Jaques Forestier gjorde de grundläggande pionjärbetena; för detaljer, se ReumaBulletinen nr 64 (7).

Penicillamin

Penicillamin är en av de metaboliter som bildas vid behandling med penicillin. 1953 isolerades och beskrevs substansen. Man förutspådde också att den var användbar som chelat. Året därpå kom den första rapporten om klinisk effekt vid cystinuri.



Fig 5. César Milstein (1927-2002), argentinafödd brittisk biokemist, som delade 1984 års nobelpris i medicin med sin forskarkollega i Cambridge, Georges Köhler. Frimärke från Argentina 2005.

Så småningom visades att Penicillamin kunde dissociera makromolekyler och då föddes tanken, att denna effekt skulle kunna utnyttjas vid behandling av RA. Reumatoidfaktorn är en makromolekyl och om den hade patogenetisk betydelse borde spjälkning sannolikt gynnsamt påverka sjukdomsförloppet.

De grundläggande arbetena gjordes i USA på 1960- och 1970-talen av Israeli A Jaffe och hans grupp. Effekten var dock måttlig och verkningsmekanismen än i dag oklar. Numera inleds sällan Penicillaminbehandling vid RA.

Podofyllotoxin

Även detta är en substans vars användning vid behandling av RA påtagligt minskat. Podofyllotoxin är ett antimitotikum, som från början utvanns från en berberisart, Podofyllum emodi, som växer på Himalayas slutningar. Behandlingsförsök inleddes på 1970-talet med sådant extrakt i form av ett licenspreparat, Proresid. I dag säljs en vidareutveckling, också på licens, under namnet Reumacon.

Glukokortikoider (kortison)

Kortison användes första gången i september 1948 vid behandling av RA. Effekten var dramatisk. Därmed inleddes ett nytt och mycket betydelsefullt skede i reumatologins historia. Flera författare har markerat detta genom att skriva 1948 BC respektive AC (before and after cortisone). I Reumabulletinen nr 69 presenterades nyligen utförligare data (8).

Metotrexat och andra immunsuppressiva läkemedel

Metotrexat (MTX) är en folinsyraanalog och har därför också antimetabola egenskaper. Av denna anledning testade man med framgång redan 1948 att använda substansen vid akut leukemi. Man noterade klara antiprolifera effekter och därför provades 1951 om man också fick effekt vid RA (10). Vissa patienter förbättrades dramatiskt men det dröjde ända till 1980-talet innan mera systematiska studier påbörjades gällande effekt vid RA.

En av 1980-talets pionjärer var den ungerskfödda läkaren Erika Szanto, som arbetade på Danderyds sjukhus i Stockholm. I dag är MTX det helt dominerande LARM-preparatet vid behandling av RA. Det finns också ett flertal andra immunmodulerande cytostatika, som används för behandling av RA, exempelvis Azatioprin (purinanalog som började användas redan på 1960-talet), cyklofosfamid (Sendoxan), ciklosporin (Sandimmun) med flera.

Biologiska läkemedel (9)

Dessa har inneburit en revolution för behandling av RA och andra kroniska artrit. Hos många patienter kan dessa medel helt eliminera ledinflammationen, vilket innebär goda möjligheter att återfå den livskvalitet man hade före symtomdebuten.

1984 tilldelades Köhler och Milstein (figur 5) Nobelpriset i medicin för sin framställning av

monoklonala antikroppar. En praktisk/klinisk tillämpning av denna teknik blev framtagandet av TNF-alfablockerande substanser. Sådana började användas inom reumatologin på 1990-talet och har under 2000-talet medfört behandlingsframgångar av tidigare oanat slag.

I pipeline finns i dag ett flertal cytokinhämmare och sedan några år används också B- och T-cells-hämmande preparat. Allt befäster reumatologins ställning som pionjärspecialitet inom området inflammation och immunmodulering.

Referenser

1. Leden I. Något om salicylaternas historia. Reumabulletinen (nr 67) 2007: 18-19.
2. Leden I. Reumatologisk farmakoterapi ur historiskt/filateliskt perspektiv. Läkartidningen 1980; 77: 4943-46.
3. Leden I. Arthritis on stamps. Arthritis Rheum 1980; 23:611.
4. Leden I. Antimalarial drugs – 350 years. Scand J Rheumatol 1981; 10: 307-12.
5. Leden I. Reumatologins historia. I: Reumatologi, Klarreskog L, Saxne T, Enman Y (red). Lund: Studentlitteratur 2005: 25-32.
6. Leden I. Guld. En kulturhistorisk och medicinhistorisk betraktelse. Halmstad: Civilen, 1988.
7. Leden I. Jacques Forestier. Grundaren av fransk reumatologi. Reumabulletinen (nr 64) 2006: 20-21.
8. Leden I. Kortison, ett läkemedel med snart 60-årig historia. Reumabulletinen (nr 69) 2008: 11-13.
9. Leden I. Svensk reumatologi och svensk reumatologisk förening (SRF) speglad i SLS motto: Vetenskap, utbildning & kvalitet (kapitel i SLS 200-årshistorik, under tryckning).
10. O'Dell J. Methotrexate use in rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin N A 1997; 23: 779-96.

Något om salicylaternas historia

Ido Leden

Redan under antiken användes infusioner och dekokter av salixextrakt för behandling av ischias och gikt. Denna terapiform finns belagd i *Historia Naturalis*, skriven av Gajus Plinius d.ä., som dog 79 e Kr i samband med Vesuvius utbrott.

Den medicinska användningen av salixberedningar fick förnyad aktualitet 1763 då kyrkoherde Edvard Stone, i en skrift till Royal Society i London, framhöll att sälgeextrakt var ett utomordentligt bittermedel men också hade goda antipyretiska egenskaper. Han torkade bark från vitpil (*Salix alba*) och stötte till ett pulver. Vid avsmakning blev han imponerad av dess påtagliga bitterhet, vilket gjorde att han omedelbart kom att tänka på kinabark och undrade om även andra egenskaper kunde vara gemensamma. Inspirerad av signaturläran kände han sig redan från början säker på att så var fallet.

Vitpilen trivs där det är fuktigt och vått i motsats till febrar och värk som försämras i denna miljö – vitpilextrakt borde därför vara verksamt. Stone prövade på ett 50-tal huvudsakligen febersjuka personer och noterade en klar febernedsättning hos de flesta. Efter hans rapport började pilbarkextrakt användas ganska allmänt både som antipyretikum och analgetikum, främst som ersättningsmedel för den relativt sällsynta och dyra kinabarken. William White, apotekare i Bath, skriver 1798 att ”sedan introduktionen av detta barkextrakt som substitut för cinchona har inte mindre än 20 pund per år sparats”.



Figur 1. Skånsk pilallé. Vitpil har mycket salicinrik bark. Dekokter på pilbark användes redan under antiken som febernedsättande och smärtstillande medel. Frimärket utgavs 1973 och återger motivet på en tavla som hänger i Malmö museum. Konstnären P A Persson levde åren 1862–1914.

White försökte också kemiskt att klarlägga och isolera den aktiva substansen. Han upptäckte färgreaktionen med järnsalter, som än i dag används för identifiering av salicylatderivat. 1826 döpte man den aktiva substansen till salicin, och tre år senare kunde fransmannen Leroux för första gången renframställa denna (se figur 1).

1835 framställde K J Löwig, tysk kemist, salicylsyra genom att oxidera salicylaldehyd. Denna substans hade han fått av J Pagenstecher, en schweizisk apotekare, som destillerade blommor från *Spirea ulmaria* (älgört). Genom extraktion av destillatet fick han fram salicylaldehyd. Löwig döpte sin oxidationsprodukt till spireasyra efter växten, som han utgått från. Senare klarlades att spireasyra och salicylsyra är kemiskt identiska.

Salicylaternas moderna historia börjar i mitten på 1870-talet. Då publicerades flera kliniska rapporter om salicylsyrans goda feber- och smärtstillande effekter såväl vid akut reumatism – reumatisk feber – (ref 9), som vid mera kroniska ledsmärtor (ref 1, 6, 7). Samtidigt visade de tyska kemisterna Kolbe och Lautman att det med ny syntesmetod var möjligt att i industriell skala framställa salicylsyra.

Salicylsyran intogs som pulver. Den smakade illa och den gav ofta gastrointestinala biverkningar. Ganska snart inleddes därför arbetet med att kemiskt modifiera salicylsyremolekylen i avsikt att finna mindre biverkningsbelastande substanser. Artur Eichengrün, som var chefkemist på Bayers forskningslaboratorium, satte sin assistent Felix Hoffman på denna uppgift. Efter kort tid lyckades det också denne att i föreningsexperiment mellan salicylsyra och ättiksyra få fram ett nytt vitglänsande, kristalliniskt ämne, nämligen acetylsalicylsyra (figur 2).

De förberedde också kliniska försök med den nya substansen som så småningom skulle lanseras som aspirin. Vid namngivandet ville man påminna om substansens tidigare historia och den gamla beteckningen spireasyra. Den nya substansen fick därför heta A(cetyl)spir(easyra)in.

Bayers läkemedelschef, Heinrich Dreser, motsatte sig dock kliniska prövningar. Han hade den egendomliga uppfattningen att alla medicinskt verksamma substanser skulle vara elektriskt ledande och så var inte fallet med aspirin. Eichengrün och Hoffman gav dock inte upp utan inledde försök utan sanktion från företagens ledning. Dels prövade de på sig själva utan att uppleva biverkningar, dels fick Hoffmans värkbrutne far testa den nya substansen. Han blev mycket förtjust. Effekten var god och han fick inte ventrikelobehag på det vis som han ofta upplevde av sina salicylsyrepulver.

Eichengrün fick också hjälp med utprovningen



Figur 2. Acetylsalicylsyrekrystaller. Mikrofoto. Bayer lanserade sitt aspirin 1899. Frimärket utgavs 1977 som detta år av WHO proklamerats som världsreumatikerår.

av ett par läkare i Berlin, som han hade förtroende för. Resultaten var uppmuntrande. Den nya substansens effekt var väl så god som salicylsyrans men de gastrointestinala besvären var betydligt mindre. Inför dessa fakta ändrade Bayers ledning uppfattning och prövning i större skala kunde nu igångsättas.

De preliminära resultaten bekräftades och därmed kunde man 1899 börja lanseringen av aspirinet. Det blev en storsäljare, som snabbt skulle erövra världen (figur 3). Personligen tror jag att beredningsformen (tabletter) var en starkt bidragande orsak till succén. Aspirin fanns tidigt i tablettform även om jag inte kunnat få bekräftat att så var fallet redan från starten 1899.

Aspirin är än i dag ett högaktuellt läkemedel och något av ett universalmedel. Nya indikationer har hela tiden tillkommit. I förening med sulfapyridin har det som Salazopyrin sedan 1950-talet varit ett oundgängligt hjälpmedel vid behandling



Figur 3. Aspirin var i decennier efter introduktionen ett basläkemedel som användes över hela världen för att dämpa feber och lindra smärta. Observera vad hjälparbetaren har i sin korg – bröd, mjölk och aspirin! Frimärke utgivet 1972.

av kroniska tarmsjukdomar som Mb Crohn och ulcerös colit. Helt nyligen har det också visat sig att individer, som under lång tid behandlats med aspirin eller andra NSAID, i mindre omfattning än andra insjuknar i coloncancer. Detta anses bero på att colontumörerna för sin tillväxt är beroende av Cox-2-receptorer och dessa blockeras av aspirin.

I decennier har aspirinterapi i lågdos använts över hela världen som tromboprofylaktiskt medel vid behandling av olika hjärt-/kärlsjukdomar. Aspirin är alltså unikt på många vis. Det är fortfarande efter mer än hundra år ett av världens mest sålda och utnyttjade läkemedel.

Referenser

1. Buss C E. Ueber die Anwendung der Salicylssäure als Antipyreticum. Deutsches Arkiv f klin medicin 1875;15: 31.
2. Eichengrün A. 50 Jahre Aspirin. Pharmazie 1949; 4: 582.
3. Leden I. Salicin och salicylsyra. Recip Reflex 1979; 12 : 36.
4. Leden I. Reumatologisk farmakoterapi ur historiskt/ filatelistiskt perspektiv. Läkartidningen 1980; 77: 4943.
5. Leden I. Något om Salixprästen, Salix, salicin och salicylsyra. Observanda Medica 1981; 8: 83.
6. Maclagan T. The treatment of acute rheumatism by salicin. Lancet 1876; 11 0: 342 & 383. (Han testade effekten av såväl pilbarkextrakt som salicylsyra och fann att förstnämnda beredning var bäst inte bara kliniskt utan också från toleranssynpunkt.)
7. Riess L. Ueber die innerliche Anwendung der Salicylsäure. Berlin klin Wchschr 1875; 12 : 673 & 690. (Obs titeln! Utvärtes användning, t ex salicylsyreplåster, var vid denna tid en vanlig behandling av liktornar, kallositeter och liknande hudåkommor. Salicylsyra har också en antiseptisk effekt. Infekterade sår behandlades därför ofta med pensling av salicylsyrelösning alt omläggning med förband indränkta i sådan substans.)
8. Rodnan G, Benedek T. The early history of antirheumatic drugs. Arthritis Rheum 1970; 13: 145.
9. Stricker Statsarzt. Ueber die Resultate der Behandlung der Polyarthritis rheumatica mit Salicylsäure. Berlin klin Wchschr 1876; 13: 1 & 15 & 99.

Antimalaria år 2011

– moderna aspekter på ett gammalt läkemedel

Ido Leden, Ola Nived och Gunnar Sturfelt

Historik

Kinabarkträdet växer vilt på Andernas sluttningar, framförallt i det nuvarande Peru. Det tillhör släktet cinchona som sorterar under familjen rubiaceae (mårväxter). Det kan bli upp till 40 meter högt, bladen är evigt gröna och blommorna violetta, påminnande om syrérnas (se bild 1).



Bild 1. Kinabarkträd. Frimärket (SG 377) utgavs 1970 i Ruanda till 150-årsjubileet av kininets renframställning.

Då de spanska conquistadorerna på 1530-talet rövrade Syd- och Mellanamerika lärde de känna att extrakt från kinabarkträdet kunde bota frossa (malaria). Denna kunskap spreds snart till Europa där efterfrågan på kinabark snabbt ökade liksom priset. Kvantitet och kvalitet på de sändningar som kom till den gamla världen var dock mycket växlande. Dels till följd av svårigheter att hitta och avverka tillräcklig mängd i de otillgängliga ursko-

garna, dels på grund av att mindre nogräknade leverantörer skickade helt verkningslös bark från andra växter. Sannolikt var det dock inte alltid bedrägeri som låg bakom en sändning överksam bark utan också okunnighet. Det finns ett flertal cinchona-arter. Många är svåra att särskilja och endast en del innehåller verksam substans.

År 1820 lyckades de franska farmakologerna P.J. Pelletier och J.B. Caventou (bild 2) isolera den aktiva substansen, som de kallade kinin. Därmed skapades möjlighet att kvalitetskontrollera sändningar av kinabark och samtidigt lades grunden för en ny vetenskap, kinologin. Kinabarken benämndes och klassades efter färgen på barkens insida. Den Gula kinan, även kallad Kungskina eller Calisayakina, var den med högst kvalitet/kininhalten.

Under 1700- och 1800-talet användes kinabark och kininberedningar inte bara mot malaria utan också som ett medel mot diverse feber- och värktillstånd. Kinin ansågs också allmänt roburerande och användes i ett flertal olika ”stärkande” elixir, t.ex. kinavin. En rest av denna tids synsätt och smakuprioriteringar är det kinin som än idag tillsetts i tonic water.

Efterfrågan på kinabark ökade stadigt i Europa under hela 1800-talet och 1900-talets första hälft. Från barken isolerades och utvanns ett flertal olika kininderivat med medicinsk verkan inte bara mot malaria utan också med effekt på ett flertal sjukdomstillstånd, där antiarytmiska egenskaper är ett sådant exempel.



Bild 2. Pelletier and Caventou tillsammans med strukturformeln för kinin på ett frimärke utgivet i Frankrike (SG 1870) till 150-årsjubileet av kininets renframställning.

Under andra världskriget var västmakternas behov av kinin mot malaria mycket stort. Sålunda har det beräknats att enbart den brittiska krigsmakten behövde ca 1000 ton per år till sina stridande enheter. Tillgången till råvara skars abrupt av när japanerna 1942 ockuperade Java. Amerikanska och brittiska krigsmakten inkallade omgående en grupp forskare med uppgift att syntetisera rent kemiska ersättningsmedel. Gruppen fick i princip obegränsade ekonomiska medel och bara ett år senare hade såväl klorokin som primakin framställts (bild 3). Ett intressant exempel på vad som går att åstadkomma när kreativa forskare tillförsäkras goda ekonomiska förutsättningar. Mepakrin är ett annat kininderivat som fick stor användning som malariaprofylax. Det ger ofta gulfärgning av hud och sklera, vilket skönlitterärt skildrats i flera böcker från denna tid, bland annat av Hemingway.

Antimalariamedel som antireumatika

Som redan nämnts användes ofta kininderivat under 17- och 1800-talet som ett ospecifikt anti-reumatikum. Antimalariapreparatens moderna historia i reumatologins tjänst kan anses ta sin början



Bild 3. Frimärke (SG 1051) utgivet i Kuba 1962 som stöd för kampanj för bekämpning av malaria. Kinabarkträd är avbildat tillsammans med de kemiska formlerna för klorokin och primakin. Bägge innehåller en så kallad fem-amino-kinolin-ring. **Det är bara antimalariapreparat med en sådan ringstruktur som också är verksamma som antireumatika.**

1894 då J.S. Payne publicerar en rapport om de positiva effekterna av kininbehandling vid lupus erythematosus (LE). Han diskuterar differentaldiagnosen mot lupus vulgaris (hudtuberkulos) och nämner ett flertal karakteristika för det förstnämnda tillståndet: fjärilsexanthen, spikskofjäll, obetydlig ärrbildning, försämring vid solexposition och avsaknad av jätteceller vid histologisk undersökning samt att det framförallt är kvinnor i åldern 20–50 år som drabbas. Idén att pröva kinin fick han då det blev känt att stora doser kinin kunde ge blekhet som bedömdes vara anemiskt betingad. Ett sådant preparat borde kunna avhjälpa exanthemet vid LE då detta ansågs orsakat av hyperemi (blodfyllnad). Han förskrev kininsulfat i doser om 10-15-30 grains per dag med gott resultat. Enstaka ytterligare rapporter av samma slag följde under 1900-talets början, men tycks inte ha fått någon större spridning.

En landsman till honom, Francis Page, verkar vara ovetande om dessa publikationer då han 1951 i en fallrapport publicerar sina erfarenheter av mepakrinbehandling. Sammanlagt behandlades 18

patienter. De flesta hade kronisk discoïd lupus (DLE), en akut SLE och några DLE och reumatoid artrit (RA). Flertalet förbättrades såväl i hud som leder av 300 mg/dag. Detta gavs tills huden började gulfärgas. Då sänktes dosen till 100 mg/dag. Pages rapport efterföljdes av ett flertal kontrollerade studier där effekt på framförallt ledinflammationen vid RA påvisades. Särskilt gällde detta om klorokin användes. Detta preparat kan också ge pigmentering av hud och slemhinnor, men med annan färgton, som går i skiffer/gråsvart, (se bild 4a & 4b). Pigmenteringen av gomtak anses vara specifik.

Länge användes klorokinfosfat som ett förstahandsmedel vid RA och var näst efter NSAID basen i den ”klassiska behandlingspyramiden”. Vid psoriasisartrit skulle preparatet undvikas då rapporter om försämrad hud hos flera patienter förelåg. Biverkningar från ögonen i form av inlagringar i näthinna med nedsatt färgseende och i värsta fall försämrat visus på grund av ”bull’s eye”, som kunde ses vid ögonspgling, gjorde att regelbundna ögonkontroller föreskrevs. Med denna regim var klorokin en säker behandling i många år, men den bromsade inte den destruktiva RA-sjukdomen på ett effektivt sätt. När det stod klart att methotrexate var effektivare förändrades behandlingstraditionen och antimalariamedlen fick en mera undanskymd plats. Ungefär samtidigt, på 1990 talet, stod det klart att hydroxyklorokin, Plaquenil, var långt mindre ögontoxiskt. Svensk Reumatologisk Förening och Ögonläkarföreningen samlade evidensen och slopade i koncensus de regelbundna ögonkontrollerna förutsatt att Plaquenil användes.

Att antimalariabehandlingen kunde ha fin effekt vid SLE konstaterades, som beskrivits ovan, redan 1894. Denna kunskap gick förlorad men levde kvar lokalt i exempelvis Rumänien, där dessa



Bild 4a & 4b. Klorokinpigmenteringar på underbenet hos man med mångårig (≥ 10 år) klorokinbehandling som även gav benvärgspåverkan. Gompigmentering av detta slag anses specifikt för klorokin. Foto: Ido Leden.

mediciner användes mot SLE redan på 1930-talet. Återupptäckten 1951, som också beskrivits ovan, ledde till ökad allmän användning vid SLE, dock mest för mildare symtom som artrit, tendinit och hudutslag. Man konstaterade att känsligheten för skov utlöst av solljus minskade om patienten behandlades med antimalariapreparat, samtidigt som å andra sidan läkemedelsorsakade fototoxiska utslag också finns väl dokumenterade. Det blev tidigt tradition att använda hydroxyklorokin vid SLE varför ögonproblemen aldrig blivit något stort problem vid denna diagnos. Länge beskrevs preparaten som potentiellt fosterskadande, främst avseende utvecklingen av hörseln, men detta har med samlad modern evidens kunnat motbevisas och preparaten anses nu helt säkra även under graviditet.

Intressant är att notera att tillsammans med kortison har antimalariamedlen fram till idag varit de enda läkemedlen som har SLE som godkänd indikation! Hydroxyklorokins betydelse i behandlingsarsenalen vid SLE har successivt vuxit de senaste tio åren. Parallellt med nya kunskaper från en rad

kliniska studier så har kunskapen om verkningsmekanismen ökat. Länge angavs som enda troliga mekanism lysosomstabilisering och stabilisering av DNA-spiralen. Nu vet vi att preparaten också har en direkt hämmande verkan på flera toll like-receptorer, som har en central roll både vid malaria och för de störda apoptosmekanismerna vid SLE, vilket har patogenetisk betydelse. Intressant är att hydroxyklorokin till exempel hämmar toll like-receptor 9 och då minskar aktiveringen av plasmacytoida dendritceller och därmed produktionen av interferon-alfa. Interferon-alfa-profilen är ju ett typiskt signum för SLE. Den kliniska kunskapen om effekt kom alltså över hundra år innan någon förstod mekanismen.

I dagsläget anses att i praktiken alla patienter med SLE-diagnos bör förses med hydroxyklorokin livet ut om de kan tolerera preparatet. Naturligtvis finns patienter som får biverkningar eller har sådana syn- eller hörselnedsättningar att det blir svårt att använda medicinen. För de som tål preparatet finns dock många potentiella vinster och evidensen idag omfattar en rad olika aspekter av SLE-sjukdomen. Det är klart belagt att antimalariamedel reducerar aktiviteten i SLE-sjukdomen, men evidensen är hittills svagare vid svåra skov och njurinflammation. Det finns också stark evidens för att hydroxyklorokin förlänger överlevnaden vid SLE. Mekanismen bakom denna iakttagelse har diskuterats och förmodats ha samband med en uppbromsning av den snabba aterosklerosen som föreligger vid SLE. Det finns en moderat evidens för att blodfettsnivåerna påverkas gynnsamt av hydroxyklorokin och att trombosrisken minskar, men evidensen för en faktisk minskning av aterosklerosen är fortfarande låg. Organskada mätt med SLICC-ACR skadeindex blir lägre hos hydroxyklorokinbehandlade SLE-patienter än hos SLE-patienter utan denna behandling. Däremot

finns ingen evidens för bättre bentäthet vid behandling, något som framförts som en hypotetisk möjlighet.

Sammanfattningsvis har en gammal beprövad medicinering utan känd verkningsmekanism fått en klar renässans. Den kliniska erfarenheten har kunnat bekräftas med nya välgjorda studier och samtidigt har spännande aspekter på verkningsmekanismen, som väl anknyter till immunologisk frontlinjeforskning, gjort att ett billigt ”gammalt” läkemedel nu glidit fram som standardterapi vid en mångfacetterad reumatisk systemsjukdom. Faktum är att evidensbasen idag är mycket solid för hydroxyklorokin, långt överlägsen den hittills bristande evidens som finns för olika potentiellt intressanta biologiska läkemedel vid SLE.

Referenser:

- Bruce-Chwatt LJ. Cinchona and its alkaloids: 350 years. *N Y state J Med* 1988; 318-22.
- Leden I. Kinabark – en historisk återblick. *Sydsv med hist sällsk årsbok* 1980; 17: 80-93.
- Leden I. Antimalarial drugs – 350 years. *Scand J Rheumatol* 1981; 10: 307-12.
- Page F. Treatment of Lupus Erythematosus with Mepacrine. *Lancet* 1951; ii (oct 27): 755-8.
- Payne JF. A post-graduate lecture on Lupus Erythematosus. *Clin J* 1894; 4: 223-9.
- Rolleston H. History of cinchona and its therapeutics. *Ann Med Hist* 1931; 3: 261-70.
- Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:20-8.

Guld – gyllene läkemedel som passerat zenit?

Ido Leden

Historik (6)

Guld förekommer naturligt som vaskguld och bergguld. Redan 5 000 f Kr hade man i Mesopotamien lärt sig att utvinna och bearbeta guldsanden i sjöar och flodbäddar. Specialisterna på ädelmetall insåg att det synliga vaskguldet måste härstamma från dolda källor. Bergguldet upptäcktes på så vis och snabbt utvecklades gruvteknik för att bryta, raffinera och bearbeta dessa fyndigheter. Guld har sedan dess varit ett uttryck för rikedom och makt, men det har också givits stort symbolvärde i olika sammanhang, se exempel i figur 1.

Guld tillskrevs också tidigt läkande/helande egenskaper. Plinius d.ä. (död 79 e Kr vid Vesuvius utbrott) anger i sin *Historia Naturalis* att finpulveriserat guld är verksamt vid olika typer av sårbildning, men också kan ges till barn för att oskadliggöra gift och trolldom. Saxo Grammaticus uppger i sin *Danesaga* att sagokungen Frode strödde malet guldstoff över maten som ett skyddsmedel mot onda anslag i form av förgiftning. Alkemisterna, som ihärdigt letade efter ett elixir som kunde förvandla oädla metaller till guld, var övertygade om att den röda tinkturen i det näst sista stadiet, innan omvandlingen till äkta guld skulle ske, producerade ett s.k. ”drycksguld”, *aurum portabile*. Detta guld, skulle om det intogs i små och rätta mängder, förlänga livet, skänka evig ungdom och bota de svåraste sjukdomar. I många farmakopéer från 1500- och 1600-talet förtecknas ”*aurum foliatum*”. Detta mycket tunna, uthamrade guld

revs till ett pulver, som användes för behandling av såväl syfilis som skrofler (hudtuberkulos).

Modern tid

Användandet av guld som läkemedel i modern tid har sin grund i det föredrag Robert Koch höll vid den 10:e internationella medicinkongressen i Berlin 1890, figur 2a & b. Koch, som var känd över hela världen för sina epokgörande upptäckter av olika mikrober, förväntades presentera ytterligare ett medicinskt genombrott. Koch som var en ytterst noggrann och seriös vetenskapsman, kände sig uppenbarligen tvingad att tumma på sina berömda Kochska postulat för han bekantgjorde på kongressen att han upptäckt att en cyan-guld-förening hämmade tuberkelbacillens växt *in vitro*.

Han möttes av ovationsartat jubel efter detta besked. Äntligen fanns ett botemedel mot den fruktade och allhärjande tuberkulosen. Ingen lyssnade till Kochs förmaningar om att dessa resultat var preliminära och måste konfirmeras vid *in vivo*-försök.

Koch var av olika skäl pressad att vid denna kongress i ett gryende Stortyskland leverera en ny världssensation.

Han hade nämligen redan själv gjort *in vivo*-försök och besviket konstaterat att effekten uteblev. Kongressdelegaterna åkte emellertid förväntansfulla hem och började pröva olika komplexföreningar av guld vid behandling av tuberkulos. Först 20–30 år senare blev man överens om att dessa preparat var verkningslösa.



Figur 1. Danae och guldregnet. Oljemålning daterad 1787 av Adolf Ulrick Wertmüller, Statens konstmuseer, Stockholm. Kung Akrisios hade av ett orakel blivit spådd att han skulle dödas av en dotterson. Han stängde därför in sin undersköna dotter Danae i ett högt torn. Zeus upptäckte emellertid henne, upptändes av kärlek och föll över henne i form av ett guldregn. Förbindelsen resulterade i Perseus födelse och därmed lades också grunden för ett flertal hjälteåd/sagor.

Guld som antireumatikum (kryoterapi)

På flera håll i världen började man på 1920-talet att testa olika typer av guldföreningars effekt på kronisk artrit. Detta betraktades som logiskt, då man ansåg att det bara var en tidsfråga innan mikroben som utlöste kronisk artrit identifierats.

Kunde guld hjälpa mot tuberkulos så var det väl sannolikt att även andra mikrobiellt utlösta sjukdomar skulle kunna påverkas gynnsamt.

Den person som ihärdigt, systematiskt och under lång tid (1930-talet) testade guldföreningars effekt på kronisk artrit var fransmannen Jaques Forestier, verksam i Aix-les-Bains (7). Han fick för

den tiden mycket goda resultat. Hela 60% förbättrades påtagligt, en del i sådan utsträckning att man kunde tala om bot (1-3). Han fann också att intramuskulär tillförsel var överlägsen intravenös och detsamma gällde för vattenlösliga preparat vis à vi oljesuspensioner. De senare gav dessutom ofta upphov till lokala besvär, abscesser på injektionsplatsen. Han visade också att det var något speciellt med guldet. Andra metaller som silver och koppar hade inte alls samma effekt (4).

Jaques Forestier reste efter andra världskrigets slut med stora förväntningar till den första internationella efterkrigskongressen i New York 1949.

Han skulle där redogöra för sina unika samlade erfarenheter av guldbehandlingens effekt vid ledgångsreumatism (RA). Han räknade med att denna presentation skulle bli en av kongressen absoluta höjdpunkter. Så blev inte fallet till hans stora besvikelse. Den allt överskuggande kongresshändelsen blev Philip Henchs och medarbetares föredragning av det nyligen renframställda kortisonets dramatiska effekt på ledinflammationen vid RA. Forestiers resultat konfirmerades senare i flera kontrollerade studier som den av Frazer 1945, UK's Empire Rheumatism Council 1957 och ARA:s 1973 (5).

I Sverige tillvaratog Fredrik Sundelin tidigt dessa erfarenheter och gick i bräschen för att guldbehandling mera allmänt skulle användas i vårt land. Han sammanställde sina svenska erfarenheter i en avhandling, som utkom 1941, se figur 3a & b.

Sundelins avhandling

Avhandlingen är en monografi på 291 sidor, som fördelas på två ganska likstora delar. Del I är en utförlig litteraturgenomgång och del II en redogörelse för hans egna erfarenheter. I bägge delarna läggs tyngdpunkten på biverkningar och komplikationer, deras frekvens och möjligheter att förebygga desamma. Många referenser i del I behandlar guldbehandling vid tuberkulos.

Terapiregim och monitorering skiljer sig påtagligt från dagens. Guld tillfördes såväl intravenöst (Sanocrysin) som intramuskulärt (övriga preparat). Doserna var avsevärt högre än de som senare kom att bli standard, 100–500 mg en gång i veckan. De gavs ofta i kurer om cirka 20 veckor. Det förelåg ett klart samband mellan dos och frekvensen biverkningar samt svårighetsgraden av dessa. Biverkningar, framförallt lindrig dermatit, tolkades dock som ett positivt tecken på att kroppen lät sig påverkas och att gynnsam behandlingseffekt kunde förväntas. Detsamma gällde om man initialt fick feberreaktion och ledsmärter. Sådana symp-



Figur 2a. Robert Koch (1843–1910) tilldelades 1905 års nobelpris i medicin för sina epokgörande upptäckter inom bakteriologin. Se i övrigt brödtexten. Frimärket utgavs i Tyskland 1943 till 100-årsminnet av hans födelse.

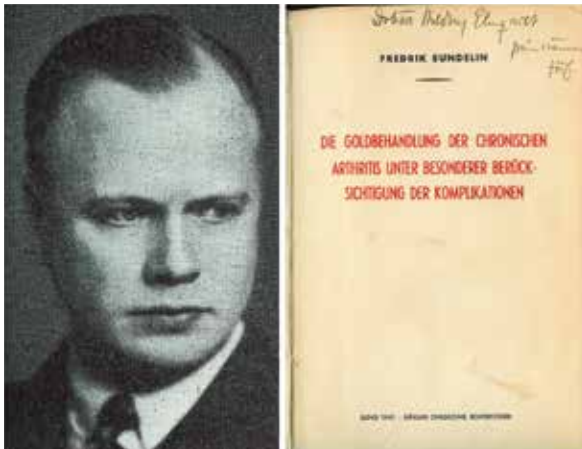
Figur 2b. Minnespoststämpel från den 10:e internationella medicinska kongressen i Berlin 1890. Vid denna kongress presenterade Koch sina rön om tuberkulosbekämpning och den svenske barnläkaren Oscar Medin sina om polions orsaker.

tom kallas av Sundelin fokalreaktion (hos andra författare biotropism). Uttalade biverkningar var dock fruktade och ibland fatala. Vanligaste dödsorsakerna var erythrodermi, en form av exfoliativ dermatit och agranulocytos.

Behandlingseffekten vad gäller ledsymptomen var god. I genomsnitt förbättrades i bästa fall ”geheilte” 81 %. Sundelin själv finner en förbättring i 93 % i sitt patientmaterial. Tyvärr ges bara sparsam information om instrumenten för att mäta och värdera behandlingsresultaten.

Per oralt och radioaktivt guld

Finländaren Luukkainens arbeten och avhandling 1977 visade att krysoterpi kunde vara sjukdomsmodifierande (9). Detta tillsammans med ytterligare en rapport från ”The British Empire Rheumatism Council” om att guldbehandling var den terapi som gav bäst hopp om sjukdomsmodifiering, intensifierade och inspirerade läkemedelsbolaget Smith Kline & Frenchs pågående forskning om att



Figur 3a & b. Fredrik Sundelin (1894–1973) och titelsidan på hans avhandling. Från 1932 och till sin pensionering var han överläkare vid Nynäs kuranstalt.

utveckla ett oralt guldpreparat. Redan 1972 rapporterades i *J Pharmacol Exptl Therapy*, att en substans, SK&F 36914, hade antireumatisk effekt och tio år senare registrerades Tabl Ridaura (auranofin) i Västtyskland. Preparatet motsvarade dock inte förväntningarna och började avregistreras 2003. Under en kort period på 1960- och 1970-talet provades effekten av radioaktivt guld (AU198) framför allt av barnreumatologen Barbara Ansell i England. Det tillfördes intraartikulärt i hopp om att åstadkomma kemisk synovectomi (10).

Slutord

Myocrisin, som sedan 1970-talet varit det dominerande preparatet vid parenteral guldterapi, finns fortfarande registrerat, men man undrar om dess saga snart är all? Idag är användningen ytterst sparsam.

Referenser:

1. Forestier J. L'aurotherapie dans les rheumatismes chroniques. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hopitaux de Paris* 1929;8: 23.
2. Forestier J. Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts. The results of six years' experience. *J Lab Clin Med* 1935; 20:827.
3. Forestier J. Åtta års erfarenhet av guldterapi vid kronisk rheumatism. *Nordisk Medicinsk Tidskrift* 1936; 12: 1414.
4. Forestier J. Comparative results of copper salts and gold salts in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1949; 8: 132.
5. Kean WF, Forestier F, Kassan Y, Buchanan W, Rooney PJ. The history of gold therapy in rheumatoid disease. *Semin Arhrit Rheum* 1985; 14: 180. (J Forestiers son medförfattare!)
6. Leden I. Guld—En kulturhistorisk och medicinhistorisk betraktelse. Halmstad:Civilen 1988.
7. Leden I. Jaques Fore tier: en av reumatologins förkämpar i Frankrike. *Läkartidningen* 1989; 86:2689–90.
8. Leden I. Jaques Forestier. Grundaren av fransk reumatologi. *ReumaBulletinen* (nr 64) 2006: 20-21.
9. Luukkainen R, Kajander A, Isomäki H. Effect of gold on progression of erosions in rheumatoid arthritis. Better results with early treatment. *Scand J Rheumatol.* 1977;6(3):189-92.
10. Virkkunen M, Krusius FE, Heiskanen T. Experien ces of intra articular administration of radioactive gold. *Acta Rheum Scand* 1967;13:81

Penicillamin 2010 – historia i tiden

Frank Wollheim

År 1952 återupptäckte den engelske neurologen John Walshe penicillamin. Han undersökte utsöndring av aminosyror i urinen vid leversjukdomar. Hos en patient som opererats för en levertumör fann han en ”okänd” fläck. Patienten hade behandlats med penicillin och Walshe fann samma fläck i sin egen urin efter att ha fått en injektion av bensylpenicillin.

Walshe var intresserad av Wilson's sjukdom och funderade snart ut att penicillaminets kopparcheleterande egenskap skulle kunna utnyttjas terapeutiskt. Han lyckades egenhändigt framställa D-penicillamin (D-pen), prövade sin idé, och kunde visa att D-pen var både effektivare och mindre toxiskt än det då använda BAL (British Anti-Lewisite, dimer-caprol). Detta var en upptäckt i Nobelprisklass. D-pen används fortfarande som livslång behandling av denna annars dödliga sjukdom.

År 1962 publicerade Israel A (Ray) Jaffe, New York, sitt första experimentella arbete om D-pen och RA. Hans idé var att utnyttja D-pens förmåga att spjälka S-S-bryggor i möjligen patogena immunkomplex. Han fann snart att D-pen inte spjälkade RF-komplexen *in vivo* som han hoppats. Däremot observerade han att en längre tids D-pen-behandling resulterade i en långsam minskning av RF-titrar samtidigt som RA-patienterna förbättrades kliniskt. Han konkluderade att D-pen snarare påverkade sjukdomens aktivitet och först sekundärt nybildningen av immunkomplex med RF. Han rapporterade senare flera oväntade



John M Walshe utanför sitt laboratorium i Cambridge 1960.

biverkningar, t.ex. smakförlust, exantem, myasteni och proteinuri. Han försökte utan framgång få tillstånd en regelrätt prövning av D-pen i USA. Landets reumatologer tände inte på idén.

År 1973, den 10 februari, publicerade The Lancet en ”landmark”-artikel: ”**Controlled trial of D-penicillamine in severe rheumatoid arthritis**”. Författare var Multicentre Trial Group, det vill säga nio brittiska reumatologer samt Dr. Hugh Lyle från läkemedelsbolaget Lilly. Inga ledande forskare ingick i gruppen, utan författarna var vanliga arbetare i vingården som hade enats om vad som idag skulle kallas en ”*investigator initiated trial*”.

52 patienter behandlades med D-pen och 53 med placebo. Resultaten visade signifikanta förbättringar av Ritchie index, greppstyrka, funktionsstatus, SR, hemoglobin, samt minskad RF-titer fr.o.m. månad 6. Behandlingen hade fått avbrytas hos 22/52 patienter i D-pen-armen, i 16

fall beroende på biverkningar, i 6 fall av ”externa” orsaker, men i inget fall på grund av bristande effekt. I placeboarmen var motsvarande siffror 15 avbrott varav 9 berodde på bristande effekt och ett på biverkningar.

Artikeln väckte genast stor uppmärksamhet. Jaffe blev nu inviterad att skriva en ledare i självaste *N Engl J Med*. På många håll började reumatologer behandla RA med D-pen, och de flesta fann medlet motsvara förväntningarna. D-pen blev efterhand accepterat även i USA, och Ray Jaffe fick 1981 skriva ett eget kapitel i första upplagan av *Kelleys Textbook of Rheumatology*. D-pen ansågs minst jämbördigt med gultsulfat. Själv började jag använda D-pen hösten 1973, och det blev snart vårt andrahands-DMARD efter klorokin och före guld vid aktiv RA.

Den okända verkningsmekanismen

Runtom i världen började man söka klarlägga verkningsmekanismen för D-pen. Lipsky påvisade *in vitro* att komplex mellan kopparsulfat och D-pen hämmade lymfocytaktivering, men D-pen var inte immunsupprimerande. Tvärtom kunde D-pen ge upphov till autoimmuna sjukdomar såsom lupusliknande nefrit, myastent syndrom och polymyosit.

Eimar Munthe i Oslo tog fasta på likheter mellan aurotiomalat och D-pen, som båda innehåller en SH-grupp, och visade att de *in vivo* kunde normalisera intracellulärt reducerat glutation. Munthe påpekade att guldet dissociades från tiomalat, och försökte, dock utan framgång, att behandla RA med det senare.

I Malmö hade Carl-Bertil Laurell, upptäckaren av transferrin, alfa-1-antitrypsinbrist, raketmetoden för proteinkvantitering med mera, blivit intresserad av normalt förekommande proteinkomplex i blod. Dessa kunde studeras med den av honom uppfunna metoden korsad immunoelektrofores. Jag

hade på 60-talet tillbringat två år på hans C-lab i Malmö och vi brukade fortfarande regelbundet jogga i Torupsspåret. Han blev intresserad när jag i bastun berättade om den nya användningen av D-pen. Anledningen var att han hade upptäckt att alfa-1-antitrypsin och IgA i normalt blod förekom som S-S-bundna komplex. Frågan var därför om D-pen kunde spjälka dessa komplex, i analogi med 22S RF-komplexen.

Vi startade ett fruktbart samarbete och kunde snart visa att komplexen förekom i förväntad koncentration hos obehandlade RA-patienter, men långsamt försvann hos patienter som svarade väl på D-penbehandling, däremot inte hos patienter som inte svarade tillfredsställande. Komplexkvantitering var således en biomarkör för D-pen-effekt. Viktigt är dock att känna till att komplexmängden är nära korrelerad till IgA-halten och något svagare till alfa-1-antitrypsinhalten. Koncentrationen av samtliga dessa tre komponenter måste därför sammanvägas, annars blir slutsatserna felaktiga. Alla terapier som leder till minskad IgA-koncentration minskar även halten av komplexen. Vi kunde emellertid visa att effekten på komplexen var specifik för D-pen och även skedde oberoende av IgA-halten. Ett flertal utländska forskare hävdade dock att komplexen reagerade på andra terapeutika men försummade att beakta samtidigt inducerade IgA och alfa-1-antitrypsin-förändringar. Många försökte även påvisa patogena effekter av komplexen, dock utan övertygande framgång.

D-pen upplevde endast en kort storhetstid vid behandling av RA. Detta hade flera orsaker. Resorptionen är osäker och D-pen måste intagas på fastande mage. Risken för benmärgs- och njurpåverkan var påtaglig. De sällsynta autoimmuna biverkningarna kunde vara svåra att upptäcka tidigt. Patienterna blev också ofta resistenta efter en tids behandling. Men framförallt introducerades metotrexat som vid mitten av 1980-talet kom att



Deltagarna i den av Ray Jaffe organiserade D-pen-konferensen i Miami maj 1978. Sittande trea från vänster ses John Walshe, femma Ray Jaffe. Stående i rad 2 som trea från vänster Peter Lipsky, trea från höger är Hugh Lyle, tvåa från höger Gerry Rodnan. Fyra från vänster i bastersta raden är Eimar Munthe, t.h. om vilken man ser Morris Ziff. Goda iakttagare kan även skymta författaren, tillfälligtvis iförd fluga, t.h. om Peter Lipsky.

ersätta D-pen. Emellertid används ett derivat, bucillamin, fortfarande mycket i Japan. Bucillamin har aldrig varit föremål för placebokontrollerade studier och har veterligt aldrig använts utanför Japan.

Sklerodermi

Den nyligen bortgångne Ted Harris påvisade 1966 att D-pen hämmade kollagensyntesen hos odlade hudfibroblaster vilket ledde till en omfattande användning av D-pen världen över vid sklerodermi. Den första kontrollerade studien publicerades först tre decennier senare och visade ingen effekt. Alla är dock inte övertygade om att studien är konklusiv utan fortsätter användningen i selekterade fall av sjukdomen. Dit hör Pittsburgh-gruppen under Tom Medsger och Sergio Jimenez i Philadelphia. Argumenten för och emot D-penbehandling blev väl framförda i *Scand J Rheumatol* 2001 på sidorna 189-194.

2010

Man kan tycka att D-pen nu hör historien till. Men detta är inte så alldeles säkert. I år har två intressanta rapporter publicerats. En visar att D-

pen *in vitro* skyddar celler mot skadlig inverkan av cigarettrök och ökar syntes av cancerskyddande p53. Författarna föreslår *in vivo*-experiment för att studera anti-cancer-effekter. Den andra publikationen visar att D-pen efter konjugering till polyglutaminsyra förmår penetrera cellväggar och kan hämma leukemiutveckling hos möss. Kanske får D-pen en renässans inom onkologisk terapi.

Ray Jaffe 2010

Tidigare i år hade jag nöjet att besöka Ray Jaffe i hans hem i New York. Vi talade om gamla tider. Ray beklagade att verkningsmekanismen för D-pen aldrig kunde klarläggas. Vi var helt överens om att D-pen hade haft en stor betydelse på 1970-talet. Det hjälpte många patienter, stimulerade globala forskarkontakter och initierade grundforskning som attraherade unga talanger till vår då unga specialitet.

En av deltagarna i The Lancet-studien från 1973, Alan Hill, uttryckte sig så här: *One does not do clinical trials and experiments with this drug. One has an affair with it.*

Just så minns jag det också.

Kortison – ett läkemedel med 60-årig historia

Ido Leden

I september nästa år är det 60 år sedan kortison för första gången användes för behandling av ledgångsreumatism, reumatoid artrit (RA), vilket inspirerat till denna tillbakablick.

Bakgrund

Betydande delar av den pionjära forskningen kring kortison och dess kliniska effekter utfördes vid Mayokliniken i Rochester, Minnesota, USA. Biokemisten Edward Kendall (1886–1972) fick tjänst där redan 1914. Under de följande åren klarade han och hans medarbetare struktur och biologisk effekt hos olika sköldkörtelhormon. Denna forskning avslutades runt 1930.

Kendall bestämde sig då för att laboratoriets resurser i framtiden skulle inriktas på studier av binjurebarken. Under åren 1930–1935 isolerades fem kristalliniska substanser, som året därpå beskrevs som substans A, B, C, D och E. A anger bara att det är den första isolerade substansen, B den andra o.s.v. Kendall bedömde att substansen E var det biologiskt mest aktiva ämnet.

Bättre med gulsot

Philip Hench (1896–1965), Mayoklinikens förste reumatolog, anställdes 1926. Hans forskning inriktades tidigt på att öka kunskapen om RA. Han noterade att då patienter med ledgångsreumatism drabbades av gulsot medförde detta i vissa fall att ledsjukdomen påtagligt förbättrades. Han publicerade denna observation 1929. Samtidigt framlade han en hypotes att gulsot stimulerar kroppen till

bildning av en substans X (X = okänd) som dämpar ledinflammationen.

Senare noterade han att ledsjukdomen hos kvinnor med RA ibland också kunde bli mycket bättre i samband med graviditet. Hench tänkte sig att detta berodde på att såväl gulsot som RA gav upphov till bildning av substans X. Kunde denna substans isoleras skulle det givetvis innebära nya möjligheter att studera och behandla RA. Initialt gjorde Hench behandlingsförsök där han framkallade gulsot hos RA-patienter genom att injicera olika leverextrakt och levertoxiska substanser.

Hench och Kendall inleder samarbete

Hench kontaktade Kendall för att få råd angående lämpliga substanser för ovanstående studier och detta var inledningen till deras samarbete. Försöken blev inte särskilt framgångsrika. Vid en konferens 1941 bestämdes det att man i stället skulle pröva Kendalls nya substans E. Än så länge fick dock sådana försök vänta ty man hade inte tillgång till tillräckliga mängder för kliniska försök.

Produktion och renframställning av substans E var synnerligen omständlig, tidskrävande och dyrbar. Man utgick från oxgalla, som hämtades från slakterierna i Chicago. Det beräknades att det behövdes galla från 40 slaktade djur för att man skulle få fram så mycket substans E att det räckte för en dags behandling. Läkemedelsbolaget Merck & Co framställde råsubstans, som sedan bearbetades i Kendalls laboratorium till slutprodukt, som kunde användas kliniskt.



Fig 1. Kortisonets upptäckare vid ett arbetsmöte på Mayo-kliniken. Från vänster Charles Slocumb, Philip Hench, Edward Kendall och Howard Polley. Hench och Kendall var seniörerna som senare nobelprisbelönades medan Slocumb och Polley hade ansvar för det praktiska genomförandet av de kliniska försöken. Foto: H Polleys arkiv.

1941 fick Kendall ett påtagligt resurstillskott i form av nya ekonomiska medel från ett helt oväntat håll, nämligen amerikanska armén. Man ville understödja och påskynda Kendalls forskning med anledning av ett rykte att tyska stridsplaner injicerade binjurebarkextrakt och därmed kunde flyga på höjder överstigande 40 000 fot, vilket ditintills ingen klarat.

De första kliniska försöken med kortison

Först 1948 fick man tillgång till så mycket substans E att kliniska försök kunde inledas (fig 1). Detta skedde den 21 september detta år då man gav en kvinna med aktiv RA kortison intramuskulärt i en dos om 50 mg x 2. Resultatet var dramatiskt. Bara två dygn senare var hon mycket förbättrad och mot slutet av veckan kunde hon, som nyligen varit sängbunden, ge sig ut på stan och handla.

Resultaten var lika gynnsamma då andra patienter med aktiv RA fick behandling. Detsamma gällde vid blindförsök. De patienter, som fick kolesterolsuspension förbättrades inte alls medan resultatet var det motsatta för dem som fick aktiv substans. Effekten upphörde dock snabbt. Dagar/veckor efter avslutad behandling kom ledinflammationen tillbaka.



Fig 2. Howard Polley föreläser under den 24:e skandinaviska kongressen i Malmö 1992. Foto: Kongressansvariga.

Kortisonets dramatiska effekt på sjukdomsförloppet vid RA tillkännagavs internationellt den 1 juni 1949 vid en session i samband med den sjunde internationella reumatologkongressen på Waldorf-Astoria-hotellet i New York. Forskarna var pionjärer också vad gällde presentationstekniken som bland annat innehöll filmsekvenser där man kunde se patienternas rörelsemönster före och efter behandling. Förbättringen var slående, åhörarna trolldundna och andäktiga. Alla närvarande upplevde att ett historiskt genombrott skett i behandlingen av RA.

Howard Polley (1886–2001), den yngste i teamet på Mayokliniken, berättade på ett fängslande sätt om denna spännande tid i karriären då han som inbjuden föreläsare talade vid den 24:e nordiska reumatologkongressen i Malmö 1992 (fig 2). Han visade då också de filmsekvenser som ovan omnämnts. Han påpekade att banbrytande forskning som regel har inslag av god tur och intuition.

När Kendall och Hench 1941 bestämde sig för att testa effekten av substans E var det teoretiska underlaget magert och bräckligt. ”Kendall had a substance for which he did not have a disease and Hench had a disease for which he did not

have adequate treatment.” Hans föredrag finns i skriftlig version och kan ses som en uppdatering av en tidigare tillbakablick som han publicerat tillsammans med den näst yngste i teamet, Charles Slocumb (8). Även seniorerna i Mayoteamet, Kendall och Hench, har publicerat sina versioner och minnesbilder från dessa spännande år (5, 6). Kendall har skrivit en monografi i biografisk form där forskningsprocessen kan följas steg för steg (se faktaruta).

Presentationen av kortisonets effekter fick snabbt stor internationell uppmärksamhet och spridning. Redan året därpå tilldelades Kendall och Hench (fig 3) årets Nobelpris i medicin tillsammans med schweizaren Tadeus Reichstein, som parallellt och oberoende av Kendall också i sitt laboratorium isolerat binjurebarkhormon.

Dessa nobelprisbelönade forskningsresultat stimulerade naturligtvis forskare över hela världen till fortsatta undersökningar om kortisonets effekter. Som kuriosum kan jag inte låta bli att nämna de försök, som inleddes i Lund under Gunnar Edströms ledning. Där började man testa effekten av subkutan implantation av hypofys från kalv (2).

Gunnar Edström hade redan under åren 1939–1940 prövat hypofysimplantation på en 20-årig kvinna med amenorré och reumatoid artrit. Huvudindikationen var att försöka normalisera den endokrinologiska störningen. Detta misslyckades men man noterade, att ledsjukdomen tycktes förbättras. När så Hench och medarbetare tio år senare publicerade sina resultat inspirerade detta till nya försök men nu i förhoppningen att få en antireumatisk effekt. Inte oväntat misslyckades även detta.

Håkan Brattström, då amanuens på ortopedien i Lund, har i olika sammanhang på ett målade sätt berättat om amanuensens mödosamma arbete med att snabbt införskaffa färska hypofyser från slakteriet i Kävlinge.



Fig 3. Philip Hench (1896–1965), Mayoklinikens förste reumatolog och nobelpristagare, finns avbildad på frimärke tillsammans med andra kända nobelprisvinnare. Frimärke utgivet 1977.

Tillgången på kortison var under de första åren mycket begränsad. Pionjärrapporterna (3, 4) avslutas bägge med en ruta där det sägs att Merck & Co inte tror sig kunna framställa nytt kortison förrän nästa år och då i mängder ”exceedingly small”.

Endast ett fåtal patienter kunde alltså erbjudas behandling under 1950-talets första år. Envisa rykten lät göra gällande att John F Kennedy, som 1961 valdes till USAs president, tillhörde denna skara (12).

Efter hand ökade dock mängden tillgänglig substans och i takt med detta både antalet patienter och behandlingsindikationer. Överdoser av kortison kan ge ett stort antal biverkningar och det tog lång tid innan man lärde sig hur dessa bäst skulle minimeras.

I mitten på 1950-talet genomfördes ett par nymmer klassiska kontrollerade läkemedelsstudier där kortisoneffekten jämfördes med den man erhöll av aspirin och andra NSAID och analgetika. För detaljer hänvisas till en utmärkt relativt nyligen publicerad historik av Ingrid Lundberg och medarbetare (7).

I samma nummer av *Clinical Rheumatology* finns också en artikel där det ventileras ”dogma and facts” kring kortisonbehandling vid RA (1).

Sådan behandling har delvis varit kontroversiell och delat reumatologskräet i dem som varit för och emot. Nyligen har dock data publicerats som stöder att kortison har en sjukdomsmodifierande effekt och att det är berättigat att i tidigt RA-skede addera lågdos kortison till annan behandling (10, 11).

Referenser

1. **Boers M.** Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: a senescent research agenda on the brink of rejuvenation? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2004; 18: 21 -29.
2. **Edström G.** Pituitary gland inplantations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1950; 9: 22 -27.
3. **Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF.** The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11 -dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* 1949; 24: 181-197.
4. **Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF.** The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11 -dehydrocorticosterone: compound E) on the acute phase of rheumatic fever: preliminary report. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* 1949; 24: 277-297.
5. **Hench PS.** A reminiscence of certain events before, during and after the discovery of cortisone. *Minnesota Medicine* 1953; 36: 705-710.
6. **Kendall E.** Cortisone. New York, Charles Scribner's Sons, 1971.
7. **Lundberg IE , Grundman C, Larsson E, Klareskog L.** Corticosteroids – from an idea to clinical use. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2004;18: 7-19.
8. **Polley HF, Slocumb CH.** Behind the scenes with cortisone and ACTH. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 471-477.
9. **Polley HF.** Some history and memoirs of the 1950 Nobel Prizewinning discovery of anti-inflammatory effects of adrenocortical extract. I: Leden I, Red. *Lectures in Medical history from the 24th Scandinavian Congress of Rheumatology in Malmö 1992.* Sydsvenska Medicinhistoriska Sällskapet Årsskrift, suppl. Nr 18, 1992: 45-51.
10. **Svensson B, Hafström I.** Evidens för prednisolon i lågdos vid tidig reumatoid artrit hejdar leddes-truktion och lindrar symtom. *Läkartidningen* 2006; 103 (47): 3704-3709.
11. **Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafström I.** Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying anti-rheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (11): 3360-3370.
12. **Wallerström A.** John F Kennedys postoperativa sårinfektion. *Recip Reflex* 1980; 13: 167-178.

Kendalls monografi Cortisone (6) – kort sammandrag

Edward Kendall skildrar 1971 i sin bok *Cortisone* biokemistens roll vid kortisonets renframställning och upptäckten av dess kliniska effekter. Mellan raderna anar man att han tycker att denna insats kommit lite i skymundan i förhållande till den uppmärksamhet klinikerna i teamet erhö.

Den kemiska beteckningen på substans E är 17-hydroxy-11 -dehydrocorticosterone. Vid ett möte i maj 1949 mellan Hench och Kendall bestämdes, efter förslag från Hench, att man i fortsättningen skulle använda beteckningen cortisone (kortison) för denna substans.

Våren 1948 var man inne i ett kritiskt skede. Läkemedelsbolaget Merck, som levererade råsubstans till Kendalls laboratorium, ifrågasatte det meningsfulla med ytterligare undersökningar av substans E:s effekter. Försök med substans A hade inte påverkat förloppet vid Addisons sjukdom (binjurebarksvikt) och inget talade för att substans E skulle ha bättre effekt. Vår och sommar gick i dyster och pessimistisk stämning tills man i augusti beslöt att aktualisera det periodvis bortglömda beslutet från 1941 att pröva effekten av substans E på ledinflammationen vid RA. Ansvariga på Merck tilltalades av tanken på att man nu skulle studera substansens effekt på ett annat sjukdomstillstånd.

