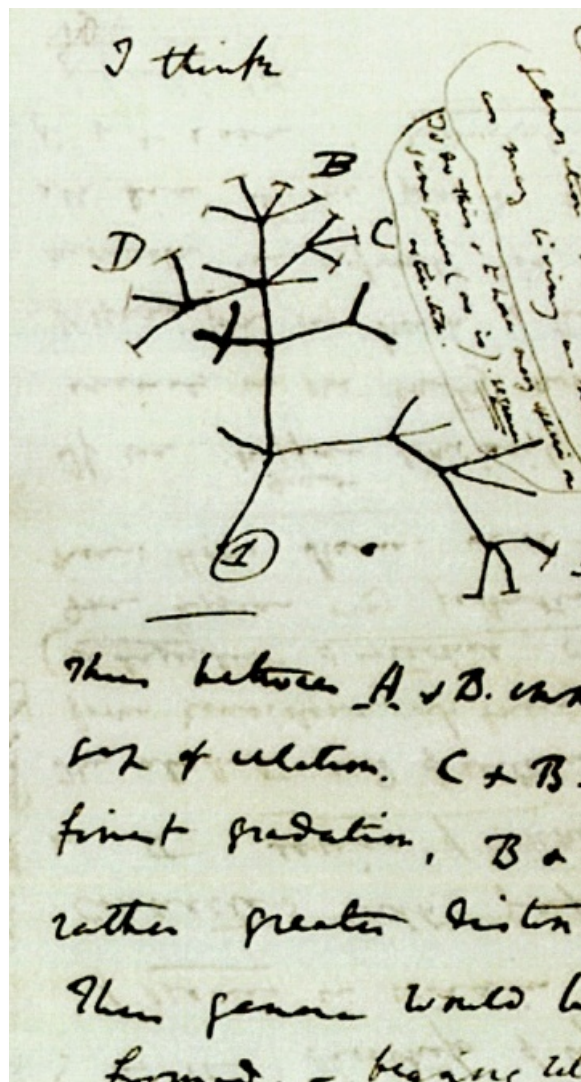
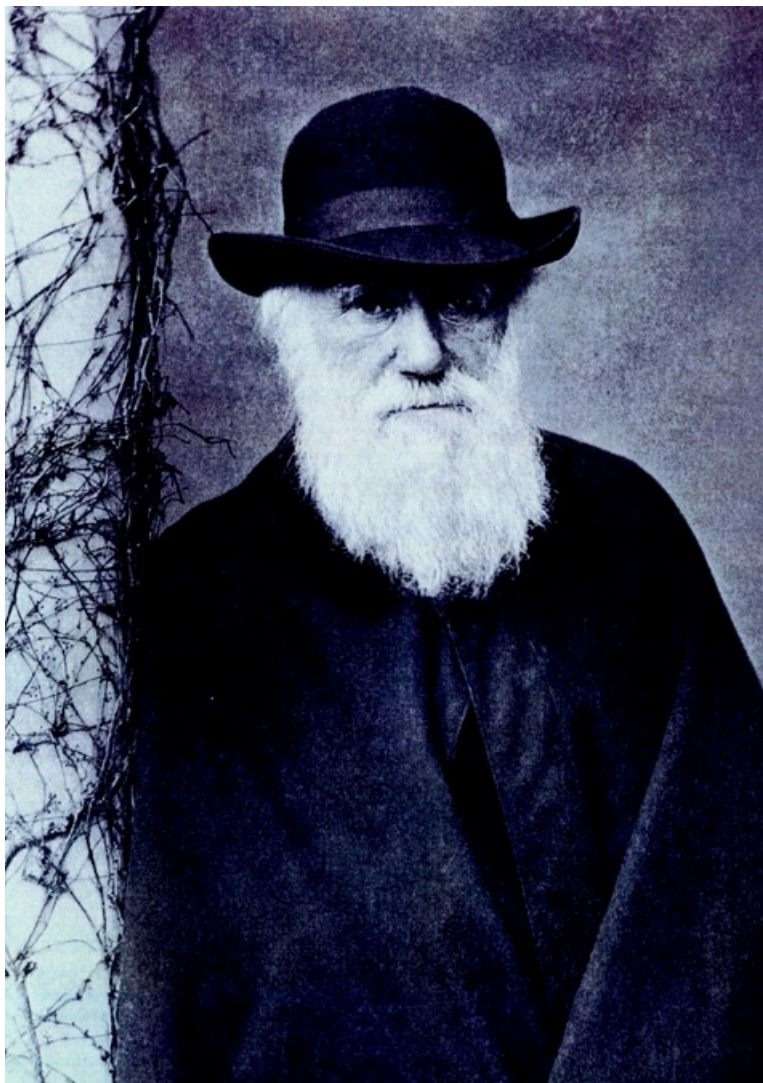




