

# TAGE

**FoU-beredningen vid Karolinska sjukhusets analys av forskningsverksamheten vid KS samt förslag till åtgärder att stärka densamma**

**1988-11-15**

*Arbetsgruppens sammansättning:*

Håkan Eriksson (sekreterare)  
Bertil Hamberger  
Göran Holm  
S G O Johansson (ordförande)

*Adjungerad:*

Nils Brunnkvist

# Innehållsförteckning

<b>1. Allmän inledning</b> .....	4
<b>2. Bakgrund till arbetet</b> .....	5
<b>3. Arbetets genomförande</b> .....	11
<b>4. Redovisning av beredningsgrupperna</b> .....	12
<b>4.2 Endokrinologiska beredningsgruppen</b> .....	12
4.2.1 <i>Bakgrund</i> .....	12
4.2.2 <i>Pågående forskning</i> .....	12
4.2.2.1 <i>Inledning</i> .....	12
4.2.2.2 <i>Forskningsområden</i> .....	13
4.2.3 <i>Förväntad utveckling</i> .....	16
4.2.4 <i>Förslag till åtgärder</i> .....	17
4.2.4.1 <i>Allmänna synpunkter</i> .....	17
4.2.4.2 <i>Tjänster</i> .....	17
4.2.4.3 <i>Lokaler</i> .....	18
4.2.4.4 <i>Utrustning</i> .....	18
<b>4.2 Kardiovaskulära beredningsgruppen</b> .....	18
4.2.1 <i>Bakgrund</i> .....	18
4.2.2 <i>Pågående forskning</i> .....	19
4.2.3 <i>Förväntad utveckling</i> .....	23
4.2.4 <i>Förslag till åtgärder</i> .....	24
4.2.4.1 <i>Allmänna synpunkter</i> .....	24
4.2.4.2 <i>Tjänster</i> .....	24
4.2.4.3 <i>Lokaler</i> .....	25
4.2.4.4 <i>Utrustning</i> .....	26
<b>4.3 Onkologiska beredningsgruppen</b> .....	26
4.3.1 <i>Bakgrund</i> .....	26
4.3.2 <i>Pågående forskning</i> .....	27
4.3.2.1 <i>Inledning</i> .....	27
4.3.2.2 <i>Forskningsområden</i> .....	27
4.3.3 <i>Förväntad utveckling</i> .....	28
4.3.4 <i>Förslag till åtgärder</i> .....	29
4.3.4.1 <i>Allmänna synpunkter</i> .....	29
4.3.4.2 <i>Tjänster</i> .....	29
4.3.4.3 <i>Lokaler</i> .....	29
4.3.4.4 <i>Utrustning</i> .....	30

<b>4.4 Neurovetenskapliga beredningsgruppen</b> .....	30
4.4.1 <i>Bakgrund</i> .....	30
4.4.2 <i>Pågående forskning</i> .....	31
4.4.2.1 <i>Inledning</i> .....	31
4.4.2.2 <i>Forskningsområden</i> .....	31
4.4.3 <i>Förväntad utveckling</i> .....	34
4.4.4 <i>Förslag till åtgärder</i> .....	37
4.4.4.1 <i>Allmänna synpunkter</i> .....	37
4.4.4.2 <i>Tjänster</i> .....	38
4.4.4.3 <i>Lokaler</i> .....	38
4.4.4.4 <i>Utrustning</i> .....	41
<b>4.5 Övriga beredningsgrupper</b> .....	41
4.5.1 <i>Gastroenterologi och metabolism</i> .....	41
4.5.1.1 <i>Bakgrund</i> .....	41
4.5.1.2 <i>Pågående forskning och förväntad utveckling</i> .....	41
4.5.1.3 <i>Förslag till åtgärder</i> .....	42
4.5.2 <i>Allergi, inflammation och mikrobiologi</i> .....	43
4.5.2.1 <i>Bakgrund</i> .....	43
4.5.2.2 <i>Pågående forskning och förväntad utveckling</i> .....	43
4.5.2.3 <i>Förslag till åtgärder</i> .....	45
4.5.3 <i>Hudens biologi och patologi</i> .....	46
4.5.3.1 <i>Bakgrund</i> .....	46
4.5.3.2 <i>Pågående forskning och förväntad utveckling</i> .....	46
4.5.3.3 <i>Förslag till åtgärder</i> .....	47
4.5.4 <i>Traumatologi och idrottsmedicin</i> .....	48
4.5.4.1 <i>Bakgrund</i> .....	48
4.5.4.2 <i>Pågående forskning och förväntad utveckling</i> .....	48
4.5.4.3 <i>Förslag till åtgärder</i> .....	49
4.5.5 <i>Samhällsmedicin och folkhälsovetenskap</i> .....	49
4.5.5.1 <i>Bakgrund</i> .....	49
4.5.5.2 <i>Pågående forskning och förväntad utveckling</i> .....	50
4.5.5.3 <i>Förslag till åtgärder</i> .....	51
4.5.6 <i>Öron-näsa-hals, audiologi och lingvistik</i> .....	51
<b>5. Ställningstagande i övergripande policyfrågor</b> .....	51
<b>6. Sammanvägda förslag till åtgärder</b> .....	53

<b>6.1 Allmänna överväganden .....</b>	<b>53</b>
<b>6.2 Tjänster .....</b>	<b>53</b>
<b>6.3 Utrustning .....</b>	<b>55</b>
<b>6.4 Lokaler .....</b>	<b>56</b>
<b>6.4 Övrigt .....</b>	<b>57</b>
<b>7. Genomförande av förslaget .....</b>	<b>57</b>

# 1. Allmän inledning

Vid Karolinska sjukhuset och övriga enheter inom Nordvästra sjukvårdsområdet (fortsättningsvis kallat KS) finns 37 av Karolinska institutets (KI) medicinska fakultets 111 vetenskapliga institutioner. Vid flertalet av dessa enheter bedrivs en kombination av sjukvård, forskning och undervisning.

Inom KS:s organisation finns en "*beredning för forskningslokaler och forskningsutrustning inom nordvästra förvaltningsområdet*" (FoU-beredningen). Dennas arbetsuppgifter utgöres av:

*att verka för att befintliga forskningsresurser vad avser lokaler och utrustning utnyttjas på ett effektivt och rationellt sätt*

*att hålla sig fortlöpande orienterad om aktuell bygnadsplanering och i detta sammanhang bevaka att forskningens intressen tillgodoses*

*att avge yttrande över institutionernas förslag till dels underhåll av forskningslaboratorier och djurlokaler, dels äskanden om basal utrustning och förbrukningsmateriel*

*att verka för att undervisningens lokalbehov och behov av utrustning väl tillgodoses*

FoU-beredningen, har sålunda ett övergripande ansvar för den organisatoriska forskningsplaneringen vid KS.

Inom beredningen diskuterades under försommaren 1987 de problem som:

*dels gäller den enskilda forskarens/forskargruppens möjligheter att kunna föra fram sina synpunkter och förslag och härigenom påverka sin arbetssituation,*

*dels gäller FoU-beredningens möjligheter att kunna föra en aktiv dialog med forskarna vid KS.*

Med anledning härav tillsatte beredningen i början av augusti 1987 en arbetsgrupp med uppgift att analysera forskningen vid Karolinska sjukhuset genom att kartlägga nuvarande verksamhet och de problem forskargrupperna upplever samt att göra en bedömning av forskningsutvecklingen och därmed förknippade resursbehov. Mot bakgrund av denna analys skulle sedan arbetsgruppen föreslå konkreta åtgärder i syfte att skapa effektivare organisatoriska former för prioritering och resursfördelning samt för förbättrat lokalutnyttjande.

För att erhålla ett underlag till arbetsgruppens rapport och ställningstagande har samtliga forskargrupper vid KS ombetts inkomma med synpunkter på den forsk-

ningsverksamhet de bedriver och problem inom densamma vad gäller lokaler, utrustning och tjänsteförhållanden.

Föreliggande rapport syftar ej till att ge en detaljerad redogörelse av varje forskningsområde eller av varje forskargrupps specifika resursbehov. Den utgör istället en kortfattad sammanfattning av olika forskningsområden och pekar på huvudlinjerna i den forskning som bedrivs vid KS samt beskriver de mest påtagliga problemen för forskargrupperna. Vidare föreslås åtgärder i syfte att avhjälpa en del av dessa problem, att stärka forskningen samt att förbättra samarbetet mellan forskargrupper vid KS, Karolinska institutet (KI) och Huddinge sjukhus (HS).

## 2. Bakgrund till arbetet

Vid KS bedrivs en bred forskningsverksamhet vilken innefattar såväl ren grundforskning, som klinisk forskning och utvecklingsarbete. Avgränsningen mellan forskningsverksamhet - utvecklingsarbete - sjukvård är vid flertalet av institutionerna oskarp. Forskargrupper vid flera institutioner driver projekt inom närliggande eller likartade ämnesområden. Vidare utnyttjar flera forskargrupper likartad metodik. Resurserna till forskningen kommer huvudsakligen från Karolinska institutets statsanslag, Stockholms läns landsting (SLL) , Medicinska forskningsrådet (MFR), Riksföreningen mot cancer (RmC) m fl externa finansiärer.

**Målsättningen med arbetet var att:**

- \* *beskriva KS forskningsprofil*
- \* *presentera förslag till effektivare former för inhämtande och beredning av resursbehov inför diskussioner med beslutande organ inom KI*
- \* *presentera förslag till bättre organisatoriska former för planering och utnyttjande av lokaler, utrustning, tjänster etc*
- \* *lägga förslag till finansiering av och former för ökad forskningstid åt kliniskt verksamma forskare*
- \* *presentera former för ökat samarbete och informationsutbyte mellan forskargrupper inom olika institutioner.*

För att erhålla ett underlag till en bedömning av resurssituationen vid KS:s institutioner inhämtades information via KI:s forskningsenkät, KI:s budget, äskanden ställda till KI om olika tjänster samt anslagsbeviljningslistor från Medicinska forskningsrådet och Riksföreningen mot cancer.

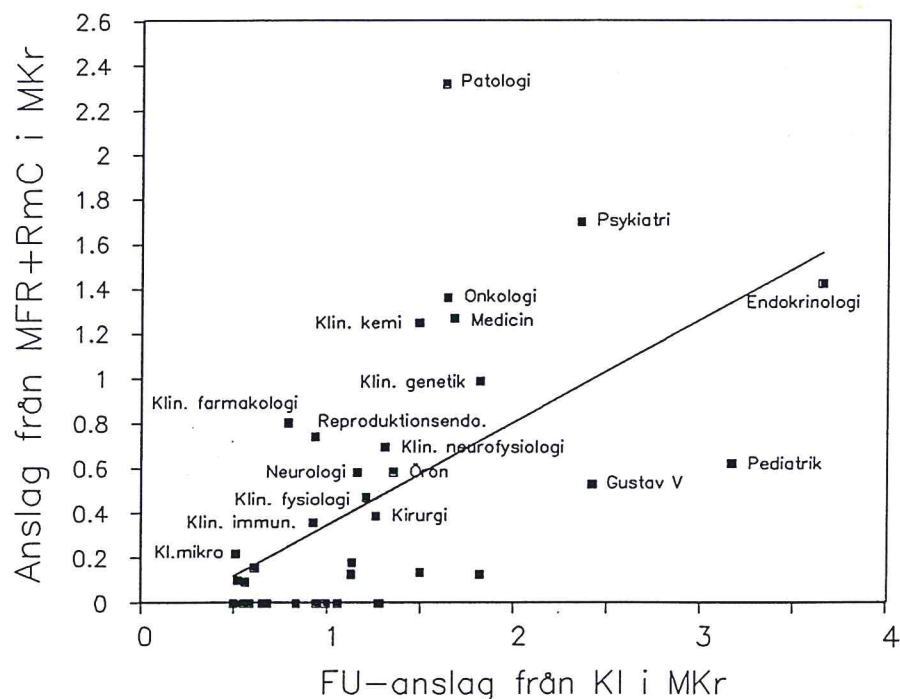
## Analys av forskningsverksamheten vid KS

För att erhålla en bild av forskningen vid KS som den idag bedrivs har en sammanställning utförts, baserad på forskningsprojektens huvudsakliga kvalitetsgranskade finansiering. Följande data har legat till grund för sammanställningen:

- \* *institutionernas budget från KI*
- \* *forskningsanslag från MFR och RmC*
- \* *totala externa medel*

Av KS 37 institutioner erhåller 27 st projektanslag från MFR/RmC till ett sammanlagt belopp av drygt 17 milj kronor. Vad beträffar MFR-anslagen utgör dessa 27% av rådets anslagsmedel till forskare vid KI. Då dessa anslag erhålles i nationell konkurrens utgör de ett bra mått på forskningskvaliteten.

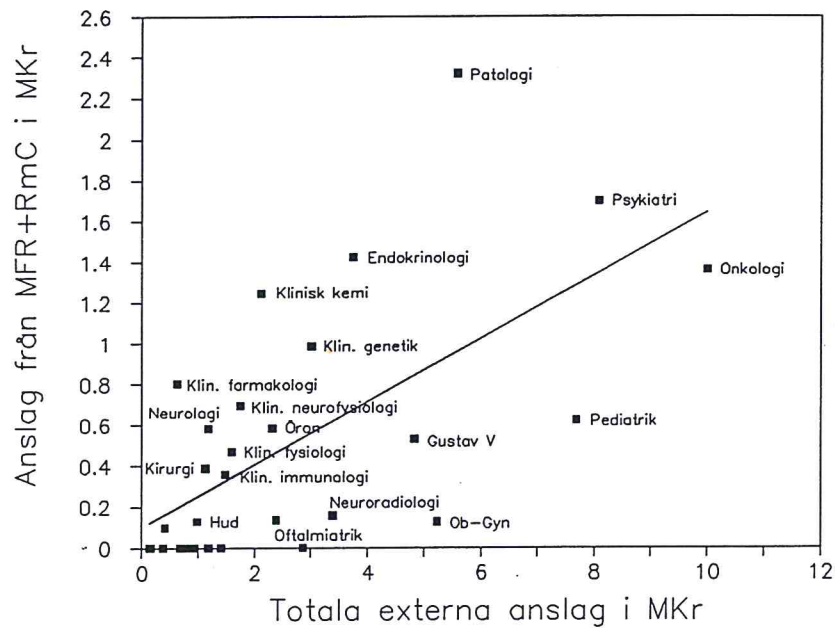
I figur 1 anges relationen mellan anslag från KI och MFR/RmC för vissa institutioner vis KS.



**Figur 1.** Relationen mellan anslag för forskning och forskarutbildning från KI stat och projektanslag från Medicinska forskningsrådet och Riksföreningen mot cancer till forskare vid KS:s institutioner.

Det kan härvid konstateras att för majoriteten (21 st) av institutionerna föreligger en mycket god korrelation mellan KI-budget och forskningsaktivitet mätt i form av anslagsmedel från MFR/RmC.

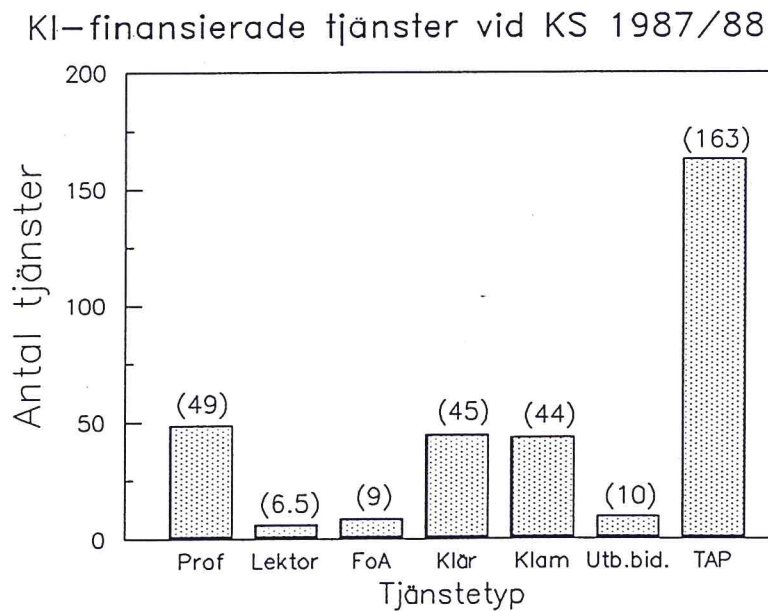
En motsvarande relationsanalys mellan totala externa anslag (uppgifter från KI:s forskningsenkät) och projektmedel från MFR/RmC visas i figur 2.



Figur 2. Relationen mellan totala externa anslag för forskning till KS:s institutioner och projektanslag från Medicinska forskningsrådet och Riksföreningen mot cancer till forskare vid KS:s institutioner.

En jämförelse mellan figurerna 1 och 2 visar att flertalet av de institutioner som har stora anslag från MFR/RmC även erhåller starkt stöd från andra externa finansierare. Observeras skall dock att ett litet antal institutioner är helt beroende av andra externa anslagsgivare än MFR/RmC.

En studie av KI-finansierade tjänster vid KS redovisas i figur 3.



Figur 3. Fördelningen av tjänster vid institutionerna vid KS som finansieras via KI-anslag



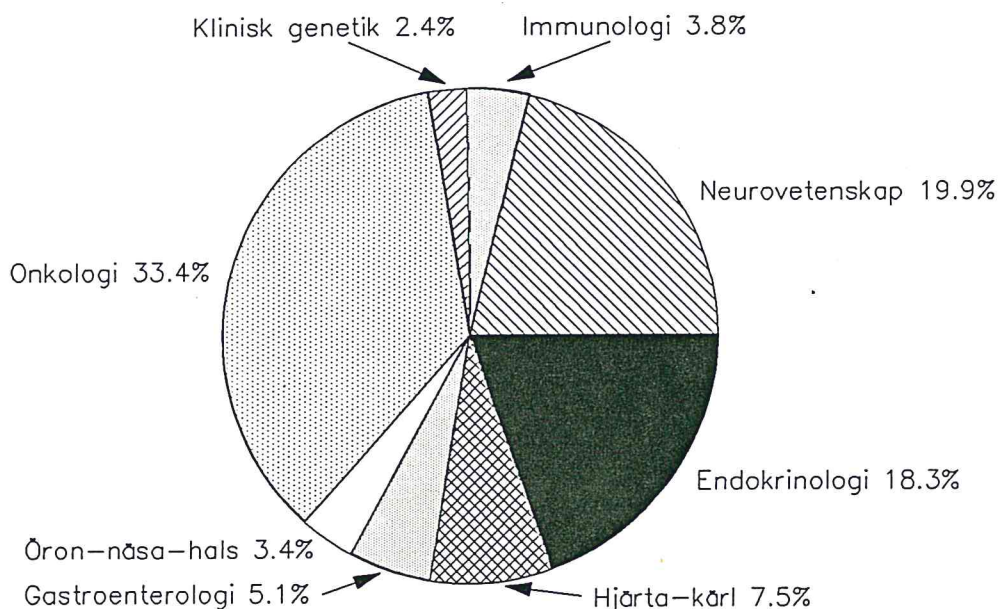
Av denna figur framgår att cirka 50% av institutionernas tjänster utgöres av teknisk-administrativ personal. Antalet professorer är i stort sett lika stort som antalet kliniska lärare och antalet kliniska amanuenser. Knappt 5% av det totala antalet tjänster utgöres av medelhöga forskartjänster och endast 3% är utbildningsbidrag till doktorander.