Den 21 september var allt förberett för att pröva om substans E kunde påverka inflammationen vid RA. Då inleddes behandling av en 29-årig kvinna (Mrs G) med högaktiv RA. Dosen bestämdes till 50 mg x 2 och substansen gavs intramuskulärt. Effekten var dramatisk såsom skildrats i brödtextern. Samma goda effekt fick man vid behandling av de följande tre patienterna. Det bestämdes då att införa blindtest med inert substans vid de fortsatta behandlingsförsöken. Patient nummer 5 och de därefter följande fick därför omväxlande, men blint för klinikerna, inert substans (kolesterollösning) och testsubstans. Försöken bekräftade substans E:s snabba och goda dämpande effekt på ledinflammationen (se också brödtextern).

Nästa naturliga steg var att testa effekten av ACTH-beredningar (hypofyshormon som stimulerar binjurebarken). Om substans E som är ett binjurebarkhormon hade så här goda effekter borde sådana också kunna åstadkommas genom tillförsel av ACTH. Fortsatta försök visade att så var fallet.

I ett senare skede visades också att substans E som acetat ester kunde tillföras peroralt med samma effekt som vid intramuskulär administration.

Man testade också substans E:s effekt på reumatisk feber, ett sjukdomstillstånd där ett av symtomen är akut ledinflammation. Effekten var jämförbar med den vid RA (4).

Ovanstående omvälvande forskningsresultat delgavs för första gången omgivningen vid ett officiellt staffmeeting på Mayokliniken 13 april 1949 (3) och sedan internationellt vid ILAR-kongressen i New York i juni samma år.

Kortisonets historia

Red. anm.: Denna artikel har tyngdpunkt på kortisonets vetenskapliga historia.

Ingrid E. Lundberg och Lars Klareskog

Kortison utgör basen för behandling av många inflammationssjukdomar. Den första gången kortison användes för behandling av inflammationssjukdom var i september 1948 då kortison gavs till en kvinna med svår reumatoid artrit (RA), och effekten var närmast mirakulös.

Kortison kom sedan snabbt att användas vid olika typer av svåra inflammationssjukdomar såsom, systemisk lupus erythematosus (SLE) och astma med mycket god effekt. Upptäckten av kortison och dess effekter belönades med Nobelpriset i fysiologi och medicin redan 1950. Från dessa första observationer med dramatisk effekt av kortison hos enskilda individer med RA tog det dock över tio år innan man i kontrollerade studier kunde visa att kortison var bättre än acetylsalicylsyra, som då var grundbehandlingen vid RA. Hur gick det då till när kortisonbehandlingen utvecklades och varför tog det så lång tid att på ett systematiskt sätt visa att kortison verkligen gjorde nytta?

Bakgrund

Utvecklingen bakom kortison, som behandling vid reumatisk sjukdom, bygger på kliniska observationer och ett nära samarbete mellan kliniker och grundforskare. Läkaren Philip S. Hench var verksam som reumatolog vid Mayo-kliniken Minnesota, USA och hade studerat RA sedan 1929.

Han observerade att patienter med RA, som blev gravida eller som fick gulsot, ofta blev mycket bättre i sina leder och drog då slutsatsen att det



Figur 1. Pionjäreerna i laboratoriet på Mayokliniken. Från vänster Charles Slocumb, Howard Polley, Edward Kendall och Philip Hench. Foto: H Polleys arkiv.

fanns en inneboende möjlighet till potentiell förbättring i sjukdomen och att graviditet och gulsot hade mycket bättre effekt än de läkemedel man dittills hade använt vid RA. Hench noterade också att patienter med RA tillfälligt kunde förbättras i sina leder vid febersjukdomar och vid narkos, situationer då binjurebarken stimuleras och han postulerade att det borde finnas en biologisk substans, som han kallade ”substans X” som kunde åstadkomma denna gynnsamma effekt på RA och att det skulle kunna vara ett binjurehormon. Philip S Hench inledde därför ett samarbete med biokemisten vid Mayo kliniken, Edward Kendall, som arbetade med att extrahera adrenalin från binjurar från kor.

I Europa arbetade vid denna tid Tadeus Reichstein också med att utvinna hormoner ur binjurebarken. Ett problem var dock att mängderna aktivt hormon, som man kunde extrahera ur binjurarna,

var mycket liten så den skulle inte räcka till kliniska prövningar. Man testade emellertid flera olika substanser, som utvanns ur binjurebarken, bland annat ett binjureextrakt ”cortin”.

Samtliga var dock utan effekt på patienter med RA. Kendall etablerade då ett samarbete med läkemedelsföretaget Merck för att som ett sista försök producera en substans E (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone) och i maj 1948 hade Merck Company tagit fram 9 gram av substans E från galla av djur. Sex gram användes för studier på Addisons sjukdom med mycket gott resultat. Philip Hench väddjade upprepade gånger till Merck om att få testa substans E på patienter med akut RA och till sist lyckades han övertala företaget och erhöll en mindre mängd av substansen.

Första behandlingen

Den 21 september 1948 gav hans kollega doktor Charles Slocum vid Mayo-kliniken den första behandlingen med kortison till en patient med RA. 50 mg av substans E injicerades intramuskulärt till en 29-årig kvinna, fru Gardner, som hade en högaktiv, destruktiv RA sedan över 4 år och som hade vårdats ineliggande på sjukhus i 2 månader utan förbättring. Enligt historien vägrade denna kvinna lämna sjukhuset innan hon blev bättre. Efter 4 dagars behandling med en dygnsdos om 100 mg (allt vad som vad då var tillgängligt av substansen) kunde fru Gardner gå ut själv från sjukhuset. Under de följande 6 månaderna kunde ytterligare 15 patienter med RA behandlas under kortare tider med substans E eller med adrenokortikotrop hormon (ACTH) likaså med gott resultat. [1]. Hench benämnde substans E ”kortison”. Resultaten rapporterades i “Proceedings of the Staff meetings of the Mayo Clinic” den 13 april 1949. En utförlig rapport på 120 sidor, som omfattade en fall-serie om sammanlagt 23 patienter med RA, som hade behandlats med substans E och/eller ACTH publi-

cerades året därpå i Archives of Internal Medicine där både effekter och bieffekter finns beskrivna i detalj. Hench påpekade att denna första studie var en mekanistisk studie av fysiologiska effekter av dessa nya hormoner vid RA och att studien inte var avsedd som en klinisk prövning. Likväl genomfördes studien med en kontroll-substans, kolesterol, som gavs intramuskulärt och med en cross-over design.

Studien innehöll också en dos-titrering komponent och man undersökte effekt av olika behandlingstider. Man fann att minsta effektiva dagliga dos var 75-100 mg, men i vissa fall krävdes högre doser för att kontrollera sjukdomen. Behandlingstidens längd varierade mellan 7 och 187 dagar och begränsades oftast av tillgången på kortison. De flesta patienter fick snabbt ett nytt skov av sina led- och muskelsymtom då behandlingen avbröts men det fanns vissa patienter som kunde gå in i remission över flera månader. ACTH var lika effektivt som kortison i denna studie. Inom några månader utvecklades kortisonacetat som var mer svårabsorberat och från januari 1949 ersatte kortisonacetat kortison substans E.

Behandlingseffekten i Hench studie dokumenterades noggrant med förutbestämda variabler inkluderande ledsvullnad, ömhet, rodnad och rörlighet. Man filmade också patienter.

Smärta mättes på en 4-gradig skala och patientens globala uppskattning av sjukdomsförbättring angavs i procent, där utmärkt effekt motsvarade 90-95 % förbättring, mycket god effekt 75-90 % förbättring, samt måttlig och ingen effekt, med andra ord tillämpades en sorts individuellt responskriterium. Läkarens globala bedömning av både effekt och biverkningar gjordes på en 4-gradig skala. Utvärderingen omfattade också SR, Hb, LPK, s-proteinnivåer, blodsocker och på en del patienter gjordes synovialbiopsier före och efter behandlingen.

Fjorton av 23 patienter hade enligt ovan nämnda förbättringskriterier utmärkt effekt, åtta hade mycket god effekt och en hade måttlig effekt. Även noduli kunde minska. Ett gemensamt mönster av förbättringen noterades; inom 48 timmar avtog stelhet i muskler och leder, därefter sågs en minskning av smärta och ömhet och så småningom också av ledsvullnad. Den subjektiva förbättringen kom ofta inom en vecka, den objektiva förbättringen inom 2-3 veckor och maximal förbättring sågs efter ett par tre månader.

Efter det att behandlingen avbrutits återkom symtomen oftast inom 1-4 dagar. Sänkan sjönk hos samtliga behandlade patienter och Hb steg hos 11 av 23. Hos sju patienter undersöktes effekten på synovialbiopsier tagna före och efter olika behandlingstider. Hos samtliga patienter sågs en minskning av mängden inflammatoriska celler, men i varierande grad och inte hos någon sågs en normal histopatologi efter kortisonbehandling.

Biverkningar

I denna första fallserie finns biverkningsrisker med kortisonbehandling välbeskrivna. I allmänhet var biverkningarna relaterade till dygnsdos och till behandlingstidens längd.

Av de 23 behandlade patienterna registrerades inga biverkningar hos nio patienter, åtta hade lindriga biverkningar två hade måttliga och fyra hade uttalade biverkningar. Redan i denna första rapport beskrevs biverkningar såsom ödem, moon face, acne, ökad behåring, oregelbundna menstruationer, amenoré, minskat libido, omfördelning av fettmassa, muskelsvaghet, trötthet och abnorm glukostolerans. Dessutom beskrevs ett antal vanliga biverkningar från nervsystemet såsom depression, eufori, irritabilitet, oro, huvudvärk, och parestesier. De slående positiva effekterna av kortison i den första fallserien motiverade kontrollerade prövningar. Sådana genomfördes på 50-talet, där kor-



Figur 2. Howard Polley (1913–2001) deltog som ung reumatolog i pionjärstudierna av kortisonets effekter. Han berättade om denna spännande tid i ett föredrag under den Skandinaviska reumatologkongressen i Malmö juni 1992. Foto: Frank Wollheim.

tison jämfördes med acetylsalicylsyra ca 4-5 gram per dag. De första kliniska prövningarna, som genomfördes i England på tidig RA, publicerades 1954 och 1955. Med de metoder som då användes för att mäta effekter av ett läkemedel, misslyckades man dock med att visa att kortison var bättre än acetylsalicylsyra.

När man läser uppsatserna ter sig dessa negativa resultat märkliga eftersom det är uppenbart att kortison haft en slående positiv effekt hos många patienter i fallserien. Den enda effekt, som var signifikant med de använda mätmetoderna, var en höjning av hemoglobinnivåer i kortisongruppen, men ingen skillnad sågs på kliniska variabler som ledsvullnad och ledrörlighet mellan grupperna som behandlades med kortison respektive acetylsalicylsyra. Det var inte förrän 1959 som

man i en större kontrollerad multicenterstudie i England kunde visa att en kortisonanalog, prednisolon, vid tidig RA efter 2 års behandling, var bättre än acetylsalicylsyra avseende funktion och allmäntillstånd. Startdos var 20 mg prednisolon per dag och underhållsdos var ca 10 mg per dag. I denna studie observerades efter två års behandling också en signifikant lägre incidens av ledersosioner i händer och fötter i kortisongruppen jämfört med acetylsalicylsyra-gruppen. Man konstaterar dock att 20 mg per dag var associerat med risk för biverkningar, och den hösta acceptabla dygnsdosen vid långtidsbehandling föreslogs vara 10 mg vilket var något högre än den som hade rekommenderats av Slocum och medarbetare nämligen 9 mg per dag för män och 5 mg per dag för kvinnor (1957).

Resultat

Resultaten av behandlingen med kortison på 16 patienter, med första patienten behandlad i början i september 1948, presenterades på en nu klassisk internationell reumatologikonferens på Waldorf Astoria-hotellet i New York i juni 1949, där bl.a. en film visade den dramatiska förbättringen hos en av patienterna.

De som var där – bl.a. vår tidigare professor vid Karolinska Institutet, Börje Olhagen – har berättat om den enorma entusiasm och känsla av framsteg som uppstod efter Hench presentation av de första resultaten av kortisonbehandlingen. Redan drygt ett år senare, hösten 1950, tilldelades Hench, Kendall och Reichstein Nobelpriset för ”deras upptäckter rörande binjurebarkshormoner, deras struktur och deras biologiska effekter”. Då priset delades ut, hade man hunnit genomföra behandling med kortison, som såg lovande ut, inte bara vid RA utan också vid reumatisk feber, SLE och andra reumatiska sjukdomar liksom vid astma. Behandling med kortison hade redan efter ett år fått genomslag i kliniken, bl.a. beskrev Nanna

Svartz in sin utredning om de aktuella pristagarna att hon i sin praktik hade använt kortison med stor framgång.

I bedömningen av Nobelkommittén, vars utlåtanden finns tillgängliga 50 år efter att priset har delats ut, och som undertecknade har gått igenom, skriver Nanna Svartz att effekten av kortison på patienter med RA, enligt hennes mening, var den enskilt mest betydelsefulla observationen som gjorts inom medicin under senare år. Kommittén poängterade också att beslutet grundar sig på väldokumenterade observationer av ett långvarigt arbete med att isolera kortison liksom på de kliniska observationer av Hench som låg till grund för att testa kortisonet hos patienter med RA. Det poängterades också att upptäckten inte bara hade betydelse för förståelsen av patofysiologin utan att den också var viktig för utveckling av behandling av reumatiska sjukdomar.

Kortisonet stora betydelse

Varför tog det så lång tid att visa att kortison var bättre än acetylsalicylsyra? Här torde studiedesignen ha haft en betydande roll. Hench använde sig av en typ av individuella responskriterier och angav hur många individer som uppfyllde dessa kriterier. Denna ”studiedesign” var, åtminstone till del, en följd av knappheten på kortison. Man behandlade en eller ett fåtal patienter med det kortison man hade till sitt förfogande. När förrådet var slut, upphörde behandlingen. Detta innebar att man hela iden kunde jämföra effekterna av kortisonbehandling jämfört med tidigare basbehandling hos den enskilde patienten. I de kliniska prövningarna som gjordes på 50-talet gjordes istället jämförelser på gruppnivå och grupperna var relativt små med ca 30-50 patienter i vardera studiearm, vilket inte var tillräckligt för att påvisa signifikanta kliniska skillnader vare sig vid kort- eller långtidsbehandling. Intressant nog sågs den största signifikansen

i effekt av kortison jämfört med acetylsalicylsyra på antal lederosioner.

Dessa diskrepanser mellan resultaten – som visade sig vara reproducerbara och sanna – från Hench ursprungliga studie av 16 patienter som var sina egna kontroller, och studierna med jämförelse med kontrollgrupper-, där de ingående patienterna var mycket heterogena vad gäller bl.a. sjukdomsaktivitet, visar risken att genom en otillräcklig studiedesign och med otillräckliga mätmetoder få falskt negativa resultat.

Intressant nog, så bygger alla resultat med dagens läkemedel på den stora förändring i studiedesign och mätmetoder som genomfördes i slutet av 1980-talet under ledning av Harald Paulus. Paulus utvecklade de individuella responskriterier, där patienten är sin egen kontroll – precis som i Hench lilla patientserie. De ”Pauluskriterier” som han först använde är de som nu utvecklats till ACR-kriterier för terapi svar, och samma princip används också i EULAR-kriterierna för förbättring. Vi kan idag konstatera att kortisonet verkligen kom att förändra livet för många patienter både med reumatiska sjukdomar och andra inflammationssjukdomar.

Vi kan också konstatera att en viktig del i utvecklingen av kortisonet var det translationella forskningsarbetet som grundade sig på noggranna kliniska observationer av en kliniker, reumatolog, samt det nära samarbetet mellan klinikern och basalforskaren, biokemisten. Möjligheten att framställa tillräcklig mängd av substansen förutsatte dessutom ett nära samarbete mellan forskare och läkemedelsindustrin. Den fortsatta framgången byggde sedan på den framsynta idén att beskriva effekten genom att använda individuella responskriterier, vilket långt senare kom att bli standard för utvärdering av behandlingseffekter vid RA.

Mer att läsa:

- Ido Leden: Kortison – ett läkemedel med en 60-årig historia www.svenskreumatologi.se och Reumatikertidningen nr 2, sid 34, 2008.
- Thom Rooke: *The Quest for Cortisone*. Mayo Foundation 2012.
- www.nobelprize.org/nobel_prizes
- Lundberg IE, Grundtman C, Larsson E, Klarreskog L. Corticosteroids--from an idea to clinical use. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004 Feb;18(1):7-1.

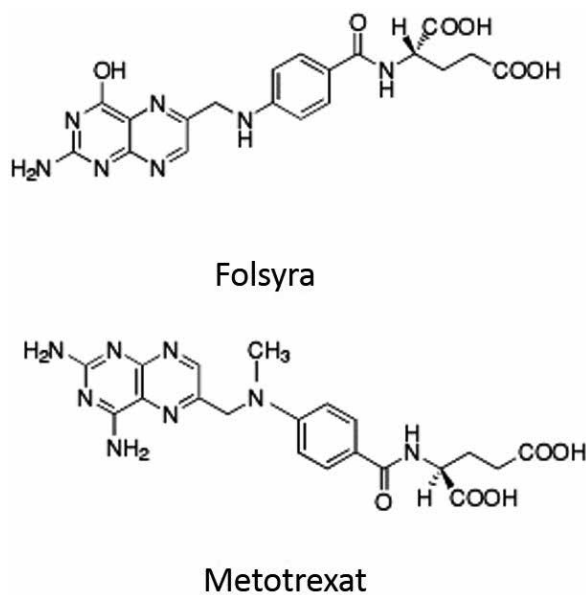
Metotrexat

– cellgiftet som blev basterapi vid reumatoid artrit

Tore Saxne

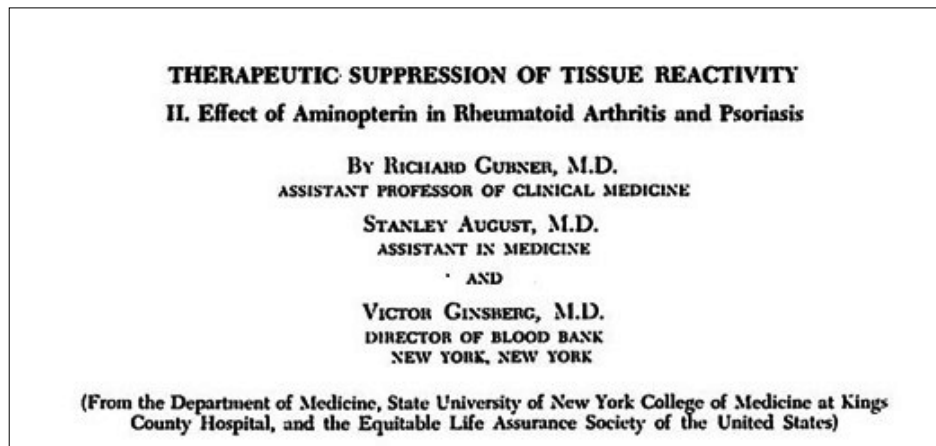
Metotrexat (Mtx) har under de senaste decennierna blivit baspreparat inom gruppen csDMARDs (konventionella syntetiska disease modifying antirheumatic drugs) vid behandling av reumatoid artrit (RA). I denna historiska översikt beskrivs hur Mtx, som från början utvecklades som ett medel mot blodmaligniteter, initialt genom resultat presenterade i fallrapporter och sedan baserat på kontrollerade studier, många år senare, blivit det mest använda preparatet vid RA i världen.

Folsyra isolerades och beskrevs i början av 1940-talet. Detta B-vitamin fungerar som en cofaktor i purin- och pyrimidinsyntesen efter omvandling till tetrahydrofolsyra med hjälp av enzymet dihydrofolsyrareduktas. Mtx skiljer sig i sin struktur från folsyra endast genom att en aminogrupp har ersatts med en hydroxylgrupp och genom att en metylgrupp adderats, figur 1. Mtx hämmar enzymet dihydrofolsyrareduktas och detta föranledde i slutet av 1940-talet försök att behandla akut leukemi hos barn med Mtx (i själva verket med analogen aminopterin) pga förmodad antimetabol effekt. Behandlingen rapporterades ge temporär remission och det rapporterades också om hämning av bindvävsproliferation, vilket sannolikt stimulerade till den första studien av aminopterin vid RA 1951, figur 2. Fem av sex patienter med RA förbättrades, men försämrades när behandlingen avslutades. Man noterade att



Figur 1. Strukturformler för folsyra och Mtx. Notera den stora likheten mellan substanserna.

hos en patient ”med RA och psoriasis” försvann hudförändringarna under behandlingen och man utvidgade därför studien med några patienter med psoriasisartrit och kunde i denna öppna studie verifiera fyndet. Man noterade under denna kortvariga behandling (2-3 veckor) biverkningar som stomatit, diarré och alopeci och konkluderade att ”toxiciteten begränsar medlets användbarhet”. De doser som användes är svåra att relatera till dagens standarddos.



Figur 2. Den första artikeln där Mtx (analogen aminopterin) beskrivs som behandling vid RA och psoriasis. American Journal of the Medical Sciences February 1951 – Volume 221 – Issue 2 – ppg176-182.

Fortsatt utveckling

Under 50-talet tycks sedan Mtx inte ha prövats ytterligare vid RA och man kan spekulera över om detta betingades av rädslan för biverkningar, rädsla för att använda ett antitumörläkemedel vid RA eller kanske mest troligt den initiala framgången med kortisonbehandling som ju introducerades i slutet av 40-talet. I början av 60-talet kom en rapport från National Institute of Health som beskrev en dubbelblind studie med Mtx-behandling av 21 patienter med psoriasisartrit. Denna studie föregicks av en öppen studie där man inte tyckte sig se någon effekt vid behandling av patienter med RA. Man fann påtagliga positiva effekter vid psoriasisartrit både avseende hud och leder. Notabel är doseringen 1-3 mg/kg intramuskulärt var tionde dag och för oss inte oväntat rapporterades betydande biverkningsproblematik och studien väckte uppenbarligen ingen större entusiasm i reumatologkretsar. Den röntgen däremot uppmärksamhet inom dermatologin och Mtx fortsatte att exploreras som behandling vid psoriasis. I Malmö, där jag arbetade under andra halvan av 70-talet hos Frank Wollheim, hade vi stor respekt för Mtx och

preparatet användes i intramuskulär tillförsel till enstaka svåra fall av psoriasisartrit, men inte till RA-patienter. Vid psoriasisartrit har ju Mtx senare fått en etablerad plats i behandlingsarsenalen, men det bör påpekas att detta i huvudsak baseras på klinisk erfarenhet. En dubbelblind randomiserad studie publicerad så sent som 2012 var negativ för flertalet jämförelsevariabler förutom läkar- och patientbedömning och hudengagemang.

En del reumatologer fortsatte under 60-talet att pröva Mtx vid RA och experimenterade med lägre doser. Enstaka rapporter publicerades med fallserier där även peroral behandling i doser som ligger närmare de numera gängse användes. I ett abstrakt från en American Rheumatism Association kongress 1972 beskrev reumatologen Rex Hoffmeister 29 patienter som behandlats med intramuskulärt Mtx i doser 10-15 mg per vecka, där resultaten var genomgående positiva. Entusiasmen för detta abstrakt var inte överväldigande på kongressen enligt författaren, men Hoffmeister, en praktiserande reumatolog utanför akademien, fortsatte och rapporterade 1983 resultaten från ett större patientmaterial.

Flera liknande rapporter från denna tid kan återfinns i litteraturen. Speciellt bör en rapport nämnas, som publicerades 1986 av den svenska reumatologen Erika Szanto, figur 3. Hon genomförde en studie åren 1980- 84 vars resultat är i linje med t.ex Hoffmeisters studie. Szantos studie fick dock liten internationell uppmärksamhet kanske för att den publicerades något senare än de första randomiserade, placebokontrollerade studierna som beskrivs nedan. Szanto gav Mtx i doserna 5-15 mg/vecka och i studien, som omfattade 22 patienter, ingick både sådana som fick preparatet per os och intramuskulärt. I Lund, dit jag och Frank Wollheim flyttade i början av 80-talet, var vi medvetna om Szantos studier, men förhöll oss avvaktande. Kanske berodde det på att Frank vid denna tid, som han själv påpekat, hade större intresse för penicilamin och dess verkningsmekanism.

Det tycks som att man trevade sig fram beträffande dosregimer och för RA följde man uppenbarligen erfarenheter från behandling av psoriasis. Här kan man återfinna små dagliga perorala doser och tillförsel intramuskulärt eller peroralt en gång per vecka utan påtaglig vetenskaplig grund. År 1971 publicerades en studie som förordade oral tillförsel av 2,5-7,5 mg Mtx 3 gånger med 12 timmars intervall varje vecka.

Detta baserades på kunskap om kinetiken för epidermala cellers proliferation. Man kan misstänka att denna regim blev något svår att genomföra för alla patienter och att detta av praktiska skäl så småningom ledde fram till dagens veckovisa endosförfarande.

Kontrollerade studier

Baserat på öppna studier och ökande klinisk erfarenhet hos enskilda reumatologer av Mtx-behandling var tiden i början av 80-talet mogen för att diskutera upplägg av randomiserade, placebokontrollerade studier. Några tongivande amerikanska



Figur 3. Erika Szanto (1929-93), ungerskfödd reumatolog, verksam vid Danderyds sjukhus, Stockholm. Hon är en av pionjärerna när det gäller Mtx behandling vid RA. Foto Frank Wollheim.

reumatologer uppvaktade då tillverkaren Lederle med förslag på protokoll för sådana studier, men entusiasmen från företaget beskrivs av Weinblatt som måttlig, inte minst därför att patentet för preparatet hade löpt ut. Emellertid ändrade sig företaget så småningom, oklart varför, och fyra studier av olika karaktär initierades och rapporterades 1984-85. Dessa utgjorde grundvalen för att Food and Drug Administration (FDA) i USA 1988 godkände Mtx för behandling av RA.

Sammanfattningsvis visade dessa studier signifikant förbättring av dåtidens standardvariabler för att utvärdera klinisk terapieffekt vid RA med doser mellan 7,5-25 mg per vecka antingen som peroral (två studier) eller intramuskulär tillförsel (två studier). Studietiden var relativt kort, dvs mellan 6 och 18 veckor. Therapieffekt noterades inom 3-6 veckor och vid övergång till placebo återkom sjukdomsaktiviteten efter motsvarande tid. Graden av terapieffekt mätt som minskat antal svullna leder

angavs i en metaanalys till ca 25 % bättre än placebo, men man anmärkte att patienterna som inkluderades i studierna hade relativt lång sjukdomsduration och att behandlingsresultaten möjligen skulle vara bättre vid tidigt insatt behandling.

I en metaanalys 1987 av dessa fyra studier och en del öppna studier diskuterades även biverkningar och försiktighetsåtgärder i samband med Mtx-behandling. De biverkningar som redovisas är numera välkända för oss och har ju visat sig hanterbara. Dock har ju tiden visat att rekommendationen att leverbiopsi bör övervägas när totaldosen 1,5 g överskrids, och sedan vart tredje år även om leverproverna är normala inte är aktuell i modern behandlingsregim. Man kan även notera att författarna till metaanalysen rekommenderar att Mtx ges till patienter med RA refraktära för första- och andrahandsalternativ som parenteralt guld och penicillamin. Således betraktades Mtx ännu 1987 inte som ett förstahandsalternativ för behandling av RA.

Initiala långtidserfarenheter

Sedan de kontrollerade studierna publicerats ökade användningen av Mtx i kliniken, men det tycks fortfarande ha varit ett medel som reserverades för patienter med etablerad, tämligen långt gången sjukdom. Ett antal långtidsuppföljningar av varierande längd och med varierande upplägg publicerades. Flera var öppna förlängningar av kontrollerade studier, men en studie som fick mycket uppmärksamhet, var en långtidsuppföljning av Pincus och medarbetare som följde patienter insatta på någon "second line drug" hos 7 privatpraktiserande reumatologer i USA från 1984 och framåt. Här fann man att över 50 % av patienterna som erhöll Mtx hade kvar preparatet efter 5 år, medan motsvarande siffra för patienter som erhöll endera parenteralt guld, penicillamine, azathioprine el-

ler hydroxyklorokin var ca 20 %. Noteras bör att patienternas sjukdomsduration vid terapistart var i medeltal 12 år, dock fann man ingen relation mellan sjukdomsduration och behandlingslängd. Denna studie följdes långt senare upp vid Pincus klinik där 79 % av patienter behandlade med Mtx stod kvar på preparatet efter 5 år. Dessa och andra studier antydde att skälen till att behandlingen avslutades oftare var biverkningar än terapivikt. Sammantaget kunde man således ganska tidigt konstatera att "behandlingsöverlevnaden" var i särklass bäst för Mtx bland jämförbara antireumatiska medel, vilket förstås ytterligare ökade medlets popularitet bland kliniskt verksamma reumatologer.

Jämförelser med andra sjukdomsmodifierande medel (syntetiska DMARDs) och effekt på destruktionsprogress

I nästa steg i utvecklingen jämfördes effekten av Mtx med andra DMARDs som till exempel azathioprin, intramuskulärt guld och peroralt guld. Notabelt är att studierna i huvudsak inkluderade patienter som sviktat på tidigare DMARDs och med en sjukdomsduration som i flertalet fall var 10 år eller längre. Ett undantag var en jämförande studie med peroralt guld där den genomsnittliga sjukdomsdurationen hos patienterna var ca 3 år men med stor spridning och där patienterna hade provat färre DMARDs före studiestart. I dessa studier fann man att Mtx tolererades bättre, patienterna stod kvar längre på preparatet och hade bättre effekt. Vidare noterades mindre radiologisk progress i de studier där detta undersöktes, men skillnaderna var små, vilket knappast förvånar med hänsyn till patienturvalet. Man fann i dessa studier biverkningar av den typ vi nu väl känner, men fann att "många av biverkningarna kunde förebyggas med tillförsel av folsyra".

Kombinationsbehandling med syntetiska och biologiska DMARDs

Nästa fas i utvecklingen blev att kombinera Mtx med andra syntetiska DMARDs enligt mönster från onkologin. Detta baserades förstås på att man antog att DMARDs som var för sig visat sig effektiva teoretiskt kunde tänkas ha en additiv eller till och med en synergistisk effekt om de gavs tillsammans. Man funderade uppenbarligen mindre på risken för ökad biverkningsfrekvens. Två klassiska studier i detta avseende var Tugwells studie där Mtx kombinerades med cyklosporin och O'Dells studie där Mtx kombinerades med hydroxyklorokin och salazopyrin. I båda studierna fungerade kombinationsbehandling bättre än monoterapi och som väl var såg man inte en ökad förekomst av biverkningar. Det bör här påpekas att Tugwells studie, som publicerades 1995 och flitigt citerats, rönt kritik dels för att man använde suboptimala doser av Mtx, dels för att man inte kunde utsluta att cyklosporin hämmade metabolismen av Mtx och på så sätt ökade effekten av detta preparat. Dessa studier har följts av flera andra, inte minst sådana där kombinationer av syntetiska DMARDs jämförts med biologiska DMARDs och sista ordet avseende dessa jämförelser tycks ännu inte vara sagt.

Nästa steg i utvecklingen av behandlingsstrategier för RA blev introduktionen av biologiska DMARDs, i första steget tumörnekrosfaktorhämmare (TNF-hämmare). Utvecklingen av TNF-hämmare har förtjänstfullt beskrivits av Ronald van Vollenhoven i Reumabulletinen. Man fann i den initiala ATTRACT-studien att tillägg av infliximab hos patienter med aktiv RA trots Mtx-behandling var effektivt både för att dämpa sjukdomsaktiviteten och bromsa leddestruktionen. I ERA-studien jämfördes effekten av etanercept med Mtx hos patienter med RA med ungefär 1 års sjukdomsduration. Patienterna som fick

etanercept svarade snabbare, men efter 6 månader sågs ingen skillnad i kliniska variabler mellan grupperna. Däremot hade etanerceptbehandlade patienter mindre progress av leddestruktioner i händer och fötter. TEMPO-studien publicerad 2004 och PREMIER-studien 2006 bekräftade att Mtx som monoterapi hade likvärdig klinisk effekt som etanercept och adalimumab i monoterapi. En viktig observation i dessa studier var emellertid att kombination av Mtx och en TNF-hämmare var effektivare för att minska sjukdomsaktiviteten än endera behandlingen i monoterapi. Detta gäller även för kombination av Mtx med flertalet andra hittills tillgängliga biologiska preparat och skälet till detta är inte klarlagt. Man kan spekulera över om Mtx minskar antikroppsbildning mot preparaten eller om olika verkningsmekanismer ligger bakom denna samverkande effekt. Sammantaget innebar dessa observationer att medlets ställning som baspreparat vid behandling av RA stärktes och i modern behandlingsstrategi ingår Mtx alltid om kontraindikationer eller intolerans inte föreligger.

Mtx plats i modern behandlingsstrategi

Mtx är, som framgått ovan, numera baspreparatet vid behandling av patienter med RA. I behandlingsrekommendationer ingår alltid Mtx som förstahandspreparat antingen ensamt eller i vissa situationer i kombination med biologiska eller syntetiska DMARDs. Utvecklingen från början av 50-talet har, som skildrats i denna artikel, inte varit spikrak och utan ett antal drivande, entusiastiska reumatologer hade preparatet sannolikt fallit i glömska som behandling vid RA. Det är än mer fascinerande att se att preparatets ställning i behandlingsarsenalen stärkts under senare år genom tillkomsten av nya målstyrda behandlingsprinciper. Detta kunde man kanske inte föreställa sig i slutet av 90-talet när TNF-hämmarna introducerades. Som en bieffekt av dessa medels tillkomst fick vi ju

också studier som tydligt klargjorde Mtx centrala roll i behandling av RA. I denna artikel avses inte att diskutera preparatets verkningsmekanism, men det är intressant att notera att Mtx etablerat sin plats i behandlingsarsenalen trots att man fortfarande efter mer än 60 år tvistar om hur preparatet utövar sin effekt vid RA.

Mer att läsa för den historiskt intresserade

- Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: A quarter century of development. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 2013;124:16-24.
- Benedek TG. Methotrexate: from its introduction to non-oncologic therapeutics to anti-TNF- α . *Clin Exp Rheumatol* 2010;28 (Suppl. 61):S3-S8.
- Ward JR. Historical Perspective on the Use of Methotrexate for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1985;(Suppl 12) 12:3-6.
- Tugwell P, Bennett K, Gent M. Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. Indications, Contraindications, Efficacy, and Safety. *Ann Int Med* 1987;107:358-366.
- Szanto E. Low-dose Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: Effect and Tolerance. An Open Trial and a Double-blind Randomized Study. *Scand J Rheumatology* 1986; 15:97-102.
- Chan ESL, Cronstein BN. Mechanisms of Action of Methotrexate. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases* 2013;71(Suppl 1):S5-8.

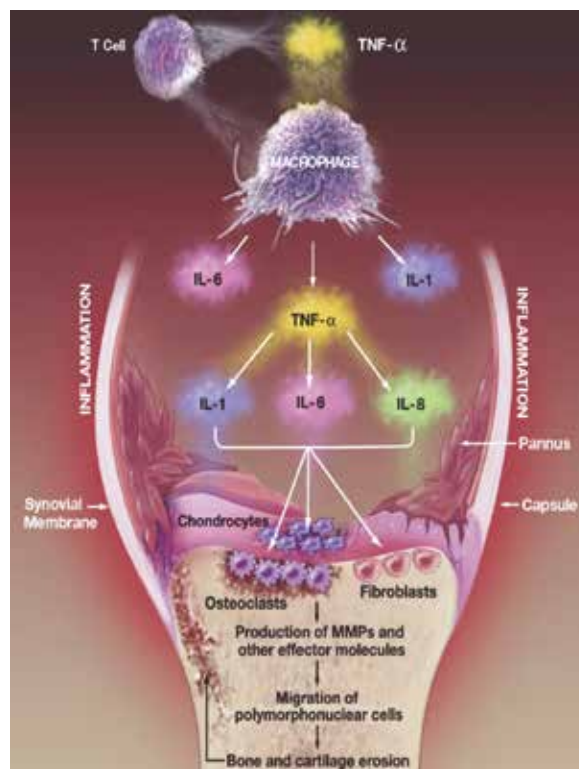
Historiken bakom anti-TNF-läkemedel

Ronald van Vollenhoven

April 1992. Två patienter med svår, långvarig RA läggs in på Kennedy-Institutet för reumatologiforskning i London för att som första i världen erhålla en helt ny behandling: antikroppar mot tumor nekros faktor (TNF – då fortfarande försatt med suffixet alfa). Ingen vet hur det kommer att gå och för säkerhets skull skall de ligga kvar där ett dygn efter infusionen. Under detta dygn blir det uppenbart för den forskargrupp som ligger bakom försöket, och som leds av Marc Feldmann och Ravinder Maini, att man har tagit första steget in i en ny tidsålder för antireumatisk behandling: båda patienterna upplever dramatiska förbättringar som påminner om de första rapporterna med kortikosteroider: inom några timmar försvinner stelhet, smärta, allmänpåverkan, lederna rör sig friare, svullnaderna minskas, och bägge patienterna upplever en närmast mirakulös förbättring.

Hur kom man på det här behandlingsalternativet, var kom läkemedlen ifrån, och hur gick det sedan med denna utveckling? Här följer i korta drag den mest uppseendeväckande förändringen inom reumatologin sedan 1950-talet.

När Nobelpriset 1984 tilldelades Georg Kohler och Cesar Milstein för deras upptäckt, publicerad 1975, av monoklonala antikroppar, spekulerades det redan ivrigt hur dessa antikroppar, som kunde beredas med precis den specificitet och just de karakteristika som man ville ha, skulle vara till nytta inte enbart för den laborativa forskningen där de möjliggjort enorma framgångar och förbättringar,



RA patofysiologi, en något förenklad modell där den centrala rollen av TNF markeras. Från: Choy et al. *N Engl J Med.* 2001; 344:164-169.

utan även inom många terapiområden, genom att specifikt inriktas mot särskilda mål molekyler och därigenom bromsa alla möjliga sjukdomsprocesser. Detta hade dock vid det laget knappast beannats, och enbart ett enda exempel fanns under utveckling, nämligen anti-CD3-antikroppar (dvs. antikroppar som slår ut T-lymfocyter) som en behandling mot akut transplantationsrejektion (medlet Orthoclone fanns i flera år, numera av-

registrerat). Men bara några år senare hade flera bioteknologiföretag startat testa olika antikroppar i flera terapiområden, inklusive inom reumatologin, där företaget Centocor satsat stort på anti-CD4 antikroppar (som även dessa slår ut T-lymfocyter av s.k. hjälpartyp). De första prövningarna på RA-patienter under senare 1980-talet såg mycket lovande ut och stora fas 3-studien startades 1990. Samtidigt påbörjades preliminära studier med anti-CD52-antikroppar, och det rädde högt spända förväntningar för dessa första ”biologiska” läkemedel mot RA.

Samtidigt testade man på samma företag, Centocor, antikroppar mot TNF som en behandling – mot sepsis. Bakgrunden var följande. Efter upptäckten av TNF cirka 1983 som en molekyl med starka effekter mot vissa tumörer i möss, och med förmåga att inducera den kraftiga viktnedgången kachexi som kännetecknar spridd cancersjukdom (varav även namnet ”cachectin” användes under en period i stället för TNF) visade det sig snart att TNF finns i mycket höga serumkoncentrationer hos de patienter som drabbas av sepsis. Man spekulerade att TNF kunde bidra till det inom intensivvården inte ovanliga katastrofala förloppet med multiorgansvikt, och hoppades kunna förbättra överlevnaden hos sådana patienter ge-



På Kennedy Institute of Rheumatology i London fick de första patienterna behandling med anti-TNF monoklonala antikroppar år 1992 (då kallade för cA2, numera Remicade).

nom infusioner av anti-TNF-antikroppar. En mycket stor studie gjordes på detta i USA kring 1990 med Centocors anti-TNF-antikroppar, som då hette cA2, samtidigt som det engelska företaget Celltech tog fram sina egna anti-TNF-antikroppar. Men 1991 kom en stor besvikelse: den stora studien med cA2 visade enbart en mycket liten effekt på överlevnad, och den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA gav tummen ned till Centocors registreringsansökan; anti-TNF var dött.

Under tiden arbetade Marc Feldmann på Kennedy-Institutet i London, ett forskningsinstitut instiftat 1965 och helt tillägnat reumatologisk forskning. Ursprungligen från Australien hade han kommit till London 1986 och arbetat med cellulär immunologi framför allt i relation till autoimmun tyreoidit, dock så småningom också alltmer i relation till autoimmun synovit, dvs. den patofysiologiska processen vid RA. I studier gjorda tillsammans med Fionula Brennan, numera professor vid Kennedy-Institutet, blev det alltmer klart att TNF spelar en viktig roll i att förmedla signaler mellan olika leukocyter i den inflammerade vävnaden. Detta var för övrigt inte något som enbart studerades på Kennedy-Institutet, utan även i Lund hade Tore Saxne, Dick Heinegård m.fl. uppmärksammat förekomsten av TNF i synovialvätskan och blodet hos patienter med RA. Men i en uppmärksam studie publicerad i Lancet 1989 visade Brennan och Feldmann att blockad av TNF *in vitro* (dvs. i provrör) även blockerade produktionen av interleukin-1, ett annat viktigt signalämne, vilket skulle stödja hypotesen att TNF är ett mera drivande ämne, en mer central molekyl i inflammationsprocessen.

Riktigt så enkelt är det förmodligen ändå inte, men dessa fynd väckte alltmer frågan om huruvida blockad av TNF skulle kunna vara en möjlig behandling även *in vivo*, i patienterna!

Det var förmodligen Kennedy-Institutets medicinska chef Ravinder Maini (som alla inklusive han själv kallar för "Tiny" – ingen aning varför, liten är han i alla fall inte) som insåg att det var fullt möjligt att testa detta, då anti-TNF-läkemedel redan fanns, framtagna av olika företag, och att de hade testats i människor och befunnits hyfsat säkra. Och så vände han sig till Celltech, ett logiskt val eftersom detta ju var ett brittiskt företag. Där såg man dock verkligen inte vad som skulle vara vitsen med att testa deras anti-TNF, som ju betraktades som ett misslyckat läkemedel, på en sådan ointressant sjukdom som reumatoid artrit. Efter något halvår av försök vände till sist Maini och Feldmann sig till det andra företaget med anti-TNF på hyllan: Centocor. Där var man inte alls imponerad. För det första var ju även deras åsikt att anti-TNF var ett misslyckande. Aktiekursen hade rasat och för nya studier fanns inga pengar. Dessutom hade de ju precis haft sin satsning på anti-CD4 men även denna verkade vara på väg att misslyckas: resultaten från den största stora studien visade ingen skillnad alls mellan anti-CD4 och placebo. Men mirakulöst nog gick företagsledningen på Centocor till slut ändå med på att tillåta Maini och Feldmann att utföra en tämligen liten preliminär studie på RA, kanske med tanke på att det ändå inte gick att göra något bättre med den där TNF-hämmaren.

Resultaten blev, som bekant, helt över förväntan. Bland de första patienterna som fått "cA2" fanns flera med så pass dramatiska förbättringar att forskarna snabbt insåg betydelsen och började göra videofilmer av patienterna före och efter behandling.

Före: går ner för en trappa mycket långsamt, med hjälp av käpp, stödjandes på balustraden; efter: hoppar ned två steg i taget, inga hjälpmedel.

Med facit i hand kan man undra hur det är möjligt att detta läkemedel, som i stora kliniska studier och i våra egna registerstudier ger en ACR20-förbättring hos 60 % och en remission hos mindre

än 20 %, i de här första försöken gav dessa dramatiska förbättringar hos nästan alla. Min egen gissning är att det delvis har att göra med ett klokt urval av patienter, men dels att det kanske ändå kan ha gått till lite överdrift i rapporteringen. Men med tiden kom Feldmann, Maini och deras medarbetare att glädja reumatologivärlden med en allt starkare ström av rapporter om deras otroliga resultat, i form av presentationer vid kongresser och vetenskapliga publikationer.

1993 gjorde Marc Feldmann en liten "världsturné" med sina resultat och besökte då även Stanford-universitetet där undertecknad höll på att avsluta sin ST-tjänst. Hans presentation, första gången vi hört talas om allt detta, togs emot med intresse, men även med en del skepsis. Man blev till exempel lite fundersam när Feldmann berättade att ett flertal anti-TNF-behandlade patienter fått anti-DNA-antikroppar. Somliga menade att anti-TNF nog var ett bra sätt att konvertera RA till SLE! Men allt som allt var det ändå ganska uppenbart att man efter misslyckandet med anti-CD4 (ingen effekt) och anti-CD52 (för stor infektionsrisk) och de tämligen begränsade behandlingsalternativen mot RA som då fanns tillgängliga (både de ganska nya medicinerna penicillamin och auranofin var besvikelser i praktiken) hade fått en ny förhoppning i detta terapiområde.

Som ofta varit fallet inom reumatologin följdes dock dessa framgångar av reella bakslag. Det första var, inte helt oväntat, att de patienter som hade fått en anti-TNF infusion och blivit bättre till följd, så småningom försämrades igen, i regel efter 4–8 veckor dvs. när antikropparna försvunnit ur cirkulationen; någon bestående effekt blev det alltså i alla fall inte. Det andra och mycket mer väsentliga bakslaget var att det inte visade sig vara möjligt att återbehandla: försök att ge en andra eller tredje infusion ledde till allt svårare infusionsreaktioner

och uteblivna effekter. Man antog att patienterna hade utvecklat antikropparna mot den delvis musbaserade "kimeriska" anti-TNF-molekylen.

Där hade sagan faktiskt kunna ta slut, men i vad som förefaller vara en mycket tursam gissning bestämde Maini och Feldmann sig för att se vad som händer om man får samtidig behandling med anti-TNF och methotrexate. Och det visade sig vara ett riktigt Columbi ägg: plötsligt gick det faktiskt att behandla om och om igen, och effekterna var, om inte lika bra, ändå goda och bestående hos många patienter.

Det var nog först i det läget som företaget Centocor insåg att det kunde vara värt en större satsning på detta läkemedel, och en fas 2-studie startades, följd av en stor multicenter, randomiserad fas 3-studie i såväl USA som Europa med cA2, som nu dock fått det generiska namnet infliximab.

Det var uppenbart att just företaget Centocor, det företag som utan särskilda egna förtjänster hade 'fått' de första resultaten med anti-TNF, under dessa år agerade långsamt, försiktigt kanske, och osäkert. De hade till och med svårt med namnet: under många år kallades detta för Avakine, och det var först 1996 som man registrerat det slutliga namnet: Remicade.

Men under tiden satt andra inte stilla. Den schweiziska läkemedelsjätten Roche var kanske det första av de stora företagen att satsa på ett biologiskt läkemedel och gjorde studier med lenercept, en ihopkopplad molekylen med den s.k. p55 TNF-receptorn och IgG. Trots likheterna med etanercept var de första kliniska resultaten mindre imponerande, och försöken avslutades.

Det tyska företaget Knoll startade utvecklingen av en anti-TNF-molekylen med namnet D2E7. De första försöken i Tyskland med intravenös D2E7 1997–1998 visade mycket goda effekter, men en oväntad komplikation dök upp: utav de första 20

eller så patienterna hade många levt genom den fasansfulla tiden i Tyskland efter andra världskriget när landet låg i spillror och fattigdomen och misären rådde överallt och när bland annat tuberkulos härskade; och när nu de här patienterna fick anti-TNF så drabbades flera av en reaktivering av just tuberkulos.

Celltech, det brittiska företaget som inte velat ge anti-TNF till Maini och Feldmann, kom aldrig riktigt till skott, och fusionerades eller köptes och såldes i turordning med/av Bayer, Pharmacia, Pfizer, och till slut UCB Pharma. Utifrån deras ursprungliga molekylen utvecklades så småningom en pegylerad anti-TNF som gick till fas 3-studier under 2000-talet.

Det företaget som satsade hårdast var det Seattle-baserade bioteknologiföretaget Immunex. De hade köpt rättigheter till en molekylen som tagits fram av 2011 års Nobelprisvinnare Bruce Beutler, som bestod av den naturliga TNF-receptorn p75 kopplad till en IgG-stomme. Låter det bekant? Just det, det var ju vad som så småningom kallades för etanercept, Enbrel.

På Immunex hade man lärt sig en läxa: inget är lika viktigt i läkemedelsvärlden som att komma först. År 1991 hade de fått godkännande för behandling av neutropeni vid benmärgstransplantation för Leukine (GM-CSF). Detta gav en hyfsad utdelning, och man hoppades att så småningom även få godkännande för behandling av neutropeni hos kemoterapibehandlade cancerpatienter, en mycket större patientgrupp.

Godkännandet för den gruppen av patienter senare under 1990-talet fick dock inte något större genomslag, trots att preparatet var både effektivt och säkert: alla dessa patienter fick nämligen Neupogen (G-CSF) som hade introducerats bara något år tidigare, av Amgen. Immunex företagsledning var bestämd att det här med att komma på andra plats inte skulle hända en gång till, och trots att



Bioteknologiföretaget Centocor i New Jersey blev nästan mot sin egen vilja indragen i utvecklingen av anti-TNF som en behandling vid RA.

den kliniska utvecklingen med etanercept kom igång flera år efter de första resultaten med infliximab kunde man lämna in en registreringsansökan till FDA samtidigt med Centocor.

Redan i detta skede undrade många om det inte vore möjligt att blockera TNF med hjälp av vanliga 'farmakologiska' läkemedel. Vissa resultat talade för att pentoxifyllin (Trental), ett etablerat läkemedel som förbättrar blodcirkulationen vid arteriell insufficiens, skulle ha sådana effekter, och jag minns att jag kring 1994 faktiskt gav Trental till några av mina patienter för att se om det skulle kunna hjälpa dem – tyvärr utan mycket effekt. Några år senare gjorde företaget Bayer några försök med ett närbesläktat medel, linophyllin, och en rad andra möjligheter undersöktes. Det visade sig vara förvånansvärt svårt att få till en sådan farmakologisk nedreglering av TNF, och det skulle kunna bli först i år som ett sådant läkemedel (dock med mest effekter mot andra cytokiner än just TNF) kommer att godkännas, nämligen tofacitinib.

1998 blev ett händelserikt år för anti-TNF: både Enbrel och Remicade registrerades i USA (och året därpå i Europa). In i det sista var det många som undrade hur det här nu skulle bli: var det realistiskt



Immunex i Seattle satsade däremot stenhårt på att utveckla Enbrel.

att tro att många patienter med RA eller liknande sjukdomar skulle behandlas med infusioner eller injektioner? Var det tänkbart att så pass dyra läkemedel kunde användas mot en icke-livshotande sjukdom?

Svaren kom snabbt och vare sig det ena eller det andra visade sig vara något hinder, i alla fall inte i de välbärgade samhällena i Europa och Nordamerika. Både Enbrel och Remicade blev nästan direkt storsäljare, vilket dock ledde till ett betydande problem. År 2000 förmådde Immunex inte längre producera tillräckligt med Enbrel att försöka den 'egna' marknaden i USA, och partnern Wyeth, som stod för försäljningen i Europa, fick endast mycket begränsade mängder; under perioden fram till hösten 2004 fick vi i Sverige egentligen bara tillräckligt med Enbrel till de patienter som redan hade börjat eller också för barn med reumatiska sjukdomar, och anti-TNF-terapi dominerades av Remicade, vilket ställde tämligen svåra krav på våra klinikers praktiska möjligheter att tillhandahålla intravenös behandling.

Hösten 2004 fanns Enbrel återigen utan begränsningar, och då godkändes även det tredje anti-TNF-läkemedlet: företaget Knoll hade blivit uppköpt av Abbott, och deras preparat D2E7 vida-



Sir Marc Feldmann och Sir Ravinder (Tiny) Maini, kring 1995 när båda var verksamma vid Kennedy Institute. Vad det är som finns i provröret förtäljer inte historien.

reutvecklats som ett subkutant preparat under det nästan outtalbara namnet adalimumab, och med märkesnamnet Humira. Som känt har det flera år senare kommit ytterligare två anti-TNF-preparat, golimumab (Simponi) framtaget av Centocor, och certolizumab (Cimzia), det sistnämnda alltså en direkt avkomma från det anti-TNF som Feldmann och Maini bett att få från Celltech år 1991.

Och hur gick det i övrigt för Feldmann och Maini? Deras insatser för reumatologi gick inte ouppmärksammade. Båda riddarslogs i England och ska alltså kallas för "Sir Marc" och "Sir Ravinder" (eller "Sir Tiny"), och har fått åtskilliga vetenskapliga priser, bland dem Crafoordpriset år 2000 och Albert Laskerpriset 2003. Sir Ravinder är numera emeritus men fortfarande aktiv i många samband, medan Sir Marc leder Kennedy-Institutet som precis flyttat till Oxford. Han kan rimligen betraktas som en av de riktigt stora forskarna inom reumatologin i vår tidsålder (Maini kanske kan ses mer som en organiserande och drivande kraft).

I samband med Riksstämman i Göteborg år 2006 hade jag äran att bjuda in Marc Feldmann som Oscar Schuberth-föreläsare, och hämtade upp honom från flygplatsen. Till min förvåning visade

det sig att han och Andrzej Tarkowski inte kände varandra, så jag tog Marc till Andrzej's laboratorium och presenterade dem för varandra på Andrzej's rum. Andrzej började direkt med att berätta om några resultat de nyligen fått på labbet, och Marc lyssnade artigt men kanske lite avvaktande, några hälsningsfraser och sådant hade det inte varit frågan om. Själv hade jag lite att göra med reumatologiprogrammet på stämman och drog mig tillbaka. Två timmar senare kom jag tillbaka dit. Jag kommer aldrig att glömma synen: Marc och Andrzej satt där på Andrzej's soffa, ihopkrupna som två pojkar, manuskript och resultat utspridda överallt runtomkring sig, i en animerad diskussion om regulatoriska molekyler eller något; och när jag kommer in tittar Marc upp och säger med ett stort leende "This is really very interesting!" och de fortsätter diskussionen: två riktiga vetenskapare som gör det som de älskar mest.

Referenser:

- Saxne T, Palladino MA Jr, Heinegård D, Talal N, Wollheim FA. Detection of tumor necrosis factor alpha but not tumor necrosis factor beta in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis Rheum.* 1988 Aug;31(8):1041-5. Våra kollegor visar att TNF finns i synovialvätskan hos patienter med RA och att detta är specifikt dvs. inte enbart en allmän uppreglering av alla cytokiner.
- Brennan FM, Chantry D, Jackson A, Maini R, Feldmann M. Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1989 Jul 29;2(8657):244-7. Den studie som talar för att TNF kan vara mera 'upstream', mera central för patofysiologin vid RA. Har inte helt bekräftats i senare studier!
- Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis P, Brennan FM, Walker J, Bijl H, Ghroyeb J, et al. *Arthritis Rheum.* 1993 Dec;36(12):1681-90. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. Den första rapporten om behandling av RA patienter med anti-TNF.

Historiken bakom IL-1-blockad och B-celldpletion

Ronald van Vollenhoven

Egentligen var det klart redan från första början: inte alla som lider av RA förbättrades med anti-TNF-behandlingar. Många kliniska prövningar visade att 30–40 % inte nådde upp till den så hett eftertraktade ”ACR20”-responsen, även om vi ofta undrade vad det där med ACR20 stod för, egentligen. Men så räknade man fullt ut med att andra biologiska läkemedel, med mekanismer helt olika från TNF-blockad, skulle kunna komma till undsättning av dessa hårt drabbade individer. Man utvecklade nya biologiska läkemedel baserade på antagonism mot interleukin-1 och interleukin-6, på B-celldpletion eller nedreglering av T-celler, och även mycket annat. Men just dessa fyra exempel har sedermera blivit en del av den reumatologiska vården, fastän på lite olika sätt och kanske inte i alla fallen helt enligt förväntningarna.

Hur kom man på de här behandlingsalternativen, var kom läkemedlen ifrån, och hur gick det sedan med denna utveckling? Här fortsätter berättelsen om den stora förändringen inom reumatologin som skedde när biologiska läkemedel gjort sitt inträde i kliniken.

1. IL-1-blockad

Utvecklingen av anti-TNF-läkemedel gick, som vi såg i förra episoden, på högvarv under 1990-talet, men det var långt ifrån den enda satsningen på biologiska läkemedel. Inte heller var det från

början helt självklart att just anti-TNF skulle bli framgångsrikt. Det första biologiska läkemedel som hade testats mot RA, anti-CD4, hade i första början visat lovande resultat men ändå slutat med besvikelse.

Sett ur ett mer vetenskapligt perspektiv var det inte heller helt bestämt att just TNF skulle spela den viktigaste rollen i att driva den patologiska processen i synovian, som utgör den patologiska basen för reumatoid artrit. TNF hade visserligen påvisats i den inflammerade synovian, men studier av bland andra Ulf Anderson på Karolinska Institutet visade att enbart en mycket liten del av synovialcellerna producerar detta ämne. Ett annat cytokin var däremot mer tydligt överrepresenterat: interleukin-1. Detta var faktiskt det första cytokinet, upptäckt och välkaraktiserat innan begreppet ”cytokin” överhuvudtaget fanns.

Den forskare som bidragit mest till detta var Charles Dinarello som då arbetade på National Institutes of Health i USA, och som under några decennier ledde fältet med en omfattande karakterisering av IL-1 samt många andra cytokiner. Han är en av världens mest citerade forskare och har flerfaldigt prisbelönats, bland annat med det ”andra Nobelpriset” – Crafoordpriset år 2009.

Det var dock inte han utan andra forskare som upptäckte att det även finns en naturlig förekommande antagonist som har en viktig roll i att reglera den inflammatoriska processen, IL-1-recep-



Prof. Charles Dinarello, far (eller fadder?) till IL-1

tor-antagonist eller IL-1RA. Den viktiga roll som IL-1 onekligen har i den autoimmuna processen vid RA, och det faktum att IL-1RA är en mycket effektiv och helt specifik hämmare av IL-1, gjorde att många och inte minst Dinarello själv trodde att denna specifika antagonist skulle vara en utmärkt behandling mot RA. Det trodde även företagsledningen på Amgen, ett av världens ledande bioteknologiföretag, som köpte rättigheterna till den rekombinanta formen av IL-1RA och började dess utveckling som läkemedel under det generiska namnet anakinra.