Det tog tid för Darwins idé att få genklang i medicinen

Det är förvisso två hundra år sedan Darwins födelse, men också precis två hundra år sedan Jean-Baptiste de Lamarck (1744–1829) tydligt formulerade sin utvecklingslära i »Philosophie zoologique«. Lamarck verkade vid det naturhistoriska museet i Paris och sysslade där bland annat med de ryggradslösa djurens systematik. Som systematiker var han väl medveten om den anatomiska variation

som fanns mellan olika exemplar inom en art, vilket stred mot mångas uppfattning om arternas absoluta konstans. Lamarck tänkte sig också att organismerna strävade efter att anpassa sig till omgivningen, vilket resulterade i ärftliga kroppsliga förändringar.

Ett av de stora problem som Darwin inte kunde lösa, vilket han var väl medveten om, var hur ärftliga variationer kunde uppstå och hur dessa variationer kunde föras vidare mellan generationerna. Även om Darwin och Gregor Mendel (1822–1884) var samtida kunde Mendels genetiska experiment och resultat aldrig korsbefrukta (om uttrycket tillåts) Darwins tankar, eftersom hans epokgörande arbete »Versuche über Pflanzten-Hybriden« publicerades i den provinsiella tidskriften »Verhandlungen der Naturforschenden Vereins in Brunn«. Däremot torde Mendel ha läst Darwin. I det augustinerkloster där Mendel sedermera blev abbot fanns böcker av Darwin med marginalanteckningar av Mendel.

LIVETS TRÄD

Charles Darwin talade inte vitt och brett om sin forskning, men han skissade tidigt »livets träd«, så som han tänkte att det såg ut enligt hans teori. Texten finns på sidan 36 i »Anteckningsbok B«, utställd i monter på universitetsbiblioteket i Cambridge.

CHARLES DARWIN 200 ÅR

Charles Darwin, evolutionslärans fader, föddes för 200 år sedan. Läkartidningen uppmärksammar jubileet genom ett antal artiklar om mannen och hans epokgörande livsverk. Första artikeln om Charles Darwin var införd i Läkartidningen nr 20/2009.

Även om Lamarcks idéer länge tett sig obskyra, inte minst mot bakgrund av de stolligheter Stalins protegé Trofim Lysenko torgförde vid mitten av 1900-talet, så var Darwin själv inte främmande för lamarckistiska förklaringsmodeller. Han uteslöt till exempel inte att konsekvenserna av kirurgiska ingrepp kunde gå i arv, bland annat mot bakgrund av experiment Brown-Séquard gjort på marsvin.

Innan vi lämnar Lamarck kan det vara värt att påminna om att aktuell forskning visat att förvärvade egenskaper faktiskt kan gå i arv. Inom epigenetiken studeras ärftlighet som inte förklaras av förändringar i själva DNA-sekvensen utan sammanhänger med annan kemisk modifiering av DNA-molekylen, till exempel metylering. Detta kan orsakas av omgivningsfaktorer och påverkar i sin tur genexpressionen i efterföljande generationer. Det verkar alltså som om miljöpåverkan kan sätta adaptiva spår hos avkomman. Lamarck, men säkert också Darwin, torde le i sin himmel.

Under några viktiga decennier mellan världskriget och strax därefter möttes utvecklingsläran, genetiken och ekologin på ett för alla disciplinerna mycket fruktbart sätt. Man brukar kalla detta för den moderna syntesen, efter Julian Huxleys bok »*Evolution. The modern synthesis*«, som utkom 1942. Huxley var professor i zoologi i London och barnbarn till »Darwins bulldogg«. En av de allra mest inflytelserika vetenskapsmännen under denna period var Theodosius Dobzhansky (1900–1975), som 1937 publicerade »*Genetics and the origin of species*«, där evolution och genetik sammanfördes på ett fruktbart sätt. Efter den moderna syntesen är evolutionsläran och det evolutionära tänkandet så fast rotat och integrerat i all biologi att verkligt och seriöst inomvetenskapligt ifrågasättande inte riktigt förekommer. Dobzhanskys kommentar från 1970-talet om att »ingenting inom biologin är begripligt utom i ljuset av evolutionen« belyser detta väl.