Förhållandet mellan antalet professorer/medelhöga forskartjänster/utbildningsbidrag är sålunda mycket ogynnsamt ur forsknings- och forskarutbildningssynpunkt.

Studien visar vidare att forskargrupperna vid KS haft mycket liten framgångsrika i konkurrensen om de rörliga medelhöga forskartjänsterna vid KI. Endast 13% av dessa fanns 1987 vid KS:s institutioner.

En analys av de 59 MFR-anslag och 30 RmC-anslag som budgetåret 1987/88 tilldelats forskare vid KS visar att merparten av dessa kan hänföras till 5-6 större forskningsområden. Vilka dessa är och hur de storleksmässigt förhåller sig till varandra framgår av figur 4.

Projektanslag från MFR och RmC till KS 1987/88  
Total beviljning 17.2 miljoner kronor



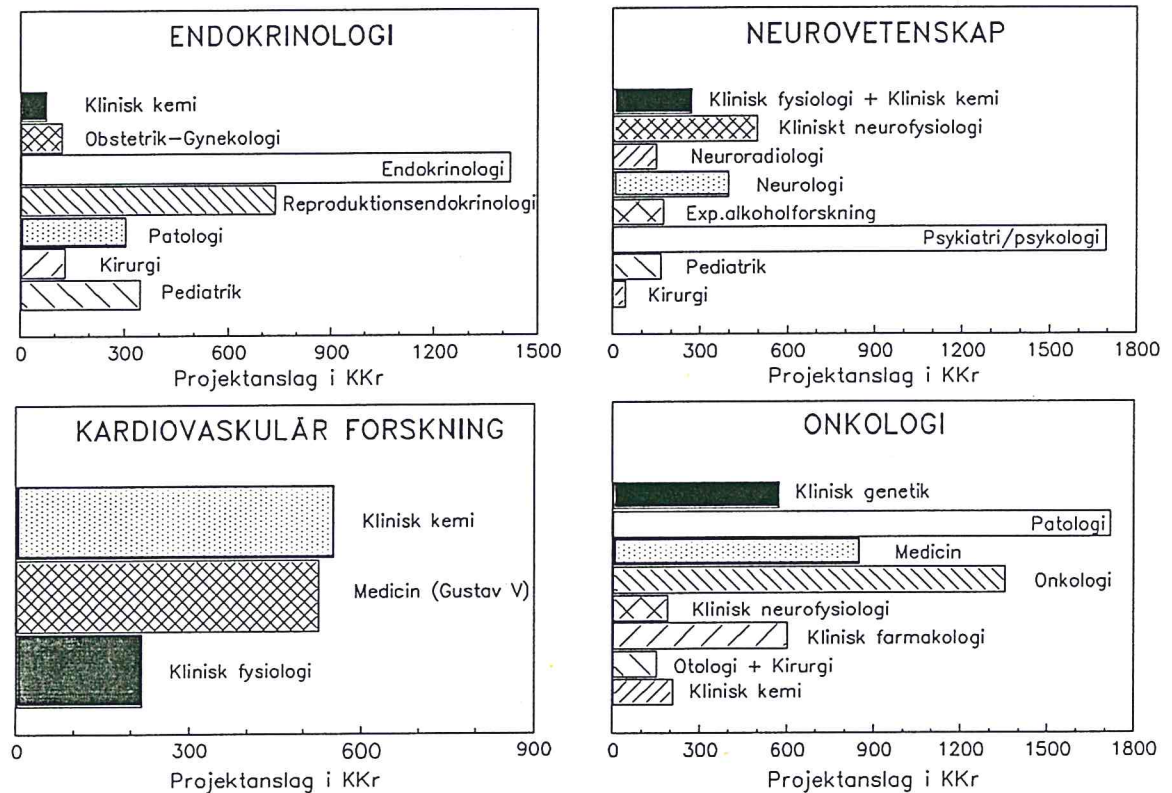
Figur 4. Tyngdpunktsområden inom den forskning som MFR och RmC stöder vid KS.

**De fyra största forskningsområdena utgöres sålunda av:**

- \* endokrinologisk forskning
- \* kardiovaskulär forskning
- \* neurovetenskaplig forskning
- \* onkologisk forskning

En ytterligare detaljanalys av dessa fyra huvudområden med avseende på de institutioner där forskningsprojekten bedrivs och storleken på anslagen till respektive projekt ger det resultat som visas i figur 5.

### Fördelning av MFR+RmC-anslag 1987/88 till KS-forskare inom fyra övergripande ämnesområden



Figur 5. Projektanslag från MFR och RmC till forskare vid KS fördelade på institution och övergripande ämnesområde.

Som framgår av figuren är forskare vid tre till tio olika institutioner verksamma inom vart och ett av de olika huvudområdena. Det föreligger sålunda goda förutsättningar för samarbete över institutionsgränserna baserat på intressegemenskap.

### Förslag till organisation för beredning av forskningsfrågorna inom KS:

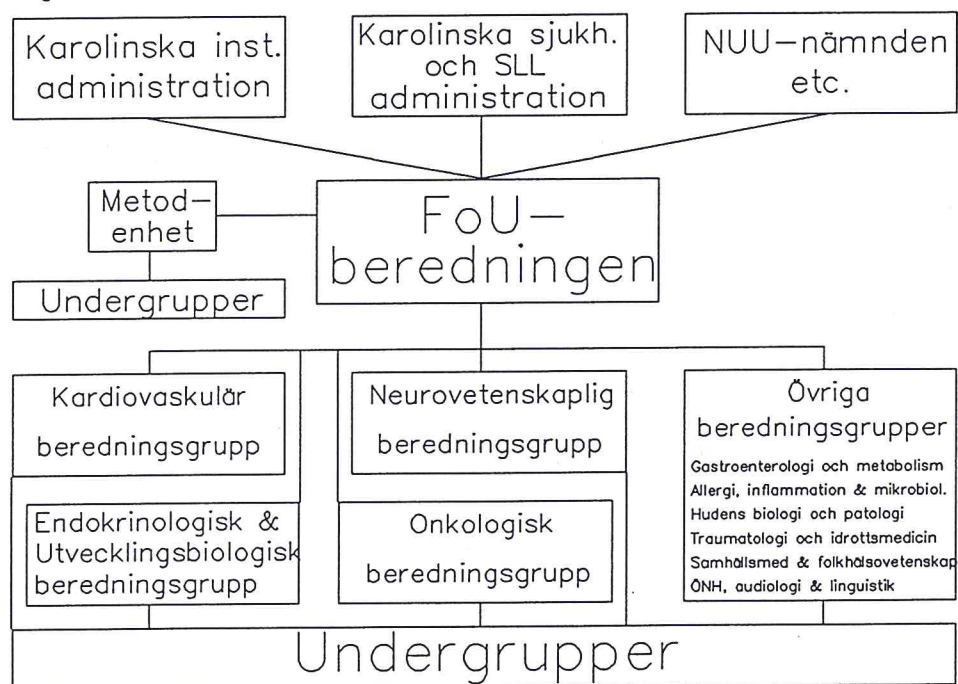
För att hantera övergripande forskningsfrågor inom KS och svara för beredningen av resursplanering, prioritering och fördelning, samt för kontakten mellan forskargrupper och administrativa enheter inom KS, SLL och KI, presenterade arbetsgruppen ett förslag till organisation enligt figur 6.

Förslaget innebär att fem stycken ämnesriktade, institutionsövergripande beredningsgrupper bildas. Av dessa representerar fyra KS:s "profilämnen", medan en av grupperna hanterar frågor rörande de forskargrupper vars verksamhet huvudsakligen ligger utanför de stora ämnesblocken. Varje beredningsgrupp är samman-

satt av forskare från de olika institutioner och forskargrupper som är verksamma inom respektive ämnesområde. Samma forskargrupp kan ha representanter i flera beredningsgrupper. Inom varje grupp utses en sammankallande.

Förutom ämnesgrupperna skapas en metodenhet, vilken är direkt underställd FoU-beredningen. Inom denna enhet samlas verksamheter av "core facility"-karakter exempelvis elektronmikroskopi, djurexperimentell verksamhet, epidemiologisk basenhet, fotoenhet och utrustningsenhet. Dessa enheter skall utgöra en gemensam resurs för KS:s samtliga forskargrupper.

Organisationsmodell för hantering av forskningsfrågor inom KS



Figur 6. Förslag till beredningsorganisation för hantering av övergripande forskningsfrågor vid KS.

De ämnesinriktade beredningsgruppernas uppgifter formulerades enligt följande:

- \* att utarbeta övergripande långsiktiga flerårsplaner för forskningen inom sitt ämnesområde
- \* att ge förslag till förstärkningar, omprioriteringar och utnyttjande av lokaler, utrustning, tjänster etc. Förslagen ska ha en hög detaljeringsgrad och utförliga motiveringar.
- \* att undersöka möjligheter till samordning och samutnyttjande av lokaler och utrustning
- \* att fungera som FoU-beredningens remissorgan i frågor rörande gruppens speciella kompetensområde

\* att verka för ökad kontakt mellan olika såväl kliniska som prekliniska forskargrupper genom att bl a anordna integrerade seminarier inom sitt ämnesområde

\* att initiera och anordna forskarutbildningskurser inom sitt område.

Arbetsgruppen utsåg temporärt nedan angivna personer som sammankallande i de olika beredningsgrupperna:

**Endokrinologisk grupp:** Bertil Hamberger

**Kardiovaskulär grupp:** Göran Holm

**Neurovetenskaplig grupp:** Göran Sedvall

**Onkologisk grupp:** Sture Falkmer

**Övriga forskargrupper:** Håkan Eriksson

### 3. Arbetets genomförande

Arbetsgruppen presenterade i augusti 1987 sitt förslag till organisation i en skrivelse ställd till samtliga prefekter och klinikchefer.

I september skickades en utförlig beskrivning av gruppens förslag till arbetsformer ut till samtliga verksamma forskare vid KS med en begäran att inkomma med synpunkter på densamma och att lämna förslag till modifieringar.

En majoritet av de som besvarat enkäten ställde sig i huvudsak positiva till förslagen. Vissa klinikchefer befarade dock en ökad byråkratisering. På basis av de inkomna svaren reviderades den ursprungliga organisationen på vissa punkter.

Det modifierade förslaget presenterades och diskuterades vid en klinikchefslunch i september. I oktober anordnades en allmän presentation av förslaget för samtliga forskare vid KS i Berzeliuslaboratoriets aula. Slutligen diskuterades förslaget vid en professorsmiddag i oktober 1987.

Vid FoU-beredningens sammanträde i december 1987 beslöts att TAGE-gruppens förslag till arbetsformer för samordning av forskningsresurserna vid KS skulle prövas fram till 1988-12-31.

Sammankallande för de olika ämnesgrupperna erhöll härnäst en detaljerad förteckning över specifika frågor vilka FoU-beredningen önskade svar på. De olika beredningsgrupperna arbetade sedan under c:a 6 månader med att ta fram material om pågående forskningsverksamhet och föreliggande resursbehov. Detta material innefattade detaljerade beskrivningar av de olika forskargruppernas sammansätt-

ning, forskningsaktivitet, syn på framtida forskningsutveckling, samt specifika äskanden beträffande resursförstärkningar i form av lokaler, utrustning och tjänster.

I maj 1988 var detta första steg i TAGE-verksamheten i stort sett avslutat. En lägesrapport vilken baserades på det inhämtade materialet översändes till KI som underlag för diskussionerna vid Harpsundskonferensen om den kliniska forskningen.

Steg 2 inom TAGE innebar att beredningsgrupperna skulle arbeta fram motiverade förslag till resursförstärkningar i form av lokaler, utrustning och tjänster. Dessa äskanden inhämtades under september 1988.

I följande avsnitt redovisas resultatet av det arbete som hittills har utförts i de olika beredningsgrupperna.

## **4. Redovisning av beredningsgrupperna**

### **4.1 Endokrinologiska beredningsgruppen**

#### **4.1.1 Bakgrund**

Forskningen kring hormoner, deras effekter och verkan har en lång tradition vid KS. Där etablerades endokrinologin som en självständig disciplin. Forskningen spänner idag över många olika delområden, vilka kortfattat beskrives nedan.

Avgränsningen mellan endokrinologi och andra forskningsområden bereder vissa svårigheter. Tidigare var detta forskningsfält begränsat till studier av de signalsubstanser som bildas i de endokrina körtlarna och som utövade sin verkan i andra organ. Idag omfattar samma vetenskap även de signalsubstanser som insöndras av ett organ och utövar en parakrin effekt på granncellerna.

Framstegen inom framförallt biokemin och molekylärbiologin har möjliggjort syntesen av nya hormoner och hormonanaloger vars betydelse *in vivo* ännu ej är kartlagda. Vidare har nya känsliga metoder utvecklats för bestämning av hormonkoncentrationer och nedbrytningsprodukter av hormoner. Flera forskargrupper inom KS använder dessa nya metoder i sin forskning och bidrar härigenom till att göra den endokrinologiska forskningen till en mycket aktiv gren av den basala och kliniska forskning som bedrivs vid KS.

#### **4.1.2 Pågående forskning**

##### **4.1.2.1 Inledning**

Vid KS engagerar den endokrinologiska forskningen i vid bemärkelse tiotalet professorer och deras forskargrupper. Forskningen är av sådan karaktär att kompetens

inom en rad olika områden krävs. Sålunda bedrivs tvärvetenskapliga projekt där forskare från kliniska institutioner samarbetar med grupper från mer basvetenskapliga enheter. De basforskningsområden som är mest aktiva omfattar studier av specifika hormonreceptorer, regleringen av cellfunktion, tillväxt, differentiering och metabol kontroll samt den hormonellt kontrollerade signalkedjan från cellyta till DNA.

#### 4.1.2.2 Forskningsområden

Nedan beskrivs kortfattat inriktningen av den endokrinologiska forskningen som idag bedrivs vid Karolinska sjukhuset.

##### *a. Sockersjuka och kolhydratomsättning.*

I samarbete med prekliniska institutioner har ett flertal nya hormonellt verksamma peptider identifierats i endokrina pancreas (t ex somatostatin, pankreastatin och DBI). Mekanismer som styr frisättningen av insulin, glukagon och somatostatin har studerats och uppmärksammade upptäckter har gjorts i stimulus-sekretionskedjan. Kolhydratomsättningen har undersökts med turnover-tekniker med tritiummärkt glukos och betydelsen av "futile cycles" har belysts. Glukosmetabolismen i hjärna har följts med positronkamera.

Omfattande studier av den genetiska bakgrunden till insulinfrisättning, insulin-känslighet och diabetesuppkomst har pågått under många år och baseras på såväl populationsgenetiska som molekylärbiologiska metoder. Studier rörande patogenesen av NIDDM (ej insulinberoende diabetes) har kartlagt hormonella rubbningar och insulinresistens och betydelsen av dessa för glukosintolerans. Ett pre-diabetiskt tillstånd för NIDDM har karaktäriserats. Elementära behandlingsstrategier vid NIDDM har evaluerats. Epidemiologiska studier har gett nya infallsvinklar för förståelsen av patogenesen av IDDM (insulin beroende diabetes). I samarbete mellan flera forskargrupper studeras även graviditetsdiabetes.

Många av de pågående projekten bedrivs i samarbete mellan grupper som primärt arbetar med forskning rörande lipoproteinmetabolism och ateroskleros.

##### *b. Tillväxt*

Studier av tillväxtreglering, tillväxthormon och tillväxtfaktorn IGF är en av huvudlinjerna i forskningen vid endokrinologiska institutionen. Efter isolering av IGF-I, IGF-II och IGF-bindande protein har radioimmunologiska bestämningsmetoder för dessa ämnen utarbetats och utnyttjats i kliniska undersökningar. Studier av IGFs betydelse för hjärnans tillväxt och fosterutvecklingen har tillfört nya resultat rörande parakrina och endokrina effekter av IGF. Omfattande undersökningar pågår, vilka syftar till att kartlägga regleringen av expressionen av IGF-I och IGF-II-generna samt biosyntesen av de polypeptider som dessa gener kodar för. Olika modellsystem för dessa studier finns tillgängliga bl a i form av glioma- och hepatomacell-lin-

jer. Dessutom planeras metodutveckling för *in situ*-hybridisering. Grundforskningsstudier kring det IGF-bindande proteinet bedrivs i samarbete med forskare vid institutionerna för medicinsk kemi, KI och klinisk genetik, KS.

Behandling med tillväxthormon utvärderas i prospektiva kliniska studier både hos barn och vuxna. Liknande studier planeras med tillväxtfaktorn IGF-I vid katabola tillstånd och vid sårhäkning. Samspelet mellan parenteral respektive peroral nutrition och tillväxtfaktorer studeras i djurförsök för att resultaten senare skall kunna utnyttjas vid behandling på människa.

Regleringen av tillväxthormonfrisättningen av neuropeptider och hypothalamiska hormoner undersöks i *in vitro*-system med hypofysceller i kultur från individer med akromegali och andra sjukdomar. Nyligen har en prospektiv studie påbörjats med somatostatinbehandling vid akromegali.

Studier över olika hypofysstumörers hormonproduktion och dessa tumörers behandling är ett samarbetsprojekt mellan institutionerna för endokrinologi, neurokirurgi och öron.

### *c. Reproduktion*

Reproduktionen och dess hormonella kontroll studeras av flera såväl kliniska som teoretiska forskargrupper. Forskningen inom detta område innefattar bland annat projekt kring steroidernas metabolism och deras intracellulära verkningsätt; östrogenernas trofiska effekt på uteruslembinnan genom induktion av olika tillväxtfaktorer liksom dessa hormoners effekter på bildningen av steroidbindande proteiner och på omsättningen av kalcium.