De satte igång ett stort fas 1–3 utvecklingsprogram som bekräftade goda effekter enligt gängse utvärderingarna: ACR20, 50, och 70. Studierna hade kommit igång lite trögt – under gång fanns det vissa praktiska problem med produktionen – men så småningom kom ett godkännande för anakinra som antireumatisk behandling under namnet Kineret, bara några år efter de första anti-TNF-medlen. Förväntningarna var högt satta och det brast inte i marknadsföringen heller, men de första erfarenheterna med läkemedlet var inte rik-



The Crafoord Prize in Polyarthritis 2009

The Royal Swedish Academy of Sciences has decided to award the Crafoord Prize in Polyarthritis 2009 jointly to Charles Dinarello, University of Colorado School of Medicine, Denver, USA, Tadimitsu Kishimoto, Graduate School of Frontier Biosciences, Osaka University, Japan and Toshio Hirano, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan, "for their pioneering work to isolate interleukins, determine their properties and explore their role in the onset of inflammatory diseases".

tigt i paritet med vad man hade hoppats på – varken medicinskt eller kommersiellt. Man noterade ganska omgående att de kliniska förbättringarna med medlet inte nådde upp till samma dignitet som man hade sett med Enbrel och Remicade.

Samtidigt så visade det sig att preparatet kunde orsaka kraftiga kutana reaktioner vid injektionsstället hos ett flertal patienter, och det faktum att Kineret behövde injiceras dagligen bidrog onekligen till tämligen begränsade framgångar för detta första icke-anti-TNF biologiska läkemedel.

Med facit i hand kan man undra huruvida förväntningarna inte var aningen för högt satta: IL-1 var ju innan begreppet interleukin ännu introducerats, känt inom immunologin som det endogena *pyrogenet*, dvs. det feberalstrande ämnet, av vilket nanogram mängder framkallar hög feber. Men fe-

ber är inte ett typiskt symptom vid RA! Ett sådant enkelt resonemang håller dock sannerligen inte alltid. Det är också rimligt att påminna om att kliniska prövningar ändå visade på en god effektivitet för anakinra, och det är inte helt omöjligt att den praktiska aspekten, nämligen den dagliga injektionen, var den mer avgörande negativa faktorn som bidrog till att medlet inte blivit ett i praktiken viktigt antireumatiskt preparat.

Men hur det än var med den saken, sisådär två år efter dess "lansering" var det tämligen klart att Kineret måste betraktas som litet av ett misslyckande. Flera experter undrade om det möjligen var så att anakinra inte var en tillräckligt effektiv hämmare av IL-1, att det kanske brast på den punkten. Detta skulle ju i sin tur innebära att andra, mer effektiva IL-1-blockerare kunde utvecklas. Ett gott vetenskapligt argument för denna syn var att anakinra som sagt inte blockerar själva IL-1 utan i stället fäster sig vid, och blockerar, IL-1-receptorn. Men på en cellyta finns tusentals receptorer, och det visar sig att även om man blockerar 90% av dessa kan ändå cellen aktiveras genom de kvarvarande 10%. Med andra ord, blockad av en receptor ställer mycket högre krav på läkemedlets farmakologi än vad cytokinblockad i sig gör.

Men då kom en oväntad utveckling: det visade sig att anakinra var utomordentligt effektiv vid behandlingen av vissa mycket sällsynta syndrom karakteriserade av hög feber, såsom Muckle-Wells syndrom, en mycket allvarlig medfödd sjukdom som leder till att spädbarn utvecklar skyhögt feber, hudutslag, artrit, lymfadeniter m.m. Sjukdomen var mycket svårbehandlad och hade en ytterst dålig prognos. Den genetiska orsaken till denna sjukdom har sedermera kartlagts och den består av en oförmåga att behärska produktionen av IL-1. En stor del av barnen med detta tillstånd blev närmast botade under behandling med anakinra, vilket i sin tur bevisar flera saker:

- att utveckling av läkemedel mot vanliga sjukdomar även kan leda till mycket viktiga behandlingsvinster vid sällsynt sjukdom,
- att sådan utveckling är mycket svår att förutsäga,
- och att anakinra faktiskt är en mycket bra blockerare av aktiveringen av IL-1!

Och var står IL-1-antagonism då i dagens läge? Det har helt riktigt blivit en mycket viktig pelare för behandling av de mycket sällsynta febrila syndromen hos barn, och även – dock i mindre utsträckning – hos vuxna med till exempel Adult Stills sjukdom (AOSD). Andra IL-1-antagonister har också utvecklats. I USA finns sedan några år rilonacept (Arcalyst) vilket är godkänt för behandlingen av cryopyrin-associerade periodiska (feber)syndrom (CAPS) till vilken grupp även Muckle-Wells syndromet räknas. Så vitt jag vet finns detta ännu inte tillgängligt i Sverige. Det gör däremot kanakinumab (eller canakinumab som i USA; Ilaris) med samma indikation.

Båda dessa medel har minst en stor fördel jämfört med Kineret: de kan ges mycket mera glest, t.ex. ges Ilaris subkutant var 8:e vecka. De har också en enorm nackdel: priset. Medan Kineret ligger på ungefär samma nivå som TNF-hämmarna har de nyare IL-1-hämmarna en flerfaldigt högre pris. Detta illustrerar att pris inte nödvändigtvis har så mycket att göra med produktionskostnad, men även återspeglar storleken på den patientgrupp som läkemedlet är avsedd för. Tyvärr så leder de här utvecklingarna till att kliniker har mycket svårt att motivera att "testa" sådana mediciner i svåra medicinska situationer där behandlingen skulle kunna ha en positiv effekt som dock ligger klart utanför den formella indikationen. Intressanta exempel på detta vad gäller IL-1-blockad skulle inom reumatologin kunna vara att behandla akut gikt – för vilket det nu finns evidens genom flera studier – eller även aggressiva former av artros, s.k. erosiv-inflammatorisk artros.

Allt som allt har utvecklingen av anti-IL-1-preparat hittills bestått av smarta vetenskapliga framgångar, ett marknadsmisslyckande, väldigt bra mediciner för mycket små grupper patienter, intressanta och oväntade insikter, och just nu, litet av en pattsituation i den fortsatta utvecklingen. Men fortsättning följer.

2. B-celldepletion – rituximab

Professor Jonathan Edwards vid University College London arbetade både kliniskt som reumatolog och som forskare med ett laboratorium inriktat på B-cellbiologi. Som observant kliniker undrade han vilken mekanism som skulle kunna förklara det märkliga faktum att reumatoid artrit förutom synovialinflammation även kan orsaka inflammationer i mycket olika vävnader, bland dem ögonens yttre hinnor, hjärt- och lungsäcken, stora nerver, och så vidare. Han var kritisk till hypotesen att autoimmunitet mot kollagen typ II orsakar RA, för i så fall skulle inflammationer inträffa på helt andra ställen i kroppen, nämligen i lederna, öronen, näsan, larynx och trakea, där typ II-kollagen finns – och jag måste nog tro att han har rätt.

Dessutom har forskaren David Trentham i Boston för länge sedan visat att autoimmunitet mot typ II-kollagen kan konstateras hos patienter med relapserande polykondrit, och det är de patienter som helt riktigt får inflammationer i just dessa organ. Men, Jon Edwards kom på en bättre förklaring, nämligen att en särskild sorts IgG-receptor som heter FcRγIIIa finns uttryckt i just de vävnader som inflammeras vid artikulär och extraartikulär RA. Frågan blev då: vad är det som aktiverar dessa receptorer på ett persisterande, kroniskt sätt?

I mitten av 1990-talet trodde Edwards sig ha hittat svaret: experiment i hans laboratorium talade för att reumatoida faktorer av IgG-isotypen (dvs. inte de vanliga IgM- eller IgA-reumatoida faktorerna, utan något udda och tämligen okända

sådana) kan bilda små komplex som mycket starkt aktiverar via FcRγIIIa och som dessutom kan leda till en fortsatt produktion av just dessa reumafaktorer; med andra ord, en sorts ond cirkel som skapas. Den hypotesen stöter på olika problem och kan idag inte anses vara helt korrekt, men Edwards var mycket motiverad att hitta en behandling som skulle kunna bryta denna onda cirkel. Han insåg att det skulle kunna finnas en möjlighet att göra det med ett ganska nytt läkemedel: rituximab.

Rituximab, eller monoklonal anti-CD20 hade utvecklats av det lilla biotekföretaget IDEC i södra Kalifornien som en behandling mot B-cells-lymfom. Företaget hade sedermera slagits ihop med Biogen och byggt en allians med Genentech som i sin tur förhandlade marknadsföringsrättigheterna i Europa till Roche. Rituximab registrerades år 1997 och visade sig vara en riktig ”vinnare”. För lågradiga Bcells-lymfom fanns i princip ingen annan behandling alls (eftersom sedvanlig kemoterapi inte ”biter”) och studier visade att rituximab förlänger livet. Mer än så behövdes egentligen inte för att få så gott som alla sådana lymfompatienter att komma att behandlas med rituximab. Så småningom tillkom en rad utökade indikationer i kombination med cellhämmande medel vid mer aggressiva lymfomtyper, och rituximab är ännu idag ett av hematologivärldens viktigaste preparat.

Ett litet sidospår: 1993 höll IDEC även på med att utveckla en tänkbar ny behandling mot RA, nämligen en icke-depleterande form av anti-CD4, och för att leda detta projekt ville man anställa en reumatolog. Projektledaren bjöd in en nybliven specialist från Stanford på intervju som helt riktigt besökte företaget i La Jolla och han minns att detta var ett trevligt besök, även om han så småningom tackade nej till tjänsten (Stanford hade ett bättre förslag). Men precis när intervjun var slut kom en annan person in i rummet, som visade sig vara

VD för företaget. De småpratade en liten stund, och så ställde VD:n denna fråga: om du hade ett biologiskt preparat riktat mot B-celler, skulle det kunna vara av intresse inom reumatologin? Reumatologen funderade ett ögonblick och svarade att det vore nog mest intressant vid SLE, som ju har en stark koppling till autoantikroppar. Det hade inte slagit honom att RA skulle kunna vara en sådan sjukdom. Men som ni förstår pratade VD:n om "sitt" rituximab, och reumatologen var undertecknad, och därmed bevisades att det kan gå lång tid mellan att lansera en hypotes (rituximab effektivt mot SLE 1993) och att testa den i kliniken (tillsammans med Thorunn Jonsdottir och Iva Gunnarsson år 2003) (och i övrigt så misslyckades alltså IDECs anti-CD4 då det visade sig vara depleterande i alla fall).

Jonathan Edwards föreslog alltså att behandla RA med rituximab i syfte att helt eliminera de IgG-RF-producerande cellerna och på så vis bryta den onda cirkeln och, i princip, bota patienten. Mycket gehör för denna tanke fick han emellertid inte. Men med en vis envishet som han bär på i sin personlighet började han så småningom testa ett behandlingsschema som bestod av rituximab plus cyclofosamid (Sendoxan) och kortikosteroider – intentionen var ju att eliminera B-cellerna mycket ordentligt.

Så småningom började han rapportera kliniska resultat med den här behandlingen: utav de första fem patienter som fick kuren hade alla uppnått dramatiska förbättringar. Dessa resultat påminner alltså om de första patienter som fick anti-TNF: dels är resultaten mycket bra, dels kan man med facit i hand säga att det är märkligt hur bra medlet fungerade hos de första patienterna – mycket bättre än vad som sedermera skulle visa sig vara fallet i den totala patientpopulationen. Observationella data har sina begränsningar.



Prof. Jonathan Edwards, University College London

Edwards resultat låg dock betydligt sämre i tiden än Feldman och Mainis. Året var nu 1998 och de stora studierna med TNF-hämmare hade börjat utrapporteras. Godkännanden från myndigheterna för Enbrel och Remicade var nära. Det var få som intresserade sig för en sådan udda tanke som att behandla RA med en B-celldirigterad monoklonal antikropp. Det tog Edwards lång tid att övertala Roche att låta honom behandla fler patienter med denna kur, och kom så småningom att leda en ordentlig dubbelblind randomiserad klinisk prövning där rituximab jämfördes med placebo hos patienter som hade otillräcklig effekt med methotrexat, i tre varianter: rituximab ges och MTX fortsättes, MTX avslutas dvs. rituximab ersätter MTX, eller så avslutas MTX och patienten får både rituximab och Sendoxan. Studien publicerades år 2004, och alla tre varianter var klart bättre jämfört med att

bara fortsätta med MTX (plus placebo), men rituximab som monoterapi var aningen svagare, och kombinationen med Sendoxan inte bättre än den så småningom mest använda varianten, nämligen med MTX.

Ytterligare några stora studier gjordes och rituximab blev godkänt för behandling av RA år 2006. Detta var med andra ord en överraskande och mycket spännande utveckling. För det första så var rituximab alltså en ny biologisk behandling med en helt annan mekanism än TNF-blockad. För det andra var det ett läkemedel med en helt annan praktisk användning än gängse antireumatiska medel: en ”kur” som bestod av två infusioner och sedan en lång period utan ytterligare doser. Men båda dessa nyheter hade även sina nackdelar. Vad gäller doseringen var det mycket oklart hur ofta man ska återbehandla och hur man kan veta det, och tyvärr så saknades under en lång period bra studier för att svara på de mest relevanta praktiska frågorna. Och vad det gäller att mekanismen var en helt annan, så hoppades man naturligtvis på att detta skulle innebära att just den patient som *inte* svarat på anti-TNF skulle svara extra bra på rituximab. Men det visade sig inte vara fallet, utan snarare tvärtom.

Än idag finns det många oklarheter kring rituximabs verkningsmekanism, ”rätt” patient för medlet, och de praktiska aspekterna. Ett produktivt samarbete mellan europeiska register i form av CERERRA-gruppen har dock kunnat ge vissa svar på sådana frågor, inte minst tack vara Katerina Hatzidionysious insatser vid vår enhet.

Och hur gick det sedan för Jonathan Edwards? När han besökte SRFs vårmöte 2004 eller 2005 berättade han lite blygt för mig att han höll på med något helt annat än reumatologi: han skulle, under en ”sabbatical” utforska den neurologiska basen för medvetandet. Och det gjorde han också, han skrev till och med en liten bok om det som jag så småningom fick i present: ”How many people are there in my head? And in hers?” (Imprint Academic Press, 2006). Boken, som inte blivit en bestseller precis, har – så vitt jag kunnat förstå – grundtesen att varje neuron i sig har ett medvetande, och att vårt eget medvetande bara är en illusion skapat av att alla neuroner skriker högt om att få uppmärksamhet – eller något sådant. Svårt att säga om det ligger något i detta, men eftersom hans första konstiga hypotes gav oss en helt ny behandling mot reumatoid artrit är jag väl beredd att tro lite grand på den andra.

Sedan dess har Jon Edwards under en kortare period kommit tillbaka inom reumatologin, för att sedermera låta sig pensioneras – sist jag såg honom verkade han ytterst nöjd med den lösningen.

Referenser:

- Dinareello CA, Goldin NP, Wolff SM. Demonstration and characterization of two distinct human leukocytic pyrogens. *J Exp Med.* 1974 Jun 1;139(6):1369-81.
- Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med.* 2003 Jun 19;348(25):2583-4.
- Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM, Shaw T. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004 Jun 17;350(25):2572-81.

Framtiden för behandlingen av de autoimmuna inflammationssjukdomarna

Ronald van Vollenhoven

1. Introduktion

Utvecklingen i terapiområdet inflammationssjukdomar, under de senaste 20 åren, har varit inget annat än sensationell. Kombinationen av en bättre förståelse för de immunologiska och inflammatoriska mekanismerna bakom dessa sjukdomar och tillkomsten av bioteknologi möjliggjorde att man kunde tillämpa dessa kunskaper vid utvecklingen av nya läkemedel. Detta resulterade i dramatiskt förbättrade möjligheter att lindra lidandet för patienter som drabbats av någon av de autoimmuna inflammatoriska sjukdomarna. I vissa fall avancerade fältet från mycket begränsade palliativa möjligheter till att uppnå en så god sjukdomskontroll att möjligheten till bot började diskuteras.

Även om allt detta kan verka mycket uppenbart utifrån dagens perspektiv skulle det inte nödvändigtvis ha varit lätt att förutse år 1990. När de första mycket uppmuntrande resultaten av TNF-blockad vid reumatoid artrit (RA) rapporterades var de flesta försiktiga i sina bedömningar, med tanke på många potentiella risker och praktiska svårigheter. Skulle den här typen av behandling inte vara alltför starkt immunosuppressiv? Skulle den vara associerad med ett ökande antal infektioner och/eller maligniteter? Skulle immunologisk deviation leda till utveckling av andra autoimmuna sjukdomar? Och när det gäller praktiken, var det rimligt att anta att patienter med en kronisk sjukdom kan behandlas långsiktigt med parenteralt administrerade monoklonala antikroppar och andra biologiska mediciner? Mer än 20 år senare har vi

lärt oss att biologiska behandlingar generellt sett har en god säkerhetsprofil, och att patientacceptansen för parenteral behandling är stor.

Idag liksom tidigare är det vanskligt att försöka förutsäga framtiden för terapiområdet inflammationssjukdomar. Helt säkert kommer många pågående projekt att leda till ytterligare behandlingsalternativ. Några sådana kan betraktas som en fortsättning på den tidigare inslagna vägen: ytterligare förbättringar i cytokinantagonism, inriktningen på andra cellytemolekyler, m.m. Men helt annorlunda angreppssätt studeras också och vissa kommer förhoppningsvis resultera i ytterligare framsteg inom behandlingen (tabell 1); bland dessa kan nämnas aktiveringen av naturligt förekommande regulatoriska T-celler (T-regs), neuroimmunomodulerande behandlingar, cellbaserade terapier och andra. Och kanske viktigast av allt så kommer omvärdering och omprövning av behandlingsstrategier för flera sjukdomar i många fall att resultera i nya behandlingsparadigmer.

2. Nya cytokinantagonister

Trots att antalet anti-cytokin bioläkemedel som idag är i kliniskt bruk är betydande så finns det givetvis många fler cytokiner som man skulle kunna välja som angreppsmål. Flera selektiva hämmare av IL-17/23-axeln är i sen utvecklingsfas för behandling av psoriasis, Crohns sjukdom, reumatoid artrit, psoriasisartrit, och spondyloartropatier, och den första av dessa, secukinumab, har fått regulatoriskt godkännande för behandling av psoriasis,

Tabell 1. Några tänkbara framtida behandlingar vid autoimmuna inflammationssjukdomar

Behandlingsidé	Exempel	Framtida möjligheter	Utmaningar
Ytterligare fler anti-cytokinbehandlingar	Anti-IL4, anti-IL17, anti-GMCSF*, 'kinoids'	Nya behandlingar för helt nya sjukdomar; fler alternativ där det redan finns behandlingar	Svårt att förutsäga vilken molekylär mekanism som passar bäst till vilken sjukdom; utmaning för industrin att komma in i ett område där flera behandlingar redan finns
Aktivering av regulatoriska T celler	(TGN1412; tregalizumab)	Helt ny metod att kontrollera autoimmunitet; skulle teoretiskt kunna användas vid många olika autoimmuna sjukdomar	Svårt att komma från labexperiment till kliniken; katastrofala resultat med TGN1412 i fas I; otillräcklig effektivitet med tregalizumab i fas 2; effektivitet och säkerhet förblir oklara
Neuroimmuno-modulation	Implanterbar vagusnervstimulator	Helt nytt sätt att kontrollera autoimmunitet; starkt stöd bland allmänheten för neuroimmunologi-konceptet	Praktiska problem med att implantera stimulatoren; effektivitet och säkerhet än så länge okända
Cellbaserade och relaterade terapier	Infusioner med mesenkymala stromala celler	Kombinationen av vävnadsspecificitet med 'programmerbar' regulatorisk effekt är tilltalande	Praktiska aspekter; effektivitet och säkerhet än så länge okända

*Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

psoriasisartrit, och M. Bechterew. Den anti-IL5 monoklonala antikroppen mepolizumab har nyligen godkänts i USA för behandling av svår astma; dupilumab som blockerar IL-4 har visat mycket goda resultat i fas II/III-studier vid astma och atopisk dermatit; den monoklonala antikroppen mavrilimumab som riktar sig mot granulocytmonocyt kolonistimulerande faktor (som har viktiga immunreglerande roller) visade effektivitet i flera prövningar vid RA; och andra intressanta cytokinantagonister har utvecklats för behandling av inflammatorisk tarmsjukdom och multipel skleros.

En innovativ metod för att blockera cytokiner representeras av "kinoids", vacciner baserade på modifierade cytokiner. Den underliggande hypotesen är att den patient som lider av en autoimmun inflammatorisk sjukdom förknippad med en viss cytokin skulle kunna 'vaccineras' mot cytokinet, det vill säga att ett (polyklonalt) antikroppssvar mot cytokinet kunde induceras i förhoppningen om att nedreglera sjukdomen. Tidiga försök med

kinoids innehållande interferon- α och TNF visade att en biologisk effekt uppstod, och ytterligare försök med dessa två kinoider pågår vid SLE och RA.

Antalet nya anti-cytokiner som för närvarande är under preklinisk utveckling eller i tidiga humanstudier är stort. Tyvärr har det blivit uppenbart att vår förmåga att förutsäga terapeutiska resultat utifrån in vitro eller djurexperimentella data är rätt begränsad. Framtiden får utvisa vilka av dess antikroppar som kommer att klara sig hela vägen fram till klinisk prövning/användning.

Det finns även icke-vetenskapliga aspekter på utvecklingen av nya biologiska behandlingar. För bioteknik- eller läkemedelsindustrin är det oftast enbart realistiskt, av affärsmässiga skäl, att utveckla ett läkemedel för en enda indikation eller ett fåtal sådana. Man bortser från de dussintals möjligheter som rimligen kunde övervägas utifrån vetenskapliga fakta. Andra faktorer måste också vägas in i sådana beslut, t.ex. kvarstående medicinska behov, det konkurrensmässiga läget, patentfrågor,

och så vidare. För de vanligaste inflammatoriska sjukdomarna såsom psoriasis, inflammatorisk tarmsjukdom och RA finns många läkemedel nu tillgängliga, vilket gör det till en allt vanligare affärsidé att utveckla ytterligare ett. För ovanliga och sällsynta sjukdomar finns det regelverk för att göra utvecklingen av särskilda behandlingar mindre betungande, men för sådana sjukdomar är själva studierna ofta svårare att genomföra. Allt beaktat kan man förutse en viss fortsatt utveckling av ytterligare cytokininriktade biologiska medel, men den snabba innovationstakten som vi har sett under de senaste två decennierna kommer inte att upprätthållas.

3. Nya cellulära målmolekyler

Vid behandlingen av inflammatoriska sjukdomar har monoklonala antikroppar som riktar sig mot cellernas ytmarkörer inte varit lika framgångsrika som många ursprungligen hade hoppats. Anti-CD4 (mot hjälpar-T-celler) var ineffektivt. Alemtuzumab (Campath-1H), en anti-CD52 monoklonal antikropp som riktar sig mot alla T-celler, har effektivitet vid multipel skleros och även RA men anses vara alltför toxiskt för allmän användning vid inflammatoriska tillstånd. Abatacept som riktar sig mot B7-CD28 interaktionen är som bekant effektivt mot RA och B-cell-riktade anti-CD20-antikroppar (rituximab, ofatumumab) har visat effekt vid RA, ANCA-positiva vaskuliter, och möjligen SLE. Utvecklingen av T-cell-riktade behandlingar kommer eventuellt att fortsättas med anti-CD40ligand antikroppar som kan dämpa T-cellsaktiveringen.

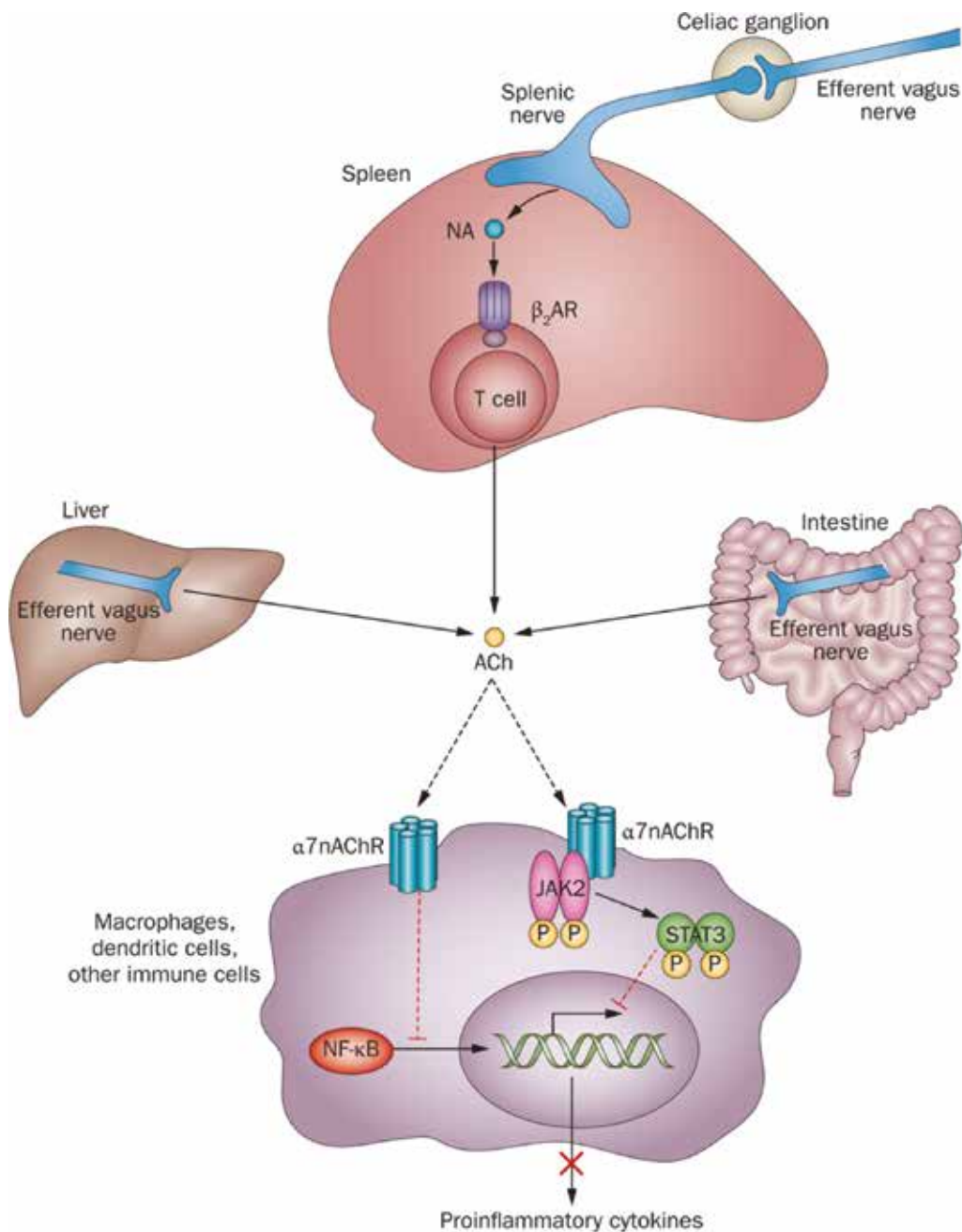
4. Aktivering av regulatoriska T-celler

Ett konceptuellt helt annorlunda angreppssätt vid autoimmunitet skulle kunna vara aktivering av regulatoriska T-celler (Tregs). Omfattande djur-experimentella studier tyder på att denna strategi

kan bli framgångsrik, men humana försök har inte infriat förhoppningarna. Den monoklonala antikroppen TGN1412, som binder CD28 och som var avsedd att aktivera regulatoriska T-celler, orsakade allvarliga biverkningar i den första humana studien, uppenbarligen på grund av en utbredd aktivering av inflammatoriska celler ("cytokinstorm"). Nyligen rapporterades att den monoklonala antikroppen tregalizumab, som aktiverar Tregs genom en specifik epitop på CD4-molekylerna och som visade sig vara säker i fas I-studier på friska frivilliga, tyvärr inte hade visat någon effektivitet i en stor studie på RA. Dessa besvikelser till trots kan man ändå gissa att aktivering av Treg-celler har potential att bli ett helt nytt sätt att behandla autoimmuna sjukdomar.

5. Neuroimmunomodulatoriska metoder

Trots att området "neuroimmunologi", d.v.s studiet av de effekter det neurologiska systemet har på immunitet och inflammation och tvärtom, har varit föremål för stort intresse inte minst från allmänheten saknas det idag praktiska terapeutiska metoder baserade på sådana interaktioner. En viktig ny utveckling inom detta område har dock varit klargörandet av den s.k. inflammatoriska reflexen. Det visade sig att hos möss "övervakas" de immunresponser som uppträder i mjälten utav det centrala nervsystemet genom afferenta vagala nervfibrer och, kanske ännu viktigare, dessa regleras genom efferenta vagala fibrer som verkar genom makrofager som i sin tur påverkar T-celler (figur 1). Det har föreslagits att liknande mekanismer kan uppträda hos människa. En liten pilotstudie har nyligen genomförts där patienter med RA har fått en apparat implanterad i halsregionen som elektriskt stimulerar vagusnerven. Förhoppning är att på detta sätt kunna nedreglera systemisk inflammation. I denna mycket lilla grupp patienter noterades vissa förbättringar, men en del kompli-



Figur 1. Molekylära mekanismer vid kolinergisk inflammationskontroll. Efferent vagusnervaktivitet leder till katekolaminmedierad stimulering av T-cellderiverad acetylcolinfrisättning i mjälten, samt till direkt acetylcolinfrisättning från efferenta vagusnerver i andra organ. Inhibering av NF- κ B nukleär translokation och aktivering av en JAK2-STAT3-medierad signaleringskaskad i makrofager och andra immunceller är involverade i kolinergisk α 7nAChR-medierad kontroll av proinflammatorisk cytokinproduktion. Förkortningar: ACh, acetylcholine; β 2AR, β 2 adrenergic receptor; JAK2, Janus kinase 2; α 7nAChR, α 7 nicotinic acetylcholine receptor; NA, noradrenaline; NF- κ B, nuclear factor κ B; STAT3, signal transducer and activator of transcription 3. Reproducerad, med tillstånd, från Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2012 Dec;8(12):743-54.

kationer inträffade också, varför det verkar som om betydande hinder, både praktiska och vetenskapliga, skulle behöva övervinnas innan denna metod blir kliniskt användbar.

6. Cellbaserade terapier

Härmed avses i regel infusion av celler, oftast patientens egna dvs. autologa, efter att dessa behandlats på ett eller annat sätt in vitro. Fördelarna med cellbaserade behandlingar kan i teorin vara mycket betydande men enorma tekniska och praktiska frågor måste först lösas. Den kanske mest intressanta strategi som nu testas är användning av mesenky-mala stromaceller. Dessa celler kan manipuleras så att de utvecklas till celler tillhörande olika vävnadstyper, och har då en förmåga att 'hitta' rätt vävnad eller organ ("tropism") efter infusion. Mesenky-mala stromaceller uppvisar dessutom antiinflammatoriska och immunosuppressiva egenskaper som gör dem attraktiva för behandlingen av inflammatoriska sjukdomar.

7. Biosimilarer

De första biologiska läkemedel som kommit i kliniskt bruk håller nu på att förlora sitt patentskydd, och således är det nu många företag som utvecklar liknande molekyler. Eftersom proteiner inte kan vara helt identiska kallas dessa för biosimilarer, och regelverket skiljer sig något från det som gäller generiska versioner av konventionella läkemedel. De två första biosimilarerna har nu godkänts i Europa och i Sverige: ett för infliximab (som marknadsförs av två företag under olika namn: Remsima och Inflectra) och helt nyligen ett för etanercept under namnet Benepali. Även om vissa frågor återstår när det gäller utbytbarhet av dessa biologiska produkter så är det ekonomiska trycket så stort att det inte råder någon tvekan om att biosimilarer kommer att få en allt större roll vid behandling av inflammatoriska sjukdomar. Emellertid kan en viss

överdriven entusiasm gentemot biosimilarer också noteras. Biosimilarer tillför per definition inte något nytt eller bättre till själva behandlingen, utan vinsterna är uteslutande ekonomiska. Det finns kanske de som tror att biosimilarer är ett bra sätt att ge igen till företrädare för stora farmaceutiska företag som fått fina limousiner och bonusar tack vara de dyra biologiska läkemedlen. Sanningen är dock att företrädarna för biosimilarföretag har minst lika fina limousiner och lika stora bonusar: den ekonomiska "vinsten" tas från budgeterna för forskning och utveckling, något som man får ha i åtanke när man försöker värdera biosimilarer ur ett samhällsperspektiv...

8. Framtidsutsikter för behandlingsstrategier vid inflammatoriska sjukdomar

De angelägnaste inflammatoriska sjukdomarna att behandla är de som är kroniska eller ofta återkommande och som har betydande konsekvenser för patienterna på grund av symptom, funktionsnedsättning över tiden, eller sena organskador på grund av själva sjukdomen eller dess behandling. Utifrån dessa sjukdomskaraktistika åligger det klinikern att väga behovet av symtomatisk förbättring, som man i regel önskar åstadkomma på relativt korta tidsramar (dagar till veckor), mot behovet att undvika långsiktiga komplikationer från själva sjukdomen och från dess behandling, vilka vanligtvis dyker upp under loppet av månader, år eller decennier. Glukokortikoiders paradoxala effekter är ett gott exempel: med få undantag har de nästan alltid en god effekt på kort sikt, men de är också förknippade med många långsiktiga biverkningar och skadliga effekter. Många konventionella immunosuppressiva, å andra sidan, kombinerar en relativt god långsiktig säkerhet med en långsamt insättande effekt och dessutom en svårt förutsägbar effekt på den enskilda patienten. De biologiska lä-

kemedlen bidrar med sin egen särskild dimension till dessa komplexa balanser i form av den extrema kostnadsaspekten. I detta sammanhang är det lämpligt att hänvisa till den konceptuella ramen för behandling av kroniska sjukdomar som James Fries uttryckte¹: fem D(imensioner) som måste undvikas eller minimeras: death (döden), discomfort (obehag), disability (funktionshinder), drug side effects (läkemedelsbiverkningar), och dollar cost (kostnaderna). Inför dessa utmaningar behöver klinikern ha en långsiktig behandlingsstrategi. Medan utveckling och utvärdering av enskilda läkemedel har varit intensiv och framgångsrik under de senaste två decennierna har landvinningarna varit mer blygsamma när det gäller att hitta optimala behandlingsstrategier. Ändå har några viktiga begrepp etablerats inom flera sjukdomsområden och tillämpas alltmer i den kliniska vardagen.

a. Tidigt insatt behandling

För många inflammatoriska sjukdomar gäller att äldre behandlingsparadigmer, baserade på klinisk erfarenhet med begränsade behandlingsalternativ, kan sammanfattas som "kör försiktigt" metoder. Enkla symtomlindrande behandlingar, lokala eller utvärtes behandlingar, och låga doser av antiinflammatoriska läkemedel, både steroider och icke-steroidala, användes försiktigt och i relativt låga doser, medan mer kraftfulla immunsuppressiva reserverades för de svåraste fall, ofta i ganska sena stadier av sjukdomen.

Baserat på teoretiska överväganden, djurmodeller, och i allt högre grad på kliniska studier blev det under 1990-talet klart att detta tillvägagångssätt visserligen skonade enstaka patienter från toxiska/allvarliga biverkningar förknippade med mer aggressiv behandling, men medförde irreversibla organskador hos många andra. Således har tidig behandling alltmer förespråkats och etablerats som en grundläggande strategi, framför allt vid

reumatoid artrit, inflammatorisk tarmsjukdom, och SLE-nefrit.

b. Induktionsbehandling följt av underhållsbehandling ("induction-maintenance")

En vidareutveckling av principen om tidig behandling är letandet efter lämpliga "induction-maintenance" strategier. Patienter som diagnostiserats med en inflammatorisk sjukdom kan i många fall behandlas med måttligt starka immunmodulerande medel som första linjens behandling (t.ex. MTX vid tidig RA), men alternativet att starta behandling på en intensivare nivå skulle i teorin kunna övervägas. En central fråga är om det går att bevisa att tidig intensiv behandling är så mycket effektivare än standardterapi att det kan motivera ett ökat antal biverkningar och risker. För många sjukdomar har detta i princip bevisats, exempelvis för SLE-nefrit², RA³ och inflammatorisk tarmsjukdom (IBD). Men det är inte tilltalande att behöva fortsätta med sådana mer aggressiva behandlingar på obestämd tid, vare sig ur patientperspektivet: fler mediciner att ta, fler kontrollprover etc.; läkarens perspektiv (större risker att övervaka, fler biverkningar att ta itu med); men också alltmer ur samhällsperspektivet, med tanke på de höga kostnaderna för många behandlingar. Denna problematik har drivit fram ett stort intresse för "induction-maintenance" strategier, där högintensiva behandlingar påbörjas tidigt i syfte att uppnå en god inflammationskontroll, som sedan åtföljs av en nedtrappning som i bästa fall leder till upprätthållandet av det goda resultatet med enklare medel. För vissa sjukdomar har det tydligt visats att detta tillvägagångssätt är både effektivt och kan användas i klinisk praxis. SLE-nefrit kan behandlas framgångsrikt genom en initial induktion med det ganska toxiska medlet cyklofosamid (Sendoxan) i 3-6 månader, följt av den mindre riskabla långtidsbehandlingen med azatioprin eller mycofenolat.

Vid RA har ett antal studier undersökt effekterna av att inleda behandlingen med både metotrexat (MTX) och en TNF-antagonist och sedan fortsätta med MTX endast hos patienter som svarat bra efter 3-12 månader. Quinn et al.⁴ noterade mycket goda resultat med denna metod i en grupp på tio patienter, och i BeSt studien kunde majoriteten av patienter med en initial god respons på MTX plus infliximab bibehålla responsen med MTX monoterapi⁵. Optima-studien undersökte denna möjlighet mer strukturerat i en komplex studiedesign där avvecklingen av anti-TNF också gjordes randomiserat och kontrollerat⁶. I olika analyser visade det sig att skillnaden mellan de patienter som fortsatt och som inte fortsatt med anti-TNF var ganska liten. Av de som uppnått låg sjukdomsaktivitet efter 6 månaders behandling med MTX+ADA var det i runda tal 90 % som bibehöll låg sjukdomsaktivitet under det efterföljande året om de fortsatte att ta båda medlen, och 80 % om de fortsatte med enbart MTX – en 10 %-ig skillnad. I samma patientgrupp var det efter ytterligare 1 år 80 % som var i remission med kombinationen, och 60 % med enbart MTX, en 20 %-ig skillnad. OBS! detta innebär att majoriteten av de som avslutat anti-TNF behandlingen behöll sina goda resultat. Sammantaget ger dessa resultat och andra från liknande studier tämligen starkt stöd för förslaget att behandlingen vid nydiagnostiserad RA skulle kunna påbörjas med MTX + anti-TNF och om patienten uppnår remission eller låg sjukdomsaktivitet då kan i de flesta fallen behandlingen fortsättas med metotrexat som monoterapi. Men tre stora frågor återstår att besvara innan denna metod kan tillämpas i större utsträckning. För det första är det ett kliniskt problem att bestämma vad man ska göra för de patienter som inte uppnår ett riktigt gott resultat med kombinationsbehandling men som ändå har en tydlig effekt. Det är i sådana fall fel att försöka minska behandlingsintensiteten

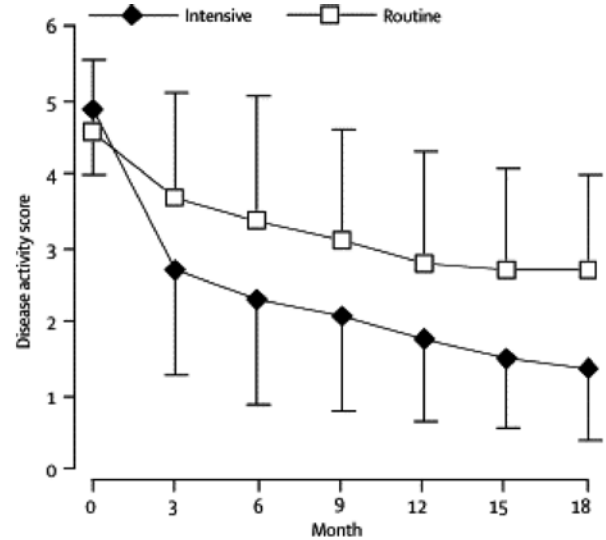
men behovet att fortsätta kombinationsterapi på obestämd tid eller att byta behandling till andra biologiska mediciner är kliniskt oattraktivt och också felaktigt ur ett hälsoekonomiskt perspektiv. Den andra stora frågan är om denna metod med tidig "induktion" ger en varaktig fördel. Kan inte samma slutresultat uppnås med enklare medel? Svaret på denna fråga är ännu inte helt klart. Vissa studier, inklusive den ovannämnda Optimastudien, den mycket mindre Franska studien Guépard⁷, och den Tyska Hit-Hardstudien⁸ tyder på att tidig intensiv behandling gör det lite mer sannolikt att sjukdomen senare kan kontrolleras med MTX monoterapi, men den Danska Operastudien⁹ stödjer inte ett sådant resultat. En liknande studiedesign användes med kombinationen MTX plus abatacept. Det konstaterades att om en remission uppnåddes med kombinationen då kunde den hos de flesta patienterna bibehållas med MTX monoterapi, och en liten minoritet av patienterna förblev i remission även utan behandling¹⁰. Den tredje obesvarade stora frågan är därmed vilken biologisk behandlingsprincip skulle kunna vara mest effektiv både för att inducera remission men också för att sedan tillåta en nedtrappning eller utsättning, och detta undersöks, som de flesta läsarna nog vet, i den pågående NORD-STAR studien. Vid nydiagnostiserad RA undersöks alltså "induction-maintenance" principen intensivt och man kan säga att en del av de hittills gjorda studierna åtminstone stöder principen. Däremot är en "induction-maintenance" strategi av samma typ i allmänhet inte möjligt vid etablerad RA: när biologisk behandling avbryts så är risken stor för ett skov. Men flera studier tyder nu på att hos många patienter kan sjukdomen kontrolleras på lång sikt med en lägre dos av de biologiska läkemedlen än vad som används i den inledande fasen, och detta är attraktivt både ur patienternas och ur samhällets perspektiv.

c. "Treat-to-target"

Principen att behandla utifrån ett förutbestämt målvärde härrör ursprungligen från sjukdomar såsom hypertoni, där försök visat att de långsiktiga resultaten var bättre om kliniker tydligt identifierade det blodtryck som de ville uppnå och vidtog åtgärder för att uppnå det. För reumatoid artrit har minst två randomiserade studier också givit direkta bevis för att en sådan strategi, baserad på att sikta mot en viss nivå av sjukdomsaktivitet enligt DAS28, gav bättre långsiktiga resultat^{11, 12} (figur 2). Formella "Treat-to-Target (T2T)" rekommendationer vid RA publicerades för flera år sedan och principen har alltmer implementerats¹³. Liknande rekommendationer har också tagits fram för flera andra reumatiska sjukdomar¹⁴. Det bör understrykas att T2T är inte bara en fråga om att välja ett mål, utan också om att besluta hur och när man ska mäta detta mål och hur handla när man inte når målet, vilket i det senare fallet bör föranleda en terapiförändring.

Sammanfattning

Avslutningsvis så har utvecklingen av behandlingar och behandlingsforskningen vid inflammations-sjukdomar under de senaste decennierna varit anmärkningsvärt framgångsrik, men många utmaningar kvarstår. Uppgiften för kliniska forskare i terapifältet inflammationssjukdomar är inte bara att hitta nya potentiella behandlingar men också att se till att de tillgängliga behandlingarna används på ett optimalt sätt och att patienter som lider av inflammatoriska tillstånd får bästa möjliga vård såväl i dag som i framtiden. Nya forskningsrön gör det så gott som säkert att allt bättre behandlingsmetoder kommer att kunna erbjudas morgondagens patienter.



Figur 2. Rutinvård jämfört med intensifierad vård ("tight-control" eller "treat-to-target") vid reumatoid artrit. Mean disease activity score Student's t test used. Intensive vs routine after month 3, $p < 0.0001$. Error bars show SD. Reproduced, with permission, from Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. The Lancet, Volume 364, Issue 9430, 2004, 263 - 269

Denna artikel är en svensk översättning, bearbetning och uppdatering av kapitlet "Future prospects for the Therapies of Inflammatory Diseases" ur textboken Clinical Therapy Research in the Inflammatory Diseases (R.F. van Vollenhoven, Ed.), World Scientific Publishing 2015, skriven av samma författare. Språk- och stilkorrektur gjordes av Ido Leden.

Referenser

1. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980; **23**(2): 137-45.
2. Boumpas DT, Austin HA, 3rd, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet.* 1992; **340**(8822): 741-5.
3. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; **52**(11): 3381-90.
4. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; **52**(1): 27-35.
5. van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Guler-Yuksel M, Zwinderman AH, Kerstens PJ, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; **68**(6): 914-21.
6. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Durez P, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OP-TIMA trial. *Lancet.* 2014; **383**(9914): 321-32.
7. Soubrier M, Puechal X, Sibilia J, Mariette X, Meyer O, Combe B, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology (Oxford).* 2009; **48**(11): 1429-34.
8. Detert J, Bastian H, Listing J, Weiss A, Wassenberg S, Liebhaber A, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis.* 2013; **72**(6): 844-50.
9. Horslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P, Podenphant J, Ellingsen T, Ahlquist P, et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA Study: an investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013.
10. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, Combe BG, Furst DE, Barre E, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AV-ERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis.* 2015; **74**(1): 19-26.
11. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; **364**(9430): 263-9.
12. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis.* 2007; **66**(11): 1443-9.
13. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010; **69**(4): 631-7.
14. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrom K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014; **73**(6): 958-67.

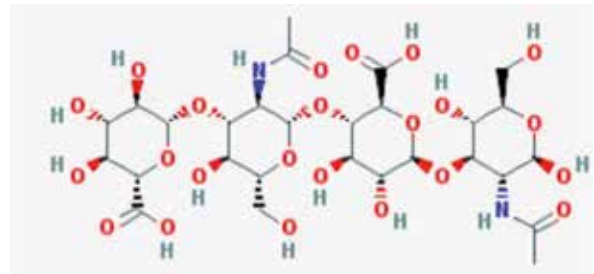
Farmakoterapeutiska misslyckanden inom reumatologin

Frank Wollheim

Dagens reumatologer har tillgång till en rad högeffektiva läkemedel. Kunskapen om sjukdomsmekanismer och läkemedlens angreppspunkter har ökat dramatiskt sen jag började som Malmös förste specialist i reumatologi på allmänna sjukhuset 1972. En blick i min egen backspegel kan därför upplevas exotisk av yngre kollegor. Denna översikt om några misslyckade läkemedel, som jag upplevt, har tillkommit på begäran av vännen Tomas Bremell. Mitt brott inskränker sig till att ha varit honom lydig. Listan hade kunnat bli längre. Jag har utelämnat D-penicillamin som under 70- och 80-talen var ett dominerande och verksamt DMARD för aktiv RA. Att D-pen försvann berodde på att lika verksamma konkurrenter kom till. Jag har också utelämnat cyklosporin. Det är ett viktigt hjälpmedel vid organtransplantation och vid behandling av vissa sällsynta autoimmuna tillstånd. Men det marknadsfördes enligt min uppfattning på dåligt underlag för behandling av RA och sklerodermi, där det kunde göra mer skada än nytta. Frågan är om det är mödan värt att fördjupa sig i detta ämne. Invärtesmedicinaren och polyhistorn Bengt Lundh brukade ibland lite tillspetsat säga att det inte finns dåliga läkemedel, bara felanvända sådana. Kanske kan läsarna lära sig något för framtiden av de begångna misstagen som behandlas här.

Hyaluronan

På mitten av 1980-talet hade Sverige ännu en framgångsrik läkemedelsindustri. I Uppsala het-



Hyaluronan

te denna Pharmacia, tillverkare av världsunika produkter som Salazopyrin, Xyllokain, Sephadex och **Healon**, ett hyaluronanpreparat som ännu används lokalt vid ögonoperationer. Den unge bindvävsforskaren Dick Heinegård i Lund hade på 1980-talet goda kontakter med en veterinär som hade erfarenhet av intraartikulär injektion av Healon på kapplöpningshästar med skadad led. Injektion av Healon återställde hästarnas insatser på tävlingsbanorna. Pharmacia intresserade därför vår doktorand Tore Saxne och Dick Heinegård för att pröva Healon på patienter med reumatoid artrit (RA). Tore Saxne sprutade Healon i knäleder, samt analyserade ledvätskor före och efter behandling på ett litet antal patienter. Tyvärr upplevde patienterna ingen förbättring. De biokemiska analyserna av proteoglykan (=aggrekan) som Tore utarbetat en bestämningsmetod för visade inga förändringar. De negativa resultaten medförde att Pharmacia la ner utvecklingen av Healon för intraartikulärt bruk. Vi vet att andra företag senare med framgång lanserat andra hyaluronan preparat som fått vidsträckt användning vid osteoartrit. Effekterna

i kontrollerade prövningar är dock kontroversiella (1). Min konklusion är därför att vi gav Pharmacia rätt signal även om företaget kan ha förlorat ekonomiskt. Jag tror att våra patienter sluppit utsättas för mindre effektiv och inte biverkningsfri terapi (2) trots att andra företags hyaluronanpreparat har haft och har utbredd användning i vissa länder.

Tymopoetin

Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol. 7, 400–403 (1981)
Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt

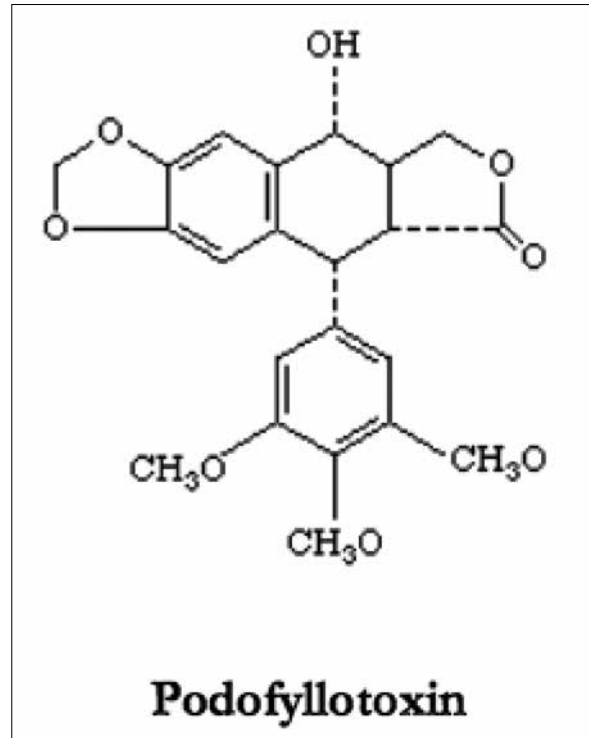
Thymopoetin bei der Behandlung der chronischen Polyarthrit

M. Rosenthal¹, E. C. Husskisson², E. Veys³, Th. L. Vischer⁴

På 1980-talet visste man att vissa T-cellfunktioner var undertryckta hos patienter med RA. Ett uttryck var att tuberkulinreaktionen ofta var svag eller negativ trots genomgången tuberkulos eller BCG vaccinering. Thymopoetin, är ett tymushormon identifierat 1974, som stimulerade T-lymfocyter och i högre doser inducerade suppressorceller. Den immunmodulerande effekten kunde lokaliseras till en pentapeptid kallad thymopentin. Denna peptid gavs intravenöst en gång per vecka och några små men kontrollerade studier med positivt resultat publicerades på 1980-talet (3,4). Efter 1994 blev det tyst rörande thymopentin i reumatologisk litteratur. Emellertid har medlet tilldragit sig intresse bland onkologer och kan där få användning som immunmodulerande medel i leukemibehandling (5). Reumatologisk terapi brukar ofta hämtas från onkologin. I detta fall kan det bli tvärtom.

Proresid Podofyllin Reumacon

Rapporter från slutet av 1960-talet i tyskspråkig litteratur gjorde gällande att Proresid hade en immunsupprimerande effekt som kunde utnyttjas för behandling av RA. Proresid utgör ett extrakt av rötter från *Podofyllum emodi*, en berberisväxt som växer på Himalayas sluttningar. Extrakt från

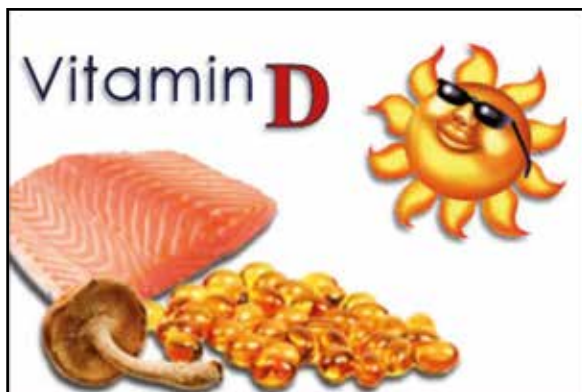


denna vilda ört har använts sedan århundraden som ett kraftigt avföringsmedel. Börje Olhagen i Stockholm bekräftade på 1970-talet i öppna men opublicerade studier effekten (6). Proresid fick en tid ganska utbredd användning även i Lund och Göteborg. Vi kunde konstatera att Proresid i sanning var ett kraftigt avföringsmedel. Därmed måste det påverka patienternas intestinala mikrobiom, men konsekvenserna av denna effekt undersöktes aldrig. Verkningsmekanismen ansågs vara hämning av mikrotubuli, och därmed blockering av antigenupptag i makrofager (7). Sandoz ägde rättigheterna men sålde dem till ett mindre svenskt företag, Confarm. Där utvecklades produkten i syfte att skilja tarmbiverkningarna från den antireumatiska. Resultatet blev det halvsyntetiska CP-82, Reumacon. En placebokontrollerad studie utföll positivt (8). I jämförelse med metotrexat hade Reumacon färre biverkningar men inte lika god effekt (9). De

gastrointestinala biverkningarna var mildare men inte helt borta. Podofyllinpreparat blev lite obsoleta när metotrexat, trippelbehandling och TNF-hämning slog igenom.

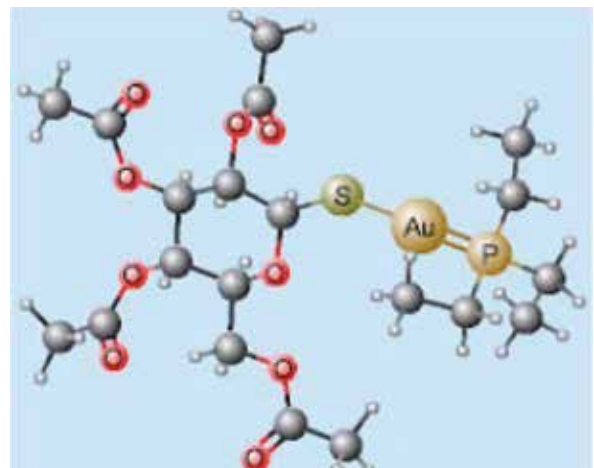
Vitamin D

D-vitamin har varit mest bekant för sin funktion som regulator av mineralomsättningen. Men vid mitten av 1900-talet när salicylsyra och guld salt var hörnstenar vid medicinsk behandling av RA användes höga doser D-vitamin empiriskt av en del läkare. Detta resulterade dock ibland i svåra, ibland dödliga förgiftningar (11). 1973 publicerade den första och hittills enda placebokontrollerade studien av D-vitaminbehandling. Det var en 12 månaders studie som påvisade klinisk effekt och bromsning av radiologisk progress (12)! Detta lär ha resulterat i att behandlingen blev ganska populär i Mälardalen. Men snart nog inträffade svåra biverkningar och metoden kom ur bruk. Under de senaste åren har man lärt sig att D-vitamin har viktiga immunmodulerande funktioner och att låga värden av D-vitamin korrelerar med sjukdomsaktivitet (13). Därför kan vi se fram emot kontrollerade studier som möjligen återför medlet till rang och heder. Att så ännu inte skett motiverar att medlet tagits med i denna översikt. En studie kunde inte påvisa någon skyddande effekt av kalcium och vitamin D i vanlig anti-osteoporosdos (14).



Auranofin

Alltsedan Jaques Forrestiers insats på 1930-talet blev parenteralt guld salt kardinalbehandling vid RA. Den säkerställda effekten hade ett högt pris. Min lärare hade innan han blev professor i Malmö varit fakultetsopponent på Fredrik Sundelins avhandling om guld saltets biverkningar, vilket resulterade i att han utfärdade ett totalförbud för dess användning på kliniken. Den parenterala tillförseln var en annan nackdel. Det upplevdes därför som ett välkommet genombrott när Smith Klein & Beecham lanserade Auranofin 1985. Auranofin tillfördes i tablettform och gulddosen var 20 gånger lägre än för de parenterala preparaten. I artritmodeller var resultaten övertygande. Även de publicerade fas III-studierna var positiva. En respekterad kollega, Ludvig Trang (1935-2011) var medicinsk chef för företaget i Sverige. Ludvig lyckades med den svåra uppgiften att genomföra en skandinavisk placebokontrollerad 2-års studie som visade att tidigt insatt Auranofin fördröjde radiologisk progress jämfört med terapistart efter 6 månaders placebo (15,16). Det bör dock påpekas att skillnaderna var modesta och möjligen kan ha berott på små skillnader i randomiseringen. Auranofin var behäftat med gastrointestinala biverkningar och jag undrade om inte en parenteral



beredning hade varit effektivare. Auranofin kom relativt snart ur bruk inom reumatologin men man kan läsa att det kan få betydelse inom onkologisk terapi, t.ex. för att motverka metastasering av osteosarkom. Mekanismen kan vara en selektiv hämning av thioredoxin reduktas (17).