Man brukar i evolutionsbiologiska sammanhang skilja på proximala och ultimata förklaringar. Ett klassiskt exempel är skillnaden i storlek på kammen och stjärtfjädrarna hos tuppar och hönor. Den proximala förklaringen handlar om effekterna av manligt könshormon på tuppens kroppsutveckling, vilket låter sig förstås och beskrivas i endokrinologiska termer. Den ultimata förklaringen handlar om varför denna könsskillnad uppstått och vidmakthålls. I detta fall rör det sig om stamtavla som är dyra att bygga och underhålla, vilket innebär att endast riktiga prakttuppar får stora kammar och imponerande fjäderbuskar. Denna fjäderfånas motsvarighet till en Porsche signalerar i sin tur till hönorna att här kommer ett genetiskt bra partnerval. Den ultimata förklaringen är alltså evolutionsbiologisk och handlar om sexuell selektion.

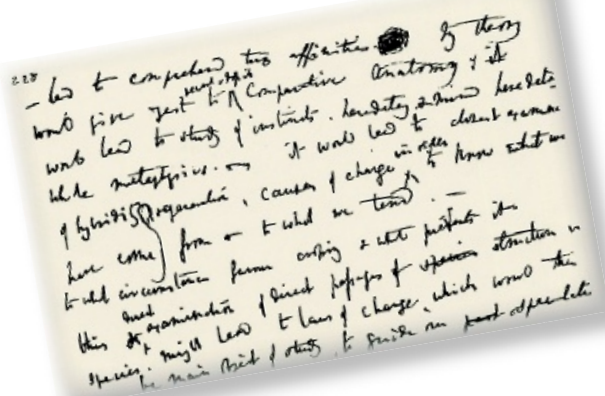
I sin bok »*Idéer om livet*« påpekar Nils Uddenberg det anmärkningsvärda i att den medicinska vetenskapen i så pass ringa grad har påverkats av evolutionära tankar när situationen är så radikalt annorlunda inom den övriga biologin. Detta till trots har ju medicinen gjort enorma teoretiska och praktiska framsteg sedan Darwins dagar. I ett försök att närma medicinen och evolutionsbiologin utkom under 2008 på Oxford University Press »*Evolution in health and disease*«, under redaktör-



ARBETSFRUM
Charles Darwin var en tillbakadragen forskare under hela sitt liv. Han höll sig mest till arbetsrummet i bostaden Dawn House i Kent, England.
Foto: Noël Kingsley

skap av Stephen C Stearns och Jacob C Koella. Boken innehåller såväl djuplodande teoretiska avsnitt med fokus på genetik och evolutionär teori, som mer sjukdomsorienterade avsnitt där ett evolutionärt tänkande appliceras.

De flesta medicinare är nog förtrogna med något eller några exempel ur den evolutionära medicinens fatabur. Ett välkänt sådant är att individer som är homozygota för sickelcellsgenen väldigt sällan kan reproducera sig eftersom de ofta dör mycket unga. Detta borde innebära att anlaget för hemoglobin S (Hb-S) minskade i frekvens för varje generation, tills förekomsten i populationen blev obefintlig eller mycket ringa. Nu är det ju inte så, utan i tropiska Afrika är ungefär tjugo procent heterozygota anlagsbärare. Detta skulle i princip kunna bero på att sickelcellsmutationen väldigt ofta uppstår spontant, eller att individer som är heterozygota för Hb-S-allelen har haft en evolutionär fördel i denna miljö jämfört med homozygoter för såväl Hb-S som normalt hemoglobin. Orsaken är som bekant att både prevalensen och intensiteten av malariefektioner är lägre hos de heterozygota, vilket utövat ett mäktigt selektionstryck. Barn som föds heterozygota för Hb-S har helt enkelt större chans att överleva och föra sina anlag vidare. Att sickelceller innebär en nackdel ur malariparasiternas perspektiv sammanhänger med att överlevnadsvillkoren i dessa deformerade röda blod-



kroppar är sämre och att de snabbare elimineras ur cirkulationen.

