

Klinisk fysiologi - en specialitet med ursprung från Karolinska sjukhuset



*John Wahren
Professor em. i Klinisk
fysiologi*

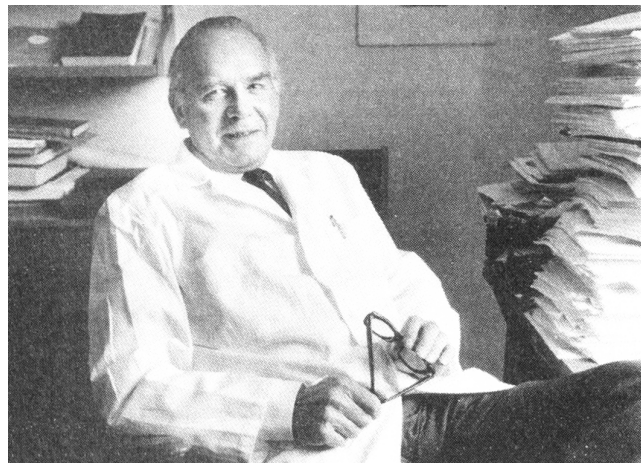


*Anders Juhlin-Dannfelt
Överläkare i Klinisk
fysiologi*

Klinisk fysiologi blir till

Behovet av klinisk laboratorieverksamhet direkt knuten till sjukhusen framfördes redan år 1883 av Salomon Henschen, då professor i praktisk medicin vid Uppsala Universitet. När Henschen år 1900 flyttade till Serafimerlasarettet inrättade han där ett laboratorium med tre rum, ett för bakteriologi, ett för kemi och ett för fysiologi. Laboratoriet var främst avsett för forskning och bland fysiologiska metoder studerades bl. a. pulskurvor. Nanna Svartz var verksam vid Serafimerlasarettet i mitten av 30-talet och hon fick, som blivande professor i medicin, i uppdrag att planera laboratorie-verksamheten för det kommande Karolinska sjukhuset. När sjukhuset invigdes år 1940 fanns där, efter modell från Serafimerlasarettet, utrymmen för ett bakteriologiskt, ett kemiskt och ett fysiologiskt laboratorium, som delar av medicinska kliniken.

Torgny Sjöstrand erhöll tjänsten som föreståndare/laborator vid det fysiologiska laboratoriet år 1942 och bidrog starkt till etableringen av specialiteten klinisk fysiologi under sin långa verksamhet vid sjukhuset fram till 1982. Sjöstrand var född 1907 och redan som barn visste han att han ville bli läkare



Torgny Sjöstrand-klinisk fysiologis grundare

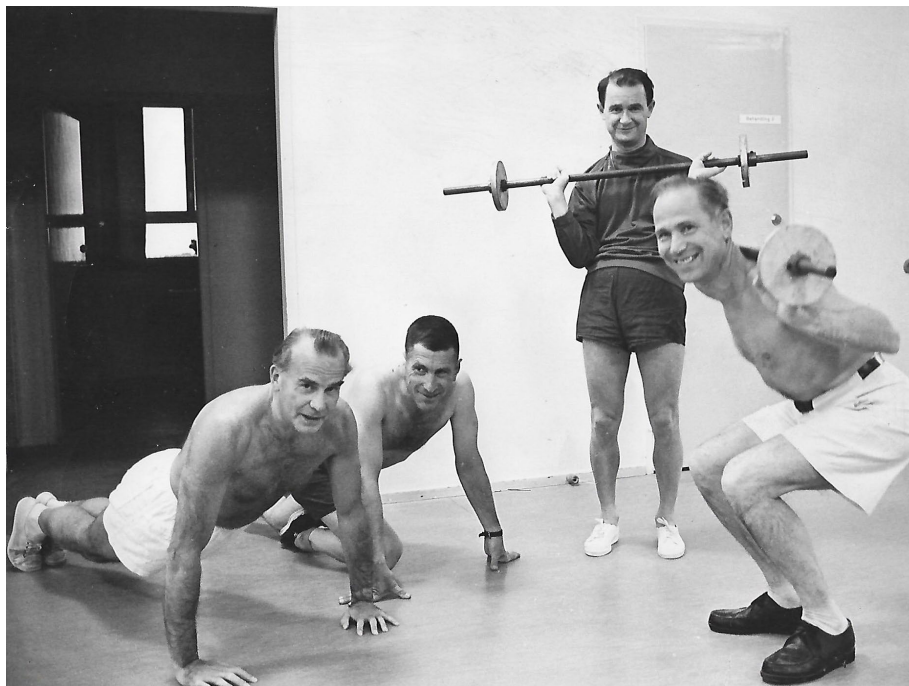
och började studier vid KI 1927. Ett intresse för sömnens mekanismer ledde honom in på fysiologiska frågeställningar och han påbörjade sin karriär som forskare hos Göran Liljestrand vid farmakologiska institutionen, KI. Han disputerade 1935 på en djurexperimentell avhandling rörande blodvolymens fördelning i kroppen och avhandlingen belönades med högsta betyg. År 1936 blev han medicine licentiat vid KI och utnämndes samma år till docent i patologisk fysiologi. Han fick ett Rockefellerstipendium 1937 och studerade vid Cambridge University och i Köpenhamn. Sjöstrand hade en mycket gedigen utbildning i fysiologi/farmakologi och vid det nyblivna laboratoriet för fysiologi