Lernercept

Under 1980-talet utvecklade Roche i Basel en löslig TNF-receptor 2 (55 kD) konstrukt med Fc-delen av IgG1. Produkten hade arbetsnamnet Ro 45-2081, men döptes 1998 till **lernercept**. Initialt var den avsedd för behandling av akut sepsis, liksom infliximab, och liksom denna monoklonal var den verkningslös för detta tillstånd. Emellertid hade man goda resultat vid RA. Jag arbetade under 1996 på Jean-Michel Dayers laboratorium i Genève. Han hade då en balettdansös med RA som behandlades med utmärkt resultat med Lernercept. Patienten blev i det närmaste symtomfri under 3-4 veckor efter varje injektion. Företaget levererade endast ogärna preparatet. Patienten kom till mottagningen när hon märkte ökade ledbesvär och hade då alltid förhöjt CRP. Roche köpte Syntex 1994 och i samband med köpet entledigades farmakologen Helmuth Fenner, som ledde utvecklingen av lernercept. Ansvaret övergick till en brittisk specialist på infektionssjukdomar. Man fick tekniska problem med en sats i tillverkningen. I stället för att lösa problemet lade man ner projektet! Roche var minst jämsides med infliximab och klart före etanercept men missade helt anti-TNF-tåget. I stället fick man det av Syntex ägda preparatet mofetil.

Cykloxygenashämmare

Under min tid på University of Minnesota i Minneapolis 1963-65 lanserades den första moderna cykloxygenashämmaren, indometacin i kapselform med framgång (18). Detta sti-

mulerade den tidens läkemedelsföretag som de kommande åren utvecklade en lång rad mer eller mindre besläktade substanser. Dessa screenades i regel fram med hjälp av carrageenanmodellen. John Vane kunde 1971 visa att verkningsmekanismen hängde samman med en hämning av arakidonsyra till prostaglandin (19). John Vane delade 1982 Nobelpris med Sune Bergström och Bengt Danielsson och blev adlad till Sir John.



John Vane, ännu inte Nobelpristagare eller Sir.

Den växande familjen av substanser med liknande effekt fick namnet *nonsteroidal antiinflammatory drugs*, NSAIDs. Marknaden för effektiva analgetika är nästan omätlig och med tiden blev konkurrensen mellan företagen hård och marknadsföringen allt aggressivare. Några mindre lyckade försök att introducera "framsteg" behandlas här.

1966 upptäcktes **benoxaprofen** (Opren, Oraflex) av Ely Lilly i Storbritannien, 7 år senare patenterades substansen, 1976 påbörjades fas III-studier och 1980 kunde marknadsföringen av Opren börja. Det hade då prövats av hundratalet läkare med framgång på c:a 2000 patienter. Trots

kända biverkningar, bl.a. solkänslighet, magbesvär och njurpåverkan, bedömde myndigheterna medlet som säkert och ändamålsenligt. Det fick snabbt en utbredd användning, inte endast vid RA utan även vid en rad tillstånd med smärtor i rörelseorganen, t.ex. pelvospondylit, polymyalgi, osteoartrit, lumbago och Behçet. Lillys aktiekurs utvecklades starkt och man började skörda belöning för det långa utvecklingsarbetet. Men glädjen varade inte särskilt länge. Jag minns att man på våren 1982 kunde läsa i BMJ om dödsfall framför allt till följd av lever- och njurtoxicitet. Trots detta blev benoaxaprofen i maj 1982 godkänt i USA under namn av Oraflex. Licensansökan till FDA lär ha omfattat 100 000 sidor (!). Samma månad kunde den brittiska myndigheten informera FDA om att man fått in 3500 biverkningsrapporter inklusive 61 dödsfall. I augusti drogs preparatet in. Då hade man redan noterat 11 dödsfall i USA. De flesta patienter som avlidit var äldre kvinnor. Fas III-studierna hade inte omfattat denna kategori. Det borde redan 1980 ha varit välbekant att äldre människor generellt är mer känsliga för farmaka (20). 1987 fick 1200 patienter, företrädesvis äldre artritpatienter, dela på 2,2 miljoner pund i ersättning från Ely Lilly (21). Med en försiktigare marknadsföring hade katastrofen inte behövt få så stor omfattning. Och med lägre dosering kunde medlet ha fått ett längre liv.

Merck Sharp och Dohme som med stor framgång lanserat indometacin som kapslar och senare även stolpiller sedan 1960-talet märkte 15 år senare av den ökade konkurrensen från t.ex. diklofenak (Voltaren), naproxen (Naprosyn), piroxicam (Felden) m.fl. Patentet för NSAID-preparatet var på väg att gå ut. En olägenhet med indometacin var att det måste tillföras 3 gånger dagligen. Därför utvecklade företaget en ny beredningsform kallad **osmosin** (Indosmos). Indometacin hade inneslutits i en kapsel vars beskaffenhet frigjorde substansen

långsamt i tarmen på osmotisk väg. Detta innebar dosering en gång per dygn, vilket medförde färre gastrointestinala och central-nervösa biverkningar i prövningarna. Medlet lanserades i Storbritannien och var på väga att marknadsföras i andra länder när ett antal oväntade fall av tunntarmsperforation uppträdde. Det ledde till att Indosmos drogs in redan sommaren 1982, efter endast ett knappt års intensiv marknadsföring (23). Indosmos skulle just lanseras i Sverige där den farmakokinetiska dokumentationen fick högsta betyg av Läke-medelsverket. De svåra intestinala biverkningarna som kunde vara livshotande, uppkom sannolikt till följd av att kapslarna fastnade på tarmslemhinnan som då lokalt kom att exponeras för en extremt hög indometacinkoncentration. De oberoende farmakologerna var lika överraskade som företagets experter.

Kring 1990 utvecklade Pfizer en Cox-hämmare som även hämmade lipoxiner, Cox/Lox. Därmed skulle såväl omedelbar symtomatisk som fördröjd sjukdomsmodifierande effekt uppnås. Stora förväntningar knöts till substansen som fick namnet **tenidap** (24). Tenidap hämmade bildning av CRP, IL-1, IL6 men inte TNF in vitro (24). Tenidap hade jämförbar eller bättre effekt än dåtidens NSAID-preparat, t.ex. diklofenak och nabumeton (25). Tenidap hade även lovande effekt på osteoartrit (26). Den rådgivande vetenskapliga kommitté som Pfizer hade bildat dominerades på ett olyckligt sätt av företagets marknadsavdelning som till varje pris ville få ut medlet på marknaden som ett NSAID som även fungerade som DMARD. På basen av lovande prekliniska och med dagens mått begränsade kliniska resultat ansågs substansen redo för godkännande och marknadsföring. Vid det sista mötet fick man veta dock att hela 10 % av de exponerade patienterna utvecklade proteinuri. Den uppgavs vara reversibel men mekanismen var oklar. Både jag och Pfizers egen medicinske chef i

Sverige yrkade vid mötet på att mekanismen måste utredas grundligare. Veckan efter mötet blev den medicinske chefen som var nefrolog avskedad. Pfizer gick vidare till FDA där de som man kunde förvänta uppmanades att utreda såväl njurpåverkan som andra oklarheter vidare. Bolaget avstod dock och valde i stället att lägga ner utvecklingen av tenidap. I detta fall gick alltså högmod före fall och ett både lovande och innovativt läkemedel gick i graven (27).

Upptäckten av det inducerbara enzymet Cox-2 gjordes samtidigt och oberoende av onkologen Herschman och inflammationsforskaren Needleman år 1992 (28,29). Den senare arbetade då på Monsanto's forskningslaboratorium men blev snart forskningschef på Searle och utvecklade där en selektiv Cox-2 hämmare, **celecoxib** (Celebra). Samtidigt arbetade man på Merck Sharp och Dohme med en liknande hämmare, **rofecoxib** (Vioxx). Båda produkterna lanserades kring millennieskiftet med aldrig förut skådad intensitet. Preparaten var naturligtvis mycket dyrare än de mindre selektiva Cox-1/Cox-2 hämmarna på marknaden, men försäljningsargumentet var att de var skonsammare för magen och kunde förebygga dödliga magblödningar. Jag hade kollegor som menade att det nu blivit oetiskt att inte förskriva de nya preparaten. Förskrivningen sköt snabbt i höjden. Narkosläkaren och essäisten i Boston Jerome Groopman myntade i *The New Yorker* begreppet "Super aspirins" om de selektiva Cox-2 hämmarna. I en uppmärksammat artikel publicerad i *NEJM* visades att rofecoxib gav färre svåra biverkningar från övre gastrointestinalkanalen än Naprosyn. Men frekvensen av hjärtinfarkt var 2 gånger högre, vilket man sökte förklara med att Naprosyn kunde ha en skyddande effekt mot infarkt, något som aldrig hade visats tidigare (30). Mortaliteten skilde sig inte signifikant mellan grupperna. Men i verkligheten hade studien upptäckt att rofecoxib

var behäftade med en allvarlig biverkan som tack vare det ohämmade bruket orsakade ett betydande antal svåra kardiovaskulära incidenter och inte så få dödsfall. De amerikanska advokaterna var inte sena att utnyttja situationen och det slutade med att MSD drog in preparatet. Bakslaget borde inte ha kommit som en total överraskning. Man visste redan när artikeln publicerades att Cox-2 hade en rad viktiga funktioner, t.ex. i läkningsprocesser såsom ulcus, i reproduktionen, och framförallt i produktionen av prostacyclin. Selektiv Cox-2-hämning leder till att balansen mellan tromboxan och prostacyclin förskjutes och ger en ökad trombosbenägenhet (31). Celebex överlevde dock, vilket kan hänga samman att det var en mindre renodlad Cox-2 hämmare. I själva verket har det visat sig att celebex inte skiljer sig väsentligt från diklofenak i fråga om selektivitet.

TABLE 1. Caveats in connection with Cox-2 selective inhibitors. See text for details

Precipitation of thrombo-embolic complications in risk patients
Slowing of peptic ulcer healing in patients with pre-existing ulcer
Reproduction- and pregnancy-related risks
Exacerbation in conditions such as inflammatory bowel disease
Cox-2 inhibition is no substitute in patients who need low-dose aspirin
Renal safety not shown to be better than that of non-selective NSAIDs

Tabellen hämtad från referens 31. Den publicerades 2 månader före referens 30.

Sklerodermi

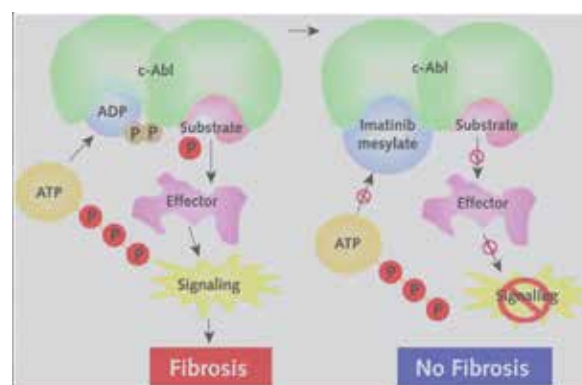
Listan över farmaka som övergivits vid sklerodermi är lång. Jag brukade visa en tabell med ett dussin exempel för studenterna. Här vill jag inskränka mig till tre exempel. D-penicillamin är inte medtaget därför att det fortfarande finns stöd för dess användning för vissa patienter (32). De tre exemplen har jag på olika sätt upplevt på nära håll.

Vid mitten av 1970-talet arbetade jag som chef för sektionen för reumatologi på medicinska kliniken vid Allmänna sjukhuset i Malmö, MAS. En

dag föreslog chefen professor Bertil Hood att jag skulle pröva den lovande medicinen **cyklofenil** (Sexovid) vid sklerodermi. Professor Hood kom till Malmö från Uppsala (via Lund), och hade där haft en medarbetare, Georg Herbai, som hade idén att ett stilbestrolderivat med svag östrogen effekt men uttalad hämning av svavelinkorporening i bindväv, borde vara effektivt mot fibrosen vid sklerodermi. Han hade behandlat en manlig patient i ett flertal år med (för honom) övertygande effekt. Tillsammans med lungläkaren Berit Blom hade man gjort konfirmerande iakttagelser på 6 patienter vars hudstelhet minskade och ANF-titrar sjönk. Lite motvilligt samtyckte jag att delta i en pågående öppen studie (33) men beslöt att engagera mig i en placebokontrollerad studie. Cyklofenil såldes av läkemedelsfirman Ferrosan i Malmö under namnet Sexovid som ett i Frankrike populärt medel som skulle stimulera ovulation. Vi fick hjälp med placebotabletter av tillverkaren och kunde genomföra en studie på 38 patienter. Protokollat föreskrev en cross-over-design på 2 x 6 månader. 27 av patienterna genomförde båda perioderna. Sjukdomsprogress och leverpåverkan var de vanligaste orsakerna till avbrott. Med dagens mått var detta en undermålig studie, men vissa lovande effekter tycktes medlet ha (34). En senare 2-års parallell studie mot D-penicillamin som Anita Åkesson genomförde i Lund använde mycket stringentare objektiva variabler för utfall och visade ett klart negativt resultat (35).

Relaxin upptäcktes av Frederick Hisaw 1926 som ett hormon hos gravida marsvin. Tanken att använda relaxin vid sklerodermi fanns redan för ett halvt sekel sen men föll i glömska sen ett marsvinpreparat inte tycktes vara verksamt på 4 patienter (36). Nu vet man att relaxin förekommer hos alla däggdjur inklusive människa, att det är en familj av peptider och att det motverkar fibros inte endast under graviditet. Möss med inaktiverad gen för re-

laxin insjuknar i ett sklerodermiliknande tillstånd. En placebokontrollerad fas II-studie hos 68 patienter bekräftade till synes förhoppningar om effekt mot sklerodermi (37). Emellertid utföll den därpå följande större fas III-studien negativt (38), vilket knäckte tillverkaren, Connetics Corp., Palo Alto, California. Verkligheten var mer komplicerad än man anade. Patienter med sklerodermi har redan en ökad halt av relaxin i cirkulationen (39), och relaxinreceptorerna är nedreglerade (40).



Det sista exemplet gäller **imatinib mesylat**, Gleevec, entyosinkinashämmare med god effekt på kronisk myeloid leukemi och intestinala stroma tumörer. Imatinib är en ADP-analog substans som blockerar signalvägarna för TGF β och PDGF, (*platelet derived growth factor*), som båda har en central roll i patogenesen av sklerodermi. In vitroexperiment med fibroblaster från patienters hud liksom tillförsel av imatinib till djur hos vilka fibros inducerades med bleomycin bekräftade en stark antifibrotisk effekt. Stora förhoppningar knöts till kliniska studier även om vän av ordning först ville se hur behandlingen skulle fungera på patienter (41). Öppna studier gav motsäggande resultat och biverkningarna var betydande. När den kontrollerade studien till sist blev färdig utföll den negativt (42). Man frestas att citera en politikers suck: "verkligheten är vår största fiende". Men idag knyts allt större förhoppningar att ett terapeutiskt

genombrott i behandlingen av sklerodermi är nära. En öppen studie publicerad våren 2015 i en högt rankad tidskrift, JCI, hävdar dramatisk effekt av TGFβ-hämning på 17 patienter (43). Dessa resultat måste dock konfirmeras i större och kontrollerade studier.

Men flera fas II- och fas III-studier med andra medel pågår. Optimismen har ökat påtagligt. Låt oss hoppas att inte alla kommer att sluta med besvikelse.

Referenser

- Dahlberg L, Lohmander LS, Ryd L. Intraarticular injections of hyaluronan in patients with cartilage abnormalities and knee pain. A one-year double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1994 Apr;37(4):521-8.
- Lohmander S. [Treatment of knee joint arthrosis--a problem?]. *Lakartidningen.* 1994 Sep 28;91(39):3484.
- Veys EM, Huskisson EC, Rosenthal M, Vischer TL, Mielants H, Thrower PA, Scott J, Ott H, Scheijgrond H, Symoens J. Clinical response to therapy with thymopietin pentapeptide (TP-5) in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1982 Oct;41(5):441-3.
- Kantharia BK, Goulding NJ, Hall ND, Davies J, Maddison PJ, Bacon PA, Farr M, Wojtulewski JA, Englehart KM, Liyanage SP, et al. Thymopentin (TP-5) in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1989 Apr;28(2):118-23.
- Fan YZ, Chang H, Yu Y, Liu J, Zhao L, Yang DJ, Wang R. Thymopentin (TP5), an immunomodulatory peptide, suppresses proliferation and induces differentiation in HL-60 cells. *Biochim Biophys Acta.* 2006 Oct;1763(10):1059-66.
- Olhagen B. Immunsuppressiv behandling av reumatologisk sjukdom. *Läkartidningen* 1976;73(17):1628-33.
- Larsen A, Petersson I, Svensson B. Podophyllum derivatives (CPH 82) compared with placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1989 Apr;28(2):124-7.
- Truedsson L, Geborek P, Sturfelt G. Antiproliferative effects on human peripheral blood mononuclear cells and inhibition of in vitro immunoglobulin synthesis by Podophyllotoxin (CPH86) and by semisynthetic lignan glycosides (CPH82). *Clin Exp Rheumatol.* 1993 Mar-Apr;11(2):179-82.
- Lerndal T, Svensson B. A clinical study of CPH 82 vs methotrexate in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Mar;39(3):316-20.
- Hansen KE, Bartels CM, Gangnon RE, Jones AN, Gogineni J. An evaluation of high-dose vitamin D for rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2014 Mar;20(2):112-4.
- Addis HS, Currie RD. Hypercalcaemia during vitamin D treatment of rheumatoid arthritis. *Br Med J.* 1950 Apr 15;1(4658):877-9.
- Brohult J, Jonson B. Effects of large doses of calciferol on patients with rheumatoid arthritis. A double-blind clinical trial. *Scand J Rheumatol.* 1973;2(4):173-6.
- Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D in rheumatoid arthritis-towards clinical application. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Oct 13. doi: 10.1038/nrrheum.2015.140. [Epub ahead of print.
- Racovan M, Walitt B, Collins CE, Pettinger M, Parks CG, Shikany JM, Wactawski-Wende J, Manson JE, Moreland L, Wright N, Jackson R, Howard BV. Calcium and vitamin D supplementation and incident rheumatoid arthritis: the Women's Health Initiative Calcium plus Vitamin D trial. *Rheumatol Int.* 2012 Dec;32(12):3823-30.
- Borg G, Allander E, Berg E, Brodin U, From A, Trang L. Auranofin treatment in early rheumatoid arthritis may postpone early retirement. Results from a 2-year double blind trial. *J Rheumatol.* 1991 Jul;18(7):1015-20.
- Egsmose C, Lund B, Borg G, Pettersson H, Berg E, Brodin U, Trang L. Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year followup of a prospective double blind placebo controlled study. *J Rheumatol.* 1995 Dec;22(12):2208-13.
- Rau R, Sander O, van Riel P, van de Putte L, Hasler F, Zaugg M, Kneer J, van der Auwera P, Stevens RM; Rheumatology Group 791. Intravenous human recombinant tumor necrosis factor receptor p55-Fc IgG1 fusion protein Ro 45-2081 (Ienercept): a double blind, placebo controlled dose-finding study in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003 Apr;30(4):680-90.
- Bilka PJ, Wollheim F, Williams Jr RC. Indometacin: A new antirheumatic agent. *Minn Med.* 1964 Jul;47:777-81jk.
- Ferreira SH, Moncada S, Vane JR. Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen. *Nat New Biol.* 1971 Jun 23;231(25):237-9.
- <https://en.wikipedia.org/wiki/Benoxaprofen>.
- <http://www.independent.co.uk/news/uk/opren-drug-damages-cases-fail-1543125.html>.
- <https://books.google.com/books?isbn=0080932940>.

23. Indosmos. I Meyer's sde Effects of Analgesic and Anti-inflammatory Drugs. Jeffrey K Aronson Editor. Elsevier 2010, sid 324-324.
24. Bondeson J. The mechanisms of action of disease-modifying antirheumatic drugs: a review with emphasis on macrophage signal transduction and the induction of proinflammatory cytokines. *Gen Pharmacol*. 1997 Aug;29(2):127-50.
25. Loose LD, Sipe JD, Kirby DS, Kraska AR, Weiner ES, Shanahan WR, Leeming MR, Farrow P, Stack CB, Ting N. Reduction of acute-phase proteins with tenidapsodium, a cytokine-modulating anti-rheumatic drug. *Br J Rheumatol*. 1993 Jun;32 Suppl 3:19-25.
26. Brooks PM. Tenidap--a new antiarthritic agent. *Agents Actions Suppl*. 1993;44:161-3.
27. Wollheim FA. CLASS-studien och dess vetenskapliga redovisning. Etiska regler för publicering åsidosatta. *Läkartidningen*. 2002 Oct 3;99(40):3934-5.
28. Kujubu DA, Herschman HR. Dexamethasone inhibits mitogen induction of the TIS10 prostaglandin synthase/cyclooxygenase gene. *J Biol Chem*. 1992 Apr 25;267(12):7991-4.
29. Masferrer JL, Seibert K, Zweifel B, Needleman P. Endogenous glucocorticoids regulate an inducible cyclooxygenase enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 May 89(9):3917-21.
30. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Nov 23;343(21):1520-8.
31. Wollheim FA. Selective Cox-2 inhibition in man-therapeutic breakthrough or cosmetic advance? *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Sep;39(9):935-8.
32. Derk CT, Huaman G, Jimenez SA. A retrospective randomly selected cohort study of D-penicillamine treatment in rapidly progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *Br J Dermatol*. 2008 May;158(5):1063-8.
33. Bülow BB, Boström H, Herbai G, Persson B, Wollheim F, Oberg K. Cyclofenil in the treatment of scleroderma - a general view on the results after treating 29 cases. *Z Rheumatol*. 1980 Jan-Feb;39(1-2):1-8.
34. Blom-Bülow B, Oberg K, Wollheim FA, Persson B, Jonson B, Malmberg P, Boström H, Herbai G. Cyclofenil versus placebo in progressive systemic sclerosis. A one-year double-blind crossover study of 27 patients. *Acta Med Scand*. 1981;210(5):419-28.
35. Åkesson A, Blom-Bülow B, Scheja A, Wollmer P, Valind S, Wollheim FA. Long-term evaluation of penicillamine or cyclofenil in systemic sclerosis. Results from a two-year randomized study. *Scand J Rheumatol*. 1992;21(5):238-44.
36. Jefferis JE, Dixon AS. Failure of relaxin in the treatment of scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 1962 Sep;21:295-7.
37. Seibold JR, Korn JH, Simms R, Clements PJ, Moreland LW, Mayes MD, Furst DE, Rothfield N, Steen V, Weisman M, Collier D, Wigley FM, Merkel PA, Csuka ME, Hsu V, Rocco S, Erikson M, Hannigan J, Harkonen WS, Sanders ME. Recombinant human relaxin in the treatment of scleroderma. A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000 June 6;132(11):871-9.
38. Khanna D, Clements PJ, Furst DE, Korn JH, Ellman M, Rothfield N, Wigley FM, Moreland LW, Silver R, Kim YH, Steen VD, Firestein GS, Kavanaugh AF, Weisman M, Mayes MD, Collier D, Csuka ME, Simms R, Merkel PA, Medsger TA Jr, Sanders ME, Maranian P, Seibold JR; Relaxin Investigators and the Scleroderma Clinical Trials Consortium. Recombinant human relaxin in the treatment of systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr;60(4):1102-1.
39. Giordano N, Papakostas P, Lucani B, Amendola A, Ci-polli F, Agate VM, Battisti E, Martini G, Nuti R. Serum relaxin in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2005 Nov;32(11):2164-6.
40. Giordano N, Volpi N, Franci D, Corallo C, Fioravanti A, Papakostas P, Montella A, Biagioli M, Fimiani M, Grasso G, Muscettola MM, Guerranti R, Vannoni D, Galeazzi M, Nuti R. Expression of RXFP1 in skin of scleroderma patients and control subjects. *Scand J Rheumatol*. 2012 Oct;41(5):391-5.
41. Wollheim FA. Treatment of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis: light at the end of the tunnel? *Arthritis Rheum*. 2007 Jan;56(1):9-.
42. Pope J, McBain D, Petrlich L, Watson S, Vanderhoek L, de Leon F, Seney S, Summers K. Imatinib in active diffuse cutaneous systemic sclerosis: Results of a six-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept pilot study at a single center. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov;63(11):3547-51.
43. Rice LM, Padilla CM, McLaughlin SR, Mathes A, Ziemek J, Goummih S, Nakerakanti S, York M, Farina G, Whitfield ML, Spiera RF, Christmann RB, Gordon JK, Weinberg J, Simms RW, Lafyatis R. Fresolimumab treatment decreases biomarkers and improves clinical symptoms in systemic sclerosis patients. *J Clin Invest*. 2015 Jul 1;125(7):2795-807.

Funktionsterapins historia

Arbets terapins utveckling inom reumatologin _____	151
Sjukgymnastikens historia – från medikal gymnastik till fysioterapi _____	155
Kuratorsrollens framväxt och utveckling _____	160

Arbetsterapins utveckling inom reumatologin

Ingrid Thyberg

Ett par århundraden tillbaka har det funnits verksamheter som kan ses som föregångare till arbetsterapi. Detta gällde främst manuellt arbete som ”förströelse inom sinnessjukvården” vilket beskrevs omkring år 1800 av Philippe Pinel i Frankrike. USA och Storbritannien har sedan varit föregångsländer för arbetsterapins utveckling under 1900-talet.

Arbetsterapin som infördes för att hjälpa finska krigsinvalidier efter andra världskriget bidrog starkt till utvecklingen i Sverige. Detta var till stor del ett resultat av Grevinnan Estelle Bernadottes insatser. Föreningen Sveriges Arbetsterapeuter (FSA) etablerades 1958 och beslut om en treårig arbetsterapeututbildning togs 1964. Den första arbetsterapeuten i Sverige som disputerade gjorde det i Göteborg 1982 och den första professuren inrättades 2000 i Stockholm.

Arbetsterapi inom reumatologi i Sverige

1960-talet

Arbetsterapi inom reumatologin nämns redan på 1940-talet i ”Reumatikervårdssakkunnigas betänkande”, men först på 1960-talet utvecklades arbetsterapin i Sverige.

Som viktiga milstolpar kan nämnas Kåre Berglunds initiering av rehabilitering inom reumatologin i Lund tillsammans med den reumatikerdispensär som Merete Brattström etablerade där. Arbetsterapeuten blev en del av teamet och en arbetsterapi startades med ADL-träning, hjälpmedelsutprovning och handträning. Teamarbetet

på Reumatikerdispensären utgjorde vitala delar på kliniken och arbetssättet med ”funktionsanalytiska konferenser och behandlingsmetoder” fick stor spridning i landet.

1970-talet

Den fortsatta utvecklingen i Sverige har många paralleller med utvecklingen av arbetsterapin generellt, som till stor del inspirerades av utvecklingen i Europa, USA och Canada. Under 70-talet var utbildningen till arbetsterapeut medicinskt inriktad.

Begrepp klargjordes, metoder för analys av begränsningar i handfunktion och aktivitet utvecklades. Samtidigt uppmärksammades behovet av helhetssyn, inte minst från teamet i Lund.

Patientutbildningsmaterial utarbetades i samverkan mellan arbetsterapeut, sjukgymnast, sjuksköterska och Reumatikerförbundet.

1980-talet

Under 80-talet etablerades teambaserade verksamheter på många kliniker. Inom arbetsterapin utvecklades en rad modeller kring aktivitet ffa i USA & Canada. Analyser och interventioner beskrevs ofta inom områdena personlig vård, boende, arbete och fritid. Målen med interventioner riktade mot begränsningar i handfunktion och daglig aktivitet formulerades mer systematiskt och hjälpmedel/var-dagsredskap hade en framträdande plats för att underlätta i vardagen. Uppföljning och utvärdering blev allt vanligare i klinisk rutin. Patientundervisningen etablerades, fler undervisningsmaterial gavs

ut och många ”lokala varianter” utvecklades. Under denna period utvecklades också arbetsterapeutiska bedömningar och postoperativ behandling i samband med handkirurgi vid reumatisk sjukdom.

1990-talet

I takt med minskad slutenvård inom reumatologin ökade arbetsterapiens verksamhet inom dagvård och öppenvård. Metoder för uppföljning av funktionshinder fanns nu tillgängliga och alltmer utveckling och forskning växte fram. Etableringen av rutiner för tidig diagnos och tidigt insatta läkemedel vid RA ledde till att fler klinker också startade med regelbundna uppföljningar av hela teamet som rutin i klinik. Förutom den inflammatoriska processen följdes därmed också utvecklingen av funktionshinder i vid bemärkelse. Lokala och regionala databaser byggdes upp i samverkan inom teamet för flera diagnosgrupper. Dessa databaser har sedan utgjort goda förutsättningar för arbetsterapeuters klinisknära forskning.

2000-talet

Forskningen inom arbetsterapi etablerades. Under denna period var rutiner för tidigt insatta ”traditionella” sjukdomsmodifierade läkemedel etablerade och detta tillsammans med introduktionen av de effektiva biologiska läkemedlen ledde till en förhoppning om att behovet av rehabiliterande teaminsatser skulle minska radikalt.

Om behovet har minskat är sannolikt svårt att uttala sig om eftersom nya problemområden identifieras efterhand.

Idag

I linje med utvecklingen i samhället och inom sjukvården har innehållet i arbetsterapi vid reumatisk sjukdom förändrats över tid. På 1970-talet fanns en tydlig ansats att förbättra ”kroppsfunktioner” och idag är det mer övergripande syftet att patienten skall kunna vara delaktig i samhället.

Förhoppningar om att tidiga insatser och biologiska läkemedel vid RA skulle leda till mindre



Handkraftmätaren GRIPPIT utvecklad av Brorsson & Nordenskiöld. En vidareutveckling av den ursprungliga Grippit. Foto: Ingrid Thyberg.

funktionshinder stöds delvis av de resultat som finns tillhands idag från tidiga artritkohorter i Sverige. Men trots den nya strategin ser vi att en dryg tredjedel av en kohort som insjuknade på 90-talet har omfattande aktivitetsbegränsning och låg livskvalitet åtta år efter diagnos. Den kohort som insjuknade 10 år senare, på 2000-talet, mår bättre men har fortfarande uttalat funktionshinder och hög sjukfrånvaro jämfört med referenter. Att minska sjukfrånvaro och öka delaktighet i arbetslivet är fortfarande en utmaning trots dagens läkemedelsbehandling vid RA. Dessutom finns de patienter med RA som insjuknade innan de nya rutinerna etablerades och patienter med andra reumatiska sjukdomar som fortfarande har behov av ”traditionell” rehabilitering.

Nya kunskaper om livsstilens betydelse för hälsa har uppmärksammats på senare år, inte minst inom reumatologin. En känd livsstilsfaktor idag är stress. Många människor har svårt att hitta en balans i livet inte minst vid kronisk sjukdom. En metod för att hantera balans mellan vardagens olika aktiviteter, vardagsrevidering, har testats och visat sig vara framgångsrik för att minska sjukfrånvaro vid smärta. Denna metod har börjat användas som en del av arbetsterapeutens redskap för att stödja patienten i att prioritera i vardagen och minska stress. Detta sätt att arbeta bygger på antagandet att omstrukturering av aktivitetsmönster i vardagen leder till en mer hälsosam och hanterlig balans mellan aktiviteter.

En annan dagsaktuell utmaning är att utveckla metoder för att erbjuda arbetsterapi och teaminterventioner via webbaserade tjänster, som ett komplement till det fysiska mötet med patienten. Potentialen är stor, dagens teknik sätter ”inga gränser”. Inom andra specialiteter inom sjukvården finns metoder utvecklade.

Slutligen är dagens utmaning, inte minst, att uppnå en mer kunskapsbaserad arbetsterapi.

Faktaruta

Disputerade arbetsterapeuter verksamma inom reumatologi

Ulla Nordenskiöld (Göteborg 1996)
Berit Dellhag (Göteborg 2000)
Birgitha Archenholtz (Göteborg 2000)
Gunnel Sandqvist (Lund 2004)
Ingrid Thyberg (Linköping 2005)
Ingegärd Wikström (Lund 2006)
Mathilda Björk (Linköping 2008)
Malin Regardt (Stockholm 2014)

Av dessa är tre docenter

Ingrid Thyberg (2011)
Mathilda Björk (2013)
Gunnel Sandqvist (2013)



Handortos som minskar smärta och underlättar daglig aktivitet. Foto: Ingrid Thyberg.

Många studier visar på effekter av arbetsterapeutiska interventioner men mer evidens är önskvärd. Ett ökat internationellt samarbete med kollegor är önskvärt och nätverket inom EULAR Health Professionals är av stor betydelse för vår fortsatta forskning. Förhoppningsvis kommer framtida utvärderingar av arbetsterapi att kunna stödjas av Svensk Reumatologis Kvalitetsregister (SRQ). Inom kort kommer SRQ att erbjuda verktyg för registrering av rehabiliterade interventioner samt relaterade uppföljningsmått som kommer att kunna stödja uppföljning av arbetsterapi insatser på individnivå och samtidigt byggs en databas upp för framtida analyser på gruppnivå.

Potentialen i SRQ är därmed stor för multicenterstudier och för samverkan mellan professioner i teamet för utvärderingar av rehabilitering.

Forskning

Hittills har forskning relaterad till arbetsterapi inom reumatologi i Sverige innefattat instrumentutveckling, beskrivning av funktionshinder & livskvalitet, uppföljning av handortoser, hjälpmedel & handträning samt patientundervisning. Sju arbetsterapeuter som har varit verksamma inom reumatologin har disputerat, se faktaruta.

Avslutningsvis, med dagens kunskap om funktionshinder vid reumatisk sjukdom och tillgång till relevanta uppföljningsmetoder, finns ett gott utgångsläge för fortsatta studier av evidens och vidareutveckling av arbetsterapin.

Tack, Jane Lindstrand, Gunnel Sandqvist och Ulla Nordenskiöld för värdefulla synpunkter i skrivandet av denna historik!

Referenser

- Ahlstrand I, Thyberg I, Falkmer T, Dahlström Ö, Björk M. Pain and activity limitations in women and men with contemporary treated early RA compared to 10 years ago: the Swedish TIRA project. *Scand J Rheumatol*. 2015 Mar 19:1-6. [Epub ahead of print]
- Björk M, Skogh T, Husberg M, Thyberg I. Reduced sick leave in today's early RA patients compared to 10 years ago. The Swedish TIRA project. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):51.
- Björnsson Anders. "Organisationen som skapade en profession – nedslag i FSA:s och de svenska arbetsterapeuternas historia". Förbundet Sveriges Arbetsterapeuter, 2012. ISBN 9789186210632.
- Eklund M, Wästberg BA, Erlandsson LK. Work outcomes and their predictors in the Redesigning Daily Occupations (ReDO) rehabilitation programme for women with stress-related disorders. *Aust Occup Ther J*. 2013 Apr;60(2):85-92.
- Sandqvist G, Nilsson JÅ, Wuttge DM, Hesselstrand R. Development of a modified hand mobility in scleroderma (HAMIS) test and its potential as an outcome measure in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2014 Nov;41(11):2186-92.

Sjukgymnastikens historia

– från medikal gymnastik till fysioterapi

Sofia Hagel och Ann Bremander

Historiska tankar kring kropp och rörelse

Grekiska tänkare ansåg att gymnastik höll ande och kropp i harmoni och Platon menade att moralisk och andlig perfektion kunde uppnås genom gymnastik. I Kina utvecklades redan på 300-talet f.kr. rörelsetekniker såsom Qi Gong och Tai Chi. De lärdes av munkar, var länge förbehållet aristokratin och utfördes för att balansera livsenergi – Qi. Genom att skapa balans i kropp och själ gavs förutsättningar för god hälsa.

Under upplysningstiden, med inspiration från Rousseau, förespråkades ett naturnära ideal. Människan behövde mindre teori, mer frisk luft, mer lek och rörelse. Kunskapen om människokroppen ökade vilket tillsammans med medicinska upptäckter och antikens ideal blev grunden för den moderna gymnastiken. Även i Tyskland inspirerades filantroperna av Rousseau och under senare delen av 1700-talet upprättades gymnastiska centra på flera platser i landet och dessa idéer spreds även till Sverige.

Pedagogisk, militär och medikal gymnastik

Sjukgymnastiken i vårt land har sin grund i Lings gymnastiksystem. Per Henrik Ling har ofta kallats den svenska gymnastikens fader. Han grundade 1813 det Gymnastiska Centralinstitutet (GCI) och erhöll 1825 professors namn. Enligt Lings indelning finns det fyra huvudformer av gymnastik:

Pedagogisk gymnastik varmed människan lär sig att sätta kroppen under sin egen vilja.

Militär gymnastik varmed människan med yttre ting, t.ex. vapen eller egen kroppskraft, lär sig behärska en annans vilja.

Medikal gymnastik varmed människan söker lindra eller övervinna lidanden i den egna kroppen.

Estetisk gymnastik varmed människan kroppsligt åskådliggör sitt inre väsen – tankar och känslor.

Lars Ottossons bok ”Gymnastik som medicin, berättelsen om en svensk exportsuccé”, belyser Lings betydelse och sjukgymnastikens fram till idag bortglömda svenska historia.

Ling var inspirerad av de filosofiska strömningarna i Europa och hade personliga erfarenheter av nyttan att röra på giktbrutna leder. År 1812 fick Ling i uppdrag av uppfostringskommittén att grunda det statligt finansierade Kungliga Gymnastiska Centralinstitutet i Stockholm (GCI). Uppdraget var att ”dana skicklige lärare till gymnastikens utbredande i landet, såväl för medborgare i allmänhet som för krigsståndet”. Ling blev institutets chef och lärare under många år. Studenterna var ofta adelsmän med militär rang, framför allt officerare.

Den som utbildade sig vid GCI blev gymnastikdirektör, dvs. både sjukgymnast, gymnastiklärare och militärgymnast. En gymnastikdirektör hade rätt att öppna och driva ett eget sjukgymnastikinstitut för att behandla sjuka, vilket var ekonomiskt



Per Henrik Ling, "den svenska gymnastikens fader"

- 1776** Föds i Södra Ljunga, Småland
- 1790-** Ungdom i Lund, Uppsala och Stockholm
- 1799-1804** Diktare, fäktare och gymnast vid Köpenhamns Universitet. Kommer i kontakt med Franz Nactegalls gymnastiksystem
- 1804-1812** Fäktmästare vid Lunds Universitet. Påverkas av tysk romantik och naturfilosofi. Läger grund till eget gymnastiksystem
- 1810** Största (skön)litterära framgången "Gylfe" publiceras. Ling kallas "asabarden".
- 1812** Grundar, startar och leder Gymnastiska centralinstitutet (GCI) i Stockholm
- 1835** Invald ledamot i Svenska Akademien
- 1839** Avlider i Stockholm

fördelaktigt då de välbeställda ofta anlidade dessa institut. Eftersom kirurgi ännu inte var vanligt ville läkare särskilt ortopedier, arbeta på liknande sätt som sjukgymnaster och många ortopedier utbildade sig vid GCI för att sedan kunna starta ett eget institut.

År 1864 blev det tillåtet för kvinnor att utbilda sig till gymnastiklärare och sjukgymnast. Gymnastikdirektörsutbildningens längd varierade från att initialt ha varit ca 6 månader till att efter 1864 bli två år alternativt tre år. Efter första årets "instruktörskurs" gavs de antagna möjlighet att arbeta inom försvaret eller vid folkskola och lägre



Lars Gabriel Branting*

- 1799** Föds i Gröinge
- 1813** Ordinerar gymnastikbehandling vid GCI på grund av sjuklighet
- 1816** Antas som Lings biträde vid GCI
- 1820** Ordinarie lärare vid GCI
- 1830** Överlärare vid GCI
- 1837** Får professorstitel
- 1839** Utses till Lings efterträdare som föreståndare vid GCI
- 1861** Invald i Kungliga Musikaliska Akademien
- 1862** Avskedad från GCI – fortsätter behandla patienter i egen regi
- 1881** Avlider i Stockholm

(*far till Hjalmar Branting 1860-1925)

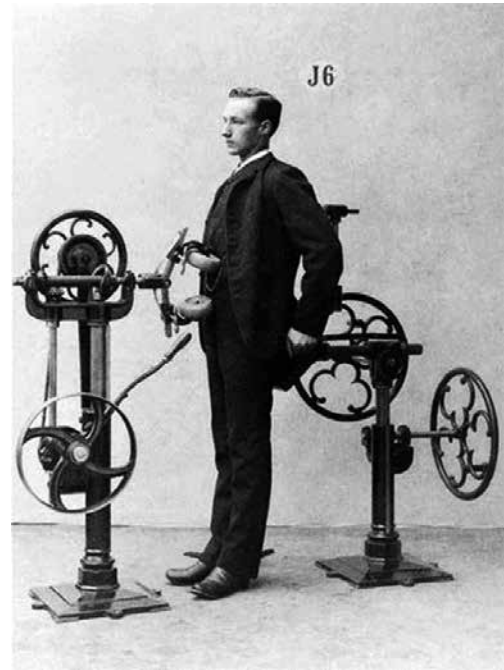
elementarläroverk. Denna kurs var inte tillgänglig för kvinnor. Efter det andra året "gymnastiklärarkursen" kunde man anställas som gymnastiklärare vid alla offentliga läroverk och efter det tredje året "sjukgymnastikkursen" blev man behörig att verka som sjukgymnast och blev "gymnastikdirektör". Den sista kursen benämndes också "läkarkursen" då läkare och medicinarstudenter gärna gick denna för att bli gymnastikdirektörer och kunna öppna egna institut.

En av Lings mest framstående elever var eldsjälens Lars Gabriel Branting som utvecklade sjukgymnastiken till en erkänd vetenskap. Sjuk-

gymnastik ansågs nu som en vetenskapligt belagd metod att effektivt behandla medicinska åkommor. År 1831 valdes Ling och Branting in i läkarsällskapet och när Ling avled 1839, efterträdde Branting honom som chef vid GCI. Under Brantings tid kom sjukgymnastiken att dominera vid läroanstalten. Det fanns flera kända adepter och efterföljare till Branting t.ex. Jonas Henrik Kellgren som blev berömd för "Kellergrenska" nervmanipulationer, vilka nådde världsrykte. Thure Brandt blev både nationellt och internationellt beryktad för sin livmoder- och genitalmassage. Gustaf Zander utvecklade mekaniska apparater för att efterlikna Lings och Brantings gymnastikrörelser med mindre personalåtgång. Dessa maskiner kan på sätt och vis ses som föregångare till dagens träningsmaskiner, även om de förra nästan uteslutande, liksom sjukgymnastiken, behandlade en passiv patient. Ling-gymnastiken och sjukgymnastiken – "den svenska gymnastiken" – blev känd långt utanför Sverige med spridning och inflytande i Europa, Asien, Nord- och Sydamerika samt Afrika. Faktiskt en länge bortglömd svensk exportsuccé. Även moderna manuella terapiformer som kiropraktik, osteopati och naprapati kan anses ha sitt ursprung i dessa sjukgymnasters upplysningsarbete under 1800-talet.

Maktkamp gör yrket kvinnligt

Under senare delen av 1800-talet uppstod en maktkamp mellan ortopedier och sjukgymnaster där i första vändan Branting, som representerade sjukgymnasterna, vann och ortopederna fick finna sig i att sjukgymnastik behandling utan förbehåll utfördes av dem som utbildats vid GCI. Kampen fortsatte dock. Ortopedier och andra läkare ansåg att sjukgymnastutbildningen måste reformeras och att utbildning bara kunde ges av personer med läkarexamen eller annan likvärdig medicinsk kompetens. Så blev det också 1934 när utbildningen



En av Gustav Zanders mekaniska apparater.

flyttades från GCI till Karolinska Institutet (KI). Drivande i denna fråga var Patrik Haglund (den svenska ortopedins fader). Haglunds mål var att ortopederna skulle operera och att sjukgymnasterna skulle rehabilitera i enlighet med läkares ordination. Han hade stöd av de kvinnliga sjukgymnasterna och på så sätt kom sjukgymnasterna in i sjukvården. Nu blev sjukgymnast ett kvinnligt yrke då män inte längre lockades till den förkortade och, enligt deras åsikt, degraderade utbildningen. Kvar på GCI fanns härefter endast den pedagogiska gymnastiken (skolgymnastiken), och skolan kom sedermera att byta namn till gymnastik- och idrottshögskolan (GIH).

Sjukgymnastikens kvinnliga historia

Som andra yrkesgrupp efter läkarna fick Brantings sjukgymnaster redan 1887 legitimation av Medicinalstyrelsen efter genomförd utbildning vid GCI. Kvinnor antogs till utbildningen redan 1864, trots att kvinnor först 1927 kunde ta studentexamen

vid offentliga läroverk. Detta möjliggjordes genom lägre antagningskrav för kvinnor, jämförbara med de för ”högre lärarinneseminarium”. Eftersom militärgymnastiken inte ingick i deras utbildning blev utbildningen kortare. Kvinnliga och manliga gymnastikdirektörers sjukgymnastiska utbildning var dock helt jämförbar även om kvinnliga gymnastiklärare endast tilläts undervisa vid kvinnliga läroanstalter. Efter nyordningen 1934 då KI tog över utbildningen av sjukgymnaster, skrevs år 1937 en ny förordning om legitimation av sjukgymnaster (Medicinalstyrelsens kungörelse 1937:864). Sjukgymnastiken kom att successivt etableras alltmer inom hälso- och sjukvården. Förutom vid KI, utbildades sjukgymnaster vid Arvedssons gymnastiska institut (AGI) i Stockholm och vid Sydsvenska gymnastikinstitutet (SSGI) i Lund. Vid den senare var utbildningen först ettårig men utökades till två år då även friskgymnastik lades till. De utexaminerade fick fortfarande titeln gymnastikdirektör. År 1959 blev sjukgymnastutbildningen statlig och sedan dess ansvarar medicinska fakulteten för utbildningen.

Då det sjukgymnastiska yrket efter 1934 framför allt utövades av kvinnor, bildades år 1943 Kvinnliga Legitimerade Sjukgymnasters Riksförbund. År 1960 byttes namnet till Legitimerade Sjukgymnaster Riksförbund (LSR), eftersom män börjat beviljas medlemskap. I januari 2014, ändrade LSR namn till Fysioterapeuterna, efter att fysioterapeut blivit en skyddad yrkestitel.

Kap. 1. Allmän översikt av medicinalpersonalen.

Ett överslag av den i slutet av år 1948 i riket verksamma medicinalpersonalens antal ger följande resultat.

Läkare	4 500	Tandläkare	3 070
Sjuksköterskor	11 600	Tandtekniker	1 200
Barnmorskor	1 500	Tandsköterskor	3 000
Sjukgymnaster (kvinnliga)	940	Apotekare	860
Sjukvårdsbiträden m. fl.	17 620	Farmacie kandidater	770
Skötare och sköterskor på sinnessjukhus (exkl. sjuksköterskor)	7 550	Teknisk apotekpersonal	3 700
		Summa	66 310

Medicinalpersonal i Sverige 1948 fördelat på yrke.

Vetenskapens återkomst inom fysioterapi

Sjukgymnastikutbildningens längd har varierat från två till dagens tre år och 180 högskolepoäng. Numera utbildas knappt 600 fysioterapeuter varje år, kvinnor som män, vid åtta universitet och högskolor i Sverige: Stockholm, Göteborg, Lund, Uppsala, Linköping, Umeå, Mälardalen och Luleå.

Sedan utbildningen 1934 överförts till KI har man efterhand byggt upp vetenskaplig evidens och gedigen forskning inom området. Efter en kandidatexamen som grundutbildning är det möjligt att läsa både ettårig magister- och två-årig masterutbildning och numera kan man som sjukgymnast/fysioterapeut även antas till forskarutbildning. Margareta Lindh var den första sjukgymnasten som disputerade år 1977 i Göteborg, och fram till idag har ca 400 sjukgymnaster/fysioterapeuter disputerat. Den första professuren i sjukgymnastik inrättades vid Lunds Universitet 1979 och innehades av Ulrich Moritz som var läkare och docent i reumatologi. Numera finns det professurer i sjukgymnastik, som innehas av sjukgymnaster, vid varje lärosäte som utbildar fysioterapeuter. Sannolikt är det idag 15 000 sjukgymnaster/fysioterapeuter som förvärvsarbetar inom olika områden och specialiteter.

Nyttan med och behov av specialisering inom vissa områden uppmärksammades och 1993 inrättades en särskild specialistkompetens i sjukgymnastik, vilken utfärdas av LSR/Fysioterapeuterna. Specialistkompetens innebär idag fem års vidareutbildning efter grundutbildningen (inklusive en magister- eller masterutbildning) samt att den sökande fått klinisk handledning av specialistkompetent kollega under tre år. Specialistkompetens kan sökas inom 17 olika områden: ergonomi, hjärt-kärlsjukdomar, fysisk aktivitet och idrottsmedicin, intensivvård, neurologi, obstetrik/gynekologi och urologi, onkologi, ortopedi, ortopedisk manuell terapi, pediatrik, primär hälso- och sjukvård, men-

tal hälsa (psykiatri och psykosomatik), respiration, reumatologi, smärta och smärtrehabilitering samt äldres hälsa. Specialistkompetens innehas idag av ca 1000 sjukgymnaster.

Det moderna sjukgymnastiska yrket definieras av förbundet Fysioterapeuterna: ”[yrket] baseras på specifik kunskap, akademisk utbildning och självständigt yrkesansvar till gagn för enskilda och det allmänna bästa. Sjukgymnasten arbetar med rörelse som huvudsakligt medel för att främja hälsa och minska ohälsa när människans hälsa begränsas eller hotar att begränsas av sjukdom, skada, ålder och miljöfaktorer. Arbetet bedrivs som en klinisk resonerande- och beslutsprocess, som innefattar undersökning, fastställande av diagnos och prognos, målsättning och planering av terapeutiska, pedagogiska och miljöinriktade interventioner, genomförande av dessa och utvärdering av resultat. Processen baseras på gällande evidens och genomförs i samspel med klienten, eventuella närstående och andra yrkesgrupper” (definition ur Sjukgymnastik som vetenskap och profession 2009).

Betydelsen av fysisk aktivitet för att bibehålla en god hälsa har under senare år framstått allt tydligare och är ett område där fysioterapeuter arbetar både preventivt och behandlande. Gränsen mellan frisk- och sjukgymnastik suddas återigen ut.

Källor

- Broberg C, Tyni-Lenné R. Sjukgymnastik som vetenskap och profession. Stockholm <http://www.fysioterapeuterna.se/Professionsutveckling/Om-professionen/>
- Drakenberg S. Lars Gabriel Branting. Svenskt Biografiskt Lexikon, Band 06 (1926), sida 8, <https://sok.riksarkivet.se/sbl/Presentation.aspx?id=16867>
- Kungliga medicinalstyrelsen. Allmän hälso- och sjukvård år 1948
- Lindroth J. Per Henrik Ling. Svenskt Biografiskt Lexikon, Band 23 (1980-1981), sida 679, <https://sok.riksarkivet.se/sbl/Presentation.aspx?id=10716>
- Lundgren E. Sjukgymnastiken en rafflande historia. GUS-pegeln 2008, 4; 4-6

Sjukgymnastens/fysioterapeutens professionshistoria

1812	Kungliga Gymnastiska Centralinstitutet i Stockholm startar (GCI).
1864	Kvinnor tilläts delta i utbildningen vid GCI.
1887	Legitimation av Medicinalstyrelsen.
1937	Ny förordning om legitimation av sjukgymnaster.
1934	Utbildning till sjukgymnast flyttades från GCI till Karolinska Institutet.
1943	Kvinnliga Legitimerade Sjukgymnasters Riksförbund.
1959	Utbildningen förstärktes och bedrivs vid medicinska fakulteter.
1960	Legitimerade Sjukgymnaster Riksförbund (LSR), män kan bli medlemmar i förbundet.
1977	Första sjukgymnasten disputerar vid Göteborgs Universitet: Margareta Lindh med avhandlingen "Physical performance lung volumes and energy expenditure in scoliosis".
1979	Sveriges och Nordens första professur i sjukgymnastik: Ulrich Moritz, Lunds Universitet.
1993	Specialistordningen inrättas.
2000	Den 100:e sjukgymnasten disputerar vid Lunds Universitet: Eva Nordmark med avhandlingen "Measurements in children with cerebral palsy".
2006	Den 200:e sjukgymnasten disputerar vid Karolinska Institutet: Anna Frohm med avhandlingen "Patellar tendinopathy: on evaluation methods and rehabilitation Techniques".
2010	Den 300:e sjukgymnasten disputerar vid Karolinska Institutet: Marie Kierkegaard med avhandlingen "Disability and Physical Exercise in adults with Myotonic Dystrophy type 1".
2014-01-01	Leg sjukgymnast blir Fysioterapeut och LSR byter namn till Fysioterapeuterna.
2015-08-01	Ca 400 disputerade sjukgymnaster/fysioterapeuter.

Ottosson A. Gymnastik som medicin. Berättelsen om en svensk exportsuccé. Atlantis AB, 2013. ISBN 978-91-7353-613-4.

Statistiska centralbyrån (SCB): http://www.scb.se/statistik/am/uf0504/2004a01/uf0504_2004a01_br_03_am78st0401.pdf

Kuratorsrollens framväxt och utveckling

Britt-Marie Larsson och Kerstin Nived

V arför tillbringar man nästan ett helt yrkesliv som kurator inom reumatologin? Orsakerna är många, men först en ännu längre blick tillbaka än författarnas egen historia. Den första kuratorstjänsten i Sverige tillsattes 1914 i Stockholm som stöd för psykiskt sjuka. Några år senare (1920) inrättades det en kuratorstjänst för somatiskt sjuka.

Upptagningsområdet var samtliga sjukhus i Stockholm. Sociala faktorer fick efterhand större betydelse och sjukvården blev mer rehabiliteringsinriktad. Sociala vårdlagar och socialförsäkringar tillkom. Den egentliga utbyggnaden av kuratorstjänster kom dock först efter 1950. Reumatologin blev egen specialitet 1969.

Framförallt 70- och 80-talet var en tid av utveckling för inrättande av kuratorstjänster, som enbart verkade inom reumatologin.

Det skapades först reumateam vid universitetssjukhusen och därefter vid ett flertal övriga sjukhus. Kurator fick tidigt en tydlig plats i teamet. Professor Kåre Berglund i Lund gjorde 1979 och 1995 en enkätundersökning över verksamheten vid samtliga reumatologiska enheter i Sverige. Han fann att kuratorstjänsterna hade ökat med 74 procent under denna tid.

Som bakgrund vill vi nämna att kuratorer har en bred tvärvetenskaplig grundutbildning. I socionomutbildningen ingår bland annat psykologi, sociologi, samhällsvetenskap och rättskunskap. Många kuratorer har efterhand skaffat sig fort- och vidareutbildningar med framförallt psykologisk in-

riktning för att möta aktuella behov.Handledning i arbetet av psykoterapeutiskt utbildad kollega eller psykolog är av stor betydelse och anses numera självklar.

Under andra halvan av 70-talet börjar författarnas egen historia som kuratorer på reumatologiska kliniken i Lund och vi vill gärna ge personliga reflektioner från denna tid. Det har varit roligt och känts stimulerande att arbeta inom området. Teamsamverkan infördes tidigt av överläkare Merete Brattström och reumatologin blev i detta avseende en föregångsspecialitet inom sjukvården.

Reumatologin har också varit tidig med patientutbildning i grupp. Teamet ger patienten kunskap om sjukdomarna, deras konsekvenser och i gruppen träffar deltagarna andra människor med liknande sjukdom för utbyte av erfarenheter. Under 70- och 80-talet var patientutbildningen enbart för patienter med RA, men därefter bildades det också grupper för patienter med sklerodermi, SLE och ankyloserande spondylit.

För en kurator är det tilltalande med den helhetssyn som präglar reumatologin. Det har under åren funnits kunnig och engagerad personal i teamet, som bidragit till arbetsglädjen.

De reumatiska sjukdomarna är oftast varaktiga, vilket inneburit att vi kunnat följa patienterna, när nya psykologiska eller sociala problem tillkommit till följd av sjukdomen och andra påfrestningar i livet. Under åren har vi noterat en ökad medvetenhet hos patienter att söka professionell samtalshjälp i dessa situationer.



Numera pensionerade kuratorer vid Universitetssjukhuset i Lund. Från vänster Lillemor Andersson, Britt-Marie Larsson, Ulrika Gustafsson, Ingegerd Persson (chefkurator, verksam på neurologkliniken), Ann-Kristin Tufvesson och Kerstin Nived. Britt-Marie Larsson och Kerstin Nived har arbetat som kuratorer på reumatologen i Lund större delen av sina yrkesverksamma liv, övriga tre har tjänstgjort på reumatologen under delar av sin yrkestid. Foto år 2000. Fotograf okänd.

Patienterna har under årens lopp fått en mer aktiv roll och har numera större kunskaper om sin sjukdom och dess konsekvenser. Vi har strävat efter att möta patienterna och arbetat med att lyfta fram hennes eller hans egna resurser för att klara svårigheterna.

Ledsjukdomarna kunde tidigare orsaka svåra fysiska funktionshinder. Patienterna hade då mer behov av hjälp från samhällets olika stödinsatser. Kurator kunde lotsa patienterna till adekvata insatser. Även om de medicinska behandlingsmöjligheterna förbättrats lever dock patienten kvar med osäkerheten om vad sjukdomen kan föra med sig framöver och kan vara i behov av psykologiskt stöd från sjukvården.

En förändring över tid, som vi delar med övrig personal, är den ökade administrativa bördan. Under 70- och 80-talet hade kurator egen sekreterare, som avlastade och gjorde det möjligt att lägga mer direkt arbete på patienterna.

Kuratorer har deltagit i forskning och vi har exempelvis tillsammans med docent Kerstin Eberhardt från Lund tidigt kunnat visa att RA påverkar patienternas arbetsförmåga.

Sammanfattningsvis har vi känt oss respekterade i teamet och upplevt att vi kunnat påverka patientens situation positivt. Det har känts meningsfullt att ägna större delen av yrkeslivet åt att arbeta som kurator inom reumatologin.

Reumakirurgi

Reumakirurgins uppgång, stabilisering och nedgång ur ett sydsvenskt perspektiv _ 163

Svensk reumatologi och ortopedi i Indien – rapport från Shakuntala Hospital
i Balasore, Odisha _____ 172

Reumakirurgins uppgång, stabilisering och nedgång ur ett sydsvenskt perspektiv

Urban Rydholm

När jag började min tjänstgöring på ortopediska kliniken i Lund 1982 var reumakirurgi en ung subspecialitet inom ortopedin. Schüller i Tyskland hade visserligen redan 1887 rapporterat fyra fall av knäledssynovektomi på patienter med reumatisk sjukdom. Han delade båda korsbanden och ett eller båda sidoligamenten för bättre åtkomst och resultaten beskrevs som tillfredsställande [1]! Detta var före avvikelserapporternas tid.