Testikelns utveckling och den hormonella styrningen av hormonproduktionen från Sertoliceller och Leydigceller samt av spermatogenesisen är några av huvudlinjerna hos en annan forskargrupp. Denna forskning innefattar även kliniska studier av manlig infertilitet.

Alltsedan mitten av 60-talet har forskare vid KI och KS lett utvecklingen inom området prostaglandinforskning. Dessa substansers betydelse vid graviditet, cervixmognad och partus samt för överlevnaden av tarmkanalens celler studeras i olika forskningsprojekt vid KS.

Ett flertal studier inom reproduktionsområdet gäller steroidhormoner och hormonanaloger. Härvid undersöks dessa föreningars roll vid utvecklingen av endometri; vid cervixmognaden; vid regleringen av menopausen, samt deras relation till utveckling av olika tumörformer.

Vidare bedrivs en intensiv forskning kring infertilitet samt utvecklingen av olika metoder för antikonception och graviditetsavbrytande.

### *e. Utvecklingsbiologi*

Vid tillväxt och differentiering av njur- och tarmepitelceller har ett flertal karakteristiska förändringar av cellmembranets transportproteiner påvisats. Pågående projekt vid S:t Görans sjukhus syftar till att kartlägga hur ontogena förändringar av olika portar för natriumjon-inträde relaterar sig till tillväxt och differentiering. Ett fynd av potentiell betydelse är upptäckten att lokalt producerat dopamin reglerar aktiviteten av ett Na-K-ATPas. I kliniska studier kartläggs vilken betydelse omogen jontransport har för kontroll av vätske- och elektrolytbalansen hos nyfödda samt hos äldre spädbarn med patologisk vätske- och elektrolyt förlust.

### *f. Kalciumomsättning*

Osteoporos är ett omfattande kliniskt problem som engagerar flera forskargrupper vid KS. Denna sjukdom har en multifaktoriell bas och dess patogenes är ej klar. Vissa riskfaktorer som har identifierats innefattar tidig menopaus, malnutrition, GH-brist, prolaktinom, endogent och exogent cortisolöverskott, rökning, heparinbehandling, alkoholmissbruk liksom hormonella sjukdomar med ökad skelettturnover som tyreotoxikos.

Studier kring kalciumomsättningen innefattar undersökningar av calcitoninregleringen med hjälp av kalcium-clamp; studier av regleringen av 1-alfahydroxylaset i njuren; undersökningar av parathormon och parathormonliknande peptider hos patienter med hypercalcemi samt prospektiva kliniska studier.

### *g. Hormonell hyperfunktion*

Ett antal forskargrupper vid KS studerar olika typer av hormonellt aktiva tumörer. Ett väl etablerat samarbete kring studier av hypofystumörer finns mellan institutionerna för endokrinologi, patologi, öron och neurokirurgi. Härvid kartläggs bland annat GH- och prolaktinproducerande hypofystumörer särskilt med avseende på DNA-innehåll, proliferationsgrad och immunohistokemiskt påvisbart hormoninnehåll. Nyligen har en prospektiv klinisk studie påbörjats med somatostatinsbehandling vid akromegali.

I samarbete mellan psykiatriska och endokrinologiska klinikerna studeras relationen mellan olika hormonella tumörformer och psykiatriska symptom.

Endokrinologiska, onkologiska och kirurgiska klinikerna driver en prospektiv klinisk studie över hyperthyreos sjukdomen i syfte att undersöka vilka faktorer som orsakar endokrin oftalmopati samt vad som skall styra terapivalet vid denna sjukdom.

Studier vid kirurgiska kliniken över normal och patologisk hormonfrisättning från endokrina binjuretumörer *in vitro*, ger nya möjligheter till diagnostik inom denna tumörgrupp.



De endokrina funktionerna i gastrointestinalkanalerna har sannolikt stor funktionell betydelse. Pågående studier av de gastrointestinala hormonernas verkningsmekanismer bedöms få stor betydelse för utvecklingen av diagnostik och terapi vid gastrointestinala sjukdomar.

#### 4.1.3 Förväntad utveckling

Forskningen inom endokrinologin har hittills främst omfattat identifiering och karakterisering av hormoner samt utarbetande av radioimmunologiska metoder för deras bestämning. Insikten om att signalsubstanser kan ha både parakrina och endokrina effekter har ökat intresset för mRNA-bestämningar, *in situ*-hybridisering och utnyttjande av mikrodialysteknik *in vivo*. Utvecklingen av bildåtergivning med emissionstomografi har skapat möjligheter att följa substratflöden och ligandbindning.

Under den kommande 5-årsperioden förväntas fortsatt karakterisering av "nya hormoner" och deras receptorer. En vidare kartläggning av signalsubstansernas effekter på cell- och organnivå kommer att ske. Den fortsatta utvecklingen av den cellbiologiska aspekten av endokrinologin omfattar främst metaboliska studier. De olika stegen i den intracellulära signalkedjan från receptorbindning till kontroll av transkriptionen av gener kommer att studeras. Betydelsen av reglerande faktorer som prostaglandiner, cykliska nukleotider, G-proteiner och inositolfosfater för exo- och endo- cytos, cellproliferation och celledöd kommer att undersökas.

Flertalet peptidhormoner verkar genom att via kontroll av fosforyleringsreaktioner förändra affiniteten hos transportproteiner som är lokaliserade i cellmembranet. Härigenom kontrolleras intracellulärvätskan med avseende på elektrolytinhåll, pH, cellvolym samt upptag av exempelvis aminosyror och glukos. Betydelsefulla framtida forskningsområden inom detta fält är studier av jonkanaler och jonflöden med patch-clamp teknik och kvantitativ fluoroscensmikroskopi.

Cellbiologiska experiment på isolerade celler bör kombineras med studier på intakta organ för att skapa en bild av det intrikata samspelet mellan olika celltyper inom ett och samma organ via signalsubstanser. Dessa kunskaper kommer slutligen att utnyttjas vid undersökningar av den intakta individen.

Den experimentella och den kliniska forskningen måste integreras bättre. Kunskaperna från den endokrinologiska och utvecklingsbiologiska grundforskningen bör kunna överföras till människa. Hittills har samarbetet mellan immunologi och endokrinologi ökat kunskaperna om patogenesen vid några vanliga endokrina sjukdomar som typ-I diabetes och tyreoidesjukdomar, vilket givit uppslag till nya former av terapi. Samarbetet mellan genetik och endokrinologi har skapat nya möjligheter till upptäckt av riskpatienter och prevention. Gemensamma satsningar av kemister, biokemister och endokrinologer har givit tillgång till en rad signalsubstanser att utnyttjas inom kliniken.

Störningar i differentieringen fetalt och under tidig barndom kan initiera sjukdomar senare i livet. Man kan förvänta att samarbetet mellan cellbiologer, pediatriker och endokrinologer skall leda till upptäckter som kan utnyttjas för att förändra förloppet vid rubbningar i tillväxt och differentiering. Fortsatta studier av patofysiologiska rubbningar och hormonreceptorers interaktion i signalsystem förväntas ge ny insyn i patogenesen vid bland annat sjukdomar i centrala nervsystemet, vid hypertoni och vid hyper- och hypofunktion av endokrina organ.

#### 4.1.4 Förslag till åtgärder

##### 4.1.4.1 Allmänna synpunkter

Som framgår av ovanstående beskrivning är den endokrinologiska forskningen till sin natur multidisciplinär. Det är mycket angeläget att samarbetet mellan grundforskning och klinisk forskning stärks, samt att många experimentella forskningsmetoder överförs till klinisk forskning. Nedanstående förslag till åtgärder är baserade på denna grundsyn.

##### 4.1.4.2 Tjänster

*Omprövning av professuren i psykologi.* Vetenskapen om det reciproka samspelet mellan psyke och hormoner gör det önskvärt med en professur inom ämnesområdet neuropsykoendokrinologi. De biogena aminerna och i viss utsträckning polypeptidhormoner har utnyttjats som markörer vid psykologiska stimuli medan hormonernas modulering av psykiska reaktioner och beteende endast kartlagts i begränsad omfattning. Detta bör beaktas vid omprövningen av professuren i psykologi.

*Medelhöga forskartjänster:* Den snabba utvecklingen inom forskningen kring kolhydratomsättningen, diabetes och artificiell pancreas motiverar starkt att en medelhög forskartjänst med klinisk inriktning inrättas inom detta forskningsområde.

*Övriga tjänster.* Praktiskt taget samtliga projekt inom endokrinologin och utvecklingsfysiologin skulle stärkas av ett ökat samarbete med prekliniska institutioner. För att möjliggöra detta bör prekliniska professorer kunna affilieras till kliniska institutioner genom en ny tjänstekonstruktion.

Utvecklingen inom klinisk endokrinologi och utvecklingsfysiologi med den alltmer ökade inriktningen på cellbiologi kräver metodologiska kunskaper på hög nivå. Tjänster för prekliniska forskare på docentnivå behövs inom områdena cellbiologi och cellfysiologi. Dessa tjänster bör vara knutna till kliniska forskargrupper och innehavarna där svara för metodutveckling. Tjänsterna skulle kunna inrättas inom ramen för en utvecklingsbiologiskt-endokrinologiskt enhet vid KS.

Vid kliniska institutioner har forskningen svårt drabbats av att tiden för forskning inom de s k LUS-tjänsterna nästan helt försvunnit. Nya tjänstekonstruktioner be-

hövs för nydisputerade läkare. Ett exempel skulle kunna vara en forskarassistent-tjänst som kombineras med arvodering via sjukvårdsbudgeten. Detta motiveras av att innehavaren behöver patientkontakter i sin forskning. Dessa forskarassistent-tjänster bör utannonseras som rörliga tjänster inom olika områden.

Det är vidare ytterst önskvärt att omfattningen av programmet med kliniska forskarmånader byggs ut. Dessa arvodestjänster har varit av stor betydelse och stimulerat forskningen vid de kliniska institutionerna, en utveckling som förbättrat kvaliteten hos den kliniska forskningen.

Institutionsbundna utbildningsbidrag och doktorandtjänster behövs vid de kliniska institutionerna för att engagera doktorander redan under utbildningstiden.

Utbildningsbidrag som sökes gemensamt från en klinisk och en preklinisk institution skulle underlätta rekryteringen av medicinare som doktorander. Bidrag kombinerat med arvodering för deltagande i sjukvården behövs för läkare som befinner sig under specialistutbildning. Det är vidare viktigt att planerna på forskar-AT-block realiserar.

#### **4.1.4.3 Lokaler**

Gruppen anser det vara ytterst angeläget att pediatrika institutionen vid S:t Görans sjukhus överföres till Karolinska sjukhuset. Härigenom skulle förutsättningarna för bildandet av en endokrinologisk-utvecklingsbiologisk enhet skapas. En sådan bildning skulle bli en mycket slagkraftig forskningssektion inom KS.

#### **4.1.4.4 Utrustning**

Bland den apparatur som högst prioriteras finns bentäthetsapparatur, en masspektrometer samt fluorescensmikroskop med bildbehandlingsmöjligheter.

### **4.2 Kardiovaskulära beredningsgruppen**

#### **4.2.1 Bakgrund**

Hjärt-kärlsjukdomar är en dominerande sjukdomsgrupp inom klinisk medicin och den främsta dödsorsaken i landet. Karolinska sjukhuset har sedan gammalt intagit en ledande ställning inom klinisk kardiologi. Forskningsprojekt av betydelse för förståelsen av hjärt-kärlsjukdomarnas uppkomst och utveckling finns representerade vid flera av sjukhusets laboratorier t ex klinisk fysiologi, koagulationslaboratoriet, Gustav V:s forskningsinstitut och klinisk genetik. Den traditionella kardiologin med vitiediagnostik som centralt tema har blivit mindre aktuell inom vuxenkardiologin men är fortfarande högaktuell inom barnkardiologin. Inom vuxenkardiologin är dominerande forskningstemata kranskärlssjukdom och hjärtmuskulaturens reaktion

på ischemi och andra skadefaktorer. Lika angeläget som att behandla redan hjärt-kärlsjuka är att hindra eller försena insjuknandet genom preventiva åtgärder.

Vid KS finns för närvarande goda möjligheter att bedriva forskning kring uppkomst och behandling av hjärt- kärlsjukdomar på internationellt sett hög nivå. Utvecklingen av klinisk arteriosklerosforskning är inne i en mycket dynamisk och snabb utveckling främst betingad av de senaste årens framsteg inom molekylärbiologin. Forskningen inom området är i högsta grad multidisciplinär och innefattar allt från rent experimentell laboratorieforskning till klinisk prevention, diagnostik, prognostik och behandling.

#### 4.2.2 Pågående forskning

Nedan beskrivs i korthet inriktningen av den kardiovaskulära forskningen som den idag bedrivs vid KS.

##### *a. Klinisk hjärtforskning*

C:a 50 % av patientmaterialet vid medicinkliniken utgörs av hjärt-kärlsjukdomar. Denna sjukdomsgrupp är också en dominerande kategori vid de neurologiska klinikerna. Vid KS forskningskliniker finns stora patientmaterial och en högspecialiserad klinisk kompetens rörande kranskärlssjukdom. Forskningen är inriktad på studier kring ett förbättrat omhändertagande av akuta kardiovaskulära katastrofer. Speciellt studeras metoder att begränsa myokard- eller hjärnskada vid artäroklusioner. Inom området utvärderas vidare effektiva och snabbverkande trombolytiska behandlingar. Muskelmetaboliska studier utföres syftande till förbättrad behandling för att begränsa effekten av anoxi och toxiska anoxiska produkter.

##### *b. Perifer cirkulation*

Perifera kärlsjukdomar representeras inom kliniken av ämnesområdet angiologi där KI har en snabbt växande och internationellt väl förankrad klinisk forskning. Verksamheten företräds vid KS av en speciell angiologigrupp och en sektion för angiologi vid medicinkliniken. I verksamheten medverkar forskare från klinisk medicin samt från koagulationslaboratoriet, klinisk fysiologi och kärlkirurgiska enheten. Forskningen är huvudsakligen inriktad på utvecklingen av diagnostik och behandling samt sekundär prevention. Ett mycket brett forskningssamarbete är etablerat och kommer att öka. Den nuvarande verksamheten spänner från pediatrik till geriatrik och forskare vid institutionerna för klinisk fysiologi och klinisk kemi intar en central roll i forskningssamarbetet.

Kroppens alla organ är för sin överlevnad helt beroende av ett fungerande blodflöde i de nutritiva kapillärerna. Vid ett flertal olika folksjukdomar, som diabetes, ischemisk hjärtsjukdom, hypertoni och perifera cirkulationsrubbnigar beror patienternas symptom på störningar i denna cirkulation. Som exempel härpå kan näm-

nas retinopati och njurskada hos diabetiker, gangrän hos patienter med grav arterioskleros i benens kärlsystem och hjärtinfarkt hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom.

Många bra och väl etablerade metoder för att bedöma cirkulationen i hjärtat och kroppens större kärl finns sedan länge tillgängliga i klinisk verksamhet. Dessa metoder inriktar sig främst på makrocirkulatoriska förhållanden. Cirkulationen i de för vävnaden viktigaste kärlen, de nutritiva kapillärerna kan ej bedömas. Tillgången på noninvasiva metoder för att bedöma den nutritiva cirkulationen hos människa har varit nästan obefintlig. Ny metodik som bygger på en kombination av kapillär-mikroskopi och fotometrisk videoteknik har nyligen utvecklats. Metoden har använts i klinisk verksamhet inom flera olika områden. Det är ytterst angeläget att förutsättningar för en vidareutveckling av denna metod skapas.

### *c. Cerebrovaskulär sjukdom*

De cerebrovaskulära sjukdomarna utgör den tredje vanligaste dödsorsaken och svarar för det största antalet vårdplatser i den slutna vården.

Forskningsverksamheten inom detta område vid KS har representanter vid de neurologiska, neurokirurgiska, internmedicinska, kirurgiska och neuroradiologiska klinikerna samt vid kliniskt fysiologiska och neurofysiologiska centrallaboratorierna.

Aktuella forskningsfält inom detta område utgöres av:

- \* Utvärdering av den sekundärprofylaktiska effekten av karotiskirurgi mot stroke
- \* Hjärninfarktens patologi och klinik med speciell inriktning mot utvärdering av den kliniska effekten av kalciumblockerare vid infarkter
- \* Sekundärprofylaktiska åtgärder mot stroke efter RIA och minor stroke
- \* Stereotaktisk strålbehandling av intrakraniella kärlmissbildningar.
- \* Riskfaktorer för stroke hos unga personer.
- \* Cerebrala aneurysm och vasospasm

### *d. Hjärt- och skelettmetabolism*

Forskningen inom detta område har sedan länge haft en stark ställning vid KI. Genom sin stora massa är skelettmuskulaturen av betydelse för såväl kolhydrat- som fett- och proteinomsättningen vid en rad olika patologiska tillstånd. Intensiv forskning pågår rörande mekanismerna bakom muskulaturens upptag av olika substrat i vila och under fysiskt ansträngning. Vidare studeras muskulaturens redoxpotential och omsättning av högenergetiska fosfatföreningar vid arbete. De olika fibertypernas metabola mönster i vila och vid olika typer av arbete är ytterligare ett forskningsfält. Studier rörande fettomsättningen har visat muskulaturens beroende av fria fettsyror och preciserat villkoren för fettsyrautnyttjande i muskulatur. Proteinomsättningen studeras dels genom mätningar av aminosyrautbyte, dels med isotop-

teknik. Resultaten har visat att kvalitativt betydelsefulla och snabba förskjutningar i kroppens proteindepåer kan förekomma vid fasta och olika sjukdomstillstånd.

Muskulaturens aktivitetsnivå har stor betydelse för kroppens totala ämnesomsättning och varje individuell muskel är adapterad till en viss daglig aktivitetsnivå. De mest dramatiska förändringarna i balansen mellan aktivitetsnivå och metaboliska variabler inträffar när muskelns aktivitet plötsligt upphör, såsom vid långvarigt sängläge eller gipsning. Vid dessa tillstånd uppstår atrofi och insulinresistens inom några få dagar. Orsakerna bakom dessa snabba förändringar tycks till en stor del utgöras av intracellulära adaptionsmekanismer där muskelns energiomsättning och näringsutnyttjande troligtvis är av stor betydelse. En intensiv forskning pågår för närvarande inom detta område.

Hjärtmuskulaturens ämnesomsättning är föremål för omfattande forskning med inriktning på kartläggning av substratutnyttjande och redoxbetingelser vid varierande grader av oxygenering och hypotermi.

