

Introduktion

Det här är berättelsen om ett litet organ som normalt inte väger mycket mer än 100 mg och som man för drygt hundra år sedan inte visste fanns. Undangömda bland viktiga strukturer i halsen hade de små körtlarna under många sekler förblivit oupptäckta, dels för att organet består av fyra separata, små och till utseendet obetydliga strukturer, dels för att man inte kände till någon funktion eller sjukdom som man hade anledning att förknippa med det. När sköldkörteloperationer började utföras stod det emellertid klart att det i själva verket hade en livsviktig funktion. En av kirurgins pionjärer, den amerikanske kirurgen William Halsted, konstaterade att ”det nästan är ofattbart att förlusten av ett så litet organ kan medföra så katastrofala konsekvenser”. Det lilla organet fick namnet *glandula parathyreoidea* (bisköldkörtlar) och det skulle senare visa sig utsöndra en kemisk signalsubstans, ett hormon. Ämnesområdet rörande hormoneffekter skulle senare komma att benämnas *endokrinologi*.

Berättelsen tar sin början i slutet av 1800-talet, närmare bestämt år 1877, då en ung läkarstudent gör en anatomisk upptäckt, och sträcker sig ända fram till vår tid. Under denna tidsperiod har världen genomgått genomgripande förändringar. Det är idag svårt att föreställa sig hur man levde vid tiden för bisköldkörtlarnas upptäckt: ingen elektricitet, telefon eller radio, och naturligtvis inte heller TV eller Internet. Häst och vagn var det viktigaste transportmedlet, järnvägsnätet började byggas ut och såväl bilar som flygplan var ännu science fiction. Skulle man resa långt var det segelfartyg eller ångbåt som gällde. Människan levde och verkade lokalt. Få hade rest längre än några tiotals mil från sin hemort och ännu färre hade besökt något annat land eller någon annan världsdel. Medicinen var i likhet med många andra områden outvecklad.

Möjligheterna att ställa diagnos eller behandla var mycket begränsade och de flesta patienter kunde knappast räkna med att bli botade. De flesta sjukdomar som idag är väl beskrivna var då okända och en del sjukdomar som fanns då är idag utrotade eller sällsynta. Nästan inga av dåtidens mediciner används idag och kirurgi utfördes nästan bara när livet stod på spel.

De medicinska framsteg som gjorts under de senaste hundra åren har i några fall skett genom banbrytande upptäckter, men oftare genom successiva observationer där ny information lagts till den som tidigare tagits fram. Ett historiskt perspektiv är därför en viktig del i den vetenskapliga processen och den forskare som vill ha framgång bör därför göra som Janus – blicka både framåt och bakåt samtidigt. Det finns de som menar att utan kunskaper i historia är verkligt originella upptäckter inte möjliga att göra och att det inte heller är möjligt att förstå upptäckter som gjorts.

I slutet av 1800-talet förändrades medicinen i och med introduktionen av fysiologin (läran om ”hur det fungerar”) med dess fysikaliskt-kemiska och experimentella metodik som ett komplement till den beskrivande anatomin (”hur strukturerna ser ut”). I boken *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* (1865) beskrev fysiologens fader, fransmannen Claude Bernard, sin syn på den vetenskapliga forskningsmetodiken och angav där många principer som är giltiga än idag. Bernard menade att det är den experimentella metoden som leder forskningen framåt och att den bygger på ett påvisande av samband mellan orsak och verkan. Till grund för detta ligger en hypotesprövning där man genom objektiva data bekräftar eller förkastar de hypoteser som man ställt upp, ofta genom att upprepa försöken och ibland genom att göra motförsök. Bernard menade att det vetenskapliga sökandet är en slags längtan efter det okända, en strävan som aldrig helt blir tillfredsställd utan leder forskaren till att utföra nya experiment. En sann vetenskapsman, enligt Bernard, söker sanningen och även om han inte finner hela sanningen så finner han fragment av universums hemligheter och det är dessa fragment som utgör själva vetenskapen.