Först, att på våra breddgrader utföra och rapportera utfallet av ledkirurgi på reumatiker, var Kaukko Vainio (Bild 1) i Finland. Han etablerade redan på 1960-talet ett fruktbarande samarbete med reumatologen Veiko Laine i Heinola utanför Helsingfors. De hade gemensamma mottagningar och de patienter som bedömdes vara i behov av kirurgi vårdades pre- och postoperativt på reumatologiska kliniken. Det var snart uppenbart att reumatiker utan stor risk kan opereras och att de också tål stor kirurgi.

Håkan Brattström hade 1950 gift sig med Merete Söderberg från Danmark. Hennes reumatologspecialisering bidrog säkert till att han började intressera sig för reumakirurgi. Efter en studieresa till USA 1966 etablerades hans intresse för reumakirurgi.

Med tilltagande patientinflöde från den stora reumatologkliniken i Lund och i samband med Göran Bauers ankomst som professor till ortope-



Skribent: **Urban Rydholm**, professor, chef reumakirurgiska sektionen, Ortopedkliniken, Lund, 1988–2011, utsågs 2012 till hedersledamot i Svensk Reumatologisk Förening för hans stora insatser inom svensk reumakirurgi.

diska kliniken i Lund och den av honom initierade reorganisationen av kliniken i huvudsakligen självstyrande sektioner, kunde så en reumakirurgisk sektion på ortopediska kliniken skapas. Samtidigt inrättades på reumatologchefen Kåre Berglunds (Bild 2) initiativ en reumatikerdispensär med Merete Brattström som chef. Håkan insåg tidigt (säkert inspirerad av studiebesök i USA och i Heinola) betydelsen av teamarbete kring kroniskt sjuka reumatiker. Regelbunden ortopedisk konsultverksamhet på reumatologkliniken startade 1968 och alltsedan dess har vi haft ett välfungerande samarbete med såväl reumatologkolleger som övriga teammedlemmar (reumatolog, handkirurg, sjukgymnast, kurator, arbetsterapeut, sekreterare och patient). Patienter planerade för kirurgi kom att vårdas på såväl ortoped- som reumatologkliniken, beroende på graden av sjuklighet och rehabiliteringsbehov. Denna fördelning praktiseras än idag.

Medan Brattström ansvarade för reumaortopedin sköttes handkirurgin på reumatiker i Lund på 1960- och 1970-talen av David Haffajee och Lenart Mannerfelt. Den senare var känd för såväl sin handkirurgiska kompetens som sitt häftiga humör



Bild 1. Kauko Vainio, reumakirurgisk pionjär i Finland.



Bild 2. Håkan Brattström, Kåre Berglund och Lenhart Mannerfelt studerar en gemensamt författad "overheadbild".

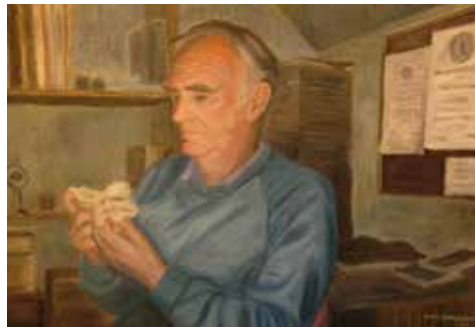


Bild 3. Håkan Brattström som han porträtterats med en modell av tekniken för operation i halskotpelaren. Tavlans hänger i reumatologiska klinikkens föreläsningssal i Lund.



Bild 4. Lars Lidgren i talarstolen.

och lämnade kliniken 1972 för att etablera sig som privatpraktiserande handkirurg i södra Tyskland.

Håkan Brattström (Bild 3) kom snart att intressera sig för reumatiker med instabila halskotpelare. 1976 presenterade han tillsammans med neurokirurgen Lars Granholm de första resultaten av en ny metod att stabilisera den instabila reumacknackan med hjälp av bencement. Bencement var väl beprövat vid höftproteskirurgi sedan början av 60-talet. Man använde nu en stabiliseringsmetod med vajrar och stift förstärkta med bencement från skallbasen till andra/tredje halskotan. Flera hundra patienter opererades på detta sätt fram till början på 1990-talet, då tekniken övergavs till förmån för modernare metoder.

Intresset för reumakirurgi spreds i Europa och ett 40-tal intresserade ortopedier bildade 1979 ERASS (European Rheumatoid Arthritis Surgical Society). Håkan Brattström från Lund kom att inväljas i styrelsen och första mötet gick av stapeln i Wien i april 1981. Kontakter med Norbert Gschwend i Zürich, Willie Souter i Edinburgh och Jan Pahle i Oslo upprätthölls i många år. Jag invaldes i styrelsen 1992 och kvarstannade där till 2010.

Lars Lidgren (Bild 4) studerade ortopediska infektioner i Malmö och disputerade 1973 på en avhandling om postoperativa sårinfektioner inom ortopedin. Efter sin ankomst till Lund ägnade han fortsatt intresse åt ortopediska infektioner. Han startade ett stilbildande och fortfarande fruktbara

rande samarbete mellan ortoped och infektionskollegor. Hans intresse för reumakirurgi föddes emellertid tidigt och tillsammans med Brattström lockade han flera intressenter till sektionen.

Halldor Baldurson var i sin avhandling 1979 (*Total hip replacement in RA*) den förste att använda den av Göran Selvik i Lund utarbetade röntgenstereofotogrammetrisk (RSA) metoden för att studera protesers rörlighet i skelettet hos reumatiker. Han fann tidig, men långsam migration av ledpannekomponenten och kunde också konstatera att smärtlindringen var god men att patienternas gångförmåga, sannolikt på grund av annan ledsmärta i nedre extremiteterna, inte påtagligt förbättrades efter höftprotes.

Samma år disputerade Jens Langer Andersen på sin monografi *Knee arthroplasty in RA*. Han fann vid en klinisk och röntgenologisk uppföljning av 240 knäproteser av olika typ att 25 % av patienterna hade betydande restsmärta och att 23 % av patienterna med s.k. gångjärnsprotes drabbades av tidig eller sen djup infektion! Detta var före införandet av antibiotikatillsats i bencement och profylaktisk intravenös antibiotikabehandling. I dagsläget har vi en infektionsrisk vid höftplastik på reumatiker på högst 2 % och vid knäplastik på högst 3 %. Hos patienter med artros är infektionsfrekvensen ännu lägre.

Vid denna tid hade man mycket lite att erbjuda reumatikerna medikamentellt. Kortison och salicylika var standardbehandling. En och annan patient erbjöds också guldbehandling (intramuskulära injektioner av guldsalt).

Min första kontakt med reumakirurgi var när Brattström föreläste på en fortbildningskurs i Helsingborg 1979. Som kurssekreterare hade jag arrangerat att han skulle undersöka en rullstolsburen svårt sjuk kvinnlig reumatiker inför auditoriet och

föreslå en kirurgisk behandlingsplan. Undersökningen av patienten skedde med sådan inlevelse att hans byxor, i samband med besiktningen av patientens fötter, sprack från bakre linning till gylf. Föreläsningspausen ägnade jag åt byxreparation med häftklamrar och nästa föreläsningstimme förflöt utan dramatik. På kvällen samma dag blev jag uppringd av Håkan, som var påtagligt irriterad efter sin hemresa med tåg. Ett antal klamrar hade under sittandet rätats ut och stuckit honom elakt i baken och resan hade därefter fått företas stående. Det var ungefär då mitt intresse för reumakirurgi väcktes. Jag kom snabbt till insikt om att en stor del av reumatikerna var i arbetsför ålder, att den farmakologiska behandlingen inte löste alla problem och att de kirurgiska möjligheterna ditintills inte tillfullo utnyttjats.

När jag kom till Lund 1982 hade Brynjolfur Mogensen just disputerat (*Hip surgery in juvenile chronic arthritis*). Ett delarbete beskrev höftartroskopi, en undersökningsmetod som vi i Lund var först i världen att utnyttja. Han rapporterade också hög komplikationsfrekvens efter s.k. ytersättningsproteser i höften; en erfarenhet som för närvarande upprepas med moderna ytersättningsproteser!

Jag kom direkt att intressera mig för reumakirurgi på barn och hade förmånen att varje vecka få undersöka och bedöma behovet av och möjligheterna till ortopediska ingrepp på barn med ofta obehandlad eller sparsamt medicinerad reumatisk sjukdom. Varje vecka hade vi konsultmottagning på barnreumatologiska avdelningen tillsammans med överläkaren där Helena Svantesson. Vid denna tid var barnen i ett långt mycket sämre skick än dagens patienter. Svåra ledkontrakturer var vanliga och kirurgi var mycket oftare indicerad än i dag. De ingrepp som gjordes på den tiden (mjukdelslösningar, osteotomier, synovektomier och artroplastiker i höft och knä) förekommer idag ytterst

sällan tack vare effektiv farmakologisk behandling. Jag gjorde studiebesök i England (George Arden, Barbara Ansell och Malcolm Swann) och hos Jan Pahle i Oslo. Min avhandling 1986 (*Knee surgery in juvenile chronic arthritis*) baserades på ett patientmaterial som samlats på barnreumatologiska avdelningen i Lund. Bland annat studerades 60 barn opererade med knäledssynovektomi. Operationen visade sig vara effektiv såväl för smärtlindring som för förhindrande av såväl tillväxtstörningar som kontrakturer. Ett arbete tillsammans med Birger Bylander (som senare knöts till sektionen) rörde RSA-analys av 17 knäleder opererade med temporär låsning av tillväxtplattan (fyseodes), ett ingrepp som fortfarande görs på barn med till kronisk inflammation sekundär benlängdsskillnad och vinkeldeformitet i knälederna. Barnreumatologi var på denna tid en riksspecialitet och jag hade förmånen att få ansvara för den kirurgiska behandlingen av barn från väglöst land i norr till Smygehuk i söder. Våra egna och andras erfarenheter sammanfattades i en lärobok om juvenil reumakirurgi 1990 [2]. Efter Svantessons och Brattströms pensionering 1988 kom jag att ensam sköta konsultuppdraget i gott samarbete med Helenas efterträdare Renate Elborgh och Bengt Månsson. Efter tillkomsten av flera barnreumatologiska enheter i landet har remittering av potentiella operationsfall till Lund fortsatt.

Lars Lidgren fick 1987 en professur med ansvar för ortopedisk behandling av rörelseorganens inflammatoriska sjukdomar. Han erhöll senare huvudprofessuren på ortopedkliniken efter Göran Bauer 1990. Lidgren var tidigt en innovatör och drev omfattande nationellt och internationellt forsknings- och utvecklingsarbete och fick efterhand allt mindre tid över för kliniskt arbete. Han intresserade sig tidigt för protesutveckling och den av honom designade ytersättningsprotesen för ax-



Bild 5. Kaj Knutson, hängiven reumakirurg med specialisering på ortopediska infektioner.

elleden introducerades 1981. Den har sedan replikerats av ett antal implantatföretag och på senare tid fått en renässans. I början på 80-talet påbörjade han också studier och framtagande av nya metoder för blandning av bencement och hade konsultuppdrag åt inhemsk protesindustri i utvecklandet av höft- och knäproteser. I detta arbete deltog också Kaj Knutson (Bild 5), som sedan dess, förutom sitt ansvar för ortopediska infektioner, haft reumakirurgi som sitt huvudsakliga arbetsfält.

I början på 80-talet kom handkirurgerna Christer Sollerman och Göran Lundborg till kliniken. Båda förlorades snart, Sollerman tillbaka till Göteborg där han sedermera erhöll en professur i reumahandkirurgi och Lundborg till Malmö och en professur i handkirurgi. Philippe Kopylov kom därefter att i Lund ansvara för reumahandkirurgin på såväl vuxna som barn fram till sin avgång 2012.

Omstruktureringen av ortopedin i Region Skåne har sedan några år resulterat i att reumahandkirurgin sköts i Malmö medan huvuddelen av övrig reumakirurgi och reumatologisk slutenvård är förlagd till Lund. En situation som slår sönder den viktiga och väl beprövade teamsamverkan kring reumatikern och rimmar illa med sjukvårdsledningens värdegrund ”patienten i centrum”!

Svensk Reumakirurgisk Förening (SRKF) bildades 1985 vid ett möte på Spenshults reumati-



Bild 6. Bildandet av SRKF 1985. Deltagarna fångade utanför Spenshults reumatikersjukhus.

kersjukhus utanför Halmstad, huvudsakligen på Lars Lidgrens initiativ (Bild 6). Det första årsmötet hölls i Växjö och sedan dess har ett årligt möte avhållits med olika icke-universitetskliniker som värdar. Inbjudna, som regel utländska gäster, har gett föreläsningar till Håkan Brattströms minne. Föreningen har haft upp till 150 medlemmar men deltagarantalet har på senare år stadigt minskat och som ordförande sedan 1995 har jag nu att konstatera att föreningens fortsatta existens är hotad. Sjukdomsspecifik specialisering passar inte i en alltmer ledorienterad subspecialisering inom ortopedin, även om den poly-artikulärt sjuka patienten fortfarande tjänar på att skötas av RA-specialiserade ortopedier med hänsyn till prioritering, planering och ibland behovet av speciella implantat.

Eggert Jonsson disputerade 1988 på en avhandling baserad på våra då nyvunna erfarenheter av ytersättningsprotes i axeln (*Surgery of the rheumatoid shoulder*). Han påvisade värdet av preoperativ CT (datortomografi) och studerade belastningsförhållanden i proximala humerus efter protesförsörj-

ning. Han designade också ett sinnrikt instrumentarium för positionering av axelartrodeser.

Peter Ljung (Bild 7) påvisade i sin avhandling (*Arthroplasty of the rheumatoid elbow*) 1995 tillsammans med reumatolog och röntgenolog det långsamma naturalförloppet för reumatisk armbågsdestruktion. Vi hade, innan vi på allvar började med armbågsproteser på reumatiker, gjort en serie interpositionsplastiker med bovin bindväv (levererat från en korvskinnsfabrik i Malmö) istället för den traditionella metoden med muskelhinna från låret. Detta till några av våra reumatologvänners bestörtning med hänsyn till risken för immunologisk aktivering. Ljung rapporterade resultaten av sådana kollagenplastiker i armbågen med hygglig klinisk effekt men med obönhörligt fortsatta benförluster. Han gjorde också en mycket noggrann uppföljning av 50 armbågsproteser av den typ vi hämtat med oss från USA. De gav mycket goda tidiga resultat, vilka senare visat sig bestå, och hans avhandling bidrog till att protesförsörjning i den reumatiska armbågen blev spridd till flera centra i landet.



Bild 7. Fyra "generationer" reumakirurger (Urban Rydholm, Lars Lidgren, Håkan Brattström och Peter Ljung).



Bild 8. Några av deltagarna på ERASS-kongressen i Lund 2004 samlade på trappan i biblioteket på Trolleholms slott.

På 1980- och 90-talen hade vi regelbundna kortare eller längre besök av såväl inomlands som utomlands ifrån kommande ortopedkolleger. Japan har en mycket lång reumakirurgisk tradition och ett antal ortopeder därifrån gästade oss ofta för flera månader.

På Göran Bauers initiativ skrevs i samarbete med Kaj Knutson och reumatologkolleger 1995 en rapport om reumakirurgi [3].

Av en slump observerade vi i slutet av 90-talet att en på grund av bensår och dålig hud perkutant utförd fotledsartrodes läkte snabbt och komplikationsfritt. Henrik Lauge-Pedersen beskrev i sin avhandling 2002 (*Percutaneous arthrodesis*) optimala skruvlägen och preparering av benytorna vid fotledsartrodes. Han kunde också visa såväl kliniskt som i en djurmodell, att avbroskning inte är nödvändig för artrodesläkning förutsatt att fixationen är stabil.

ERASS årsmöte arrangerades 2004 i Lund med ca 150 europeiska delegater. Banketten avhölls på Trolleholms slott till många delegaters förtjusning (Bild 8).

Christer Sollerman och jag hade varit konsulter på Spenshults reumatikersjukhus i många år och opererat de där sedda operationsfallen antingen

i Falkenberg (händer) eller Lund (övrigt) tills en operationsavdelning öppnades 2007. Tillkomsten av operationsmöjligheter på Spenshult har sedan blivit av stort värde för reumatiker från i huvudsak Region Skåne och Västra Götalandsregionen.

Utvecklingen av reumakirurgi

1967–1975 gjordes 542 synovektomier i Lund, 1989 gjordes 14 och 2011 tre! Lederspan introducerades i början på 1980-talet och åstadkom lika effektiv besvärslindring och avsvällning av framför allt knäled och armbåge som kirurgisk synovektomi [4]. Samtidigt började methotrexate ensamt eller i kombination med andra läkemedel bli förstahandsval bland sjukdomsmodifierande läkemedel. Biologiska läkemedel introducerades i Sverige 1999 och har sedan tillsammans med methotrexate bidragit till att behovet av kirurgi stadigt sjunkit.

I tabellen till höger redovisas fördelningen av operationer 1975, 1989, 2000 och 2011. Totalantalet är konstant vilket förklaras av förändringar i upptagningsområdet. Man ser hur synovektomierna i det närmaste upphört medan ledplastikerna ligger ganska konstant. I denna grupp döljs naturligtvis ett antal patienter med välreglerad inflammatorisk sjukdom men med sekundär artrosut-

veckling. Notabelt är det stadigt ökande behovet av fotkirurgi, vilket sannolikt bevisar den förbättrade gångförmågan och därmed belastningen på fötterna efter framgångsrik höft- och knäkirurgi i kombination med effektiv sjukdomsdämpande och smärtlindrande farmakologisk behandling. Fotkirurgin har utvecklats påtagligt sedan starten på sent 1960-tal. Man hade då ett mycket begränsat antal standardingrepp. De har idag utökats kraftigt som ett resultat av förbättrade biomekaniska insikter och tillgång till specialanpassade skruvar, märlor, plattor och t.o.m. fotledsproteser. Lunda-kliniken har under de senare åren aktivt deltagit i utvecklingen av fotledsproteskirurgi. Själv har jag på senare år såväl teoretiskt som praktiskt kommit att ägna mig alltmer åt fotkirurgi, en verksamhet som med fördel bedrivs sittande!

Under mina 30 år i Lund har jag haft förmånen av ett mycket stimulerande samarbete med Kaj Knutson. Vi har till förhoppningsvis gemensam förnöjelse delat både arbetsrum och intresse för såväl reumakirurgi som annan rekonstruktiv ledkirurgi samt protes- och instrumentutveckling.

2011 övertog Anna Stefansdottir ledningsansvaret för reumakirurgiska sektionen vid ortopedkliniken i Lund.

Sydsverige

I Malmö ansvarade Åke Ahlberg redan på 1960-talet för ledingrepp på hemofiliker (blödersjuka) och ur detta föddes reumakirurgin där. Claes Peterson var under många år ansvarig för övre extremitetens kirurgi (axel och armbåge) och Åke Carlsson för nedre. Något strukturerat samarbete skedde inte förrän Thomas Andersson 2001 skrev en avhandling om fotleds kirurgi delvis baserad på vårt gemensamma patientmaterial. Efter de senaste årens omstruktureringar i den skånska sjukvården sköts nu en del av reumafotkirurgin och hela reumahandkirurgin i Malmö. Teamarbetet fortsätter

Tabell: Fördelningen av reumakirurgiska ingrepp i Lund vid fyra olika årtal återspeglar effekterna av allt effektivare läkemedel.

Lite osäkerhet i uppgifterna från 1975 och 1989 som hämtats ur handskrivna operationsloggare!

INGREPP	led	1975	1989	2000	2001
Artroplastik	höft	22	60	66	60
	knä	52	36	32	38
	axel	0	17	12	8
	armbåge	0	3	10	10
	fotled	0	0	7	13
Synovektomi	knä	31	6	5	2
	armbåge	25	2	1	1
	fotled	11	2	0	0
	höftled	10	4	0	0
	axel	1	0	1	0
Artrodes	fotled	1	2	11	9
	axel	1	1	0	0
	knä	0	6	0	0
Artroskopi	höftled	4	8	0	0
	knä	2	23	2	2
Fotkirurgi		50	36	73	90
Övrig mjukdel		33	29	17	11
Övrig skelett		25	20	20	19
Summa		268	255	256	261

emellertid med gemensamma mottagningar i såväl Lund som Malmö.

I Helsingborg ansvarade under 90-talet Urban Begner för reumakirurgin och i Kristianstad har Mats Billsten i många år skött reumafotkirurgin.

Lars Olof Sjöstrand var i Karlskrona under 80- och 90-talen en engagerad reumakirurg och hans verksamhet har sedermera övertagits av Roland Eigert.

I Halmstad var under 80- och 90-talen Bo Wiberg ansvarig för reumakirurgin och tillika konsult på Spenshults reumatikersjukhus.

Carl Axel Cedell skötte reumatikerna på ortopedkliniken i Växjö redan mot slutet av 70-talet och fortsatte till sin pensionering på 90-talet.

I Jönköping introducerades reumakirurgi redan på 70-talet av Ingvar Junerfält som var lundautbildad. Stefan Broqvist fortsatte och avlöstes på sent nittiotal av Birgitta Lagerqvist, tillika sekreterare i SRKF. Hon kom sedan att bli ortopedchef på Spenshults reumatikersjukhus och jag har haft glädjen att samarbeta med henne i många år.

Övriga landet

Teamarbete kring reumatiker har funnits på ett 20-tal sjukhus i landet. En eller flera ortopeder med speciellt intresse för reumakirurgi har deltagit. Ian Goldie var först i Göteborg och sedan i Stockholm en förkämpe för den specialiserade reumakirurgin. Lars Olof Sjöstrand i Karlskrona, Anders Wigren i Uppsala, Jacomina Berteema i Sundsvall, Göran Sjödén först i Huddinge senare i Sundsvall/Härnösand, Anders Henriksson i Falun är några av de senaste decenniernas ortopeder med specialintresse för reumakirurgi.

Framtiden

Det minskande behovet av reumakirurgi har dokumenterats från bland annat Sverige [5,6], Norge [7], Finland [8], Japan [9] och USA [10]. I Finland minskade totala antalet artroplastiker på reumatiker från 1995 till 2010 med 38% [11]! Den minskande omfattningen har resulterat i att ERASS fått ändra namn till European Rheumatoid and Arthritis Surgical Society och att SRKF kämpar för sin existens på grund av svårigheter att rekrytera styrelse. Utvecklingen med snabbt insatt och remissionssyftande behandling med methotrexate och biologiska läkemedel har dramatiskt förändrat patientpanoramata.

Vi ser idag sällan reumatiker med kontrakturer eller felställningar som påtagligt hotar gångförmåga eller handfunktion. Dock har vi att under ytterligare ett antal år ta hand om patienter som fått sina leder fördärvade före den moderna

behandlingseran, liksom ett antal patienter som inte svarar på modern behandling. Trots förbättrad farmakologisk och kirurgisk behandling har reumatikerna fortfarande sämre livskvalitet än normalbefolkningen och en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom. Flertalet reumatiker kommer i framtiden att kirurgiskt med all sannolikhet skötas av specialiserade höft-, knä-, fot-, axel- och armbågsortopeder och handkirurger med intresse för och kunskap om inflammatoriska ledsjukdomar.

Reumatologen måste emellertid bidra till helhetssynen och förhoppningsvis kan teambedömningar på ett antal specialiserade universitetskliniker föras vidare till de svårast sjuka reumatikernas fromma. Vidareutbildning i reumakirurgi för intresserade ortopeder, liksom klinisk forskning måste också kunna erbjudas på dessa enheter. Juvenil reumakirurgi bör med hänsyn till det lilla behovet fortsatt vara riksspecialitet vid en universitetsklinik.

Effekterna av modern, tidig och aggressiv behandling av patienter med nydebuterad RA har varit fascinerande att bevittna. 1980-talets ibland rullstolsburna patienter med grava deformiteter och uttalad funktionsförlust i såväl övre som nedre extremiteter är ett minne blott. Idag har vi, åtminstone på de sjukhus det finns ett välfungerande samarbete mellan reumatologer och ortopeder, att bedöma behovet av och möjligheterna till, som regel tekniskt okomplicerade rekonstruktioner av leder långt innan de passerat gränsen för det möjliga. Reumatikern är idag också (via patientföreningar och internet) långt bättre kunnig om vilka kirurgiska möjligheter som står till buds och tack vare effektiv behandling är han/hon också som regel i ett mycket bättre skick och mer motiverad för kirurgi än vad som var fallet för 30 år sedan.

Referenser:

1. LeVay DI. *The History of Orthopaedics*, 1990, sid 270. Parthenon Publishing Group UK. ISBN0-940813-81-5.
2. Rydholm U. *Surgery in juvenile chronic arthritis*. Ortholani 1995. ISBN 91-971450-0-9.
3. SBU rapport 136:2. *Reumatiska sjukdomar-kirurgisk behandling*. 1998. ISBN 91-87890-44-5.
4. Carlsson Å, Lindmark B, Marsal L. Intra-Articular steroids-An Alternative to Knee Synovectomy in Rheumatoid Arthritis? *Scand J Rheumatol* 1984;13:375-378.
5. Weiss RJ, Ehlin A, Montgomery SM, Wick MC, Stark A, Wretenberg P. Decrease of RA-related orthopaedic surgery of the upper limbs between 1998 and 2004: data from 54579 Swedish RA inpatients. *Rheumatology* 2008;47(4):491-4.
6. Weiss RJ, Stark A, Wick MC, Ehlin A, Palmblad K, Wretenberg P. Orthopaedic surgery of the lower limbs in 49802 rheumatoid arthritis patients: results from the Swedish National Inpatient Registry during 1987 to 2001. *Ann Rheum Dis* 2006;65(3):335-41.
7. Fevang BT, Lie SA, Havelin LI, Engesaeter LB, Furnes O. Reduction in orthopedic surgery among patients with chronic inflammatory joint disease in Norway, 1994-2004. *Arthritis Rheum* 2007;15:57(3):529-32.
8. Jämsen E, Virta L, Hakala M, Kauppi MJ, Malmivaara A, Lehto MUK. Decline in joint replacement surgery in rheumatoid arthritis associates with concomitant increase in the intensity of anti-rheumatic therapy: nationwide register-based study from 1995 through 2010. *Acta Orthop*; in press.
9. Louie GH, Ward MM. Changes in the rates of joint surgery among patients with rheumatoid arthritis in California, 1983-2007. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):868-71.
10. Momohara S, Inoue E, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Iwamoto T, Hara M, Taniguchi A, Yamanaka H. Decrease in orthopaedic operations, including total joint replacements, in patients with rheumatoid arthritis between 2001 and 2007: data from Japanese outpatients in a single institute-based large observational cohort (IORRA). *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):312-3.
11. Lehto M. Personlig kommunikation.

Svensk reumatologi och ortopedi i Indien

– rapport från Shakuntala Hospital i Balasore, Odisha

Urban Rydholm

Odisha med 44 miljoner invånare är en delstat vid bengaliska viken på Indiens östkust, och är den 9:e största delstaten i Indien med Bhubaneswar som huvudstad.

Här finns en nästan 50 mil lång obruten kust mot bengaliska viken men få hamnar. Den relativt smala kustremsan rymmer merparten av befolkningen. Staden Balasore med ca 200 000 invånare ligger 20 mil norr om Bhubaneswar och 25 mil söder om Kolkata (förr Calcutta) och är administrativt centrum för Balasoredistriktet med 2,5 miljoner invånare. Öster om staden ligger vidsträckt sandstränder med tidvatten som gör att strandlinjen varierar med flera kilometer under dygnet. 95 % av befolkningen är hinduer. Läskunnigheten är ca 80 %. Andelen människor som lever under fattighedsgränsen i Odisha uppgår till 45 %. Det är dubbelt så mycket som medeltalet i Indien.

Rabi från Balasore

Jag hade glädjen att under flera år samarbeta med doktor Rabinarayan (Rabi) Dash på barnreumatologiska avdelningen på barnsjukhuset i Lund. Han övergick till verksamhet som privatpraktiserande reumatolog i Malmö något år innan jag gick i deltidspension för 3-4 år sedan. Tidigt föddes hos oss en ide att starta ett sjukhus i hans hemtrakter i Balasore där tillgången till sjukvård för människor med kroniskt inflammatoriska ledsjukdomar är i princip obefintlig. Han drevs av behovet att hjälpa det folk bland vilket han själv vuxit upp och jag av

lusten att fortsätta hjälpa patienter med reumatiska sjukdomar efter fullgjorda uppdrag på hemmaplan. Sålunda ägnade vi 2 år att bilda och registrera stiftelsen *Indo-Swedish Rheumatology Foundation* i Indien och denna är numera också en registrerad svensk insamlingsstiftelse. En hel del pappersarbete krävdes parallellt med att Rabis familj bekostade byggandet av en trevånings sjukhusbyggnad i den stad han vuxit upp. Stiftelsen får nu hyra lokalerna för en blygsam månadskostnad.

I oktober 2013 kunde vi under bevitnande av hälsoadministratörer, indiska läkarkolleger och universitetsrepresentanter från långväga i Odisha högtidligt inviga sjukhuset, som namngavs efter dr Dash's nyligen avlidna moder Shakuntala Dash. Ett stort antal journalister och sjukvårdsintresserade personer deltog.

Sjukhuset är nu helt färdigställt (*bild 1*). Mottagningslokalerna rymmer väntrum, undersökningsrum och lokal för ledinjektioner (*bild 2*). Upp till 100 patienter kan undersökas och vid behov behandlas – varje dag! En operationssal kommer att kunna tas i drift under innevarande år, förutsatt att stiftelsen kan samla medel för transport av begagnad sjukvårdsutrustning från Sverige. Vi hoppas då kunna börja med artrodeser och resektionsartroplastiker i fot och hand under regional anestesi på Shakuntalsjukhuset. Lokal för postoperativ vård finns, liksom lokaler för patientundervisning och sjukgymnastik. Den rymliga sjukhusbyggnaden ger också plats för konferensrum och en liten lä-



Bild 1. Shaktuntala Hospital. Det är trångt mellan husen i Indien!



Bild 2. Knäledsinjektion under överinseende av dr Rabi Dash. Undersökningsbritten nytillverkad av lokala snickare.



Bild 3. Free Health Camp efter färd långt ut på landsbygden med hjälp av vår jeep.



Bild 4. Free Health Camp i by utanför Balasore. Notera kvinnornas färgglada och vackra saris. Även den fattigaste indiska kvinna äger en fin sari!

genhet med badrum och kök för tillrest kollega, liksom en mycket liten bostad på taket av byggnaden med utsikt över staden och omgivande natur.

Doktor Rabi Dash tjänstgör på sjukhuset så fort han har möjlighet och jag har nu varit nere i flera tvåveckorsperioder tillsammans med annan pensionerad ortopedkollega, Birger Bylander.

Free Health Camps

Förutom mottagning på sjukhuset har vi tack vare en jeep (*bild 3*) som bekostats av Reumatikerförbundet kunnat företa resor ut på landsbygden och bedriva *Free Health Camps* (*bild 4, 5*) i de allra fattigaste områdena i distriktet. Vi har då kunnat sortera ut och vidare remittera svårt sjuka patienter

till vår mottagning på sjukhuset för lokala ledinjektioner och medicinering efter provtagning och röntgen och ibland MR-undersökning. Det finns god tillgång till fristående laboratorier, röntgenkliniker och apotek. De allra fattigaste har erhållit av oss själva inköpta mediciner, medan övriga har försetts med recept på DMARD preparat och biologiska läkemedel, vilka till stor del produceras i Indien, merparten dock för export! Endast ett fåtal av våra patienter talar engelska och de ofta i förväg upptryckta journal och receptblocken vittnar om detta (bild 6).

Knäartros är mycket vanligt förekommande ned i unga åldrar och vi hoppas mycket på att kunna få igång artrosskola med inhemsk sjukgymnast. Det är mycket få av patienterna med avancerad artros som har ekonomisk möjlighet att få proteskirurgi utförd på de få större sjukhusen i distriktet.

Registrering och journalföring

Ett problem har varit registrering och enkel journalföring, eftersom flertalet av patienterna (speciellt på *health camps*) inte riktigt vet när de är födda utan bara kan ge en grov uppskattning av sin ålder. Alla patienter registreras med namn och diagnos samt mobiltelefonnummer! Ytterst få patienter



Bild 5. Free Health Camp i mindre stad. Alltid ordentlig skyltning och varmt välkomnande! Förf, dr Birger Bylander och dr Rabi Dash.

har en aning om sin exakta ålder och absolut inte vilken specifik dag på året de är födda. Även de mycket fattiga har däremot tillgång till mobiltelefon! Antalet mobilabonnemang i Indien närmar sig 1 miljard (befolkning 1,2 miljarder) Vi har därför använt deras telefonnummer som registerkod.

Många patienter kan hjälpas med ledpunktion, tömning av exudat och installation av Lederspan. Vi har hitintills köpt detta på apotek i Sverige, men håller nu på att skapa kontakt med indiskt läkemedelsproducent (det finns åtskilliga sådana!) som producerar triamcinolonhexacetonid i något annan koncentration än vi är vana vid, men som i alla fall skulle kunna avlasta behovet av transport hemifrån och också spara pengar. 1 ml Lederspan kostar i Sverige nästan ca 150 kronor!

Under svensk frånvaro upprätthålls mottagningsarbetet av indiska invärtesmedicinare med reumatologiskt intresse. De svårast sjuka patienterna registreras och erbjuds ny tid för ställningstagande till specifik behandling i samband med dr Dash's regelbundna närvaro på kliniken. För att annonsera svensk närvaro planeras återbesök via SMS och nybesök via textremsa på lokal TV.

Patientfall från mottagningen

Jag vill passa på att relatera några specifika patientfall från vår mottagning på sjukhuset.

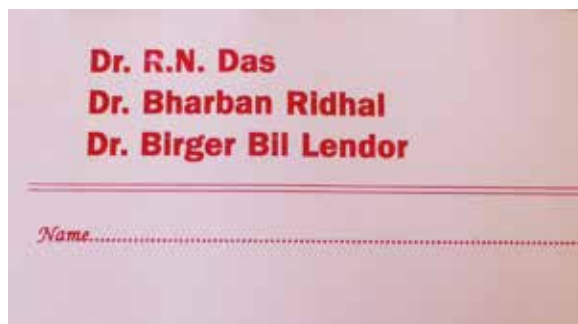


Bild 6. Förbeställda upptryckta journal/receptblock. Indisk tolkning av dr Rabi Dash, Urban Rydholm och Birger Bylander.



Bild 7. Medelålders kvinna, nyinsjuknad i svår polyartikulär RA. Släktingar är nästan alltid med vid konsultationen. Här dotter och svärson.



Bild 8. 13-årig pojke med juvenil RA drabbande höger knäled



Bild 9. Medelålders kvinna med elephantiasis. Kronisk svullnad av fot och underben.



Bild 10. Ung fluorförgiftad pojke med korta nedre extremiteter, lång torso och stora fötter. Rörelseinskränkning i armbågar, axlar, höfter och knän.

42-årig man med 15 års anamnes på svår psoriasisartrit drabbande stora leder. Ingen diagnos tidigare ställd och ingen behandling. Hade övervägt suicid. Fick ett antal leder sprutade, sattes in på prednisolon och methotrexate och hade vid återbesök obetydliga smärtor och alla tankar på suicid bortblåsta.

Medelålders kvinna, nyinsjuknad i svår polyartikulär RA (*bild 7*). Hon fick lyftas in i undersökningsrummet av anhöriga. Mycket höga inflammationsparametrar (CRP 270) och svår anemi. Erhöll ledinjektioner och sattes in på högdos prednisolon-

behandling och methotrexate per os. Återkom efter en vecka gående till mottagningen. Hon hade varit förlorad utan behandling.

13-årig pojke med juvenil RA och svår hö-sidig knäartit (*bild 8*). Skulle obehandlad få en tilltagande valgusdeformitet och förlängning av höger ben med betydande funktionsförlust i vuxenlivet. Efter intra-artikulära steroider och peroralt methotrexate och prednisolon dramatiskt förbättrad och med god prognos.

Fria mottagningar på landsbygden

På våra fria mottagningar på landsbygden ser vi många patienter med filarios (elefantsjuka) vilket ger upphov till oftast ensidig kraftig underbenssvullnad (*bild 9*). Orsakas av en mask som sprids med myggor. Sjukdomen bromsas effektivt av medicin i tablettform i 6-veckors kur vilket resulterar i kraftigt minskat lidande för patienten.

Fluor är visserligen viktigt för tänder och skelett men är giftigt i höga koncentrationer. I Indien är flera miljoner människor funktionshindrade på grund av skeletal fluoros, ett tillstånd som innebär att kroppen töms på kalk med åtföljande missbildningar och ledsmärtor. Vi har träffat många barn med fluorosmissbildningar och vuxna med svår fluoros med rigida leder och kotpelare. Förhöjd fluorhalt i dricksvattnet blir speciellt bekymmersam i tropiska områden där det dricks mycket mer än i tempererade områden. Problemet spåds ytterligare på av att teplantor tar upp stora mängder fluor och indierna är ett tedrickande folk. Fluor reagerar i matsmältningssystemet med väte och bildar en svag syra, vätefluorid vilken levern har svårt att bryta ned. I skelettet bildar vätefluorid och kalcium ett salt som kroppen måste tvätta ur och därmed försvinner också kalcium ur skelettet. Skelettfluoros leder förutom till benskörhet till typiska tillväxtstörningar hos barn (*bild 10*) och i högre ålder till förbening av ligament, speciellt i



Bild 11. 40-årig man med svår skelettfluoros. Den kliniska bilden är svår att skilja från mb Bechterew.



Bild 12. Ca 40-årig man med stenosis i halsryggen och incipient tetrapares. Uppvuxen i by med mycket höga fluorhalter i dricksvattnet.

kotspelaren (*bild 11*). Vid vårt senaste besök kom några bybor till mottagningen med en ca 40-årig man sittande på en cykelbår (*bild 12*) med total pares i nedre extremiteterna och partiell i armarna. Han var helt fixerad i halsryggen och svårt ångestfylld. På medföljande CT-bilder (det är lätt att få en CT-undersökning gjord även i fattiga delar av Indien) kunde vi konstatera utbredd förbening i hela halsryggen och kraftig stenosis på C4-C5 nivå. Mannen var på väg att klämma av medulla och är med säkerhet inte längre i livet.

Invånarna fortsätter dricka det egna brunnsvattnet

Indiska staten erbjuder tankvagnar med dricksvatten till de värst drabbade områdena, men invånarna använder detta för att vattna sina grödor och fortsätter dricka sitt eget brunnsvatten. Vatten kan relativt enkelt filtreras fritt från fluor och en utveckling av billiga filter är planerad på miljöavdelningen på närbelägna Fakir Mohan University, med vilket vi inlett samarbete och redan nu har vi tillgång till indisk sköterska på våra health camps. Hon informerar alla patienter om sambandet mellan dricksvatten och missbildade barn och svår ledsjukdom hos vuxna. Vår förhoppning är nu att kunna samla in medel för inköp av auto-analyser för mätning av fluor i blod och urin på vår mottagning där vi regelmässigt ser ett stort antal unga individer med svår artros, speciellt i knälederna. Fluoros är en tänkbar förklaring till förtida artros och intensifierad upplysning och hjälp med vattenfilter kan förhoppningsvis rädda en del funktion hos dessa svårt drabbade människor.

Vi har tillgång till ett antal donerade TENS-apparater och en traktionsapparat och hoppas nu kunna knyta en indisk sjukgymnast till oss så att fysikalisk verksamhet upprätthålls även under perioder då någon läkare inte finns på plats.

Vi arbetar utan ersättning och har hitintills själv bekostat resor och uppehålle, liksom inköp av läkemedel. Vi behöver nu ekonomisk hjälp att anställa indisk personal (vaktmästare/chaufför, sjukgymnast och sjuksköterska). Detta sker till en kostnad som understiger 1/10 av motsvarande kostnad i Sverige! Vi hoppas därför på bidrag till vår insamlingsstiftelse via bankgiro 371-6610, gärna med tydligt angivande av givaren.

Som reumakirurger har vi hitintills fått nöja oss med att hjälpa till med tolkning av röntgen- och MR-bilder samt ge ett stort antal ledinjektioner. Förhoppningsvis kommer möjligheterna för kirurgi att uppstå och då kan, förutom reumatologer, yngre ortopedkolleger erbjudas möjligheter till praktik och uppleva tillfredsställelsen att kunna hjälpa medmänniskor med svåra och ofta onödiga funktionsbortfall till ett bättre liv. Förhoppningen är att vi ska kunna vidareutbilda indiska läkare som på sikt kan ta över verksamheten.

Jag har under hela min tid som reumakirurg i Sverige kunnat behandla reumatiker med betydande funktionsförluster och smärtproblem med kirurgiska insatser. Mötet med medmänniskor helt utan tillgång till hälso- och sjukvård och tillfredsställelsen av att kunna hjälpa med rätt enkla medel ger nya dimensioner åt livet! Vi behöver hjälp av fler kolleger och välkomnar i första hand (pensionerade) reumatologer till vårt sjukhus. Kontakta gärna Rabi Dash för information (rabi.dash@gmail.com).

Mer information finns också på vår hemsida www.shakuntalahospital.com. Det finns flera sjukhus i Indien med detta namn så se upp att du hamnar på rätt adress (Balasore).

Immunologi

Immunitetslära – något om upptäckten av det cellulära immunförsvaret _____ 179

Immunitetslära – något om upptäckten av det humorala immunförsvaret _____ 181

Louis Pasteur – immunologins fader? _____ 184

Immunitetslära

– något om upptäckten av det cellulära immunförsvaret

Ido Leden

1908 års Nobelpris i medicin tilldelades Paul Ehrlich och Elie Metchnikoff för deras arbeten inom immunitetsläran. Immun av latinets immunis = skattefri, skadefri, anger att immunitet föreligger. Med detta avses inom biologin egenskapen att vara undantagen från vissa infektionssjukdomar, att inte vara mottaglig för infektion. Inom folkrätten avses frihet från ett lands jurisdiktion och under medeltiden syftades på vissa personers eller institutioners befrielse från skatt och andra skyldigheter gentemot kungamakten.

Elie Metchnikoff (1845 – 1916), professor i zoologi i Odessa arbetade i mer än 20 år vid Pasteurinstitutet i Paris där han bl.a. hade J. Bordet som elev och medarbetare.

Metchnikoff skapade begreppet fagocytos för vita blodkroppars förmåga att uppsluka eller omsluta främmande partiklar som inträngt i kroppen. De grundläggande observationerna och experimenten gjorde han genom att mikroskopera levande sjöstjärnelarver och vattenloppor (Daphnier). Bägge är halvgenomskinliga och därigenom kunde han följa biologiska processer. Han iakttog flera gånger hur en Daphnia råkade svälja en liten, nålformig spor. Ibland med förödande resultat (sporen

”grodde” och gav upphov till en ny generation av bakterier), men som regel förblev Daphnian opåverkad. Då hade en mängd ”vandringceller” (vita blodkroppar och fagocyter) snabbt mobiliserats och dessa ”dödade och förtärde de infekterade sporena”. Metchnikoff gjorde också experiment där han stack in små spetsiga stickor i kroppen på sjöstjärnelarver (Bipinnaria). Genast ansamlades ”vandringceller”, ”som omgävfö den främmande kroppen i ett tjockt lager”. Han insåg att vandringcellerna (fagocyterna) troligen också kunde uppsluka (fagocytera) mikrober och att detta sannolikt var en av kroppens centrala försvarsmekanismer mot mikrobinvasion. Detta benämnde han cellulär immunitetsteori. I sin Nobelföreläsning

hävdar han med emfas att detta försvarssystem är överordnat och mycket mer centralt än det humoral försvarssystemet, kring vilket medpristagaren Ehrlich bedrivit sin forskning. Karolinska Institutets lärarkollegium bedömde framsynt att bägge försvarssystemen nog var centrala och de bägge forskarna fick därför dela årets pris. Idag vet vi att detta var en korrekt bedömning. Såväl det humoral som cellulära immunförsvaret är essentiellt för vår överlevnad.



Frimärke, Elie Metchnikoff.



Frimärken: Frank Macfarlane Burnet och hans "Clonal Selection Theory".

En annan milstolpe i immunologins historia knätsattes 1960 då Frank Macfarlane Burnet och Peter Medawar tilldelades detta års Nobelpris i medicin för sina upptäckter av förvärvad immunologisk tolerans. På 1950-talet hade man tekniskt lärt sig att med framgång transplantera ett organ från ett djur till ett annat. Organöverlevnaden var dock mycket kortvarig p.g.a. de massiva avstöttningsreaktioner som omedelbart utlöstes. Det fanns dock ett par noterbara undantag. Överföring av vävnad från en kroppsdel till en annan hos samma individ (homolog transplantation) var som regel framgångsrik. Likaså överföring av vävnad/organ mellan enäggiga individer. Burnet postulerade att detta måste bero på immunsystemet under fosterstadiet lärt sig att inte reagera på egna celler eller vävnader. Immunsystemet hade blivit tolerant för egna substanser. Detta skedde enligt hans teori genom "clonal selection". Detta innebar att under fosterstadiet eliminerades immunsystemets celler med förmåga att reagera mot egna beståndsdelar. Hans medpristagare visade i eleganta experiment att det även höll i praktiken. Om musfoster under embryonalstadiet inockulerades med vävnad från ett vuxet djur så

blev de efter födelsen toleranta för vävnad från just denna individ och kunde alltså ta emot/tolerera transplantat. Transplantat från andra individer avstöttes dock på förväntat vis. Denna upptäckt var starten för vidare immunologisk forskning kring toleransfenomen. Inom reumatologin pågår idag flera spännande studier med försök att inducera tolerans vid olika autoimmuna sjukdomar. Lyckas man få metoder för detta kommer sannolikt risken för brosk och andra organskador vid dessa tillstånd att påtagligt kunna minskas.

Källor

- Metchnikoff E. Immunitetsfrågans aktuella läge. (Nobelföreläsning i Vetenskapsakademien den 13 maj 1909.) Allmänna Svenska Läkartidningen 1909; 6:357 – 78.
- Kruif P. Metchnikoff. De små snälla fagocyterna. I: Kruif P, Mikrobjägare. Stockholm: Hugo Gebers förlag, 1926:223 – 50.
- Sagnér A. Livets tjänare, fjärde utökade upplagan. Malmö: Bengt Forsbergs förlag AB, 1980.
- Frimärkena är hämtade från dels min egen samling, dels från den medicinhistoriska samling frimärken som finns på Sydsvenska Medicinhistoriska Museet i Lund och som donerats av Knut Wolke, Kalmar.

Immunitetslära

– något om upptäckten av det humorala immunförsvaret

Ido Leden

Redan under antiken noterade man att personer som överlevt en svår infektionssjukdom, exempelvis pest, därefter tycktes vara oemottagliga (immuna) för sjukdomen i fråga. I Thukydides skildringar av pestens härjningar i Aten 430 f. Kr. berättas att de som tillfrisknat ofta klarade att sköta andra pestsjuka utan att på nytt själva bli sjuka. Under de följande århundraden framlades många fantasifulla teorier om vad detta kunde bero på. Tänkvärda sådana framlades på 1800-talet av bl.a. Louis Pasteur, en av immunologins pionjärer, som funderade över om immunitet kunde bero på att vissa för mikroorganismer essentiella tillväxtfaktorer med tiden förbrukades.

Det definitiva genombrottet kom 1890 då Emil von Behring och hans japanske medarbetare Shibasaburo Kitasato publicerade sina försök där försöksdjur injicerats/immuniserats med difteritoxin och tetanustoxin. Dessa djur visade sig ha förmågan att bilda motgifter, antitoxiner, mot de insprutade bakteriegifterna (toxinerna). Behring visade också att dessa antitoxiner fanns i serum och att skyddsförmågan kunde överföras till andra djur. Genom att immunisera stora djur (hästar) skapades möjligheter att utvinna stora mängder immunsera.

Julnatten 1891 prövades för första gången behandlingen på människa. I Berlin gavs då difteri-antitoxin till ett barn med livshotande difteri. Därmed var serumterapi född. För denna upptäckt tilldelades Behring 1901 det första Nobelpriset i fysiologi och medicin.



Figur 1. Emil von Behring (1854 – 1917). Professor och direktör vid institutet för Hygien och experimentell terapi i Marburg. Den förste Nobelpristagaren i fysiologi och medicin (1901). Hans läromästare Robert Koch fick inte sitt Nobelpris förrän 1905.

Antitoxinerna kom sedan att kallas antikroppar och Paul Ehrlich, Nobelpristagare 1908, publicerade redan 1897 en metod för att mäta mängden difteriantitoxin i serum. Därmed gavs möjlighet att standardisera de sera som användes. Det rådde nu inget tvivel om att humorala faktorer var av största betydelse för immunitet. Ehrlich fick sitt Nobelpris för sin forskning inom detta område. Han framlade också en teori för hur antikropparna bildades, den berömda "sidokedjeteorin".



Figur 2. Paul Ehrlich (1854 – 1915). Från 1896 chef för seruminstitutet i Berlin – Steglitz (från 1899 förlagt till Frankfurt am Main som institut för experimentell terapi). Delade med Metchnikoff (se Reumabulletinen nr 55, juni 2003) 1908 års Nobelpris i fysiologi och medicin. De fick priset för sina upptäckter inom immunitetsläran.

Med denna teori kunde han förklara immunsystemets specificitet. Difteriantitoxiner neutraliserade ju bara difteritoxin, något annat skydd gav det inte. Specificiteten förklarade Ehrlich med att sidokedjorna, receptorer i modernt språkbruk, var strukturellt anpassade, var och en för sitt särskilda antigen. Immunsvaret tolkades som att antigenet gav stimulans till extra sidokedjebildning, varefter de nybildade specifika kedjorna lösgjordes från cellytan för att fritt förekomma i blodet.

Man insåg snart att det fanns olika typer av immunitet. Antitoxinbildning var bara en av kroppens försvarsmekanismer. Den tyske bakteriologen Richard Pfeiffer (mononukleosens upptäckare) visade i eleganta försök med koleravibrioner att marsvin bildade lytiska substanser mot vibrionerna som skyddade djuret vid inoculation men att dessa substanser inte gav något skydd emot själva koleratoxinet. Han kallade detta bakteriolytisk immunitet och den humoral faktorn för bakteriolytisk antikropp. Pfeiffer kunde inte påvisa någon bakteriolytisk effekt av sådana antikroppar utanför djuret medan uttalad reaktion/lys förelåg så fort



Figur 3. Jules Bordet (1870 – 1961). Den förste föreståndaren för Pasteurinstitutet i Bryssel som grundades 1901. Professor i bakteriologi 1907. Nobelpristagare i fysiologi och medicin 1919.

dessa introducerades i organismen. Han postulerade därför att kroppen på något vis förfogade över ett aktiveringssystem för dessa antikroppar.

Belgaren Jules Bordet, som under åren 1894 – 1901 arbetade vid Pasteurinstitutet i Paris, var den som 1895 kunde förklara detta fenomen. Han visade att bakteriolytiska substanser av två faktorer. Dels en termotabil antikropp (amboceptor enligt dåtida terminologi), som bildats i djuret vid immunisering, dels en termolabil faktor som finns hos alla djur och som inte ökar i mängd vid immunisering. Denna senare faktor kom sedan att kallas för komplement, se tabell. Bordet var också den förste som systematiskt studerade vad som hände om artfrämmande celler injicerades i djur. Han gjorde bl.a. försök där marsvin tillfördes röda blodkroppar av råttor. Marsvinet bildade då antikroppar som i närvaro av komplement lyserade rättans blodkroppar. Ett viktigt experiment som visade att bildning av specifika antikroppar var ett generellt biologiskt fenomen.

Dessa studier inspirerade Wasserman och andra forskare, vilket ledde till utvecklandet av Wassermantestet och andra komplementfixationstest. När Bordet återvände till Belgien och Bryssel blev han direktör för det där nybyggda Pasteurinstitutet och senare professor i bakteriologi. Han bidrog med många ytterligare immunologiska och bakteriologiska upptäckter. För detta tilldelades han 1919 års Nobelpris i fysiologi och medicin.

Tabell

Komplementsystemets upptäckt 1895 påvisade Bordet att lys av bakterier i immunsera förutsätter närvaro av termolabil serumfaktor.

1. Kolibakterier + färskt specifikt antiserum: lys
2. Kolibakterier + antiserum 56° i 30 minuter: agglutination men ej lys.
3. Kolibakterier + antiserum 56° i 30 minuter + färskt normalserum: lys
4. Kolibakterier + färskt normalserum: ej lys

Källor

1. Grubb R. Forsman – antigenets tidiga historia och kontroversen mellan Bang – Forsman och Ehrlichskolan. Sydsvenska Medicinhistoriska sällskapets årsskrift 1989; 26:121 – 25.
2. Lagerkvist U. Från Hippokrates till molekylär medicin. Värnamo: AB Fälths Tryckeri; 1993.
3. Laurell AB. Jules Bordet – a giant in Immunology. Scand J Immunol 1999; 32: 429 – 32.
4. Pettersson A. Physiology or Medicine 1919. (Presentation av Jules Bordet och de arbeten som gjorde att han utsågs till vinnaren av 1919 års Nobelpris i fysiologi och medicin. Bordet hade själv inte möjlighet att närvara vid prisutdelningen.) Scand J Immunol 1999; 32:426 – 28.
5. Sagnér A. Livets tjänare, fjärde utökade upplagan. Malmö: Bengt Forsbergs förlag AB, 1980.

Tack till Martin Olsson, Immunforum, Lund som tipsade om artiklarna i Scand J Immunol 1999.

Louis Pasteur

– immunologins fader?

Ido Leden



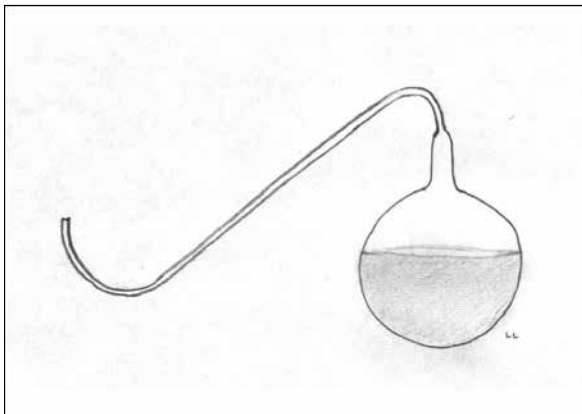
Figur 1. Louis Pasteur (1822-1895) föregångsman inom såväl immunologi som mikrobiologi. Frimärke (flygpostporto) utgivet 1972 i Franska Östafrika (nuvarande Djibouti) för att hedra en stor vetenskapsman.

Louis Pasteur (figur 1) föddes 1822 i den lilla byn Dôle som ligger i Sydfrankrike. Fadern var garvare. Det sägs att Louis inte var speciellt duktig i skolan, men han gav sig ändå iväg till Paris för studier i kemi. Här var han betydligt mera framgångsrik och redan 1854 utnämndes han till professor i kemi i Lille. Han hade således ingen formell medicinsk utbildning, men det blev ändå inom detta område som han kom att göra flera epokgörande upptäckter.

Pasteurs intresse för jäsningsprocesser och de upptäckter han gjorde inom detta område, gör att han räknas som en av mikrobiologins pionjärer och grundare. Han visade redan 1857 att mjölkens surnande beror på närvaro av mikroorganismer. Senare studier visade att ett flertal jäsningsproces-

ser berodde på närvaro av bakterier eller mikroskopiska svampar och att detta många gånger kunde förhindras genom försiktig värmning av substratet (pastörisering!). Hans studier av vinjäsningen fick nationalekonomisk betydelse. Pasteur visade 1863 att vinjäsning beror på närvaro av levande organismer, jästceller, och att misslyckanden/katastrofer vid vinframställningen berodde på kontamination av andra mikroorganismer. Senare visade han att detsamma gällde vid ölframställning. Pasteurs upptäckter möjliggjorde olika typer av förebyggande åtgärder, vilket snabbt fick stort ekonomisk betydelse för dessa näringar.

Vid denna tid arbetade han också med frågan om självalstring, en fråga som sysselsatt forskare och tänkare under många hundra år. Det var al-



Figur 2. Skiss som visar en fullt tänkbar modell av en av de kolvar Pasteur använde för att vederlägga teorin om självalstring.

lom bekant att om organiska vätskor som blod, urin eller buljong lämnades att stå i skålar eller kolvar så utsattes dessa snart för förruttelse, en massiv förekomst av mikroorganismer. Hur bildades dessa? Genom självalstring, eller uralstring som det också kallades, ansåg många. ”Infusionsdjuren” bildades alldeles av sig själva från intet i näringslösningar av detta slag. Italienaren Lazzaro Spallanzani (1729 – 1799) hade redan 100 år tidigare visat att uralstring inte förekommer. Det gjorde han genom noggranna experiment med långvarig kokning av buljonger och liknande näringssubstrat varefter kolvarna omsorgsfullt förseglades.

Denna kunskap var dock inte allmänt accepterad varför Parisakademien 1859 utlyste en tävling i denna fråga. Pasteur visade invändningsfritt att självalstring inte finns. Mikrobförekomsten berodde alltid på att luft lämnats tillträde. Han upprepade i princip Spallanzanis experiment men han använde också kolvar med extremt tunn och långt utdragen hals som alltså var öppna (figur 2). Konstruktionen medförde att mikroorganismer inte via luften kunde nå näringslösningen. Nu var tiden mogen för acceptans av dessa resultat och teorin om uralstring kunde definitivt avskrivras. Pasteurs fynd fick genast stor medicinsk betydelse.

Den engelske kirurgen Josef Lister (1827 – 1912) insåg betydelsen av generell mikrobförekomst i luften och den risk detta innebar för kontamination (figur 3). Han införde därför omgående aseptiska principer genom karbolsprayning i operationssalarna. Resultatet lät inte vänta på sig. Dödligheten vid amputationer sjönk från 43% till 15 %.