utvecklade han apparatur och undersökningsmetoder för undersökning av störningar i kroppens olika funktioner hos patienter. Till en början var bestämningar av kroppens basala ämnesomsättning, enklare spirometri och vilo-ekg, de huvudsakliga insatserna för sjukvården.

Mottagandet av Torgny Sjöstrand och ämnet klinisk fysiologi vid KS var inte omedelbart positivt. Det förekom synpunkter som att "kaninfysiologer" inte behövdes på sjukhuset, och det sägs också att Nanna Swartz aldrig skrev någon remiss till det fysiologiska laboratoriet.

Nya metoder utvecklas.

Arbetet på det fysiologiska laboratoriet präglades i hög grad av metodutveckling. Kroghs ergometercykel fanns på plats och principer för ett kliniskt arbetsprov utvecklades tidigt. Arbetsprov med ergometercykel möjliggjorde registrering inte bara av EKG under belastning utan också registrering av blodtryck och så småningom också registrering av intrakardiella blodtryck och flöden vid liggande arbete under hjärkateterisering. Det standardiserade arbetsprovet beskrevs i Holger Wahlunds avhandling och blev till en början ifrågasatt som omdömeslöst eftersom det utsatte patienterna för en fysisk ansträngning. Det blev dock snart mycket uppskattat och kom att användas i klinisk diagnostik över hela Sverige och vid många skandinaviska sjukhus. I samarbete med psykologen Gunnar Borg utvecklades skalor för upplevd ansträngning och för att skatta intensiteten av olika symtom och dessa skalor används fortfarande i den kliniska vardagen. Sjöstrands forskningsgrupp studerade också fysiologiska variationer i EKG-utseende och kunde visa att man fick ST-T-förändringar hos normala individer vid ändring av kroppsställning och under arbete. Dessa fynd låg till grund



Torgny Sjöstrand, Bo Thorell, Rolf Luft och Henrik Lagerlöf under ett träningspass.

