



Rett hade rätt men tolkade snett

Professor emeritus Bengt Hagberg, numera i Göteborg, var på 1960-talet laborator i barnneurologi i Uppsala. Han fick på remiss till sin mottagning en 4-årig flicka, som uppvisade en klinisk bild han aldrig sett tidigare. Flickans normala utveckling hade stannat upp vid omkring 1 års ålder. Hon förlorade finmotorik och språklig kontakt, blev närmast autistisk, utvecklingsstörd, ataktisk och fick stereotyp vridande handrörelser. Föräldrarna var mycket kloka och angelägna om en diagnos för att hjälpa sin dotter så bra som möjligt. De accepterade så småningom en hjärnbiopsi, men med dåtida teknik kunde inget onormalt avslöjas. Orsaken till flickans sjukdom förblev en gåta trots omfattande utredningar.

Under de kommande åren fick professor Hagberg för konsultbedömning ytterligare några flickor som med sin kliniska bild liknade den ursprungliga tösen. Hon hade fått ett smeknamn, »Vesslan« – många barn får smeknamn av personalen när de återkommer gång på gång för utredning – och morbus Vesslan började bli ett begrepp. Det stod helt klart att det rörde sig om en tidigare inte identifierad svårartad sjukdom, som visat sig bara drabba flickor efter en initialt helt normal utveckling. Det fanns ingen hereditet, inga tecken på metabolisk sjukdom eller miljöpåverkan, inga påvisbara patologisk-anatomiska hjärnfynd, inga avvikande laboratorieprov

och vid den tiden inga liknande beskrivningar i den vetenskapliga litteraturen.

Professor Hagberg presenterade sina då 16 fall vid en barnneurologisk kongress i Manchester 1981. Flera kolleger hade liknande erfarenheter av ett fåtal flickor, men hade inte insett att det kanske rörde sig om ett tidigare okänt syndrom. Professor Jean Aicardi, ledande barnneurolog i Paris, samt dr Karin Dias i Lissabon påbörjade tillsammans med professor Hagberg en vetenskaplig artikel om fenomenet. Vid en konferens i Toronto 1981 beskrev de sina mystiska flickor i samband med en vetenskaplig översikt om utvecklingsstörningar hos barn. När föredraget var slut kom en rödbrusig man nästan springande fram till podiet och ropade: »Ich bin Rett, ich bin Rett und will jetzt mit Ihnen sprechen.« Han talade då endast tyska.

»Ni måste omedelbart komma till Wien och undersöka mina flickor«, sa dr Andreas Rett, och tillade till Bengt Hagbergs förvåning: »Jag betalar resor och uppehälle.« Det visade sig så småningom att dr Rett var påtänkt som hälsovårdsminister i Bruno Kreiskys regering i Österrike, vilket gav honom ett antal frihetsgrader i ekonomiskt avseende.

Nu hade man kanske kommit ett steg närmare gåtans lösning. Dr Rett hade redan 1966 på tyska beskrivit inte mindre än 21 flickor och kvinnor med en liknande klinisk bild i en medicinsk tidskrift i Wien [1]. Artikeln blev tyvärr föga känd. Han hade dessutom

UNG FLICKA
Oljemålning på
emaljplåt av
Lena Rydén,
1997. Målningen
är kraftigt be-
skuren.

Foto: RP Digital KB



INGEGERD WITT-ENGERSTRÖM på Rett Center, Östersund, med Johanna, som har Retts syndrom med typiska handstereotyper i mellinjen.

konstaterat att många flickor han undersökt hade höga ammoniumhalter i blodet, men det kunde professorerna Aicardi och Hagberg inte konfirmera.

Sagt och gjort, dr Rett tog i april 1982 emot professorerna Hagberg och Aicardi samt dr Dias på sin institution, som låg i utkanten av Wienerwald. Det visade sig att dr Rett innehade den tjänst som en gång tillhört Sigmund Freud, och han huserade i samma gamla lokaler, som nu var toppmodernt utrustade. Ett tiotal flickor och nuga damer var inkallade för undersökning.

De inbjudna läkarna från tre europeiska länder och dr Rett gick två och två till varje patient och genomförde med akribi sin neurologiska diagnostik. Därefter samlades man i ett konferensrum och jämförde sina kliniska fynd. Det var tydligt att bilden var mycket ensartad, och det som kom att kallas Retts syndrom tog form under en eftermiddag på Freuds gamla mottagning. Professorerna och dr Dias publicerade sin artikel, som beskrev 35 flickor, på engelska i *Annals of Neurology* år 1983 [2]. Neurologin hade fått en helt ny diagnos, som senare visade sig vara den efter Downs syndrom vanligaste orsaken till svår utvecklingsstörning hos flickor.



ANDREAS RETT, 1924–1997.