#### *e. Njursjukdomar*

Forskningen inom detta område innefattar en rad samarbetsprojekt mellan olika forskargrupper vid KS. Studierna innefattar bl a undersökningar av:

- \* Regleringen av vasoaktiva peptider hos njursjuka
- \* Icke-farmakologisk behandling av hypertoni med fibertillskott
- \* Renal hemodynamik i relation till njurstorlek och proteinintag
- \* Inverkan av olika fysiologiska och farmakologiska stimuli på renal frisättning av renin och katecholaminer hos människa
- \* Uremisk klåda

#### *f. Aterosklerosforskning*

Aterosklerosen har en multifaktoriell bakgrund och flera riskfaktorer har kunnat identifieras. De faktorer som uppvisar starka samband med sjukdomen är höga blodfetter, högt blodtryck, diabetes och rökning. Flera andra riskfaktorer har föreslagits, men sambandet är här mindre starkt. Vår kunskap om hur de kända riskfaktorerna ger upphov till ateroskleros är ofullständigt klarlagda.

Kunskaper om den basala biologiska mekanismen bakom utvecklingen av ateroskleros är nödvändig för att utforma en effektiv prevention och behandling av aterosklerotiska sjukdomar. Forskningsprojekt inom området cellbiologi syftar till att skapa nya kunskaper om lesionella faktorerens betydelse främst för endotelskada men också för de regenerativa processerna inom endotel och glatt muskelcell samt om betydelsen av inflammatoriska och immunologiska celler i kärlväggen. Vidare drivs projekt syftande till ökade kunskaper om onkogener och den molekylära regleringen av cellernas aktivitet, proliferation och differentiering.

Det är helt klart att makrofagerna spelar en stor roll vid de tidiga stadierna av aterosklerosutvecklingen. Dessa celler tar upp kolesterol och frisätter tillväxtstimulerande föreningar, vilka påverkar de glatta muskelcellerna i intiman. Tillväxtstimulerande föreningar frisätts också från trombocyter i kärllbanan. Balansen mellan tillväxtstimulerande och tillväxthämmande föreningar avgör med vilken hastighet ett fibröst plack kan utvecklas eller gå i regress. Flera grupper studerar de olika makrofagfunktionerna och mekanismerna för dessa cellers upptag av lipider. Andra forskargrupper studerar immunologiska faktorerens betydelse för aterosklerosutvecklingen. Det finns således en omfattande och väl etablerad aterosklerosforskning vid KS. Av stor betydelse för denna forskning torde vara förskomsten av unikt väldefinierade patientmaterial samt ett mycket väl fungerande samarbete mellan experimentell och klinisk forskning. Tillgången till metodkompetens inom forskargrupperna är mycket god. Då vissa delar av verksamheterna är relativt nyetablerade vid KS måste utvecklingsmöjligheterna för denna forskning anses som exceptionellt goda. Handledarkompetens av hög kvalitet finns i samtliga grupper.

#### *g. Kardiovaskulär prevention och epidemiologi*

Forskningsverksamheten inom detta område bedrivs nu av flera grupper inom sjukhuset. Forskningen rör sig från basala studier kring mekanismer och riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom till sekundär- och primärpreventiva projekt. Det finns en utomordentligt hög metodkompetens för konkurrenskraftig forskning inom området, där tillgång till projektledning och handledning är väl tillgodosedd. Den preventiva forskningen befinner sig för närvarande i ett mycket dynamiskt skede med uppbyggnad av resurser och etablering av samarbeten. Trots hög forskningskompetens för genomförande av sekundärpreventiva studier inom KS återstår emellertid betydande organisatoriskt och strukturellt arbete för att optimera förutsättningarna.

Ett område som är dåligt tillgodosett vid KI är studier kring primärprevention. Kunskapen om denna kommer till stor del att genereras från sekundärpreventiva studier. När det gäller högriskpatienter med lipid- eller koagulationsstörningar som är genetiskt betingade kan det finnas anledning att kombinera diet och läkemedelsprevention. Det är angeläget att forskning rörande förebyggande av hjärt-kärlsjukdom drivs med solid förankring i basal forskning.

#### *h. Koagulation*

Koagulationsmekanismer och koagulationsrubbningar är viktiga områden för klinisk kärlforskning. Hemostasfunktionens betydelse för utveckling av olika kliniska manifesterade former av koronarsjukdom är dåligt studerade. Man vet emellertid att trombos i koronarkärlen är den viktigaste orsaken till hjärtinfarkt och att trombolytisk terapi i tidigt stadium har goda effekter.

Forskningsverksamheten inom detta område är huvudsakligen inriktad på att finna mekanismerna bakom såväl venös som arteriell trombo-embolisjukdom. I denna verksamhet ingår försök att påvisa predektorer för trombos i blod eller kärlvägg och att finna bättre styrmedel för behandling samt för uppföljning av patientmaterial. Grundforskning utföres också vad avser koagulationsaktivering på yta, fibrinogenets funktion och fibrinolysmekanismer.

Koagulationsforskningen bedrivs som regel i samarbete mellan kliniska och laborativa institutioner. En nära koppling mellan kvalificerad högspecialiserad kardiovaskulär klinisk forskning och basal koagulationsforskning är nödvändig för att befrämja en utveckling i syfte att förbättra möjligheterna att förebygga och behandla tromboembolisk sjukdom i kranskärl och andra organ.

#### 4.2.3 Förväntad utveckling

För att stimulera den kliniska kardiologiska forskningen vid KS krävs ett ökat samarbete "över gränserna" mellan de kliniska institutionerna, de kliniska laborativa specialiteterna och de prekliniska institutionerna. En aktivt uppsökande verksamhet både från klinikernas och preklinikernas sida är här nödvändig.

Vid KS finns för närvarande mycket goda möjligheter att bedriva forskning kring uppkomst och behandling av hjärt-kärlsjukdomar. Forskningen inom området är i högsta grad multidisciplinär och omfattar såväl rent experimentell forskning som klinisk forskning. Framstegen inom cellbiologi och molekylärbiologi förväntas få en genomgripande effekt på utvecklingen av kunskaperna om de basala biologiska mekanismerna bakom aterosklerosprocessen. Betydelsen av lipider för uppkomst av ateroskleros är övertygande klarlagd inom kliniska som experimentella studier. Mekanismerna som ligger bakom initieringen av den för aterosklerosen karaktäristiska bindvävshyperplasin i artärvägen är dock fortfarande oklara. Lipiderna som lesionell faktor, modulerande faktor eller i vissa fall aktiverande faktor på cellproliferativa resp cellskadande skeenden är väsentliga mål för studierna.

Inom området koagulation pågår en snabb utveckling betingad av förbättrade kunskaper om koagulationssystemets molekylära biologi. Sambandet mellan störningar i det fibrinolytiska systemet respektive triglyceridomsättningen och koronarsjukdom och sambandet mellan koronarsjukdom, fibrinogen och vissa koagulationsfaktorer förväntas ge ett mycket bättre underlag för en kliniskt inriktad experimentell forskning. En snabb utveckling inom koagulationsområdet kan förväntas inom närmaste åren, vilket kommer att förbättra möjligheterna att förebygga och behandla tromboembolisk sjukdom i kranskärl och andra organ.

Nyligen har de gener som kodar för ett antal apolipoproteiner samt för LDL-receptorn klonats och sekvensbestämts. Med ny molekylärgenetisk teknologikan den



aterosklerotiska processens multigenetiska bakgrund detaljstuderas och placeras in i sitt kliniska sammanhang. Utvecklingen inom detta område kommer att vara av utomordentlig betydelse för aterosklerosforskningen och för behandlingen av åderförkalkning.

Det bedöms som mycket angeläget förstärka den forskning som syftar till att utveckla metoder för att förebygga organskada hos patient med ateroskleros i hjärtats kranskärl, perifera kärl resp cerebrala kärl. Här kommer regressionsstudier att vara av utomordentlig betydelse, dels sådana där man arbetar med regressionsframkallande läkemedel, dels sådana där man söker reducera aterosklerotiska plack med kostterapi. Dessutom förväntas kirurgiska och andra intervassala interventionsprocesser av stor betydelse. Man bör här nämna de möjligheter till dilatation av trånga kärlområden som redan erbjuds men också peka på utvecklingen av nya terapiprinciper i form av laserbehandling, mekanisk intravasal exidering av aterosklerotiska områden m m. Detta är ett högteknologiskt och resurskrävande område som måste utvecklas intensivare vid KS. Denna utveckling kommer att kräva en intimare forskningssamverkan mellan institutionerna för fysiologi och kliniska institutioner inom området mikrocirkulation.

Den snabbt växande kunskapen om mekanismerna bakom ateroskleros och trombos kommer att tjäna som grund för utvecklingen av nya terapiformer och profylaktiska medel som kan anpassas till individens speciella riskprofil. Det är angeläget att de kliniska forskarna vid KS har möjlighet att driva studier av denna typ. Flera sekundärpreventiva projekt av mycket god klass pågår redan och kommer att avslutas inom den närmaste 5-årsperioden. Ytterligare satsningar inom området kommer emellertid att vara nödvändiga för att snabbt kunna överföra basalt kunnande i klinisk praxis.

#### **4.2.4 Förslag till åtgärder**

##### **4.2.4.1 Allmänna synpunkter**

Den kardiiovaskulära forskningen vid KS är mycket omfattande och uppvisar en stor spännvidd. Vid sjukhuset har under den senaste femårsperioden en rad nya forskargrupper etablerats. Härigenom har forskningsaktiviteten, metodkompetensen och samarbetsmöjligheterna ökat avsevärt. På grund av den snabba utvecklingen inom forskningsområdet ställs stora krav på resurstillskott av såväl lokaler, utrustning som tjänster. Nedan följer en mer detaljerad redogörelse av resursbehoven.

##### **4.2.4.2 Tjänster**

För närvarande är behovet av topp tjänster inom området ateroskleros och kardiiovaskulär sjukdom vid KS ej så stort. En professur i kardiologi har just tillsatts. Vi

dare finns en överläkartjänst i kardiovaskulär medicin. Ytterligare två professorer, en i medicin och en i klinisk genetik, är engagerade i olika forskningsprojekt inom området.

Vid institutet finns två professorer med inriktning mot koagulation, en teoretisk tjänst vid KI och en donationsprofessur med klinisk inriktning på KS. Utvecklingen inom området kräver att den kliniska koagulationsforskningen även fortsättningsvis finns företrädd på professorsnivå. Det är sålunda mycket angeläget att en fortsättning på donationsprofessuren i koagulationsforskning garanteras.

Samtliga forskargrupper uppger att ett av deras största problemen är att bereda forskningstid för kliniskt verksamma forskare. För att möjliggöra detta prioriteras olika typer av tjänstekonstruktioner för kliniska forskare på olika nivåer. Tjänster som speciellt framhålls är följande:

- \* *Forskartjänster på docentnivå vid klinisk institution. Dessa bör ej vara institutionsbundna utan knutna till speciella ämnesområden och fördelas via KI.*
- \* *Kombinationstjänster mellan klinik och preklinik. Dessa fyller funktionen att både bredda den kliniska kompetensen och möjliggöra ökad klinisk forskning.*
- \* *Kliniska arvodestjänster vilka möjliggör forskning under längre sammanhängande klinikfria perioder.*
- \* *Forskningsmånader för doktorander.*
- \* *Forskar-AT-block för såväl disputerade som icke-disputerade.*
- \* *Övergångstjänster för prekliniker vilka skulle möjliggöra forskning vid kliniska institutioner.*

#### 4.2.4.3 Lokaler

Bristen på ändamålsenliga lokaler har påtalats av flera forskargrupper. Särskilt stora behov synes föreligga inom kardiologisektionen och avdelningen för klinisk farmakologi. Förslag till gemensamma forskningslaboratorier för involverade specialister har också framförts som ett medel att stimulera den kliniska forskningen "över gränserna".

Lokalsituationen vid klinisk fysiologiska centrallaboratoriet är mycket otillfredsställande. Omedelbara behov föreligger av ytterligare rum för att kunna härbergöra karotis-doppler-verksamheten. Även den njurfysiologiska och urincytologiska verksamheten inom njurforskningen är i behov av större lokaler. Den basala verksamheten inom aterosklerosforskningen befinner sig för närvarande i ett mycket expansivt skede. Som en följd härav är flera forskargrupper mycket trångbodda. Det

är härvid speciellt angeläget att flexibla lösningar tas fram vilka kan tillgodose behovet av lokaler för nyetablerade och expansiva projekt.

Nuvarande förläggning av koagulationsmottagningen långt ifrån koagulationslaboratoriet innebär många nackdelar. Det skulle ge en stor vinst ur funktions- och resurssynpunkt om koagulationsmottagningen och laboratoriet låg intill varandra. Laboratoriet bör vidare ligga i mycket nära anslutning till övriga laboratorier inom institutionen för klinisk kemi.

Som framhållits är utvecklingen inom det kardiovaskulära området starkt beroende av ett multidisciplinärt samarbete mellan olika enheter inom KS. Förutsättningar för ett framgångsrikt sådant kan skapas genom inrättandet av ett centrum för molekylär medicin.

#### **4.2.4.4 Utrustning**

Forskningen inom hjärt-kärlområdet är i hög grad apparatkrävande. KS är dåligt tillgodosett när det gäller tung apparatur för utveckling och forskning inom områden för kranskärl och perifera kärl. För kranskärlsforskningen finns ett angeläget behov av apparatur för datoriserad analys av koronarangiografi för att möjliggöra reproducerbara mätningar av regress resp progress av såväl koronarateroskleros som stenosis.

Vid KI finns endast en magnetresonansutrustning som huvudsakligen används för neuroforskning och diagnostik. MR är emellertid mycket användbart även inom den kardiovaskulära forskningen. Det är angeläget att ytterligare en MR-utrustning för denna forskning kan anskaffas. Eftersom sådan apparatur har intresse inte bara för hjärt-kärlforskning utan också för hematologin och metabolisk forskning är det angeläget att frågan om införskaffande av denna beredes i en särskild grupp med samtliga intressenter.

### **4.3 Onkologiska beredningsgruppen**

#### **4.3.1. Bakgrund**

Vid KS finns Stockholmsregionens onkologiska forskningscentrum. Radioterapi och viktiga delar av utredning och medicinsk behandling är koncentrerad till Radiumhemmet. Majoriteten av patienter med tumörer utreds och behandlas helt eller delvis vid andra kliniker.

Såväl basal som kliniskt tillämpad forskning inom tumörbiologi, onkologi, molekylärbiologi och genetik bedrivs inom KS vid avdelningarna för klinisk genetik, medicinsk radiobiologi, patologi inklusive tumörpatologi, kliniska farmakologi, radiofysik samt vid Radiumhemmet och dess utvecklingsavdelning.

### 4.3.2. Pågående forskning

#### 4.3.2.1 Inledning

Forskningen inom onkologin vid KS är mycket bred och omfattar såväl projekt av ren basforskningskaraktär som kliniskt orienterade mer tillämpade projekt samt projekt vilka innefattar psykosociala studier. Framstegen inom cellbiologi och molekylärbiologi har genererat ny kunskap om maligna tumörers uppkomst och utveckling. Dessa kunskaper och ny metodologi har haft en stark effekt på den pågående forskningsverksamheten vid KS. Nedan följer en kort sammanfattning av olika forskningsområden.

#### 4.3.2.2 Forskningsområden

##### *a. Cellulär och molekylär onkologi*

Forskningen har såväl basal experimentell som klinisk inriktning. En bred arsenal av cellbiologiska och molekylärgenetiska metoder används. I forskningsverksamheten urskiljs tre huvudlinjer, som dock har starka beröringspunkter med varandra:

- \* Studier av cellulär tillväxtkontroll i normala och neoplastiska celler
- \* Studier av genetisk instabilitet i tumörceller, främst inriktade på undersökningar av sambandet mellan okontrollerad överreplikation av DNA under cellcykeln, aneuploidi och genamplifiering
- \* Utveckling av cellkemisk och molekylärgenetisk metodik inom den kliniska tumördiagnostiken

##### *b. Genetisk onkologisk forskning*

Denna har under senare år fått en alltmer molekylärgenetisk inriktning och omfattar studier av såväl inducerade (genetisk toxikologi) som nedärvda (klinisk genetik) förändringar i det ärftliga materialet, deras natur och betydelse för uppkomsten av olika tumörsjukdomar.

##### *c. Onkologisk immunologi*

Förhoppningar har länge funnits att kunna använda immunologiska reaktanter vid behandling av tumörer. Tillgången till monoklonala antikroppar mot tumörassocierade antigener har möjliggjort kliniska studier som gett intressanta resultat. Projekt vilka syftar till att utnyttja dessa som behandlingsmetod pågår vid KS. Vidare har studier startats vilka syftar till metodutveckling för att aktivera ospecifikt tumörförsvaret bl a så kallade LAK-celler och aktivering av inflammatoriska celler med interleukiner. Forskning kring cytokiner och dessas utnyttjande i klinisk praxis pågår.

#### *d. Strålterapi*

Utvecklingen inom radiobiologin sker med stor snabbhet. Vid flera forskargrupper inom KS pågår ett internationellt uppmärksammat utvecklingsarbete vilket syftar till att skraddarsy strålbehandling för olika tumörvolymmer och lokalisationer. En utveckling av radionukleider och nyabehandlingsmetoder pågår även. Den diagnostiska och terapeutiska isotopverksamheten är under stark utveckling inte bara på det apparattekniska området utan också vad gäller datorbildbehandling och radiokemi.

#### *e. Cytostatikaforskning*

I samarbete mellan institutionerna för klinisk farmakologi, medicin och Radiumhemmet sker en utveckling av effektivare och mer selektiva cytostatika för tumörbehandling. Forskningen är främst inriktad mot studier av medlens relativa oselektivitet och därmed förenade effekter på normalvävnader. Vidare bedrivs forskning i syfte att utveckla metoder för exempelvis autolog benmärgstransplantation som gör det möjligt att ge större strål- respektive cytostatikadoser.

### **4.3.3 Förväntad utveckling**

Tumörforskning och genetisk forskning genomgår för närvarande en revolutionerande utveckling tack vare genombrott inom genteknologin. Ett stort antal gener har redan lokaliserats i det humana genomet och antalet ökar snabbt. Sjukdomsgener kan sekvensbestämmas, uppkomstmekanismer för mutationer klarläggas och genprodukter identifieras. Kunskapen om den genetiska regleringen av normala egenskaper och om patogenesen vid cancer, monogent ärftliga och multifaktoriellt orsakade sjukdomar kommer därvid att öka. Detta medför i sin tur att nya diagnostik- och behandlingsmetoder kommer att utvecklas, liksom möjligheter till sjukvårdsprevention.