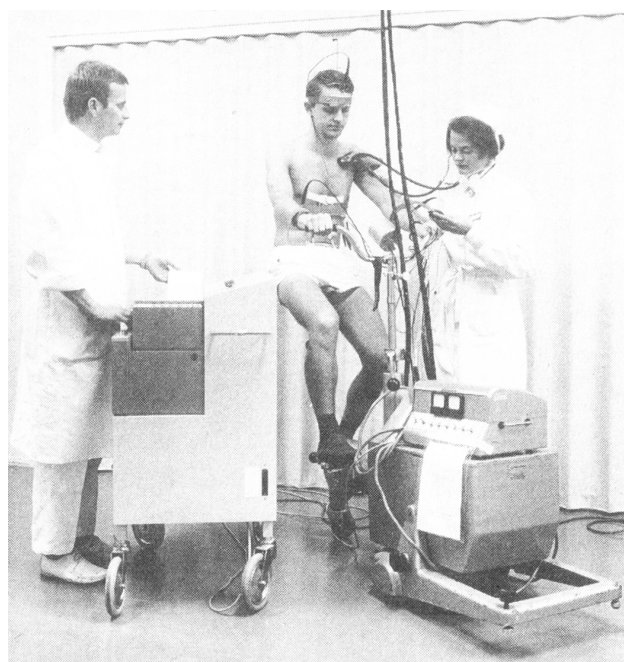
för införande av ett ortostatiskt prov i rutinverksamheten. Intresset för fysiskt arbete och träning togs sig också uttryck i bildandet av en gymnastikgrupp för läkare vid sjukhuset. Den leddes av Folke Mossfeldt, senare framgångsrik med motionsprogrammet "Träna med TV".

Parallellt med den

allmänna metodutvecklingen återupptog Sjöstrand sina studier från avhandlingen rörande blodvolymen och dess fördelning men undersökningarna utfördes nu på människa. I detta arbete deltog flera doktorander som Alf Holmgren, Sture Bevegård, Ulla Freyschuss, Tore Strandell och Lennart Kaijser. En upptäckt som gav Sjöstrand internationell berömmelse var fyndet av endogen bildning av kolmonoxid som en normal produkt vid hemoglobins nedbrytning. Han utvecklade en känslig metod för bestämning av kroppens totala mängd hemoglobin och blodvolym baserad på tillförsel av en liten mängd kolmonoxid följt av analys av halten kolmonoxid i alveolarluften. Det framgick att den med kolmonoxidtekniken bestämda blodvolymen visade ett mycket nära samband både med hjärtvolymen och resultatet av arbetsprovet, uttryckt som arbetsbelastning vid puls 170 slag/min. Därigenom validerades arbetsprovet som ett mått på en patients cirkulatoriska dimensioner, och provet kunde användas i den kliniska bedömningen av patienter med olika hjärt- och lungsjukdomar. Ett tidigt exempel på detta var att när Torgny Sjöstrand engagerades i utredningen av lungskador hos arbetare vid Rönnskärsverken blev arbetsprovet en viktig del av diagnostiken.

Klinisk fysiologi blir KI-institution och egen specialitet

Det fysiologiska laboratoriet var en del av den medicinska kliniken och Torgny Sjöstrand var underställd professorn i medicin i frågor rörande både forskning och sjukvård. Detta arrangemang medförde många olägenheter då det kliniskt fysiologiska laboratoriet samarbetade med många olika discipliner och sjukvårdsinsatsen inkluderade patienter från många andra kliniker än medicinkliniken. Tillsammans med företrädarna för laboratorerna i bakteriologi och kemi krävde Sjöstrand att deras laboraturer skulle överföras till KI:s stat vilket blev verklighet år 1947. Därmed blev klinisk fysiologi ett självständigt akademiskt ämne med en egen universitetsinstitution. Eftersom laboraturen var förenad med en



Arbetsprov på cykelergometer med registrering av EKG. Lennart Kaijser övervakar undersökningen

överläkartjänst vid KS blev laboratoriet självständigt och fick namnet Kliniskt Fysiologiska Laboratoriet. Riksdagen beslöt 1947 att två akademiska tjänster skulle tillsättas i vardera klinisk fysiologi och klinisk kemi vid KI med placering vid de två undervisningssjukhusen KS och Serafimerlasarettet. Torgny Sjöstrand utnämndes till förste innehavare av professuren vid KS. Riktlinjerna för utbyggnaden av klinisk fysiologi i landet fastställdes av dåvarande Medicinalstyrelsen 1955 efter kraftfull föredragning av Torgny Sjöstrand och därmed var

specialiteten klinisk fysiologi etablerad, först vid undervisningssjukhusen och därefter på en lång rad andra sjukhus.