Pasteur gjorde också en annan upptäckt med stor nationalekonomisk betydelse när han på 1860-talet visade att pepparsjukan, som drabbade silkesmasken, berodde på mikrobförekomst. Smittade larver gjorde inte en kokong av jämn fin silkestråd. Tråden blev skadad och full av avbrott, vilket gjorde att den inte kunde användas för spinning och vidare industriell förädling. Smittade silkesmaskodlingar orsakade miljonförluster. Tack vare Pasteurs upptäckt, som gav möjlighet till mikrobekämpning, undveks en industriell kris. Pasteur arbetade alltid, men det sägs att han under denna period arbetade särskilt intensivt. Eventuellt har detta haft betydelse för hans insjuknande 1868 i någon form av cerebral insult. Han återhämtade sig men var för resten av livet försvagad i vänster sida och gick med viss hälta.

Pasteur var vid denna tid en lysande stjärna på vetenskapens himmel. Strålglansen skulle bli än större under de följande åren. 1867 hade han utnämnts till professor i kemi vid Sorbonne. På 1870-talet började han logiskt fundera över om inte mikrober också kunde orsaka sjukdomar hos högre stående djur och människor, en på den tiden revolutionerande tanke. Han inledde nu ett samarbete med tre unga läkare, först Joubert och sedan Roux och Chamberland. Dessa anställdes som assistenter vid hans laboratorium. Först inriktade man sig på olika sjukdomar hos husdjur. Hönskolera var ett svårt gissel. Italienaren Peroncito hade 1878 isolerat mikroben. Pasteur och hans medarbetare visade att kultur av denna bakterie, som försvagats på olika vis, kunde injiceras på fåglarna



Figur 3. Josef Lister, engelsk kirurg, som införde aseptiska principer i operationssalarna. En grundförutsättning för kirurgins kommande utveckling. Frimärke utgivet Benin 1977 till 150 års jubileet av Listers födelse.

utan att de dog. Ofta fick de milda sjukdomssymtom men sedan blev de immuna och påverkades inte av stora doser från högvirulenta stammar.

Det gick alltså att vaccinera hönsen mot denna sjukdom. Bakgrunden till effekt och resultat var också avsevärt bättre förstådd och dokumenterad jämfört med kunskapen om varför smittkoppsvaccineringen fungerade. På samma sätt visades att nötkreatur kunde vaccineras mot mjältbrand och svin mot rödsjuka genom vaccination med de orsakande mikroberna, som först försvagats. Dessa studier kröntes med försöken att isolera mikroben bakom rabies. Det lyckades man inte helt med, men smittämnet kunde isoleras i torkad kaninryggmärg och sedan överföras till andra djur med god skyddseffekt. Pasteur drog sig för att "inympta"/inoperera kaninryggmärg på människa.

Han funderade på att göra det på sig själv för att sedan också innoculera sig själv. Pasteurs försök att hitta ett botemedel mot den fruktade vattuskräcken var dock kända över stora delar av Frankrike så plötsligt en dag ombads han att försöka. En förtvivlad moder från Elsass sökte honom den 6 juli 1885 för sin nioårige son Josef som några dagar tidigare blivit svårt biten av en rabiessjuk hund. Två konsulterande läkare, Vulpian och Granelou, bedömde att pojken inom några dagar med all sannolikhet skulle visa symtom på rabies och sedan dö. Man tillstyrkte därför vaccination med kaninryggmärg. Han fick sammanlagt tolv subkutana injektioner av ryggmärgssubstans med en dags mellanrum och varje gång lite "starkare dos". Han reste sedan hem och förblev frisk. Om hans senare öden kan nämnas att han blev vaktmästare vid Pasteurinstitutet. När tyskarna 1940 krävde att denne Josef Meisser skulle öppna Pasteurs gravvalv för dem, "sökte han själv döden" (ref 2).

Pasteur som icke-medicinare är alltså en av de personer som i högsta grad bidrog till den moderna medicinens födelse under 1800-talets andra hälft. Flera författare menar att han gjort sig förtjänt av epitetet "immunologins fader". Ulf Lagerkvist anser till och med att han även förtjänar att kallas mikrobiologins fader (ref 3).

Källor

1. Fåhraeus R. Louis Pasteur. I: Fåhraeus R, ed. Läkekonstens historia del III. Stockholm: Bonniers 1946: 215 – 27.
2. Kruij P. Pasteur: "Och den galna hunden." I: Kruij P, ed. Mikrobjägare. Stockholm: Hugo Gebers förlag, 1926: 159 – 98.
3. Lagerkvist U. Från Hipprokates till molekylär medicin. Värnamo: AB Fälth's Tryckeri; 1993: 77 och 119.
4. Renander A. Grundvetenskaper under 1800-talet. I: Renander A, ed. Kortfattad lärobok i medicinens historia. Stockholm: Almqvist & Wiksell 1962: 205 – 31.
5. Sagnér A. Livets tjänare, fjärde utökade upplagan. Malmö: Bengt Forsbergs förlag AB, 1980.

Reumatiska sjukdomar som de avspeglas i konsten

Reumatisk sjukdom och konstnärligt skapande _____	188
Artrit i konsten_____	192
Paul Klees skapande och sjukdom – diagnosen nu ifrågasatt _____	196

Reumatisk sjukdom och konstnärligt skapande

Ido Leden, Bengt Lindell och Åsa Häggström

De franska konstnärerna Pierre-Auguste Renoir och Paul Dufy och den svenske tonsättaren Allan Pettersson är tre konstnärer, vilkas skapande kan ha fördjupats och influerats av den ledsjukdom (RA), som de drabbades av.

Pierre-Auguste Renoir (1841–1919)

Pierre-Auguste Renoir föddes 1841 i Limoges, Frankrike som det sjätte av skräddare Léonard Renoirs och hans hustru Marguerites sju barn. Tre år senare flyttade familjen till Paris och här fick Auguste några år senare börja i katolsk skola. För ytterligare biografiska data se faktaruta 1.

Redan som tonåring kunde han snabbt och fulländat, perfekt kopiera/avbilda klassiska verk som fanns på Louvren. Han och många jämnåriga konstnärsvänner fann dock inget nöje i detta utan ville måla/teckna utomhus för att fånga vardagliga ögonblicksbilder. Impressionismen föddes. Man

inspirerades bland annat av Delacroix som uttalat att: ”En bilds första plikt är att vara en fest för ögat”. Renoir fångades och lockades särskilt av ljusets alla skiftningar i naken hud. Hans nakenstudier bemöttes dock med avsky av etablissemanget, enbart ett fåtal samtida uppskattade vad de såg, se faktaruta 3. Renoir älskade också att måla blommor, särskilt rosor som var hans favoritblomster. Han upplevde att rosornas färg framhävde skimret i en kvinnas hud, vilket förmedlas i ett stort antal porträtt, för exempel se bild 1.

Renoir drabbades av ledbesvär eventuellt redan 1888. Bättre dokumentation om sådana finns från 1890-talets slut, se faktaruta 2. Sjukjournaler finns inte bevarade men hans liv före och efter sjukdomsdebuten finns bland annat skildrat av hans son Jean, som blev känd filmregissör. Renoir var under de sista 10–15 åren av sitt liv svårt invaliderad av sin ledsjukdom. Bevarade fotografier och sjukdomsskildringar gör att man med stor sannolikhet kan säga att han drabbats av ledgångsreumatism (RA). Hans skapande förblev dock obrutet in i det sista.



Bild 1. Gabrielle med smycken 1910 & rosor 1911. Gabrielle kom som ung kvinna till familjen Renoir som barnflicka när andra sonen Jean föddes. Hon stannade i ett par decennier och blev också en av Renoirs favoritmodeller.

Faktaruta 1. Renoir – biografiska data



Självporträtt 1876

- *1841 född, son till skräddare
- 1854-58 porslinsmålare
- 1860 kopist Louvren
- 1862-4 konstnärsskola
- 1870 militärtjänst
- 1872 De refuserades salong
- 1874 Impressionisterna
- 1888 Reumatiska besvär och ansiktsförlamning

Faktaruta 2. Renoir – sjukhistoria



- 1888 reumatiska besvär och ansiktsförlamning
- 1897 fraktur hög arm
- 1911 rullstolsbunden
- Sjukdomen skovvis progredierande & nodulibildande
- 1899-1914 spabesök och antipyryn

Faktaruta 3. Renoir – ifrågasatt studie



Nakenstudie i sommarljus ca 1875-76

"Kan ingen försöka tala om för herr Renoir att en kvinnas kropp inte är ett stycke skämt kött med de gröna och violetta fläckar man finner hos ett fullständigt förruttnat lik!"

Albert Wolff i Le Figaro 1876

"Med sina dyrbara smycken på fingret och kring handleden är denna kvinna både natur-barn och naturgudinna – en bildkonstnärlig poesi som lät det uråldriga komma till uttryck på ett helt nytt sätt."

Caillebotte som köpte konstverket

Raoul Dufy (1877–1953)

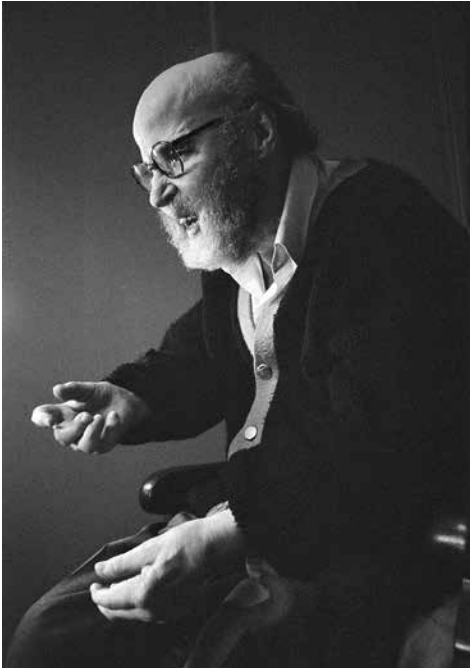
Denne något yngre landsman till Renoir har en sjukhistoria som är synnerligen väl dokumenterad. Han insjuknade i RA på 1930-talet och blev mot slutet av 1940-talet rullstolsbunden och i stort sett oförmögen att måla. Två konstläskande amerikanska reumatologer i Boston läste om hans öde och erbjöd honom gratis behandling om han tog sig till USA. Dufy anlände till deras sjukhus i april 1950 och utskrevs inte förrän sent i december samma år. Han behandlades med ACTH och blev snabbt förbättrad, men bieffekterna av det endogena steroidpådraget var uttalade och av klassiskt slag (cushinghabitus, osteopeni med fragilitetsfrakturer mm). Återkommen till Paris fick han några år med

aktivt skapande tills han stupade i en gastrointestinal blödning. Han älskade blomsterstilleben och det sägs att ett par av dessa kallade han "cortisone".

Allan Pettersson (1911–1980)

Allan Pettersson var en unik musikskapare i svensk modern musikhistoria. Han levde med smärta – de sista decennierna av sitt liv var han svårt handikappad av reumatoid artrit.

Det är i år 100 år sedan Allan Pettersson föddes, den 19 september 1911, i Västra Ryds socken i Uppland. Han betraktas idag av många musikutusiaster som en av Europas stora tonsättare, men började sitt liv i en mycket torftig bostad i Södermalms fattiga arbetarkvarter. Petterssons



Allan Pettersson (Foto: Gunnar Källström)

far var smed och blev alkoholiserad och våldsam. Modern strävade som sömmerska för att bidra till försörjningen. Hon var djupt troende och de frikyrkosånger, som hon brukade sjunga för barnen, tillsammans med de Ernst Rolf-melodier fadern föredrog, blev Petterssons första bekantskap med musik.

Vid 12 år ålder lyckades Pettersson, genom att sälja julkort och vykort, tjäna ihop tillräckligt för att kunna köpa sin första violin för 10 kronor. Efter avslutad folkskola ägnade han sig helt åt att öva på sitt instrument, vilket fadern våldsamt reagerade mot och betecknade som ett svek mot familjens arbetarklassbakgrund.

Pettersson var i stort sett självlärd på sitt instrument, men lyckades 1930, vid 19 års ålder, bli antagen vid Kungliga Musikhögskolan, där han under nio år först studerade violin, men så småningom övergick till viola, harmoni och kontrapunkt. Han började också komponera. Under

studietiden skrev han *Två elegier för violin och piano* (1934), *Sex sånger för röst och piano* (1935), *Fantasi för violasolo* (1936), *Fyra improvisationer för violin, viola och violoncell* (1936), och *Andante espressivo för violin och piano* (1938). Dessa tidiga kammarmusikverk skiljer sig mycket från de senare kraftfulla symfoniska verken.

Hans arbetarklassbakgrund skapade ett utanförskap i förhållande till andra musikstudierande och samtidigt gjorde studierna att han blev isolerad från sin familj och från sin ursprungsmiljö.

År 1939 tilldelades han Jenny Lindstipendiet och medan människor flydde Paris inför hotet om Tysklands ockupation av staden, reste Pettersson dit för att fördjupa sina violastudier under ett år. Han valde verkligen sin egen väg.

Efter denna period och fram till 1951 hade han sin anställning i violastämman i Stockholms konsertförenings orkester.

Petterssons 17 symfonier utgör huvuddelen av hans verk. Den första och den sjuttonde symfonin är ofullbordade. Med två undantag, nr 3 och nr 8, är symfonierna inte indelade i satser, vilket innebär att de utgörs av ett konstant musikflöde, som varar i 30–70 minuter utan andrum. Fullt fokus krävs således när man lyssnar.

I början av 1960-talet, kort efter att den femte symfonin uruppfördes av Sveriges Radios symfoniorkester, insjuknade Allan Pettersson i ledgångsreumatism. Både hans mor och hans syster hade drabbats av sjukdomen och systemen hade tidigt gått bort därav. Petterssons sjukdom utvecklades ogynnsamt och ledde till ett tilltagande fysiskt funktionshinder.

Genombrottet som tonsättare kom med symfoni nummer 7. Antal Doratis uruppförande av symfonin den 10 oktober 1968 blev en triumf. Pettersson fick gå upp på scenen flera gånger för att ta emot

ovationerna. Det blev dock den sista konsert som Allan Pettersson skulle närvara vid personligen på grund av hans rörelsehandikapp.

När man lyssnar på symfonin börjar den i ett närmast smärtsamt tonläge; det känns som om någon skrapar på ens blottlagda nerver. Pettersson var en mästare på att förmedla smärta och sorg via sin musik, men där finns också närmast förlösande vackra partier med svepande stråkar, som snarast förmedlar frid. Med Pettersson egna ord: *”Det är mor som är min musik. Det är hennes röst som talar i den, jag har velat ropa ut vad hon aldrig kunde säga.”*

Petterssons tolfte symfoni, som har undertiteln *De döda på torget* (1977) är skriven för kör och orkester och består av tonsatta dikter av Pablo Neruda. Pettersson ville med sina egna ord skriva ”ett verk med tidsaktualitet i djup bemärkelse”. Kantaten *Vox humana* (1974) för sångsolister, kör och orkester, bygger också på latinamerikanska dikter. Dessa texter uttrycker Petterssons eget engagemang för de utstötta, ”den lilla människan”.

Viktiga är även hans 24 *Barfotasånger* till egna texter, skrivna 1943–1945. Allan Petterssons Barfotasånger är en del av vår svenska sångskatt. Dikterna skrevs under krigsåren och är tankar om livet och döden. Stilen minner om såväl visa som lärsång. I några av symfonierna och i den andra violinkonserten använder Pettersson musikaliska citat ur dessa sånger.

Mot det sista decenniet av sitt liv var Allan Pettersson i stort sett bunden till sin bostad på Söder. Efter en lång sjukhusvistelse på grund av komplikationer till sjukdomen avled han 1980.

Pettersson var minst sagt nyskapande; Christian Lindberg (trombonist, tonsättare och dirigent) uruppförde för första gången den ofullbordade första symfonin januari 2010 med Norrköpings symfoniorkester. Han liknar Petterssons harmonier

vid jazzmusikern Miles Davis’. Det är bara det att de klanger Davis använde sig av på 70-talet hittar man i Petterssons musik redan på 50-talet!

Allan Pettersson kom aldrig att tillhöra någon gruppering av tonsättare, utan är högst individuell. Med en blandning av traditionella och modernistiska uttryckssätt, speglar hans musik den tragik han sett i sina familjemedlemmars och andra fatiga människors liv, men också egna erfarenheter av utanförskap och ensamhet. I ett brev 1968 säger tonsättaren själv att hans musik kanske är *”en protest mot predestinationen, grymheten mot mänskan, mänskan utan chans”*.

Referenser Pettersson:

1. Bergendahl G. 33 svenska komponister. J. A. Lindblads Bokförlag AB 1972, p.207-213. ISBN 91-32-40374-7
2. Barkefors L. En tonsättares liv och verk. Allan Pettersson – Det brinner en sol inom oss. Sveriges Radios förlag 1999. ISBN 91-522-1822-8
3. Davis Peter G. A Swedish Neo-romantic Composer. The New York Times 11 Jan. 1981
4. Shanks, M. Gustav Allan Pettersson. Classical Net: <http://korta.nu/oszyb>
5. Wikipedia: Allan Pettersson. <http://korta.nu/sufks>
6. Allmusic: Allan Pettersson Complete Symphonies (Katalogsida från en musikaffär online med korta avsnitt ur verken för avlyssning). <http://korta.nu/wcj71>
7. Allan Petterssons Symfoni nr 7 i dess helhet för avlyssning via Spotify: <http://korta.nu/lu78y>
8. Sveriges Radio: Mitt i musikens veckomagasin, fredag 15 januari 2010. (Utdrag ur intervju med Allan Pettersson) <http://korta.nu/gndme>
9. Allan Pettersson: Symphony No. 12 - De döda på torget. Composer's note. Gehrman's musikförlag. <http://korta.nu/eugi2>

Referenser Renoir & Dufy:

1. Feist P. Pierre-Auguste Renoir 1841-1919. En dröm om harmoni. Köln: Benedikt Taschen Verlag, 1990.
2. Homburger F, Bonner C. Occasional notes. The treatment of Raoul Dufy's arthritis. N Engl J Med 1979; 301: 669-73.
3. Mili G. The old man of modern art. Life Magazine 1949 (dec 12): 87-94. (Om Dufy).
4. Wikipedia (Om Renoir och impressionismen): <http://korta.nu/137r8>

Artrit i konsten

Ido Leden

Ar 1986 anordnades i Bryssel ett symposium kallat "Art, History and Antiquity of Rheumatic Diseases" (1). Syftet var att sammanställa data från den livliga diskussion som pågått sedan 1950-talet om huruvida ledgångsreumatism, reumatoid artrit (RA), är en gammal eller ny sjukdom.

Åren efter 1948, då man insett reumatoidfaktorns kliniska betydelse, tydliggjorde att RA och ankyloserande spondartrit (AS)/Mb Bechterew var olika sjukdomstillstånd (2, 7, 9, 11). Undersökningar av skelettfynd från antiken och medeltiden

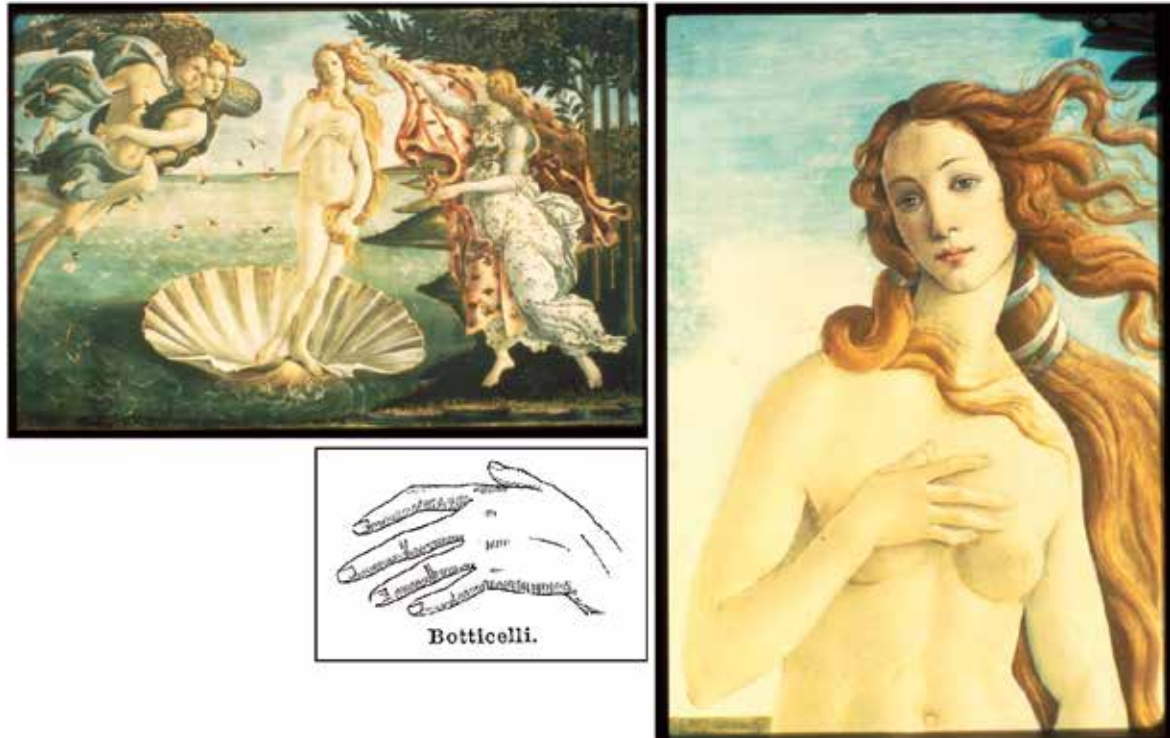


Figur 1. Yngling av Sandro Botticelli. Högerhandens utseende/utformning har av vissa bedömare ansetts spegla reumatoida förändringar.

visade att AS förekom redan då, men också att några övertygande motsvarande fynd av RA saknades (2, 9, 11). I medicinsk litteratur före år 1800 fanns inte heller säkra beskrivningar av RA/kronisk artrit. Två skolor bildades nu, där den ena ansåg att RA var en ny sjukdom som började uppträda i början av 1800-talet, medan den andra var tveksam och förordade att man borde invänta säkrare underlag för ställningstagande. Svaret på frågan om RA:s anciennitet förväntades bli hypotesgenererande för modern forskning om RA:s etiologi. Sjukdomars epidemiologi, d.v.s. deras förekomst geografiskt och *tidsmässigt*, kan ge viktiga ledtrådar till deras orsak. Anhängare av åsikten att RA skulle vara en ny sjukdom framlade mer eller mindre spekulativa förslag om tänkbara miljöfaktorer och livsstilsförändringar under 1800-talets början, som skulle kunna förklara uppkomsten av RA.

Kronisk artrit och andra ledsjukdomar i konsten

Vissa deltagare i denna debatt började nu systematiskt granska äldre konstverk, framförallt från sen medeltid och renässans, i hopp om att finna exempel på avbildningar av ledförändringar av det slag man finner vid RA/kronisk artrit. Brysellsymposiet klargjorde att en mängd artiklar av växlande kvalitet publicerats, där ett stort antal såväl vanliga som ovanliga reumatiska sjukdomar tycktes kunna spåras i de granskade konstverken. En genomgående svaghet i merparten publikationer, var dock den ofta totala bristen på bakgrundsfakta om av-



Figur 2. Venus födelse av Sandro Botticelli. Västanvinden (Zefyros) blåser lagom starkt så att hon i behaglig fart närmar sig ön Kytheras strand. Här väntar jordnymfen Pomona med blomsterdekorerad mantel. Notera Venus' högra hand och likheten i utformning med handen hos Yngling. Inlagt skiss av konstvetaren Morelli (12) som hävdade att Botticelli, liksom många andra stora konstnärer vid denna tid, tecknade händer, öron och nästipp manieristiskt och slentrianmässigt (12).

bildad person och dennes eventuella sjukhistoria. Ett av symposiets huvudtema var, som sagt, frågan om RA-förändringar accidentellt eller medvetet återgetts i äldre konstverk. Ett stort antal förslag om sådana fynd presenterades. Ett ofta återgett exempel är Sandro Botticellis *Yngling* från 1483, (se figur 1). Högerhandens lätt krökta fingrar ansågs kunna spegla att han varit drabbad av juvenil artrit alternativt RA (5, 6). Ingenting är känt om hans sjukhistoria. Kritiker har påpekat att detta är Botticellis manieristiska sätt att avbilda händer (12, 15). Liknande "handförändringar" återfinns i ett stort antal av hans verk (8, 12), för exempel se figur 2 & 3. Han använde ett stort antal unga, vackra kvinnor som modeller och det ter sig ganska orimligt att ett flertal av dessa skulle haft RA eller annan kronisk ledsjukdom.

Trots att man vid Brysselsymposiet framförde förslag om fynd av ett stort antal reumatiska åkommor (RA, andra kroniska artrit, degenerativa ledsjukdomar, neuroartropatier, TA och andra reumatiska systemsjukdomar) tvingades man som avslutning konstatera att konsensus inte gick att uppnå. Osäkerhet och oenighet om hur misstänkta fynd i enskilda konstverk skulle tolkas kvarstod. Detsamma gällde för de få textfynd och paleopatologiska undersökningar som också presenterades.

Anna Stina Malmborg kom till ett liknande resultat i sin utmärkta sammanfattning av ovanstående debatt några år senare (13). Anledningen till hennes artikel i *Läkartidningen* var att Läkarsällskapet fått en donation. Nanna Svartz dotter överlät en oljemålning av Olle Olsson Hagalund (1904–1972) som modern inköpt 1941, (se figur



Figur 3.
Madonna med barn, San Giovanni och sex änglar av
Sandro Botticelli, se brödtext.



4). Konstnären hämtade gärna sina motiv från Gullholmen, ett litet fiskeläge på västkusten. Hans "Gubbe" bodde sannolikt där och visst tycks han ha förändrade fingerleder. Inget är dock känt om hans sjukhistoria, men Nanna Svartz lär ha ansett att Gubbens fingerförändringar överensstämde med dem man ser vid RA (13).

En annan 1900-talskonstnär, amerikanskan Alice Neel (1900–1984), målar expressivt och avbildar gärna händer. Hon har i klartext sagt att händer kan tecknas så att de återger budskap av olika slag, t.ex. karaktärsdrag (14). Händer och fingrar ter sig ofta i sådana fall som deformerade och sjukliga, syftet är dock inte alls att återge korrekta anatomiska förhållanden! I detta sammanhang kan påminnas om en av Paul Klees sentenser: *konstverk skapas inte för att återge det synliga utan för att synliggöra!*

Konstnärer med reumatisk sjukdom

Vid Brysselsymposiet diskuterades också en del kända konstnärer (Klee, Renoir, Rubens) som ansågs ha drabbats av reumatisk sjukdom och hur



Figur 4. Man med trädgårdsmästarhatt av Olle Olsson Hagalund, se brödtext. Tavlan finns i Svenska Läkaresällskapets Porträttsamling, inventarienummer SLS 221.

detta påverkat deras konstnärskap. Philip Sandblom, konstkännare och konstsamlare, professor i kirurgi och rector magnificus i Lund, publicerade ungefär samtidigt en omfattande monografi om konstnärer som drabbats av varierande sjukdomar och hur detta eventuellt påverkat deras konstnärliga gärning (16). Han nämner kort att såväl Dufy som Renoir insjuknade i RA, men trots betydande funktionsnedsättning kunde de fortsätta sitt mästerliga och virtuosa skapande. Alldeles i slutet av sitt liv färdigställde Renoir *Nymferna* (Les Baigneuses). Ett konstverk på för Renoir stor duk (110 x 160 cm). Han målade sittande i rullstol med penslar fixerade vid fingrarna och hade själv konstruerat en anordning så att duken efterhand rullades fram, vilket innebar att han kunde måla på stor yta trots sin mycket begränsade rörelseförmåga. Foto av Renoir från senare delen av hans liv visar typiska RA-förändringar i händerna.

Sandblom liksom Bywaters och Varga (3,16,18) ansluter sig till åsikten att Paul Klee (1879–1940) mot slutet av livet insjuknade i sklerodermi. Detta har på senare tid ifrågasatts (4,17), se förra utgåvan av RB (10).

Referenser:

1. Art, History and Antiquity of Rheumatic diseases under redaktion av Thierry Appelboom, Bryssel: Elsevier Librico, 1987.
2. Buchanan W. Rheumatoid arthritis: Another new world disease? *Sem Arthritis Rheum* 1994; 23: 289-94.
3. Bywaters EGL. Paul Klee: the effect of scleroderma on his painting. I: Art, history and antiquity of rheumatic diseases, Appelboom T (red). Bryssel: Elsevier, 1987:49-50.
4. Castenholz G. Die progressive systemische sklerose. Analyse und Geschichte unter besonderer Berücksichtigung der Krankheit des Malers Paul Klee (1879-1940). Wissenschaft in Dissertationen, Band 603, förlag: GW, Marburg 2000.
5. Dequeker J. Rheumatic diseases in visual arts. General review. I: Art, history and antiquity of rheumatic diseases, Appelboom T (red). Bryssel: Elsevier, 1987:31-7.
6. Hermans PJ. A systematic study of the pictorial hand from Botticelli to Rembrandt. I: Art, history and antiquity of rheumatic diseases, Appelboom T (red). Bryssel: Elsevier, 1987:38-40.
7. Leden I. Ledgångsreumatism och gikt – en historisk återblick. *Sydsv Medhist Sällskap Årsskrift* 1981; 18: 65-97.
8. Leden I. Doubts about Sandro Botticelli's depiction of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 1197-98.
9. Leden I, Svensson B. Reumatoid artrit (RA) – gammal eller ny sjukdom? *ReumaBulletin* (nr 71) 2008: 25-27.
10. Leden I, Tryding N. Paul Klees skapande och sjukdom. Diagnosen nu ifrågasatt. *ReumaBulletin* (nr 81) 2011:43-45.
11. Leden I. Ledgångsreumatism – från stenålder till nutid. *Sydsvenska medicinhistoriska sällskapets årsbok 2011* (under tryckning).
12. Lermolieff I. (Giovanni Morelli publicerade ofta under denna pseudonym). *Kunstkritische studien über Italienische Maler*. Leipzig: Brockhaus 1890: 1-362, se sid 98.
13. Malmberg A-S. Hur länge har de reumatiska sjukdomarna funnits? Bildbevis finns i konsten! *Läkartidningen* 1992;89: 303-06.
14. Neel A. <http://www.aliceneel.com/articles/pdf/painted-truths-04.pdf>
15. Philippot P. Stylistic and documentary understanding of fine arts. I: Art, history and antiquity of rheumatic diseases, Appelboom T (red). Bryssel: Elsevier, 1987:12-16.
16. Sandblom P. Skapande och sjukdom. Hur lidande påverkar litteratur, konst och musik. *Nordisk Medicinhistorisk årsbok* (suppl IX) 1983: 1-143.
17. Suter H. Paul Klee und seine Krankheit. Vom Schicksahl geschlagen, vom Leiden gezeichnet -und dennoch! Bern: Stämpfli Verlag AG 2006.
18. Varga J. Illness and art: the legacy of Paul Klee (editorial). *Current Opinion in Rheumatology* 2004; 16: 714-17.

Översiktslitteratur:

- Lyons A, Petrucelli J. *Medicine. An illustrated history*. New York: H N Abrams publishers 1978.
- Schadewaldt H, Binet L, Maillant C, Veith I. *Kunst und Medizin*. Köln: Verlag Schauberg, 1967.

Paul Klees skapande och sjukdom

– diagnosen nu ifrågasatt

Ido Leden och Nils Tryding

Många författare har fascinerats av Paul Klees konstnärliga gärning och diskuterat huruvida hans skapande påverkades av den sjukdom han drabbades av under sina sista sex år i livet.

De flesta av dessa skribenter anger att Klee insjuknat i sklerodermi. Flertalet ger dock vag eller ingen källhänvisning för detta påstående (1, 2, 4, 5, 7). Ett fåtal gör en analys av Klees sjukhistoria (3, 6). Nedan följer en kort sammanfattning av Klees konstnärskap och vad som skrivits om hans sjukdomsbild.

Klee som konstnär

Efter avslutad skolgång lockade studier både på musikhögskolan och konstakademin, men till slut föll valet på den senare. Initialt visade han sig vara en flyhänt tecknare och grafiker. Redan från början innehåller Klees konst humor, ironi, underfundigheter och irrationella motiv. Under en resa 1914 till Tunisien tillsammans med konstnärskollegan August Macke väcktes hans färgkänsla och bildfantasi. Han insåg färgens potential som uttrycksmedel och började experimentera i alla tonarter och skalor. Färgens betydelse förstärktes av resor till Frankrike där han såg måleri av Cezanne och Matisse och särskilt påverkades av Robert Delaunay. I München träffade han Kandinsky och Marc och blev medlem i "Der Blaue Reiter". Klee utvecklades till en bildlyriker men därtill kom den helt banbrytande konst han utvecklar under sin sjuk-



Bild 1. Insula Dulcamara skapades 1938. Den är en av Klees största och viktigaste tavlor. På denna fiktiva ö finns en virtuell flora där bl.a. Dulcamara (besksöta) växer (de röda punkterna). Den har använts som medicinalväxt och det är möjligt att den användes i behandlingen av Klees sjukdom. Döden är närvarande i form av de stiliserade döds skallarna.

domsperiod, för exempel se bild 1 och 2. Hans måleri utmärktes nu av kraftfulla penseldrag och hela linjer som inte är konturer. Man får lätt uppfattningen att sjukdomen hämmade hans finmotorik men det stämmer inte eftersom han samtidigt fortsatte med att göra sina eleganta, finurliga finstreckiga teckningar. Han blev en av 1900-talets mest betydande och omtyckta konstnärer.

Klees sjukhistoria

Sjukjournaler eller andra medicinska originalhandlingar finns inte bevarade (3, 6). Man är alltså hänvisad till olika typer av sekundärkällor (brev, dagboksanteckningar och vittnesmål från familj och vänner) när det gäller Klees sjukhistoria. Enligt dessa insjuknade den tidigare friske Klee augusti 1935 i svårartad (hartnäckige), ihållande bronkialkatarr med trötthet och andfåddhet. Att gå upp för



Bild 2. Tod und Feuer från 1940. En av tolkningarna av detta konstverk är att den vitblå färgen symboliserar vatten/floden Styx, som enligt den grekiska mytologin utgör gränsen mellan livets och dödens riken. Den röda färgen symboliserar elden/kriget. Till höger färgkarlen Charon som kräver roddarpeng/Obol (klotet) som betalning för sina tjänster. OBS! ansiktskonturena formade av bokstäverna för det tyska ordet Tod (död).

en liten backe i Bern blev för honom som att bestiga Matterhorn. Han ansågs ha drabbats av dubbelsidig lunginflammation med sekundärpleurit och hjärthypertrofi (3). Lungröntgen går av något skäl inte att göra (6). I mitten av november tillkommer långvarig feber och spritt hudexanтем, som diagnostiseras som mässling (Masern) (3, 6).

I början av 1936 är han fortfarande subfebril och till stora delar sängliggande. I april 1936 görs en röntgenundersökning av lungorna som visar dubbelsidiga parenchymförändringar (6) men ingen hjärtförstoring (3). Hösten 1936 och hela 1937 tycks allmänstillståndet vara bättre även om han periodvis är subfebril. Han behandlas symptomatiskt med feber- och smärtstillande preparat samt slemlösande medel. Kanske fick han också naturmedel från besksöta (Dulcamara). I början av 1938 tillkommer bestående sväljningsbesvär

Fakta om Paul Klee



För att roa sin son Felix gjorde Paul en dockteater. En av dockorna var ett självporträtt gjort 1922 av ett koben, tyg och lim.

Biografiska data

Född 18 dec 1879 i en ort utanför Bern, Schweiz.
Död 29 juni 1940.

Fadern var tysk musiklejare. Paul blev därför tysk medborgare även om modern var schweiziska.

1898–1901 konststudier i München.

1906 giftermål med pianisten Lily Stumpf.

1907 föds sonen Felix för vars skötsel och uppföstran Paul fick huvudansvaret.

1912 medlem i konstnärgruppen Der Blaue Reiter.

1914 resa till Tunisien.

1921–31 lärare vid konstskolan Bauhaus i Weimar, senare Dessau.

1931 Professor vid konstakademien i Düsseldorf.

1933 efter nazisternas maktövertagande avsätts han och flyttar 1934 till Bern.

1937 förklaras han verk som "entartete (urartad) kunst" i Tyskland.

1937–40 trots svår sjukdom är han högproduktiv och många bestående mästerverk skapas.

1946 bildas Paul Klee Stiftung i Bern. Den innehåller hela Klees kvarlåtenskap.

2005 invigs Zentrum Paul Klee i Bern. Det är ritat av Renzo Piano.

och buksmärtor. 1940 försämras han ytterligare och inläggs i maj på Victoriasanatoriet i Locarno. Allmänstillståndet försämras stadigt med tillkomst av feber och hudutslag, vilket gör att han avlider i slutet av juni. Dödsorsaken anses vara myokardit, vilket anges på dödsbeviset (6, sid 75).

Klees sjukdom hindrade honom inte som konstnär, bortsett från perioden då han var allvarligt

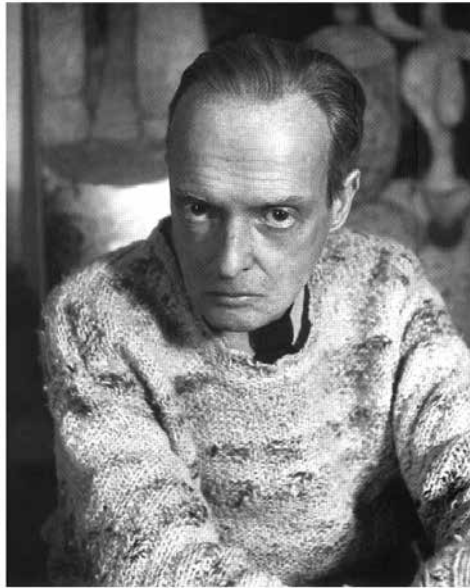


Bild 3. Foto 1912 och 1940. På det senare inga nyttillkomna ansiktsförändringar som indikerar tillkomst av sklerodemi.



Bild 4. Foto 1940 profil och detalj hand utan övertygande och knappast heller antydda sklerodaktyliförändringar.



allmänpåverkad och sängliggande. Tvärtom så var han under sina sista år mer produktiv än någonsin (över 2000 verk). Det förefaller som om han ville bekämpa sin sjukdom med ett intensivt konstnärligt arbete. Det är uppenbart att han allt tydligare var medveten om sitt öde. Motiven handlar allt oftare om döden och han avslutade sin produktion

med ett reguljärt rekviem liksom sin store musikaliske förebild Mozart. Vi menar dock att hans senare, nyskapande verk inte bara har kroppsliga orsaker utan till stor del kan förklaras av hans motgångar i form av avsked och förföljelse i Tyskland, landsflykt och omgivningens bristande förståelse av hans konst.

I en doktorsavhandling publicerad år 2000 gör den tyska läkaren Gabriele Castenholz en ingående genomgång av sklerodermins historia med särskild inriktning på Paul Klees sjukdom. Sklerodaktyli och Raynaudfenomen är debut- och kardinalsymtom vid sklerodermi. Hon konstaterar att uppgifter om det senare saknas (3, sid 139) och förekomst av det förstnämnda är omtvistat (3, sid 137). Hennes slutsats blir att Klees sklerodermi-diagnos är obestyrkt. Dermatologen Hans Suter kommer vid sin genomgång av Klees sjukhistoria till ett liknande resultat även om han avsevärt vacklar i sitt ställningstagande till om vissa foton antyder sklerodermiförekomst.

Varifrån härstammar då uppgiften om att Paul Klee drabbats av sklerodermi? Diagnosen förekom aldrig under Klees livstid (3, 6). Primärkällan synes vara ett par rader i en monografi av Will Grohmann utgiven 1954 där han skriver (4, sid 92): *"Subsequently it turned out that he suffered from a little-known but insidious disease (sclerodermia) which causes drying of the mucous membranes. Five years later, when it attacked his heart, he died"*.

Will Grohmann, som i många år var en nära vän till familjen (och betraktas som Klees huvudbiograf) anger inga källor eller annan dokumentation som stöd för detta påstående. Senare levnadstecknare synes okritiskt ha vidareförmedlat denna uppgift. Vår uppfattning är att diagnosen ter sig mycket osannolik. Det grundar sig på följande avvikelser från vad som är att förvänta vid sklerodermisjukdom:

1. Kön och ålder vid insjuknandet stämmer inte.
2. De klassiska debutsymtomen saknas.
 - Raynaudförekomst ej belagd.
 - Sklerodaktyliförekomst osäker. Hans handfunktion synes inte påverkad. Han målade/skapade under sina sista år med samma elegans och finesse som tidigare. Handstilen förblev opåverkad in i det sista (4, sid 360).

Foto från 1938 och 1940 ger inget intryck av sklerodaktyli, se detalj bild 4.

3. De klassiska sensymtom i form av ansiktsförändringar saknas (bild 3, 4). På ovan nämnda foto finns inga tecken på karpmun eller telangiektasier, enligt vår uppfattning inte heller på "maskansikte" som flera författare (2, 5) hävdar förekommer på foto från denna tid.
4. Sväljningsbesvären ter sig mer som striktur och inte som dysmotilitet och reflux, vilket är det vanliga vid sklerodermi.
5. Sklerodermipatienter kan sent i förloppet få lungförändringar av ett särskilt slag (interstiell fibros). De förändringar, som beskrivs vid lungröntgen 1936 är av helt annat slag.
6. Långdragen feber och fläckiga hudutslag är inget som kännetecknar sklerodermi.
7. Dödsorsaken myokardit är ovanlig vid sklerodermi (3, sid 139).

Sammanfattningsvis synes det oss dags att omvärdera Paul Klees sjukhistoria.

Referenser:

1. Aronson J, Ramachandran M. The diagnosis of art: Scleroderma in Paul Klee – and Rembrandt's scholar? J R Soc Med 2010; 103: 70-1.
2. Bywaters EGL. Paul Klee: the effect of scleroderma on his painting. I: Art, history and antiquity of rheumatic diseases, Appelboom T (red). Bryssel: Elsevier, 1987:49-50.
3. Castenholz G. Die progressive systemische sklerose. Analyse und Geschichte unter besonderer Berücksichtigung der Krankheit des Malers Paul Klee (1879-1940). Wissenschaft in Dissertationen, Band 603, förlag: GW, Marburg 2000.
4. Grohmann W. Paul Klee. London: Lund Humphries (3dje utgåvan) 1965.
5. Sandblom P. Skapande och sjukdom. Lunds Universitets-historiska sällskap. Jubileumsupplagan 2004 med förord av Håkan Westling
6. Suter H. Paul Klee und seine Krankheit. Vom Schicksahl geschlagen, vom Leiden gezeichnet -und dennoch! Bern: Stämpfli Verlag AG 2006.
7. Varga J. Illness and art: the legacy of Paul Klee (editorial). Current Opinion in Rheumatology 2004; 16: 714-17.

Eponymer

Eponymer med anknytning till reumatologi (del 1) _____	201
Akilles – Dupuytren, Guillaume	
Eponymer med anknytning till reumatologi (del 2) _____	205
Ehlers, Edvard – Jones, Hugh Toland	
Eponymer med anknytning till reumatologi (del 3) _____	212
Kawasaki, Tomisaku – Löffler, Wilhelm	
Eponymer med anknytning till reumatologi (del 4) _____	216
Madelung, Otto Wilhelm – Nyhan, William	
Eponymer med anknytning till reumatologi (del 5) _____	220
Martel, William – Rust, Johann Nepomuk	
Eponymer med anknytning till reumatologi (del 6) _____	226
Röntgen, Wilhelm Conrad – Swediaur, François Xavier	
Eponymer med anknytning till reumatologi (del 7) _____	232
Takayasu, Mikito – Turner, Henry Hubert	
Eponymer med anknytning till reumatologi (del 8) _____	235
Waalder, Erik – Wollheim, Frank	

Eponymer med anknytning till reumatologi (del 1)

Ido Leden

”Begreppet eponym kan härledas ur grekiskans epi (=efter) och o’nyma (=namn). Under tidernas lopp har det utnyttjats i två bemärkelser”.

Så inleder professorn i anatomi, Carl-Herman Hjortsjö, sin monografi: Anatomiska eponymer (8). Av fortsättningen framgår att ”antikens greker använde begreppet för att beteckna de personer eller sagogestalter (heros eponymos), som givit sitt namn åt städer, folk och stammar”.

Efterhand kom eponymprincipen att användas inom flertalet kulturella och vetenskapliga områden. Såväl inom medicinen som inom andra områden har eponymer oftast skapats för att hedra minnen av vetenskapliga genombrott och andra pionjärinsatser. I Hjortsjös bok finns flera hundra personnamn förtecknade, som knutits till en eller flera anatomiska strukturer. Använder man ”medicinska eponymer” som sökord på Google når man ett förbluffande stort antal elektroniska arkiv med tusentals namn ordnade i bokstavsordning, se referens 1 som exempel.

Än idag skapas eponymer om än troligen i mindre omfattning än förr. Användandet inom medicinen har också blivit föremål för debatt. Flera författare har hävdats att det är otidsenligt och bör utgå (7,16,17,18). Särkilt har man föreslagit utrensning av vissa personnamn, exempelvis Reiter och Wegener. Bägge ställdes efter andra världskriget inför rätta anklagade för grova förbrytelser enligt folkrättslig lagstiftning (7,16,17,18). Flertalet av dessa kritiker lämnar dock en brasklapp innebärande att eponymer nog försvarar sin plats i medicin- och idéhistoriska översikter (7,16). I

en relativt nyligen utgiven monografi över gynekologiska och obstetriska eponymer avslutar författaren förordet med ett citat av Isaac Newton (1641–1727): ”If I have seen farther... it is by standing on the shoulders of giants” (3). Ett annat i mitt tycke tänkvärdt citat är det av Oliver Wendell Holmes (1809–94): ”There is a dead medical literature and there is a live one. The dead is not all ancient, and the live is not all modern”.

Uppmuntrad av dessa och liknade visdomsord bedömer jag, att en förteckning över eponymer inom reumatologin kan försvaras. Urvalet är helt subjektivt och vissa kan kanske tycka, att jag varit alltför liberal i mina inklusioner, andra det motsatta. Kommentarer är välkomna!

Akilles den grekiske sagohjälten i kriget utanför Troja får inleda denna översikt/exposé. *Akilles-senan* drabbas på olika sätt vid ett flertal reumatiska åkommor. Den första strofen i Iliaden och Odysseen lyder (Pontáns översättning): ”Sjung, o gudinna, om vreden, som brann hos Peliden Akhilleus olycksdiger, till tusende kval för akajernas söner...” Som läsaren säkert minns från skoltiden, stupade Akilles för en välriktad, förgiftad pil mot hälen, hans enda svaga punkt (akilleshäl). Modern Thetis försökte göra Akilles odödlig redan i barn- domen genom att doppa honom i floden Styx. Hon vågade dock inte släppa ner honom helt utan höll med fingrarna om den lille gossens ena häl. Han blev därmed osårbar för alla vapen utom just för träff inom detta område. Akilles-senan får också exemplifiera alla de anatomiska strukturer som är förknippade med personnamn.

Baker, William (1839–96), engelsk kirurg som 1877 observerade att en eller flera av de naturligt förekommande bursorna på knäledens baksida kan svullna upp och bli till en stor cysta, *Bakercysta* (2).

Bechterew, Wladimir (1857–1927), rysk neuropatolog vars namn ofta används (*Morbus Bechterew*) i stället för ICD beteckningen ankyloserande spondylit (AS). Bechterew och andra (Marie i Frankrike & Strümpell i Tyskland) beskrev alla på 1880-talet det sjukdomstillstånd vi idag kallar AS. Bechterew var inte bara pionjär inom neurologi och reumatologi utan också föregångsman kulturellt och socialt. Hans namn, liv och gärning är väl värda att komma ihåg. För närmare detaljer hänvisas till tidigare översikter (9, 10, 11, 12).

Behçet, Hulusi (1889–1948), turkisk dermatolog som 1937 beskrev den systemsjukdom som bär hans namn, *Behçets sjukdom* (4).

Anm. Greken Benediktos Adamantiades beskrev detta syndrom i ett föredrag redan 1930 och i en artikel 1931 i den franska tidskriften *Annales d'Oculistique*. Sjukdomen kallas därför inte sällan för *Adamantiades-Behçet's disease*. (https://en.wikipedia.org/wiki/Benediktos_Adamantiades).

Bouchard, Charles-Jacques (1837–1915), fransk läkare i Frankrike vars namn knutits till den degenerativa artropati, som drabbar fingrarnas pipleder, *Bouchard artropatin*. Se också under Heberden.

Calvé, Jacques (1875–1954), fransk läkare som 1910 beskrev den höftåkomma (coxa plana eller osteokondrit i femurepifysen) hos barn som kallats *Calvé-Legg-Perthes sjukdom*. Liknande sjukdomsfall beskrevs samma år av amerikanen Legg i Boston och tysken Perthes i Tübingen.

Charcot, Jean-Martin (1825–93), fransk professor i neurologi, kanske mest känd för sina berömda föreläsningar på Salpetrièresjukhuset om olika kroniska sjukdomstillstånd. Han har skönlitterärt skildrats av Axel Munthe i *Boken om San Michele* och av PO Enquist i *Boken om Blanche och Marie*. Han skrev sin doktorsavhandling om kronisk artrit och här ges en mycket god klinisk och patoanatomisk beskrivning av de klassiska ledförändringarna vid långvarig ledgångsreumatism. Hans namn är knutet till den kroniska neuroartropati, som kan uppträda vid långvarig diabetes och en del neurologiska sjukdomstillstånd, *Charcots neuroartropati* (6, 13).

Charnley, John (1911–82), engelsk professor i ortopedi, vars pionjärbete inom höftproteskirurgin lade grunden för modern artroplastikteknik, *plastiker ad modum Charnley*. Han adlades (knighthood) 1977 för sina insatser.

Churg, Jacob (1910–2005), ryskfödd amerikansk läkare och professor i klinisk patologi, som tillsammans med sin kollega Lotte Strauss fått ge namn till den vaskulitsjukdom de beskrev 1951. Denna drabbar främst lungor, njurar, nervsystem och är ofta förenad med p-ANCA förekomst, *Churg-Strauss syndrom*.

Cushing, Harvey (1869–1939), amerikansk läkare verksam i Boston och en av pionjärerna inom neurokirurgin. Hans namn är knutet till såväl endogent som iatrogen orsakat glukokortikoidpådrag (långvarigt överskott av kortisol), *Cushings sjukdom eller syndrom*. Kliniska karakteristika är fullmåneansikte, tjurnacke ("buffalo hump"), abdominella striae, hypertension och osteoporos. Han publicerade sina första fall 1932.

Danlos, Henri-Alexandre (1844–1912), fransk dermatolog som i början av 1900-talet och några år efter dansken Ehlers beskrev ytterligare fall med extrem ledrörlighet och uttalad elasticitet i huden, *Ehlers-Danlos syndrom*.

Dercum, Francis Xavier (1856–1931), amerikansk psykiater och neurolog som 1888 beskrev fall som han kallade *adipositas dolorosa*. Andra har senare använt termen *neurolipomatos* eller *Dercums sjukdom*.

Duplay, Simon-Emmanuel (1836–1924), fransk läkare som beskrivit olika typer av smärttillstånd i axelleden. Subacromial bursit har också kallats *Duplays bursit*, medan *Duplays syndrom* oftast avser periartrit/frozen shoulder alternativt ”calcific tendinitis”.

Dupuytren, Guillaume (1778–1835), fransk kirurg som fått ge namn till den förtjockning och nodulibildning, som drabbar den ulnara delen av palmaraponeurosen och ofta är förenad med flexionskontraktur av de ulnara fingrarna. En sällsynt form av *Dupuytren's kontraktur* är förenad med plantarfasciit och peniskontraktur, s.k. Peyronies sjukdom.



Akilles i grekisk frimärksserie utgiven 1983 till minnet av Homeros och hans diktning.



Wladimir Bechterew orädd sanningsägare som sannolikt mördades av Stalin (11,12).
Frimärke utgivet i Ryssland 1952.



H Behçet, utnämndes 1937 till professor i dermatologi vid universitetet i Istanbul. Frimärket utgavs 1980.



Jean-Martin Charcot och till höger Salpêtrière-sjukhuset. Franskt frimärke utgivet 1960.

Källor:

1. Anonymus (referens internet) <http://www.whonamedit.com/>
2. Baker W M. On the formation of synovial cysts in the leg in connection with disease of the knee-joint. *Clinical Orthopaedics and related research* (nr 299) 1994; 2-10. (Nytryck av originalartikeln i *Bartholomew's hospital report* 1877; 13: 245. Till nytrycket har adderats korta biografiska data om Baker samt ett foto av honom).
3. Baskett T. *Eponyms and names in obstetrics and gynaecology*. London: RCOG Press; 1996.
4. Behçet H. über rezidivierende, aphthöse, durch ein Virul verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Derm Wschr* 1937; 105: 1152-7.
5. *Dorland's illustrated Medical Dictionary*, 23th edition. Philadelphia & London: W. B. Saunders Co; 1961.
6. Ekblom K. Mannen bakom syndromet: Jean-Martin Charcot. Under hans inspirerande ledning skapades den klassiska franska neurologin. *Läkartidningen* 1984; 81: 2363-4.
7. Gottlieb N, Altman R. An ethical dilemma in rheumatology: should the eponym Reiter's syndrome be discarded? *Sem Arthritis Rheum* 2003; 32: 207.
8. Hjortsjö C-H. *Anatomiska eponymer*. Lund: Studentlitteratur; 1975.
9. Leden I. Mannen bakom syndromet: Wladimir Bechterew. Ryssen som "sowed confusion and reaped glory". *Läkartidningen* 1987; 84: 2960-62.
10. Leden I. Did Bechterew describe the disease which is named after him? A question raised due to the centennial of his primary report. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 42-5.
11. Leden I. Wladimir Bechterew – visionär och sannings-sagare med socialt patos. *Medikament* 2003; 8: 57 – 60.
12. Leden I. Wladimir Bechterew – föregångsman och förebild. *ReumaBulletinen* (nr 61) 2005: 10-12.
13. Leden I. Jean-Martin Charcot – Föregångsman i neurologi som också gjorde pionjärbeten inom reumatologin. *ReumaBulletinen* (nr 63) 2006: 8-11.
14. Le Vay D. *The history of orthopaedics*. Carnforth: Parthenon publishing group; 1990.
15. Matteson E, Woywodt A. Eponymophilia in rheumatology (editorial). *Rheumatology* 2006; 45: 1328-30.
16. Nilsson P, Hansson N. Vissa eponymer etiskt tvivelaktiga. Viktigt ge den historiska bakgrunden för att stimulera kritiskt tänkande. *Läkartidningen* 2008; 105: 278-9.
17. Panush R, Paraschiv D, Dorff R. The tainted legacy of Hans Reiter. *Sem Arthritis Rheum* 2003; 32: 231-36.
18. Wallace D, Weisman M. The physician Hans Reiter as prisoner of war in Nuremberg: a contextual review of his interrogations (1945-1947). *Sem Arthritis Rheum* 2003; 32: 208-30.

Eponymer med anknytning till reumatologi (del 2)

Ido Leden

Jag har från flera håll fått uppskattande kommentarer om idén att publicera en förteckning över eponymer med anknytning till reumatologi. Tack!

Uppenbarligen finns ett behov av en lathund där man snabbt kan få en kortfattad bakgrund till de eponymer som ofta uppträder i reumatologiska texter av olika slag.

Vad gäller urvalet är detta givetvis subjektivt, men det har delvis styrts av de eponymer som använts i de svenska läroböcker i reumatologi som utgivits av Liber och Studentlitteratur. Jag vill också uppmärksamma den intresserade av detta område på den artikel Erkki Hakulinen, förste bibliotekarie Karolinska institutets bibliotek, skrev i nordisk Medicin 1981 (11). Han gick systematiskt igenom alla de eponymer som kunde återfinnas i Medical Subject Headings (MeSH) och gjorde en förteckning över de med skandinavisk anknytning. Han hade också vänligheten att skicka mig en kopia av sin privata förteckning i vilken upptages syndrom jag inte sett i annan litteratur. Slutligen ett varmt tack till Pierre Geborek, Lund, som förärat mig en fransk utgåva med många klassiska namn, biografiska data och illustrativa bilder (31).

Ehlers, Edvard (1863–1937), dansk dermatolog som i början av 1900-talet rapporterade patientfall med uttalad ledrörlighet och hudlaxitet, *Ehlers-Danlos syndrom*. Informativ översiktsartikel om detta tillstånd publicerades i Läkartidningens syndromserie 1995 (19).

Epstein, Michael Anthony född 1921, engelsk virolog som tillsammans med kollegan Yvonne Barr fått ge namn till det herpesvirus, *Epstein-Barr (EBV)*, som ger mononucleos. Viruset har också isolerats i cellkulturer från Burkitt lymfom. För snart 50 år sedan kom de första rapporterna om anti-EBV-antikroppar i sera från RA-patienter, vilket gjort EBV till ett av flera virus som diskuterats som möjlig trigger av RA.

Fabry, Johannes (1860–1930), tysk läkare som 1898 beskrev en ärftlig, könsbunden inlagringsjukdom som senare visats bero på brist av enzymet ceramidtrihexosidas (15), *Fabrys sjukdom*. Män drabbas svårare med feberattacker och överdödighet till följd av nefropati, hjärtsjukdom och CNS-påverkan. Ofta föreligger också deformerande ledsjukdom med karakteristiska förändringar i dip-lederna samt destruktiva förändringar i de stora extremitetslederna (21).

Felty, Augustus Roi (1895–1963), amerikansk läkare som i början på 1920-talet observerade att patienter med mångårig RA ibland drabbades av mjältförstoring (splenomegali), lymfkörtelförstoring och leukopeni, *Felty's syndrom* (6,13).