Diagnostiken inom genetik och tumörpatologi går allt mer mot utnyttjande av genteknologisk metodik. Nya metoder för identifiering av riskindivider och den ökande grad av upplösning och specificitet som de förbättrade strålningsfysikaliska detektionsmetoderna erbjuder, i kombination med specifika biologiska sökmolekyler, kan förväntas öppna nya möjligheter till tidig diagnostik av tumörsjukdomar. Den snabba utveckling som forskningen kring cellulär tillväxtkontroll för närvarande genomgår, med identifiering av intracellulära signalmolekyler, forskning kring onkogener och recessiva cancergener samt immunologisk reglering av tumörtillväxt kommer snabbt att leda till fördjupade kunskaper om de mekanismer som styr maligna tumörcellers tillväxt, differentiering och metastasering. Tillämpning av sådan kunskap samt utnyttjande av monoklonala antikroppar och andra "biological response modifiers", kan förväntas erbjuda nya förutsättningar för mer effektiv och specifik tumörbehandling med minskande biverkningar.

#### 4.3.4 Förslag till åtgärder

##### 4.3.4.1 Allmänna synpunkter

Som ovan nämnts kommer molekylärbiologisk och cellbiologisk forskningsmetodik istigande omfattning att tillämpas inom den onkologiska forskningen vid KS. Detta ställer starkt ökade krav på en utbyggnad av den basala forskningen i direktanslutning till den kliniska. En sådan åtgärd skulle också medföra ett bättre utnyttjande av den latent forskningspotential som ligger i deltidsforskande läkare med klinisk tjänstgöring.

Den onkologiska forskningsverksamheten, såväl den experimentella som den kliniska, är utspridd på ett antal mindre enheter. En lokal samordning av dessa enheter till ett kliniskt onkologiskt forskningcentrum skulle skapa bättre förutsättningar för en kreativ forskningsmiljö och också innebära ett mer optimalt utnyttjande av befintlig utrustning och gemensamma resurser i övrigt.

##### 4.3.4.2 Tjänster

*Nya professurer.* Mot bakgrund av den snabba grundvetenskapliga utvecklingen inom området föreslår gruppen att en professur inrättas i vardera klinisk molekylärgenetik och experimentell onkologi.

*Övriga tjänster.* Beredningsgruppen önskar främst framhålla att tillgången på tjänster vilka medger forskning på heltid är alltför begränsad. Gruppen prioriterar därför följande tjänstekonstruktioner:

- \* *Heltidstjänster för icke-medicinare vid kliniskt laboratorium i syfte att tillföra metodologiskt kunnande*
- \* *Kliniska arvdestjänster under 3-6 månader per år*
- \* *Doktorandtjänster på halvtid vilka kan kombineras med klinisk tjänst*
- \* *Forskartjänster på hög nivå för att bereda möjlighet för kompetenta handledare att bedriva forskningshandledning under optimala förhållanden*

##### 4.3.4.3 Lokaler

Tillgången på lokaler bedöms idag som i stort sett tillräcklig. Inom beredningsgruppen har diskuterats huruvida ett stort gemensamt kliniskt tumörimmunologiskt laboratorium borde inrättas. Meningarna härom är delade. Samtliga är dock ense

om att rationaliseringsvinster skulle kunna göras men samtidigt skulle uppenbara nackdelar av praktisk natur uppkomma.

Ett tungt vägande önskemål från beredningsgruppen är att ett kliniskt onkologiskt forskningscentrum inrättas som "en östra satellit" till den kliniska forskning som planeras inom laboratoriekvarteret på KS. Inom ett sådant centrum skulle redan existerande tung och dyrbar forskningsutrustning av typ magnetkamera, datortomograf, elektronmikroskop och stråalterapianläggning inrymmas.

#### **4.3.4.4 Utrustning**

De olika undergrupperna inom beredningsgruppen för onkologi har presenterat en omfattande redovisning av utrustningsbehovet. Som exempel kan nämnas instrumentering för radiologisk diagnostik (MR, CT, PET) samt behov av förstärkning inom elektronmikroskopi, flödescytometri med cellsortering samt apparatur för sekvensering och syntes av oligonukleotider. Vidare prioriteras utrustning för kvalitativ datoriserad bildanalys samt basutrustning för cellbiologisk forskning.

### **4.1 Neurovetenskapliga beredningsgruppen**

#### **4.1.1 Bakgrund**

Den neurovetenskapliga forskningsaktiviteten vid KS är centrerad kring kliniska frågeställningar rörande diagnos och behandling av stora sjukdomsgrupper såsom schizofreni, depression, demens, alkoholmissbruk, hjärntumörer, epilepsi, traumatiska ryggmärgsskador, muskelsjukdomar, hjärnblödningar och blodproppar. Vid KS finns Sveriges största kliniska enhet för omhändertagande av patienter med sjukdomar inom nervsystemet.

Sjukdomar i nervsystemet innebär ofta stort lidande och en mycket drastisk sänkning av livskvaliteten i form av t ex inskränkningar i social funktion, rörelseförmåga eller nedsatt hörsel för den enskilde och hans närmaste. Dessa sjukdomar omfattar livets alla skeden från utvecklingsstörningar till åldrandet och utgör en stor ekonomisk belastning på samhället. Vårdkostnaderna enbart för de neuropsykiatriska sjukdomarna tar enligt Socialstyrelsen en tredjedel av samhällets totala vårdresurser. Därtill kommer ytterligare sociala kostnader i samband med eftervård och sjukskrivning. Idag tillgängliga behandlingsmetoder för dessa sjukdomar måste genomgående betraktas som otillräckliga. En ökad kunskap och förståelse för dessa neuropsykiatriska sjukdomstillstånd bör resultera i en effektivare behandling.

Närheten till KI är i detta sammanhang mycket betydelsefull. Det finns en lång och framgångsrik tradition av samarbete mellan KI och KS med brett företräde för neurovetenskaplig forskning. Detta samarbete är av fundamental betydelse för vidare

forskning och behandling av de neuropsykiatriska sjukdomarna. En fortsatt utveckling mot en ökad förståelse av nervsystemets funktion och patofysiologiska förändringar kräver kunskap på alla nivåer från molekylära mekanismer i den enskilda cellen till beteende och integrerad basal och klinisk forskning. Det är mot bakgrund av detta KS breda satsning på neurovetenskaplig forskning skall ses.

#### **4.1.2 Pågående forskning**

##### **4.1.2.1 Inledning**

De senaste decenniernas forskning inom det neurovetenskapliga området har lett till stora framsteg beträffande behandlingen av flera av våra mest invalidiserande sjukdomer såsom Parkinsonism, epilepsi, hjärnblödningar, schizofreni och depressioner. Utvecklandet av olika behandlingsformer för dessa sjukdomstillstånd har avsevärt förkortat vårdtiderna och möjliggjort för många sjuka att fungera ute i arbetslivet och samhället.

Vid KS engagerar den kliniska neurovetenskapliga forskningen 15 professorer. Denna typ av forskning kräver insatser av en mängd olika forskargrupper och bedrivs därför ofta i form av tvärvetenskapliga projekt där olika tekniker utnyttjas från avancerad biokemisk laboriemetodik på cellulär biokemisk nivå till klinisk psykiatrisk och neurologisk diagnostik och metoder för testning och utvärdering av högre mentala funktioner.

##### **4.1.2.2 Forskningsområden**

Nedan beskrivs i korthet inriktningen av den neurovetenskapliga forskning som dag bedrivs vid KS.

###### *a. Det motoriska nervsystemets och muskulaturens sjukdomar*

Forskningen kring det motoriska systemet utgör det tyngsta profilområdet vid neurologiska institutionen och innefattar även forskare vid inst för klinisk neurofysiologi. Viktiga frågeställningar är:

- \* Klarläggande av patogenetiska mekanismer vid den allvarliga förlamningssjukdomen amyotrofisk lateralskleros (ALS) speciellt den cellskadande effekten av patientplasma knutet till immunoglobuliner - behandlingsförsök och utnyttjande av kliniska testsystem och testsystem i en djurmodell

- \* Studier av den motoriska enheten och nerv-muskelinteraktion vid kroniska förlamningssjukdomar och åldrande

- \* Identifiering av ärftliga muskelsjukdomar på basen av cellulära muskelförändringar

- \* Betydelsen av cirkulerande och plasmamembranbundna glykomakromolekyler för ärftliga neuromuskulära sjukdomar och alkoholism



\* Utveckling av kraft- och tonusmätning och rörelseanalys vid olika typer av centralnervösa motorikrubbingar

\* Cerebrovaskulära sjukdomar

### *b. Smärta och sensorik*

Forskningen kring smärta och smärtbehandling har såväl klinisk som basal inriktning och bedrivs sedan längre i samarbete mellan institutionerna för neurologi, neurokirurgi och anesthesiologi vid KS. Vid neurologiska kliniken omfattar forskningen i första hand sambandet mellan smärta och perifer sensibilitet. Vid neurokirurgiska institutionen ägnas arbetet huvudsakligen nya behandlingsmetoder för kronisk smärta samt klarläggandet av verkningsmekanismer vid kirurgisk smärtbehandling. Vid anesthesiologiska institutionen rör forskningen främst analys av olika smärtmekanismer samt farmakologiska studier. Flera projekt inbegriper samarbete med institutionen för klinisk neurofysiologi.

### *c. Neurokirurgi*

Den huvudsakliga forskningsinriktningen inom neurokirurgin gäller diagnostik och behandling av hjärntumörer samt vissa cerebrovaskulära sjukdomstillstånd. Vidare bedrivs avancerad klinisk och basal forskning kring smärta och smärtbehandling. Forskning kring psykokirurgisk behandling av ångestillstånd är en viktig del av verksamheten.

### *d. Neuropsykiatrisk transmissionsforskning*

Vid enheten för psykiatri vid institutionen för psykiatri och psykologi fokuseras forskningen på de stora psykiatriska problemgrupperna, schizofreni, depressionsjukdomar, självmord och demens. Forskningen är psykobiologiskt och farmakologiskt orienterad och studier av tecken till störd neurotransmission och receptorfunktioner intar en central plats. "Biokemiska markörer" följs vid sjukdom, under olika typer av behandling och efter kliniskt tillfrisknande och relateras till personlighetstruktur, psykopatologi, neuropsykologi och psykosocial funktion, mätta med metoder som i stor utsträckning utvecklats vid institutionen.

Vid samma institution undersöks indikationer på autonom aktivitet, olika aspekter av kognition, minne och personlighet hos psykiatriska patienter och friska individer. Identifiering av indikationer för vulnerabilitet för psykisk sjukdom och definition av subgrupper inom de stora psykiatriska sjukdomsgrupperna samt relation till biokemiska och neuroradiologiska parametrar utgör en huvudlinje inom denna forskning. specifika testbatterier har sammanställts för undersökning av cerebral lateralitet och mätning av olika minnesfunktioner.

#### *e. Medicinsk psykologi*

Vid enheten för medicinsk psykologi vid institutionen för psykiatri och psykologi bedrivs arbetsmiljöforskning genom studier av konsekvenser för hälsa, välbefinnande och effektivitet av förändringar i arbetslivet betingade av ny teknik och organisation. En viktig huvudfråga rör kvinnors hälsa och bl a studeras könsskillnader i neuroendokrina och kardiovaskulära stressreaktioner. Psykoendokrinologisk reproduktionsforskning rör kvinnors reproduktiva livscykel och syftar till klarläggande av mekanismer bakom sjukdomstillstånd och att finna nya terapivägar genom studier av neuroendokrina och psykosociala faktorer. Dessutom bedrivs psykofysiologisk forskning med inriktning på högt blodtryck och behandlingsforskning, inlärningspsykologiskt förankrade studier av cancerpatienter och upplevelser och fysiologiska reaktioner hos patienter med sociala fobier.

#### *f. Klinisk alkohol och narkotika forskning*

Vid institutionen för klinisk alkohol- och narkotika forskning bedrivs studier över alkohol och narkotika med såväl biologisk-medicinsk, psykologisk-psykiatrisk och social infallsvinkel. Bland projekten kan nämnas studier över alkohol och den växande organismen, alkohol som riskfaktor, medicinska studier över alkoholeffekter på blodkoagulationen och leverfunktionen, diagnostikinstrument och personlighetsdiagnostika. Vidare studeras behandlingsprogram för alkohol och hjärnskador samt alkohol och mortalitet. Alkohol och kvinnor är ett annat viktigt område. Sambandet mellan cannabisintag och psykisk sjukdom studeras.

#### *g. Audiologi*

Vid audiologiska kliniken bearbetas kommunikationshandikapp vid störningar i hörsel- och balanssystem med akustisk-, psykoakustisk-, elektrofysiologisk- och klinisk audiologisk/otoneurologisk metodik. Viktiga områden är utveckling av diagnostiska och terapeutiska metoder samt av nya hörproteser baserade på akustiska, elektriska eller taktila signaler. Simulering av akustiska miljöer med datoriserade elektroakustiska metoder är idag möjlig, vilket har stor betydelse för grundläggande forskning och utveckling av hjälpmedel.

#### *h. Klinisk cellulär och molekylär neurobiologi*

Forskning kring molekylära och cellulära mekanismer i isolerade humana glia och maligna glioma celler bedrivs i samarbete mellan Ludwiginstitutet och kliniskt neurofysiologiska inst. Med patch-clamp teknik har jonkanaler i glia och maligna gliomceller klarlagts och nya isotoptekniker har utvecklats för att identifiera tumörcellernas karakteristiska egenskaper. Detta har redan gett ny kunskap om avvikelser (markörer) i tumörcellerna som kan användas inom diagnostik och terapiutveckling. Dessa projekt baseras på en avancerad metodutveckling som också har tillämpningar inom projekt rörande lokalisering och identifiering av patologiska

förändringar i hjärnan som bedrivs i samarbete med neuroradiologer och neurokirurger.

En omfattande karakterisering av humana hjärntumörer pågår för närvarande avseende förändringar i genomet (förluster, amplifieringar eller rearrangement av gener med hjälp av bl a RFLP) analys), vid transkription (med hjälp av sk Northern blotting och *in situ*-hybridisering) och uttryck av genprodukter (med immunokemiska och immunocytochemiska tekniker). I både gliom och meningiom har man kunnat identifiera specifika förluster av delar av genomet i tumörcellerna. Vissa av dessa förluster är stadiumspecifika och utgör således de första genetiska förändringar som kännetecknar hög biologisk aggressivitet i relevanta gener som förlorats (sk tumör suppressor gener). Amplifiering av vissa gener har också funnits i gliom (EGF-R). En förståelse av de mekanismer som leder till onkogenes kan ge oss möjlighet att specifikt ingripa i de maligna cellernas avvikande maskineri och oskadliggöra dem. För studier av genprodukter har ett flertal monoklonala antikroppar framtagits som funnit mycket stor användning inom klinisk neuropatologisk diagnostik- både när det gäller tumörer och inom neurotoxikologi (Collins i samarbete med Arbetarskyddsstyrelsen). En ny human tumörtyp har också identifierats med hjälp av dessa monoklonala antikroppar.

#### *i. Positronkameragruppen (PET)*

Genom ett samarbete mellan flera institutioner vid KS har ett unikt centrum för "brain imaging" etablerats under den senaste 10-årsperioden. Positronemissionstomografi (PET) är en metod för kvantitativa biokemiska mätningar *in vivo* lokalt i hjärnan hos människa. Teknikerna har en utomordentligt hög neuroanatomisk precision. PET-gruppen vid KS disponerar cyklotron, två högupplösande positronkameror, MR-kamera, två datortomografer och flera datorer.

Med denna teknik kan således olika sjukdomstillstånd diagnostiseras och analyseras på molekylär nivå, och sedan följas i relation till behandling och kliniskt tillfrisknande. En viktig del i detta sammanhang är att högre mentala funktioner kan studeras i relation till de rent biokemiska analyserna.

Vidare utnyttjas positronkameran, vid institutionen för psykiatri och psykologi, för att utveckla ligandbindningstekniker för visualisering av centrala neroreceptorer och kvantifiering av receptorernas bindningsaffiniteter och antal i den levande människohjärnan. Metoderna tillåter även bestämning av graden av receptor- blockad (occupancy) under klinisk behandling med psykofarmaka, såsom neuroleptika och bensodiazepiner. Med dessa metoder kartläggs även patofysiologiska förhållanden vid epilepsi.

Metoden utnyttjas också för att utveckla en hjärnatlas för analys av anatomiska och funktionella hjärnförändringar i anslutning till neurologiska och psykiska sjukdomstillstånd samt för att analysera sambanden mellan aminosyreupptag i hjärntumörer, tumörernas malignitetsgrad och deras känslighet för cytostatika och strålterapi. En

forskargrupp utvecklar metoder för att studera jonkanaler och de biokemiska ändringar som uppträder i hjärnan under mental aktivitet, inlärning och minnesfunktioner.

### 4.1.3 Förväntad utveckling

Allmänt sett har forskningen inom det neurovetenskapliga forskningsområdet expanderat kraftigt under 80-talet och nya forskningsfält har introducerats t ex molekylär neurobiologi. För en förståelse av nervsystemet och dess sjukdomstillstånd krävs kunskap på molekylär nivå och i lika hög grad på organisatorisk nivå med relationer till beteende.

De senaste årens internationella utveckling inom molekylärbiologin har skapat möjligheter att lokalisera de gener som orsakar flera viktiga neuropsykiatriska sjukdomstillstånd. Vid Huntingtons Chorea, familjär Alzheimers sjukdom och vissa former av mani-depressiv sjukdom har viktig ny kunskap genom utnyttjande av olika tekniker (bl a RFLP) erhållits. En gemensam satsning sker mellan Kliniskt-genetiska institutionen vid KS och de kliniska neuropsykiatriska disciplinerna vid KS för att vidare studera dessa sjukdomstillstånd. Det är sannolikt att inom en snar framtid nya kunskapsgenombrott inom molekylärbiologins område kommer till stånd, vilket får ökad betydelse för såväl diagnostik som behandling av fler neuropsykiatriska sjukdomar, där ett viktigt område är diagnostik och behandling av hjärntumörer.

En snabb internationell utveckling pågår inom jonkanalforskningen på cellulär nivå, speciellt tack vare utvecklingen av patch-clamp tekniken. Denna metodik finns vid kliniskt neurofysiologiska institutionen och används i flera samarbetsprojekt, för att kartlägga jonkanalrubbningar i centrala nervsystemet och icke retbara celler (lymfocyter, endokrina celler).