Torgny Sjöstrands vetenskapliga uppfinningsrikedom och stora personliga engagemang medförde att en ständigt växande skara läkare från andra kliniker sökte sig till det fysiologiska laboratoriet och fick sin vetenskapliga utbildning där. Sjöstrand presenterade en ny syn på de vitala organens funktion, hur den påverkas av sjukdom och hur graden av funktionsinskränkning kan uttryckas i objektiva termer med hjälp av fysiologiska metoder. Ett brett samarbete utvecklades med många kliniska discipliner, till en början främst med de kirurgiska och anesthesiologiska klinikerna och under Sjöstrands tid vid laboratoriet utgick ett 40-tal avhandlingar därifrån.

Klinisk fysiologi vid thoraxklinikerna.

När en särskild thoraxklinik skapades vid KS tillkom även ett laboratorium för klinisk fysiologi. År 1956 startade verksamheten med Bengt Jonsson som förste överläkare. Han hade specialistkompetens i pediatrik och kardiologi och även arbetat hos Torgny Sjöstrand. Bengt Jonsson fick 1966 en tjänst som specialkardiolog vid thoraxklinikerna och efterträddes då av Alf Holmgren som fått sin basala utbildning på S:t Eriks sjukhus och därefter arbetat hos Torgny Sjöstrand. Ämnet för Alf Holmgrens avhandling var cirkulationsanpassning till arbete. Alf Holmgrens tid på thoraxlaboratoriet präglades av goda vetenskapliga insatser med mycket metodutveckling. Den thoraxkirurgiska verksamheten tillhandahöll ett unikt patientmaterial för invasiva studier av olika cirkulatoriska funktionsmått hos hjärt- och lungpatienter. Forskningsverksamheten resulterade i en lång rad avhandlingar såväl inom klinisk fysiologi som thoraxkirurgi, anestesi och andra kliniska discipliner.

Möjligheten att använda reflekterat ultraljud inom kardiologisk diagnostik beskrevs på 50-talet av Edler och Hertz och när ekokardiografin kombinerades med dopplertekniken på 80-talet visade det sig bli en revolution inom hjärtdiagnostiken. Initialt fanns hos Alf Holmgren en sund skepsis mot eko-dopplerundersökningar men han insåg också ultraljudets potential och kunde snabbt knyta nya medarbetare till sig som ville arbeta med de nya metoderna och i en rad studier kunde eko-doppler-metodiken valideras mot invasiva tryck- och flödesmätningar.

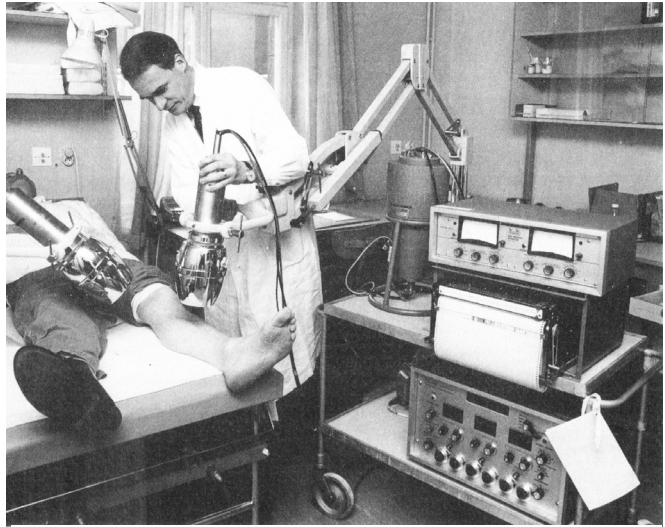
Alf Holmgren hade också ett stort intresse inom nuklearmedicin och fick KS att tidigt satsa på en gammakamera placerad på thoraxlaboratoriet separat från sjukhusets nuklearmedicinska verksamhet. Thoraxklinikernas gammakamera kom till flitig användning i ventilations/perfusionsstudier inom hjärt- och lungdiagnostik.