En historisk tillbakablick på många av våra folksjukdomar visar att de näppeligen kan ha funnits under åtminstone äldre stenåldern, eftersom den kritiska populationsstorleken helt enkelt inte förelåg. Dessa virus kunde inte överleva i så små grupper av människor. Mässling är ett bra exempel. Livslång immunitet hos dem som haft mässling kräver ett ständigt nyinflöde av icke-immuna individer dvs i princip småbarn, för att sjukdomen ska finnas kvar i en befolkning. Det har uppskattats att 250 000 individer krävs för att för att mässlingen ska kunna bita sig fast, och så stora befolkningskoncentrationer uppstod inte förrän cirka tre tusen år före Kristus. Därför blev också mässlingen ett så dödligt hot för den amerikanska urbefolkningen efter 1492, eftersom deras förfäder hade lämnat Eurasien långt innan mässlingen gjorde entré på scenen. En eventuellt sjunkande vaccinationsfrekvens är i ljuset av detta givetvis djupt olycklig!

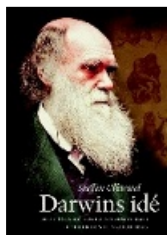
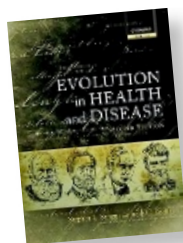
Om vårdrelaterade infektioner, antibiotikaresistens och pandemihot är vanligt diskuterade problem, även ur ett evolutionsmedicinskt perspektiv, så ger oss »Evolution in health and disease« exempel på flera andra områden där detta alls inte är så självklart eller spritt. I flera spännande kapitel diskuteras cancer, metabola syndromet och åldrandet. Det jag däremot saknar i boken är avsnitt om psykiska sjukdomar ur ett evolutionärt perspektiv. Inte minst kring schizofreni har det ju skrivits mycket under åren. Möjligen är jag av ohämmad vana alltför inriktad på proximala förklaringar och kliniska realiteter för att inte uppfatta att inslaget av spekulation ibland ter sig väl stort. Men det är å andra sidan en mycket nyttig övning att se välbekanta frågeställningar ur en annan vinkel, och evolutionsmedicin borde nog vara en större del av såväl grund- som vidareutbildningens pensum.

Om »Evolution in health and disease« är mer teoretiskt orienterad och förutsätter en hel del förkunskaper, inte minst genetiska, för att bli fullt njutbar, så är evolutionsbiologen Staffan Ulfstrands »Darwins idé. Den bästa idé någon någonsin haft och hur den fungerar idag« betydligt tillgängligare. Boken är ett nästan övertydligt exempel på hur bra och intresseväckande det kan bli när djupgående ämneskunskaper och verklig kärlek till ämnet strålar samman. Vill vi inte hamna i en brittisk situation när det gäller kunskaper om och acceptans av evolutionsbiologin borde »Darwins idé« läsas allmänt i gymnasier, eller åtminstone hamna på många nybakade studenters presentbord. Staffan Ulfstrand redogör såväl för Charles Dar-

SPÅDOM
Charles Darwin skrev i sin anteckningsbok 1837 att hans teori skulle sätta fart på den grenen av vetenskapen som kallas jämförande anatomi och leda till studier av en rad nya fenomen, inklusive ärfthet.



KOLLEGA
Den franske forskaren Jean-Baptiste de Lamarck hävdade också att organismernas strävan efter att anpassa sig till omgivningen medför ärfthiga kroppsliga förändringar.



BÖCKER
Två nyutkomna böcker som förklarar Darwins lära ur medicinsk synpunkt.

wins liv och det vetenskapshistoriska sammanhang han verkade i, som för den moderna syntesen och sociobiologin.

En betydande del av texten ägnas åt den sexuella selektionen. Med detta menas den evolutionära process som resulterar i utvecklingen av olika attribut eller ornament, vars enda syfte är att öka individens sexuella attraktionskraft och reproduktiva framgång, även till priset av förkortad livslängd för den enskilde. Lev hårt och dö ung kan mycket väl sättas som credo för den sexuella selektionen, liksom för de unga hanar som ofta spelar dess karaktärsroller. Vi talar bland annat om stjärtfjädrar och tuppkammar men också om koltrastens sång i vårkvällen. En grundläggande tanke är att dessa ornament är så energikrävande att bygga och underhålla ett endast de bästa individerna kan bli riktigt imponerande. Man brukar tala om handikappprincipen, vilket innebär att det finns ett positivt samband mellan ornamentens extravagans och hanens kondition, där den senare får anses avspegla en allmänt god genupsättning. Endast eliten kan bära kostnaden för handikappet.