Inom neurologin kommer en fortsatt forskning att fokuseras kring immunpatogenesen vid amyotrofisk lateralskleros (ALS). Ett annat viktigt område i tillväxt vid institutionen är inverkan av olika sjukdomstillstånd och åldrande på den motoriska enheten, nerv-muskelinteraktion och muskelbiopsimarkörer vid ärftliga neuromuskulära sjukdomar. Ett speciellt expanderande forskningsområde med anknytning till denna verksamhet är analysen av cirkulerande och plasmamembranbundna glykomakromolekyler vid ärftliga neuromuskulära sjukdomar och alkoholmissbruk.

De snabba framstegen inom neurobiologin på molekylär nivå och utvecklandet av PET-tekniken ger idag detaljerad information om biokemiska skeenden i den levande människohjärnan. För att dessa data skall kunna utnyttjas på ett meningsfullt sätt måste de sättas i samband med högre mentala funktioner. Behovet av förfinad neuropsykologisk metodik med hög validitet och reliabilitet för bedömning av psykiska funktioner har en lång tradition vid KS och är ett internationellt snabbt växande område inom psykologin. Det finns ett stort behov av metoder att spåra tidigare CNS-störningar vid demenser (vid HIV-infektion har 80-90 % av patien-

terna tidiga psykiska symptom). Vidare finns ett stort behov att mäta effekterna av nya läkemedel på uppmärksamhet och minne.

Genom utvecklingen av nya selektiva radioligander kommer nya PET-metoder att utvecklas för analys av pre- och postsynaptiska transmissionsmekanismer. Dessa metoder kan förväntas få betydelse för diagnostik av neuropsykiatriska sjukdomstillstånd såsom schizofreni, depressioner och demens. PET-tekniken kommer att möjliggöra biologisk terapikontroll med bestämning av graden av receptorbindning och cerebral vävnadskoncentration under behandling med psykofarmaka och neurofarmaka. Studier av jonkanaler, cellulär metabolism och blodflöde i hjärnan möjliggör kartläggning av patofysiologiska förhållanden samt evaluering av nya terapiformer vid epilepsi och cerebrovaskulära sjukdomar (antagonister till excitatoriska aminosyror, jonkanalblockerare). Studier av jonkanaler i tumörer, tumörers syreupptag och proteinmetabolism kan bidra till målinriktad neuro-onkologisk behandling.

Studier av receptorer, jonkanaler, cellulära och subcellulära biokemiska förändringar möjliggör även en fysiologisk och biokemisk kartläggning av människohjärnan. Dessa erfarenheter kommer i framtiden att ge underlag för förståelsen av patofysiologiska förändringar vid neuropsykiatriska sjukdomar.

Inom forskning kring cerebrovaskulära sjukdomar förbereds studier för undersökning av effekten av rehabilitering av patienter med hjärninfarkt. Härvid avser vi att med positronemissionstomografi (PET), med C-11-deoxyglukos, studera hur av infarkt utslagna funktioner kan tränas upp och övertas av andra cortikala strukturer. Vidare avser vi att utföra blodflödesstudier med PET på patienter inom denna sjukdomsgrupp för att kunna selektera patienter för anastomos-operationer och för att studera effekten av olika läkemedel på det cerebrala blodflödet.

Möjligheter finns även att mäta det regionala blodflödet med datortomografi under xenon-dator-tomografi och PET i förhoppning att i klinisk rutin kunna använda den billigare och enklare metoden.

Ett viktigt problemområde inom psykiatrin är den kraftiga ökningen av antalet självmord, speciellt hos unga män. I många västländer inklusive Sverige är självmord en ledande dödsorsak i yngre åldersgrupper. De upptäckter som gjorts vid KS rörande självmordets psykobiologi läggs fn till grund för nya självmordspreventiva strategier (riktad farmakoterapi, kognitiv terapi). Dessa planeras inom den kommande femårsperioden att prövas i samarbete mellan flera institutioner inom regionen. Detta förutsätter bl a ett utvecklingsarbete med datoriserade metoder för diagnostik och behandlingsvärdering som redan pågår.

De metoder som utvecklats för registrering av neuropsykologiska, psykofysiologiska och personlighetsmässiga variabler är av stor betydelse för att kunna utveckla människors psykiska hälsa och motverka uppkomsten av neuropsykiatriska tillstånd

samt för utvecklingen av psykiatriska metoder för diagnostik och behandlingsevaluering.

Inom alkohol- och narkotikaforskning kommer huvudinriktningen vara att med biokemisk och psykosocial metodik studera alkoholens effekter på den växande organismen, att utvärdera alkoholens roll som riskfaktor jämfört med andra riskfaktorer i samhället samt att studera alkoholens biokemiska effekter på nervsystemet (bl a effekter på opioider), på blodkoagulationen respektive leverfunktionen. Genom studier av stora befolkningsgrupper skall försök göras att försöka belysa sambandet mellan cannabismissbruk och förekomst av psykoser, akuta och mer bestående.

Inom neurokirurgin kommer molekylärbiologisk teknik att användas i ökad omfattning för diagnostik och behandling av tumörer. Inom smärtforskningen kan ny kunskap om transmissionsmekanismer i smärtsystemet förväntas ge möjligheter till nya behandlingsmetoder. Förfinad psykokirurgi med hög precision och allt mindre lesioner kommer att innebära nya terapeutiska möjligheter.

Inom den kliniska och experimentella hörsselforskningen kommer studier att bedrivas om ärftliga hörselskador, balanssystemets sjukdomar, kodning av ljud vid hörselskada, individuellt anpassade signalbearbetande hörhjälpmedel, cochleära implantationer för elektrisk stimulering vid total dövhet och centralnervösa mekanismers roll vid auditiv kommunikation och kommunikationshandikapp.

#### **4.1.4 Förslag till åtgärder**

##### **4.1.4.1 Allmänna synpunkter**

Neurovetenskaplig forskning är till sin natur interdisciplinär. Metodik från olika fält såsom t ex molekylärbiologi har applicerats på specifika frågeställningar. Detta har på många håll i USA lett till uppbyggnaden av stora neurovetenskapliga institutioner för forskningsgrupper med olika inriktning och metodik, som t ex molekylärbiologi, biofysik, cellulär neurofysiologi, neuroanatomi, neurokemi, neurofarmakologi, beteendeforskning och "computational neurobiology". En liknande utveckling har inletts vid KI genom informell interaktion, såväl mellan företrädare för olika teoretiska discipliner som mellan kliniska och teoretiska forskare.

Den neurovetenskapliga gruppen vid KS är unik såtillvida att den besitter kunskap inom områden som spänner från molekylärbiologi, cellulär neurobiologi, neuromuskulär transmission, centralnervös neurotransmission, neuroendokrinologi, sinnesfysiologi, "brain imaging" omfattande CT, PET och MRT, psykofysiologi, neuropsykologi och experimentell psykologi.

#### 4.1.4.2 Tjänster

*Omprövning av tjänster:* Professuren i psykologi (M Frankenhauser) Det är mycket väsentligt att den neurobiologiska kunskapsutvecklingen vid KS i ett framtidsperspektiv kan relateras till en motsvarande kompetens inom det psykologiska forskningsfältet. Relationen mellan biologiska och psykologiska mekanismer i humanhjärnan torde utgöra ett av de viktigaste forskningsområdena under kommande decennier. Kunskapsutvecklingen inom detta område är av största betydelse för att kunna utveckla människors psykiska hälsa och för att kunna motverka uppkomsten av neuropsykiatriska sjukdomstillstånd. Den aktuella professuren är också av betydelse i läkarutbildningen, där den skall ansvara för utildningen i medicinsk psykologi.

*Nya professorer:* Trots den breda neurorepresentationen vid KS saknas företrädare för neuropatologi. Professur inom detta område skulle på ett avgörande sätt möjliggöra en fördjupad analys inom forskningsområden som berör flertalet forskargrupper. Ett annat angeläget ämnesområde som bör bli föremål för övervägande i samband med nya professorer är klinisk experimentell neurobiologi - speciellt neuromuskulära sjukdomar.

*Övriga tjänster:* Den kliniska forskarens problem är till väsentlig del relaterad till bristen på tid. För att framgångsrikt kunna penetrera och utveckla sitt område måste såväl doktorander som forskare på olika nivåer kunna utnyttja en stor del av sin tid för forskning, kanske 40-50 %. Nya tjänstekonstruktioner måste övervägas såsom

\* *Forskarperioder som ordinarie del av AT- och FV-block*

\* *Tjänster med t ex 50 % doktorandförordnande och 50 % läkarförordnande*

\* *Kliniska forskartjänster med starkt reducerat kliniskt ansvar*

\* *Okonventionella tjänstekonstruktioner med individuellt anpassad verksamhet vid klinisk och teoretisk/laborativ institution bör prövas*

För samtliga kliniska discipliner är inrättandet av forskarassistenttjänster angeläget. Liksom för det grundvetenskapliga området föreslår vi inrättandet av en pool av tjänster på denna nivå, ur vilken aktuella kandidater årligen kan ansöka om tjänst. Exempel på kliniska områden där behov finns är radiokemi, neuroradiologisk bildbehandling, molekylär neurologi, neuroimmunologi, neurokemi, neurovirologi, psykoakustik, neuropsykologi, neurofysiologi.

#### 4.1.4.3 Lokaler

För att den kliniska neurovetenskapliga forskningen skall kunna utvecklas är det viktigt att resultat från basvetenskapliga djurstudier på ett tidigt stadium kan inte-

greras med den kliniska forskningen och snabbt införlivas i den dagliga kliniska verksamheten. Detta förutsätter ett nära och kontinuerligt samarbete mellan de kliniska och prekliniska institutionerna.

Även inom de kliniska disciplinerna behövs dock tillgång till avancerad laboratorieteknik emedan resultaten och metoder från grundvetenskapliga studier (ofta djurstudier) måste utvecklas och anpassas för direkta studier på människa. Närheten mellan laboratorium och klinik är i detta fall en förutsättning för att dessa studier skall kunna genomföras.

De kliniska neurovetenskapliga forskargrupperna vid KS omfattar idag ett 20-tal professorer och drygt 30-talet forskare på docentnivå. Forskningen är lokaliserad till en mängd enheter som är geografiskt spridda på KS område. Det är önskvärt att en omDispositionering av lokalresurserna för forskargrupperna kan komma till stånd i en framtida planering.

För att skapa optimala förutsättningar för ett samarbete mellan de olika forskargrupperna och kunna bibehålla och vidareutveckla en internationellt konkurrenskraftig klinisk neurovetenskaplig forskning vid KS, samt utnyttja dyrbar utrustning på bästa sätt ter sig skapandet av ett *kliniskt neurovetenskapligt centrum* (Clinical Neuroscience Center) som en angelägen och värdefull åtgärd. Här skulle gemensamma forskningsintressen kunna samlas, vilket bör komma både den teoretiska och kliniska forskningen i landet till godo. Närheten till KTH och Stockholms Universitet är i detta sammanhang av stor betydelse.

Mot bakgrund av den stora satsning som redan skett av flera institutioner inom KS när det gäller "Brain Imaging" verksamheten och utnyttjande av PET-tekniken finns redan en naturlig bas för vidareutveckling av ett sådant center. Detta centrum bör således vara beläget i nära anslutning till neuroklinikerna och psykiatriska kliniken inom KS område (östra delen). En dylik satsning där KS och SLL skulle kunna dela kostnaderna för lokaler, personal och drift, kan således bli grunden för ett "Clinical Neuroscience Center". Detta centrum för klinisk neurovetenskaplig forskning med sin närhet till Karolinska Institutet, Kungliga Tekniska Högskolan, Stockholms Universitet skulle kunna bli ett unikt skandinaviskt centrum med förutsättningar för en optimal samverkan mellan industri (i norra regionen) och universitetsanknuten forskning vilket i första hand kommer sjukvården i Stockholms läns landsting till godo.

Inom detta centrum bör finnas en klinisk undersöknings- och behandlingsavdelning för friska försökspersoner och patienter, enheten för Brain Imaging, utrymmen för laborativa experimentella studier inklusive djurstudier, samt utrymmen för bibliotek, föreläsningssalar och databearbetning.

I samband med PET-studier syntetiseras radioaktiva substanser vilka kan utnyttjas för t ex basala biokemiska receptorstudier. Med sk autoradiografisk teknik kan fördelningen av olika receptorer studeras i fruset hjärnmateriel (både djur och män-



niska). De radioaktiva substanserna har dock en mycket kort halveringstid vilket innebär att studier måste ske inom några timmar efter syntesen. Av naturliga skäl är det angeläget att det finns laboratorielokaler i nära anslutning till synteslaboratoriet och PET-kameran. Det finns således ett starkt behov av lokaler för syntes av radioaktiva ligander, autoradiografiska studier och därtill hörande bildbehandlingsmöjligheter. Det senare kräver stor datorkapacitet, vilken delvis redan finns inom de neurovetenskapliga institutionerna.

*Neuropatologi:* Mot bakgrund av de önskemål som föreligger från den neurovetenskapliga gruppen angående en professur i neuropatologi, faller det sig naturligt att lokalerna för den neuropatologiska verksamheten inryms i detta centrum för klinisk neurovetenskap.

*Klinisk undersöknings- och behandlingsavdelning:* Den kliniska neurovetenskapliga forskningen vid KS åtnjuter både nationellt och internationellt ett mycket gott anseende. Trots detta bedrivs denna forskning under mycket besvärliga förhållanden. Sålunda upptas bl a en stor del av högt kvalificerade forskares tid av att organisera de yttre ramarna (dvs sammanförande av kvalificerad undersökningspersonal, beställning av undersökningsutrymmen, omhändertagande av försökspersoner, beställning av mat och sängkläder etc). Ur rent ekonomisk synpunkt måste detta anses som ett oerhört slöseri med tillgängliga forskningsresurser. Centrum för klinisk neurovetenskap bör således innehålla en *undersöknings- och behandlingsavdelning* för friska försökspersoner och patienter som deltar i neurovetenskaplig forskning vid KS. Denna behandlingsavdelning är en förutsättning för att man på ett meningsfullt sätt skall kunna undersöka och följa upp tidigare vårdade patienter. Enheten skulle dessutom kunna utnyttjas för patienter från öppenvårdsmottagningar vilka behöver utredas diagnostiskt med avseende på neurovetenskapliga sjukdomar för vidare behandling i öppenvården.

*Laboratorielokaler:* I nära anslutning till undersöknings- och behandlingsavdelningen bör det finnas laboratorielokaler för akut omhändertagande av forskningsprover. I och med den snabba utveckling som idag sker på metodsidan inom biokemi och farmakologi, kommer många biokemiska analyser att i framtiden anta karaktären av "rutinanalys". Det bör således finnas laboratorielokaler för den typen av analyser. Speciellt dyrbar utrustning som kan användas av flera forskargrupper bör också placeras i dessa lokaler. Ett kliniskt-experimentellt ljud- och hörselkommunikationsforskningslaboratorium bör även inrymmas i detta forskningscenter.

Det bör också finnas lokaler och utrustning för neuropsykologiska och neurofysiologiska undersökningar av friska försökspersoner och inläggande patienter som delta i de neurovetenskapliga studierna och i detta sammanhang möjlighet till kontinuerlig övervakning i samband med olika behandlingsstudier.

*Bibliotek, föreläsningssalar, etc:* För att möjliggöra ett levande och aktivt forskningsklimat inom neurovetenskaperna är det en självklarhet att forskare på ett enkelt och naturligt sätt har tillgång till aktuella böcker och tidskrifter inom området. Varje forskningsområde kräver idag sin speciella litteratur för bevakning av inter-

Varje forskningsområde kräver idag sin speciella litteratur för bevakning av internationella forskningsresultat och behov finns därför för biblioteksutrymmen som kan tillgodose de kliniska neurovetenskaperna. Det är lika självklart att en levande forskningsmiljö kan skapas och underhållas genom informella och formella seminarieverksamheter, föredrag och symposier, på såväl forskarutbildningsnivå som inom specifika problemområden med inbjudna utländska gästföreläsare. Det bör därför finnas lokaler för dessa aktiviteter inom den nya byggnaden.

*Lokaler för djurexperimentella studier:* För att ytterligare möjliggöra ett optimalt utnyttjande av den forskningspotential som finns inom den neurovetenskapliga gruppen bör denna byggnad innehålla utrymmen för djurexperimentella studier, såväl farmakologiska-biologiska studier som beteendestudier. Inom flera av de neurovetenskapliga projekten bedrivs djurstudier på flera nivåer och framtagandet av djurmodeller för neuropsykiatrisk sjukdom utgör en väsentlig del i den neuropsykiatriska forskningen. En djurexperimentell enhet (med fast servicepersonal) kan med fördel utnyttjas av alla de i neurovetenskapliga gruppen ingående forskarna.

#### **4.1.4.4 Utrustning**

Flera forskargrupper inom det neurovetenskapliga området är starkt beroende av den PET-utrustning som finns vid KS. Ökad krav ställs på den datorkapacitet som fodras vid PET-verksamheten. Av detta skäl högprioriterar beredningsgruppen en ny VAX-dator till denna forskningsverksamhet.

### **4.5 Övriga beredningsgrupper**

#### **4.5.1 Gastroenterologi och metabolism**

*Sammanställande: Catja Johansson*

##### **4.5.1.1 Bakgrund**

En inventering av pågående gastroenterologisk forskning vid KS har utförts via en riktad enkät till alla disputerade med anknytning till detta forskningsområde. Vid ett efterföljande allmänt möte diskuterades inriktning och resursbehov för de olika forskningsgrupperna under den kommande 10-årsperioden.

##### **4.5.1.2 Pågående forskning och förväntad utveckling**

Den kliniska gastroenterologin på KS är representerad med sektioner vid medicinkliniken (gastroenterologiska laboratoriet), kirurgkliniken (experimentalkirurgiska laboratoriet), öronkliniken och Radiumhemmet. Ett brett forsknings-samarbete finns etablerat mellan ett flertal kliniska forskargrupper.

Utvecklingen av ny teknologi har skapat helt nya förutsättningar för att studera fysiologiska, biokemiska, cell- och molekylärbiologiska skeenden i mag-tarmkanalen.

Forskningen är främst koncentrerad till studier av olika gastrointestinala funktioner i humana- och experimentella modellsystem. Dessa system måste även fortsättningsvis finnas tillgängliga. Den snabba utvecklingen av biokemisk metodik inom ämnesområdet har möjliggjort studier rörande funktionen i mag-tarm kanalen av prostaglandiner och gastrointestinala peptider samt av olika typer av gastrointestinal cancer.