Lungfysiologi och perifer cirkulation

Efter Torgny Sjöstrands avgång 1973 utnämndes Bengt Pernow till professor i klinisk fysiologi vid KS. Under tiden 1972-73 var han professor i ämnet vid det nyinrättade laboratoriet vid Huddinge sjukhus och han tillträdde professuren vid KS år 1973. Det veten-

skapliga intresset inom klinisk fysiologi var under Torgny Sjöstrands tid fokuserat på den centrala blodcirkulationen och faktorer som bestämmer den fysiska arbetsförmågan. Så småningom kom även kliniska undersökningar rörande lungfysiologi, njurfysio-

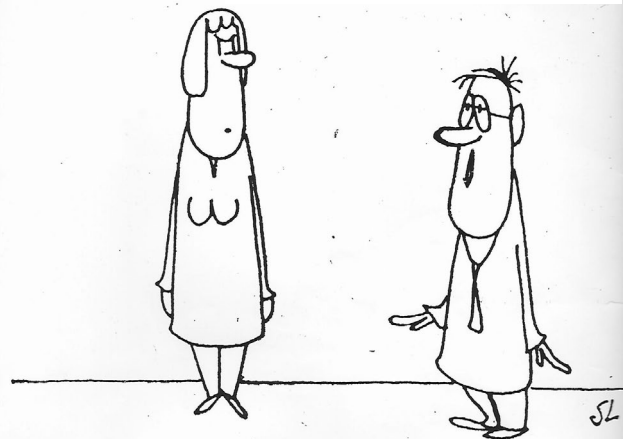
logi och perifer cirkulation att bli viktiga komponenter i den kliniskt fysiologiska verksamheten. Bengt Pernow bidrog aktivt till den utvecklingen och doktoranden Göran Hedenstierna utvecklade lungfysiologiska metoder med nya kliniska tillämpningar, särskilt för trauma- och postoperativa patienter. Mycken uppmärksamhet ägnades också åt att förbättra metoderna för bedömning av perifer cirkulation. De etablerade metoderna för värdering av arteriella kärlhinder i benen med distal blodtrycksmätning, pletysmografi och kapillärmikroskopi utvecklades och flera av dessa metoder används fortfarande i den kliniska vardagen. Studier gjordes också av genomblödningen i olika vävnader med isotopteknik som användes i flera vetenskapliga studier. Metoder utvecklades för invasiv bestämning av blodflödet med färgspädningsteknik i skelettmuskulatur och i splanknikus-området såväl i vila som under arbete. Doktoranden Anders Juhlin-Dannfelt använde dessa flödesmetoder för studier av alkoholens inverkan på substratomsättningen hos människa och kunde visa att efter alkoholintag sågs låga blodsockernivåer vid långvarigt arbete. Detta kunde förklaras av att under arbete minskar alkohol splanchnicusfrisättningen av glukos beroende på en minskad glukoneogenes i levern.



Bengt Pernow i laboratoriet

Staffans Stollar

Alkohol före ett maratonlopp kunde vara livsfarligt visar en ny doktorsavhandling



DU KAN VÄL I ALLA FALL VARA GLAD ÖVER ATT JAG INTE HAR SPRUNGIT MARATON, MILDA LILLA!

Runt 1960 kom de första rapporterna om att kärlväggen kan avbildas med ultraljud. Strax därefter publicerades studier där man använde dopplertechniken för att mäta flödeshastigheter i pulserande kärl. Kombinationen bildåtergivande ultraljud med dopplermätningar i s.k. duplexundersökningar innebar, som inom hjärtdiagnostiken, ett helt nytt non-invasivt sätt att påvisa förträngningar i carotis och benartärer samt att kunna kvantifiera stenosgraden. Det goda kliniska och vetenskapliga samarbete som kliniskt fysiologiska avdelningen länge haft med kärlkirurgiska och neurologiska klinikerna utvecklades kring duplexundersökningar under ledning av Tomas Jogestrand. Även på vensidan blev ultraljudsdiagnostiken en viktig metod för trombosdiagnostik och bedömning av venös insufficiens.