Nu vidtog en rasande snabb utveckling, där professor Hagberg blev en av få ledande forskare. Det snabba genombrottet i USA berodde nog på att en barnläkare i Washington DC när han läst artikeln insåg att hans dotter hade Retts syndrom. Hans fru blev en av initiativtagarna till International Rett Syndrome Association i USA redan följande år [3].

I Sverige var det dr Ingegerd Witt-Engerström som under professor Hagbergs ledning skrev en rad artiklar om Retts syndrom, vilka ledde fram till hennes avhandling [4]. Hon tog också under 1990-talet initiativet till Rett Center i Östersund. Från Skottland, Japan och Australien kom artiklar i snabb följd, och Retts syndrom blev en utmaning framför allt för genetikerna. Det stod klart att syndromet förekom i en frekvens av omkring 1/10 000–12 000 nyfödda flickor, med i stort sett lika hög förekomst över hela den vetenskapligt kända världen. Att orsaken skulle sökas i X-kromosomen kunde en gymnasist förstå, men vilken gen rörde det sig om?

Under förberedelserna till en internationell konferens i Göteborg om Retts syndrom 1994 kom professor Hagberg i kontakt med den sovjetiske forskaren Pavel

■ Kliniska kriterier för klassisk form av Retts syndrom (något förkortat)

1. Normal pre- och perinatal period
2. Normal utveckling till minst sex månaders ålder
3. Period med avstannande tillväxt av huvudomfånget, som är normalt vid födseln
4. Förlust av finmotorisk förmåga vid 6–30 månaders ålder
5. Social och kognitiv tillbakagång
6. Handstereotyper, ofta av »handtvättningstyp«
7. Dyspraktiskt rörelsemönster

■ Stödjande kriterier för klassisk form av Retts syndrom

1. Episodiska störningar i andningsmönstret med hyperventilation, aerofagi m m
2. Bruxism
3. Stört sömnmönster från spädbarnsålder. Ofta nattskrätt
4. Avvikande muskulär tonus, muskelatrofier och dystoni
5. Perifera cirkulationsstörningar med små kalla fötter
6. Kortvuxenhet och skolios/kyfos som progredierar under uppväxten
7. Olika mutationer i MECP2-genen

Belichenko i Moskva. Han hade gjort imponerande studier över dendritutvecklingen i storhjärnans bark hos barn med utvecklingsavvikelse och bland annat Retts syndrom. Professor Hagberg blev, tillsammans med en grupp Göteborgsforskare, inbjuden till Moskva för att presentera den egna gruppens resultat och ta del av de ryska framgångarna. Programmet omfattade ett besök på Moskvas hjärninstitut för neurobiologi, där man hade ett särskilt medicinhistoriskt rum som endast ett fåtal hade tillträde till. I det rummet förvarade man mikroskopiska preparat från Lenins och Stalins hjärnor. Professor Hagberg fick tillträde, i kraft av sin höga vetenskapliga status, och möjlighet att studera dessa diktatorers hjärnpreparat. En okulärbesiktning avslöjade intet patologiskt.

Konferensen om Retts syndrom i Göteborg 1994 blev en succé inte minst för Belichenko. Hans arbete med nya avancerade mikroskopiska avbildningar imponerade stort på amerikanerna. De tog ett par år senare över honom till USA för fortsatta kartläggningar med de metoder han utvecklat. Där är han fortfarande verksam vid Stanford University, men funderar på att återvända till sitt hemland för att tjäna Ryssland.

Det viktiga genetiska genombrottet kom 1999 när två amerikanska grupper ungefär samtidigt hittade en mutation på MECP2-genen i nedersta änden av X-kromosomens långa arm. Åtta år senare har man hos flickor med klassiskt Retts syndrom hittills hittat över 200 mutationer på denna gen. Men man hittar också flickor med typiska kliniska tecken utan känd mutation. Mycket inom området är fortfarande oklart, och Retts syndrom är alltjämt en klinisk diagnos, som dock stärks av att man hittar mutationer på den aktuella genen. Diagnostiska kriterier för diagnosen Retts syndrom har nyligen sammanställts av svenska barnneurologer, samordnade av dr Elisabeth Fernell på basen av arbeten av Hagberg med flera [5] (se rutor ovan). Men hur kunde dr Rett i Wien ligga så långt före sina barnneurologiska kolleger? Och vad hände med honom?

Äran av den tidiga diagnostiken ska i mycket tillkomma dr Retts mottagnings-sköterska. Hon tyckte att vissa av dr Retts patienter var påtagligt lika varandra och påpekade det för honom. Han frågade hur många det rörde sig om, och hon svarade att det var fem till tio flickor. Han bad henne kalla in dem allihop till en och samma dag, och då blev bilden tydlig också för honom. Flickor i olika åldrar, ataktiska och djupt utvecklingsstörda, satt nästan alla och vred sina händer en sommar dag i väntrummet utanför Freuds gamla mottagning. Nästan ingen kunde gå eller tala eller gripa ett föremål. Dr Rett tog blodprov på dem alla, satte provrören i sitt fönster och skickade dem följande dag till laboratoriet på universitetssjukhuset. Han tänkte inte på att allt blod som står i värme bildar ammoniak.