Förutsättningar att utveckla den kliniska gastroenterologin på KS bedöms som mycket goda. En sådan verksamhet kan dels repliera på en stark teoretisk grundforskningstradition vid KI, dels utnyttja väl fungerande och etablerade samarbeten mellan en rad olika kliniska och kliniskt laborativa forskargrupper. Den förväntade utvecklingen innebär att mer sjukdomsorienterade projekt kommer att utnyttja molekylärbiologisk teknologi och härigenom forma basen för ökat tvärvetenskapligt samarbete.

Ett stort antal kliniska gastroenterologiska projekt kan inrymmas under den gemensamma rubriken "inflammatoriska tramsjukdomar". För studier inom detta område finns vid sjukhuset ett stort patientmaterial tillgängligt och mycket goda förutsättningar att undersöka dessa sjukdomars ärftlighet, etiologi och patofysiologi med ett helt spektrum av metoder. Forskningsprojekten innefattar prospektiva kliniska prövningar, studier av slemhinneresistens, ulcerationens uppkomst, den inflammatoriska reaktionen samt cancerutveckling på cellulär och subcellulär nivå.

Ett annat huvudområde för den gastroenterologiska forskningen vid KS utgöres av "studier av reglermekanismer för gastrointestinala funktioner".

#### 4.5.1.3 Förslag till åtgärder

Den gastroenterologiska forskningen är i stort behov av såväl forskartjänster som utrustning och lokaler. Speciellt behöver den gastroenterologiska patologin ökade resurser. Detta främst för att möjliggöra uppföljande verksamhet av patienter med inflammatorisk tarmsjukdom med moderna morfologiska tekniker.

**Tjänster.** En förutsättning för att gastroenterologisk forskning ska kunna utvecklas är att forskartjänster på olika nivåer skapas. Härvid prioriterar gruppen:

- \* *en professur i medicinsk gastroenterologi med ansvar för det gastroenterologiska laboratoriet på KS*
- \* *forskarassistenttjänster för disputerade kliniker för att driva olika utvecklingsprojekt*
- \* *olika forskarrekruteringstjänster på doktorandnivå*

**Lokaler.** Utvecklingen av humanexperimentella metoder för att mäta gastrointestinal motorik kräver tillgång till en motorikenhet motsvarande två rum.

**Utrustning.** För cellulära studier krävs nyanskaffning av en centrifug för cellseparering. För receptorstudier föreligger behov av apparatur för isotopmätning. Den nuvarande tryckmätningstekniken kommer på sikt att behöva kompletteras med elektrofysiologisk metodik och redan idag krävs datorutrustning för bearbetning av erhållna data. För studier av sekretoriska processer på cellulär nivå krävs apparatur för bestämning av jontransport och potentialskillnader över membran.

## **4.5.2 Allergi, inflammation och mikrobiologi**

*Sammanställande: Göran Kronvall*

### **4.5.2.1 Bakgrund**

Forskningsområdet allergi, inflammation och mikrobiologi utgör ett fält av stor betydelse för såväl den moderna sjukvården som för forskningen inom ett flertal medicinska discipliner. Området är väl företrätt vid KS med ett flertal aktiva forskargrupper.

KS saknar hittills en sammanhållen forskartradition inom ämnesområdet och därmed också den med en sådan kopplad satsning på lokaler och andra resurser. Kontaktytorna mellan forskningsprojekten är idag små. De enskilda forskargrupperna tillhör första eller andra generationen och har utvecklats på initiativ av enskilda projektledare. De deltagande projektgrupperna har dock var för sig breda kontaktät utanför det aktuella fältet och samarbeten med andra forskargrupper som tillför specialkompetens, de flesta inom KS/KI-området. Dock föreligger även direkta samarbeten med exempelvis SBL samt med vissa utländska institutioner.

Forskningen inom det mikrobiologiska området är av mycket stor betydelse för samhällets kamp mot ohälsa och för sjukvårdens forstsatta utveckling av diagnostiska och terapeutiska metoder.

### **4.5.2.2 Pågående forskning och förväntad utveckling**

Under det senaste kvartsseket har den basala kunskapen inom det immunologiska området ökat kraftigt. Patogenetiska mekanismer av immunologisk natur har klarlagts. Metodologiska framsteg, t ex produktion av monoklonala antikroppar har givit värdefulla bidrag inom många medicinska områden. Den molekylärbiologiska tekniken har revolutionerat forskningen inom området. Nyupptäckta infektiösa agens har tillkommit, exempelvis legionella, klamydia och HIV.

Forskningsområdet allergi, inflammation och mikrobiologi omfattar ett mycket stort antal olikartade projekt. Nedan beskrivs i korthet inriktningen av några av dessa.

*a. Bakteriologisk övervakning vid hematologiska maligniteter.*

Patienter med hematologiska maligniteter är mycket infektionskänsliga, i synnerhet under neutropena faser. Detta innebär att bakterier som normalt inte kan ge infektion gör så hos dessa patienter. Ett exempel på bakterier i detta sammanhang är *Staphylococcus epidermis*. Det finns flera problem associerade med infektioner med denna bakterie: Den är en av de vanligaste bakterierna i den normala hudfloran och är därför en mycket vanlig orsak till provtagningsförorenning, den har en utpräglad förmåga att bli multiresistent, den har också en stor förmåga att addera till plast vilket kan ge problem med infarktanyler och liknande.

*b. Studier över CMV-infektioner.*

Cytomegalovirusinfektion kan under graviditet överföras till fostert och leda till medfödd smitta som ibland ger neurologiska skador. Allvarliga CMV-infektioner med hög mortalitet ses hos patienter med nedsatt immunförsvar såsom transplanterande patienter och då framför allt benmärgstransplanterande. Föreliggande studie syftar till karakterisering av olika CMV-stammar samt utarbetandet av diagnostiska metoder för tidig detektion av CMV-infektion. Vidare kommer epidemiologiska studier av perinatale CMV-infektioner att utföras.

*c. IgE-medierade allergiska reaktioners betydelse vid astma och rhinit.*

Antalet kända allergener ökar ständigt och särskilda risksituationer börjar kunna definieras. I yrkesmiljöer finns ofta speciella allergener och även unika expositionsförhållanden. Forskningen har främst syftat till studier av allergier bland lantbrukare och då främst förrådsqualsterallergier.

*d. Diagnostik och behandling av genito-anala papillomvirusinfektioner*

Humant papillomavirus överförs sexuellt och kan manifesteras sig som makroskopiskt synliga genitoanalvårter (kondylom) men ger oftare subkliniska symptom. Sjukdomen representerar en av våra vanligaste könssjukdomar. Diagnostik och behandling är fortfarande bristfällig. Projektet innefattar utvecklandet av effektiva diagnostiska metoder av denna virusinfektion. Som metodik utnyttjas DNA-hybridisering.

*e. Antibiotikaresistens.*

Betydelsen av dessa studier är stor för sjukvården eftersom metoderna förefaller kunna avhjälpa de problem som vidlåder diskdiffusionsmetoden i kliniskt bruk. Den nya metodiken ger en möjlighet att beräkna art och laboratorierelaterade brytpunkter för en mer korrekt bedömning av bakteriers känslighet för olika antibiotika.

*g. Immunologisk reglering med huden som modellsystem.*

Målsättningen med dessa studier är att klarlägga grundläggande mekanismer för immunologisk reglering vid inflammatoriska tillstånd för att uppnå en sådan insikt i patogenesen hos immunologiskt betingade sjukdomar att nya selektiva metoder för diagnos och terapi kan börja utarbetas. Huvudfrågeställningarna är hur olika antigen presenteras för immunsystemet samt induktion och funktion av klass 2-transplantationsantigener på celler som traditionellt inte räknas till immunsystemet. Huden har valts som modellsystem då tidigare observationer i detta organ visat sig vara representativa för generella mekanismer i immunförsvaret.

*h. Bakteriell interferens.*

Projektet syftar till att undersöka betingelserna för initiering av infektioner i nedre urinvägarna genom att studera hur normalfloran i periuretralområdet interfererar med potentiella urinvägspatogener. Målsättningen är att finna andra former för profylax mot urinvägsinfektioner än den nuvarande ofta mångåriga antibiotikabehandlingen.

#### **4.5.2.3 Förslag till åtgärder**

Det allt överskuggande problemet för kliniska forskare, patientrelaterade såväl som laboriebaserade, är bristen på forskningstid. Detta gäller både handledare och doktorander.

**Tjänster.** Fler professurer inom ämnesområdena behövs för att kunna uppehålla kunskapsnivån trots tilltagande subspecialisering.

*Nya professurer.* Professur i tillämpad molekylärbiologi speciellt rörande infektionssjukdomarnas diagnostik och patogenes bedömes som mycket angeläget.

*Övriga tjänster.* Medelhöga forskartjänster speciellt inom klinisk immunologi och klinisk virologi bedömes som mycket angeläget. Vidare prioriteras:

- \* *Kliniska arvodesmånader*
- \* *Forskarutbildningsförordnanden*
- \* *Utbildningsbidrag/doktorandtjänster*
- \* *Program med forskar-AT-block*
- \* *Forskarstipendier för kliniska forskare att vistas vid preklinisk institution 6-12 månader eller vid kliniskt laboratorium.*

**Lokaler.** Lokalsituationen betecknas som svår för flertalet forskargrupper. Det föreligger ett mycket stort behov av både laboratorielokaler och arbetsrum för fors-

kare. Den pågående planeringen av en utbyggnad av laboratoriekvarteret (byggnad L7) medger inte den resursförstärkning på lokalsidan som så väl behövs.

**Utrustning.** Utrustningssidan avspeglar en mer normal bristsituation för en expanderande forskningssektor. Flera specifika satsningar på medeltung apparatur föreslås för enskilda projekt.

### **4.5.3 Hudens biologi och patologi**

*Sammanställande: Sture Liden*

#### **4.5.3.1 Bakgrund**

Forskningen kring hudens biologi och sjukdomar bedrivs i samarbete mellan olika kliniska grupper vid KS och forskare vid institutionerna för medicinsk fysik och histologi vid Karolinska institutet. Forskningsaktiviteten är hög och omfattar såväl ren grundforskning som tillämpad forskning och kliniskt utvecklingsarbete.

#### **4.5.3.2 Pågående forskning och förväntad utveckling**

Beredningsgruppen anser att den snabba utvecklingen inom såväl morfologisk metodik som molekylärmetodologisk teknik kommer att få ett kraftigt genomslag i den dermatologiska forskningen. Till de områden som en snabb utveckling är att förvänta hör hudfarmakologi, fotodermatologi samt histopatologi av olika hudsjukdomar.

Nedan beskrivs kortfattat inriktningen på några av de forskningsprojekt som för närvarande bedrivs inom ämnesområdet.

##### *a. Experimentell dermatologi*

Verksamheten inom forskargruppen är främst riktad mot studier av den humana hudens barriärfunktion vid normala och patologiska tillstånd. Gruppen har utnyttjat metalljonallergier, fördröjd kontaktallergisk reaktion för nickel och krom, irriterande kontaktreaktion och atopisk dermatit som modellsystem för sina undersökningar. Härutöver pågår även studier av hudens morfologiska och dynamiska egenskaper. Som komplement till den rena hudforskningen pågår studier av hår och naglar med speciell inriktning mot genodermatoser. Gruppen utnyttjar basala fysikaliska metoder inklusive elektronmikroskopi och röntgenmikroanalys för kvalitativ och kvantitativ bestämning av olika grundämnen.

##### *b. Kliniska och experimentella studier över psoriasisjukdomen.*

Proliferation och differentiering är abnorm vid psoriasis. Det samspel av faktorer som leder till detta äger rum inom epidermis. Sannolikt deltar också faktorer gene-

rerade inom andra delar av huden eller från andra delar organismen tillförda via cirkulationen eller nervbanor. Forskargrupperna har inriktat sig på studier av några faktorer i serum bl a transferrin och epidermal growth factor. Den observerade störningen av epidermal differentiering och cellkinetik har man sökt efterlikna i olika in vitro-modellsystem. I dessa mäts cellkinetiska parametrar och olika differentieringsmarkörer. En speciell del av projekten har inriktats mot studier över katecholaminer och andra biogena aminer och deras enzymssystem i huden. Detta är av stort intresse då viktiga reglermekanismer av epidermal cellproliferation medieras via det endokrina systemet.

#### *c. Klådans patogenes och klinik.*

Klåda är ett centralt symptom inom dermatologin men dess patogenes är till stor del ouppklarad. Målsättningen med forskargruppens arbete är att utreda de perifera mekanismer som är inkopplade i klådans patogenes och att söka blockera de eventuella mediatormekanismer som är reglerande. Bland de mediatorer som man hittills påvisat är histamin. Övriga inflammatoriska mediatorer såsom prostaglandiner, takykininer, endorfiner verkar antingen som histaminfrisättare eller som förstärkare av histaminframkallad klåda utan att ha en egen klådframkallande effekt.

#### *d. Studier över genito-anala virus*

Humant papillomavirus orsakar infektion i skivepitel och ger upphov till ett proliferativt svar som kan yttra sig antingen som kliniskt manifest vårtbildning eller enbart som subkliniska platta lesioner. Genom att kartlägga DNA för olika vårttyper har ett 50-tal genetiskt skilda HPV-typer identifierats, varav ett mindre antal har tropism för genitalt skivepitel. Vanliga virusdiagnostiska metoder som virusodling, immunologisk antigen-detektion och serologisk diagnostik kan inte tillämpas vid HPV-infektion. I stället är DNA-hybridiseringsteknik under utveckling för typspecifik diagnostik av dessa infektioner.

#### **4.5.3.3 Förslag till åtgärder**

Den dermatologiska forskningen har en starkt experimentell inriktning vilken dels kräver tillgång till ändamålsenliga lokaler, avancerad utrustning samt forskare som kan bedriva forskning på heltid under definierade perioder.

**Tjänster.** Beredningsgruppen har enats om att följande tjänstekonstruktioner är de mest angelägna:

\* *Ökad tid för samtliga kliniskt verksamma forskare. Det största behovet gäller kliniska arvdestjänster. Dessa behöver ej löpa sammanhängande under längre perioder men bör kunna återkomma med relativt täta intervall.*

\* *Forskningsstipendier för naturvetenskapligt skolade personer som kan knytas till projekt under kortare och längre perioder.*



\* *Sabbatstermin för seniora kliniska forskare*

\* *Möjligheter för doktorander att fullgöra sin AT eller specialistutbildning och att interfoliera denna med forskningsverksamhet.*

**Lokaler.** Gemensamt för den dermatologiska forskningsverksamheten vid KS är behov av tillgång till ett laboratorium för molekylärbiologi där samarbetsprojekt kan genomföras. Behovet gäller framförallt arbete med monoklonala antikroppar och prober för *in situ*-hybridisering.

#### **4.5.4 Traumatologi och idrottsmedicin**

*Sammanställande: Einar Eriksson*

##### **4.5.4.1 Bakgrund**

Denna beredningsgrupp omfattar forskningsverksamheten inom områdena ortopedi, traumatologi, idrottsmedicin och medicinsk rehabilitering. Inom dessa områden har en ny professur i idrottsmedicin nyligen inrättats samt en ny innehavare av professuren i medicinsk rehabilitering utsetts. Forskargrupperna har ett väl utbyggt samarbete med flera andra institutioner speciellt klinisk neurofysiologi och radiologi.

##### **4.5.4.2 Pågående forskning och förväntad utveckling**

Inom området ortopedi-idrottsmedicin-traumatologi bedrivs en rad forskningsprojekt med inriktning mot

- \* biomekaniska studier vid olika ryggsjukdomar och inom idrottsmedicinen
- \* skelettläkning och beninduktion
- \* forskning kring bentumörer.

Inom ämesområdet medicinsk rehabilitering finns en speciell kinesologigrupp vilken bearbetar frågeställningar kring biomekanisk analys av effekterna av belastningar på olika delar av rörelseorganen vid arbete. Vidare utförs biomekanisk analys av belastningsreducerande åtgärder vid arbete hos såväl friska som hos patienter under rehabilitering.

Vid KS finns ett speciellt benbiologiskt laboratorium vid vilket forskning kring lokala vävnadsregulatorer och bentumörer utföres. Detta forskningsområde befinner sig i en mycket dynamisk fas.

Inom området benvävnaders patofysiologi bedrivs också ett utvecklingsarbete vilket förväntas expandera starkt.

Inom idrottsmedicin-traumatologi förväntas också en mycket kraftig utveckling med såväl biomekaniska som muskelfysiologiska och rörelseanalytiska studier över belastning på rörelseapparaten inom olika idrottsgrenar.

Ett nära samarbete mellan kinesologiska gruppen vid avdelningen för rehabilitering och fysikalisk medicin och den isokinetiska gruppen vid kliniskt neurofysiologiska laboratoriet och gånganalysgruppen inom ortopediska institutionen innebär att förutsättningar att skapa en speciell enhet för avancerad rörelseanalys vid KS föreligger.

#### 4.5.4.3 Förslag till åtgärder

**Tjänster.** Inom samtliga forskargrupper föreligger stor brist på tid för forskning. Den ökade kliniska arbetsbördan har medfört att forskningstiden huvudsakligen tas ut under tjänstledighet eller semester. Enstaka kliniska projekt kan bedrivas parallellt med klinisk tjänstgöring, men samtliga forskargrupper prioriterade högt möjligheten att erhålla forskarmånader för att kunna friställas från den kliniska tjänstgöringen och syssla med forskning på heltid.

Sålunda prioriteras en expansion av programmet för kliniska arvodesmånader högst.

**Lokaler.** Ett generellt behov av nya och ändamålsenliga lokaler föreligger för den utrustning vilken används för klinisk forskning. Eftersom patienterna måste transporteras i säng till forskningsutrustningen bör denna vara belägen i närheten av patientavdelningarna.

**Utrustning.** Inom den neurofysiologiska rörelseforskningen föreligger ett stort behov av avancerad isokinetisk utrustning för mätning av såväl koncentrisk som excentrisk muskelkraft i olika muskelgrupper.

#### 4.5.5 Samhällsmedicin och folkhälsovetenskap

*Sammanställande: Christer Hogstedt och Leif Svanström*

##### 4.5.5.1 Bakgrund

Begreppet "samhällsmedicin" är inte entydigt och används olika i landstings- och universitetsvärlden och även olika vid olika medicinska fakulteter. När termen "samhällsmedicin" lanserades från hälsopolitiska intressenter markerades en ökad inriktning på:

- \* *framtagande av ny kunskap om risker för sjukdom*
- \* *prevention genom intervention mot dessa risker*
- \* *behovsanpassad, lättillgänglig hälso- och sjukvård*

"Samhällsmedicin" har således kommit att beteckna helt olika storheter, från kunskapsuppbyggnad till en förändrad hälso- och sjukvårdsorganisation. De forskningsmässiga delarna av "samhällsmedicinen" är riskidentifiering, utvärdering av preventiva program samt forskning om hälso- och sjukvårdsorganisationens effekter. Dessa forskningsgrenar sammanfattas internationellt som "public health" och bör nog hellre benämnas "folkhälsovetenskap" än "samhällsmedicin" i forskningssammanhang.