Det finns en genomgående skillnad mellan könen när det gäller ornamentering. Grundregeln är att de flesta honor inom en art blir befruktade, medan det bland hanarna finns en stor grupp frustrerade och kärlekskranka unga individer, som inte kommer till vid fortplantningens köttgrytor. Därför gynnar evolutionen maximala ornamentala satsningar. En halvtaskig fjäderskrud eller slätstruken sång duger inte. Det gäller som sagt att ge järnet. Nu finns det ju som vi alla vet sekundära könskaraktäristika också hos honor, så även inom vår art, och mycket talar för att de uppstått genom samma evolutionära mekanism dvs sexuell selektion. Att smal midja och breda höfter, oavsett viktclass, är ett ideal i många kulturer är nog inte en slump utan en biologisk signal om ungdom, hälsa och fertilitet.

De sista kapitlen ägnar Ulfstrand åt människan och hennes utveckling. Frågor om språket och kulturen diskuteras och belyses ur ett evolutionsbiologiskt perspektiv. Vi träder här in på sociobiologins minerade mark. Minerad av alla dem som verkar tro att evolutionen tar slut någonstans på halsen, som en provokativ artikel i »The Economist« nyligen spetsade till det. Att våra benknor och fysiologiska processer har en evolutionär bakgrund kan nog (hoppas jag!) accepteras av många, men att högre cerebrala funktioner, intellektet eller själen, skulle ha så triviala anor får tyvärr ofta karaktären av rött skynke.

Visst är det så att den relativa determinism när det gäller respons på givna stimuli som jag ser hos min hanhund, eller än mer så hos de blodiglar jag höll i några år, inte riktigt kännetecknar människans mer avancerade beteenden, åtminstone inte sedan vi passerat spädbarnsstadiet. Men det betyder ju inte att den evolutionära grundtonen upphört att ljuda i vårt själsliv. Tvärtom säger Edward O Wilson att generna håller den mänskliga kulturen i ett koppel, låt vara att det är mycket långt. Kanske skrev Ulfstrand sin bok och jag min artikel av delvis ornamentala skäl. För allt kan väl inte vara spleen?

Jarl S Torgerson
regionläkare, docent, Göteborg
jarl.torgerson@vgregion.se

Information utan diskussion

Nästan alla läkemedelskommittéer ger ut en periodisk publikation. Stommen i informationen utgörs av kommittéernas egna rekommendationslistor. Innehållet i övrigt varierar, men mycket är upprepningar av den läkemedelsinformation som myndigheterna kommer med.

Den här artikeln baseras på en genomgång under 2008 av 21 periodiska publikationer från landets läkemedelskommittéer. Kommittéerna i Blekinge och Dalarna utgav inga bulletiner under året. Utgivningsfrekvens, sidantal och ambitionsnivå varierar. Tjugo nummer utkommer av den tvåsidiga »Medicin« (Västerbotten) under det att flertalet publikationer utkommer 4–6 gånger per år med i genomsnitt 8–10 sidor per nummer. Några har fast sidantal, andra varierar under året. De flesta har ansvarig utgivare och redaktion, men ett par saknar dessa uppgifter. Mer sällan framgår vem som skrivit enskilda referat och artiklar. Flera produkter är påkostade trycksaker i fyrfärg och med omslag i glansigt papper. Andra är i tvåfärg och distribueras via länk i mejl. Mest modern i detta avseende är »Nyhetsbrevet« från Kronoberg, som innehåller korta stycken med rubriker och en länk till ytterligare material för dem som vill fördjupa sig i ämnet. Det mesta skrivs av ett fåtal kommittémedlemmar, och i knappt hälften av publikationerna finns en ledare signerad av ordföranden.

Rekommendationslistor är givetvis en central del av publikationernas innehåll. Ibland upptar de eller tillhörande anvisningar ett speciellt nummer eller en bilaga, men i andra fall sprids rekommendationerna ut över numren. Syftet med utgivningen, förutom att föra ut kommittéernas rekommendationer, är oklart. Vid sidan av rekommendationerna dominerar innehållet av referat och specialistvärderingar inom ett terapiområde, ibland utsträckt till en temabilaga.