Finkelstein, Harry (1865–1939), amerikansk kirurg som 1930 beskrev ett kliniskt/diagnostiskt test för den tenosynovit (de Quervains), som ibland drabbar tummens långa och korta senor, där de passerar över processus styloideus radii (7),

Finkelsteins provokationstest. Man ber patienten att böja tummen in i handflatan och omsluta den med övriga fingrar. Om undersökaren därefter ulnardevierar handleden sträcks ovanstående senor och smärta utlöses.

Forestier, Jaques (1890–1978), fransk reumatolog som under sin aktiva tid efterträdde sin far Henri som chef för behandlingscentret Aix-les-Baines.

Han beskrev 1950 tillsammans med spanjoren Jaime Rotes-Querol ett syndrom de kallade ”senile ankylosing hyperostosis of the spine” (8). Detta kallas numera diffus idiopatisk skeletal hyperostosis (DISH) eller *Forestier-Rotes-Querols sjukdom* (24).

Freiberg, Albert Henry (1868–1940), amerikansk kirurg som på 1910-talet samtidigt med den tyske röntgenologen Köhler rapporterade spontant uppträdande osteonekros i ledhuvudet metatarsale II (ibland III), *morbus Freiberg*. Den kallas också för Morbus Köhler II.

Fåhrens, Robin (1888–1968), professor i allmän patologi Uppsala. I sin avhandling 1921 beskrev han ingående mekanismerna bakom blodkropparnas sänkningsreaktion och anvisade ett sätt att använda detta kliniskt, *Fåhrens metodik*. Metoden var omständlig men förbättrades omgående av lungläkaren Alf Westergren (4). Sänkningsreaktionen (populärt sänkan) gav möjlighet att snabbt skilja frisk från sjuk och följa sjukdomsförlopp (9). Metoden fick snabbt genomslag över hela världen och många har ansett upptäckten vara av nobelprisklass (2).

Garrod, Alfred B (1819–1907), engelsman som 1863 utnämndes till professor i Materia Medica & Therapeutics vid King’s College Hospital i London. Han publicerade banbrytande arbeten om gikt och dess differentialdiagnostik mot kronisk

artrit, RA. Han har i olika sammanhang kallats *den moderna reumatologins fader* (23). Hans namn har knutits till de bindvävsproliferationer, *Garrods pads*, man ibland ser över pip-lederna hos patienter med Heberden-Bouchard artropati. Han utvecklade också en semikvantitativ metod för bestämning av urinsyranivån i blod, *Garrods trädtest*.

Garrod, Archibald (1858–1936), engelsk läkare och son till Alfred B. Han beskrev Alkaptonuri och var den förste som föreslog att orsaken kunde vara ett ”*inborn error of metabolism*”. Han har utformat ett test för påvisande av hematoporfyrin i urin, *Garrods test*.

Gaucher, Philippe (1858–1936), fransk läkare som beskrev en ärftlig, metabol inlagringssjukdom som orsakas av brist på enzymet β -glucocerebrosidas, *Gauchers sjukdom* (29). Bristen leder till lysosomal inlagring av kolhydratrika fettämnen (glukoce-rebrosider) i främst CNS, lever, mjälte och stöd-jepparat med åtföljande organskador. Idag finns möjligheter för mera kausal terapi (1).

Gougerot, Henri (1881–1955), fransk dermatolog som 1925 beskrev patientfall liknande de svensken Henrik Sjögren senare ingående skulle beskriva i sin avhandling 1933. Franska författare tar därför ofta chansen att påminna om detta genom att inte skriva enbart Sjögrens syndrom (som är den förhärskande benämningen) utan *Gougerot-Sjögrens syndrom* (11).

Gottron, Heinrich Adolf (1890–1974), tysk dermatolog som beskrev en av de hudförändringar som kan förekomma vid dermatomyositis, *Gottrons papler*.

Gram, Hans Christian (1853–1936), dansk internist och farmakolog som 1930 rapporterade

symptomtriad bestående av Adipositas dolorosa, arthritis genum och hypertensio arterialis, *Gravs syndrom/triad* (12). Han beskrev 69 fall, flertalet kvinnor, med vad vi idag skulle kalla kroniskt, generaliserat smärtsyndrom. Ledsmärtorna är migrerande och ”semiinvalidiserande”. Kliniskt föreligger allodyni och tender points. Jämförelser göres i diskussionen med Dercums rapport från 1890 (10), se också (3).

Graves, Robert James (1795/97–1853), irländsk läkare som liksom den tyske läkaren von Basedow beskrev den endokrina oftalmopati som kan åtfölja autoimmun hypertyreos, *Graves sjukdom* (28,35). Dessa patienter får ibland också symptom från rörelseorganen.

Guyon, Jean Casimir Felix (1831–1920), fransk kirurg (fig 1) vars namn är förknippat med canalis carpi ulnaris, *Guyons loge*. Vid entrapment av nervus ulnaris i denna loge utlöses domningar i de två ulnara fingrarna; jämförbara med de i de tre radialis vid medianuskompression.



Fig 1. Felix Guyon. Frimärket utgivet 1979 i Frankrike med anledning av den 18:e internationella urologkongressen i Paris.

Haglund, Patrik (1870–1937), Skandinaviens förste professor i ortopedi. Han utnämndes 1913 då donationsprofessur tillskapats vid Karolinska Institutet, Stockholm. Han blev också den förste

ordföranden i Nordisk ortopedisk förening då denna bildades 1919. Han var framsynt och långt före sin tid i frågor gällande såväl medicinsk som yrkesmässig rehabilitering (22). Hans namn har knutits till två olika typer av sjukdomstillstånd i hälen, apophysitis calcanei (*Haglund I*) och superior akillesbursit (*Haglund II*).

Hand, Alfred (1868–1949), barnläkare i Philadelphia som beskrivit olika former av biliär cirros, *Hand-Schüller-Christians sjukdom*. Kronisk lever-sjukdom, framförallt primär biliär cirros (PBC) förekommer i ökad frekvens vid Sjögrens syndrom.

Hansen, Gerhard Armauer (1841–1912) norsk läkare som 1873 upptäckte leprabakterien (fig 2), orsaken till spetälska/lepra, Hansens sjukdom (33). Lepra var en vanlig och fruktad sjukdom i Europa under medeltiden. Sveriges sista leprasjukhus låg i Järvsö, Hälsingland och avvecklades först 1943 (26).



Fig 2. Frimärksserie utgiven 1973 till 100-årsminnet av leprabacillens upptäckt. Porträtt av Armauer Hansen och till vän. leprabaciller så som dessa framträder i under mikroskop.

Hashimoto, Hakari (1881–1934), japansk kirurg vars namn är förknippat med en av de sköldkörtelsjukdomar som har autoimmun genes, kronisk lymfocytär tyreoidit eller *Hashimotos sjukdom*.

Heberden, William (1710–1801), engelsk läkare, framsynt generalist med skarp klinisk iakttagelseförmåga, som gjort pionjärobservationer inom många områden, vilka publicerades i hans postumt utgivna *Commentari* (25). Inom reumatologin är hans namn starkt förenat med en särskild form av dip-ledsförändringar, *Heberdens knutor*.

Hebra, Ferdinand von (1816–1860), österrikisk läkare (fig 3) och en av grundarna av den så kallade ”yngre Wienskolan” (27). Han hör till pionjärerna inom dermatologin och anses vara den förste som beskrivit erythema multiforme exudativum, *Hebras sjukdom*. Han anses också ha beskrivit olika former av lupoida ansiktsförändringar.



Fig 3. Ferdinand Hebra på ett av flera frimärken i en serie, som utgavs 1937 för att hedra föregångsmännen och grundarna av den s.k. ”yngre Wienskolan”. Akademien i Wien var i mitten på 1800-talet det ledande medicinska lärosätet i Europa.

Heerfordt, Christian Fredrik (1871–1953), dansk ögonläkare som 1909 rapporterade fall av uveoparotid feber (14), *Heerfordts sjukdom*. Delfenomen hos vissa patienter med sarkoidos. Parotissvullnaden är ofta bilateral och åtföljd av facialispares.

Heine, Jacob (1800–1879), tysk läkare som 1840 publicerade en systematisk sammanställning av poliofall. Han kallade dessa ”*Spinale Kinderlähmung*”, en beteckning som sannolikt är grunden för svenskans barnförlamning. Vid den 10:e medicinska kongressen i Berlin augusti 1890 (fig 4) rapporterades för första gången data som styrkte att polio uppträder i endemisk form. Föredragshållare var den svenske professorn i pediatrik, Oscar Medin. Sjukdomen kallades därefter länge *Heine-Medins sjukdom* (26).



Fig 4. Minnespoststämpel använd i samband med den tionde internationella medicinska kongressen i Berlin 1890. Vid denna kongress presenterade Oscar Medin sina rön om polio och Robert Koch sina om tuberkulin.

Hellerström, Sven (1901–77), svensk hudläkare som 1930 rapporterade ett fall med erythema migrans och samtidig ”lymfocytär meningit” (16), *Hellerströms sjukdom* (12). Han betonade att erythemet var identiskt med det Arvid Afzelius beskrivit 1909 hos en patient som utvecklade detta efter fästingbett, se också (37). På 1970-talet noterade

reumatologen Allen Steere en anmärkningsvärd ansamling av artritfall i den lilla orten Lyme i Connecticut, USA. Hos ett flertal av dessa patienter hade artriten föregåtts av ett fästingbett, se vidare under Lyme.

Henderson, Melvin (1883–1954), amerikansk ortoped som tillsammans med kollegan Hugh Jones fått ge namn åt osteochondromatos, *Henderson-Jones sjukdom*, det tillstånd där det spontant bildas ett stort antal främmande kroppar i en led.

Henoch, Edvard Heinrich (1820–1910), tysk pediater som liksom kollegan Schönlein rapporterade fall av ”reumatisk purpura” där flertalet fall torde vara vad vi idag kallar *Henoch-Schönleins purpura* (34). Det senare tillhör småkärlsvaskuliterna och huvudkaraktistika är nontrombopen purpura, buk- och ledsmärtor.

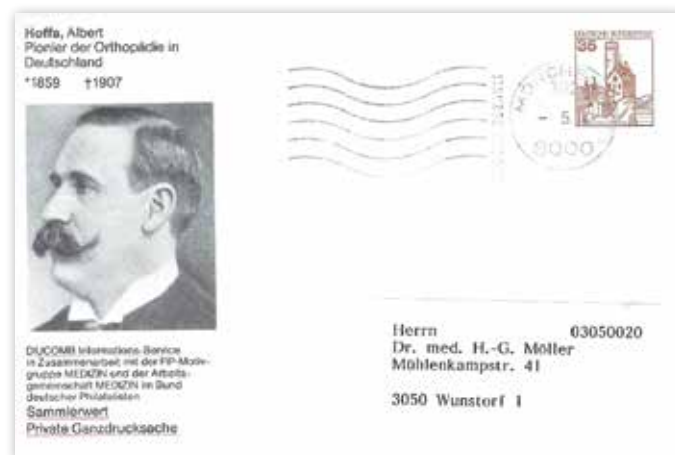
Hoffa, Albert (1859–1907), tysk kirurg och ortoped (fig 5) vars namn förbundits med den fettvävsansamling, *Hoffas kudde*, som ofta finns under ligamentum patellae. 1904 rapporterade Hoffa fall där denna fettvävsdepå hypertrofierat och utlöste knäbesvär. Han förordade också operativ åtgärd i svårare och långdragna fall, *Hoffas operation* (17, 18).

Horton, Bayard (1895–1980), amerikansk läkare som fått ge namn åt en speciell typ av huvudvärk, *Hortons huvudvärk*. Denna är ensidig och kommer attackvis med smärta vid tinning och öga. Vid förstagångsattack har förväxling skett med temporaliserit. Tilläggas kan att Horton själv 1932 rapporterade ett par fall av vad som senare kom att kallas temporaliserit (5, 20).

Hughes, Graham RV född 1940, engelsk reumatolog, chef för Lupusenheten, St Thomas’ hospital, London, som 1983 rapporterade att en subgrupp av SLE-patienter kunde drabbas av arteriella & venösa trombosor, trombocytopeni, kvinnor även av upprepade spontanaborter. Dessa patienter hade också antikardiolipinantikroppar i sitt blod. Symtomkonstellationen kallas idag antifosfolipidsyndrom (APS) och av vissa också *Hughes’ syndrom*.

Hutchinson, Jonathan (1828–1913), engelsk kirurg som är känd för att bland annat ha beskrivit de karakteristiska tecknen på neonatalt förvärvad syfilis, *Hutchinsons triad*, interstitiell keratit, inneröreskada och ganska specifika förändringar (notch) i framtänderna, *Hutchinson tänder*. Han anses också vara en av första (1890) som observerat ett fall av sannolik temporaliserit (20).

Fig 5. Bild av Albert Hoffa på specialbrev utgivet 1984 av motivfilatelistisk förening i Tyskland.



Jaccoud, Sigismund (1830–1913), fransk läkare. Företrädesvis kan patienter med SLE ibland utveckla betydande handförändringar utan röntgenologisk ben- och/eller broskdestruktion, *Jaccoud deformitet*. På Jaccouds tid var den vanligaste anledningen till denna typ av ledaffektion reumatisk feber/febris reumatica (30).

Johansson, Sven (1880–1959), färgstark överläkare i kirurgi vid Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg. Han fick 1936 prof. Honoris titel för det utvecklingsarbete han gjort beträffande osteosyntesmaterial och sättet att operera collumfrakturer, *Johanssons tre spikar* (36). Hans namn har också knutits till en ossifikationsförändring i patellas distala del, *Larsen-Johanssons sjukdom*.

Jones, Hugh Toland (1892–?). amerikansk ortoped, se under Henderson, Melvin.

Referenser:

1. Beutler E. Enzyme replacement in Gaucher disease. Plos Med 2004 Nov, 1(2):e 21. Epub 2004 Nov 30.
2. Broberg, Gunnar. Liten svensk medicinhistoria. I: Til at stwdera läkedom. Tio studier i svensk medicinhistoria, red Broberg G. (Bok i Läkaresällskapets jubileumsserie till 200 års minnet av stiftandet). Sekel Bokförlag 2008:30.
3. Brorson H, Fagher B. Dercums sjukdom. Fettvävsreumatism orsakad av immunförsvarsreaktioner? Läkartidningen 1996; 93: 1430-6.
4. Böttiger LE. Mer känd utomlands än här Robin Fähræus – sänkans upptäckare. Läkartidningen 1989;86: 1071-3.
5. Ekbohm K, Waldenlind E. Bayard T Horton – en pionjär inom huvudvärksforskningen. Läkartidningen 1982; 79: 3187.
6. Felty, AR. Bull Johns Hopkins Hosp 1924; 35: 16.
7. Finkelstein, H. (1930): Stenosing tenosynovitis at the radial styloid process. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 1930, 12: 509-540.
8. Forestier J, Rotes-Querol J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. Ann rheum Dis 1950;9: 321-30.
9. Fähræus R. Blodsänkan och dess historia. Thules skriftserie Vår Hälsa nr 10, 1963.
10. Gram HC. A symtom triad of the post-climacterie period (adipositas dolorosa – arthritis genuum – hypertensio aterialis). Acta Med Scand 1930;73: 139-207.
11. Hakulinen E. Thomsen's disease, Sjögren syndrome – om nordiska bidrag till medicinsk terminologi. Nordisk Medicin 1981: 96: 121-23.
12. Hakulinen E. Notering i hans personliga arkiv/ uppteckning.
13. Hedfors E. Augustus Roi Felty – fann ovanlig symtomkonstellation; artrit, splenomegali, leukopeni. Läkartidningen 1983;80: 3281.
14. Heerfordt C.F. Über eine „Febris uveo-parotidea subchronica“ an der Glandula parotis und der Uvea des Auges lokalisiert und häufig mit Paresen cerebrospinaler Nerven kompliziert. Albrecht von Grafes Archiv für Ophthalmologie, 1909, 70: 254-273.
15. Hillström L. Angiokeratoma corporis diffusum (Anderson-Fabry disease). Opuscula Medica 1978; 23 (6): 156-7.
16. Hellerström S. Erythema chronicum migrans Afzelii. Acta Dermato-venerologica 1930; 10: 315-21.
17. Hoffa A. The influence of the adipose tissue with regard to the pathology of the knee joint. JAMA 1904; 43: 795-6.
18. Hoffa A. Zur Bedeutung des Fettgewebes für die Pathologie des Kniegelenks. Dtsch Med Wochenschr 1904; 30: 337-8.

19. Häggblom L, Sanner G. Överrörliga leder, övertänjbar hud, bindvävsskörhet: klassiska tecken på Ehlers' – Danlos' syndrom. *Läkartidningen* 1995; 92: 4809-13. (Bilderna i artikeln mycket illustrativa).
20. Jones JG. Clinical features of giant cell arteritis. *Clin Rheum (Baillière)* 1991; 5:413-30.
21. Kumudchandra JS, Gerson C B. The arthropathy of Fabry disease. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 781-3.
22. Leden I. Patrik Haglund – Skandinaviens förste ortopedprofessor. Rehabiliteringspionjär som stred för bättre villkor för ”lytta och vanföra”. *Läkartidningen* 1992; 89: 2676-7.
23. Leden I. Alfred B Garrod – den moderna reumatologins fader. *ReumaBulletinen* (nr 60) 2005:12- 13.
24. Leden I. Jacques Forestier. Grundaren av fransk reumatologi. *ReumaBulletinen* (nr 64) 2006: 20-21.
25. Leden I. William Heberden. *ReumaBulletinen* (nr 65) 2006: 22-23.
26. Leden I. Farsoter – från digerdöd till fågelvirus. *Sydsvenska Med Hist Sällskap Årsskrift* 2007: 69-98.
27. Leden I. Semmelweis – barnsängsfeberns bekämpare. *Sydsvenska Med Hist Sällskap Årsskrift* 2009 :125-31.
28. Ljungren J-G. Vem var mannen bakom syndromet: Ismail Al-Jurjani, Testa, Flagani, Parry, Graves eller Basedow? *Läkartidningen* 1983; 80: 2902.
29. Lunsjö K, Ceder L, Strömquist B. Phillipe Gaucher – mannen bakom sällsynt enzymbrist. *Läkartidningen* 1989; 86: 3915-8.
30. Manthorpe R. Sigismond Jaccoud - med sin 23:e föreläsning hamnade han i medicinhistorien. *Läkartidningen* 1992; 89: 1585-6.
31. Riverain J. *Dictionnaire des médecins célèbres*. Paris, Libraire Larousse, 1969.
32. Sandelin A, Sörman A. Skammens hud. Om spetälska i Sverige. Stockholm: Bokförlaget DN, 2004.
33. Sigroth S, Lambe M. Gerhard Armauer Hansen leprabakteriens upptäckare. *Läkartidningen* 1994; 91: 2972-4.
34. Söderström U. Johann Schönlein och Eduard Hensch. Lärare och elev – förkämpar för klinisk empiri i brytningstid mellan naturromantik och vetenskap. *Läkartidningen* 1985; 82: 4022-4.
35. Wahlberg P. Graves' sjukdom. Historien om en återupprättad eponym. *Läkartidningen* 1993; 90: 4660-1.
36. Wiberg G. Minnesbilder ur svensk ortopedis historia. I: Emnéus H, red. Nordisk ortopedisk förening 1919-1979. Helsingfors: Ky printaco Kb, 1979: 70-82.
37. Åsbrink E. Arvid Afzelius. Först att se nyckelsymtomet vid fästingöverförd borrelios. *Läkartidningen* 1990: 87: 2046-8.

Eponymer med anknytning till reumatologi (del 3)

Ido Leden

Denna del av eponymserien inleder jag med ett tillrättläggande och förtydligande. Det jag skrev om Alfred Hand i föregående del ger intryck av att Hand-Schüller-Christians sjukdom är en form av biliär cirrhos. Så klassificeras inte detta tillstånd idag utan som en variant av Langerhans' cellhistiocytos (LCH), se under Langerhans och Letterer.

Kashin, Nikolaj Ivanovich (1825–72) rysk läkare som på 1850-talet vid flera tillfällen rapporterade om en ledsjukdom som endast verkade drabba kosacker i Bajkalområdet. Senare har ett flertal fall också rapporterats från Kina. Kännetecknande är tidigt (barndomen) debuterande artrosliknande förändringar i stora och små leder som resulterar i korvuxenhet och leddeformiteter. Genesen oklar, men den troligaste förklaringen har ansetts vara en kombination av mycotoxinpåverkan och seleniumbrist. Den ryske militärläkaren Eugene Beck beskrev på 1910-talet ytterligare fall och sedan dess kallas detta syndrom *Kashin-Becks sjukdom* (1).

Kawasaki, Tomisaku född 1925, japansk barnläkare som under 1960-talet beskrev en vaskulit-sjukdom som framförallt drabbar barn, *Kawasakis sjukdom*, se bild ovan till höger.

Kelley, William född 1939, amerikansk läkare som tillsammans med kollegan Edwin Seegmiller beskrev en lindrigare form av Lesch-Nyhans syndrom, se under Lesch. Vid *Kelley-Seegmillers syndrom* (partiell HGPRT-brist), saknas som regel CNS-störningar och giktartriten debuterar först i vuxen ålder.



Fig 1. Kawasakis sjukdom kallades tidigare mukokutant lymfkörtelsyndrom. Genesen okänd, men histopatologiskt föreligger generaliserad akut inflammation i kärlväggar. Hjärtats kranskärl drabbas ofta och allvarligt. Frimärket utgavs 1977 med anledning av att WHO förklarat detta år som världsreumatikerår.



Fig 2. I handloven finns åtta småben, varav ett är månbenet som markerats. Frimärket utgavs 1977 med anledning av att WHO förklarat detta år som världsreumatikerår.

Kienböck, Robert (1871–1953) österrikisk röntgenolog som 1910 beskrev den osteokondros/nekros som drabbar handledens månben (lunatum), *Morbus Kienböck*, se bild föregående sida.

Klinefelter, Harry (1912–90) amerikansk endokrinolog som beskrivit de funktionsstörningar och feminiserande symtom som finns hos män med genotypen XXY, *Klinefelters syndrom*.

Klippel, Maurice (1858–1942) fransk läkare som tillsammans med kollegan Paul Trénaunay år 1900 rapporterade samtidig förekomst av osteohypertrofi (ökad längdtillväxt av afficerad extremitet), hemangiom och varicer, *Klippel-Trénaunays syndrom* (2, 11). Det sågs främst hos barn och tonåringar. Några år senare beskrev engelsmannen Frederick Parkes Weber patienter med liknande symtom varför man ibland skriver *Klippel-Trénaunays-Webers syndrom* (2). ”Klippels namn finns även bevarat i *Klippel-Feils syndrom* (medfödd kort hals på grund av sammansmältning av halskotor) samt *Klippel-Feldstein syndrom* (en annan familjär osteokondrodysplasi)”(3).

Köbner, Heinrich (1838–1904) tysk dermatolog som beskrivit att hudförändringar exempelvis psoriasis hos vissa individer tycks ha predeliktionsför hudområden med tidigare skada, *Köbners fenomen*.

Köhler, Alban (1874–1947) tysk röntgenolog som på 1910-talet beskrev olika typer av spontant uppträdande osteonekros. Den som drabbar båtbenet (os naviculare) i foten har kallats *Morbus Köhler I*. *Morbus Köhler II* drabbar metatarsale II och/eller III, se också under Freiberg och Pellegrini.

Langerhans, Paul (1847–88) tysk patolog som redan under studietiden publicerade (1868) ett arbete där han beskrev dendritiska celler i huden (4),

Langerhans celler. Hans handledare var professor Rudolf Virchow, cellularpatologins grundare. Dendritiska celler har en nyckelposition i immunsystemet och störningar i deras funktion kan ge svåra systemeffekter. *Langerhans cellhistiocyto*s (LCH) benämndes tidigare histiocytosis X, vilket i sin tur var ett samlingsnamn för diagnoserna eosinofilt granulom, Hand-Schüller-Christians sjukdom och Letterer-Siwe's sjukdom (4). Mannen bakom namnet för dessa ovanliga tillstånd är den Paul som år 1869 upptäckte de till namnet mera välkända insulinproducerande öcellsbildningarna i pancreas, *Langerhans cellöar*.

Larsen, Arvi född 1939 i Sortavala vid Ladogasjön i dåvarande Finland, idag Ryssland. I den doktorsavhandling han 1974 framlade vid Helsingfors universitet anvisade han en metod för att gradera de artritförändringar man vid slätröntgen finner hos patienter med RA, *Larsens index eller score*. Detta index kom efterhand att användas över hela världen. Arvi Larsen flyttade efter sin avhandling till Sverige och var under 1980-talet chefsläkare på Spenshults reumatikersjukhus. 1993 flyttade han till Norge där han blev chef för reumatologkliniken i Kongsvinger.

Larsen, Christian Magnus Falsen Sinding- (1866–1930) norsk läkare som samtidigt med Sven Johansson (se hans namn) beskrev patienter med knäsmärtor som ansågs förklaras av ossifikationsförändring i patellas distala del, *Larsen-Johanssons sjukdom*.

Legg, Artur (1874–1939) amerikansk kirurg som 1910 observerade barn med gåtfull höftåkomma. Samma år publicerades liknande iakttagelser av den franske ortopederna Jacques Calvé (1875–1954) och den tyske kirurgen Georg Clemens Perthes (1869–1927), *Legg-Calvé-Perthes sjukdom*. Rönt-

genologiskt föreligger avaskulär nekros i femurhuvudet. Genesen okänd men denna höftsjukdom klassificeras idag som en typ av osteokondros (utvecklingsrubbnings i skelettet, vanlig hos barn och snabbväxande djur) (10). Senare noterades att den svenske ortoped Henning Waldenström sannolikt redan 1909 publicerat ett likartat fall (10). Hans namn adderas därför ibland till eponymen ovan, *L-C-P-Waldenströms sjukdom*.

Lesch, Michael född 1939, amerikansk barnläkare som tillsammans med kollegan William Nyhan 1964 beskrev ett syndrom där den kliniska bilden domineras av olika typer av neurologiska symtom (vanligt är motorikstörningar och tvångsmässigt självskaðebeteende) hos pojkar med höga urinsyre-nivåer i blod och de därmed sammanhängande sjukdomsmanifestationerna (urinsyre-nefropati och kristallartrit), *Lesch-Nyhans syndrom*. Sjukdomen är X-kromosombundet recessivt ärftlig, vilket innebär att den som regel endast förekommer hos pojkar och män samt överförs via friska kvinnliga bärare. Den skadade/muterade genen sitter på X-kromosomens långa arm och styr bildningen av ett enzym (HGPR1) med betydelse för purinmetabolismen. Skadan gör att halten urinsyra i blod blir onormalt hög. För ytterligare info se Socialstyrelsens hemsida om ovanliga diagnoser (13).

Letterer, Erich (Dorland 2007 har ingen uppgift om födelse och dödsår) tysk läkare verksam vid universitetet i Würzburg som 1924 beskrev fulminant sjukdomsförlopp hos ett spädbarn där det histopatologiskt förelåg uttalade förändringar, vilka tolkades som proliferationer i det retikuloendoteliala systemet. 1933 publicerade den svenske pediatrikern Sture Siwe en ingående klinisk beskrivning av ett liknande fall. Sjukdomsbilden kännetecknades av uttalad hepato-splenomegali, lymfkörtelsvullnad och lytiska destruktions i ske-

lettet samt blödningsbenägenhet. Siwe ansåg att sjukdomsmanifestationerna hos såväl hans som Letterers fall kunde förklaras av en "systemisk retikuloendotelios". På 1930-talet började man kalla sjukdomstillstånd av detta slag för *Letterer-Siwe's sjukdom*. Idag insorteras denna sjukdomsbild under begreppet histiocytos-sjukdomar. En informativ översikt om dessa ovanliga tillstånd publicerades förra året (4). Se också under Langerhans och Schüller.

Libman, Emanuel (1872–1946) läkare i New York som 1924 (5) tillsammans med kollegan Benjamin Sacks rapporterade speciella (icke bakteriella) förändringar/ pålagringar på hjärtklaffarna hos patienter med SLE, *Libman-Sacks endocardit*.

Liljestrand, Åke (1917–?) professor i farmakologi som tillsammans med reumatologkollegan Börje Olhagen studerade blodets elforesmönster hos patienter med svår-förklarlig kronisk sänkestegring (6, 12). Enligt Hakulinen (personligt meddelande) benämndes detta på 1950- och 60-talet för *Olhagen-Liljestrands syndrom*.

Lobstein, Johann (1777–1835) tysk kirurg verksam i Strassbourg som beskrev den vanligaste formen av medfödd benskörhet, Lobsteins sjukdom. Idag kallas denna sjukdomsbild osteogenesis imperfecta. Den kände franske konstnären Henri Toulouse-Lautrec, som utvecklade invalidiserande led- och skelettförändringar redan i barndomen, led sannolikt av denna åkomma.

Lyme, samhälle i Connecticut, USA. Här insjuknade på 1970-talet ett anmärkningsvärt högt antal individer i artrit av oklar genes. Reumatologen Allen Steere noterade att insjuknandet som regel föregåtts av ett övergående hudutslag med speciell rodnad. I början av denna "epidemi" trodde man

att detta var ett nytt sjukdomstillstånd och det fick namnet *Lyme disease*. Senare visades att erythemet var identiskt med det fästingutlösta exanthem (erythema migrans) som redan i början av 1900-talet observerats av Arvid Afzelius, se vidare under Hellerström. Det klarlades också att utlösande agens för exanthem och artrit var den spiroket, *Borrelia burgdorferi*, som överfördes vid fästingbettet.

Löfgren, Sven (1910–78) svensk internist verksam vid S:t Görans sjukhus i Stockholm som i slutet av 1940-talet rapporterade patientfall där alla hade erythema nodosum, bilaterala hiluslymfom, ledinflammation (bilateral fotledsartrit) och feber/subfebrilitet, *Löfgrens syndrom* (7). ”Detta är den vanligaste formen av akut sarkoidos. Han utnämndes till professor honoris causa 1971.”

Löffler, Wilhelm (1887–1972) schweizisk läkare som på 1930-talet vid två tillfällen (8, 9) rapporterade fall med kortvariga/övergående, spridda lungförändringar hos patienter med förhöjt antal eosinofiler i blod, *Löfflers syndrom*. Han ansåg att detta sannolikt var uttryck för en allergisk överkänslighetsreaktion mot något läkemedel eller mikrob. Denna tolkning gäller än idag.

Referenser:

1. Allander E. Kashin-Beck disease. An analysis of research and public health activities based on a bibliography 1849-1992. Scand J Rheumatol (suppl 99) 1994; 1-36.
2. Aschberg S, Bergstrand O, Björkholm M. Klippel-Trénaunay-Webers syndrome (KTWS)-klinisk benämning på patofysiologiskt skilda sjukdomstillstånd. Läkartidningen 1977; 74: 563-5. (Belysande bilder finns i artikeln).
3. Björkholm M, Aschberg S. Klippel och Trénaunay. Männan bakom syndromet. Läkartidningen 1984; 81:927.
4. Fadeel B, Olsson S, Jakobson Å, Hjorth L, Österlundh G, Henter J-I. Langerhans' cellhistiocytos: nytt ljus över patogenesen. Läkartidningen 2008; 105: 3737-42.
5. Libman E, Sacks B: A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. Arch Intern Med 1924; 33: 701-37.
6. Liljestrand Å, Olhagen B. Persistently high erythrocyte sedimentation rate. Diagnosis and prognostic aspects. Acta Med Scand 1955; 151: 425-39.
7. Lindström F, Lindblom B. Sven Löfgren. Hans observationer ledde fram till ökad kunskap om akut sarkoidosartrit. Läkartidningen 1986; 83: 3017-8.
8. Löffler W. Zur differential-diagnose der Lungeninfiltrationen; über flüchtige Succedan-Infiltrate (mit Eosinophilie). Beitr z Klin Tuberk 1932; 79: 368-82.
9. Löffler W. Die fluchtigen Lungeninfiltrate mit Eosinophilie. Schweiz med Wchschr 1936; 66: 1069-78.
10. Moberg A. Legg-Calvé-Perthes sjukdom – gåtfull barnhöftsjukdom. Diagnostik, utredning och behandling. Läkartidningen 1998; 95: 3958- 62.
11. Novakova A, Kolstad K. Syndroma Klippel-Trénaunay-Parkes-Weber. Diagnostical aspects and a case report. Opusc Med 1973; 18: 115-120. (Belysande bilder finns i artikeln).
12. Olhagen B, Liljestrand Å. II. Persistently elevated erythrocyte sedimentation rate with good prognosis. Acta Med Scand 1955; 151: 441-9.
13. Socialstyrelsen/ovanliga diagnoser/Lesch-Nyhans syndrom. www.socialstyrelsen.se

Eponymer med anknytning till reumatologi (del 4)

Ido Leden

En del läsare har önskat rikligt med referenser och jag har försökt att tillgodose detta. Tack till Ronald van V som uppmärksammade mig på att efternamnet på mannen som fått ge namn åt öarna i pankreas har ett s på slutet. Han heter alltså Langerhans. Kommentarer/feed-back från läsarna är alltid välkomna.

Madelung, Otto Wilhelm (1846–1926), tysk kirurg i Strasbourg som 1876 rapporterade fall med spontan, volar subluxationsfelställning av handen med som resultat högstående capitulum ulnae, *Madelungs deformitet eller sjukdom*. Felställningen förekommer också som delfenomen i vissa former av dvärgväxt (dyschondrosteoser) (1).

Marfan, Antonin Bernard-Jean (1858–1942), fransman och professor i pediatrik, Paris, vars namn knutits till flera medicinska sjukdomstillstånd (2). *Marfans syndrom* är en hereditär bindvävssjukdom med förändringar framförallt i skelett och leder (spindelfingrar, araknodaktyli), hjärtklaffar och aorta (aortadilatation och -dissektion) samt ögon (linsluxation och närsynthet). *Marfans sjukdom* betecknar den spastiska paraplegi som kan drabba barn med congenital syfilis. *Marfans tecken* signalerar tyfus (klarröd spets på belagd tunga). *Marfans lag* anger att halstuberkulom är förenad med minskad risk för lungtuberkulos.

Marie, Pierre (1853–1940), fransk läkare vars namn också kopplats till flera olika sjukdomstill-

stånd. I Frankrike och Tyskland används ofta eponymen *Marie-Strümpells sjukdom* för spondartrit (Mb Bechterew). Alla tre beskrev sådana fall på 1890-talet (3). Beteckningen *Marie-Bambergers sjukdom* används för pulmonell osteoartropati medan det singulära *Maries sjukdom* står för akromegali.

Maroteaux, Pierre född 1926, fransk barnläkare som 1963 tillsammans med kollegan Maurice Lamy (1895–1975) beskrev en särskild mukopolysackaridos (MPS VI), *Maroteaux-Lamys syndrom* (4). Dessa barn blir kortväxta och utvecklar multipla dysostoser samt klohandsdeformiteter och ledkontrakturer. Vid diagnos i tidigt skede kan symptomprogress hejdas genom enzymbehandling (5).

McArdle, Brian (1911–2002), engelsk barnneurolog vars namn är kopplat till en särskild form av metabol myopati som han beskrev 1951. *McArdles sjukdom* eller glykogenos typ V är den vanligaste formen av de sällsynta muskelykogenoserna och anges ha en prevalens på 1/100 000. Symtom i form av muskelsvaghet och -kramper brukar börja redan i barndomen, kreatininkinas (S-CK) är som regel förhöjt och patogenetiskt föreligger brist av myofosforilas (6).

McKusick, Victor Alman född 1921, amerikansk genetiker vars forskning varit inriktad på att klassificera olika former av hereditära bindvävssjukdomar (7). Han har själv också fått ge namn åt en särskild metafysär kondrodysplasi, *McKusicks*

metafysära kondrodysplasi. Den debuterar i 2–3 års ålder med tillväxtminskning och efterhand utvecklas korta, krumma ben och korta, breda fingrar samt ligamentinstabilitet/ laxitet (8).

Medin, Oscar (1846–1927), professor i pediatrik, verksam vid Allmänna barnsjukhuset i Stockholm. Han var den förste som presenterade fakta (1890) som tydligt signalerade att polio uppträder i endemisk form. Sjukdomen kallades därför länge *Heine-Medins sjukdom*, se också under Heine (9).

Mikulicz (-Radecki), Johann (1850–1905), polsk professor i kirurgi, verksam i Breslau, som 1888 publicerade en fallrapport om en man 42 år gammal, till yrket bonde, som insjuknat med kraftig förstoring av tårkörtlar, parotis- och submandibulariskörtlar (10). Han avled plötsligt ett halvt år senare i oklar bukåkomma och då syntes mycket av tår- och spottkörtelsvullnaden ha tillbakabildats. Histopatologiskt förelåg massiv rundcellsinfiltation i tår- och spottkörtlar. Genesen oklar, men differentialdiagnostiskt diskuterades lymfom, sarkom, tuberkulos och andra mikrobiella sjukdomar. I artikeln redogöres också för liknande fall som tidigare publicerats. Moderna författare har haft olika uppfattning om huruvida *Mikulicz' sjukdom* kan jämföras med primärt Sjögrens syndrom eller om det är en egen sjukdomsentitet (11,12).

Milkman, Louis Arthur (1895–1951), amerikansk röntgenolog som i början av 1930-talet beskrev fall med multipla ”pseudofraktureer” (millimetertunna radiolucenta streck/zoner) i de långa rörbenen, *Milkmans syndrom* (13). Patogenetiskt föreligger osteomalaci till följd av defekt tubulär reabsorption av fosfat i njurarna. Den schweiziske kirurgen Emil Looser (1877–1936) hade redan 10 år tidigare publicerat liknade fall, varför man ofta skriver *Looser-Milkmans syndrom*.

Milwaukee, den största staden i delstaten Wisconsin, USA. Denna har fått ge namn åt en högdestruktiv skulderåkomma, *Milwaukee-skuldra*. McCarty och medarbetare använde denna beteckning när de 1981 rapporterade om sådana förändringar hos äldre kvinnor. Ledvätskan är ofta hemorragisk, varför vissa författare föredragit att skriva ”*épaule senile haemorrhagique*”.

Moberg, Erik (1905–1993), professor i handkirurgi, Göteborg som ofta metaforiskt underströk betydelsen av god sensibilitet för full hanfunktion, ”*Mobergs seende hand*” (14). ”Without sensation the hand is blind”.

Moon, Robert Charles (1844–1914), amerikansk läkare, verksam i London, som tillsammans med den brittiske kollegan John Zachariah Laurence (1829/30–74) år 1866 rapporterade släktansamling (fyra av åtta syskon) av retinitis pigmentosa, efterblivenhet, kortvuxenhet och hypogonadism, *Laurence Moons syndrom* (15). Långt senare beskrev fransmannen George Louis Bardet (1865–?) och österrikaren Artur Biedl (1869–1933) ett liknande syndrom där de drabbade också ofta hade sjuklig övervikt och poly- (ibland syn-) daktyli, men saknar neurologiska symptom vilket Laurence-Moon patienterna ofta har. Förr skrevs ofta *Laurence-Moon-Biedls syndrom*. Idag anses detta felaktigt då *Bardet-Biedl* betraktas som ett eget syndromkomplex (16).

Morgagni, Giovanni Battista (1682–1771), italiensk anatom som rapporterade fall där han vid obduktion funnit frontala hyperostoser på insidan av pannbenet hos kvinnor som i livet uppvisat virilism och fetma, *Morgagnis syndrom*. En beteckning som Folke Henschen införde 1937 (17).

Moore, Austin (1899–1963), amerikansk ortoped som 1942 införde en ny metod vid höftledsartro-

plastik, *Moore's halvartroplastik* (ny höftkula, men acetabulum lämnades intakt). Denna innebar ett stort framsteg för höftledskirurgin framförallt för att man för första gången hade lyckats utveckla ett hållbart och inert material (vitallium) som användes till femurkomponenten, *Moore-protesen* (18).

Morquio, Lois (1867–1935), pediatriker i Montevideo (fig 1) som har fått ge namn till den mukopolysackaridos som senare fått beteckningen MPS IV, *Morquios sjukdom*. Drabbade är kortväxta med hypermobila leder, kyfo-skolioser, pectus carinatum och genu valgum. Syn och hörsel kan också vara nedsatt, men det föreligger ingen mental retardation eller påfallande ansiktsförändringar (4).



Fig 1. Frimärke utgivet 1967 i Uruguay till 100-årsminnet av Luis Morquios födelse.

Morton, Thomas (1835–1903), amerikansk kirurg och ortoped som redan 1876 utvecklade verksam operationsmetod för det vi idag kallar *Mortons metatarsalalgi* (19).

Muckle, Thomas James född 1925 kanadensisk barnläkare som 1962 tillsammans med engelsmannen Michael Vernon Wells publicerade (20) fallrapport om en mycket sällsynt åkomma som karakteriserades av återkommande feberattacker med duration 12–48 timmar, *Muckle Wells' syndrom*. I samband med feberperioden förekommer också frossa, konjunktivit, artralgi och ibland artriter samt urtikaria. Vissa patienter kan också drabbas av dövhet och njuramyloidos (21). Tillståndet klassas under begreppet cryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS) och ärvs autosomt dominant. IL-1 hämmare (anakinra) ger symtomlindring.



Fig 2. Frimärke utgivet 1970 i Väst-Tyskland till 250 års firandet av Münchhausens födelse, se brödtexten.

Münchhausen von, Hieronymus (1720–1797), ryttmästare född på fideikommisset i Bodenwerder an der Weser, några mil sydväst om Hannover. På äldre dagar utnyttjade han sin berättartalang och glädde vänkretsen med ett flertal fantasifulla historier/skrönor inspirerade av upplevelserna under olika fälttåg runt om i Europa. Ett representativt exempel är historien om hur hans häst plötsligt tycktes få osläcklig törst. När han vände sig om såg han att bakkdelen på djuret blivit fristående (skyddsgaller i slottsportal hade fallit ner/sänkts och kapat hästen) så att vattnet rann ut lika fort

som det intogs, se bild. Vissa personer i hans beaktenskapskrets började erteckna hans mest fantasirika berättelser. När dessa tryck började spridas väcktes givetvis läsarnas misstro mot sanningshalten och Münchhausen drabbades av vanrykte, vilket förbittrade hans fortsatta liv. På 1950-talet började den engelske psykiatern Richard Asher att använda beteckningen *Münchhausens fall/syndrom* som diagnos för de psykiskt störda patienter som fabulerade udda sjukdomssymtom och som på så vis genomgått/tillförsäkrat sig ett otal både operativa ingrepp och olika typer av tyngre medicinska utredningar (22).

Nyhan, William född 1926 amerikansk barnläkare som tillsammans med kollegan Michael Lesch beskrev en medfödd ämnesomättningsrubbningsorsakad av störning i purinmetabolismen, *Lesch-Nyhans syndrom*, se vidare under Lesch.

Referenser:

1. <http://emedicine.medscape.com/article/1260002-overview>
2. Zetterqvist P, Brodin L-Å, Ivert T, Mogensen L. Antonin Marfan inledde upptäckten av medfödda bindvävssjukdomar. Läkartidningen 1989; 86: 2207-9.
3. Leden I. Mannen bakom syndromet: Wladimir Bechterew – ryssen som "sowed confusion and reaped glory". Läkartidningen 1987; 84: 2960-63.
4. Aldenhoven M, Sackers RJB, Boelens J, de Koning TJ, Wulffraat NM. Musculoskeletal manifestations of lysosomal storage disorders. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1659-65.
5. http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/maroteaux-lamyssjukdom#anchor_6
6. Baer A. Metabolic myopathies. I: Primer on the Rheumatic Diseases, red: Klippel J et al 13 utgåvan. New York: Springer, 2008: 381-88.
7. McKusick VA. Heritable disorders of connective tissue. Saint Louis: CV Mosby Co, 1972.
8. Horton W. Bone and joint dysplasias. I: Primer on the Rheumatic Diseases, red: Klippel J et al 13 utgåvan. New York: Springer, 2008: 559-64.
9. Leden I. Eponymer med anknytning till reumatologi (del 2). ReumaBulletinen 2009 (nr 3): 22-4.
10. Mikulicz J. Ueber eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Thränen- und Mundspeicheldrüsen. Stuttgart: Beitr Chir Fortsch Gewidmet Theodor Billroth 1892: 610-30. (Artikeln innehåller flera kliniska bilder! och inleds med påpekande om att en första fallrapport redan publicerats i Berliner klin Wschr 1888:759.)
11. Talal N. Historical overview of Sjögren's syndrome. Clin Experiment Rheumatol 1994; 12 (suppl 11): S3-S4.
12. Yamamoto M et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. Rheumatology 2005; 44: 227-34.
13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/instance/2069566/>
14. Lundborg G. Mannen bakom "den seende handen": Erik Moberg. Läkartidningen 1994; 91: 1427-31.
15. http://en.wikipedia.org/wiki/Laurence-Moon_syndrome
http://www.wrongdiagnosis.com/l/laurence_moon_syndrome/intro.htm
16. http://mesh.kib.ki.se/swemesh/show.swemesh?cfm?Mesh_No=C16.131.077.509
17. Oldberg S. Om caput ulnae syndromets etiologi. Opusc Med 1975; 20 (nr 4): 172-5. (Titeln till trots så behandlar/diskuterar artikelns sista hälft publikationer om hyperostosis frontalis interna.)
18. Le Vay D. The history of orthopaedics. New Jersey: Parthenon Publishing group 1990: 597-8.
19. Åkermark C. Thomas G Morton. Botade patienterna – men fann ingen förklaring till smärtan. Läkartidningen 1986; 83: 2315-6.
20. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis; a new heredo-familial syndrome. Q J Med 1962; 31: 235-48.
21. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-MWS.pdf>
22. Carlsson Magnus. Hieronymus von Münchhausen. Ryttmästaren med berömmelse inom såväl litteratur som medicin. Läkartidningen 1992; 89: 3845-7

Eponymer med anknytning till reumatologi (del 5)

Ido Leden

Hur många som läser detta har hört talas om Fahrs* sjukdom? Jag gissar att en del av er delar min erfarenhet, nämligen först vid läsningen av norrmannen Jo Nesbøs deckare Snömannen.

I denna spektakulära intrig är seriemördaren utbildad läkare med speciella kunskaper om denna sällsynta åkomma. Ett tag trodde han nog att han själv också drabbats, men inser efterhand att de egna symtomen beror på debuterande sklerodermi. Denna vetenskap stressar honom till frekventare mordande och slutligen avslöjas han av antihjälten kommissarie Harry Hole. Raynaudfenomenet uppträder tidigt i sjukdomsförloppet vid sklerodermi och mannen bakom namnet får nu debutera i denna serie.

Denna del av eponymserien inleder vi med amerikanen W Martel, som rätteligen skulle varit med redan i förra numret.

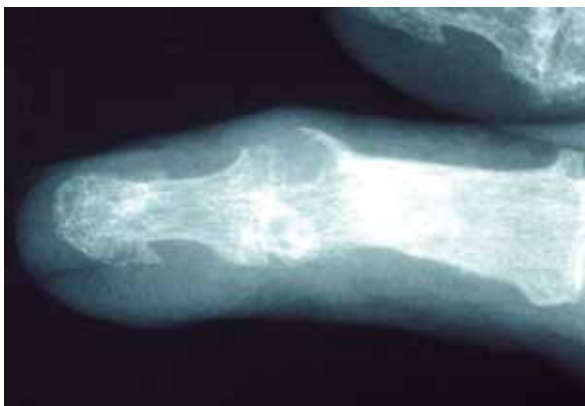


Fig 1. Klassisk giktförändring i dipled med typisk benkrok (pilen), "Martels hook". (Foto: Ido Leden)

Martel, William född 192?, amerikansk röntgenolog som intresserade sig för ledsjukdomarnas differentialdiagnostisk. I översikter på 1960-talet (1) framhöll han den diagnostiska betydelsen av den krok/hake/hängare som bildas av usurerande tofi vid gikt, "*Martels hook*", se figur 1.

Noonan, Jaqueline född 1921, amerikansk barnkardiolog och professor i pediatrik som 1962 rapporterade fall med medfött hjärtfel, kortvuxenhet, avvikande ansiktsdrag och skelettanomalier, *Noonans syndrom* (2). Många drabbade barn har ett Turner-liknande utseende, men kromosomuppsättningen är normal (3).

Olhagen, Börje (1911–98) professor i reumatologi, KS, Stockholm, utnämnd 1969. Han var dock med från början när kliniken öppnades 1 april 1954. Om åren på KS har han berättat i en tillbakablick publicerad i SRF:s 50-årshistorik (4). Tidigt i forskarkarriären intresserade han sig bland annat för elforesmönstret hos patienter med svårförklarlig kronisk sänkestegring. Sådan kallades på 1950- och 60-talet för *Olhagen-Liljestrands syndrom*, se under Liljestrand.

Osgood, Robert Bayley (1873–1956), amerikansk ortoped i Boston som 1903 samtidigt med den

*Fahr, Karl Theodor (1877–1945), tysk patolog som 1930 beskrev en sällsynt neurodegenerativ sjukdom, som vanligen debuterar i medelåldern. Den karakteriseras av cellförlust och icke-arteriosklerotiska förkalkningar i hjärnans basala ganglier med åtföljande neurologiska symtom.

tyske kirurgen Carl Schlatter beskrev tuberositas tibiae-förändringar hos pojkar i 10–16 års ålder med knäsmärtor, *Osgood-Schlatters sjukdom*. Idag inordnas dessa tillstånd under begreppet juvenila osteochondroser.

Otto, Adolf Wilhelm (1786–1845), tysk kirurg vars namn knutits till de former av bäcken- (arthrokatadysi**) och acetabularförändringar som utvecklas vid artrosbetingad acetabularprotrusion in i bäckenkaviteten, *Ottos sjukdom* (5).

Paas, Hermann R (1900–19??), tysk läkare som beskrivit ärftlig åkomma med ett flertal skelettdeformiteter, vanligen coxa valga, dubblerade knäskålar, korta falanger, skolios, och spondylolisthes, *Paas sjukdom*.

Page, Herbert William (1895–1926), kirurg i London och anlitad av North Western Railway Co. Enligt Dorland en av de första som använde begreppet "railway spine", *Pages sjukdom*, för ryggsmärtor utlösta under och efter åkande med tåg (6, 7).

Paget, James, Sir (1814–1899), berömd engelsk kirurg som 1877 beskrev en kronisk skelettsjukdom, *Pagets sjukdom*. Den kallas också osteitis deformans och drabbar huvudsakligen personer över 40 år. Genetiska faktorer förklarar sannolikt den ökade och förändrade omsättningen/ombyggnaden av benvävnad. Dessa processer leder till ett deformerat och defekt skelett med dålig hållfasthet. Behandling med bisfosfonater hämmar de nerbrytande processerna och minskar risken för frakturer. Begreppet *Pagets sjukdom* används också för en särskild typ av bröstcancer lokaliserad till bröstvärtan och för speciella former av genital cancer som drabbar penis och vulva (8).

**dåtida/äldre terminologi för denna bäckenförändring, av gr. kata=ner, under, lägre och dys=abnormal.

Pellegrini, Augusto (1877–1958), italiensk kirurg som 1905, samtidigt med den tyske kollegan Alfred Stieda (1869–1945), rapporterade fall med kvarstående medial knäsmärta efter trauma (9). Vid röntgenundersökning förelåg halvmåneformad förkalkning i övre delen av knäledens mediala kollaterala ligament, *Pellegrini-Stiedas sjukdom*, ibland adderas också Köhlers namn.

Perrin, Maurice (1826–89), professor i kirurgi (Paris) som tillsammans med sin kollega och landsman Louis-Marius Ferraton (1860–1936) beskrev ett ljudfenomen, "snapping hip" vid undersökning av höftledens rörlighet, *Perrin-Ferratons sjukdom*.

Perthes, Georg Clemens (1869–1927), tysk kirurg som 1910 publicerade fall där barn drabbats av destruktiv höftåkomma, *Legg-Calvé-Perthes sjukdom*. Sådana sjukdomstillstånd inrangeras idag under begreppet osteokondros, för referenser se under Legg.

Peyronie, François (1678–1747), fransk kirurg vars namn knutits till den fibrosbildning i corpora cavernosa som kan ge peniskontraktur, *Peyronies sjukdom*. Enstaka patienter med Dupuytren förändringar i handflatan kan också drabbas av fibrosutveckling i fotsulan (plantarfasciit) och penis.

Phalen, George (1911–1998), amerikansk ortoped vars namn är förbundet med ett diagnostiskt handgrepp för att säkerställa diagnos av karpaltunnelsyndrom, *Phalens manöver* eller test. Maximal volarflexion i handleden under 30–60 sekunder utlöser/förrärrar klassisk domning i de tre radiala fingrarna (10).

Pickwicksyndrom. I Charles Dickens (1812–70) litterära följetong *Pickwickklubben* är en av karaktärerna en kraftigt överviktig pojke, vid namn Joe,



Fig 2. Potts fraktur, fibulafraktur och samtidig ruptur av mediala ligamentfästet. Modifierad efter Dorland 1957.

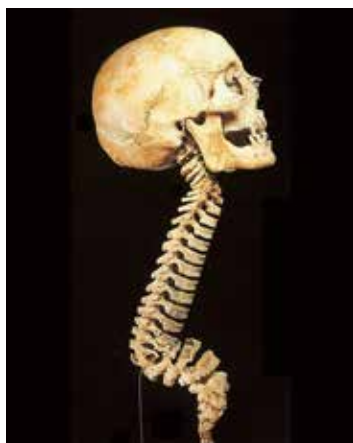


Fig 3a. Barnskelett från Vreta kloster daterat till 1100-talet. I ländryggen flera destruerade kotor (tuberkulös spondylit) som ger gibbusbildning. Från Puranen, Zetterholm. Förälskad i livet. Höganäs: Wiken 1987: 38. Publicerad med tillstånd.

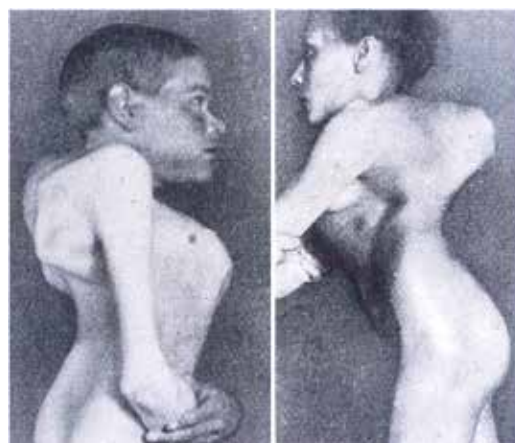


Fig 3b. Tuberkulös spondylit med gibbus (puckel) i bröstryggraden. Från Haglund P. Die Prinzipien der Orthopädie. Jena: Gustav Fischer 1923: 592.

som hela tiden har benägenhet att när som helst och hur som helst falla i sömn. Kraftig övervikt leder ofta till hypoventilation och sömnapnoe. Detta förhållande klarades 1956 av lungläkaren C S Burwell som då myntade begreppet *pickwick-syndrom*. Se också under Prader.

Poncet, Antonin (1849–1913), fransk kirurg vars namn är förbundet med en form av reaktiv polyartrit som kan utlösas under aktiv tuberkulos, *Poncets sjukdom* (11).

Pompe, Joannes Cassianus (1901–1945), holländsk klassiskt bildad läkare som 1936 framlade en doktorsavhandling om ”Cardiomegalia glucogenica”. Han verkade som motståndsmän under andra världskriget, men avslöjades och avrättades 1945 (12). *Pompes sjukdom* är en sällsynt glykogenos som uppträder i tre former, en infantil med kardiomegali och muskelhypotoni som huvudsymtom, en senare debuterande utan hjärtaffektion men med muskelsvaghet och en tredje form med progredierande myopati som drabbar äldre.

Pott, Percival (1713–1788), engelsk kirurg vars namn knutits till flera olika sjukdomstillstånd, se (13). Här nämns några. *Potts cancer* är benämningen på den skrotalcancer många sotare drabbades av på 1700-talet, ”chimney sweepers cancer”. *Potts fraktur* (som han själv drabbades av vid ridolycka 1756) är en lågsittande fibulafraktur med samtidig ruptur av de mediala fotledsligamenten, se figur 2. *Potts sjukdom* är tuberkulös spondylit/gibbusbildning (figur 3a & b) som ibland medförde förlamning i nedre extremiteterna, *Potts paraplegi*.

Poulet, Alfred (1848–1888), fransk läkare vars namn är förknippat med begreppet ”reumatisk osteoperiosteit”, *Poulets sjukdom*. Sådana förändringar ses framförallt hos psoriatiker, vanligaste lokalisering är stortåns ytterfalang.

Prader, Andrea (1919–2001), schweizisk barnläkare och endokrinolog som tillsammans kollegan Heinrich Willi (1900–1971) beskrivit en medfödd åkomma där karakteristiska drag är kortvuxenhet, dålig muskeltonus, hypogonadism och CNS-

störningar, *Prader-Willis syndrom*. Orsaken är en förändring/deletion på den långa armen av kromosom 15 (14). Redan i tidig barndom noteras omättligen aptit vilket leder till grotesk övervikt, risk för diabetes och andra metabola komplikationer. Karakteristiskt är också ungdomarnas benägenhet att när som helst falla i sömn, *Pickwicksyndrom*.

Preiser, Georg Karl Felix (1879–1913), tysk ortoped (Hamburg) som 1910 rapporterade fem fall med avaskulär nekros/osteonekros i handledens båtben i efterförloppet till handledstrauma eller navicularefraktur, *Preisers sjukdom*. Sjukdomstillståndet jämförbart med det Kienböck beskrivit för lunatum.

Profichet, Georges Charles (1873–?) fransk läkare vars namn är förbundet med kutan calcinos/calcinosis circumscripta, särskilt den hudirritation/inflammation som uppstår när ett konkret penetrerar huden eller är på väg att göra så, *Profichets tecken eller syndrom*, se figur 4.



Fig 4. Kvinna med CREST och ganska uttalad subkutan calcinos, här runt ena knäleden. Periodvis penetrerade ett kalkkonkrement huden. Vid fototillfället inga tecken på detta, men hudpartiet ovanför flera konkret lätt rodnande som tecken att så kan ske i framtiden. (Foto Ido Leden).

de Quervain, Fritz (1868–1940) fransktalad (hugenottsläkt) kirurg verksam i Bern, Schweiz vars namn är förbundet med en viss sorts subakut struma, ett feminiserande syndrom (manlig pseudohermafroditism) samt kronisk tenosynovit lokaliserad till abductor pollicis longus och extensor pollicis brevis, *de Quervains syndrom eller stenoserande tenosynovit*. Diagnosen ställs med hjälp av Finkelsteins test, se under detta namn (RB nr 3, 2009).

Quincke, Heinrich (1842–1922), tysk professor i invärtesmedicin vars namn kopplats till akut uppträdande angioödem, oftast i ansiktet med svullnad av läppar och runt ögonen, *Quincke-ödem* (15).

Raynaud, Maurice A G (1834–81) fransk läkare verksam i Paris vars namn är förknippat med den kärlspasm (vita fingrar) som är vanlig dels hos unga i övrigt friska kvinnor, dels hos personer med vissa reumatiska systemsjukdomar, särskilt sklerodermi. 1867 presenterade han en avhandling (16) om sina kliniska iakttagelser, som snart började kallas *Raynauds fenomen*.

Recklinghausen, Friedrich Daniel von (1833–1910), tysk patolog (professor i Würzburg och sedan Strassburg) vars namn är förknippat med flera olika sjukdomstillstånd. Han beskrev 1862 haemochromatos och föreslog denna sjukdomsbeteckning. *Recklinghausens sjukdom eller syndrom* används som eponym för fyra olika sjukdomar: 1. Neurofibromatos (ärfdig neurologisk sjukdom orsakad av mutation på kromosom 17), 2. Variant av ovanstående med karakteristiska hudförändringar, rikligt med café-au-lait-fläckar, 3. Osteitis fibrosa cystiska, slutstadiet av obehandlad hyperparathyroidism, 4. Neoplastic arthritis deformans.

Reiter, Hans Conrad (1881–1969) tysk läkare som under första världskriget beskrev fall av reakt-

tiv artrit efter tarminfektion. Triaden artrit, konjunktivit, uretrit kallades länge *Reiters syndrom*. Efter andra världskriget ställdes Reiter inför rätta anklagad för grova förbrytelser/övergrepp enligt folkrättslig lagstiftning, för referenser se RB nr 73 (17). I modern tid har därför flera författare yrkat att eponymen Reiter inte skall användas.

Anmärkning: Syndromet beskrevs samtidigt 1916 på den franska sidan av fronten vid Somme (här slaktades mer än 1 miljon människor under några månader under första världskriget) av de franska läkarna Fiessinger och Leroy. I Frankrike används därför inte sällan beteckningen *Maladie Fiessinger-Leroy*. (<http://www.whonamedit.com/synd.cfm/1649.html>).

Riche, Arnold Rice (1893–1968), amerikansk professor i patologi med breda medicinska och kulturella intressen som tillsammans med internmedicinaren och tuberkulosspecialisten Louis Virgil Hamman (1877–1946) fått ge namn åt det som idag kallas idiopatisk fibroserande alveolit, *Hamman-Riches syndrom*.

Ritchie, Dorothy M född 19??, arbetsterapeut som 1968 tillsammans med reumatologen Watson Buchanan, Glasgow presenterade ett ledindex för bedömning av sjukdomsaktiviteten vid RA (18). Detta index, *Ritchies index*, blev under decennier ett av de mest använda och publikationen en av de mest citerade (19).

Rose, Harry (1906–86), professor och föreståndare för ett bakteriologiskt laboratorium i Columbia, USA, där en av medarbetarna (Elizabeth Pearce) hade RA. Hon arbetade med blodprover från Rickettsia-sjuka och blev efter ett tag orolig att hon själv smittats. Då hon kontrollerade eget blod fann hon en oväntad och svårförklarad ag-

glutination av blodkropparna. Fyndet diskuterades med Harry Rose och medarbetare och man fick idén att orsaken kanske var hennes RA. Man skaffade serum från 115 patienter, varav 51 hade RA och övriga antingen andra inflammatoriska ledsjukdomar eller också ett icke-reumatiskt sjukdomstillstånd. Det visade sig att agglutinationen bara uppträdde hos patienter med RA. Rose insåg snabbt betydelsen av denna observation som 1948 rapporterades i "Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine"(20). De avslutar sin artikel med framsynt förmodan om att fyndet skulle kunna utvecklas till test för att tidigt särskilja RA från andra kroniska artrit. Att detta var en korrekt förutsägelse visades redan under de följande åren, då reumatoidfaktorbestämning eller *testning enligt Waaler-Rose* blev en rutinmetod. Rose och medarbetare refererar i sin artikel inte till Erik Waalers föredrag 1939 och publikation 1940 (20), se vidare under Waaler. 1948 upptäcktes också LE-cells-fenomenet. Dessa bägge upptäckter, som gav möjligheter att med hjälp av laboratorieprov och klinisk bild särskilja olika typer av reumatiska sjukdomar har gjort att året 1948 av många betraktats som året för den moderna reumatologins födelse.

Rose Bengal, blårött färgämne med god affinitet för vissa vävnadskomponenter, vilket gjort det medicinskt användbart. Det används ex. rutinmässigt av ögonläkare för diagnostisk av siccaförändringar, *rose bengal färgning*.

Rotes-Querol, Jaime född 1921, spansk reumatolog som under en treårsperiod arbetade hos Jacques Forestier i Aix les Bains. I början av 1950-talet publicerade de tillsammans artiklar om det vi idag kallar diffus idiopatisk skeletal hyperostosis (DISH), *Forestier-Rotes-Querols sjukdom* (21).

Rust, Johann Nepomuk eller **-mak** (1775–1840), tysk professor i kirurgi (Berlin) som beskrev fall med tuberkulös spondylit i halsryggraden. En del av dessa patienter använde regelmässigt händerna för att understödja/stabilisera huvudet vid lägesförändringar, *Rusts tecken eller fenomen*. Han invaldes 1834 som utländsk ledamot i svenska Vetenskapsakademien.

Referenser:

1. Martel W. Radiological differential diagnosis. Rheumatoid arthritis, gout and degenerative joint disease. Primer on the rheumatic diseases part IV in JAMA 1964; 190: 741-51.
2. Wettrell G, Tollig H. En kvinna bakom Noonans syndrom. Beskrev ärftlig sjukdom hos barn med medfött hjärtfel. Läkartidningen 1996; 93: 382-5.
3. Anonymus. Turner's and Noonan's syndromes. BMJ 1974 (mars 16): 470-1.
4. Olhagen B. Åren vid reumatologiska kliniken, KS 1954-1977. I: Svensk Reumatologisk Förening 50 år, red Leden I & Nived O. Oskarshamn: AB Primo 1996: 39-52.
5. <http://www.whonamedit.com/synd.cfm/1347.html>
6. Page HW. *Railway injuries: with special reference to those of the back and nervous system, in their medico-legal and clinical aspects*. London: Charles Griffen and Company, 1891: 1-24.
7. <http://websites.golden-orb.com/pain-education/100139.php>
8. Törring O, Flam F, Larsson B, Silfverswärd C. Mannen bakom Pagets syndrom. Gav namn åt sjukdomar i skelett, bröst och vulva. Läkartidningen 1998; 95: 2820-23.
9. Pellegrini A. *Ossificazione traumatica del ligamento collaterale tibiale dell'articolazione del ginocchio sinistro*. Clin Moderne Firenze, 1905, 11: 433-439.
10. Phalen G S. The carpal tunnel syndrome: Seventeen years experience in diagnosis and treatment of 654 hands. J Bone Joint Surg 1966; 48A: 211.
11. Dall L, Long L, Stanford J. Poncet's disease: tuberculous rheumatism. Rev Infect Dis 1989; 11: 105-7.
12. Höyer S, Samuelson G. Joannes Cassianus Pompe. Först att påvisa glykogeninlagring vid hjärtförstoring – fick våldsam död framför exekutionspluton. Läkartidningen 1986; 83: 1477-9.
13. Hakulinen E. Percivall Pott. Nydanare inom engelsk kirurgi – förde även pennan mästerligt. Läkartidningen 1985; 82: 2784-5.
14. Ritzén M. Prader-Willis syndrom – fetma med genetisk bakgrund. Läkartidningen 1987; 84: 1271-3.
15. Hägermark Ö. Heinrich Quincke. Beläst, försynt invärtesmedicinare – pionjär även inom lumbalpunktionsteknik och lungkirurgi. Läkartidningen 1983; 80: 4429-30.
16. Raynaud, M. *De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités*. Doctoral thesis, published February 25, 1862. Paris, Rignoux. L. Leclerc, Libraire-Éditeur. Also, Paris, Rignoux, 1867: 15-20. English translation by Thomas Barlow (1845-1945) in Selected Monographs, New Sydenham Society, London 1888: 1-199.
17. Leden I. Eponymer med anknytning till reumatologi (del 1). ReumaBulletinen (nr 73) 2009: 20-21.
18. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakas TG, Grieson P, Buchanan WW. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. Quarterly Journal of Medicine 1968; 37: 393-406.
19. Sturrock R D. Obituary Watson Buchanan. Rheumatology 2006; 45: 929.
20. Munthe E, Larsen Ø. Reumatisme gamle plager – ny viten. Kapitel 7: Erik Waaler og historien om oppdagelsen av den revmatoide faktor. Oslo: Tano 1987: 77-95.
21. Forestier J, Rotes-Querol J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. Ann Rheum Dis 1950; 9: 321-30.

Eponymer med anknytning till reumatologi (del 6)

Ido Leden

Botaniserandet bland eponymer har denna gång lärt mig att ett flertal helgon är knutna till olika sjukdomstillstånd.

I spansktalande länder är *St Gervasius sjukdom* liktydigt med "reumatism".

Det visar sig också att det finns en olympisk guldmedaljör (NO Silfverskiöld) bland de svenska läkare som förevigats genom en eponym. Hör gärna av er om ni känner till andra svenska läkare som vunnit OS-medaljer. I denna omgång förekommer också en världsberömd författare, Georges Simenon. Hans roman (ej deckare!) "Klockorna i Bicêtre" som publicerades 1963 ger nyttig eftertanke åt alla, som är verksamma inom sjukvården.

Röntgen, Wilhelm Conrad (1845-1923), professor (figur 1) i fysik (Würzburg) och den som 1901 erhöll det första nobelpriset inom detta ämnesområde för sin epokgörande upptäckt november 1995 av det fenomen som sedan dess bär hans namn, *röntgenstrålningen*. Redan året efter Röntgens upptäckt installerades i Stockholm landets första röntgenapparat för kliniskt bruk (1).

Sacks, Benjamin (1896-1939) amerikansk internist som 1923-4 tillsammans med sin lärare Emanuel Libman beskrev de non-mikrobiella hjärtklafförändringar hos SLE patienter som senare kallats, *Libman-Sacks endokardit*, se också Eponymer del 3, ReumaBulletinen (RB) 4/ 2009. Parentetiskt kan nämnas att E Libman behandlade många prominenta personer bl.a. Gustav Mahler, som avled 1911 till följd av bakteriell endokardit.



Fig 1. W C Röntgen var till sin läggning tillbakadragen och lät sig först övertalas att komma till Stockholm när man lovat att han som pristagare skulle slippa att hålla den obligatoriska nobelföreläsningen. "Inför 50 års jubileet av röntgenstrålarnas upptäckt framställer Fysikaliska-medicinska sällskapet i Würzburg önskemål om ett frimärke avbildande Röntgen"(1). Detta avstyrktes av ansvarig minister för post & telegraf (fd fysiker och elev till en av Röntgens medtävlare till nobelpriset 1901) med motiveringen att sådant endast var förbehållet särskilt högt värderade personer. Ironiskt nog har Röntgen blivit en av de vetenskapsmän som oftast avbildas på frimärken! Nationernas förbund, som efter Versaillesfreden 1919 förvaltade den polska staden Gdansk under beteckningen "Die Freie Stadt Danzig", hade redan 1939 givit ut ett frimärke, se bild. För övrigt det sista frimärket som utgavs under denna beteckning.

Schaudinn, Fritz-Richard (1871-1906) tysk bakteriolog som 1905 beskrev den spiroket, *Treponema pallidum*, som ger syfilis, *Schaudins sjukdom*.

Schaumann, Jörgen (1879-1953) svensk dermatolog som 1914 visade att sarkoidos är en systemsjukdom (2). Därefter användes i Skandinavien ofta beteckningen *Boeck-Schaumanns syndrom* fram

till 1960 då man vid en internationell konferens i Washington enades om termen sarkoidos.

Detta begrepp hade redan 1899 föreslagits av den norske dermatologen Caesar Boeck (1845-1917). Andra eponymer förknippade med sarkoidos är: *Morbus Besnier*, lupus pernio, som är en särskild form av hudsarkoidos, *Heerfordts syndrom*, febris uveoparotidea subchronica efter den danske ögonläkaren Christian Heerfordt (1871-1953) och *Löfgrens syndrom* efter den svenske internisten Sven Löfgren (1910-78), se RB 4/2009. Ernest Besnier (1831-1909) var verksam som dermatolog i Paris.

Scheuermann, Holger Werfel, (1877-1960) dansk ortoped och radiolog som 1921 beskrev kyfosis juvenilis, *Morbus Scheuermann*, en av många juvenila osteokondroser.

Schirmer, Otto (1864-1918) tysk ögonläkare verksam i Greifswald där han 1896 efterträdde sin fader Rudolf S på "the chair of Ophthalmology" (3). 1903 utvecklade han ett test med hjälp av sterilt filterpapper för mätning av tårsekretionen, *Schirmers test*. Metoden används än idag framförallt vid diagnostisk av *Sjögrens syndrom*.

Schlatter, Carl (1864-1934) schweizisk kirurg som 1903 tillsammans med RB Osgood (se RB 2/2010) beskrev en annan juvenil ostekondros lokaliserad till tuberositas tibiae, *Osgood-Schlatters sjukdom*.

Schmorl, Christian (1861-1932) tysk patolog som fått ge namn åt de intrakorporala diskhernieringar i kotkroppar, *Schmorls kroppar*, som han 1927 rapporterade om efter sina noggranna obduktioner(4).

Schnitzler, Liliane född 19?? fransk professor i dermatologi som beskrivit ett sällsynt syndrom med kronisk urtikaria, intermitterent feber, artralgi/artrit och monoklonal IgM ökning, *Schnitzlers syndrom* (5).

Schober, Paul (1865-1943) tysk reumatolog som i flera artiklar i slutet på 1930-talet (6) beskrev ett enkelt test för gradering/mätning av rörligheten i ländryggraden, *Schobers test*. Detta används framförallt vid undersökning av patienter med spondartrit. Han var kurortsläkare i Bad Wildbad och gift med en svensk sjuksköterska, Signe Elbe (6).

Schulman, Lawrence (1919-2009) amerikansk reumatolog som beskrivit eosinofil fasciit, *Schulmans syndrom*.

Schüller, Artur (1874-1957) österrikisk neurolog och radiolog som liksom de amerikanska läkarna Alfred Hand (1868-1949) och Henry A Christian (1876-1951) beskrev fall av vad som senare kom att kallas *Hand-Schüller-Christians sjukdom*.

Hand publicerade sitt fall på 1890-talet och ansåg då att det sannolikt rörde sig om en ovanlig form av tuberkulos. Först långt senare insåg han likheten med de fall Christian och Schüller senare publicerade oberoende av varandra (7).

Schönlein, Lukas (1793-1864) tysk professor i medicin, först i Würzburg och sedan Berlin. Han observerade fall med purpura reumatica, som senare kom att kallas *Henoch-Schönleins purpura* och som idag klasificeras som småkärlsvaskulit (för ref. se Henoch, RB 3/2009).

Seegmiller, Edwin (1920-2006) amerikansk läkare och biogenetiker som gjorde grundläggande arbeten gällande den biokemiska och genetiska orsaken till Lesch-Nyhan-Syndromet. Se under Lesch och under Kelly (RB 4/2009) för Kelly-Seegmillers syndrom (män med partiell HGPRT defekt).

Semmelweis, Ignáz Philip (1818-1865) ungerskfödd gynekolog (fig 2) som i slutet av 1840-talet visade att barnsängsfeber är en form av septikemi

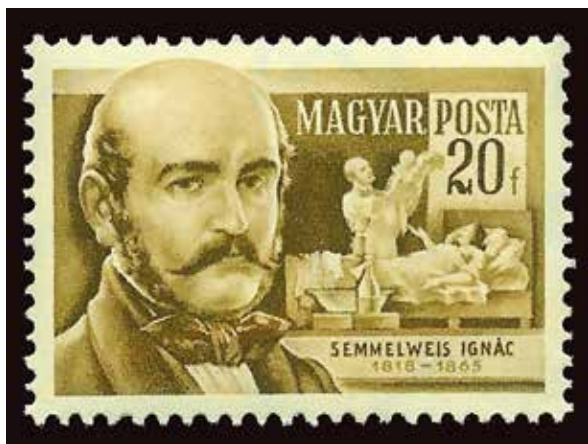


Fig 2. Semmelweis föddes i dåvarande Buda, Ungern. Han läste medicin i Wien och blev klar med sin examen 1844. Åren 1846-1850 tjänstgjorde han på barnbördshuset som tillhörde Allgemeines Krankenhaus. Detta var delat i två avdelningar. Den ena var läkarledd och här utbildades läkarstudenter, som ofta gick direkt från obduktionssalarna till de nyförlösta. På den andra utbildades barnmorskor av egna yrkesföreträdare. Antalet dödsfall i barnsängsfeber på dessa avdelningar uppvisade en förfärande skillnad, dryga 10% på den första avdelningen mot 2-3% på den andra. Semmelweis visade att handtvätt med klorkalk (desinficerande) innan man undersökte de nyförlösta reducerade antalet dödsfall till vad som förekom på barnmorskesidan. Försöksuppläggnen med systematisk hypotesprövning har blivit skolbildande. Frimärke utgivet i Ungern 1954.

och att förebyggande åtgärder (handtvätt, *Semmelweis metod*) dramatiskt kan reducera antalet dödsfall bland nyförlösta (8).

Som regel brukar barnsängsfeber inte åtföljas av eponymen *Semmelweis sjukdom*, men här görs ett undantag eftersom hans gärning och forskning är central inom vetenskapshistorien.

Sever, James Warren (1878-1964) ännu en läkare (amerikansk ortoped) som fått ge namn åt en osteokondros, *Severs sjukdom*. Barn i 6-10 års ålder får hälbensförändringar, apophysitis calcanei.

Silfverskiöld, Nils Otto (1888-1957) svensk docent i ortopedi, verksam i Stockholm, som 1925 och 1926 publicerade två artiklar i vilka beskrevs totalt fem fall av en dominant ärftlig och ovanlig form av kondrodysplasi som framförallt drabbar

extremiteterna, *Silfverskiölds syndrom*, ibland skrivs *Morquio-Silfverskiölds syndrom* (9.1). Som kuriosum kan nämnas att Nils S är olympisk guldmedaljör (9.2). Han ingick i den svenska trupp som vid sommarolympiaden i Stockholm 1912 vann trupp gymnastiken. Hans dotter Monica gifte sig med den berömde jazzmusikern och saxofonisten Stan Getz (1927-91).

Simenon, Georges (1903-89) världsberömd fransk deckarförfattare och novellist vars namn länkats till ett begrepp Clérambaults syndrom eller *Simenons syndrom*, som innebär att en yngre kvinna utan orsak upplever att äldre rik man är attraherad och uppvaktar henne. Den senare är många gånger inte medveten om hennes existens. Tillståndets har också benämnts *psychose passionelle* och Simenon har skönlitterärt skildrat detta i en novell 1942 (10).

Siwe, Sture (1847-1966) utnämndes 1936 till professor i pediatrik i Lund. År 1933 publicerade han en fallrapport med titeln: Die Reticuloendotheliose - ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien. (Zeitschrift für Kinderheilkunde, 1933;55:212-47.) Senare kom detta sjukdomstillstånd att kallas *Letterer-Siwes sjukdom*, se vidare under Langerhans, Letterer (RB 4/2009) och Schüller.

Sjögren, Henrik (1899-1986) svensk ögonläkare som fått ge namn åt den syndromkonstellation han beskrev i sin avhandling 1933 och som över hela världen som regel benämns *Sjögrens syndrom* (11-13). Se också under Mikulicz, RB 1/2010.

Smith, Carl Henry (?-?) amerikansk hematolog som 1967 tillsammans med sin kollega Virginia Canale beskrev det som senare kallats autoimmunt lymfoproliferativt syndrom (ALPS), *Canale-Smiths*

syndrom. Ett sällsynt genetiskt sjukdomstillstånd, som orsakas av en defekt i den Fas medierade apoptosen.

Smith, Stephanie (1947-1969) ung kvinna som har fått ge namn till ett antigen (Sm) som är patognomont för SLE. Hon fick sin SLE-diagnos 1959 och behandlades vid Rockefeller universitetet i New York av doktor Kunkel och Tan. 1966 kunde dessa visa att hon bildade antikroppar mot ett särskilt kärnantigen, som de kallade *Smith antigen* (Sm ag)(14).

Solente, Gabriel (1890-19??) fransk läkare vars namn är bundet till ett osteodermopatiskt syndrom (15) som kännetecknas av ”bull-dog-scalp lesions”, ökad tillväxt av såväl långa rörben som händer och fötter, periostala förändringar och trumpinnefingrar, *Touraine-Solente-Golés syndrom*. Hans landsman Albert Touraine var dermatolog. Mina källor ger ingen uppgift om specialitet för den andre landsmannen Laurent Golé (1903-19??).

Speed, Spencer James (1890-1970) amerikansk ortoped som har fått ge namn åt ett provokations-test för diagnos av bicipstendinit, *Speeds test*. Testet beskrivs närmare i en mycket instruktiv artikel på nätet som avhandlar det mesta värt att veta om klinisk undersökning av skulderleden (16). Här visas t.ex. också en mycket talande bild/foto (fig 7 i artikeln) på en så kallad *Millwaukee-skuldra*, se RB 1/2010. För utförliga biografiska data om Speed se (17).

St Gervasius led martyrdöden på 100-talet e Kr, under kejsar Neros regim. I spansktalande länder är *St Gervasius sjukdom* liktydigt med ”reumatism”. Han och tvillingbrodern Protasius är Milanos skyddshelgon. De förföljdes som tidiga kristna,

dömdes till döden och avrättades genom halshuggning. Inom katolska kyrkan högtidlighålles deras dödsdag varje år den 19 juni.

Steinbrocker, Otto (1898-1987) född i Wien, men två år gammal flyttade han med föräldrarna till New York, en stad han blev trogen. Här utbildade han sig för att sedan bli verksam som reumatolog med många förtroendeuppdrag. År 1949 (18) skapade han ett system för funktionsklassindelning av RA-patienters handikapp, *Steinbrockers funktionsklasser* (fyra stycken I-IV). Patienter i F I klarade det dagliga livets krav utan hinder, medan de som tillhörde F IV var helt invalidiserade, rullstols- eller sängbundna. Steinbrockers syndrom är liktydigt med skulder-hand syndrom.

Steinhardts tecken enligt Dorland missfärgning av mjuka gommen som ses vid förvärvad syfilis.

Stevens, Albert Mason (1884-1945) amerikansk pediatriker som 1922 tillsammans med kollegan Frank Chambliss Johnson (1894-1934) beskrev ett syndrom som karakteriseras av erythema multiforme-liknande hudförändringar, slemhinneulcera, feber, huvudvärk och artralgi, *Stevens-Johnsons syndrom*.

För de svårare formerna, vilka kan vara fatala, används termen toxisk epidermal nekrolys. Flertalet fall är idiopatiska, men läkemedel och mikrober anses kunna vara utlösande (19).

Still, George Frederick (1860-1941) engelsk barnläkare som 1906 utnämndes till Englands första professor i pediatrik. 1897 publicerade han en sammanställning över olika ledsjukdomar hos barn. En av dessa hade flera systemiska symtom och började snart kallas för *Stills sjukdom*. Jag skulle gärna läst hans avhandling som sägs handla om kronisk artrit hos barn (20), men den har inte gått

att lokalisera. Gåtfullt är att såväl titel som tryckår inte finns dokumenterade i traditionella arkiv (21).

Stieda, Alfred (1869-1945) tysk läkare som tillsammans med sin italienske kollega Augusto Pellegrini fått ge namn åt den halvmåneformade förkalkning man ibland vid röntgenundersökning kan se i knäledernas mediala kollaterala ligament, *Pellegrini-Stiedas sjukdom*, se också under Pellegrini i RB 2/2010.

Strauss, Lotte (1913-1985) tyskfödd amerikansk patolog som 1951 tillsammans med kollegan Churg beskrev den vaskulitsjukdom som bär deras namn, *Churg-Strauss syndrom*, se också RB 2/2009.

Strümpell, Adolf von (1853-1925) tysk neurolog verksam i Leipzig som på 1880-talet liksom Bechterew i Ryssland bidrog till att avgränsa den ankyloserande spondyliten från andra kroniska artrit, se under Bechterew RB 2/2009. I Tyskland skrivs ofta *Strümpell-Bechterews sjukdom*.

Sudeck, Paul Herman Martin (1866-1938) tysk kirurg verksam i Hamburg som beskrivit en särskild form av Sympatisk reflexdystrofi (RSD), *Sudecks dystrofi*.

De första fallen som beskrevs i slutet av 1800-talet hade uppkommit efter större trauma ofta skottskador. Liknande tillstånd observerades senare utan att dessa föregåtts av nämnvärt trauma.

Uppkomstmekanismerna oklara och sannolikt multifaktoriella. Sedan 1993 används beteckningen *Complex Regional Pain Syndrome* (CRPS) (22).

Sweet, Robert Douglas (1917-2001) engelsk dermatolog som 1964 beskrev en hudsjukdom av okänd etiologi, *Sweets syndrom*. Denna kännetecknas av smärtande hudförändringar i form av papler och plaques där PAD visar granulocytinfiltration, feber och granulocytos i blod (23).

Swediaur, François Xavier (1748-1824) österrikisk läkare av svensk härkomst som polemiserade med den berömde John Hunter i England (24). Swediaurs rapport om blennorrhagia arthritica ("gonorrhoeal arthritis") anses vara den första sedan William Musgraves fallbeskrivning 1703 (24). Swediaur ondgjorde sig över att Hunter inte förtecknat detta tillstånd i sin lärobok 1786. Dorland anger att *Swediaurs sjukdom* betecknar inflammation "of the calcaneal bursa". I FP anges att det är det fråga om den övre subachillära bursan (25) och därmed det sjukdomstillstånd vi här i Sverige kallar *Haglunds sjukdom II*, se RB 3/2009.

Referenser

1. Fransson S-G. Mannen bakom metoden: Wilhelm Conrad Röntgen. Motvillig nobelpristagare. Läkartidningen 1994; 91: 145-7.
2. Hanngren Å, Wiman L-G. Caesar Boeck och Jörgen Schaumann – Männen bakom sarkoidosyndromet. Läkartidningen 1993; 90: 2989-92.
3. <http://www.mrcophth.com/ophthalmologyhalloffame/schirmer.html>
4. Schmorl G. Über die an den Wirbelbandscheiben vorkommenden Ausdehnungs- und Zerreißungs- vorgänge und die dadurch an ihnen und der Wirbelspongiosa hervorgerufenen Veränderungen. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 1927; 22: 250-62. (Innehåller 20 illustrationer med tillhörande text.)
5. <http://www.lakartidningen.se/engine.php?articleId=10697> (Schnitzlers syndrom)
6. Keitel W. Ein Mann mit eigenen ansichten – Paul Schöber (1865-1943). Zeitschrift für Rheumatologie, 2007, 66 (2): 157-162. (Artikeln innehåller foto av PS.)
7. Fadeel B, Olsson S, Jakobson Å, Hjorth L, Österlundh G, Henter J-I. Langerhans' cellhistiocytos: nytt ljus över patogenesen. Läkartidningen 2008; 105: 3737-42.
8. Leden I. Semmelweis – barnsängsfeberns bekämpare. Sydsv Med Hist Årsbok 2009: 125-32.
- 9.1. <http://www.whonamedit.com/synd.cfm/2110.html> (Silfverskiölds syndrom)
- 9.2. http://en.wikipedia.org/wiki/Nils_Silfverski%C3%B6ld
10. <http://www.whonamedit.com/synd.cfm/2539.html> (Simenons syndrom)
11. Wollheim F. Henrik Sjögren and Sjögrens syndrome. Scand J Rheumatol 1986; Suppl 61: 11-16.
12. Manthorpe R. Henrik Sjögren klarade tårproduktionens betydelse för ögat. Läkartidningen 1987; 84: 3937-8.
13. Carlsson C. "True love" (Medicinhistorisk paus). Läkartidningen 2001; 98: 3437.
14. <http://en.wikipedia.org/wiki/LSm> (Smithantigen)
15. Athappan G et al. Touraine Solente Gole syndrome: the disease and associated tongue fissuring. Rheumatology International 2009; 29: 1091-3.
16. http://www.maitrise-orthop.com/viewPage_us.do?id=1010
17. <http://www.ejbs.org/cgi/reprint/52/7/1498.pdf> (Speed biografi: J Bone Joint Surg Am. 1970; 52: 1498-1499.)
18. <http://www.nytimes.com/1987/01/21/obituaries/dr-otto-steinbrocker-led-arthritis-research.html?pagewanted=1>
19. <http://www.avimedi.net/en/> (Stevens J)
20. Persson J. Mannen bakom syndromet: George F Still. Förste professorn i barnmedicin. Läkartidningen 1993; 90: 1061-7.
21. Leden I. Kronisk artrit hos barn – historik med skånska inslag. Sydsv Med Hist Årsbok 2010: 129-137.
22. <http://www.lj.se/index.jsf?childId=10321&nodeId=31496&nodeType=12> (Sudeck)
23. http://en.wikipedia.org/wiki/Sweet's_syndrome
24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1033698/> (Kelly M. Med Hist 1967; 11: 170-4.)
25. <http://www.fpnotebook.com/ortho/ankle/AchlsTnd-nBrsts.htm>

Eponymer med anknytning till reumatologi (del 7)

Ido Leden

Intresset för eponymer tycks hålla i sig. Dorland's klassiska Illustrated Medical Dictionary utkom första gången år 1900 och har sedan dess uppdaterats trettio två gånger, senast med en Deluxe Edition 2012. Nätsajten Whonamedit <http://www.whonamedit.com/people/> uppdateras kontinuerligt och NCBI/PubMed publicerar numera också biografiska data.

Här hittade jag uppgifter om den amerikanske ortopederna T Thompson, som inte finns med i de två förstnämnda källorna.

Takayasu, Mikito (1859-1938) japansk ögonläkare som 1908 på det 12te årliga ögonläkarmötet i Fukuoka rapporterade att han hos en 21-årig kvinna noterat uttalade arteriovenösa anastomoser i ögonbottarna (5). Efterhand beskrevs liknande fall från såväl Japan som Europa och USA där man också konstaterat förekomst av kärlväggsförändringar i aorta och kärlavgångarna från aortabågen. Flera av dessa patienter hade ingen radialispuls på grund av occlusion i subclavia och brachialis artärerna, vilket gav upphov till beteckningen "pulseless disease". Efterhand blev det fastställt att kärlväggsförändringarna orsakades av en kronisk granulomatös vaskulit, *Takayasus arterit*. Denna klassas i Chapel Hill kriterierna som storkärlsvaskulit.

Thibierge, George (1856-1926) fransk hudläkare som på Hôpital St-Louis i Paris var kollega med den reumatologiskt profilerade internmedicinaren Raymond Weissenbach. De rapporterade 1910 ett

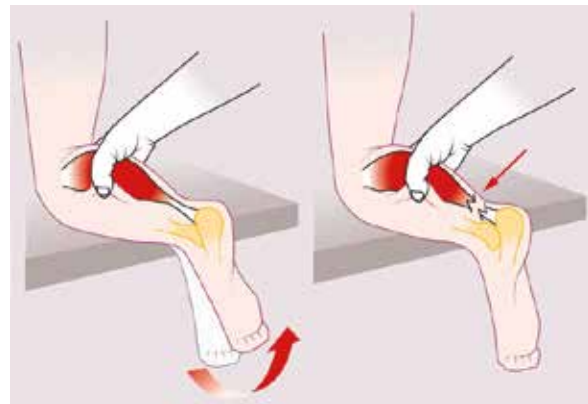


Fig 1. Thompsons test avslöjar hälseneruptur. (Bild från Nilsson Helander K et al. Läkartidningen 2014; 111:1433. Publicerad med tillstånd.)

flertal olika hudförändringar och organsymtom hos en patient med sklerodermi, *Thibierge Weissenbach syndrom* (6). Senare kom denna form av sklerodermi att kallas för CREST. Bokstäverna i acronymen står för calcinosis cutis, Raynauds fenomen, eosofagusdysmotilitet, sklerodactyli och telangiectasier (framförallt i ansiktet).

Thiele, George (1896-1978) amerikansk proktolog som ofta behandlade patienter med coccygodynii och analsmärter. Sådana smärttillstånd har kallats *Thieles syndrom*. Han förordade intrarectal massage för att lösa eventuell muskulär spasm, *Thieles massage* (7, 8).

Thompson, T (1902-1986) amerikansk ortoped som under några år i slutet av 1950-talet och början av 1960-talet var chef för HSS (Hospital

Special Service) i New York (9). Han har beskrivit en metod, *Thompsons test*, som kan användas vid misstänkt hälseneruptur. När vaden komprimeras, med patienten liggande på magen, uteblir den förväntade plantarflexionen av foten, *se figur 1*. Detta sätt att undersöka har också beskrivits av den engelske ortopedern Franklin Simmonds (1911-83) och kallas därför också Simmonds test eller *Simmond-Thompsons test* (10, 11).

Tietze, Alexander (1864-1927) polsk kirurg verksam i Breslau (nuvarande Wrocław) som fått ge sitt namn åt ett smärttillstånd lokaliserat till övergången mellan ett revben och bröstbenet, *Tietzes syndrom*. Han rapporterade sådana fall 1921 (12). Ömmar flera sådana vidfästningar används ofta termen osteokondrit eller kostokondrit.

Tinel, Jules (1879-1952) fransk neurolog som föddes i en familj där man i fem generationer bakåt verkat som läkare. Under första världskriget var han chef för den neurologiska kliniken i Mans och under andra världskriget deltog han aktivt i motståndsrörelsen och fängslades av tyskarna. Som aktiv läkare under det första världskriget ställdes han inför många olika typer av nervskador och observerade då att knackning (perkussion) över skadad eller klämd nerv utlöste stickande smärtförmimelse inom nervens utbredningsområde (13, 14), *Tinels tecken eller test*. Testet används ofta vid misstanke om karpaltunnelsyndrom. Positivt test innebär att knackning över medianus ger stickande känsla i de fingrar som försörjs av denna nerv.

Touraine, Albert (1883-1961) fransk dermatolog vars namn kopplats till ett flertal sjukdomstillstånd. Nedan följer några exempel. Tillsammans med kollegorna Gabriel Solente och Laurent Golé beskrev han den primära hypertrofiska osteoartropatin, *Touraine-Solente-Goles syndrom* (15).



Fig 2. Den brittiske poeten WH Auden (1907-1973) hade detta syndrom, vilket tydligt framgår av det porträtt konstnären René Bouche gjorde 1963. Originalen finns i National Portrait Gallery, Smithsonian Institution, Washington, USA och finns också utlagt på nätet.

Karakteristiska tecken är förtjockad hud i ansikte och distala extremiteter samt trumpinnefingrar. Ansiktsförändringarna med kraftiga markerade hudveck är närmast diagnostiska, *se figur 2*. Män drabbas oftare än kvinnor. Touraines namn har också kopplats till neurofibromatos med hudförändringar och en vaskulitform som numera i de flesta läroböcker beskrivs under eponymen Behçets syndrom.

Tourette, Gilles Georges (1857-1904) fransk läkare vars namn är knutet till en neurologisk åkomma som kännetecknas av ofrivilliga, stereotypa muskelryckningar i armar och ben, grimaser (tics) och en benägenhet att säga fula ord (koprolali), *Gilles de la Tourettes syndrom*. Gilles de la Tourette finns avbildad på Brouillets klassiska målning 1887, "Une leçon clinique à la Salpêtrière", *se figur 3*.



Fig 3. Brouillets målning 1887, "Une leçon clinique à la Salpêtrière". Jean Martin Charcot demonstrerar inducerad hysteri i centrum av bilden. Joseph Babinski håller Blanche Wittman och mannen längst fram i vitt förkläde är Georges Gilles de la Tourette (18). För ytterligare info se artikel om Charcot i RB 1/2006, sid 8-10.

Trénaunay, Paul (1875-19??) fransk neurolog som tillsammans med kollegan Maurice Klippel beskriver ett syndrom karakteriserat av osteohypertrofi (ökad längdtillväxt av afficerad extremitet), hemangiom och varicer, *Klippel-Trénaunays syndrom*, se under Klippel, Eponymer del 3 RB 4/2009.

Turner, Henry Hubert (1892-1970) amerikansk endokrinolog som 1938 beskrev en utvecklingstörning hos flickor och unga kvinnor orsakad av bristande ovariefunktion, *Turners syndrom*. Karakteristiska kännetecken är kortvuxenhet (längd under 150 cm), utebliven pubertetsutveckling, kort nacke med hudveck på sidorna av halsen och underarmarna vinklade ut från kroppen (cubitus valgus) (16, 17). Flertalet drabbade saknar en X-kromosom och har alltså bara fyrtiofem kromosomer.

Referenser:

1. <http://www.lj.se/index.jsf?childId=10321&nodeId=31496&nodeType=12> (Sudeck)
2. http://en.wikipedia.org/wiki/Sweet's_syndrome
3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1033698/> (Kelly M. Med Hist 1967; 11: 170-4.)
4. <http://www.fpnotebook.com/ortho/ankle/AchlsTndnBrsts.htm>
5. Numano F. The story of Takayasu arteritis (Heberden historical series). *Rheumatology* 2002; 41: 103-106.
6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19609782> (Thibierge)
7. <http://cirrie.buffalo.edu/encyclopedia/en/article/247/> (Thiele)
8. Thiele G. Coccygodynia and pain in the superior gluteal region and down of the back of thigh: causation by tonic spasm of levator ani, coccygeus and piriformis muscles and relief by massage of the muscles. *JAMA* 1937; 109(16):1271-1275. doi:10.1001/jama.1937.02780420031008
9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19885704> (Thompson)
10. Thompson T (1962). "A test for rupture of the tendo achillis". *Acta Orthop Scand* 1962; 32 (1-4): 461-5. doi:10.3109/1745367620898-9608. PMID 13981206.
11. Thompson T, Doherty J (1962). "Spontaneous rupture of tendon of Achilles: a new clinical diagnostic test". *J Trauma* 1962; 2 (2): 126-9. doi:10.1097/00005373-196203000-00003. PMID 13920945.
12. Tietze A. Über eine eigenartige Haufung von Fallen mit Dystrophie der Rippenknorpel. *Berliner klinische Wochenschrift*, 1921, 58: 829-831.
13. Tinel J. Le signe du fourmillement dans les lésions des nerfs périphériques. *Presse médicale* 1915; 47: 388-389.
14. Tinel J. The "tingling sign" in peripheral nerve lesions (Translated by EB Kaplan). In: M. Spinner M (Ed.), *Injuries to the Major Branches of Peripheral Nerves of the Forearm* (2nd ed.). Philadelphia: WD Saunders Co 1978: 8-13.
15. Aronson J, Ramachandran M. The diagnosis of art: WH Auden's face. *J R Soc Med* 2011; 104: 38-40.
16. Turner H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *J Clin Endocrinology and Metabolism* 1938; 23: 566.
17. Lindsten J. Henry Turner sammanställda fall av kortvuxenhet och bristande ovariefunktion hos flickor. *Läkartidningen* 1983 (Nr 28-29);
18. Bernhardsson K. Litterära besvär. *Ellerströms* 2010: 127.

Eponymer med anknytning till reumatologi (del 8)

Ido Leden

Detta avsnitt tillägnas Frank Wollheim, svensk reumatologis obestridda nestor. Även om hans namn ännu inte kopplats till en eponym så är det en mycket värdig avslutning på denna serie.

Med denna del avslutas serien *Eponymer med anknytning till reumatologi*. Svenska läkaresällskapets språkkommitté fick nyligen en språkfråga som gällde om man bör välja diagnosbenämningen ankyloserande spondylit framför Bechterews sjukdom (1). Detta föranledde kommittén att fundera över om man bör främja eller begränsa användningen av eponymer. Svaret blev diplomatiskt både ja och nej (1). De fastslog kort att eponymer i vissa fall är klart berättigade: ”De är alltför praktiska för att helt mönstras ut”. För några år sedan publicerades i Läkartidningen en tabellarisk översiktsartikel över de vanligast förekommande eponymerna i primärvården (2). Bakercysta och Bechterews sjukdom fanns med under bokstaven B och under andra bokstäver listades också eponymer, som ofta även används inom reumatologin.

Socialstyrelsen har en hemsida kallad *Ovanliga diagnoser*. Här tillägnar man sig snabbt god information om många ovanliga sjukdomstillstånd. Ett flertal listas som eponymer. Nya eponymer tillkommer men inte i samma takt som nya *akronymer*. Deras popularitet kommer säkert att öka eftersom de specifikt ersätter långa och mångordiga begrepp. I artiklar och lärobokskapitel som behandlar *Feber av okänt ursprung* förekommer ex-

empelvis regelbundet begrepp som AOSD (adult onset Stills disease), FMF (familjär medelhavsfeber), CAPS (cryopyrinassocierade periodiska syndrom) med flera liknande i den differentialdiagnostiska diskussionen.

Avslutningsvis vill jag nämna att det också finns frekvent använda begrepp, som liknar akronymer och eponymer, men som har annan bakgrund. Jag tillfrågas ibland om personen bakom Toll-receptorn och måste då berätta att sådan person (med det namnet) inte finns. 1985 upptäckte tyska forskare en gen i bananflugan, som styrde vad som skulle bli rygg eller buksida hos embryot. De döpte den till Toll, som betyder underlig/häftig på tyska. Elva år senare fann man att genen även hade central roll i försvaret mot svampinfektioner hos flugan. Idag vet vi att Toll-likna receptorer har en nyckelroll även i människans medfödda immunförsvaret. (Christiane Nüsslein-Vollhard, Nobelpris1995.)

Unverricht, Heinrich (1853–1912) tysk läkare, som 1888 utnämndes till professor och chef för medicinkliniken i Dorpat, nuvarande Tartu, Estland. Han studerade olika neuromuskulära störningar och har fått ge namn åt en särskild form av myoclonus epilepsi, *Unverrichts sjukdom*. Han och kollegan Ernst Wagner rapporterade sjukdomsfall som tedde sig som trikinos, men där man vid mikroskopi av muskelvävnad *inte* fann de typiska hålrummen med inkapslade trikiner. De svårast sjuka avled efter några veckor precis som de, som drabbades av svår trikinos. Vid denna tid var det

en inte ovanlig sjukdom. Unverricht och Wagner föreslog beteckningen polymyosit för denna nya sjukdom, *Unverricht och Wagners syndrom*, och för de fall där den åtföljdes av hudförändringar dermatomyosit (3-6, 7)

Waler, Erik (1903–1997) norsk läkare och mikrobiolog med särskilt intresse för serologi. Han observerade redan 1937 att färbloodkroppar agglutinerades vid tillsats av serum från patienter med reumatoid artrit (RA). Han och andra insåg inte den fulla betydelsen av denna reaktion förrän den 1948 återupptäcktes av amerikanen Harry Rose, se under hans namn RB 2/2010. Efterhand visade det sig vilken epokgörande observation detta var, som gav möjlighet att genom *Waler-Rose testet* särskilja RA från seronegativa kroniska artriter (8).

Waldenström, Jan Gösta (1906–1996) aktad och internationellt välkänd svensk läkare, som växte upp i Stockholm i en familj med lång läkartradition. Hans far Henning W var professor i ortopedi och hans farfar Johan Anton W professor i internmedicin. Jan W läste medicin i Uppsala och disputerade 1937 på en avhandling om porfyri. 1949 utnämndes han till professor i praktisk medicin vid Lunds universitet med tjänstgöring som överläkare på medicinkliniken i Malmö. 1973 var han ordförande i Svenska Läkaresällskapet, fig. 1. 2012 uppkallades en gata efter honom på sjukhusområdet i Malmö. Internationellt är han nog mest känd för sin beskrivning av ett hyperviskositetsyndrom, som senare fick namnet primär makroglobulinemi, *Waldenströms makroglobulinemi* eller *morbus Waldenström*.

Hans namn är också knutet till flera andra sjukdomar, bland annat en särskild form av uveoparotit, som patienter med sarkoidos ibland drabbas av, *Waldenströms uveoparotit*. De sjuka har parotit och bilateral irit och tillståndet är besläktat med det som brukar kallas Heerfordts sjukdom, se RB 3/2009. Frank Wollheim, som i många år arbetade tillsammans med JW, har nyligen porträtterat honom i ett föredrag för SMHS (Sydsvenska Medicinhistoriska Sällskapet) kallat: Jan Gösta Waldenström – En Linnean vid sjukbädden (9).

Wagner, Ernst Leberecht (1829–1882) tysk patolog i Leipzig som tillsammans med Heinrich Unverricht beskrev de första fallen av polymyosit och dermatomyosit, *Wagner – Unverrichts syndrom*. Se ovan under den senares namn.

Weber, Frederick Parkes (1863–1962) läkare med tyska anor, verksam i England, som tillsammans med fransmännen Maurice Klippel och Paul Trénaunay beskrivit ett syndrom karakteriserat av osteohypertrofi (ofta manifesterad som förstorad extremitet), hemangiom och varicer, vanligen i



Fig 1. Jan Waldenström (t. hög), professor internmedicin, Malmö var ordförande i Svenska Läkaresällskapet 1973. Här gratulerar han Göran Bauer (t. vän), professor ortopedi, Lund som 1992 tillträdde denna post. (Foto Frank Wollheim).

arm eller ben, *Klippel-Trénaunay-Webers syndrom* (10). Illustrativa bilder finns på nätet om man söker på detta syndrom. Frederick föddes i London. Hans far var tysk läkare, som flyttat till England och där adlats efter att ha tjänstgjort som livmedikus till drottning Viktoria. En av faderns bästa vänner var Sir Edmund Parkes, som fadern ville hedra genom att ge sonen mellannamnet Parkes. I många sammanhang kom senare förnamnet Parkes att kopplas till hans efternamn, vilket gjort honom känd som F Parkes Weber (11). Han utbildade sig i Cambridge och blev 1894 kallad till det tyska sjukhuset i London vid Queen Square. Maurice Klippel och Paul Trénaunay beskrev 1901 ett syndrom kännetecknat av ovanstående triad. Sju år senare rapporterade F Parkes Weber några patienter med likande symtom, som också hade klara tecken på arteriovenösa förbindelser i de större extremitetskärlen (10, 12). Se också under Klippel, Maurice RB 4/2009. F Weber beskrev 1925 fall med "Febril recidiverande nodulär pannikulit" (13). Detsamma gjorde 1928 amerikanen Henry Asbury Christian. 1936 föreslog Brill att sådana sjukdomsfall med "systemic panniculitis" skulle kallas *Weber-Christians syndrom* (13).

Wegener, Friedrich (1907–1990) tysk läkare som föddes i Varel i distriktet Ostfriesland. Hans far var allmänläkare i staden och modern Thyra Cecilia var svensk sjukgymnast född Thydén (14). Wegener arbetade som patolog i Kiel när han i januari 1934 obducerade en 38-årig lastbilschaufför som avlidit i en sjukdomsbild präglad av feber, slemhinneulcerationer i munnen, sadelnäsa, dövhet, lunginflammation och njursvikt. Vid mikroskopi av dessa förändringar förelåg utbredda, generaliserade vaskuliter. Senare stötte han på ytterligare två liknande fall och 1938 publicerade han en detaljerad fallrapport baserad på klinik och mikroskopiska fynd från dessa tre sjukhistorier.

Den svenske läkaren Nils Ringertz var den som 1947 föreslog att sjukdomsfall av detta slag skulle kallas *Wegeners granulomatos* (14). Begreppet blev efter hand allmänt vedertaget. På senare tid har det dock från flera håll argumenterats för att Wegener, på grund av misstänkta krigsförbrytelser under andra världskriget, inte är förtjänt av att ha sitt namn förevigat genom koppling till ett sjukdomsbegrepp (15). (Termen GPA, granulomatos with polyangeitis, används nu ganska allmänt.) Se också vad som står i RB 2/2009 om denna debatt (16).

Werner, Otto (1879–1936) tysk läkare som beskrivet fall med *progeria*, uttalat för tidigt åldrande, *Werners syndrom*. Nyligen beskrevs inkännande i ett reportage i Svenska Dagbladet hur det är att leva med en sådan sjukdom (17). Syndromet går också under beteckningen Hutchinson-Gilfords syndrom och orsakas av en genetisk mutation som leder till att proteinet prelamin A inte fungerar som det skall. Detta protein är viktigt för stabiliteten i det membran som omger cellkärnan. Vissa former av Werners syndrom är förenade med tidig kataraktutveckling och sklerodermiliknande hudförändringar (18).

Wells, Vernon Michael, född 1932 beskrev 1962 tillsammans med den kanadensiske barnläkaren Thomas James Muckle, född 1938, ett syndrom som sedan kom att kallas *Muckle-Wells syndrom* (*MWS*). Det tillhör den grupp ovanliga sjukdomar, som samlats under begreppet *periodiska febrar*. MWS är en av tre sjukdomsformer, som klassificeras under begreppet cryopyrinassocierade periodiska syndrom (*CAPS*). Utförlig och lättillgänglig information finns på Socialstyrelsens hemsida (19).

Whipple, George Hoyt (1878–1976) amerikansk patolog och nobelpristagare som 1907 publicerade en fallrapport där han vid mikroskopi funnit

förändringar han tidigare aldrig sett eller läst om. Det gällde en avliden läkare som varit missionär i Turkiet, men återvänt till Amerika på grund av en sjukdom präglad av svåra buk- och ledsmärtor, diarré samt uttalad viktminskning. Vid obduktionen fann Whipple förstörade mesenteriala lymfkörtlar, ödematös tunntarm och vid mikroskopi i celler och vävnader fettansamlingar av okänt slag (20). Whipple föreslog beteckningen intestinal lipodystrofi för denna ovanliga sjukdomsbild. Senare författare som sett liknade fall framhöll sjukdomens generella karaktär och förmågan att imitera många olika sjukdomar, inte minst reumatiska (21). Man är också överens om att en ännu inte fullt karakteriserad PAS-positiv mikrob är orsaken. Denna har fått namnet *bacillus T. whipplei* och den sjukdom den orsakar *Whipple's disease*.

Det var dock inte för sin pionjärrapport som Whipple 1934 fick nobelpriset i medicin utan för sin forskning kring pernicios anemi och upptäckten att en diet rik på leverextrakt kunde förhindra dödlig utgång. Han delade nobelpriset med George Richards Minot och William Murphy. År 1948 påvisades slutligen att den verksamma substansen i de olika leverextrakten var ett vitamin, som fick beteckningen B 12.

Volkman, Richard (1830–1889) framstående tysk kirurg vars namn knutits till *Volkmanns kontraktur*. Det betecknar den ischemiska muskelförvining och kontraktur i arm (ger ofta klohand) och ben som uppstår vid långvarigt nedsatt blodtillflöde, ex vid *kompartmentesyndrom*.

Wollheim, Frank född 1932, får exemplifiera de framstående svenska och internationella reumatologer som gjort sig förtjänta av att få sitt namn förevisat genom koppling till en eponym, men där så ännu inte skett. Han föddes i Berlin men föräldrarna insåg 1933 att det var dags att lämna



Fig 2. Foto Frank Wollheim så som vi många gånger sett honom i samband med Cutting Edge seminarierna i Lund.

Tyskland och beslöt att flytta till Sverige. Hans fortsatta uppväxt blev därför i Lund, där han tog studenten 1950 för att sedan påbörja medicinska studier. Han blev med lic 1958 och disputerade 1968 på en avhandling med titeln: *Studies on the immunoglobulins in human serum with special reference to γM* . Han utnämndes 1981 till professor i reumatologi vid Universitetet i Lund och kvarstannade på den tjänsten till sin pensionering 1997. Han har sedan dess varit mycket aktiv som emeritus, fig. 2. Han är master member of American College of Rheumatology och hedersledamot i Svensk Reumatologisk Förening. Han förnamn har en spännande bakgrund och speglar Franks många kulturella intressen. Hans mor Hedda, född Kuhn, var under studietiden nära vän med Bertold Brecht. Bägge beundrade den provokative författaren och poeten Frank Wedekind och bestämde sig för att fick de söner så skulle dessa döpas till Frank (22). Bägge fullföljde denna intention när tiden var kommen. Heddas förstfödde son fick namnet Frank. Hon gifte sig på 1920-talet med Ernst Wollheim, som efter 2:a världskrigets slut utnämndes till professor i internmedicin i Würzburg.

Frank har ett närmast encyklopediskt kunnande och i detta ingår intresse för eponymer. Han har flera år innan läkaresällskapets språkkommitté avgav sitt yttrande, se inledningen, förordat att eponymer används med omdöme, innebärande att vissa bör utgå (23).

Källor

1. Smedby B. Bör man motarbeta eponymer? *Läkartidningen* 2014; 111 (Nr 16-17): 749-50.
2. Hjernerstam G. Vanliga eponymer i primärvårdens dagliga arbete. *Läkartidningen* 2008; 105 (Nr 7): 471-3.
3. Unverricht H. Polymyositis acuta progressiva. *Zeitschr für klin Med* 1887; 12: 533-549.
4. Unverricht H. Dermatomyositis acuta. *Deutsch Med Wchenschr* 1891; 17: 41-44.
5. Wagner E. Fall einer seltenen Muskelkrankheit. *Archiv der Heilkunde* 1863; 4: 282-283.
6. Wagner E. Ein Fall von acuter Polymyositis. *Deutsch Arch Klin Med* 1886; 40: 241-266.
7. Leden I. Dans-, dragsjuka och trollskott samt något om polymyositens upptäckt. *Sydsvenska Medicinhistoriska sällskapets årsbok* 2012: 175-180.
8. Fraser K. The Waaler-Rose test: Anatomy of the eponym. *Seminars Arthritis Rheum* 1988; 18: 61-71.
9. Wollheim F. Jan Gösta Waldenström – En Linnean vid sjukbädden. *Sydsv. Medicinhist. Sällskapets årsbok* 2015 (under tryckning).
10. Aschberg S, Bergstrand O, Björnholm M. Klippel-Trénaunnay-Webers syndrom (KTWS) – klinisk benämning på patofysiologiskt skilda sjukdomstillstånd. *Läkartidningen* 1977; 74: 563-5.
11. <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/413.html>
12. Novakova A, Kolstad K. Syndroma Klippel-Trénaunnay-Weber. *Diagnostical aspects and a case report. Opusc Med* 1973; 18 (Nr 3): 116-20.
13. NN. *Läkartidningen* 1967; 64: 861.
14. Götze R. Friedrich Wegener. Berömd patolog bakom egenartad granulomatos. *Läkartidningen* 1994; 91: 1093-6.
15. Woywodt A, Matteson EL. Wegener's granulomatosis – probing the untold past of the man behind the eponym. *Rheumatology* 2006; 45: 1303-6.
16. Leden I. Eponymer med anknytning till reumatologi (del 1). *ReumaBulletinen* 2009 (Nr 2): 20-21.
17. http://www.svd.se/miles-lever-sitt-liv-i-turbofart_4495002
18. Fleischmajer R, Nedwich A. Werner's syndrome. *Am J Med* 1973; 54: 111-18.
19. <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/kryopyrinassocieradepiodiska1>
20. Carlsson M, Wiberg J. George Hoyt Whipple först med teorin om infektiös orsak till sällsynt systemsjukdom. *Läkartidningen* 1989; 86 (Nr 14): 1271 – 4.
21. Kortekaas M, Drillenburger P, Huizinga T. Wipple's disease presenting as inflammatory rheumatic disease. *Advances in Rheumatology* 2009; 7: 118-21.
22. Wollheim F. Dr Wedekind's son: a Frank story. *Hektoen Internat A journal of medical humanities*, winter 2013. http://www.hektoeninternational.org/index.php?option=com_content&view=article&id=116
23. Wollheim F. Skär inte alla över en kam. (Kommentar till artikel: Nazitidens övergrepp lever kvar i sjukdomsnamn.) *Läkartidningen* 2008-01-30. <http://ww2.lakartidningen.se/includes/07showComments.php?articleId=8703>

Författare till kapitel i SRF jubileumsbok: Reumatologins rötter – bidrag från Historia med Ido

Bremander Ann, fysioterapeut, docent, Halmstad

Bremell Tomas, docent reumatologi, Göteborg

Carlsson Magnus, överläkare Rehab Med Klin, Ryhov, Jönköping

Hagel Sofia, fysioterapeut, dr med vet, Lund

Hesselstrand Roger, docent reumatologi, Lund

Häggström Åsa, överläkare reumatologi, Kalmar

Klareskog Lars, senior professor reumatologi, KI, Stockholm

Knight Ann, medicine doktor, överläkare reumatologi, Uppsala

Larsson Britt-Marie, kurator, Lund

Leden Ido, senior reumatolog, Kristianstad

Lindblom Bertil, laborator, statens rättskemiska laboratorium, Linköping

Lindell Bengt, senior reumatolog, Kalmar

Lindström Folke, f.d. docent reumatologi, Linköping

Lundberg Ingrid E., professor reumatologi, KI, Stockholm

Nived Kerstin, kurator, Lund

Nived Ola, docent reumatologi, Lund

Nordborg Elisabeth, docent reumatologi, Göteborg

Rydholm Urban, professor em. ortopedi, Lund

Saxne Tore, senior professor reumatologi, Lund

Sturfelt Gunnar professor reumatologi, Lund

Thyberg Ingrid, docent, arbetsterapeut, Linköping

Tryding Nils, professor emeritus, klinisk kemi, Lund

van Vollenhoven Ronald, professor reumatologi och chef för Amsterdam Rheumatology and Immunology Center ARC

Wollheim Frank, professor em. reumatologi, Lund

Samtliga författare som haft möjlighet har lämnat tillstånd till republicering av sina artiklar.