Folkhälsovetenskaperna studerar riskfaktorer för sjukdom och förändringar i riskexponeringspanoramat, hälso- och sjukvårdssystemet betydelse för folkhälsan, hälsoekonomi, hälsoinformation mm.

#### 4.5.5.2 Pågående forskning och förväntad utveckling

Genom knytning till KI och Arbetsmiljöinstitutet har de samhällsmedicinska enheterna kunnat garantera vetenskaplig kvalitet och metodutveckling i sitt arbete. Forskningsverksamheten bedrivs i allmänhet tillsammans med andra enheter och kan grupperas som riskidentifiering, intervention och hälso- och sjukvårdsforskning.

##### *a. Riskidentifiering*

Inom socialmedicinen koncentreras forskningen på sociala riskfaktorer samt riskfaktorer i levnadsvanor. Alkohol- och tobaksmissbrukets sociala mönster och dess förändringar såväl som narkotikamissbruket och sociala riskfaktorer för HIV/AIDS och olycksfallsskador står i fokus. Samhällsstrukturella förhållandens - t ex migration och arbetslöshet - betydelse för hälsa och vårdbehov är andra forskningsområden som bearbetas.

Yrkesmedicinska och yrkesdermatologiska enheterna identifierar kemiska, ergonomiska och psykosociala riskfaktorer i arbetsmiljön. Genom epidemiologiska, kliniska och experimentella studier kommer stor uppmärksamhet att riktas mot ergonomiska och psykosociala riskfaktorer för rörelseorganens sjukdomar. Ett annat viktigt forskningsområde gäller sambanden mellan psykosociala risker och hjärtsjukdom.

##### *b. Interventionsforskning*

Härmed avses utvärdering av och metodutveckling för förebyggande arbete i första hand på organisations- och samhällsnivå. Metodik för samhällsdiagnostik utvecklas liksom metoder för samhällsintervention när det gäller riskfaktorer för cancer, hjärt-kärlsjukdomar och olycksfallsskador samt utvärdering av insatta åtgärders effektivitet.

### *c. Hälso- och sjukvårdsforskning*

Detta forskningsområde använder epidemiologi, samhälls- och beteendevetenskapliga metoder i sin verksamhet. Systemteori och operationsanalys har också sin givna plats. Inom de aktuella forskargrupperna är det framförallt primärvårdens och psykiatrins epidemiologiska beslutsunderlag och planeringsprocesser som studeras.

#### **4.5.5.3 Förslag till åtgärder**

Ansvariga för de tre huvudsakliga forskningsområden inom samhällsmedicinen har sedan länge samverkat i landstingsarbetet. Det har härvid bedömts som mycket angeläget med en lokalmässig samordning av verksamheterna. De flesta samordnings- och lokalbehov kan tillgodoses genom inrättandet av ett samhällsmedicinskt centrum i Norrbackabyggnaden. Särskilt positiv är den utveckling som därvid kan förväntas med närheten till såväl den kliniska institutionerna vid KS som forskargrupperna inom KI.

#### **4.5.6 Öron-näsa-hals, audiologi och lingvistik**

*Sammanställande: Jan Wersäll*

Inget underlagsmaterial har inkommit från denna beredningsgrupp.

## **5. Ställningstagande i övergripande policyfrågor**

Som ovan redovisats finns vid Karolinska sjukhuset ett mycket stort antal forskargrupper med olika forskningsinriktning. Verksamheten omfattar allt från rent prekliniska studier till kliniska och sjukvårdsutvecklande projekt. Av denna anledning är det svårt för en enskild forskaren/forskargruppen att på ett effektivt sätt kunna föra fram sina önskemål och förslag samtidigt som FoU-beredningen har svårigheter att hålla kontinuerlig kontakt med alla grupper.

Förslaget med "TAGE-organisationen" innebär att man i likhet med den tidigare profileringsutredningen identifierat ett litet antal stora forskningsområden, som griper över klinikgränserna. Varje huvudområde utgör en beredningsgrupp. Det betraktas som mycket viktigt att dessa områden är få och institutionsövergripande för att möjliggöra en effektiv organisation.

Förutom dessa större mer omfattande grupper finns en beredningsgrupp som samlar övriga mindre forskargrupper vars verksamhet ej faller inom huvudområdena. Avsikten är att denna grupp ska få en särskild bevakning från FoU-beredningens sida. De fem beredningsgrupperna har en personlig representation i FoU-bered-

ningen så att en direktkontakt mellan den enskilde forskaren och beredningen har skapats. Målsättningen med hela organisationen är att underlätta för FoU-beredningen att fördela resurser i form av lokaler, utrustning och forskartjänster på ett för Karolinska sjukhuset bästa sätt.

Genom denna organisation har också förutsättningar skapats för att FoU-beredningen på ett bättre sätt ska kunna representera den kliniska forskningen på KS gentemot sjukhusledningen, Karolinska institutet, Stockholms läns landsting, NU-nämnden m fl. Förslag från FoU-beredningen som baserar sig på den ovan beskrivna beredningsgången bör kunna få större tyngd och genomslagskraft, än om enskilda forskare agerar ensamma. Vidare skapar den föreslagna organisationen förutsättningar för en mer effektiv samplanering både vad gäller lokaler och utrustning med andra forskningsenheter inom Karolinska institutet.

Den kliniska forskningen bygger idag i allt högre grad än tidigare på samarbete. Den internationella utvecklingen visar att det krävs intim samverkan mellan kliniker, laboratorieläkare och prekliniska forskare för att den kliniska forskningen ska kunna stärkas och bli framgångsrik. Ett ökat antal forskare med kunskap och förankring i både kliniskt och teoretiskt/laborativt arbete, vilka besitter en medicinsk helhetsbild, är en förutsättning för att inom rimlig tid uppnå kliniskt användbara resultat i sjukdomsrelaterad teoretisk/laborativ forskning.

Klinisk forskning kräver tillgång till nya teknologier inom cellbiologi, immunologi och molekylärbiologi m m som främst är företrädda vid de prekliniska institutionerna vid KI. Modern klinisk forskning är således institutionsövergripande och bör i ökad utsträckning bedrivas i nära samarbete mellan kliniska och experimentella forskare. Gränsdragningen mellan olika typer av medicinsk forskning har blivit allt mer oskarp. Införandet av ny metodik inom de flesta prekliniska och kliniska forskargrupper har kraftfullt bidragit institutioner fordras således relativt stora grupper

För att bedriva modern klinisk forskning på hög kvalitativ nivå krävs en rad förutsättningar bland annat i form av personella och materiella resurser, tillräckligt tidsutrymme för forskning, förutsättningar för informationsutbyte och incitament för forskarutbildare att parallellt utöva tillämpad yrkesverksamhet.

En väl fungerande laboratorieenhet som dels driver grundvetenskaplig forskning och dels förmår fånga upp och bearbeta aktuella kliniska problem måste ha en storlek som både tillgodoser behovet av en bred metodologisk kunskap och personella resurser som möjliggör engagemang i frågor utöver det som direkt berör de egna projekten. Ett större engagemang av kliniskt verksamma forskare i den praktiska laborieverksamheten är i detta sammanhang en stor fördel.

För att säkerställa kontinuiteten i det experimentella arbetet vid kliniska institutioner fordras således relativt stora grupper av forskare som kan utveckla och inom gruppen föra vidare det metodologiska kunnande som utgör basen i det experimen-

tella arbetet. För att möjliggöra detta kommer det att bli nödvändigt att koncentrera och nyorientera delar av befintliga resurser. En förutsättning för ett effektivare resursutnyttjande och för starkare forskningsenheter är att större enheter bildas där klinisk forskning integreras med preklinisk forskning och särskilda tjänster skapas vilka tillgodose kraven på kontinuitet i forskningen. FoU-beredningen ställer sig därför positiv till de förslag som framförts rörande bildningen av kliniska forskningscentra.

Ett av de största hindern för fortsatt utveckling av en stark och framgångsrik klinisk forskning är bristen på tid för forskare och forskarstuderande. Det blir mot denna bakgrund nödvändigt att se över prioriteringen av olika resurser för forskning för att kunna förstärka forskartjänster för kliniskt verksamma forskare. Förslag till utbyggnad av program för kliniska arvodestjänster lämnas nedan.

## 6. Sammanvägda förslag till åtgärder

### 6.1 Allmänna överväganden

Som framhållits i redovisningen från de olika beredningsgrupperna måste åtgärder på flera olika nivåer insättas för att stärka forskningsverksamheten vid KS. En del av dessa åtgärder är resurskrävande medan andra innebär att förutsättningar skapas för förbättrad information och bättre kontakter mellan olika forskargrupper och mellan administrativa enheter och forskarna.

De möjligheter som FoU-beredningen har att konkret påverka forskningen vid sjukhuset innefattar:

- \* *Prioritering och förslag till utnyttjande av de s k KS-medeln*
- \* *Prioritering och fördelning av utrustningsanslag finansierade via medel från SLL*
- \* *Påverkan av lokalplanering och lokalutnyttjande inom KS*
- \* *Påverkan av KI:s ställningstagande i frågor av betydelse för forskningen vid KS via direktkontakter med fakultetsföreträdare*

### 6.2 Tjänster

Ett genomgående tema i de förslag som framförts är att en utbyggnad av den basala forskningen i direkt anslutning till den kliniska verksamheten har hög angelägenhetsgrad. Denna utbyggnad bör bli ske genom en förstärkning av olika typer av forskartjänster. Nedan redovisas konkreta förslag till åtgärder inom detta område.

Vad det gäller tjänster av typ professorer och högstskolelektorat anser arbetsgruppen att sådana ej bör finansieras av s k KS-medel utan i stället skapas genom om-

prioriteringar inom KI:s totala budget eller via donationer. Mot denna bakgrund framföres inga förslag om tjänster på denna nivå.

**Synpunkter som framförts rörande olika behov av forskartjänster sammanfattas enligt följande:**

\* Från samtliga beredningsgrupper har framförts starka behov av ökad forskningstid för kliniskt verksamma forskare. Detta kan bl a åstadkommas genom skapandet av nya tjänstekonstruktioner samt via en utbyggnad av befintliga system för forskningsarvodering. Ett mål bör vara att såväl doktorander som forskare på olika nivåer skall kunna utnyttja upptill 45-50% av sin ordinarie arbetstid till forskning.

\* Som mycket väsentligt framhålls att ökad tid för handledning av forskarstuderande måste skapas för seniora kliniska forskare. Detta kan bl a ske genom ett kraftigt ökat utrymme för kliniska arvodesmånader. Dessa stipendier är mycket översökta och har idag en beviljningsgrad av endast c:a 30 %. De forskningsmässigt motiverade behoven ligger åtminstone 2 - 3 gånger så högt.

\* Önskemål om forskarstipendier för prekliniker att vistas vid kliniska institutioner och verka inom kliniskt inriktade forskningsprojekt samt stipendier för kliniker att under 3 - 6 månader arbeta vid prekliniska institutioner.

\* Behov av kliniska forskartjänster med starkt reducerat kliniskt ansvar. Dessa bör ha formen av forskarprofessurer/lektorat respektive forskarassistenttjänster. Tjänsterna bör ej vara förenade med rent kliniskt ansvar men innehavarna skall kunna fungera som kliniska konsulter.

\* Möjligheter bör skapas för kliniska doktorander att fullgöra sin AT- och FV-utbildning vid undervisningssjukhus och interfoliera denna med forskning. Vidare bör förutsättningar skapas för forskare vilka disputerat vid preklinisk institution, att fullgöra sin AT-utbildning och samtidigt upprätthålla sin forskningsverksamhet. Forskningstiden inom dessa forskar-AT-block bör garanteras av KI och om nödvändigt finansieras inom ramen för KI:s budget.

\* Ett program med gästforskarstipendier bör inrättas. Inom ramen för detta bör utländska forskare kunna vistas vid kliniken under perioder om 1 - 2 år.

\* De flesta beredningsgrupperna framhåller det önskvärda i att bygga ut programmet med utbildningsbidrag/doktorandtjänst vid de kliniska institutionerna. Dessa tjänster bör kunna uppehållas under c:a 6 månader per år och kompletteras med klinisk tjänstgöring dels för att härigenom få en bättre anpassning till den lönenivå

de kliniskt verksamma forskarna har dels för att erhålla den nödvändiga patientanknytningen till forskningen.

\* Olika typer av övergångstjänster för prekliniker till klinik bör prövas. Härigenom skapas en naturlig väg för prekliniska forskare att etablera sig inom kliniska specialiteter.

**Mot denna bakgrund önskar arbetsgruppen prioritera följande tjänster inom ramen för de sk KS-medlen för budgetåret 1988/89:**

\* *Kliniska arvodestjänster 3-6 månader (1,5 Mkr)*

\* *Utbildningsbidrag för kliniska doktorander (5 st halvtid totalt 0,5 Mkr)*

\* *Kombinationstjänster 50 % forskning/50 % klinik garanterade för två år (4 st totalt 0,6 Mkr/år)*

\* *Forskar-AT-block. För finansiering av forskningsperioden under AT-tjänstgöring föreslår gruppen avsättning av medel för 1990*

Arbetsgruppen föreslår vidare att kontakt tas med KI i syfte att samordna ansökningsperioderna för likartade tjänster inom KI och KS.

### **6.3 Utrustning**

Beredningsgrupperna har presenterat specificerade utrustningsäskanden om totalt c:a 18 MKr. Till detta kommer separata äskanden från FoU-laboratorierna.

De olika beredningsgrupperna har valt att föra fram sina förslag på olika sätt. Sålunda högprioriterar den neurovetenskapliga gruppen endast en utrustning och den endokrinologiska gruppen två apparater. Gemensamt för dessa instrument är att de faller inom kategorin tung utrustning samt att de kommer att utnyttjas av flera forskargrupper.

De onkologiska, kardiovaskulära samt "övriga" beredningsgrupperna har presenterat längre oprioriterade listor med utrustningsönskemål. Vid ställningstagande till dessa äskanden har arbetsgruppen beslutat prioritera sådan utrustning som normalt ej kan finansieras inom ramen för vanliga driftsanslag och som kan sambrukas av flera forskargrupper.

Av de utrustningsäskanden som framställts från de olika beredningsgrupperna föreslår arbetsgruppen att nedanstående utrustning högprioriteras.



**Endokrinologiska gruppen (totalt c:a 1.2 MKr):**

- \* *Benmineralmätare*
- \* *Kombinerad gaskromatograf-masspektrometer*

**Kardiovaskulära gruppen (totalt c:a 0.6 MKr + (0.2 MKr))**

- \* *Molekylärgenetisk basutrustning*
- \* *HPLC + frystorkningsutrustning*
- \* *(Utökat minne till VAX-dator)*

**Onkologiska gruppen (totalt c:a 0.5 MKr + (0.2 MKr)):**

- \* *Cellodlingsskåp*
- \* *"Strålbehandlingsutrustning"*
- \* *(Gel scanner)*

**Neurovetenskapliga gruppen (totalt c:a 2.9 MKr):**

- \* *Vaxdator till PET*

**Övriga beredningsgrupper (totalt c:a 1.0 MKr):**

- \* *Kylcentrifug*
- \* *Densitometer med dator*
- \* *ELISA-fluorimeter*
- \* *Fluorescensmikroskop med videokontrast*

## 6.4 Lokaler

Samtliga beredningsgrupper har i sina skrivningar framhållit starka önskemål om förbättrade och ändmålsenliga lokaler för forskningsverksamheten. Vidare har flera förslag om inrättande av speciella kliniska forskningscentra framförts.

Arbetsgruppen anser det nödvändigt att FoU-laboratorier med kompetens från bland annat molekylärbiologi, genteknologi, immunologi, cellbiologi, morfologi, biokemi och hematologi etableras och integreras som ett centrum för molekylär medicin. Laboratoriet bör hållas samman geografiskt för att säkerställa samutnyttjande av tung apparatur och effektiv kommunikation. Naturliga samarbetspartners i ett sådant forskningscentrum är internmedicin inklusive endokrinologi och reumatologi, kirurgi, klinisk genetik, koagulationslaboratoriet, klinisk fysiologi, klinisk immuologi, forskargrupper inom Gustav V samt patologi.

De synpunkter och förslag som presenterats har förts vidare till de utredningar inom KI och KS som behandlat den kliniska forskningens villkor (KARL-rapporten samt KARIN HS/KS-rapporten) respektive den medicinska utvecklingen vid KS (MUKS-rapporten). I dessa utredningar har lokalfrågorna respektive konkreta förslag om skapandet av kliniska forskningscentra diskuterats utförligt. Arbetsgruppen ställer sig bakom de åtgärdsförslag i dessa avseenden som framförs i dessa utredningar.

Arbetsgruppen önskar vidare framhålla vikten av att KI starkt engagerar sig i lokalfrågorna på KS och tar initiativ till en samordnad lokalplanering för forskning och undervisning med representanter för KI, KS och Stockholms läns landsting (SLL).

## 6.5 Övrigt

Vad beträffar TAGE-organisationen föreslår arbetsgruppen att föreliggande rapport utsändes till samtliga beredningsgrupper med begäran om synpunkter, förslag till ytterligare åtgärder eller modifieringar av befintligt system samt ställningstagande till frågan huruvida TAGE-organisationen bör bibehållas. Härnäst beslutar FoU-beredningen om den framtida administrativa forskningsorganisationen vid KS.

## 7. Genomförande av framförda förslag.

Arbetsgruppen föreslår följande arbetsordning i syfte att genomföra föreslagna åtgärder:

a. *Beslut om beviljning av föreslagen forskningsutrustning fattas av FoU-beredningen och överlämnas till SLL.*

b. *Förslaget om utnyttjande av KS-medlen underställs fakultetsnämnden vid KI för beslut.*

c. *Frågan om kliniska forskningscentra vid KS utreds vidare inom ramen för det långsiktiga planeringsarbetet vid KI i samarbete med representanter från fakulteten.*

d. *Frågan om gemensamma ansökningsperioder för KI och KS avseende forskartjänster tas upp i överläggningar med representanter för fakulteten med målsättningen att synkronisera ansökningsperioderna under 1989.*