I början av 1900-talet var det många som beskrev forskningsprocessen i termer av en resa: en fysisk resa som en metafor för en intellektuell, en upptäcktsresa för att utforska livets hemlig-

heter snarare än vår geografiska värld. De sista okända områdena på de stora kontinenterna och i oceanerna höll på att kartläggas och många av den kända världens högsta berg bestogs. Denna nya generation av forskare såg sig ofta som arvtagare till de historiska äventyrarna och själsfränder till de samtida upptäcktsresandena. Likt Odysseus, Christofer Columbus, David Livingstone och Fridtjof Nansen ville man nå okända trakter, allt högre, djupare och längre bort – och några forskare skulle också komma att lyckas med att bryta ny mark inom vetenskapen.

Lewis Carroll publicerade tio år efter *Alice i Underlandet* den dråpliga berättelsen *Snarkjakten* (*The Hunting of the Snark*; 1876). *Snarkjakten* är en historia om en osannolik upptäcktsresa som gjordes av en omöjlig besättning för att finna en ofattbar, men värdefull skapelse – en Snark. Man var osäker på vad man letade efter och själva letandet var ett mål i sig självt. Besättningen var också medveten om att om man skulle hitta en Snark så kanske den inte skulle vara vad man hade trott från början utan något helt annat, i själva verket kanske något förskräckligt – en Boojum.

Hans väldiga väggharta framställde hav
Men saknade kuster och land.
Den enklaste gast alla chanser den gav
Att förstå den med rodet i hand.

”Ekvatorernas banor och meridianer,
Ett par nordpoler eller en zon –
Det är onödigt skrock” utbrast Ringaren och
Fick till svar: ”Ja, en tom konvention!”

Lewis Carroll, *Snarkjakten*, Andra frossbrytningen

Utrustade med ett helt blankt sjökort påbörjade man en resa med osäkert slut. Ibland trasslade man ihop bogsprötet med rodet, vilket fick skeppet att segla baklänges i dagar och när man trodde att man seglade västerut så seglade man i själva verket österut.

Kartläggningen av bisköldkörtlarna och dess funktion och sjukdomar började också som en upptäcktsresa utan karta. Ett medi-

cinskt pussel med många bitar, skulle det visa sig. Man fann en Boojum – en sjukdom, men också en Snark – och inte bara en utan flera.

Några av förra och förrförra seklets mest framstående anatomer, patologer, fysiologer, biokemister, invärtesmedicinare och kirurger skulle komma att bidra till förståelsen av det lilla organets betydelse och sjukdomar. Listan omfattar namn som är kända för de flesta medicinare: Virchow, Kocher, Billroth, Ringer, makarna Curie, Albright och Yalow. Flera av dem skulle senare få lyckan att resa till Stockholm för att motta Nobelpriset. Vad dessa och andra forskare lyckades med var att identifiera sjukdomstillstånd som var förknippade med en onormal funktion i bisköldkörtlarna, beskriva funktionen och ta fram kemiska metoder för att bestämma blodkoncentrationen av det hormon som produceras av bisköldkörtlarna. De skulle även visa att det lilla organet var avgörande för kroppens reglering av kalcium, och under resans gång skulle det framgå att kalcium hade en nyckelroll i människans och djurens fysiologi och biokemi, liksom för olika signalsystem på cellnivå. Forskarna skulle också beskriva det komplexa samspelet mellan hormonet och dess målorgan, bestämma hormonets struktur, kartlägga receptorn hos målorganens celler, fastställa signalvägar och förändringar i genuttryck, och – viktigast av allt – finna effektiva behandlingsstrategier vid sjukdomar orsakade av en rubbad organfunktion.

I en vidare bemärkelse är denna medicinsk-historiska berättelse en exposé över vilka villkor som gäller för mänskligheten i dess strävan efter sanning och mening, förhoppningar om framgång och patetiska misslyckanden, banbrytande upptäckter som gjorts av en slump, missade tillfällen, strävan efter ära och berömmelse, brustna illusioner och avsaknad av erkännande. Men framför allt är det en berättelse om hur framgångsrik forskning kan bidra till att lindra besvär eller bota patienter från sjukdom.

En lång resa för ett litet organ.

Sandströms upptäckt

Uppsala, sommaren 1877. Det var här och nu som historien börjar om de små körtlar som ingen kände till. Ivar Sandström studerade medicin vid universitetet i Uppsala och hade fått anställning som extra ordinarie amanuens hos professor Edward Clason på Anatomiska institutionen.

August Strindberg beskriver i *Från Fjärdingen till Svartbäcken* försammarstämningen i Uppsala under denna tidsperiod på följande sätt:

Det hade åter blivit vår och kamraterna hade skilts åt olika håll; några hade gått ut på beväringmötena, andra till förordnanden i landsorten och andra åter till badorter: han var ensam i staden och såg en förskräcklig sommar framför sig i Uppsala, där somrarna kunde vara outhärdliga.

Det var en majdags eftermiddag; han hade suttit i Karolinaparken och läst och gick nu upp på Slottsbacken för att få lite horisont. Landskapet är inte just vackert, men det ger icke heller någon längtan till landet, utan väcker snarare föreställningar om havet; och han var född vid kusten och blev hemsjuk, då han såg ångbåten böka sig fram mellan de gruvliga trädesåkrarna. Och han såg hela sommarens fasor framför sig och han önskade att det var höst igen.

Ivar Sandström var sorgsen till sin natur och kände kanske på samma sätt. August Strindberg läste tidvis i Uppsala samtidigt som Sandström och båda var medlemmar i Stockholms Nation, som vid den tiden bestod av knappt 200 studenter. Vid hela universitetet fanns vid denna tid ungefär 1 600 studenter. Strindberg och Sandström deltog i studentlivet och bodde bara ett kvarter från

Ivar Sandström (1852–1889). Fotot är taget när Sandström var ungefär 25 år gammal, vid den tid då han gjorde sin oväntade upptäckt. (Återgivet med tillstånd, Universitetsbiblioteket, Uppsala.)



varandra i centrala Uppsala. Vårterminen 1872 läste båda till den s.k. medikofilen, som var en förberedande kurs vid den filosofiska fakulteten för att få tillträde till läkarstudier vid medicinska fakulteten. Sandström tog medikofilen denna termin medan Strindberg misslyckades. En berömd episod är när Strindberg i mars 1872 kom ut på universitetstrappan efter att ha kuggats i kemi och hörde Levasseurs franska skådespelare prata och skratta i Karolinaparken. Han bestämde sig då för att avbryta planerna på att bli läkare och fick uppslaget att slå sig in på en helt annan bana, skådespelarens.

Sommaren 1877 hade Sandström således ett vikariat på anatomen. Han behövde arbeta extra när helst studierna medgav eftersom han inte kunde räkna med att få så mycket utöver det nödvändigaste hemifrån. Lönen var inte hög, men han behövde pengarna och lite kunde han räkna med att kunna lägga undan till höstterminen. Sandström var född 1852 och var femte barnet i en syskonskara på sju. Hans far hade dött i kolera innan Ivar hade börjat skolan och lämnat betydande skulder efter sig. Sandström påbörjade sina medicinska studier höstterminen 1872, men det tog lång tid innan de

kunde avslutas. Av ekonomiska, sociala och personliga skäl skulle Sandström få sin licentiatexamen först efter femton års studier. Vid denna tid var annars den svenska läkarutbildningen tio år lång.

Hans arbete på anatomen innebar dissektioner på djur, ett arbete som gick långsamt och krävde tålmod, och så gällde det att vara noggrann. Ett ensamt arbete dessutom. Fast det gjorde honom inget; han var van vid att vara ensam och trivdes bäst med det. Han var lite av en ensamvarg. Som på de flesta anatomiska institutioner världen över var jämförande anatomi ett huvudämne som innebar att anatomiska strukturer jämfördes mellan olika djurarter. Det var i samband med dissektion på hund som Sandström påträffade några okända strukturer. Han skriver i den skrift från 1880 som skulle bli grundläggande inom området:

För snart tre år sedan påträffade jag å sköldkörteln af en liten hund en liten, knappt hampfröstor bildning, som låg innesluten i samma bindvävskapsel som denna körtel, men skilde sig derifrån genom en ljusare färg.

Han kallade de fyra små strukturer som han hittade på halsen för *paratyreoidea*:

Ett särskilt namn synes lämpligt för dessa strukturer [...] såväl med tanke på dess väsentligen annorlunda utseende [...] som för dess konstanta lokalisationer.