Gränsen mellan egna värderingar och refererade sådana är ibland otydlig. Rena referat härstammar oftast från TLV, Läkemedelsverket, SBU, New England Journal of Medicine, JAMA, andra kommittéers periodika eller egna konferenser och möten. Hälften av publika-

TABELL. INFORMATIONSBLOD/TIDSKRIFT	LANDSTING	ANTAL NR 2008
Behandlingsbladet	Norrbottnen	8
Dagens dos	Östergötland	4
Farmaka i Fokus	Stockholm, SV	5
Förskrivaren	Jönköping	4
Jämtmedel	Jämtland	4
Läkemedelsnytt	Stockholm, NÖ, NV	7
Läkemedelsnytt	Kalmar	10
Läkemedelsbulletinen	Västmanland	5
Läkemedelsbulletinen	Skåne	10
Läkemediet	Stockholm, Norra	8
Mediacin	Västerbotten	20
Mittmedel	Västernorrland	6
Mix	Gävleborg	4
Nya Eklövet	Blekinge	(Utkom ej 2008)
Nyhetsbrev	Kronoberg	8
Pillret	Västra Götaland	5
Rapport om läkemedel	Örebro	6
Recept på behandling	Uppsala	6
Rekommenderat	Värmland	6
Terapinytt	Halland	4
Terapitips	Sörmland	7
Våra läkemedel	Dalarna	(Utkom ej 2008)
Ögat på läkemedel	Stockholm, Södra	5

tionerna arbetar åtminstone någon gång under året med intervjuer och en handfull med »frågor och svar«. Mest använt är det senare inslaget i »Läkemediet« (Stockholm), »Recept på behandling« (Uppsala) och »Pillret« (Västra Götaland). Notiser från Apoteket och IT-avdelningar, påminnelser och annonser för utbildningsaktiviteter förekommer rikligt, men endast en handfull har stående kalendrier. Än ovanligare är inslag för sjuksköterskor. Endast i »Läkemedelsnytt« (Stockholm) och »Terapinytt« (Halland) har jag hittat detta.

Sedan årets rekommendationslistor presenterats är det förvånande lite uppmärksamhet på mål och uppföljning. Endast hälften av publikationerna har tydlig uppföljning minst en gång. »Läkemedelsbulletinen« (Västmanland) har det i alla nummer och »Terapitips« (Sörmland) i många. Den vanligaste modellen är stapeldiagram över alla landsting med riksgenomsnittet och/eller det egna landstinget markerat. Jag tvivlar på att den pedagogiken leder till förändringar.

Många andra ämnen togs sporadiskt upp i utgivningen. Vanligast var miljöfrågor (10 kommittéer), följt av ekonomi, patientsäkerhet samt Fyss/FAR. Biverkningar, generika, naturmedel samt »äldre och läkemedel« (återkommande tema i »Terapinytt«, Halland) tas ytterst sällan upp, och följsamhet, »off-label« respektive dubbelförskrivning aldrig! »Rekommenderat« (Värmland) och »Jämtmedel« har presentationer av

sina kommittémedlemmar, vilket utgör ett levande inslag bland alla fakta.

Det är svårt att säga vilken informationsmängd och utgivningsfrekvens som ger störst effekt, men tidningar på 15–25 sidor riskerar nog att hamna i högen »läsa senare«. Ett alternativ är givetvis webbtidningar med korta meddelanden följda av en länk till källan, som ofta är en myndighet, SKL eller liknande. Varför skriva om det som andra redan uttryckt? Även kalendrier går lätt att länka, och några papperspublikationer hänvisar redan läsaren till kommitténs webbplats för mer information. Vad läsarna verkligen vill ha vet nog inte utgivarna. Endast »Förskrivaren« (Jönköping) har redovisat en läsarusundersökning.

Stilen i kommittéernas periodika är sällan problematiserande. Debatt och diskussion lyser med sin frånvaro trots att läkemedelsområdet är i stort behov av dessa. Läksekretsen är beläst inom området, och nivån borde vara högre, mindre kokboksaktig. Fler intervjuer och reportage från kommitténs verksamhetsområden skulle ge mer liv åt produkterna. En framförhållning som anger kommande ämnesområden kan leda till fler inlägg utanför redaktionen. Men det kräver tätare utgivning än fyra gånger per år.

Anders Cronlund
farm dr

v vd i Apotekarsocieteten 1992–2008