Metaboliska studier

John Wahren tillträdde professuren i klinisk fysiologi vid KS år 1989. Han hade dessförinnan varit ämnesföreläsare för klinisk fysiologi både på Serafimerlasarettet och Huddinge sjukhus. Frågor rörande cirkulation och ämnesomsättning i muskulatur och lever hos friska individer och patienter med diabetes kom nu i förgrunden. Flera studier visade betydelsen av blodglukos och fria fettsyror för muskulaturens substratförsörjning, särskilt vid långvarigt fysiskt arbete.

Regleringen av leverns glukosproduktion under arbete studerades med direkt teknik och kateterisering av levervener och det konstaterades att levern aktivt bidrar till att uppehålla blodglukosnivåerna under arbete, till en början genom hepatisk glykogenolys och vid långvarigt arbete även genom glukoneogenes baserad på upptag och omvandling av laktat, aminosyror och glycerol till glukos. En ny metod för analys av leverns kolhydratmetabolism baserad på tillförsel av tungt vatten (D_2O) utvecklades. Genom att bestämma anrikningen av deuterium vid kolatomerna 2 och 5 i blodglukos 3-4 timmar efter oral tillförsel av D_2O visade det sig vara möjligt att för första gången med god noggrannhet beräkna den andel glukos i blodet som kommer från spjälkning av glykogen i levern respektive den från glukoneogenes. Hos friska individer efter en natts fasta var andelarna från respektive metabolisk väg var c:a 50%. Patienter med diabetes både typ 1 och 2 kunde visas ha en accelererad glukoneogenes i basalt tillstånd, vilket kvantitativt bidrar till dessa patienters förhöjda blodsockervärden och ger möjlighet till målinriktad terapi.



John Wahren och Anders Juhlin-Dannfelt vid en modern ultraljudsapparat för hjärt och kärlundersökningar

I Bo-Lennart Johanssons avhandling 1992 presenterades ett antal nyupptäckta effekter av proinsulinets C-peptid. Peptiden saknas hos patienter med typ 1 diabetes, och tillförsel av C-peptid kunde visas minska albuminutsöndringen i urin och öka nervledningshastigheten hos patienter med begynnande nefro- och neuropati. Senare studier har visat att dessa effekter kan hänföras till en uttalad antiinflammatorisk och antioxidativ effekt av peptiden kombinerad med stimulering av kväveoxidsyntetas, resulterande i ökad regional cirkulation. De subcellulära mekanismerna för dessa effekter kunde klarläggas och studierna har lett till ett ökat internationellt intresse för forskning rörande möjligheterna att använda C-peptid i terapeutiskt syfte.

Harriet Wallberg Henriksson studerade hos John O Holloszy i Saint Louis, USA och disputerade 1987 (KI och GIH) på en serie arbeten rörande inverkan av muskelkontraktion, insulin och diabetes på muskulaturens glukosupptag hos råttor. I avhandlingen kunde hon visa bl. a. att glukosupptag till muskulatur under arbete sker oberoende av insulin. Hon utvecklade under början av 90-talet en teknik baserad på öppen biopsi av m. quadriceps, med vilken det blev möjligt att erhålla biopsier om upp till 400 mg. På så sätt kunde den molekylära regleringen av muskulaturens glukosupptag hos friska individer och personer med diabetes och andra sjukdomar undersökas.



Harriet Wallberg Henriksson

Det visade sig snart att de initiala signaleringsstegen i muskulaturen, som involverar insulinreceptorernas tyrosinkinasa är väsentligen intakta vid diabetes typ 2. De följande stegen som inkluderar insulinreceptor substrat-1 (IRS-1) och fosfoinositol-3-kinasa (PI3K) är däremot reducerade, troligen på grund av protein kinasa (PKC)-medierad serin fosforylering av IRS-1. Dessa förändringar bidrar till uppkomsten av insulinresistens i muskulaturen, en välkänd komplikation till typ 2 diabetes.

År 1995 disputerade Juleen Zierath med Harriet Wallberg Henriksson som handledare. Med hjälp av den ovan nämnda tekniken att ta biopsier från m. quadriceps studerade hon hormonella och metaboliska faktorer i regulationen av glukosupptag i human muskulatur. Efter en kortare sejour som postdoc i USA återkom Juleen Zierath till Stockholm och har sedan dess systematiskt arbetat med studier rörande den humana skelettmuskulaturens adaptation till fysiskt arbete. Juleen Zierath har i detalj belyst den molekylära regleringen av glukosupptag, främst vid typ 2 diabetes, och de omfattande adaptiva strukturella och biokemiska förändringar i muskulaturen



Juleen Zierath

som följer av fysisk aktivitet och träning. Studierna har givit många uppslag till förbättrad behandling av personer med diabetes. Av ett arbete publicerat 2018 framgår det att muskulaturens insulinkänslighet uppvisar dygnsvariationer och att det därför är mer gynnsamt för personer med diabetes, som önskar sänka sin blodsockernivå, att köra träningspass på eftermiddagarna än på förmiddagarna.

Harriet Wallberg Henrikssons och Juleen Zieraths arbeten har verksamt bidragit till att nyansera och fördjupa vår förståelse av de gynnsamma effekterna av fysiskt arbete som idag omfattar inte bara muskulaturens och ledernas funktion utan även en rad metaboliska och även centralnervösa funktioner.

År 2004 efterträdde Kenneth Caidahl John Wahren som professor i klinisk fysiologi. Caidahl fick sin utbildning vid Sahlgrenska sjukhuset och disputerade 1987 på en avhandling om vänsterkammarfunktionen hos 67-åriga män och har på KS fortsatt med studier inom det kardiovaskulära fältet. Hans forskningsinriktning har varit den arterosklerotiska sjukdomen som studerats i samarbete med bland andra Tomas Jogestrand och Kerstin Jensen Urstad samt andra forskargrupper. Med olika bildgivande tekniker inkluderande magnetkamera har morfologiska och hemodynamiska egenskaper hos arteriella plack studerats. Även epidemiologiska studier rörande sjukdomar inom det kardiovaskulära fältet har varit en forskningsinriktning.

Utveckling och framtid

Under de mer än 70 år som förflutit sedan det fysiologiska laboratoriet bildades vid KS har en enorm utveckling skett inom medicinen och inte minst inom klinisk fysiologi. Registrering och tolkning av EKG, som initialt var en stor aktivitet, är nu datoriserad med digital lagring, och program för datatolkning har utvecklats på bl.a. KS. Till skillnad från tidigare är EKG-tolkning nu en liten del av den kliniskt fysiologiska verksamheten.

Arbetsprovet har utvecklats och är fortsatt en viktig undersökning vid diagnostik av myocardiell ischemi. Med radioaktiva isotoper kan blodförsörjningen till hjärtat studeras under arbete eller vid farmakologisk provokation, vilket ökar den diagnostiska skärpan av arbetsprovet. Enkla spirometriundersökningar görs inom kliniken, men mer komplicerade undersökningar, som bestämning av lungvolym och diffusionskapacitet, är en viktig del inom klinisk fysiologi.

Den största förändringen sedan specialitetens tillkomst är användningen av ultraljud för medicinska ändamål, vilket inneburit en revolution inom hjärt- och kärldiagnostiken. Ekokardiografi är nu förstahandsmetod för undersökning av hjärtats klaff- och muskelsjukdomar och har i de flesta fall helt ersatt invasiva metoder som hjärt-katerisering. Ultraljudundersökning av extremitetsartärerna i kombination med segmentell blodtrycksmätning och pletysmografi ger i de flesta fall tillräcklig information för kärlkirurgisk bedömning av perifer artärsjukdom. Ultraljuds-undersökningar är numera förstahandsmetoden inom diagnostiken av venös insufficiens och djup ventrombos.

Magnetisk resonanstomografi och spektroskopi kan i framtiden beräknas bli en ökande del av klinisk fysiologi och innebär ett fördjupat samarbete med diagnostisk radiologi.

Litteratur

Klinisk fysiologi-dåtid, nutid och framtid. Svensk förening för klinisk fysiologi KFS, Lund 2005
Karolinska sjukhuset 1940-1990 [Länk](#)