Namnet *paratyreoidea* var välfunnet, eftersom det beskriver organets läge bredvid sköldkörteln (från grekiska *para*, ”bredvid” och *tyreoidea*, ”sköldkörtel”).

Det är förstaeligt att denne unge medicinare till en början tvivlade på att det han funnit verkligen var ett organ som inte tidigare var beskrivet. Sandström skriver:

Förekomsten af en hittills okänd körtel hos djur, som så ofta varit föremål för anatomiska undersökningar, manade till ett genomletande af trakten kring sköldkörteln även hos människan, ehuru väl sannolikheten att här anträffa något



Anatomicum i Uppsala. Observera gaslyktan som visar att fotot är taget innan elektriska gatlykter hade installerats i Uppsala, d.v.s. vid tiden för Sandströms upptäckt.

förut obeaktadt föreföll så ringa, att det var med uteslutande hänsyn till undersökningarnas fullständighet än i hopp att anträffa något nytt, som jag skred till ett uppmärksamt genomsökande af de sköldkörteln omgivande partierna.

Varken Sandström eller hans kollegor på anatomiska institutionen kunde naturligtvis förstå upptäcktens potentiella betydelse och ytterligare undersökningar kom att ligga i träda i nästan tre år:

Tid och material medgåfvo emellertid ej undersökninarnes fullföljande, och det är först i vinter, som jag blifvit i tillfälle att återupptaga dem.

Kanske hade inte Sandström berättat för kollegorna om sitt fynd. Det är annars svårt att förstå varför man inte jublade på institutionen. För vid hur många anatomiska institutioner har ett nytt organ upptäckts? Att resursbrist skulle vara orsaken till att han inte gick vidare med sina fynd förrän nästan tre år senare verkar inte troligt. Det troligaste var nog att han till en början höll sina iakttagelser för sig själv.

Hur som helst fortsatte Sandström med sitt projekt och gjorde jämförande anatomiska studier på katt, ox, häst och kanin: hos alla dessa djur återfann han bisköldkörtlar. Den stora utmaningen var naturligtvis att se om bisköldkörtlar kunde identifieras hos människa. Även här gick han grundligt tillväga och dissekerade 50 lik. Han fann att strukturerna var konstanta i 43 fall, men i fem fall fann han endast en körtel på vardera sidan och i två fall endast en körtel på ena sidan. Idag vet vi att människan nästan alltid har fyra bisköldkörtlar och i undantagsfall någon eller några till. Sandström fann vad alla kirurger som idag opererar bisköldkörtlar vet, nämligen att platserna där de fyra körtlarna är belägna kan variera och att det ibland kan vara svårt att återfinna alla körtlarna. I egenskap av anatom och histolog kunde Sandström inte komma längre än att beskriva organets utseende. Vad bisköldkörtlarna kunde ha för betydelse, om någon, hade han naturligt nog ingen aning om, men han antog att de utgjordes av outvecklade sköldkörtelstrukturer och att ”patologer så småningom kommer att finna tumörer i dem”.

Sannolikt var Sandström snubblande nära att själv upptäcka en tumör i ett av de preparat som han undersökte. Han fann nämligen en cysta (avgränsat hålrum) i en körtel. Preparatet var emellertid så förрутtnat att han inte kunde karaktärisera den mikroskopiska bilden närmare. Cystbildningar i normala bisköldkörtlar är ovanliga men förekommer då och då i tumöromvandlade körtlar.

Sandström fann vid sin genomgång av tidigare publicerade arbeten att två forskare före honom hade observerat körtlarna men att han ”inte kan förneka att det kan finnas även andra”. Sandström nämner i sin rapport att de två tyska patologerna Robert Remark och Rudolf Virchow tidigare observerat bisköldkörtlar. Vad dessa framstående patologer emellertid inte hade förstått var att dessa små bildningar utgjorde ett alldeles speciellt organ och än mindre att de hade en speciell funktion.

Av någon anledning var emellertid tiden mogen för bisköldkörtlarna att bli upptäckta. Patologen D.A. Welsh anger i sin avhandling från 1898 att ett tjugotal germanska, franska, italienska och engelska forskare hade uppmärksammat bisköldkörtlarna under åren 1876–1881, d.v.s. i praktiken vid tiden för Sandströms publikation (1880). Ingen av dessa rapporter tillförde dock något utöver det som