Dr Rett gjorde en utmärkt klinisk beskrivning av flickornas symtom, men angav helt felaktigt hyperammonemi som orsak. Ingen annan var särskilt intresserad av fenomenet, och dr Rett stod ensam med sin iakttagelse. Han insåg att han hittat en nysjukdom och publicerade den i en tyskspråkig medicinsk tidskrift, men ingen trodde på honom. Han engagerade sig i politiken, kanske i en viss besvikelse, och blev uppenbarligen tillfrågad om en hög position. I det läget bevisade han lyckligtvis den barnneurologiska konferensen i Toronto, trots sin närmast obefintliga engelska. Men flickorna på diabilderna kände han igen, och dr Andreas Rett fick äntligen luft under vingarna och det erkännande han var värd.

Dr Rett blev sjuklig och tvingades välja mellan politiken och barnneurologin. Hans hustru gjorde det mycket klart för honom. »Als Politiker wird's nichts mit deinem Syndrome!« lär hon ha förkunnat med sin barska stämma. Då valde dr Rett bort politiken, men hade inte så många verksamma år kvar. Som värd för ytterligare en konferens om Retts syndrom 1988 fick han en kollaps och tvingades lämna över klubban till professor Hagberg. Dr Rett försökte några år uppätt-



BENGT HAGBERG

»Hur kunde Duchenne en vacker dag upptäcka en sjukdom som fanns redan på Hippokratets' tid?«
J M Charcot

hålla en del verksamhet från sjuksängen men avled i mitten av 1990-talet.

J M Charcot sa: »Sjukdomarna är desamma, de förändras inte. Det är vårt sätt att iakta patienten som måste förändras för att diagnostiken ska gå framåt.« Neurologer över hela världen, genetiska forskare och inte minst de tusentals flickor och kvinnor som nu är diagnostiserade med klassiskt Retts syndrom, i Sverige ca 240 stycken, har anledning att känna stor tacksamhet mot dr Rett och hans mottagnings-sköterska. De lyckades i Charcots anda förändra sitt sätt att se på dessa flickor och hitta en helt okänd sjukdom, som sannolikt funnits i årtusenden.

Retts syndrom är fortfarande en gåta i många avseenden och betydelsefull från forskningssynpunkt, vilket avspeglas i stora samlingspublikationer [6, 7]. Man har i dag på dessa flickor identifierat enstaka gener som är av betydelse för stora delar av hjärnans tillväxt och utveckling under en viss period av spädbarnstiden; för motorik, kognition och kommunikation. I USA har man på forskningslaboratorier framställt råttor med Retts syndrom och i Edinburgh Rettmöss. Dessa blir synnerligen användbara för den fortsatta forskningen om gener som styr hjärnans utveckling [8]. Dr Rett, i sin tur, beskrev sitt kliniska syndrom helt rätt men kom snett när han försökte tolka orsaken.

*

Tack till min främste sagesman professor Bengt Hagberg.

Bengt Lagerkvist
docent

Läs mer Referenslista <http://lartarkiv.lakartidningen.se>

Citatet

Francis Bacon:

»Hustrun är den unge mannens älskarinna, den medelålders mannens kamrat och den gamle mannens vårdarinna.«

Francis Bacon (1561–1626) är mest känd för sina »Essäer«, varur detta citat härstammar. Bacon – inte att förväxla med sin den bisarrt expressionistiskt besatte, homosexuella och alkoholiserade konstnären med samma namn (1909–1992) – var baron of Verulam, statsman, filosof men också en vetenskaplig nytänkare. Han skrev i »Novum organon« att han ville skänka vetenskapen ett nytt verktyg, bestående av den induktiva metoden att formulera generella lagar på grundval av enskilda iakttagelser och experiment.

Bacon vände sig mot ett okritiskt accepterande av gamla auktoritetens uppfattning, såsom Aristoteles, och förebådade därmed den kommande, på experi-

mentet baserade, forskningsmetoden. Fortfarande såg många av hans samtida de grekiska filosoferna som oomkullrunneliga vetenskapliga auktoriteter, vilka inte kunde ifrågasättas.

Bacon avsattes 1621 från sin befattning som lordkansler efter att ha överbevisats om att ha tagit mutor som domare – intet är nytt under solen. Bacon berövades dock alla sina höga positioner – här rådde ordning och reda!

Bacon tillhörde den inre kretsen i Elisabet I:s hov och var alltså samtida med V Shakespeare. Hans namn har figurerat bland de tänkbara alternativa spökförfattarna till Shakespeare, men detta uppfattas numera som mycket osannolikt.



FRANCIS BACON,
1561–1626, filosof, vetenskapsman och statsman.
Foto: IBL Bildbyrå

Stephan Rössner
professor, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge