

Jubileumsskrift FORSS

# Närmare patienten

10 år av forskningssamverkan  
mellan tre landsting och Hälsouniversitetet  
1995 – 2005

- Landstinget i Jönköpings län
- Landstinget i Kalmar län
- Landstinget i Östergötland
- Hälsouniversitetet i Linköping





# Närmare patienten

10 år av forskningssamverkan  
mellan tre landsting och Hälsouniversitetet  
1995 – 2005

Landstinget i Jönköpings län  
Landstinget i Kalmar län  
Landstinget i Östergötland  
Hälsouniversitetet i Linköping

Redaktör: Claes Hallert

Formgivning och originalproduktion: Forma Viva, Linköping

Tryck: LTAB, Linköping

Utgiven av FORSS, Forskningsrådet i Sydöstra Sverige 2005

Ansvar för textinnehållet i varje kapitel åvilar resp författare

# Innehåll

<i>Sven-Olof Karlsson</i> : Förord	4
<i>Berndt Kjessler</i> : Hur RHUSS blev FORSS – och varför	6
<i>Håkan Eriksson</i> : FORSS – ett unikt och framgångsrikt experiment i regional forsknings-samverkan	10
<i>Inger Rosdahl</i> : FORSS 10 år – personliga reflektioner från en HU-representant i FORSS	16
<i>Per Carlsson</i> : Forskning, utbildning och utveckling går hand i hand	21
<i>Mikael Olsson och Inger Rosdahl</i> : Regional kurs i forskningsmetodik	27
<i>Lars Ivar Hardell</i> : Från ord till handling	32
<i>Barbro Wijma</i> : Att bli med båt ...	36
<i>Johnny Ludvigsson</i> : FORSS stärker unika förutsättningar	40
<i>Björn Olsen</i> : FORSS – en räddare i nöden	46
<i>Roland Andersson</i> : Blindtarmsinflammation – kan det vara lönt att forska på?	50
<i>Rolf Sandin</i> : Vaken under kirurgi trots narkos	55
<i>Sigvard Mölsted</i> : Primärvården och FORSS	60
<i>Anna-Christina Ek och Ewa Idvall</i> : Vårdforskning, samverkan och FORSS	66
<i>Ulf Dahlström</i> : Hjärtsviktforskning inom Sydöstra sjukvårdsregionen med stöd av FORSS	70
<i>Mats Dernevik</i> : Forskning om bedömning och hantering av våldsrisk	76
<i>Orvar Finnström och Ingemar Leijon</i> : Prognosen för barn med mycket låg födelsevikt	82
<i>Leif Håkansson</i> : Immunologisk kontroll av cancer – dröm eller verklighet	86
<i>Ingvar Rydén</i> : Från ax till sockerkaka	94

## Förord



Tio år har förflutit sedan FORSS bildades. Vi kan se tillbaka på ett framgångsrikt decennium, trots starka födslovåndor.

Att FORSS kom till har sitt ursprung i ett tillägg som gjordes i sjukvårdslagen vid mitten av 1990-talet: sjukvårdens huvudmän skall ta ett större ansvar för den patientnära, kliniska forskningen. Man ville alltså slå ett slag för praktisk, tillämpbar forskning. Tanken var att börja utnyttja och använda all den kunskap som fanns runt om i landet, men som inte tagits tillvara när forskning endast ägde rum på universitetssjukhusen.

Frågan var bara hur det skulle gå till. Hur skulle ansvaret hanteras? Landstingen i Östergötland, Kalmar och Jönköping har alltid haft ett bra samarbete, och nu tillsattes en arbetsgrupp med deltagare från olika sjukhus. Efter träget arbete stod resultatet klart.

FORSS – Forskningsrådet i Sydöstra Sverige – såg dagens ljus.

Jag fick förmånen att bli rådets förste ordförande.

Visst fanns det frågetecken vid starten. Ett av de större var hur det skulle gå att hävda oss mindre gentemot stora, starka Linköping. Risken upplevdes som stor att FORSS skulle bli en angelägenhet bara för Universitetssjukhuset.

För att förhindra detta beslutades att projekt som skulle söka pengar från FORSS måste ha medarbetare från minst två av landstingen. Det visade sig vara ett utmärkt drag. Farhågorna om dominansen från Linköping har kommit på skam. Att ha deltagare som kommer från olika vårdmiljöer har dessutom varit berikande för projekten på många fler sätt än man anade från början.

När vi nu ser tillbaka på de första tio åren är det tydligt att FORSS varit en mycket lyckad satsning, som givit många möjlighet att forska. Oberoende utvärderare har vid flera tillfällen konstaterat att intentionerna uppfyllts väl när det gäller verksamheten. FORSS har också blivit en förebild för många regioner runt om i landet.

I den här skriften berättar några av de som FORSS-forskat under de gångna åren om sitt arbete. Andra medarbetare berättar om sina erfarenheter av FORSS. Tillsammans ger de värdefull bild av en satsning som överträffat vad vi vågade drömma om vid starten. Vi ser fram emot nästa tioårsperiod!

Sven-Olof Karlsson  
Landstingsdirektör, Jönköping  
FORSS förste ordförande



## Berndt Kjessler

---

Emeritus professor i Obstetrik och Gynekologi vid Hälsouniversitetet i Linköping (1978- 1998)

# Hur RHUSS blev FORSS – och varför



Det var den 4 mars 1994 – på förmiddagen.

Man höll ett 'Strategiseminarium' i Söderköping där ledande representanter för såväl Hälsouniversitetet som Universitetssjukhuset (US) i Linköping och Landstinget i Östergötland hade strålat samman. Man sökte finna och belysa tänkbara utvecklingsstrategier för den medicinska forskningen och undervisningen i nära samverkan med den kliniska sjukvården i vår del av landet.

Redan den 3 mars hade de livliga diskussionerna visat att det förelåg betydande problem för alla parter att uppnå en 'kritisk massa' i sin verksamhet för att kunna genomföra såväl förstklassig klinisk forskning som högspecialiserad vård. De gemensamma problemen hade sin grund i det begränsade patientunderlag som betjänades av US i Linköping. Samverkan med regionen som helhet på bredare bas framstod som den enda framkomliga vägen – men hur?

Sedan 'urminnes' tider hade de tre landstingen i Sydöstra sjukvårdsregionen sett på varandra med viss försiktig skepsis. Särskilt i sjukvårdsekonomiska frågor. Det var viktigt att ingen part tillskansade sig oberättigade fördelar eller inflytande. Oberoendet i val av samarbetspartner vid lösande av olika sjukvårdsproblem värderades högt.



Formella avtal om vissa remissfall för högspecialiserad vård i Linköping kunde inte lösa problemen på sikt – och forskningen var ju enligt hävdvunnen tradition en uppgift för staten och dess universitet – inte för de träget arbetande vårdgivarna ”ute på fältet”.

Erfarenheterna av försök till samverkan inom forskning och utveckling i andra delar av landet mellan förefintliga universitet och omgivande lasarettskliniker hade inte heller varit särskilt uppmuntrande. I Sydsverige hade man t.ex. öppet inviterat olika kliniker inom regionen att ansöka om regionala forskningsmedel i fri konkurrens. Det inte helt oväntade resultatet blev att mer än 90% av samtliga tillgängliga medel gick till projekt som utgick från universitetsklinikerna.

Vid denna tid (1994) var så gott som all klinisk forskning, utom den snävt fokuserade, som t.ex. cancerforskning, hänvisad till Medicinska Forskningsrådet för sin finansiering. För att få medel härifrån, i den ’stenhårda’ konkurrensen mellan rikets olika universitet, var det i praktiken så att projekt som redan kunde visa på ”lovande” resultat blev prioriterade. Hur man någonsin skulle kunna komma dit – när man nu representerade ett nytt universitet, ”Hälsouniversitetet”, tedde sig för många av oss som ett tämligen svåruppnåeligt mål. Den främsta aktuella uppgiften tycktes därför vara att få tillgång till såväl ’startkapital’ som ett tillräckligt stort patientmaterial, för att sedermera kunna presentera tillräckligt intressanta preliminärresultat vid ansökan i de nationella vetenskapsfinansierande fonderna.

Hälsouniversitetets idémässiga grundbult – den gränsöverskridande integrationen mellan olika discipliner och delfack inom medicinska fakulteten – hade sedan 80-talet visat på en radikal men väl framkomlig väg till samverkan.

Genom de personliga kontaktnät som fanns etablerade inom varje disciplin inom regionen, stod det samtidigt klart att det på de olika sjukvårdsenheterna ute i regionen fanns en betydande klinisk kompetens. Den var ofta grundlagd och påbyggd genom akademiska erfarenheter i någon tidigare universitetsstad.

Detta kliniska och delvis akademiska ’kompetenskapital’ borde förstås (åter-)väckas till aktivt liv!

Vilka forskningsteam och arbetsgrupper skulle man inte kunna mobilisera i Sydöstra sjukvårdsregionen om man bara kunde stimulera olika vårdgivare till ett bredare intresse för och känsla av delansvar för den forskningsbaserade kliniska utvecklingen. Enbart US i Linköping räckte inte!

Kungsvägen dit måste ha sin grund i: ”*Delaktighet!*” – Alla som kunde tänkas delta i utvecklingsprocessen måste känna just – ’delaktighet’! – Den första idé som infann sig för att kunna befrämja känslan av ’delaktighet’ var att realistiska forsknings- och utvecklingsprojekt borde initieras, struktureras och genomföras i öppen samverkan mellan intresserade medarbetare vid **minst två** sjukvårdsenheter inom regionen – i princip med en länsgräns emellan! Man borde i första hand tillsammans kunna söka och erhålla forskningsmedel ur en regional forskningsfond – efter kvalitetsgranskning av ansökan i regionalt sammansatta granskningsnämnder.

Hälsouniversitetets samlade metodologiska resurser borde sedan vara tillgängliga för sådana projekt – oberoende av var de utfördes. Efter ett lyckosamt genomförande av ett kliniskt forskningsprojekt, skulle man gemensamt publicera sina resultat och alla skulle därmed kunna få den ”credit” man genom sin insats gjort sig förtjänt av.

Dessa idéer tog så om aftonen den 3:e mars, i aftonlampans sken, mera konkret form på några ’Overheads’, som presenterades som inledning till den fortsatta diskussionen den 4 mars på f.m.

Idéerna som framställdes var en vidareutveckling av konceptet om det integrerade Hälsouniversitetet – men nu utan regionala gränser.

Det ”*Regionala Hälso-Universitetet – RHU*” – var den ursprungliga arbetsbeteckningen på projektet, som dock ganska snart förtydligades till ”RHUSS” – dvs *det Regionala Hälsouniversitet i Sydöstra Sjukvårdsregionen*.

Efter idépresentationen uttryckte förvaltningsnämndens ordförande, landstingsrådet Bo Pettersson, omgående sitt spontana stöd för denna typ av lösning och föreslog en närmare analys av vilka praktiska konsekvenser man kunde förutse om man lyckades övertyga övriga partners om den gemensamma nyttan av ett sådant projekt. Detta spontant helhjärtade stöd från politiskt håll hade sannolikt en avgörande symbolisk betydelse för projektets fortsatta framgång.

Strax därefter påbörjades inom en utsedd arbetsgrupp ett intensivt strategiskt inriktat arbete för att få fram ett såväl realistiskt som praktiskt tilltalande ”erbjudande” att presentera för de olika berörda. Dels skulle alla professionella vårdgivare informeras och stimuleras till medverkan, såväl på hemmaplan som ute i regionen. Dels skulle de politiska företrädarna i de tre landstingen övertygas om de långsiktiga vinsterna ett sådant arrangemang skulle kunna medföra.

En första kontakt inom regionen togs den 9 maj i Kalmar i samband med Samverkansnämndens sammanträde därstädes. I samband härmed

gav ett känt landstingsråd i Kalmar län uttryck för en viss spontan tvekan – "...eftersom det ju inte är varje dag direkt man blir uppbyggd till dans med 'Östergötland'".

För att ett sådant projekt skall nå framgång krävs en oerhörd mängd information till alla berörda, på alla nivåer och i olika delar av regionen. Detta genomfördes vid ett stort antal informationsmöten under hösten, vintern och våren 1994-95.

Den 3 november 1994, vid en sammankomst i Hook, nådde man regional enighet om att på försök inrätta ett regionalt forskningsråd med en regional forsknings- och utvecklingsfond enligt de riktlinjer som presenterats.

I en intervju, publicerad i 'Corren' den 18 november 1994, framhölls att "... Tanken är att förvandla Hälsouniversitet i Linköping till ett regionalt hälsouniversitet som servar de tre landstingen – Östergötland, Kalmar och Jönköping. ... Den tanken innebär då att sjukhusen i Linköping, Motala, Norrköping, Finspång, Kalmar, Västervik, Oskarshamn, Jönköping, Värnamo och Eksjö ska samarbeta". Det framhölls även att ... – "Vi måste bli lika starka i Linköping som i t.ex Uppsala och Göteborg. Det kan vi inte bli om vi inte samarbetar". – "Det här är obanad mark men vi känner att vi har luft under vingarna. Vi har märkt ett positivt gensvar från många håll. ... Det är vår chans att överleva".

Samverkansnämnden fattade sitt formella beslut den 8 december 1994 och beslöt då att inrätta en regional forsknings- och utvecklingsfond med årliga ekonomiska bidrag från vart och ett av de tre landstingen.

Redan samma månad påbörjades, på "Fredensborg" (sic!) strax söder om Vimmerby, det strukturella förarbetet avseende det nya forskningsrådets organisation. Den nyinrättade organisationskommittéen bestod av intresserade och entusiastiska företrädare för såväl profession som politisk ledning i samtliga tre landsting samt ledningen för Hälsouniversitetet i Linköping.

Den 21 juni 1995 beslöt man att rådet skulle antaga arbetsnamnet: "FORSS – Forskningsrådet i Sydöstra Sverige" med en logotyp i form av en triangel med spetsarna i de tre berörda landstingen – med en central tyngdpunkt i mitten - och med 'Öland' som ett utropstecken i nedre högra hörnet.

Hur det sedan gick ? – Ja, det är en annan historia.



**Håkan Eriksson**

---

Professor

Karolinska institutet

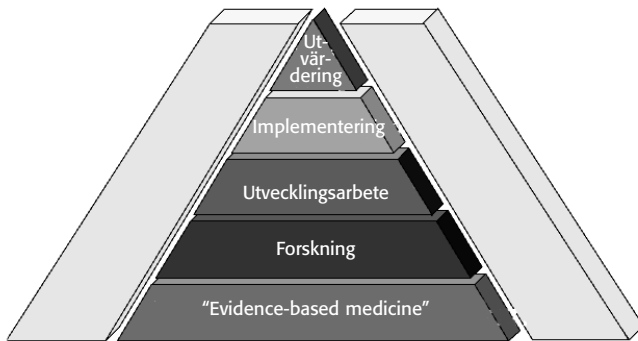
## FORSS – ett unikt och framgångsrikt experiment i regional forskningssamverkan



Hälso- och sjukvården och den medicinska forskningen i Sverige når idag en dokumenterat hög standard mätt med internationella mått, mycket tack vare ett unikt svenskt forsknings- och utvecklingssystem. Systemet innefattar en nära integrering mellan forskning, utveckling, undervisning och praktisk sjukvård som möjliggör effektiva former för informations- och kompetensöverföring främst via de individer som flyttar mellan de olika enheterna i systemet och härvid tar med sig kunskap och kompetens. Dessutom finns kombinerade tjänster som medger att sjukvård och FoU kan kombineras på ett effektivt sätt.

Mot slutet av 1980-talet accentuerades den period, inom hälso- och sjukvårdssystemet, som innebar stora förändringar såväl på det lokala och regionala planet som på central nivå och som påbörjats under 70-talet. Skälen härtill var bl. a. ändrade ekonomiska och sociala förutsättningar, förändrad demografi och sjukdomspanorama samt den drivkraft som den alltmer avancerade medicinska forskningen och tekniken innebar. Diagnostiska och terapeutiska metoder baserade på nya

och delvis annorlunda teknologiska principer togs fram och började införas i rutinverksamheten. Som en följd härav skärptes kraven såväl på formerna för informationsspridning, kunskapsupbyggnad och kunskapsöverföring, som på den individuella kompetensen hos personalen på olika vårdnivåer samt på anpassnings- och förändringsförmågan hos sjukvårdsorganisationer och de enskilda individerna. En starkare insikt växte fram om betydelsen av att effektivt kunna utnyttja forskningsresultat och att utveckla en kunskaps- och evidensbaserad sjukvård anpassad till nya kunskaper, arbetssätt och erfarenheter, som nedanstående figur kan illustrera.



Detta medförde i sin tur ökade krav på en effektivare omvärldsbevakning och ett starkare och mer aktivt engagemang i FoUU-processen från sjukvårdshuvudmännens sida såväl finansiellt som konceptuellt. De nya tvärvetenskapliga arbetssätten ställde krav på nya finansieringsformer där ett mer övergripande synsätt var nödvändigt och som den strikt ämnesorienterade statliga forskningsfinansieringsorganisationen inte kunde tillgodose.

Förutsättningarna att bedriva klinisk forskning och utvecklingsarbete förändrades radikalt under 80-talet på flera sätt, bl. a. på grund av ekonomiska restriktioner. Mot slutet av denna period startade en process där den kliniska forskningens alltmer pressade ställning uppmärksammades. Vid ett antal konferenser med deltagare från såväl universitet och högskolor som landsting, forskningsråd och andra statliga myndigheter diskuterades hur den starka kliniska forskningen och utvecklingsarbetet skulle kunna bibehållas, utvecklas, integreras och finansi-

eras i samband med det systemskifte inom hälso- och sjukvården mot mer marknadsorienterade former som påbörjats inom flera landsting. Dessa överläggningar och utredningar resulterade bl a i att den s k gränzonen mellan vad som var hälso- och sjukvård å ena sidan och forskning och utvecklingsarbete å den andra klarare definierades (se bl. a. den s. k. ”Gränzonsutredningen” 1994). Detta ledde i sin tur till att hälso- och sjukvårdslagen ändrades på så sätt att landsting/kommuner ålades ett tydligt ansvar för medverkan vid finansieringen av forskning och utveckling inom hälso- och sjukvårdsområdet. Ett annat resultat blev att flera initiativ togs i syfte att förbättra situationen för de kliniskt verksamma läkarna inom alla landsting att bedriva forsknings- och utvecklingsarbete bl. a. genom att nya typer av ”forskningstid” utöver de s. k. ALF-månaderna skapades och att landstingen kom att medverka vid uppförandet av specifika forskningscentra i anslutning till vården. Härigenom förbättrades situationen för de läkare som parallellt med sin kliniska verksamhet ville bedriva forskning även utanför universitetssjukhusen.

Det var under denna turbulenta period som landstingen i Östergötland, Jönköping och Kalmar tillsammans med Linköpings universitet tog det unika och mycket framsynta initiativet att skapa en helt ny regional forsknings- och utvecklingsstruktur – FORSS – för att ta tillvara de möjligheter som de förändrade förutsättningarna skapade. FORSS har därefter genom konsekvent och långsiktig strategi från sjukvårdshuvudmännen i samverkan med akademien utvecklats till en mycket viktig aktör som initiativtagare och finansiär av integrerade, patientnära forsknings- och utvecklingsprogram och även som kompetensutvecklare.

I den medicinska förändringsprocessen sker idag en intensiv växelverkan mellan de olika nivåerna i hälso- och sjukvårdssystemet. Denna gör att nya metoder för diagnostik, terapi och prevention utvecklas snabbare och omloppstiden mellan en primär forskningsupptäckt och dess omsättning i rutinmetoder inom vården blir allt kortare. Samtidigt finns idag en ökande medvetenhet om att alltför lång tid fortfarande förlöper mellan det att ett vetenskapligt genombrott görs, tills dess kunskapen är omsatt i en konkret metod som fått en generell spridning och godkänts för utnyttjande i hälso- och sjukvårdssystemet. Medicinska teknologier används bara optimalt när den vårdpersonal som fattar beslutet, på riktiga grunder, utnyttjar de data som föreligger om metodens tillämpbarhet och värde. Detta ställer i sin

tur höga krav på informationsspridning och engagemang i den medicinska FoUU-processen. Den vidareutveckling av hälso- och sjukvården, liksom värderingen av medicinska teknologier, som sjukvårdshuvudmännen i Sydöstra sjukvårdsregionen via FORSS har skapat utgör en dynamisk plattform, som kommer att kräva fortsatt långsiktighet, delaktighet, nytänkande och stora forsknings- och utvecklingsinsatser för att skapa uthålliga resultat. Det är därför av största vikt att denna unika satsning värnas.

Landstingens ökade delaktighet i och ansvar för FoUU-verksamheten är av stor betydelse av flera skäl. Dels innebär det ett tillskott av resurser, dels ett tydliggörande av FoUU-resurserna inom den kliniska medicinen samt skapar förutsättningar för bättre kommunikation mellan olika vårdgivare. Landstingen har naturligtvis ett intresse av att hälso- och sjukvården utvecklas, att nya och bättre diagnos- och behandlingsmetoder införs, att ändamålsenliga arbetsformer tillämpas och att en kontinuerlig uppföljning och utvärdering görs. De resurser som landstingen anvisat för kliniskt forsknings- och utvecklingsarbete har i praktiken kompletterat den s.k. ALF-ersättningen från staten och inrymts i de ramanslag som fördelats till i första hand universitetssjukhusen och andra s.k. upplåtta enheter. Tidigare har man saknat redovisningssystem som gjort det möjligt att internt hålla isär kostnaderna för den direkt sjukvårdande verksamheten från kostnaderna för enheternas forsknings- och utbildningsuppdrag.

En del av de resurser som i praktiken disponerats för kliniskt forsknings- och utvecklingsarbete har återfunnits i en ”gråzon” där kliniskt forsknings- och utvecklingsarbete varit integrerat med den sjukvårdande verksamheten. Det kan t.ex. gälla laboratorie- och röntgenundersökningar, extra vård dagar, tid för landstingsanställda läkare och övrig personal m.m. som föranletts av forskningsintressen men som inte finansierats via forskningsanslagen. Med nya ekonomiska styrsystem där laboratorie- och andra undersökningar inte längre är ”fria nyttigheter” måste sådana kostnader täckas av forskningsmedlen. Detsamma gäller kostnaderna för uppföljande undersökningar av patienter och kontrollgrupper som deltar i kliniska studier när ramanslagen ersätts med prestationsbaserade ersättningar för vårdtjänsterna. Införandet av nya ekonomiska styrsystem synliggör således forskningskostnader som tidigare varit dolda i klinikernas ramanslag. Den utvecklingen är positiv eftersom det ökar möjligheterna att prioritera mellan olika forskningsändamål och följa upp forsknings- och utvecklingsverksamheten.

Det finns stora fördelar med att tydliggöra vilka resurser som kan användas för FoU och att hitta nya former för fördelningen av dessa eftersom det skapar bättre förutsättningar för styrning och uppföljning av resultat och resursanvändning. Det är också angeläget att landstingen kan hitta former för samverkan och en solidarisk finansiering av den forsknings- och utvecklingsverksamhet som landstingen finansierar.

Forskning inom medicin och hälso- och sjukvård innefattar allt från experimentellt inriktad grundforskning via mer tillämpad diagnostik, behandling, omvårdnad och rehabilitering till epidemiologi, arbetsmiljö och folkhälsovetenskap. Ett tvärvetenskapligt angreppssätt och disciplinär samverkan måste i allt större utsträckning användas för att få ut den fulla nyttan av gjorda insatser. En viktig funktion för landsting och akademi är härvid att tillsammans skapa system och förutsättningar där all information som genereras under forsknings-, sjukvårds-, rehabiliterings- och arbetslivsprocesser tillvaratas och omsetts i ny kunskap som sedan används vid utvecklingen av nya metoder och arbetssätt för att öka vårdens kvalitet och effektivitet samt för att skapa förutsättningar för nyföretagande.

Forskningsrådet i Sydöstra Sverige – FORSS – utgör ett mycket medvetet exempel på sådan samverkan kring FoU. Denna organisation skapades enligt de principer och de mål som ovan redovisats och utgör ett utomordentligt framgångsrikt exempel på regional forsknings- och utvecklingssamverkan. Denna samverkan har i första hand byggts upp med utgångspunkt från universitets- och regionsjukhusen i nära samarbete med den medicinska fakulteten och primärvården. Genom denna samverkan på regional nivå skapades förutsättningar för gemensamma satsningar på angelägna FoU-projekt på bred basis. Inom ramen för FORSS har en rad olika nya former av aktiviteter prövats och utvecklats. Resultatet har blivit att FoU-processen fått en bred förankring och delaktiggjort enheter som tidigare aldrig varit med i forsknings- och utvecklingsarbete. I detta sammanhang är det viktigt att understryka att FORSS i sitt arbete aldrig givit avkall på kvalitetskraven i sina satsningar utan tillämpat samma peerreview baserade bedömningssystem som används av internationella och nationella forskningsfinansiärer.

Inom områden där "forskningsmognaden" varit mindre uttalad har FORSS tagit särskilda initiativ för att långsiktigt bygga upp kompetensen och stärka angelägna områden. Genom sitt arbete som enga-



gerat ett stort antal kliniskt verksamma forskare har ett imponerande regionalt forskningsnätverk byggts upp vilket använts för att snabbare sprida resultaten från forsknings- och utvecklingsprocessen. Genom detta pionjärbete har FORSS utvecklat metoder via vilka avancerad grundvetenskaplig forskning kunnat länkas till patientnära projekt av stor betydelse för hälso- och sjukvårdsutvecklingen inte bara i regionen utan även nationellt.

Efter att ha suttit som extern ledamot i FORSS styrelse ända sedan organisationen bildades är det min absoluta uppfattning att FORSS, genom sitt arbetssätt och den långsiktiga och målmedvetna satsning som de tre landstingen gjort i samverkan med akademien, skapat en modell för regional FoU-samverkan som är unik i Sverige och som med fördel skulle kunna anammas av andra delar av landet. Verksamheten inom FORSS har lett till en kraftsamling som inspirerat till ny, mer tvärvetenskaplig forskning men också stimulerat till fördjupad forskning inom olika discipliner med anknytning till hälso- och sjukvård i vid bemärkelse samt till bred kompetensutveckling och framtagande av nya metoder för utvärdering och uppföljning. Initiativen inom FORSS har resulterat i projekt inom vilka olika typer av ämneskunande sammanförts och härvid har ny kunskap genererats som inte varit möjlig att erhålla inom varje vetenskap för sig. Den har också bidragit till att värna och utveckla den kliniska forskningens starka ställning i regionen och bilda modell för regional samverkan och utveckling.



## Inger Rosdahl

---

Professor, överläkare, Hudkliniken,  
Universitetssjukhuset, Linköping

Prorektor, Linköpings universitet

# FORSS 10 år – personliga reflektioner från en HU-representant i FORSS



Forskning inom sjukvården har av tradition ansetts vara ett statligt ansvar. Att sjukvårdshuvudmännen har ett ansvar blev tydligt först 1996 i och med att man införde en tilläggsparagraf i Hälso- och sjukvårdslagen att sjukvårdshuvudmännen ”skall medverka i finansiering, planering och genomförande av kliniskt forskningsarbete på hälso- och sjukvårdens område” samt ”skall i dessa frågor, i den omfattning som behövs, samverka med varandra samt med berörda universitet och högskolor”. Huvudmännen i landstingen i Jönköping, Kalmar och Östergötland var tidigt ute och hade redan 1995 tillsammans Hälsouniversitetet (HU) i Linköping tagit initiativ till att skapa ett Forskningsråd i Sydöstra Sverige (FORSS) med syfte att förstärka regional samverkan inom både forskning och utveckling med fokus på klinisk patientnära forskning. En tydlig drivkraft i skapandet av FORSS var huvudmännens medvetenhet om att dagens medicinska forskning alltid kommer att utgöra basen för morgondagens

hälso- och sjukvård och därmed menade man från samverkansnämnden att forskning och utveckling skall utgöra en naturlig del av sjukvårdsarbetet inte bara på universitetssjukhusen utan också ute i regionen. HU var en mycket viktig samarbetspartner i skapandet av FORSS och HU har under åren haft ett starkt engagemang i FORSS, dess arbete och utveckling. HU:s roll har gjorts tydlig genom att man sedan 1999 haft en egen representant i FORSS.

## FORSS utveckling

Så här i backspegeln kan man nog säga att FORSS hade en ganska trög start. Under de första åren pågick en ständig diskussion bland kliniker och forskare rörande den otidighet som rådde avseende FORSS regelverk, de oklarheter som fanns i bedömningen av projektanslag och också den svaghet som visades i målpuffyllelsen. Dessa uppstartsproblem avspeglades också i den utvärdering som gjordes av FORSS arbete 1995-1998. FORSS tog utredningens synpunkter till sig på alla punkter och arbetet inom FORSS har sedan dess präglats av en hög kvalitetsmedvetenhet och ständig utveckling. Förnyelsen av FORSS har skett längs flera vägar, hela tiden med siktet inställt på en effektivare användning av tillgängliga FoU resurser, fördjupad FoU-dialog i regionen, snabbare och bättre kunskapspridning och förbättrad samverkan och högre kvalitet i vården.

FORSS regelverk har varit ett värdefullt stöd för utveckling av verksamheten och samtidigt erbjudit goda möjligheter till kreativitet, nya initiativ och progress. Förutom projektbidrag har ett flertal andra forskningsstödjande åtgärder genomförts. Några av de insatser som gjorts från FORSS är att man på initiativ av HU startat en regional forskarutbildningskurs i basal forskningsmetodik med syfte att stimulera till forskning runt de frågor och problem som regionens läkare och personal möter i den kliniska vardagen. Vidare har HU arrangerat en kurs i klinisk utvärderingsvetenskap där FORSS varit finansiar. Dessa två kurser har varit mycket efterfrågade och upprepats flera gånger. En av de bärande principerna för FORSS har dock varit att inte finansiera "institutioner" utan på sikt måste sådana insatser finansieras på annat sätt. FORSS har dock varit generös med startbidrag, med motivation att dessa initiativ i nuläget starkt gynnat utvecklingen av FoU i regionen. Ytterligare en viktig satsning med syfte att stimulera till utveckling och forskning både inåt och utåt i regionen har varit stöd till

uppbyggande av en infrastruktur och inrättande av s k ambassadörer i de deltagande landstingen. FORSS har också haft intentionen att med speciella satsningar belysa och bearbeta speciella problemområden inom hälso- och sjukvården och gett stöd till speciella programgrupper. Sverige är ett land med mycket högkvalitativa hälso- och sjukvårdsregister. Information som finns att hämta i dessa register är dock underutnyttjad. En intressant satsning från FORSS har varit att stimulera till att nyttja den kunskap som finns att hämta i olika register på nationell och regional nivå. Längst har arbetet kommit inom inom Riks-HIA, Riks-Stroke och Riks-Katarakt där FORSS avsatt speciella medel för forskare inom regionen. Ett annat "Nisch-arbete" som ekonomiskt stötts av FORSS är området Läkemedelsanvändning, ett arbete som presenterats bl a på FoU-dagen i Nässjö. Startpaket för utvecklingsarbete är en annan lyckad satsning där ett ekonomiskt stöd på högst 50 000 kronor har utgått till projekt som är verksamhetsstyrande och av den karaktären att framtagen kunskap kan ge mätbara förbättringar i vården.

HU har medverkat mycket aktivt i FORSS arbete med att nominera ledamöter och ordföranden i prioriteringskommittéerna och på detta sätt fått god inblick i och möjlighet att påverka arbetet med projektutdelningen av medel. Prioriteringskommittéerna har haft en tung och ansvarsfull uppgift. Trots att organisationen av kommittéerna förändrats och uppdraget och instruktionerna varit under kontinuerlig utveckling har prioriteringskommittéerna arbete kunnat genomföras med stor precision. Även om vetenskaplig produktion i form av vetenskapliga artiklar och doktorsavhandlingar inte är ett direkt uttalat mål för FoU arbetet i regionen måste det ändå ses som uttryck för forskningens höga kvalitet att projektbidragen finansierat många vetenskapliga publikationer i de mest prestigefyllda medicinska tidskrifterna och flera kliniska studier har ingått som delarbeten i doktorsavhandlingar. Även om stöd till projektarbeten är den centrala och tunga budgetposten visar ovanstående satsningar på spännvidden av forsknings- och utvecklingsstödjande åtgärder som finansieras av FORSS.

Under senare år har FORSS arbetat systematiskt med ett kvalitetsskapande utvecklingsarbete för att kunna möta nya utmaningar och för att tidigt identifiera aktuella hinder för den framtida utvecklingen av FoU inom regionen. I detta arbete fann man att det fanns klara förbättringspotentialer när det gäller ansöknings- och uppföljningssystemet för projektmedel. Förbättring av kvaliteten i ansökningarna, för-

enklingar i ansökningsprocessen samt behov av att få bättre återrapportering och redovisningsrutiner för projekten identifierades som prioriterade uppgifter. Detta har nu på ett målinriktat sätt lösts genom att man utvecklat ett elektroniskt ansöknings- och uppföljningssystem.

I linje med FORSS kvalitetsmedvetna arbete gjordes en ny utvärdering 2002 av Studentkompetens i Linköping (SKILL). Det framgick här tydligt att det sedan föregående utvärdering skett en kontinuerlig kvalitetsutveckling av regelverket, bedömningsprocessen samt av redovisning, uppföljning och spridning av resultat.

### Personliga reflektioner

Som mångårig HU-representant i FORSS har jag ovan försökt ge min syn på igångsättningen och utvecklingen av FORSS och spegla några av FORSS insatser under den gångna 10-årsperioden. Arbetet i FORSS har enligt min erfarenhet präglats av stor öppenhet, hög kvalitetsmedvetenhet, kreativitet och nytänkande och arbetsklimatet har genomgående varit mycket gott trots att det funnits olika uppfattningar i sak. Det nära samarbetet inom FORSS mellan de olika landstingen och HU har präglats av stort förtroende och respekt för parternas olika roller. HU har inte bara tillsammans med landstingen varit initiativtagare till FORSS och till många av utbildningsaktiviteterna som stötts ekonomiskt av FORSS utan också deltagit i ett mycket stort antal FORSS finansierade projekt. På detta sätt har ny kunskap skapats för vinster i vården och samtidigt har forskarutbildade lärare och forskare vid HU utbildat och handledt en lång rad forskningsintresserade personer i regionen, också detta för att ge vinster i vården. På detta sätt har FORSS konceptet lyckats stimulera till en unik integrering mellan forskning/utveckling, undervisning/utbildning samt hälso- och sjukvård. Med den snabba utveckling som sker avseende diagnos- och behandlingsmöjligheter inom sjukvården har man enligt min uppfattning inom FORSS prioriteringsarbete fått en allt större förståelse för att klinisk patientnära forskning utgör en allt kortare länk mellan grundforskning och nya behandlingsmetoder. Detta synsätt har öppnat möjligheter till ett gränsöverskridande vetenskapligt samarbete som snabbt blir meningsfullt för patienten.

Huvudsakliga verksamheten för FORSS kommer även i fortsättningen att vara att prioritera och ge stöd åt kliniskt relevanta FoU projekt av hög vetenskaplig kvalitet. Samtidigt är jag övertygad om att kreativiteten och dynamiken inom FORSS kommer att leda till ständig

förnyelse också avseende andra forsknings- och utvecklingsstödjande insatser i den takt som hälso- och sjukvårdens behov förändras.

Min uppfattning är – utan förbehåll – att FORSS under sina 10 år genomgått en mycket positiv utveckling på alla plan. FORSS är idag mycket viktig strategisk och sammanhållande länk i regionen med stor betydelse för utvecklingen i vården. FORSS har inte bara haft en direkt betydelse för den patientnära forskningen i sig. Det är också viktigt att framhålla att den inställning och attityd som förmedlas via FORSS – att forskning och utveckling utgör en naturlig del av sjukvårdsarbetet inte bara på universitetssjukhusen – bidrar till att skapa ett gott arbetsklimat i sjukvården som kunskapsorganisation. Möjligheten att kunna ägna sig åt att seriöst bearbeta och analysera vardagsproblemen i vården och att ingå i ett FoU-nätverk kommer enligt min uppfattning att utgöra en allt viktigare konkurrensfördel vid rekrytering av professionell kompetens.

Jag vill med dessa personliga synpunkter understryka att FORSS redan nu är och än mer kommer att bli en viktig aktör för att stimulera forskning, utveckling och rekrytering inom hälso- och sjukvården i hela regionen.

## Referenser

FORSS 1995-98. Utvärderingsrapport 98-11-01

FORSS hemsida [www.forss.ltkalmar.se](http://www.forss.ltkalmar.se)

Kartläggning av attityder till FORSS verksamhet. Rapport utarbetad av SKILL AB. Stencil 2003-01-10.



## Per Carlsson

---

Professor, Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi, Institutionen för Hälsa och Samhälle, Linköpings universitet

Föreståndare vid PrioriteringsCentrum i Linköping

# Forskning, utbildning och utveckling går hand i hand



Forskning och forskningsanknutet utvecklingsarbete var länge enbart en statlig angelägenhet. När landstingen under 80- och 90-talen successivt tog ett större ansvar för den forskning och det utvecklingsarbete som behövdes för att förbättra sina verksamheter var HSU 2000-utredningens förslag att vidga landstingens ansvar för finansiering av kliniskt forsknings- och utvecklingsarbete inte särskilt sensationellt. Vid den tiden ställde jag mig dock tveksam till att dela upp det statliga ansvaret för forskning när jag medverkade i arbetet med Socialstyrelsens remissvar på förslaget. Förmånen att senare få vara ordförande i en av FORSS prioriteringskommittéer under flera år har fått mig att delvis ändra uppfattning. Jag skriver delvis för att jag tror att det behövs mer av nationella kliniska utvärderingsprojekt där staten måste ta ett större initiativ.

Skäl som talar för ett lokalt/regionalt engagemang i forskningen är att uppdelningen i utvecklingsarbete och forskning i praktiken ofta är oskarp. Inte minst vid starten av FORSS var frågan ständigt aktuell. Vad ska räknas som forskning och vad är utvecklingsarbete? Vad ska egentligen ingå i FORSS uppdrag? Hur ska FORSS ställa sig till forsk-

ningsförberedande utbildningar? Praktiken har visat att FORSS varit sökande men som ett samverkansorgan agerat pragmatiskt.

För sju år sedan fick jag FORSS-rådets uppdrag att förbereda en diskussion beträffande möjligheterna att stödja sådana utvecklings- och utvärderingsprojekt som inte på ett naturligt sätt kan drivas inom landstingens ordinarie verksamhet. Det ledde fram till en förändring i FORSS uppdrag vars resultat jag inte kan värdera eftersom jag inte medverkat i arbetet under senare år. Jag skall dock rent principiellt diskutera samspelet mellan forskning och utveckling liksom värdet av forskningsförberedande utbildningar. Det senare fick jag i praktiken pröva på genom att bygga upp och genomföra de s.k. KLUV kurserna tillsammans med professorerna Berndt Kjessler och Barbro Wijma med flera kollegor vid Linköpings universitet och regionens landsting. KLUV står för Klinisk utvärderingsvetenskap och kurserna syftade till lägga grunden för ett vetenskapligt förhållningssätt i kliniskt beslutsfattande – men också att skapa kunskapsbroar mellan olika discipliner. Med ekonomiskt stöd från FORSS och i nära samarbete med FORSS-rådet genomfördes fyra kursomgångar med sammantaget knappt hundra deltagare från den sydöstra regionen mellan år 1999 och 2004. Vi hade även medverkande från Västra Götaland och Örebro läns landsting. Går det då att säga något om värdet av samverkan inom forskning, utveckling och utbildning? Vilken roll kan FORSS förväntas spela i framtiden?

Vad är egentligen syftet med regionalt samarbete om forskning och utbildning?

Det uttalade syftet med FORSS var från början ”att åstadkomma en förstärkt samverkan inom forskning och utveckling särskilt inom kliniska, och patientnära problemområden”. Avgörande för tilldelning av medel är projektens vetenskapliga kvalitet, förväntade hälsovinster och utvecklingspotential. För mig är det uppenbart att det bakom bildandet av FORSS funnits flera syften med lite olika tidsperspektiv. För landstingen måste det varit en fördel att på kort sikt få lite ordning på styrningen av den tillämpade forskningen. Det måste vara en stor fördel att samverka kring själva formen att fördela medel på ett systematiskt sätt och att uppnå den goda legitimitet vid denna fördelning som den FORSS onekligen har haft. På medellång sikt är det rimligt att samverkan syftar till att generera bättre forskning som kan utveckla



hälso-och sjukvården i regionen. En större kritisk massa av forskare, ökad konkurrens och bredare klinisk verksamhet kan tänkas bidra till detta. Nu tror jag inte att det är de enskilda forskningsresultaten som spelar en stor roll utan snarare att många läkare, sjuksköterskor m fl yrkesgrupper intresserar sig för forskning och tillägnar sig ett vetenskapligt förhållningssätt som på ett naturligt sätt överförs till det vardagliga sjukvårdsarbetet.

I ett långt tidsperspektiv måste rimligtvis ett syfte med att samverka regionalt vara att skapa förutsättningar att slå ihop landstingen till en gemensam hälso-och sjukvårdsregion med en politisk ledning. En sådan förmodad utveckling bör innebära även nya förutsättningar för forskning och utbildning. Det första syftet uppfylldes redan de första åren medan det andra syftet antagligen med råge uppfyllts på lite längre sikt genom de många aktiviteter och personer som på olika sätt varit involverade i FORSS-projekt. Angående det tredje syftet så återkommer jag till det senare.

Kan man skilja på forskning, utbildning och utveckling?

Går det och är det ens önskvärt att skilja på forskning, utveckling och utbildning? För FORSS är det självfallet önskvärt att så långt som möjligt tydliggöra dessa olika komponenter medan det för den enskilda individen eller de enskilda landstingen inte är lika viktigt. I praktiken



Besök vid Sankta Birgittas kapell som ligger på Kapelludden, Öland.

är det ibland omöjligt att skilja dem åt. Jag tänker på våra KLUV-kurser som ett sådant exempel. Syftet med kursen var att deltagarna skulle bekanta sig med vetenskapligt förhållningssätt utifrån hypotesen att i framtidens sjukvård kommer beslutsfattandet att vara mycket mera baserat på ”insikter” än på ”åsikter”. Begrepp som ”Evidence Based Medicine” kommer att göra sig mer gällande. Alla som i framtiden skall fatta kloka beslut på olika nivåer och inom olika sektorer av sjukvården måste därför behärska de olika begrepp och metoder som används för att få en så korrekt uppfattning om sjukvårdens mål, medel och grad av effektivitet som möjligt. För att ha möjlighet att väva samman den kunskap som redan finns – som dock är splittrad och översiktlig för de flesta inom sjukvården – är det viktigt att ha insikt i olika vetenskapliga kulturer och att kunna ”tala dess språk”. Medan vi i kursledningen fokuserade på ovanstående ambitiösa vetenskapligt orienterade målsättning visade praktiken dock andra resultat.

Bilden på föregående sida visar Sankta Birgittas kapell som ligger på den vackra Kapelludden på Öland. Under professor Olav Axelssons entusiasmerande guidning har alla deltagare i KLUV-kurser inte bara bekantat sig med natur och kultur utan också börjat lära känna och utbyta information med varandra. Vi kommer aldrig att kunna mäta mängden av information som flödat mellan deltagarna rörande arbete och privata angelägenheter. När vi i kursledningen stolta fick ta del av positiva kursvärderingar så hände det att någon deltagare lät meddela: ”visst tycker vi att det har varit en utmärkt utbildning men jag har satt störst värde på att få ta del av mina kurskamraters erfarenheter”. Självklart ska inte detta ses som ett problem utan snarare en styrka om den formella delen av utbildningen stimulerat till andra typer av samtal som berikat deltagarna och spridit kunskap i sjukvårdsorganisationerna. Det har säkert också bidragit till mindre av ”vi och dom” i regionen. Härmed har kanske även det långsiktiga syftet med FORSS i viss mån uppfyllts.

Vad är då min vision?

Att prata om och i än högre grad skriva om en vision i detta sammanhang känns förmätet. Jag vill hellre beskriva en trolig och i viss mån önskvärd utveckling. För det första utgår jag från att det om tio år skett en sammanslagning av landsting i Sverige till större sjukvårdsområden. Jag tycker inte heller att det är ett orimligt antagande att en av dessa regioner utgörs i huvudsak av Östergötland, Jönköping och Kalmar

läns landsting. Erfarenheterna från Västra Götaland och Skåne är att sammanslagningar av denna dimension är mycket energikrävande och tidsödande. År 2015 har de värsta barnsjukdomarna botats och verksamheten har hittat sina former. När det gäller FORSS och den patientnära forskningen har den dock kunnat bedrivas utan allt för stora störningar. I den nya regionen har utvecklingsfrågor mer och mer lyfts fram. Framförallt har betydelsen av ett fruktbart samspel mellan tillämpad forskning och utveckling av sjukvården uppmärksamats. Detta har bidragit till realisera idén med ett regionalt hälsouniversitet.

När det gäller inriktningen på FORSS har landstingens/regionernas ansvar för forskning och utveckling gentemot staten blivit tydligare. Som ett komplement till de ökade satsningar som staten beslutat om rörande utvärderingar av nya metoder/teknologier stödjer FORSS vid sidan av regionala forskningsprofiler i större utsträckning systematiskt regionalt utvecklingsarbete i form av:

*Kliniska utvärderingar:* Denna del har ökat då behovet av effektdata visat sig mycket stort. SBU:s rapporter och andra litteraturoversikter har blottlagt kunskapsluckor på många områden. Resultatet från dessa utnyttjas för regionala prioriteringar.

*Systematiska litteraturoversikter:* Metodiken för systematiska kunskapsöversikter anses viktig att tillämpa. Forskare och kliniker ingår i ökad utsträckning i SBU-projekt och i internationella arbetsgrupper. FORSS stödjer sådan medverkan.

*Uppföljning av behandlingsresultat:* För både allmänhet och befolkningens företrädare är det mest intressant hur "det går" för patienterna. Verksamhetsuppföljning i vid mening både i form av begränsade studier och utveckling av nya rutiner har fått ett ökat stöd och finansieras delvis via FORSS.

*Kvalitetsregister:* En typ av ansökningar som tidigt vållade vissa problem för prioriteringskommitteerna gällde uppbyggnaden av kvalitetsregister. Värdet av dessa register ökar väsentligt om data från flera kliniker/vårdcentraler/sjukhus samlas in på ett enhetligt sätt. Sådana register med regionalt stöd men utanför FORSS åtagande finns numera inom de flesta medicinska specialiteter.

*Ett holistiskt perspektiv råder:* Den gamla tanken att FORSS ansvarsområde skulle begränsas till medicinsk forskning har dömts ut. Detta synsätt har ersatts med ett mer problemorienterat och tvärvetenskapligt sätt att angripa problemen. Såväl vårdforskning som samhällsvetenskaplig och humanistisk hälsoforskning hör också hemma inom

FORSS intresseområde. År 2015 är det fler än idag som fått stöd där problemställningar bearbetas med t ex epidemiologisk, hälsoekonomisk, statsvetenskaplig eller beteendevetenskaplig metodik. Särskilt har projekt som omfattar flera olika discipliner prioriterats högt.

Den kreativa regionen

Landstingen i den sydöstra regionen med sina utvecklingsenheter; t ex Qulturum i Jönköping, liksom Linköpings universitet har utmärkt sig genom att nå en nationell och ibland internationell rykbarhet trots små resurser. Det har varit möjligt tack vare kreativa lösningar och ett stort mått av samarbete. Jag är övertygad om att detta kommer att vara ett framgångsrecept även i framtiden. Förhoppningsvis kommer FORSS att kunna symbolisera båda dessa begrepp om ytterligare tio år.



### **Mikael Olsson**

---

Med dr, distriktsläkare, Vårdcentralen,  
Smålandsstenar



### **Inger Rosdahl**

---

Professor, överläkare, Hudkliniken,  
Universitetssjukhuset, Linköping  
Prorektor, Linköpings universitet

## Regional kurs i forskningsmetodik



FORSS intentioner är att stödja patientnära forskning, generera kontakter mellan forskare i regionen och stärka etablerade nätverk samt stimulera forskning i landstingen. En av utmaningarna har varit att nå ut i primärvården där väsentliga och vardagsnära frågor väcks och behöver få svar. Vid genomgång av FORSS verksamhet under de första åren noterades att man inte nått så långt man önskat vad gäller dessa mål. Detta väckte tankar om att från FORSS sida stödja olika initiativ till professionell vetenskaplig kompetensutveckling. Syftet skulle vara att stimulera och förbättra möjligheterna för vetenskaplig samverkan och samtidigt stärka den vetenskapliga kvaliteten i FoU-projekten. Med en satsning på en grund-

läggande kurs i forskningsmetodik skulle FORSS kunna bidra till att förse verksamheten i regionen med den kunskap och de verktyg som krävs för att på ett vetenskapligt hållbart sätt bearbeta praktiska problem i den kliniska vardagen.

Med detta som utgångspunkt och med erfarenheter av liknande arbete i Lund/Malmö regionen påbörjades år 2000 planeringen av en FORSS-finansierad regional kurs i grundläggande forskningsmetodik 20 poäng (10p teori samt 10p projektarbete). Den skulle i första hand rikta sig till regionens forskningsintresserade. Den första kursen startade 2001 och löpte på 2 år. Kursen har sedan följts upp av ytterligare en genomförd kurs (2003-2005) och en tredje kursomgång (2005-2007) har just påbörjats. Huvuddelen av kursen genomförs som 2-3 dagars internat, med hemuppgifter dessemellan. Därtill kommer examination och uppföljningstillfälle. För att få mer närkontakt med de lokala biblioteks- och statistikresurserna har nu några av dessa moment förlagts till hemlänet.

En viktig förutsättning var att kursen skulle läggas på forskarutbildningsnivå och motsvara det sk ”Basblocket” på Hälsouniversitetet och därmed också kunna tillgodoräknas inom ramen för en licentiat- eller doktorsexamen. Därmed krävdes också en grundläggande universitet-sutbildning om 120 poäng för att få delta. Kursen anpassades tidsmässigt och geografiskt så att den var möjlig att fullfölja för kliniskt verksamma personer på vårdcentraler och sjukhus i regionen och genomfördes därför i internatform. Internatupplägget gav möjlighet till mer koncentrerade studier, avskilt från de vardagliga plikterna och stimulerade till kontakter och nätverksbygge mellan forskningsintresserade.

## Deltagare

Kursen dimensionerades för 20-25 deltagare. Första kursen utlystes 2001 och det var 48 st som sökte, relativt jämnt fördelade på de tre länen. De flesta var läkare, men även andra yrkeskategorier fanns bland de sökande. Man beslöt anta 10 från varje län. Av de antagna var det 22 som fullföljde kursens teoretiska del. Vid andra kurstillfället 2003 – 2005 var antalet sökande 78 st och det gjordes ett större överintag på 37 stycken. Denna gång var andelen icke-läkare större, vilket bredade diskussionerna. Glädjande nog fullföljde nästan samtliga den teoretiska delen (36 st), samtidigt som vi noterade att gruppen var i störs-

ta laget, särskilt vid praktiska moment och grupparbeten. Även vid tredje ansökningstillfället var det många sökande (52 st) och visa av erfarenheten antogs denna gång endast 30 deltagare. Således fick många tyvärr nekas deltagande även denna gång. Då intresset för kursen har varit så pass stort har man i såväl Kalmar som Jönköping nu planerat lokala forskningsförberedande kurser.

## Internaten

De flesta av internaten (2-3 dagar) har förlagts till Fredensborgs Herrgård utanför Vimmerby. Gården valdes pga dess strategiska läge i regionen. Internatsformen har varit en förutsättning för att med rimligt antal resor kunna genomföra kursen. Denna kursform har också stimulerat till att skapa nätverk mellan forskarutbildade lärare, handledare och forskningsintresserade i de tre länen och värdefulla kontakter har knutits i anslutning till internaten.

## Kursinnehållet

Kursinnehållet (se rutan nedan) har i stort sett överensstämt med innehållet i "Basblocket" som ges av Forsknings- och docenturkommittén på Hälsouniversitetet. Kursens tyngsta ämne är otvetydigt statistiken. Samtliga grundläggande forskningsmetoder finns representerade i schemat och epidemiologi liksom kvantitativa såväl som kvalitativa metoder har fått stort utrymme.

Vetenskapsteori
Evidensbaserad medicin
Medicinsk etik, datainspektion
Klinisk epidemiologi
Grundläggande statistik
Datainsamlingsmetoder- enkäter, registerdata
Internetsökning, söka i databaser, bibliotekskunskap
Kvalitativa metoder
Projektplanering, studiedesign, forskningsansökan
Att skriva en artikel, medförfattarskap
Att granska en artikel

## Arbetsformer

Föreläsare har hämtats från hela regionen, där Hälsouniversitetet bidragit med flertalet. Med det aktuella kursupplägget har hemuppgifterna varit ett stort och tidskrävande inslag i utbildningen. Man har löst statistikuppgifter, gjort litteratursökningar, läst, granskat och värderat artiklar, skrivit egen projektplan, skrivit ansökan till etisk kommitté eller etisk nämnd samt granskat och opponerat på kurskamraters projekt. På flera håll har man samlats lokalt för att tillsammans arbeta med hemuppgifterna. Parallellt med föreläsningarna har man arbetat i grupper där man bland annat skrivit projektplaner och kritiskt granskat de andras projektplaner. Grupparbetena har medfört träning i dels att formulera sina projektidéer, men även att försöka sätta sig in i andras frågeställningar och forskningsmetoder. Att formulera en frågeställning och välja lämplig metod för att besvara denna har varit viktiga moment.

## Examination

Kursen har godkänts som forskarutbildningskurs av Forsknings- och docenturkommittén vid Hälsouniversitetet i Linköping. Examinationen har bestått av flera moment, med inlämningsuppgifter, skriftliga redogörelser och muntliga framträdanden.

## Utvärdering/redovisning

Kursen har utvärderats dels efter varje enskilt moment, men även efter genomförande av den teoretiska delen (1-10 p). Kursen har över lag fått mycket goda omdömen av kursdeltagarna och de moment som kritiserats har successivt korrigerats. Samtliga kursdeltagare (100%) anger att de skulle rekommendera kursen till forskningsintresserad kollega. En uppföljning av kursdeltagarnas forskningssituation några år efter att man avslutat kursen kommer att genomföras, för att få en uppfattning om hur många kursdeltagare som fortsatt att forska, hur många som genomfört och publicerat vetenskapliga arbeten efter kursen samt hur många som disputerat.

Kursdeltagare har genom posters presenterat en del av sina arbeten vid FORSS så kallade Nässjödagar, där även kursen presenterats för intresserade.



## Kursledning

Kursledningen består företrädesvis av docenter, lektorer och professorer som har rekryterats från samtliga tre län och enligt intentionerna har primärvården varit starkt representerad. De flesta i kursledningen har varit med från start och finner fortfarande stimulans i att engagera sig för kursen.

## Finansiering

Kursen har finansierats av FORSS, dock har avgifter för kurslitteratur, resor och uppehälle bekostats av respektive arbetsplats. Målsättningen har varit att respektive landsting erbjudit varje deltagare 1 dag varannan vecka med bibelhållen lön för att kunna genomföra kursen inkluderande hemuppgifter. De projekt som initierats under kursen har generöst understötts av projektmedel från FORSS prioriteringskommitté 5.

## Sammanfattning

Forskarutbildningen i FORSS regi har en stor betydelse för forskningsklimatet i regionen och kan räknas som en av de viktigaste insatserna FORSS bidragit med för att stimulera forskning i regionen och stärka det länsövergripande forskningssamarbetet och nätverksbyggandet. Kursen har medverkat till att ett flertal vardagsnära frågor i vården inte enbart stannat vid tankar och frustration utan även kunnat bearbetas och få svar. Kursupplägget har gjort det möjligt för doktorander i regionen att parallellt med forskarutbildningen också fortsätta sin kliniska verksamhet. Kursen startar nu sin tredje omgång och har utvecklats till ett självklart och strategiskt viktigt inslag i Sydöstra sjukvårdsregionens forskningsverksamhet.



### Lars Ivar Hardell

Docent, tidigare överläkare, Barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Länslasarettet, Kalmar

## Från ord till handling

De första åren i Prioriteringskommitté 1



Prioriteringskommitté 1 ansvarar för bedömningen av ansökningar inom ämnesområdet ”Den växande människans hälsa”.

De sex ledamöterna rekryterades från områdena soma, psyke och samhälle med representation från Hälsouniversitetet och de tre landstingen. Samtliga ledamöter, som bestod av både män och kvinnor, hade en forskningsbakgrund. Tillsammans hade ledamöterna en bred kompetens och en god insikt i både kvantitativa och kvalitativa forskningsmetoder.

Det var en grannlaga uppgift för prioriteringskommittén att granska de tänkta projekten inom sitt specialområde och att föreslå forskningsrådet fördelning och storlek av anslag. Det kändes viktigt att omedelbart skapa en grund för en kreativ FORSS-anda och FORSS-tradition. Inget utrymme skulle ges för ett misslyckande. Vetenskaplig noggrannhet och en öppen, vänskaplig dialog skulle präglå våra sammanträden, som självklart var väl förberedda.

I början av varje sammanträde memorerade och diskuterade vi begreppen klinisk patientnära forskning och utveckling samt avgränsningen mot grundforskning och experimentell klinisk forskning, vil-

ka är statens ansvarsområden, och mot utvärdering och kvalitets-säkring, vilka är verksamhetschefens ansvarsområden. Det var ändå viktigt att kunna se klinisk patientnära forskning som en länk i en kedja från grundforskning och experimentell klinisk forskning. I praktiken innebar detta att FORSS kunde ge anslag till sådan grundforskning och klinisk experimentell forskning, som snabbt förväntades ge sådana resultat att dessa kunde vidareutvecklas och tillämpas i klinisk patientnära forskningsprojekt.

## Jäv

Den viktiga frågan, om jäv kunde föreligga, ställdes alltid. Det förut-sattes att alla agerade ärligt och i förekommande fall anmälde jäv. Den jäviga fick självklart inte vara närvarande vid behandlingen av förhan-denvarande ärende. Jävssituationerna var få och gick i regel att hantera inom kommittén. I undantagsfall remitterades ansökan till annan prioriteringskommitté, efter förankring i forskningsrådet.

## Hur följdes tankarna bakom FORSS upp?

Först och främst bedömdes projekten ur ett vetenskapligt perspektiv. Kvantitativa forskningsmetoder behärskade alla i prioriteringskom-mittén. Det var inte utan viss, nyttig möda några av oss fick fördjupa sig i kvalitativa metoder.

En förutsättning för anslag var också godkännande från etisk kom-mitté.

Därutöver kollationerades om projekten uppfyllde de grundläggande värderingarna för FORSS-anslag.

- Skapar projektet en bättre samverkan och högre kvalitet i vården?
- Finns en tillräckligt stark regional samverkan med samarbete på lika villkor?
- Är projektet en startbana för forskning?
- Finns tillräcklig kompetens i gruppen?
- Får de sökande utrymme, tid, i verksamheten för forskning?
- Lockar projektet olika yrkesgrupper, olika verksamheter och yngre att ägna sig åt forskning?
- Vilka forskningsförberedande insatser behövs?
- Hur kommer resultaten att spridas, så att de kommer alla till godo?

## Hantering av ansökan i två steg

### *Preliminär ansökan*

De preliminära ansökningarna var relativt enkla att handlägga. I förväg fördelade ordföranden ansökningarna till kommitténs medlemmar efter principen att den som har bäst förutsättningar att bedöma projektet fick uppdraget och blev föredragande inför kommittén. Före beslut inhämtades synpunkter från samtliga ledamöter.

De mest lovande projekten föreslogs att bli inbjudna att inkomma med fullständig ansökan.

Efter forskningsrådets sammanträde fick samtliga sökande inte bara besked om beslut utan också kort motivering till beslut. Vi kunde också ge förslag till kompletteringar inför fullständig ansökan. Några fick tips om samverkan med andra grupper, som sökt anslag för projekt inom angränsande områden.

### *Fullständig ansökan*

Med FORSS kriterier anslagna i sammanträdesrummet gav vi oss an de fullständiga ansökningarna. De hade fördelats efter samma princip, som de preliminära. Det förväntades att alla ledamöter var pålästa och insatta i samtliga projekt.

Grunden i den vetenskapliga bedömningen var:

Kan man med detta material, med denna metod, med denna tillförlitlighet, inom denna tid, i detta geografiska område, till denna kostnad, osv, få klarhet i denna fråga?

Kreativt kritiska diskussionsinlägg och värderingar förväntades från samtliga ledamöter. Målet var att få så rättvisa bedömningar som möjligt och vara enhälliga i förslagen till forskningsrådet. Tveksamma fall presenterades och testades inför rådet för att därmed också skapa likvärdiga bedömningar i prioriteringskommittéerna.

Forskargrupper med en suveränt god forskningsidé, som ännu inte mognat i design, struktur, organisation, osv, kunde beviljas anslag för att till nästa år kunna komma in med fullständig ansökan av hög vetenskaplig kvalitet.

Även nu fick de sökande en kort motivering till forskningsrådets beslut.

## De fyra första åren ur mitt perspektiv

FORSS mottogs i regel på ett positivt sätt. Medvetenheten om FORSS var dock begränsad i början. Informationsmaterial hade inför det förs-

ta årets ansökningar inte nått ut tillräckligt snabbt. Det var därför mycket överraskande att så många kunde presentera bra forskningsidéer redan det första året. Emellertid avslöjades också brister i kunskap om forskningsmetodik, utformning av ansökan och obefintlig handledning. Behov av utbildning var uppenbar.

Informativa och utbildande FORSS-dagar arrangerades. Dessa var välbesökta. Forskningsrådet beslutade också om utvidgade utbildningsinsatser. FORSS inriktning och ambitioner blev alltmer kända ute på fältet.

Redan andra året var projekten mer genomtänkta. Antalet preliminära ansökningar minskade kraftigt, men relativt sett fler inbjöds att inkomma med fullständig ansökan. Av dessa beviljades fler forskningsanslag. I slutändan var numerären av de anslag, som beviljades varje år i stort sett densamma.

Även om det varje år var en viss omsättning av ledamöter i prioriteringskommittén, så fick kommittén en fast struktur. Möjlighet till tillbakablickar, vunnen erfarenhet och öppen dialog utvecklade och förklarade bedömningsarbetet. För varje år tog prioriteringskommittén ett litet steg upp på sin egen utvecklingstrappa.

Att Hälsouniversitetet och Universitetssjukhuset skulle dominera i antal ansökningar var självklart. Det var mycket intressant att se att det även ute i regionen fanns en kraft och en vilja att forska och utveckla verksamheten. Bärkraftiga projekt, som var fristående från universitet, formades. I regionen fanns nyfikna, kreativa, forskningsintresserade och forskarutbildade medarbetare, som fick tid att utveckla sina idéer. Den kliniskt patientnära forskningen började få en bredd med aktiva forskare från många olika yrkesgrupper. De första vetenskapliga rapporterna började bli klara för publikation redan efter 3-4 års verksamhet.

Nu – tio år senare

I olika sammanhang har jag träffat personer inom vården. När de berättar om sin medverkan i projekt i regionen och också berättar att fått anslag från FORSS, ja, då känner jag en viss tillfredsställelse.

FORSS grundtanke har förverkligats, utvecklats och har förutsättningar att leva vidare.



**Barbro Wijma**

Professor, överläkare, Avd för Genus och medicin, Hälsouniversitetet, Linköping

## Att bli med båt ...



Det var en gång för längesedan, när de flesta människor inte visste om så mycket mer än det som fanns i den allra närmas-te omgivningen. På en stor ö bodde vid den tiden människor hela sitt liv utan att lämna denna, eftersom de knappt visste om att det fanns annat att upptäcka och dessutom inte hade tillgång till båt. Allt vad de behövde fanns på ön.

Så kom det en båt till ön, och människorna kunde åka bort och se vad som fanns utanför deras ö. ”Men Herregud,” sade de, ”det finns ju många fler sådana öar som vår. Och tänka sig, det finns också män-niskor där, som kan åstadkomma väldigt mycket och som kan sådant som vi inte har en aning om.”

Nu började människorna fara och hälsa på varandra, lära känna va-randra och lära av varandra.

För dessa människor innebar båtens ankomst en möjlighet till ett to-talt förändrat omvärldsperspektiv. Från att ha sett sig själva som världens centrum, eftersom de helt enkelt utgjorde världen, kom de att uppfatta sig som en del av ett system av bosättningar, där människor levde på ett likartat sätt; om än med lite olika förutsättningar.

För mig innebar FORSS inträde i forskningsvärlden att jag ”blev med båt” och mitt perspektiv på regionen blev aldrig mer detsamma. I de olika landstingen lärde jag känna människor som ville forska och

som fyllde mig med stor respekt för den iver och den ihärdighet de ville lägga ner på att tillägna sig hantverket. Jag förstod också att deras livssituation i vissa avseenden var olik vår och att de hade mycken kunskap som vi saknade. Vägarna till denna förändring av omvärldsperspektiv var flera.

FORSS existens skapade nya förutsättningar för forskning

- Forskningsfält kunde utforskas på dittills otänkbara sätt.

Några exempel:

Johan Söderquist genomförde tillsammans med kollegor i Kalmar en omfattande prospektiv studie av gravida kvinnors känslor inför och reaktioner på förlossningen, i vilken kvinnorna följdes under hela graviditeten och under det första året efter förlossningen. Studiens design erbjöd bl.a. en modell för att utforska uppkomsten av posttraumatiskt stressyndrom efter förlossning. Eftersom detta ångestsyndrom uppträder sällan behövs ett ansevärt antal kvinnor i en dylik kohort. Ett sådant omfattande material hade av tidsskäl varit omöjligt att samla in i enbart Linköping inom ramar som var realistiska för ett avhandlingsarbete och för forskningsstiftelser.

I ett annat projekt fick 2 kollegor från två olika landsting möjlighet att med hjälp av FORSS medel följa och lära sig utredning och behandling av vaginism/vulvavestibulit, för att sedan kunna bedriva såväl forskning inom motsvarande projekt som kliniskt arbete med dessa patienter, för vilka respektive kliniker dittills saknat behandlingsmöjligheter. Ett sådant långsiktigt projektupplägg hade sannolikt inte andra forskningsfinansiärer stött.

I ett tredje projekt fick vi tack vare FORSS-anslag möjlighet att studera förekomst av upplevelser av olika former av våld hos kvinno-klinikspatienter i tre olika landsting och vid tre olika typer av kliniker. Att vi verkligen lyckades genomföra detta projektupplägg berodde på de möjligheter som FORSS erbjöd och på den good-will som skapats runt deltagande i FORSS-projekt. Detta svenska material ingår i en större nordisk studie rörande samma patientgrupper. Den totala databas vi nu förfogar över innehåller enkätdata från ca 7 000 kvinnor och 1 700 män.

- FORSS existens bidrog till att skapa mängder av kontakter, både via direkt samarbete i olika projekt, och via alla möten med icke direkt engagerade kollegor vid berörda kliniker. Där hölls informerande kli-

nikmöten inför start och redovisning i efterhand om vad som kommit ut av satsningarna.

- FORSS stora förtjänst är att det stimulerat till ett friskt initierande av projekt. På så sätt etablerades relationer och samlades erfarenheter som bidrog till att livsdugliga projekt senare var i stånd att få större anslag från forskningsfinansiärer där det var ett krav att projektet hade visat sig fungera och att det helst redan producerats publikationer. För nya forskargrupper med till en del oerfarna kollegor är dessa krav orimliga. FORSS mer frimodiga hållning och generositet med mindre anslag tom för planering av projekt har varit förlösande för potentiella forskares självförtroende och framtidstro. Man skulle kunna likna denna form av bidrag vid de startbidrag som går att få för de som vill försöka starta eget... Prioriteringskommittéerna har också generellt varit generösa med uppmuntrande tillrop om hur projektet kunde förändras för att kunna komma ifråga för anslag i följande beviljningsomgång.

- För mig personligen har FORSS också inneburit en möjlighet att delta i kurserna i Klinisk Utvärderingsvetenskap (KLUV) sedan begynnelsen, först som del i lärarlaget och sedan också som biträdande kursledare. Dessa kurser skapade en gemensam kunskapsbas hos deltagarna och mycket goda relationer dem emellan. Detta har varit en fruktbar jordmån för fortsatta projekt att utvecklas, och så har också skett.

Vad jag har gjort med hjälp av FORSS

Jag har varit huvudhandledare/biträdande handledare för 2 resp 4 doktorander. FORSS har stött 5/6 avhandlingsprojekt. Bland pågående 8 avhandlingsprojekt vid avdelningen för Genus och Medicin har FORSS underlättat utvecklingen av 6.

Som lärare på KLUV-kurserna fick lärargruppen arbeta hårt att integrera sina olika kunskapsteoretiska utgångspunkter, vilket innebar att vi på lång sikt svetsades samman och tillägnade oss åtminstone delar av det stoff våra kursdeltagare förväntades inhämta och integrera. För mig personligen blev denna process oerhört betydelsefull och flera av KLUV-lärarna är numera aktivt involverade i avdelningens publikationer och kunskapsutveckling.



Det jag värdesätter mest med FORSS existens är att det bidragit till att öppna ögonen på alla som varit involverade så att de fått rita om kartan över hur deras omvärld ser ut. Man vet nu mycket mer om var klinisk kompetens finns ute i regionen, man har redan samarbetat i vissa frågor och vågar tro på att det skulle kunna fungera igen. Forskning och utvecklingsarbete har genom FORSS existens blivit hela regionens ansvar och gemensamma ”roliga grej”!

## Referenser

- Söderquist J, Wijma K, Wijma B. Traumatic stress in late pregnancy. *J Anxiety Disorders* 2004;18:127-42.
- Engman M, Lindehammar H, Wijma B. Surface electromyography diagnostics in women with partial vaginismus with or without vulvar vestibulitis and in asymptomatic women. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2004;25:281-94.
- Swahnberg K, Wijma B, Schei B, Hilden M, Irminger K, Wingren G.B. Are sociodemographic and regional and factors associated with prevalence of abuse? *Acta Obst Gynecol Scand* 2004;83:276-88.
- Wijma B, Schei B, Swahnberg K, Hilden M, Offerdal K, Pikarinen U, Sidenius K, Steingrimsdottir T, Stoum H, Halmesmäki E. Emotional, physical, and sexual abuse in patients visiting gynaecology clinics: a Nordic cross-sectional study. *The Lancet* 2003;361:2107-13.
- Swahnberg K, Wijma B, Wingren G, Hilden M, Schei B. Women's perceived experiences of abuse in the health care system: their relationship to childhood abuse. *BJOG* 2004;111:1429-36.



**Johnny Ludvigsson**

Professor, överläkare, Avd för Pediatrik,  
Hälsouniversitetet, Linköping

## FORSS stärker unika förutsättningar



Vad kan småföretagen som inte Ericsson eller Volvo kan? Vad kan Hälsouniversitet i Linköping som inte Harvard, Stanford eller ens Karolinska institutet kan? Knappast köpa större och mer avancerade maskiner, sällan utveckla revolutionerande tekniker. Men vi kan följa och studera vår befolkning! Vi har 10-siffrigt personnummer som ger oss möjligheter att hitta människor, få fram deras bostadsadresser, och vi har ett flertal heltäckande register som redan innehåller viktiga uppgifter om hälsa och miljö. Förtroendet för både hälso- och sjukvård liksom för medicinsk forskning är stort.

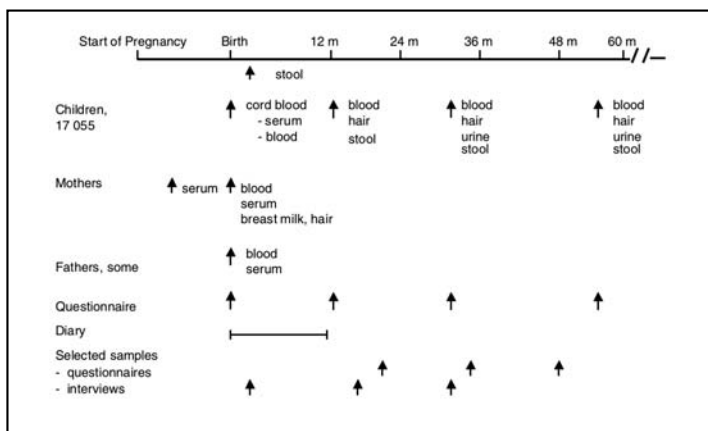
När det gäller barn så har vi en välfungerande hälsovård alltifrån fosterlivet (mödrahälsovård) och hela barndomen (barnhälsovård och skolhälsovård). Visserligen flyttar människor även i Sverige, men ganska lite i förhållande till ex USA, och en majoritet stannar inom regionen under lång tid, och i vart fall inom landets gränser. Till detta kommer att vissa sjukdomar är mycket vanliga i Sverige ex näst Finland världens högsta incidens av Typ 1 diabetes hos barn, även mycket hög incidens av celiaki, av allergier m.fl. sjukdomar kopplade till störningar i immunförsvaret. Sverige är därför mycket lämpat för studier av hur miljön påverkar utvecklingen av sådana sjukdomar, och vår

region har särskilt goda förutsättningar att genomföra sådana studier.

Detta är bakgrunden till att ABIS (Alla Barn i Sydöstra Sverige) startade 1997.

Målsättningen med ABIS är att studera miljöfaktorerens betydelse för uppkomst av främst Typ 1 diabetes, men också andra immunmedierade sjukdomar som ex allergier, celiaki, inflammatorisk tarmsjukdom, ledsjukdomar. Eftersom Typ 1 diabetes (insulinberoende diabetes, typisk för barn) kan antas ha kopplingar till Typ 2 diabetes (ibland kallad åldersdiabetes, men som nu kan debutera redan i barnaåldern), så blir det naturligt att också studera uppkomst av Typ 2 diabetes, och faktorer relaterade till denna sjukdom som övervikt/fetma, hjärt-kärlsjukdom, stress.

Av alla 21 700 barn som föddes i ABIS-regionen (något större än FORSS-regionen då även Kronobergs och Blekinge län ingår) gick 17 055 (78.6%) in i studien efter föräldrarnas informerade samtycke. Attityden till projektet har varit mycket positiv och projektet har genomförts med särskild analys av etiska aspekter i ett parallellt forskningsprojekt som fortfarande pågår med stöd av Vetenskapsrådet. Miljön (bostadsförhållanden, psykosociala förhållanden, nutrition, rökning, läkemedel, infektioner etc) kartlades redan under graviditeten, och sedan fortlöpande under första levnadsåret, vid 1, 2.5-3, 5-6 års ålder och nu planeras uppföljning i ABIS-II vid 8,11 och 14 års ålder. Biologiska prover har tagits vid regelbundna tillfällen, alltifrån



ABIS-projektets design

blodprov från många (3-4 000) föräldrar under graviditeten, navelsträngsblod vid födelsen, bröstmjök från mamman etc till senare regelbunden insamling av blodprov, urin, avföring, hårstrån från barnen (Figur). Vid 1-årskontrollen deltog ca 13 800 barn, vid 2,5-3 års kontrollen ca 10 900 barn och vid 5-6 årskontrollen mellan 7-8 000 barn. Detta gör ABIS unikt i världen i sin omfattande kartläggning av en oselekerad barnpopulation.

### Hittillsvarande resultat

Projektet har lett till omfattande forskningsresultat, med än så länge 4 doktorsavhandlingar, en 5:e disputation bokad till december 2005 och en 6:e prel bokad till mars 2006. Härtill ett stort antal publikationer ([www.liu.se/abis](http://www.liu.se/abis)). Vissa studier har rönt särskilt stort internationellt intresse ex AnnaKarin Johanssons avhandling om Passiv rökning och barn, som också tilldelades Stora Barnmedicinpriset (för bästa avhandling 2004). Likaså uppmärksammas våra resultat om hur psykologisk stress är associerade till diabetesrelaterade autoantikroppar (Anneli Sepas avhandling om Stress Hypothesis i relation till uppkomst av diabetes). Detta tillsammans med andra resultat antyder att faktorer som vi normalt förknippar med utveckling av Typ 2 diabetes kanske också spelar roll för uppkomst av Typ 1 diabetes. F.n. arbetar vi bl.a. på att utreda effekter av nutrition, tidigt tillväxt, obesitas, passiv rökning, psykologisk stress bl.a. med doktorander och postdocs i både Jönköping, Linköping, Göteborg och Örebro. FORSS ger värdefullt stöd.

*ABIS-projektets storhet ligger i framtiden!* För varje år som går blir materialet än mer värdefullt och mycket snart, om ett tiotal år, kommer vi kunna få oerhört värdefull kunskap om hur tidig uppväxt, barndom, skolår, påverkar utveckling av obesitas, Typ 1 och Typ 2 diabetes, hypertoni, astma, reumatoid artrit, celiaki mm. Materialet ligger öppet för forskningsintresserade doktorer och sjuksköterskor, inte minst i primärvården. Givetvis möjliggör ABIS-materialet med dess omfattande biobank också mer basal forskning om immunologiska mekanismer bakom ovannämnda sjukdomar.

### Framtiden

Förutom fortsatta analyser enligt ovan planeras en konkret fortsättning av ABIS, ABIS-II. För Sverige, liksom för stora delar av världen, är viktökning och obesitas bland barn en epidemi, ett mycket allvarligt hot

mot folkhälsan. Vi kan påräkna en kraftig ökning av Typ 2 diabetes långt ner i tonåren, och en ökning av dess följder vad gäller högt blodtryck och hjärtkärlsjukdom om vi inte lyckas hejda trenden. I många skolor och kommuner runtom i vår ABIS-region pågår olika former av hälsointervention med dagliga promenader i skolan, ökad satsning på skolgymnastik, förbud mot försäljning av sötsaker i skolan, hälsosamtal med eleverna etc, men det är svårt eller nästintill omöjligt att vetenskapligt reda ut vilka effekter dessa insatser får. ABIS ger en unik möjlighet. Vi har basvärden, utgångsläget, och genom att följa dessa 17 000 barn genom skolåren med några kontroller så kommer vi att få en bild av hur det går för dem som deltar i olika interventionsprogram och de som inte gör det! Således kommer vi förlänga ABIS till ABIS-II och därvid dels kartlägga vilka insatser som görs inom ABIS-regionens skolor, och dels genomföra kontroller av ABIS-barnen vid ca 8, 11 och 14 års ålder. Vi planerar att skicka ut information till alla dessa familjer, frågeformulär om bl.a. kost, motionsvanor, sömn, infektioner osv och vi kommer att be dem (barnen) lämna prover. Genom att samverka i ett nystartat projekt som rör tandhälsa hos ABIS-barnen hoppas vi kunna samordna besök hos Folk tandvård och vårdcentraler så att provtagning kan ske smidigt och bortfallet blir så litet som möjligt.

Vilken roll har FORSS spelat för ABIS-projektet?

Även om ABIS är en satsning med mycket stor potential för lång tids forskning i regionen, en möjlighet att skapa förutsättningar som än så länge inte finns i världen i övrigt, så väcker projektet inte entusiasm bland anslagsgivare. Projektet är för stort och för långdraget! ABIS är den typ av projekt som få eller ingen fond vill stödja. Ingen enskild fond anser sig kunna satsa så stor del av sina resurser på ett enda projekt, och de flesta anslagsgivare vill veta att de ger stöd till ett välavgränsat projekt som kan genomföras inom en begränsad period, att resultat presenteras. Det var därför delvis begripligt att FORSS under ett antal år alls inte gav stöd till ABIS, om än en besvikelse eftersom ABIS är ett projekt där regionens hela barnhälsovård och primärvård var involverad. Med stöd från andra fonder (Vetenskapsrådet, Barndiabetesfonden, EU, Juvenile Diabetes Research Foundation i USA m.fl.), så kunde dock projektet bedrivas, och efterhand som något mer avgränsade delprojekt tydliggjordes (ex angående passiv rökning, celiakiutveckling) gav FORSS sitt stöd.

FORSS-anslagen har varit och är betydelsefulla för just dessa delprojekt, och också för att indirekt bidra till att helheten, det stora projektet, faktiskt ska kunna genomföras. Men stöd från FORSS innebär inte bara ett ekonomiskt bidrag utan ett moraliskt stöd i regionen, det bidrar till projektets regionala legitimitet. Det är uppenbart att projektet är förankrat i regionen, att det finns forskare från FORSS-regionens olika län, och detta ökar motivationen på alla de vårdcentraler som direkt eller indirekt medverkar. Regional förankring betyder också lättare regional uppmärksamhet i massmedia, vilket når studiepopulationen, som motiveras till att delta.

### Framtida band mellan FORSS och ABIS

Det finns anledning att förmoda att både FORSS och ABIS kommer att existera lång tid framöver. Allteftersom delprojekt startas med deltagande kliniker och forskare inom regionen bör det finnas hopp om stöd från FORSS, och det kan förväntas ligga i FORSS intresse att understödja ABIS som en unik regional forskningsbas. Ju fler FORSS-projekt, desto större inflytande på ABIS-projektet, även om ett forskningsprojekt aldrig kan övertas av eller styras av en anslagsgivare, utan måste ledas av självständiga, oberoende forskare. ABIS ger mycket stora möjligheter för olika befattningshavare inom hälso- och sjukvården att forska på sjukdomars uppkomst och hur de kan förebyggas, och möjligheterna är goda att bedriva sådan forskning för personer i alla de tre länen, Kalmar, Jönköpings och Östergötlands län. ABIS-II som rör uppkomst av övervikt, fetma, astma och diabetes hos barn, dess utvärdering av och utnyttjande av olika projekt för att förbättra barns livsstil, kan komma att få stor betydelse för att hejda den ökande incidensen av dessa sjukdomar och bli ett gigantiskt hälsovårdsprojekt med positiva och lönsamma effekter för både enskilda och samhället, för forskning och hälso- och sjukvård. FORSS kan härvid vara en av hörnstenarna.

## Referenser

Ludvigsson J, Ludvigsson M, Sepa A: Screening for prediabetes in the general child population: maternal attitude to participation. *Pediatric Diabetes* 2001, 2:170-174

Ulrica Gustafsson-Stolt: Aspects in Bioethics- Theory and Practice in a Preventive Screening for Type 1 Diabetes. Linköping Medical Dissertation No 703, 2003

Anna-Karin Johansson: Passive Smoking in Children. The importance of parent's smoking and use of protective measures. Linköping University Medical Dissertations No 831, 2004

Anneli Sepa: The Stress Hypothesis- implications for the induction of diabetes-related autoimmunity in children? Linköping University Medical Dissertations No 838, 2004

Wilkin T, Ludvigsson J, Greenbaum C, Palmer J, Becker D, Bruining J: Future intervention trials in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003, 26:3326-8



## Björn Olsen

---

Professor, överläkare, Infektionskliniken,  
Länslasarettet, Kalmar

# FORSS – en räddare i nöden



När vi öser kunskap ur sanningens brunn speglar vi oss också själva i bottenlammet. En benägenhet att, förvisso något lögnaktigt men politiskt korrekt, lyfta ett finger och förnumstigt framhålla att vi forskar för att minska fattigdomen i världen, utrota sjukdomar eller rent av lösa cancerns gåta är utpräglad i forskarleden och uttalas gärna när en journalist eller en forskningsrådsmedlem siktas. Altruismen är här sällan det primära utan mer en nyttig sidoeffekt av vår forskning. Och om även det etiska egot kittlas så är det bara bra. Kort sagt, inom forskningen liksom i livet i övrigt är några, eller alla de sju dödsynderna viktiga drivkrafter.

Efter min disputation 1995 fortsatte jag glad i hågen att kombinera mitt fågelintresse med allehanda tänkbara (och även mindre tänkbara) mikroorganismer och infektionssjukdomar. Genom detta gick jag förvisso på pumpen många gånger, men förvånansvärt ofta blev det så rätt att det var lönt att fortsätta. Marknaden tycktes ousinlig. I omgivningen gick ett rykte att jag gjorde ”forsket” blott och bart för mitt höga nöjes skull. Det hade de alldeles rätt i. För mig måste forskningen innehålla en stor portion lust. Det lustbetonade i att söka svar. Svar som kan bli både förlösande och frustrerande. Förlösande när det visade sig att hypotesen stämde. Frustrerande när hemläxan inte var ordentligt gjord och den lysande studien redan visade sig vara utförd av



en annan lika förvirrad hjärna någonstans därute. En tidskrift som ”Journal of Negative and Irreproducible Results” kan fortfarande fylla en stor funktion.

När erbjudandet att flytta ut min trygga och utstakade tillvaro inom akademien i Umeå till en annorlunda existens inom en mer kliniskt inriktad verksamhet i Kalmar tvekade jag något. Min väderkänslighet och det faktum att förfrågan kom i samband med Västerbottens sista vårsnöstorm i maj gjorde beslutet lättare. Av mina mer okänsliga kollegor fick jag veta att jag inom kort skulle vara vetenskapligt död och snabbt nermald till oigenkännlighet. Ett av målen för min rekrytering till Kalmar var att starta upp en forskningsplattform på infektionskliniken. Det andra hoppas jag hade med mina kliniska kunskaper att göra. Det var nämligen fantastiskt att äntligen få kunna kombinera forskning med ett gott kliniskt arbete. Tjugofem procent av det ena och sjuttiofem av det andra. Att det sedan blev två hundra procentare är en annan sak.

Mottagandet på infektionskliniken i Kalmar var positivt och man märkte snabbt att det fanns ett uppdämt behov av att få forska. Men, det går ju inte att leva av kärlek allena, även bröd måste till. Efter en snabb smekmånad och trots en artikel i Nature stod det klart att några anslag för forskningsverksamhet inte fanns tillgängliga i klinikens budget. Hade jag trott det? Att få pengar från de större forskningsråden för projekt som ännu var i sin linda och med någon enstaka publikation i bagaget var inte att tänka på. Men varför nedslås. Pengar måste fixas på något sätt. Det är ju trots allt världsliga ting. Här fanns ju massor av rekryter redo att offras som kanonmat i de stora vetenskapliga slagen. Det finns säkert en bokstavs och sifferkombination för detta synsätt. Jag skall fråga min psykiaterkollega.

När jag undersökte den lokala finansmarknaden såg det inte heller särskilt lysande ut. Högskolan var i och för sig välvilligt inställd, men fullt upptaget att i födslovändor dansa till universitet. Där fanns inga pengar att hämta. Snarare frågade man var jag hade mina. Det vet ju alla hur forskande doktorer har det beställt. På sjukhuset var man mer avvaktande till en systematisk forskningsverksamhet och ännu mer avvaktande till förfrågan om medel för forskning. En del av de mer akuta pekuniära bekymren löstes av framsynta personer med vad som idag skulle kunna kallas ”intern fördelningsomläggning”. I informationscentralen, förlåt jag menar sjukhusets matsal ventilerades, rådbråkades och sneglades det en hel del på hur experimentet på infektions-

kliniken skulle falla ut. Under tiden diskuterades aktiemarknaden och uppdateringen av golfhandikapp.

I en av sjukhuskorridorerna upplystes jag av en kollega att det finns ju något som heter FORSS. En akronym av Forskningsrådet i Sydöstra Sverige. Hur man kommit fram till FORSS fattade jag aldrig. Borde det inte heta FSS eller möjligen FISS. Samtidigt som FORSS fungerade som en bra ingång och kontaktyta mot andra forskare kom FORSS även att bli en livboj för mina sjunkande forskningsplaner. Jodå, här fanns pengar att söka. Men innan man var utvald eller ens kallad letade man igenom en laddning namn på personer som man antingen skulle samarbeta med eller på liv och död ta som gisslan. Det andra nålsögat var patientnyttan. Mitt första FORSS-projekt, som också får vara betecknande för de övriga jag varit direkt eller indirekt involverade, i var fåglars roll för spridning av *Campylobacter*. Att beskriva projektet och vilka biologiska frågeställningar som skulle besvaras var inte särskilt svårt. Mer trixigt var det att få till det där med patientnära. Om man krystade lite så gick det att få till ett kollektivt diffust värde, och om jag verkligen tog i lite så kunde man nog på sikt se var nyttan med mitt projekt låg för den enskilde patienten. Vid sidan av tjugotvå uppsatser och tre helt eller delvis stödda avhandlingar kom även några verklighetsförankrade slutsatser ut av projektet. Vad sägs om att inte dricka vatten, inte äta kyckling, inte bada i augusti och inte träffa kanadagäss. Jag skall inte belasta er med övriga stordåd och slutsatser som gjordes men om ni vill kan ni gå in på FORSS hemsida och läsa mer.

Ansökningsförfarandet var en tillknycklad tvåstegsraket. Trots att jag själv under många år suttit i en av FORSS prioriteringskommittéer förstod jag inte riktigt skillnaden och varför det var nödvändigt med ansökningsomgång ett och två. Om sanningen skall fram, och det skall den ju, så var det flera av mina gruppkamrater som inte heller kunde skilja på ettan eller tvåan. Tack och lov har det nyligen ändrats till ettan eller var det tvåan? I viket fall har det nu blivit hälften så svårt eller dubbelt så lätt att söka och inte minst att bedöma ansökningarna. Tror jag....

FORSS är något av ett syskon samtidigt som en mecenat. Kritiken man fick från FORSS var ibland lite elak och inte alltid helt transparent. Ett fint sätt att uttrycka det och som jag själv använt mig av är "FORSS anser att den sökande inte riktigt har lyckats förklara hur det kroniska parapyskopatiska odrinotlogiska syndromet påverkar männi-

ska kognitiva fattningsförmåga och vilken roll det föreslagna forskningsprojektet har för att utröna vår förmåga att reproducera oss”. Kört? Inte alls. Längre ner på sidan anses det att projektet är bra och har stora möjligheter att lyckas och att man tilldelats några hundra papp. Men man kanske borde tänka lite mer på patientnyttan och skriv gärna så vi förstår nästa gång.

Har man själv drabbats då undrar någon. Javisst. Det projekt jag verkligen tyckte var alldeles fantastiskt sågades jäms med fotknölna. Eftersom forskningsvärlden här i Sydöstra Sverige är rätt så liten så vet man direkt vem som höll i yxan eller sågen. Tro inte annat. Men trots det har det i allmänhet gått bra om man gjort sin hemläxa och tänkt en gång extra innan man klistrade på frimärket. Trots att jag, med all rätt, fick ordentlig kritik för hur jag planerat två av mina studier så stöddes de av FORSS flera år innan jag fått anslag för dem från de större forskningsråden Vetenskapsrådet och FORMAS.

Efter dessa ömhetsbetygelser vill jag bara förmedla några avslutande synpunkter som jag tror kan få FORSS att bli än mer slagkraftigt och än bättre förankrat utanför centralorten. När jag läst ansökningar har det ibland stått klart att styrkeförhållandet mellan de som anges som samarbetspartners är mycket olika. Forskare är ofta mycket pragmatiska varelser och hittar de mest fantastiska samarbetspartners och förklaringar till varför just den och den passar så oändligt bra i just mitt projekt. Men visst är det märkligt att de flesta constellationer har en över regionen jämn fördelning med någon i Linköping, någon i Jönköping och en och annan i Kalmar och Västervik.

En annan artefakt är det här med patientnyttan. Flera av de hjälpmedel och mediciner vi idag använder till våra medmänniskors fromma har sprungit ur projekt som verkligen inte har med patientnytta att göra. Vad sägs om Gore Tex, t.ex. om man i statuterna strök ”skall” och istället bytte det till det mindre kategoriska ”bör” när samarbetsprojekt och eventuell patientnytta diskuteras skulle praktiken i den medicinska buketten inom regionen öka. Detta är trots allt små bulor i vägen och skall på intet sätt förstöra resan. FORSS är ett stöd för allihanda idéer i processen ”från uppåt väggarna” till mer genomtänkt och genomförbart.



**Roland Andersson**

Docent, överläkare, Kirurgkliniken,  
Länssjukhuset Ryhov, Jönköping

## Blindtarmsinflammation – kan det vara lönt att forska på?



Mitt intresse för appendicit – inflammation av det maskformade bihanget till blindtarmen – började när vi i Jönköping under en vecka 1989 behandlade 12 patienter för appendicit mot normala ett par patienter. Hade vi haft ett utbrott av appendicit? Är det smittsamt? Jag hade i ett annat sammanhang hört om ”space-time cluster analys” och insåg att denna metod skulle kunna ge ett svar. Jag skrev en forskningsplan som godkändes av etik-kommittén, ansökte om pengar från landstingets FoU-kommitté, skaffade fram ett utdrag från landstingets patientdatabas och kunde sedan programmera min dator. Det visade sig att grannar som opererats för appendicit ofta hade insjuknat inom samma tidsperiod, vilket stöder tanken att appendicit har en smittsam orsak.

Detta blev början på ett projekt som ledde till en avhandling om appendicitens epidemiologi och diagnostik. Jag har därefter fortsatt att forska om hur patienter med misstänkt appendicit skall handläggas och om sjukdomens etiologi och patogenes. FORSS har varit en betydande finansjär för denna forskning som hittills resulterat i ett 15-tal vetenskapliga artiklar.

## Appendicit en vanlig sjukdom

Appendicit är en vanlig, potentiellt livsfarlig sjukdom. Varje år läggs ca 30 000 personer in akut på sjukhus för utredning på grund av buksmärter som man misstänker kan vara orsakad av appendicit. Även små förändringar i hur dessa patienter handläggs har därför stor betydelse för resursförbrukningen vid våra sjukhus.

Appendicit uppfattas traditionellt som en progredierande sjukdom där den inflammerade blindtarmen bryts ned och slutligen brister om man inte opererar i tid. Om man inte kan utesluta appendicit rekommenderar man därför att hellre operera ”för säkerhets skull” än att riskera en fördröjd behandling. Konsekvensen blir överbehandling och hos nästan en fjärdedel av alla som opereras för misstänkt appendicit finner man därför en frisk blindtarm. Vi fann att detta är särskilt vanligt hos kvinnor i fertil ålder där appendix är frisk hos nästan hälften av de som opereras för misstanke om appendicit. Dessa ”onödiga” operationer innebär en kostnad för sjukvården och kan leda till komplikationer och till och med dödsfall för patienten. Handläggningen av en patient med misstänkt appendicit är därför en balansgång mellan en fördröjd eller en onödig operation.

## Appendicit kan spontanläka

Principen att hellre operera för säkerhets skull än riskera en fördröjd operation kom att vändas helt upp och ned när vi fann tecken till att spontanläkning kunde ske i många fall, om man bara avvaktade med operationen. Man kan enkelt säga att det finns två typer av appendicit – en som progredierar till perforation och som kräver behandling och en annan som spontanläker utan behandling. Andra har visat att de flesta perforationer inträffar tidigt, ofta redan innan patienten kommer till sjukhuset.

I ett par stora registerstudier av 117 000 patienter som opererats med appendectomi visade vi att man tidigare överskattat risken för dödlighet och komplikationer som infertilitet och ileus vid perforerad appendicit, och att man underskattat risken vid de ”onödiga” operationerna. Fokus flyttas därför från att föregripa perforation till att identifiera och behandla de som redan har perforerat eller som kommer att göra det. Det är mindre viktigt att upptäcka och behandla patienter med lindrig inflammation och mer viktigt att undvika de ”onödiga” operationerna.

## Diagnostik

Tidigare studier av diagnostik av appendicit har inte haft detta perspektiv utan man har ansett det viktigt att upptäcka alla patienter med appendicit. I dessa studier har man sett att klinisk diagnostik med enkla laboratorieprover varit alltför osäker. I stället rekommenderas en allmän användning av dyra diagnostiska tekniker som skiktröntgen, ultraljud och diagnostiska tithålsoperationer.

Med vårt nya synsätt tyckte vi det var angeläget att studera klinisk diagnostik vid avancerad appendicit, och om diagnostiken kan förbättras efter några timmars observation i oklara fall. Vi fann att vanliga blodprover – räkning av vita blodkroppar, andel neutrofila granulocyter och CRP – har en mycket större betydelse för diagnostiken än man ansett tidigare. Om man inte kan komma fram till en säker diagnos vid den första undersökningen lönar det sig dessutom att göra en ny undersökning efter några timmars observation. Aktiv observation ger därmed färre ”onödiga” operationer och tillåter också spontanläkning av milda fall, vilket mer än väl kompenserar den eventuellt ökade frekvensen av komplikationer på grund av en fördröjd behandling.

I en pågående studie söker vi efter markörer för att bättre upptäcka när den inflammatoriska reaktionen gett upphov till vävnadssönderfall i appendix och perforation. Vi undersöker ett stort antal nya immunologiska och inflammatoriska faktorer. I projektet ingår också att konstruera en klinisk score som kan användas som ett beslutsstöd för hur dessa skall handläggas.

## Appendicit – en immunologisk störning?

Appendix funktion är okänd. I likhet med tonsillerna innehåller appendix mycket lymfoid vävnad under barn- och ungdomstiden och som sedan tillbakabildas. Man har därför antagit att appendix har en specifik betydelse för immunförsvaret, men man har inte sett några negativa effekter på immunförsvaret av appendectomi. Sedan början av 1990-talet har flera studier entydigt visat att patienter med kronisk tarminflammation – ulcerös colit – sällan genomgått en blindtarmsoperation innan de blev sjuka. Detta har tolkats som att själva avlägsnandet av appendix kan ge ett skydd mot att utveckla ulcerös colit genom en påverkan på immunsystemet. Man har till och med föreslagit att appendectomi skulle kunna användas som behandling vid ulcerös colit.

När vi jämförde risken att insjukna i ulcerös colit hos 213 000 patien-

ter som opererats med appendectomi och lika många matchade kontroller fann vi att den skyddande effekten bara fanns hos de patienter som opererats för appendicit eller körtelbuk före 20 års ålder. Däremot fanns ingen skyddande effekt när en icke inflammerad blindtarm avlägsnats. Vi undersökte också om det fanns något samband med Crohns sjukdom och fann då en ökad risk att insjukna efter appendectomi, särskilt om man opererats för perforerad appendicit. I ytterligare en studie av 54 000 kvinnor fann vi att appendicit var ovanligt bland gravida kvinnor.

Dessa resultat, och andra förhållanden, kan tolkas utifrån en immunologisk förklaringsmodell där appendicit är en T-helper 1 medierad sjukdom. Appendicit kan därmed, i likhet med ulcerös colit och Crohns sjukdom, vara ett resultat av en störning i immunsystemet. I ett pågående projekt studerar vi immunologiska faktorer vid appendicit i ett försök att bättre förstå etiologi och patogenes. Resultaten av dessa studier kan dels vara en pusselbit för att bättre förstå inflammatorisk tarm-sjukdom, dels leda till bättre diagnostik och behandling vid appendicit.

Hur länge kan man forska på en sjukdom?

Mina vänner undrar över att jag fortfarande efter 15 år forskar på appendicit. ”Jag trodde du var färdig för länge sen” är en vanlig kommentar. Men det är ju ganska typiskt för forskning att när man får några svar på en fråga så uppkommer genast nya. Man kan fråga sig hur länge man kan forska på en enda sjukdom?

Min forskning är ett exempel på den patientnära forskningen. Jämfört med grundforskning, som ofta är inriktad på små detaljer med en osäker koppling till patienternas situation, handlar klinisk forskning om sjukdomar där resultaten ofta kan omsättas direkt i ändrade rutiner för handläggning av dessa patienter.

Den patientnära forskningen bedrivs ofta inom ramen för läkarens vardagliga arbete, utan någon särskilt avsatt tid. Forskningen är ofta inte så kostsam men är komplicerad eftersom den måste involvera ett stort antal individer och måste anpassas till den kliniska vardagen. I stället för planerade experiment sker arbetet i den mer kaotiska verkligheten. Patienterna med misstänkt appendicit dyker upp utan förvarning eller planering. De skall informeras och motiveras att ställa upp för extra provtagningar och ifyllande av formulär. Alla kollegor måste informeras och motiveras att inkludera patienterna i studien, vilket

innebär extrajobb. Att bearbeta, analysera och publicera resultaten tar tid. Med sin inriktning att särskilt stödja den patientnära forskningen är FORSS en oerhört viktig kraft att förbättra patienternas situation.

## Referenser

Andersson R, Hugander A, Thulin A, Nyström PO, Olaison G. Clusters of acute appendicitis: further evidence for an infectious etiology. *Int J Epidemiol* 1995;24:829-833.

Blomqvist PG, Andersson RE, Granath F, Lambe MP, Ekblom AR. Mortality after appendectomy in Sweden, 1987-1996. *Ann Surg*. 2001;233:455-60.

Andersson R. Dags att omvärdera handläggningen av misstänkt appendicit. Patienten kan besparas en »onödig» operation. *Läkartidningen* 2002;99:4034-8

Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2001;344:808-14.

Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;124:40-6.





**Rolf Sandin**

Docent, överläkare, Anestesi- och Intensivvårdskliniken, Länslasarettet, Kalmar

## Vaken under kirurgi trots narkos



Varje år genomgår i genomsnitt nästan var tionde svensk ett kirurgiskt ingrepp. Att detta som regel kan ske med minimalt obehag har inte alltid varit självklart. Det finns ingen exakt statistik som anger hur många av dessa cirka 700 000 årliga operationer i vårt land som sker med hjälp av endast lokalbedövningsmedel, men det kan antas att i mer än hälften av fallen har patienten givits generell anestesi, i dagligt tal ”narkos”.

Generell anestesi demonstrerades för första gången i Boston 1846. Vid det tillfället begagnade man eter. Lustgas hade i realiteten använts vid kirurgiska ingrepp dessförinnan, men vid en offentlig demonstration misslyckades detta totalt och därför har 1846 kommit att betraktas som den generella anestesis födelse och eter det första anestesimedlet.

Genom att med eter försätta patienten i medvetslöst tillstånd kunde således kirurgi bedrivas utan att patienten erfor smärta. Det är dock så att människan är utrustad med flera reaktioner på kroppsskada som är ägnade att öka möjligheten att överleva trauma även om man är medvetslös. Till sådana reaktioner hör reflexer som spänner muskulaturen och söker avvärja allt som stimulerar smärtreceptorer även om smärtan inte är medvetet upplevd. Likaledes stimulerar kroppsskada omedvetet hjärt-kärlsystemet för att bibehålla en tillräcklig blodcirkulation. Dessa omedvetna försvarsreaktioner var tidigare och förblir ändamålsenliga och viktiga, men i den moderna civilisationen, där kalkylerat trauma – kirurgi – är något som gynnar individen kan dessa reaktioner yttra sig i att patientens muskelsammandragningar försvårar eller omöjliggör in-

greppet och att blodtryck och hjärtarbete blir farligt belastande för patienten.

Man kan med ett enda anestesimedel, såsom eter, åstadkomma såväl medvetlöshet som dämpning av de nämnda, icke önskade reflexerna. I början av 1900-talet stod inga andra möjligheter tillbuds än att använda så höga koncentrationer av eter att man befann sig farligt nära gränsen för såväl hjärt- som andningskollaps om typen av kirurgi krävde att man släckte även de omedvetna försvarsreflexerna. 1942 introducerades kurare ("pilgift") i samband med generell anestesi. Detta medel paralyserar den viljestyrda muskulaturen och medförde att man med avvägda doser kunde förhindra att patienten muskulärt kämpade emot kirurgen men ändå andades själv.

Kort därefter introducerades tekniken att föra ned ett rör i patientens luftstrupe och att via denna "endotrakealtub" mekaniskt ventilerade patienten under ingreppet. Nu ökade man kuraredoserna så att muskulaturen och därmed även andningsmuskulaturen blev helt paralyserad. Eftersom man nu endast behövde eliminera medvetandet och hjärtkärlstimuleringen med eter eller liknande krävdes lägre koncentrationer och därmed hade man större säkerhet visavi risken för cirkulationskollaps. I och med detta hade man dock även infört möjligheten att en patient, vars muskulatur paralyserats med kurare eller dess idag modernare efterföljare, är utan möjlighet att på något sätt kunna röra sig eller på annat sätt upplysa om att vederbörande är vid medvetande om man av något skäl fått för lite av det egentliga narkosmedlet. Detta medför även att man kan erfara smärta även om så inte alltid är fallet. Den första undersökningen om hur ofta det inträffade att patienter var vid medvetande under generell anestesi publicerades 1961 varvid man fann en förekomst av 1,2 %. Problemet kvarstår idag, men förekomsten är nu 1/10 av vad den en gång var. Utöver att möjligen uppleva smärta och obehaget, eller rent av paniken som följd av att inte kunna röra sig, finns risk att drabbade utvecklar ett posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) i efterföljandet. Detta kan vara lindrigt eller mycket allvarligt, kortvarigt eller livslångt.

Anledningen till egna arbeten kring varseblivning under anestesi  
Det intravenösa anestesimedlet propofol introducerades i slutet av 1980-talet. Eliminationen av detta läkemedel är så snabb att man nu för första gång hade en reell möjlighet att underhålla även långvarig anestesi helt genom tillförsel direkt i venblod via en vanlig kanyl. Många befa-

rade dock att individuella variationer i propofolkoncentration, som till skillnad från gaskoncentration vid gasanestesi inte kan övervakas i real tid, skulle leda till en ökad risk för varseblivning. Vår egen, tämligen omfattande erfarenhet av intravenös anestesi gav oss ingen känsla av att så skulle vara fallet. I två egna undersökningar fann vi inga belägg för ökad risk för varseblivning vid intravenös anestesi, men vi konstaterade även att vid den tiden inte fanns någon tillräckligt stor undersökning för att säkert spegla hur vanlig varseblivning verkligen var och, i det fall incidensen inte var negligerbar, om patienternas upplevelser motiverade ytterligare ansträngningar för att minska risken.

### Egna FORSS-stödda arbeten

Året var 1996, FORSS hade sett dagens ljus och för första gång inbjöds till att söka forskningsanslag lokalt i Sydöstra regionen. Tidsmässigt stämde det mycket väl med var vi hade hamnat – en tillräckligt stor studie för att belysa hur vanlig varseblivning egentligen var och vad det betydde för drabbade skulle inte kunna göras ”vid sidan om” och på ledig tid, avlönade forskningssjukskötersketjänster skulle krävas. Men inte bara tiden stämde. Det var klart att Kalmar var för litet för att på rimlig tid samla ett tillräckligt stort antal patienter. Claes Lennmarken, vid den tiden verksamhetschef i Norrköping kände jag väl, även om vi inte tidigare funderat på forskningsmässigt samarbete.

Nu blev kravet för att söka anslag i FORSS, att man samarbetar över landstingsgränserna inom regionen, inte alls någon belastning utan en katalysator, Vrinnevisjukhuset i Norrköping och Länssjukhuset i Kalmar således. Med hjälp av ytterligare en läkare vid vardera operationsavdelningen och 5 deltidsanställda sjuksköterskor intervjuades 11 785 patienter under åren 1997-98 vid tre tillfällen inom de första två veckorna efter anestesi. Undersökningen publicerades i Lancet år 2000. Vi fann att 18 patienter hade upplevt något under sin anestesi och dessutom hade en patient varit med om något lika illa, att av misstag fått det muskelblockerande läkemedlet för tidigt, innan medvetandet släckts. Vi identifierade egendomligt nog fyra patienter som kommit till medvetande under kirurgin, men ändå inte med kroppsrörelser eller att höja rösten deklarerat sin belägenhet trots att de inte var muskelblockerade. Eftersom dessa patienter efteråt angav att de inte hade haft några nämnda besvär är det bara att konstatera att så kan ske. Mer allvarligt var att 0,18 % av de muskelrelaxerade patienterna upplevde delar av sin kirurgi eller när endotrachealtuben – det rör som man under anestesi

ventilerar patientens lungor genom – fördes ned i luftstrupen. En förekomst om 0,18 % är ju inte mycket i sig, men omräknat innebär det att 200-400 muskelblockerade patienter i Sverige årligen oönskat kommer till medvetande någon gång under sin anestesi. Utöver det lidande som kan drabba i form av att uppleva smärta och eller bli panikslagen kan även mentala komplikationer kvarstå för kortare eller längre tid efter den misslyckade anestesi.

De kvarstående besvären kan utgöra vad som kallas PTSD eller delar av de i detta syndrom ingående reaktionerna. Det är samma tillstånd som kan drabba personer som varit utsatta för, eller bevittnat våldsamma kriminella gärningar eller svåra olyckor. I vår undersökning verkade det som om upplevande av smärta inte disponerade lika mycket för mentala sensymptom som man hittills trott. Att inte rätt kunna tolka situationen då man kom till medvetande utan enbart insett att något var fundamentalt fel föreföll mer disponerande för långvariga besvär. Vi hade upprepade, förklarande samtal med alla drabbade patienter tills de, inom tre veckor, alla hade förklarat att de var nöjda och inte hade några mentala sviter av vad som hänt.

Åter igen med hjälp av ekonomiskt bistånd från FORSS kontaktade vi efter 2 år de drabbade patienterna för att konfirmera att allt verkligen var väl. Vi blev mycket förvånade att finna att 40 % av patienterna hade kvarstående mentala besvär efter denna tid och att hälften av dessa hade uttalade symptom. Flera av de drabbade angav att de vid samtalen omedelbart efter den olyckliga anestesi sagt att de mentalt kommit över vad som hänt trots att det inte var så. De trodde att de skulle bli av med besvären bara de kom hem och slapp att påminnas. Undvikande av allt som påminner om en tragisk händelse är ett av kardinalsymptomen i PTSD och lärdomen är tvåfald; vi hade med våra upprepade samtal inte lyckats mentalt rehabilitera alla drabbade och det är inte säkert att patienten är rehabiliterad trots att han eller hon säger så. Senare uppföljning är befogad och även förebyggande åtgärder om möjligt.

I slutet av 1990-talet hade EEG-baserade tekniker utvecklats med avsikt att bättre spegla huruvida en patient är vid medvetande eller ej. Dessa tekniker bygger på empiriskt konstruerade algoritmer och är, åtminstone idag, inte hundra procentigt diskriminerande mellan medvetande och medvetslöshet. FORSS och en kommersiell tillverkare av sådan apparatur (Aspect, USA) stödde en undersökning där vi jämförde förekomsten av varseblivning hos 5 000 med bispektralanalys av EEG (BIS) övervakade, muskelblockerade patienter med de 8 000 muskelblockerade patienterna i vår tidigare studie. I denna historiskt kontrol-

lerade studie fann vi 80 % reduktion av varseblivning i gruppen som BIS-övervakats och de två patienter som ändå kom till medvetande i denna grupp hade båda mätvärden som varslade om möjligt medvetande. Resultatet bekräftades några månader senare i Lancet i en randomiserad studie från Australien där man likaledes fann 80 % riskreduktion hos BIS-övervakade patienter. Baserat på dessa båda studier godkändes BIS av Food and Drug Administration (FDA) som ett medel att kunna minska risken för varseblivning.

Från dessa studier har arbetet gått vidare och för närvarande pågår tre doktorandprojekt i Kalmar. Den första grenen av doktorandprojekt syftar till att studera den rent tekniska tillförlitligheten hos BIS och andra liknande tekniker. Med stöd av FORSS har ytterligare ett arbete i denna serie publicerats. Den andra grenen av doktorandprojekt är inriktat på de psykologiska mekanismerna kring varseblivning. I det tredje doktorandprojektet undersöks på vilket sätt neurofysiologiska övervakningstekniker verkligen används och vilken den eventuella nyttan i vardaglig anestesiverksamhet egentligen är, om vissa grupper men inte andra tjänar på detta och en idag ytterligt aktuell och uppmärksam frågeställning – om alltför djup anestesi har immunologiska eller andra effekter som påverkar överlevnad.

Som framgår har FORSS initiativ initierat ett samarbete kring varseblivning under anestesi inom regionen och haft en avgörande betydelse för att studier kommit till stånd som internationellt uppmärksammats bland andra av FDA, Joint Commission for Accreditation of Health Care Organisations och Anesthesia Patient Safety Foundation.

## Referenser

Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000; 355: 707-11

Lennmarken C, Bildfors K, Enlund G, Samuelsson P, Sandin R. Victims of awareness. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 229-31

Ekman A, Lindholm M-L, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 20-6

Myles P, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1757-63

Ekman A, Brudin L, Sandin R. A comparison of bispectral index and rapidly extracted auditory evoked potentials index responses to noxious stimulation during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 99: 1141-6



**Sigvard Mölstad**

Professor, Futurums Akademi för hälsa och vård, Primärvårdens FoU-enhet, Jönköping

## Primärvården och FORSS



Efter en 20-årig verksamhet som distriktsläkare i Skåne, anställdes jag 1999 vid FoU-enheten i Östergötland, för att efter ett par år flytta till Jönköping. Jag har därför ingen erfarenhet av tiden innan FORSS bildades. Detta är mina personliga reflexioner och redovisning av primärvårdsprojekt jag varit involverad i eller har kunskap om. Synvinkeln är begränsad och färgad av min ut-siktspunkt i Jönköping och representerar därför medvetet ingen rätt-vis totalbild av pågående forskning inom primärvården i regionen.

Som nyinflyttad stod det snabbt klart för mig att FORSS är den största och viktigaste finansiären av forskning i regionen och den årliga anslagssumman är betydande. Visserligen finns också medel på länsnivå att söka, men detta är vanligen mindre summor. Men FORSS regler för anslag innebär både för- och nackdelar för primärvårdsbaserad forskning och utveckling. Fördelar gentemot mina tidigare erfarenheter var att anslagen är riktade mot klinisk patientnära forskning – inte mot preklinisk forskning, att primärvården därför är en eftertraktad samarbetspartner och att FORSS engagerar sig också i utbildning av nya forskare. Nackdelar är framför allt att ansökan kan göras endast 1 gång per år och att det i primärvården ofta inte finns natur-

liga kontaktytor utanför länsgränsen. Här har specialistvården en klar fördel, med remissvägar och samarbete mellan länsjukvård och regionsjukvård.

Som nyanställd med etablerade kontakter utanför regionen innebär därför kravet på medverkande från mer än ett län i regionen ett klart problem. I primärvården finns ofta ett samarbete mellan grupper av vårdcentraler i samma län. FORSS regler gör att samarbete måste finnas över länsgränserna och därför har de senaste åren ett utökat samarbete etablerats mellan FoU-enheterna i länen och avdelningen för allmänmedicin vid Hälsouniversitetet. Men man märker en tydlig skillnad i förutsättningar mellan länen, med större FoU-enheter i Östergötland och Jönköping än i Kalmar län.

Många projekt i primärvården kan lika bra drivas i liten skala i ett lokalt nätverk mellan vårdcentraler i ett län. Störst är inte alltid bäst. Tillkomsten av Prioriteringskommitté 5, som kan ge en mindre summa till lokala projekt eller rena utvecklingsprojekt, är därför mycket viktig för primärvården. Senaste åren har FORSS dessutom uttalat önskemål om projekt inom 4 nischområden, läkemedelsanvändning, patientutbildning, patientsäkerhet och registerdata. Dessa områden passar väl in för forskning i primärvård. Tyvärr har ett stort och dyrt problem, även för FORSS, tillkommit genom de nya etiska nämnderna. FORSS kräver samarbete mellan olika huvudmän, som innebär att alla projekt blir definierade som multicenterprojekt, dvs. kostar 16 000 kronor i avgift. Det innebär också att alla projekt inom äldreomsorgen (kommun + landsting) blir multicenterprojekt och den etiska bedömningen åter upp en betydande del av de anslag som kan erhållas. Detta kan lägga en hämmande hand över framför allt mindre projekt och kan minska lusten att driva lokala projekt i primärvården.

Genom FORSS regionala kurs i Forskningsmetodik, som nu startat för tredje gången, tillförs inte bara forskningskunnande till regionen utan också ökade möjligheter att skapa kontakter över länsgränserna. Samtidigt ges möjlighet för intresserade nya forskare att träffa etablerade forskare vid Hälsouniversitetet, vilka ofta fungerar som lärare vid kursen.

Under åren har jag sökt projektmedel som projektledare eller deltagit som samarbetspartner i ett antal projekt som erhållit stöd från FORSS. Ett projekt tar ofta längre tid att planera än att genomföra och ännu längre tid att vetenskapligt slutredovisa. Flertalet projekt är därför inte slutredovisade, utan befinner sig mitt i forskningsresan.

## Infektioner i barnfamiljer

Föreskrivningen av antibiotika till barn varierar kraftigt mellan olika kommuner i landet. Detta skulle kunna bero på skillnader i sjuklighet, skillnad i tillgång till vård eller olika föreskrivningsvanor hos läkare. I studien utvaldes kommuner med mycket hög föreskrivning av antibiotika till barn och kommuner med låg föreskrivning. Alla infektionssymtom i 800 familjer med ett 18 månaders barn registrerades under 1 månad, liksom om man varit hemma från daghem/skola/arbete, använt socialförsäkringen, alla kontakter med sjukvården, diagnoser och behandlingar. Studien visade att skillnaden i föreskrivning av antibiotika inte kunde förklaras av skillnader i sjuklighet eller tillgång på vård. Den visade också att små barn ofta var infekterade, att symtomtiden i medeltal var 5 dagar och att föräldrarna sällan utnyttjade socialförsäkringen för vård av sjukt barn, även om barnen inte kunnat vara på daghem eller skola. Vid de flesta infektionsepisoderna kontaktades inte sjukvården utan föräldrarna hanterade själva situationen. Studien gav också viktig information om smittspridning inom familjen, om samband mellan psykosociala faktorer, socioekonomi, allergiska sjukdomar och infektioner.

## Akut öroninflammation

Behandling av akuta öroninflammationer har diskuterats under många år. År 2000 utformades nya riktlinjer för behandling av med akut öroninflammationer hos barn mellan 2 och 16 år. Eftersom de flesta av dessa öroninflammationer läker utan antibiotika inom 3 dygn, rekommenderades att man kunde avvakta med antibiotika under de första 3 dyggen. Dessa rekommendationer baserades på resultat från studier gjorda i andra länder, med annan sjukvårdsorganisation, diagnostiska kriterier och andra antibiotikasorter. Det är alltid viktigt att studera utfallet av nya riktlinjer i daglig verksamhet, om de följs och hur de fungerar i daglig verksamhet.

Under ledning av Thomas Neumark, Kalmar, genomfördes därför en randomiserad studie av akut öroninflammation hos barn > 2 år i primärvården. Studien visade att riktlinjerna var kloka och att de flesta öroninflammationerna läkte utan antibiotika inom 3 dygn. Ingen ökning av vanliga komplikationer fanns i gruppen som behandlades utan antibiotika.

En viktig fråga är om allvarliga komplikationer till öroninflammation ökar om man minskar andelen antibiotikabehandlade öronin-



flammationer. Eftersom dessa komplikationer är mycket ovanliga, kan detta inte kartläggas i behandlingsstudier, utan måste följas nationellt genom registerstudier på olika nivåer. Ett annat problem är om en öroninflammation, där trumhinnan brustit, måste behandlas med antibiotika. Här finns inga studier att stödja sig på. Dessa frågor måste besvaras genom fortsatta studier.

## Läkemedel

Läkemedel är en viktig del i de flesta behandlingar, men har ibland biverkningar och kostar alltid pengar. Läkemedel ingår sedan några år i landstingets budget och dess kostnader måste därför vägas mot annan sjukvårdskostnad. Ett av våra vanligaste läkemedel är statiner, som sänker kolesterolvärdet i blodet och förskrivs vid hjärt- och kärlsjukdom. Användningen av dessa läkemedel har fördubblats under sista 5 åren, och gränsen för när läkemedlet bör sättas in har sjunkit kontinuerligt genom åren. Läkemedlen fungerar bra, har i studier stor bevisad nytta och kan därför spara sjukvårdskostnader. Men allt fler förskrivs kolesterolsänkande läkemedel, även patientgrupper där bevisen för nyttan kan ifrågasättas – till våra äldsta invånare, till kvinnor och som förebyggande till i övrigt friska invånare. Samtidigt har sjuklighet och dödlighet i hjärtinfarkt minskat genom åren. Frågan är om det finns ett samband mellan dessa fakta på befolkningsnivå. Har de kommuner eller landsting som satsar mest pengar på dessa läkemedel lägst sjuklighet?

Vi har därför lagt upp en databas där registerdata insamlats från Sveriges alla kommuner under 5 års tid rörande ålder, kön, socioekonomi, läkemedelsförsäljning, infarktsjuklighet, infarktdödlighet, operativa ingrepp, med mera. Studien är ekologisk och utnyttjar registerdata, men innehåller inte individrelaterade data. Dess vetenskapliga styrka kan därför ifrågasättas. Den kan till och med vara svår att få publicerad i fina tidskrifter. Men vi måste ändå ibland försöka värdera vad som händer i vardagen på befolkningsnivå, vilket kan vara viktigt för hur vi skall fördela våra gemensamma resurser. Resultat från fina placebokontrollerade dubbelblinda studier ger en sanning som kan vara svår att uppnå i vardagen.

## Diabetes

Inom diabetesområdet pågår och planeras ett antal studier under ledning av Carl-Johan Östgren, varav några med medel från FORSS. Patienter med diabetes typ 2 (åldersdiabetes) kontrolleras nästan ute-

slutande i primärvården. Diabetes orsakar ett antal allvarliga komplikationer och en välfungerande behandling och aktiv patientmedverkan är viktiga komponenter för optimalt resultat. Förutom kontroller på vårdcentralen hos läkare och diabetessjuksköterska har flertalet patienter möjlighet att själv kontrollera sitt blodsocker. Diabetesstickorna för egenkontroll stod vid studiens genomförande för den största kostnaden i diabetesbehandlingen.

I den första studien kartlades alla diabetiker, typ 2, vid 18 vårdcentraler. Data om läkemedelsanvändning, metabol kontroll (blodprov på HbA1c), komplikationer, andra sjukdomar, blodsockerstickor, kostnader med mera insamlades. Studien fokuserade på hälsoekonomiska aspekter på diabetes typ 2 och kostnad och nytta med blodsockerstickor för egenkontroll. Det visade sig att patienter som kontrollerades sig själv ofta med blodsockerstickor inte hade bättre metabol kontroll än de som kontrollerade sig mer sällan. Detta även om man kontrollerade för hur länge patienterna varit sjuka, vilken behandling de hade, ålder etc. Kostnaderna per patient skilde sig också mycket åt mellan deltagande vårdcentraler. Studiens resultat bildar nu underlag för justering av riktlinjer för hur och när blodsockerstickor för egenkontroll skall användas för bästa möjliga behandling av diabetes typ 2.

Under hösten startar en diabetesstudie på sjukhem. När en patient blir boende på ett sjukhem, kallas hon inte längre för kontroller på vårdcentralen utan dessa styrs av allmäntillstånd och personal. Tilltagande skröplighet, immobilisering, matleda eller polyfarmaci kan göra diabetesläget instabilt och svårbedömt. De vanliga tecknen vid över- och underbehandling blir inte så tydliga och kan drunkna i andra symtom och lugnande medicinering. Vi vill därför kartlägga diabetesläget på 1000 patienter vid ett antal sjukhem, identifiera vilka patienter som har risk för behandlingskomplikationer och vid behov aktivt justera behandlingen. Visar studien att det finns problem, skall studien ge underlag för nya riktlinjer och rutiner vid behandling av boende på sjukhem med diabetes.

## Sammanfattning

FORSS är viktig för i primärvårdens utveckling i regionen. Många projekt skulle inte ha kunnat finansieras utan FORSS stöd. Forskningsanslag är viktiga, men pengar är inte allt. Den viktigaste faktorn för att nå resultat är vilken kultur som etableras i sjukvårdsorganisationen, om forskning och utveckling integreras som en viktig del i en kunskaps-

intensiv organisation. Speciellt primärvård är en transparent verksamhet och tid avsatt utan patienter blir mycket tydlig och kan ifrågasättas av personal och patienter. Det är därför viktigt att man politiskt och på chefsnivå betonar att deltagande i FoU-verksamhet bör vara en del av vardagen för många och inte för enstaka andra.

De flesta patienter, med vanliga akuta eller kroniska sjukdomar, behandlas och kontrolleras i primärvården och måste beforskas i primärvården. När komplikationer tillstöter övergår behandlingen ofta under en period till specialistvården eller slutenvården. Om en bra sjukvård skall bli bättre behövs ökat samarbete mellan olika vårdnivåer och möjlighet att följa effekten av olika insatser på individnivå över tid i primärvård och i slutenvård. FORSS skulle kunna göra en stor insats genom att aktivt stödja skapandet av ett sådant aktivt forskningsregister.



### Anna-Christina Ek

Leg sjuksköterska, med dr.  
Professor, Institutionen för  
Medicin och Vård, Avdelningen  
för omvårdnad, Hälsouniversitetet,  
Linköping.



### Ewa Idvall

Leg sjuksköterska, med dr.  
Forskningshandledare i Lands-  
tinget i Kalmar län och adjungerad  
lektor vid Hälsouniversitetet,  
Linköping.

## Vårdforskning, samverkan och FORSS



FORSS övergripande syfte är att åstadkomma en förstärkt regional samverkan inom forskning och utveckling – särskilt inom kliniska patientnära problemområden. Den medicinska forskningen har utvecklat kunskaper och behandlingsstrategier under mycket lång tid vilket idag ger möjlighet till avancerad medicinsk behandling och vård. Det innebär att fler patienter men också svårare sjuka eller allvarligare skadade patienter kan få behandling och avancerad vård. Detta ställer stora krav på personalen och på den vård, som utöver den rent medicinska behandlingen, ges till patienterna 24 timmar om dygnet under tiden på sjukhus och/eller vid vård i hemmet. Personalen står inför kliniska patientnära problem som skall lösas i vardagen och som inte är desamma idag som förr i tiden. Kunskapen inom vårdområdet och vården av patienter måste hålla jämna steg med den medicinska kunskapen och behandlingen annars kan kostsam behandling vara bortkastad.

Under senare delen av 1900-talet har svensk vårdforskning från att ha varit i det närmaste obefintlig, utvecklats mycket starkt och positivt. Det

sker en stark utveckling av kunskap inom vården som i sin tur ger underlag för utveckling av utbildningen och fortbildningen inom vårdyrkena och utveckling av den patientnära vården. I olika författningar, föreskrifter och allmänna råd från Socialstyrelsen understryks vikten av evidensbaserad vård dvs den vård som ges skall vila på tillräcklig vetenskaplig kunskap. Eftersom vårdforskningens historia i Sverige inte går längre tillbaka i tiden än de senaste 25 åren får vi ofta använda oss av internationella källor. Men vården framförallt den psykosocialt relaterade vården är starkt knuten till kultur. Det innebär en utmaning att, inom områden där kunskapen brister i förhållande till kravet på evidens, forska för att få evidens och för att få kulturellt anpassade kunskaper. Det innebär också en utmaning att hålla jämna steg med utvecklingen i samhället i stort och särskilt utvecklingen inom vårdsektorn. I detta perspektiv har etableringen av FORSS haft stor betydelse.

FORSS som regionalt forskningsråd värnar om samverkan, dialog, kunskapsspridning, samverkan och högre kvalitet i vården. FORSS har varit en inkörspport för kreativa personer verksamma inom vården i olika delar av regionen som deltagit i kurser och på informationsträffar och där blivit inspirerade till och fått mod att starta sin forskning inom de problemområden som de i sin vardag funnit angelägna. Många vårdforskningsprojekt har under de 10 år som FORSS funnits fått medel som gjort det möjligt att, i samverkan mellan de tre landstingen och olika professioner, utveckla nya kunskaper och utvärdera gammal traditionell kunskap som ligger till grund för inarbetade rutiner. FORSS har genom detta också bidragit till att öka antalet forskarutbildade personer vilket i förlängningen innebär fler kliniskt aktiva forskare, ökad stimulans till förbättringsarbete och möjlighet att utveckla vårdkvaliteten.

Inom ämnet vårdvetenskap särskilt omvårdnad syns effekterna av FORSS verksamhet. Många angelägna problemområden har fått ekonomiskt stöd och därigenom har samarbete mellan universitet och landsting utvecklats. Exempel på forskningsområden som fått stöd de senaste åren är rehabilitering av patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom, postoperativ återhämtning efter dagkirurgi, hjärtsviktpatienters uppfattningar om egenvård, personalens attityder till äldres ätande och näringstillstånd och sömnstörningar, vila - aktivitet och livskvalitet hos patienter med angina pectoris ur ett genusperspektiv.

Ett annat projekt som under flera år fick ekonomiskt stöd från FORSS syftade till att utveckla strategiska kvalitetsindikatorer inom kirurgisk omvårdnad med inriktning på postoperativ smärtbehandling. Att definiera, mäta och utvärdera vårdens kvalitet aktualiserades i

Sverige under 1990-talet och även att bedriva forskning inom området kvalitetsutveckling. Vi inspirerades framförallt av forskning från USA och England inom detta område och det saknades t ex vetenskapligt framtagna instrument för kvalitetsuppföljning. Projektet resulterade i ett instrument, med tillfredsställande validitet och reliabilitet, för att mäta kvaliteten på postoperativ smärtbehandling. År 2001 presenterades projektet i en doktorsavhandling vid Linköpings universitet med titeln *Development of Strategic and Clinical Quality Indicators in Postoperative Pain Management*.

I den första delstudien användes en kvalitativ ansats med fokusgruppintervjuer. Kliniskt verksamma sjuksköterskor delgav sina uppfattningar om vad de ansåg var god kvalitet inom kirurgisk omvårdnad. Dessa uppfattningar sammanfattades i en modell som därefter användes som utgångspunkt för att utveckla ett instrument, i form av en patientenkät, för att mäta strategiska och kliniska kvalitetsindikatorer inom postoperativ smärtbehandling. I de följande studierna testades kvalitetsindikatorerna genom att en grupp sjuksköterskor som arbetade på kirurgiska vårdavdelningar och en annan grupp med speciellt intresse för smärtbehandling tog ställning till vilka indikatorer som var viktiga inom området, realistiska att genomföra på en vårdavdelning samt möjliga för sjuksköterskor att förändra. Resultatet låg till grund för hur instrumentet kom att konstrueras.

Instrumentet testades därefter genom att omkring 200 patienter, som genomgått ett kirurgiskt ingrepp, postoperativt dag 2 svarade på enkäten. Resultatet av psykometriska tester med bl a korrelationsanalyser och faktoranalyser resulterade slutligen i ett instrument med 14 indikatorer fördelade i fyra undergrupper som benämndes kommunikation, handlingar, tilltro och omgivning. Det nya instrumentet hade tillfredsställande validitet och reliabilitet. Det visade sig användbart för att identifiera olika delar inom postoperativ smärtbehandling som behövde förbättras på vårdavdelningarna och kvalitetsskillnader mellan olika enheter och patientgrupper urskiljdes. Områden att förbättra var t ex på vilket sätt och hur ofta patientens smärta bedömdes både vid vila och i rörelse samt patientens delaktighet i att påverka sin smärtlindring. Omkring 24 % av patienterna rapporterade att de hade upplevt mer smärta efter sin operation än de hade förväntat sig.

Ett instrument för att mäta kvaliteten måste hela tiden vidareutvecklas, revideras och testas. Ytterligare datainsamling vid tre sjukhus inom regionen har genomförts för detta ändamål och analys av resultatet på-

går. Instrumentet har använts av andra t ex har ett samarbete påbörjats med sjuksköterskor och omvårdnadsforskare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Även omvårdnadsforskare i Polen har översatt och testat instrumentet vilket också gett nya erfarenheter och samarbetspartner.

Postoperativ smärtbehandling är ett viktigt område att kvalitetsgranska och bedöma för att ständigt förbättra det för denna patientgrupp. Ett annat mer övergripande område, där smärtbehandling ingår, är postoperativ återhämtning. Antalet patienter som genomgår dagkirurgiska ingrepp ökar vilket ställer stora krav på speciellt patienten och dess anhöriga men även på de sjukvårdsinrättningar som genomför ingreppen. Det behövs mer kunskap om hur dessa patienter mår efter utskrivning i ett något längre perspektiv och ett forskningsprojekt som ska undersöka detta har påbörjats. En omfattande dattainsamling inom regionen har genomförts. Detta är ett gemensamt projekt mellan landsting och universitet där det tidigare samarbetet har haft möjlighet att fortsätta och vidareutvecklas. Även här har FORSS lämnat ekonomiskt bidrag och projektet kommer att ligga till grund för en avhandling.

FORSS har genom sitt ekonomiska stöd bidragit till att initiera och utveckla forskningssamarbetet mellan sjuksköterskor anställda inom de tre landstingen och omvårdnadsforskare vid Hälsouniversitetet. Det har till exempel möjliggjort för en sjuksköterska anställd vid en kirurgisk klinik på ett länsdelssjukhus i landstinget i Kalmar län att genomföra en forskarutbildning och disputerat inom ett kliniskt patientnära område.

I utbildningen används resultaten som underlag i undervisningen och studenterna lär sig det nyaste inom området. Det är ett välkänt fenomen att det ofta tar lång tid för ny kunskap att nå ut till vårdverksamheten, gamla traditionella rutiner sitter envist kvar även om forskning visar på bättre effekt av nya rutiner. Med FORSS som regionalt verkande forskningsråd och med patientnära forskning i centrum krymper sannolikt vägen till den kliniska vardagen.

## Referens

Idvall E. 2001. Development of strategic and clinical quality indicators in postoperative pain management. Linköping University Medical Dissertation no 671, Department of Medicine and Care, Division of Nursing Science, Faculty of Health Sciences, Linköpings universitet, Linköping.



## Ulf Dahlström

---

Professor, överläkare, Kardiologiska kliniken,  
Universitetssjukhuset, Linköping

# Hjärtsviktforskning inom Sydöstra sjukvårdsregionen med stöd av FORSS



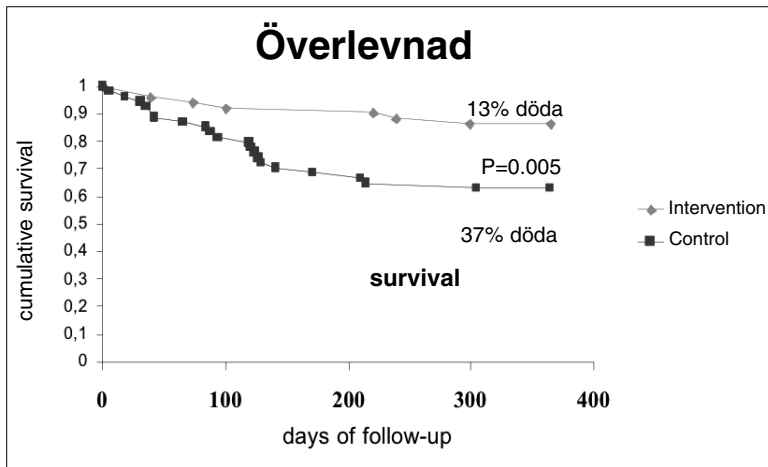
Vid Universitetssjukhuset i Linköping vid Kardiologiska kliniken har sedan slutet av 70-talet bedrivits aktiv forskning inom området hjärtsvikt. I ett flertal stora projekt har samarbete skett med kollegor inom hela Sydöstra sjukvårdsregionen och även med andra kollegor på andra sjukhus i Sverige. Nedan kommer jag att koncentrera mig på att sammanfatta betydelsen av de projekt där vi tack vare generöst stöd från FORSS kunnat genomföra projekten. Men innan jag går in på de enskilda projekten låt mig teckna en bild av varför vi anser det väsentligt att bedriva forskning inom området hjärtsvikt.

Hjärtsvikt är ett växande folkhälsoproblem som en följd av ökad medelålder i befolkningen samt förbättrad vård/överlevnad efter hjärtinfarkt. Vanligaste bakomliggande orsaker i 80% av fallen är genomgången hjärtinfarkt/syrebrist i hjärtmuskeln och/eller blodtryckssjukdom. Prevalens och incidens stiger med ökande ålder, i åldern över 75 år är mer än 10% drabbade. I Sverige uppskattas ca 200-250 000 pa-



tienter lida av en symptomatisk hjärtsvikt och lika många beräknas ha en latent hjärtsvikt d.v.s. en nedsatt hjärtfunktion som ännu inte gett symptom. Hjärtsvikt är förenad med kraftigt nedsatt livskvalitet och är ett handikappande tillstånd. Prognosen är sämre än för de med cancersjukdomar. Det är dyrt att handlägga patienter med hjärtsvikt. Den årliga direkta sjukvårdskostnaden i Sverige för hjärtsvikt uppskattas till knappt 3 miljarder kronor. Det finns ett flertal problem förknippade med handläggningen av patienter med hjärtsvikt. Många patienter får ej en korrekt diagnos. Orsaken till detta är att man baserar diagnosen på kliniska fynd och symptom och ej på objektiv bestämning av hjärtfunktionen. Många patienter erhåller ej heller behandling med rekommenderade läkemedel och de som får denna behandling (ca 50%) får inte alltid behandling med rekommenderade doser. Data från receptförskrivningsstudier visar att knappt 30% av patienterna med hjärtsvikt erhåller behandling med ACE-hämmare, en behandling som är en av grundbultarna vid behandling av hjärtsvikt. Tydliga riktlinjer för diagnostik och behandling av patienter med hjärtsvikt publiceras regelbundet men implementeringen av dessa riktlinjer har ej varit framgångsrik. Vi vet också att återfall i hjärtsvikt är hög, ca 30-50% kommer tillbaka med nya symptom inom 6 månader efter utskrivning från sjukhus, 50% av dessa återfall kan förhindras med optimal behandling, information och kunskap om hjärtsvikt.

1990 lanserade vi i Linköping konceptet sköterskestyrda hjärtsvikt-mottagningar med läkarstöd. Målet med dessa specialmottagningar var att patienter med hjärtsvikt eller misstänkt hjärtsvikt skulle få sin diagnos bekräftad, behandlingen optimerad och dessutom få utförlig information och utbildning om hjärtsvikt så att de i tid kan känna igen symptom på försämring och i tid hinna söka vård för att undvika inläggning på sjukhus. Utvärdering av konceptet hjärtsvikt-mottagning och skapandet och utvärderandet av ett databaserat informationsprogram med multimediateknik var målet för hjärtsviktssköterskan Anna Strömbergs avhandlingsarbete mellan 1996 och 2001. Arbetet bedrevs framgångsrikt i intimt samarbete med fr.a. medarbetare vid Medicinkliniken i Jönköping. Utvärderingen av hjärtsvikt-mottagningskonceptet kunde genomföras tack vare generöst stöd av FORSS. Utvärderingen har blivit såväl nationellt som internationellt uppmärksammat eftersom det var första gången man kunde visa att patienter som efter utskrivningen från sjukhus där de vårdats p.g.a. sin hjärtsvikt hade betydligt lägre dödlighet om de direkt efter utskrivningen följ-



Kumulativ överlevnad för patienter med hjärtsvikt uppföljda aktivt (initial uppföljning via hjärtsviktmottagning) jämfört med dem uppföljda traditionellt

des upp vid en hjärtsviktmottagning där man bekräftade deras diagnos, optimerade deras behandling och informerade och utbildade dem och deras anhöriga i hur det är att ha hjärtsvikt jämfört med om patienterna lämnade sjukhuset och följdes upp av sin ordinarie doktor inom primärvården. Av figuren ovan framgår att överlevnaden efter 3 månader var 94% för patienterna i den aktiva gruppen (uppföljd initialt via en hjärtsviktmottagning) och 76% för dem som uppföljdes konventionellt. Efter 12 månader var motsvarande siffror 87% respektive 63%, statistiskt signifikant ( $P = 0,005$ ). Utvärderingen av det databaserade informationsprogrammet visade även att det gav en mer bestående utbildning och information än traditionell informationsteknik samt att det var lätt att använda även för äldre med ingen vana av datorer. Detta arbete har resulterat i att hjärtsviktmottagningar har inrättats på de flesta sjukhus inom Sydöstra sjukvårdsregionen och på mer än 80% av svenska sjukhus. Vi ser även i det nystartade nationella Hjärtsviktsregistret (RiksSvikt) initierat och koordinerat från Linköping att patienter som följs upp via en hjärtsviktmottagning har bekräftad diagnos och optimal behandling samt har fått utförlig in-

formation och utbildning i hjärtsvikt. Problemet är dock att inte alla patienter med hjärtsvikt remitteras till hjärtsviktmottagningar.

I ett annat avhandlingsprojekt för distriktsläkaren Björn Agvall i Linköping håller vi på med att utvärdera effekten av hjärtsviktmottagningar inom primärvården samt att göra en hälsoekonomisk analys av den reella kostnaden för omhändertagande av patienter med hjärtsvikt inom primärvården. Insamlingen av patienter i projektet är nu avslutad och i detta projekt har vi haft god hjälp av medarbetare vid vårdcentralen i Vimmerby samt kollegor vid Västerviks sjukhus liksom av kollegor vid Medicinkliniken i Jönköping. Även detta projekt har generöst stötts med medel från FORSS och utan dessa medel hade det varit svårt att genomföra. Samtliga patienter i projektet skall nu följas under minst 12 månader innan vi slutligen kan sammanställa och utvärdera effekten av primärvårdsbaserade hjärtsviktmottagningar.

I ett av Björns arbeten, som studerar patienter med hjärtsvikt inom primärvården, ser man tydligt att flertalet patienter med diagnosen hjärtsvikt ej har bekräftad diagnos och ej heller får rekommenderad behandling enligt riktlinjer. I en stor epidemiologisk studie på patienter mellan 70-80 år (verklig medelålder för hjärtsvikt i samhället) boende i Kinda kommun fokuserade vi oss på att utvärdera betydelsen av analys av natriuretiska hormoner som ex. BNP som hjälp vid diagnostiken av hjärtsvikt och även studera dessa hormoners betydelse som prognostiska markörer. Arbetet har resulterat i en avhandling för överläkaren Urban Alehagen i Linköping och har resulterat i att det idag på många ställen i Sverige tas BNP på patienter med stark misstanke på hjärtsvikt för att utesluta att de har hjärtsvikt. Ett normalt värde på BNP utesluter nämligen med hög sannolikhet att patienten har hjärtsvikt. Dessa rekommendationer har även utgetts i en s.k. SBU Alert rapport med undertecknad som författare och återfinns idag även i de nya riktlinjerna för diagnostik och behandling vid hjärtsvikt. Dr Alehagens studier har lett fram till ett nytt pågående projekt vars syfte är att utvärdera om titrering av hjärtsviktbehandling utifrån plasmavärden av BNP resulterar i förlängd överlevnad och mindre sjukhusvård jämfört med konventionellt genomförd behandling. Detta projekt engagerar sjukhusen i Västervik, Jönköping och Linköping såväl som 5 andra sjukhus och är ett led i ett avhandlingsarbete för en läkare i Jönköping, Patric Karlström. Projektet har hitintills stöttats finansiellt av FORSS och utan FORSS-medel hade det varit svårt att genomföra inom den Sydöstra sjukvårdsregionen. Om studien blir

framgångsrik och visar att patienterna lever längre och har mindre behov av sjukhusvård om behandlingen styrs av plasmakonzentrationsnivån av BNP innebär detta att vi har ett enkelt, billigt (var analys kostar i nuläget 250 kronor) och kraftfullt verktyg att erbjuda läkare som behandlar patienter med hjärtsvikt, resulterande i en skraddarsydd behandling för den enskilde patienten och rimligen minskat behov av sjukhusvård och därmed lägre kostnader för samhället. Detta kommer att radikalt förändra och förenkla behandlingen av hjärtsviktpatienter.

Ett annat spår som vi har följt är att studera och utvärdera betydelsen av sömnrubbingar hos patienter med hjärtsvikt. I litteraturen har framförts att dessa patienter löper en högre risk att drabbas av förtida död än övriga patienter med hjärtsvikt. I ett avhandlingsarbete för hjärtsviktsköterskan Anders Broström som avslutades med disputation 2004 och som skett i intimt samarbete med fr.a. medarbetare vid Medicinkliniken i Jönköping kunde vi bekräfta att sömnstörningar var vanliga hos patienter med hjärtsvikt och att dessa hade betydligt sämre livskvalitet än de som ej hade dessa rubbningar. Dock kunde vi ej påvisa att långtidsbehandling med syrgas i hemmet nattetid gav en bestående förbättring av hjärtfunktionen eller sömnrubbingarna, vilket man hade påstått i andra studier. Även detta projekt har stötts generöst med medel från FORSS och utan dess hjälp varit svårt att genomföra. Pågående är nu ett projekt där vi avser att utvärdera den prognostiska betydelsen av sömnrubbingar hos äldre. Detta projekt är ett avhandlingsarbete för hjärtsviktsköterskan Peter Johansson och sker i intimt samarbete med medarbetare i Jönköping och även detta projekt har haft förmånen att ekonomiskt stötts av FORSS. Projektet syftar till att slutligen utvärdera sömnrubbingars betydelse hos hjärtsviktpatienter och besluta om man fortsättningsvis hos utvalda patienter med hjärtsvikt skall undersöka sömnens beskaffenhet och vid behov genomföra intervention i syfte att förbättra såväl livskvalitet som överlevnad.

Sammanfattningsvis har vi i vår Hjärtsviktforskningsgrupp inom Sydöstra sjukvårdsregionen fått finansiellt stöd från FORSS för projekt ingående i 5 avhandlingsarbeten och som redan lett till disputation för tre individer och inom de närmaste åren för ytterligare 2 individer. Projekten har lett till betydande förbättringar av handläggningen av hjärtsviktpatienter (inrättandet av hjärtsviktmottagningar) och lett till användandet av förenklade verktyg som hjälp vid diagnostik och behandling och hjälpt oss att riskvärdera hjärtsviktpatienten (an-

vändandet av BNP). Vi har även erhållit en ökad kunskap om sömn-rubbningars betydelse vid hjärtsvikt men dess slutgiltiga plats i handläggningen av hjärtsviktpatienter är ännu ej klarlagd.

## Referenser

Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komadja M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005); The task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26: 1115-40.

Strömberg A, Mårtensson J, Fridlund B, Levin L-Å, Karlsson JE, Dahlström U. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomised trial. *Eur Heart J* 2003; 24:1014-23.

Agvall B, Dahlström U. Patients in primary health care diagnosed and treated as heart failure, with special reference to gender differences. *Scand J Prim Health Care* 2001; 19: 14-19.

Alehagen U, Lindstedt G, Levin L-Å, Dahlström U. Risk of cardiovascular death in elderly patients with possible heart failure. B-type natriuretic peptide (BNP) and the aminoterminal fragment of proBNP (N-terminal proBNP) as prognostic indicators in a 6-year follow-up of a Swedish primary care population. *Int J Cardiol* 2005; 100: 17-27.

Broström A, Strömberg A, Dahlström U, Fridlund B. Sleep difficulties, daytime sleepiness, and health-related quality of life in patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Nurs* 2004; 19: 234-42.



## Mats Dernevik

---

Leg psykolog, med dr.

Forskningschef, Rättspsykiatriska  
Regionkliniken i Vadstena

# Forskning om bedömning och hantering av våldsrisk



Våldsbrottlighet är ett av vår tids stora samhällsproblem. Våldsbrott förorsakar stort lidande, både fysiskt och psykologiskt. Hantering och omhändertagande av gärningsmän kostar ofantliga summor. Dessutom en växande rädsla för våldsbrott, hos vanliga medborgare som ofta skildras i den allmänna politiska debatten och i massmedia. Parallellt med detta finns också en mera vetenskaplig debatt huruvida våldsbrottlighet generellt faktiskt är ett växande problem i samhället eller om vår tolerans för våldsbrott har minskat under de senaste decennierna.

Under de senaste två eller tre åren har frågan om våldsrisker bland personer med psykiska störningar varit högaktuell. Inte minst på grund av den serie tragiska händelser som under 2003 kulminerade med mordet på utrikesministern och mordet på en förskoleflicka i Arvika. Dessa händelser bidrog till att sätta fokus på bedömningar av risk för våld inom psykiatrin och psykiatrins resurser och möjligheter att förhindra denna typ av våldsdåd. En nationell samordnare tillsattes under 2003 av regeringen för att hantera dessa frågor.

Rättspsykiatrin har sedan 1992 haft ett tydligt dubbelt uppdrag och

organisation, till skillnad från den ordinarie psykiatrin. Uppdraget enligt lagen om rättspsykiatrisk vård består nämligen av att både förbättra patientens psykiska hälsa och ett samhällsnyttansvar, dvs att förebygga och förhindra återfall i våldsbrott.

Trots att kopplingen mellan våld och olika former av psykiska störningar är långt ifrån vetenskapligt genomlyst, finns ett speciellt intresse från samhällets sida att förstå och förhindra återfall i våldsbrott hos denna grupp.

Med detta perspektiv skulle vi alltså på ett evidensbaserat sätt kunna uttala oss om vilka individer som utgör en hög risk för att begå eller, i sammanhanget mera relevant, vilka i en identifierad population av våldsbrottslingar som löper risk att återfalla i våldsbrott. Dessutom skulle vi kunna identifiera vilka faktorer som utgör denna förhöjda risk och därmed kunna föreslå strategier för att hantera den förhöjda risken på ett sådant sätt att våldsbrott förhindras eller förebyggs.

Den vetenskapliga litteraturen på området kan grovt delas in i tre eller fyra faser. Under 1970-talet publicerades en stor mängd arbeten om farlighetsbedömningar. Den gängse metoden att låta en erfaren kliniker, oftast en psykiater eller psykolog, med utgångspunkt av sin kliniska erfarenhet uttala sig om patienters potentiella farlighet studerades med olika metodik och i olika sammanhang. Dessa studier visade att denna form av ostrukturerade kliniska bedömningar saknade "prediktiv validitet", dvs att förutsägelser om farlighet lika ofta var fel som de var korrekta. Två amerikanska forskare, Roy Ennis och Thomas Litwack sammanfattade forskningen 1974 i en inflytelserisk artikel i Science betitlad "Flipping coins in the courtroom". Denna fas var generellt pessimistisk om möjligheterna att bedöma farlighet på ett korrekt sätt. Många menade att kliniker inte skulle ägna sig åt farlighetsbedömningar då det saknades evidens för dessa bedömningar.

Ett allmänvetenskapligt metodologiskt problem när det gäller "prediktiv validitet" är att det finns två typer av felaktiga förutsägelser: falskt positiva och falskt negativa (Tabell).

När det gäller att förutsäga risk för allvarligt våld är det naturligtvis stor skillnad på om någon med hög risk inte återfaller (falsk positiv) eller om en person med låg risk återfaller (falsk negativ). Frågan är då vad som menas med hög prediktiv validitet, vilka typer av misstag är vi beredda att acceptera? I vår forskning har vi valt att använda en metod för utvärdering av prediktiv validitet som kommer från fysiken och har använts för signalspaning. Denna metod heter Receiver Operating

		<b>Faktiskt utfall</b>	
		Våldshandlingar (Nya domar)	Inga våldshandlingar (Inga nya domar)
<b>Predicerat utfall</b>	Våldsam	Sant positiva	Falskt positiva
	Ej våldsam	Falskt negativa	Sant negativa

Characteristics (ROC). ROC har fördelen att vara okänslig för basfrekvens av förekomst av ett visst beteende eller sjukdom. Den är också ett balansmått på sensitiviteten (antalet sant positiva) och specificiteten (antalet falskt positiva).

På slutet av 1980-talet och framför allt på 1990-talet argumenterade många forskare mot denna pessimism. Man menade att ett riskfaktorperspektiv skulle vara ett fruktbart sätt att närma sig våldsbrottslighet i allmänhet och för gruppen psykiskt störda våldsbrottslingar i synnerhet. Denna forskning, eller den andra fasen, inriktade sig på att empiriskt hitta faktorer som var förknippade med återfall hos dömda våldsverkare. De faktorer man oftast hittade var av aktuarisk karaktär, dvs demografiska faktorer som inte tarvade någon klinisk bedömning (kön, ålder, tidigare brott, tidig debut etc). Med denna typ av metodik kunde man uppvisa en validitet för återfallsprediktion, som i alla fall var bättre än slumpen.

Ett av problemen var att denna typ av bedömning sällan kunde användas till att hitta metoder för att minska eller hantera risken för återfall. Den typ av historiska variabler som oftast användes (kön, ålder, tidigare brott etc.) är inte dynamiska eller förändringsbara. Detta gjorde att denna typ av bedömning kan vara statistiskt användbar och ha hög validitet, men de är sällan kliniskt relevanta. Många forskare i den tredje fasen poängterade att uppdraget för kliniker inte är att predicera vem som kommer att återfalla utan att förebygga och förhindra att så sker.

Detta perspektiv utgör också ett grundantagande för riskprojektet i Vadstena: Är det möjligt att identifiera riskfaktorer för ett urval av



patienter, som tidigare dömts för våldsbrott och använda detta på ett kliniskt meningsfullt sätt?

### Riskprojektet i Vadstena

Riskprojektet i Vadstena startade i blygsam skala 1997. Jag var vid denna tid anställd på Institutionen för Pedagogik och Psykologi i Linköpings universitet. Riskprojektet var ett tämligen typiskt metodutvecklingsprojekt som handlade om att hitta evidensbaserade metoder för att bedöma återfallsrisk i våldsbrott för personer dömda till rättspsykiatrisk vård. Projektet var finansierat av Rättspsykiatriska Regionkliniken (RPR) i Vadstena och Rättsmedicinalverket i Stockholm. Omfattningen var en dag i veckan under ett år. Det visade sig tämligen snart att det inte fanns gott om metoder som faktisk hade prövats kliniskt. Vi bestämde oss för att pröva en kanadensisk metod, Historical-Clinical- Risk assessment (HCR-20), en checklista som var byggd på modern riskforskning. Under året hann vi med en pilotstudie som prövade klinisk användbarhet i form av reliabilitet och indirekt validitet då checklistan användes av kliniker på patienter. Pilotstudien visade lovande resultat och var den första publicerade studien av detta slag utanför Kanada. Den fick också viss internationell uppmärksamhet då många forskare och praktiker var intresserade av strukturerad klinisk riskbedömning på grund av klinisk användbarhet och relevans, bara man kunde visa en evidensbas och validitet för denna typ av bedömning.

Tyvärr förändrade Rättsmedicinalverket sin rättspsykiatriska utredningsorganisation påföljande år. 1999 sades avtalet om utredningar med Landstinget i Östergötland upp och denna verksamhet lades ned i Vadstena och Uppsala. Riskprojektets existens blev på detta sätt hotat, trots att många frågor om kvalitets säkring och långsiktig validitet återstod att försöka besvara. Under åren 1999 till 2001 kom anslag från FORSS att säkra riskprojektets existens.

Under det första året genomförde jag tillsammans med kollegor från Linköpings universitet en studie där vi undersökte irrationella hot mot integriteten i strukturerade kliniska riskbedömningar. Denna typ av influenser är vanliga i sedvanliga ostrukturerade kliniska bedömningar och tros vara en orsak till att dessa saknar validitet, dvs att bedömaren medvetet eller omedvetet väger in irrelevanta eller till och med irrationella faktorer i sin kliniska bedömning. Detta brukar ofta beskrivas som klinisk intuition eller "gut feeling" hos bedömaren eller behand-

laren. Vi fann att 43% av variansen i riskbedömningarna kunde förklaras utifrån bedömarens känslor inför den bedömda patienten. Ytterligare ett problem med validiteten hos riskbedömningar utgörs av själva hanteringen av risker hos patienter. Många forskare i den tredje fasen av riskforskning har menat att syftet med bedömningar inte är att predicera våldshandlingar utan att förhindra dessa. Tillsammans med docent Martin Grann från Karolinska Institutet och Sabina Johansson från Linköpings universitet kunde vi följa 54 patienter under minst två år och mäta förekomsten av nya våldshandlingar. Resultaten visade att de strukturerade riskbedömningarna hade störst validitet då riskhanteringen var på en låg nivå (AUC = .82) och validiteten var sämre då riskhanteringen var hög eller mera intensiv (AUC = .64).

Anslagen från FORSS ledde också till två vidareutvecklingar inom riskprojektet.

Den första utvecklingen handlade om vårt deltagande i ett nationellt forskningsprojekt COMET. COMET-studien är en nationell uppföljningsstudie som är inriktad på riskhantering av våldsrisker utanför institutioner. Studien leds av docent Martin Grann från Karolinska Institutet. Vadstena ingår som en av 9 kliniker i Sverige i denna "multi-site" studie. Detta är ett pågående arbete, två artiklar är publicerade och flera rapporter är under skrivande.

Samarbetet med Karolinska Institutet har också utökats. 2003 inrättades Centrum för VåldsPrevention (CVP) vid Institutionen för klinisk Neurovetenskap vid Karolinska Institutet. I CVP ingår ett nätverk av FoU enheter inom rättspsykiatri, kriminalvård, ungdomsvård (SIS) och Rikspolisens, som alla på olika sätt sysslar med våldsforskning. I samband med den formella invigningen av FoU enheten vid RPR i Vadstena skrevs ett 5-årigt forsknings samarbetsavtal mellan RPR och CVP. Det var därför naturligt att undertecknad också bytte institution och universitet för forskarstudierna och jag kom att disputeras på Karolinska Institutet i november 2004 med en avhandling betitlad "Structured clinical assessment and management of risk of violent recidivism in mentally disordered offenders".

På detta sätt har FORSS bidragit till att stärka forskningsnätverk också nationellt, utanför regionen Sydöstra Sverige.

Den andra vidareutvecklingen bestod i ett upprättande av olika nätverk för samarbete inom riskforskning.

## Referenser

Dernevik, M. (1998). Preliminary findings on reliability and validity of the Historical- Clinical-Risk assessment in a forensic psychiatric setting, *Psychology, Crime & Law*, 4, 127-137

Dernevik, M., Falkheim, M., Holmqvist, R., & Sandell, R. (2001). Implementing Risk Assessment Procedures in a Forensic Psychiatric Setting: Clinical Judgement Revisited. In: D. Farrington, C. Hollin, & M. McMurrin, *Sex and Violence: The psychology of crime and risk assessment*. London, Routledge, pp. 83-101.

Dernevik, M. (2002). Mentally Disordered Offenders in Sweden, In E. Blaauw, M. Hoeve, H. van Marle & L. Sheridan (Eds.), *Mentally Disordered Offenders; International Perspectives on Assessment and Treatment*, Hague, Elsevier.

Dernevik, M., Grann, M., & Johansson, S. (2002). Violent behaviour in forensic psychiatric patients: Risk assessment and different risk management levels using the HCR-20, *Psychology, Crime & Law*, 8, 93-111.

Dernevik, M., (2004). Structured Clinical assessment and management of risk of violent recidivism in mentally disordered offenders. Doctoral Thesis, Karolinska Institutet, Stockholm.



### **Orvar Finnström**

---

Professor, överläkare, Barn- och ungdoms-  
medicinska kliniken, Universitetssjukhuset,  
Linköping



### **Ingemar Leijon**

---

Docent, överläkare, Barn- och ungdoms-  
medicinska kliniken, Universitetssjukhuset,  
Linköping

## Prognosen för barn med mycket låg födelsevikt



Det är välkänt att barn som föds mycket för tidigt och med mycket låg födelsevikt har en högre risk än andra att drabbas av komplikationer som kan ge framtida problem, t.ex. cerebral pares. Mindre är känt hur det går på lång sikt för dessa barn fr.a. i skol-situationen. Det har också förmodats att de skulle löpa en större risk att utveckla allergiska besvär.

Under en 15-månaders period 1986-87 inkluderades samtliga överlevande barn i Sydöstra sjukvårdsregionen med mycket låg födelsevikt, dvs. högst 1500 g i en prospektiv (framåtblickande) långtidsuppföljning, tillsammans med normalviktiga kontroller, totalt 164 barn.

Dessa barn har efterundersökts vid 6 och 18 månaders och 4 års ålder, samt vid 9, 12 och slutligen 15 års ålder. Engagerade i detta arbete har

varit barnläkare från samtliga barnkliniker i regionen, sjuksköterskor, psykologer/pedagoger, ögonläkare, röntgenläkare m.fl.

De viktigaste frågeställningarna har varit:

- Tillväxt och utveckling till 15 års ålder
- Neurologiska funktionen inkl. andelen barn med neurologiska skador
- Förekomst av astma
- Intelligensutveckling jämfört med kontrollbarnen
- Matematiska färdigheter
- Förekomst av beteendeavvikelser
- Läs- och skrivproblem vid 9 och 15 års ålder
- Syn, synperception vid 15 års ålder
- Förekomst av skador synliga vid magnetkameraundersökning vid 15 års ålder
- Självskattning vid 12 års ålder.
- Hälsa och sjukvårdskonsumtion efter nyföddhetsperioden till 15 års ålder.

## Metoder

I nyföddhetsperioden gjordes bl.a. neurologisk undersökning, ögonundersökning samt ultraljudsundersökning av hjärnan. Efterundersökningarna upp t.o.m. 4 års ålder var huvudsakligen inriktade på bedömning av tillväxt, neurologisk undersökning samt utvecklingsbedömning.

Vid 9 års ålder gjordes förutom en klinisk-neurologisk undersökning, intelligenstag, omfattande tester av läs- och skrivförmåga, matematisk färdighet samt en skattning av barnens beteende.

Vid 12 års ålder undersöktes barnet främst med hänsyn till ev. förekomst av astma och/eller andra allergiska symtom. De fick då också fylla i ett självskattningsformulär.

Vid 15 års ålder undersöktes barn ånyo med intelligenstag, tester som mäter läs och skrivförmåga ur olika aspekter, avancerade syntester samt magnetkameraundersökning av hjärnan (bara de f.d. lågviktiga barnen.)

Resultaten från 15 års undersökningen bearbetas fortfarande, resultaten från tidigare undersökningar har publicerats i flera vetenskapliga rapporter, fyra av dessa redovisas nedan liksom ett arbete från 15 års undersökningen.

Två doktorander, en barn- och en ögonläkare är engagerade i 15 års uppföljningen.

## Några resultat

De lågviktiga barnen förblir något kortare och lättare än sin kontrollgrupp, ända upp till 15 års ålder.

Fem procent av de lågviktiga barnen har en allvarlig neurologisk komplikation, i regel cerebral pares, vilket dock är en låg siffra vid internationell jämförelse.

Vid 9 års ålder hade de lågviktiga barnen genomsnittligt något lägre värden vid intelligenstest, men även sämre resultat vid lästester, matematisk test och beteendeundersökning. Drygt hälften av de lågviktiga barnen, de med normala resultat vid intelligenstest, skilde sig ej från kontrollbarnen i övriga tester.

De lågviktiga barnen hade en något ökad risk för att utveckla icke allergisk astma.

Deras självskattning vid 12 års ålder var lika god som kontrollbarnens.

Vid 15 års ålder låg kontrollbarnen fortfarande efter sina jämnåriga kontroller i intelligens, men trots detta hade deras läsförmåga utvecklats mer än kontrollbarnen. Nära 1/3 av de f.d. lågviktiga barnen hade förändringar som syntes vid magnetkameraundersökningen, tydande på en skada före (oftast), under eller efter förlossningen. Dessa förändringar var inte tydligt relaterade till avvikelser i test resultat vid 15 års ålder.

Lågviktiga pojkar hade en högre sjukvårdskonsumtion framför allt under de första levnadsåren.

Många av de lågviktiga barnen löper större risk att få problem i skolan. Det kan därför vara bra att känna till detta inför skolstart.

## Kommentar

I de skandinaviska länderna har vi jämfört med många andra länder, goda möjligheter att göra långtidsuppföljningar av barn. Föräldrarna och barnen är i regel positiva till forskning, och få barn byter bostadsort och kan i så fall ganska lätt hittas genom befolkningsregistret.

En sådan här långsiktig forskning blir ganska dyrbar. Vi har fått fyra stora anslag från FORSS vilket har varit helt avgörande för att vi skulle kunna genomföra studien.

Anslaget har främst använts för att avlöna inhyrd personal som hjälp till med olika delar av projektet: sjuksköterskor, psykologstuderande, oftalmologassistenter m.fl.

## Referenser

Bylund B, Cervin T, Finnström O, Gäddlin PO, Kernell A, Leijon I, Sandstedt P & Wärngård O. Morbidity and neurological function of very low birth weight from the newborn period to 4 years of age. A prospective study from the south-east region of Sweden. *Acta Paediatr* 1998; 87: 758 - 63.

Samuelsson S, Bylund B, Cervin T, Ericsson S, Finnström O, Gäddlin P-O, Leijon I, Rönnerberg J, Sandstedt P, Wärngård O. The prevalence of reading disabilities among very low birth weight children at nine years of age - Dyslexics or poor readers? *Dyslexia* 1999; 5:94-112.

Finnström O, Gäddlin PO, Leijon I, Mård S, Samuelsson S. Very low birth weight children at schoolage. Academic achievements, behaviour and self-image. Relation to risk factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14: 75-84

Xiao-Mei Mai, Gäddlin P-O, Nilsson L, Finnström O, Björkstén B, Leijon I. Asthma, lung function and allergy in 12-year old children with verylow birth weight: A prospective study. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 184-92.

Samuelsson S, Finnström O, Flodmark O, Gäddlin P-O, Leijon I, Wadsby M. A longitudinal study of reading skills among very low birth weight children: Is there a catch-up? Insänd för publicering.



**Leif Håkansson**

Docent, överläkare, Onkologiska kliniken,  
Universitetssjukhuset, Linköping

# Immunologisk kontroll av cancer – dröm eller verklighet



Uppfattningen om immunsystemets betydelse för kontroll av maligna tumörsjukdomar har varierat avsevärt över tiden. Paul Ehrlich postulerade för ungefär 100 år sedan att immunsystemet hade kapacitet att på ett tidigt stadium kontrollera utvecklingen av maligna tumörer. Denna hypotes utvecklades vidare av Burnet och Thomas, som 1970 beskrev immunosurveillance (immunologisk övervakning), dvs att tumörer uppstår i hög frekvens men att dessa slås ut av immunsystemet. Denna hypotes kritiserades kraftigt under de följande åren och övergavs. Nya resultat har emellertid visat att immunsystemet spelar en betydande roll i övervakningen av tumörsjukdomars utveckling.

Immunsystemets betydelse hos cancer patienter framgår bl.a. av att förekomst av celler från immunsystemet (inflammatoriska celler) i tumörer korrelerar med bättre överlevnad. Dessutom påvisas ofta hos cancerpatienter s.k. cytotoxiska lymfocyter (en typ vita blodkroppar som specifikt kan angripa tumörceller) och antikroppar riktade mot strukturer från tumörceller.

Trots förekomsten av immunologiska kontrollmekanismer utveck-



lar patienter maligna tumörer. Tumörer kan undkomma immunsystemet ("tumour escape") därför att de avviker för lite från normala celler i kroppen och därför inte känns igen som kroppsfrämmande och stöts bort, eller därför att tumörer bildar substanser, som hämmar immunsystemet.

Immunstimulerande behandling med t.ex. interferoner, interleukiner eller vaccination resulterar i regel i s.k. objektiv minskning av tumören hos endast 15-20% av patienterna. En del patienter får emellertid mycket värdefulla, långvariga remissioner. Hos ytterligare ca 50% av patienter med spridd tumörsjukdom kan man påvisa en immunologisk reaktivitet mot tumören.

Eftersom immunsystemet är av betydelse för kontroll av maligna tumörsjukdomar borde det vara möjligt att påvisa de immunologiska förändringar som gör att tumörer kan undkomma denna kontroll samt påvisa de förändringar som korrelerar med positiv behandlingseffekt. Djurexperimentella resultat talar för att den immunologiska kontrollen kan ha brutit samman i primärtumören, vilket gör att denna kan tillväxa, samtidigt som det finns ett skydd mot tumörspridning i kroppen för övrigt ("concomitant immunity"). Detta skydd försvinner då primärtumören nått en viss storlek eller primärtumörens produktion av hämmande substanser nått en viss nivå. En stor andel av de cancerpatienter, som får all känd tumör bortopererad (radikalopererade) befinner sig i denna situation. Det skulle alltså vara av mycket stort värde om man kunde påvisa när detta skydd mot spridning försvinner och därmed identifiera de patienter, som är i behov av tilläggsbehandling (adjuvant behandling) och de patienter som med stor sannolikhet är botade.

Mot denna bakgrund är det uppenbart att effektivare behandling samt möjligheter att välja rätt medicin till rätt patient och hitta de patienter som redan efter den primära operationen är i behov av ytterligare behandling skulle medföra en avsevärt förbättrad patientvård och ge stora hälsoekonomiska besparingar.

## Forskning inom Avdelningen för Klinisk Tumörimmunologi vid K-centrum, Universitetssjukhuset i Linköping

Sedan 1996 har gruppen erhållit stöd av FORSS för projekt med syfte att förbättra förutsättningarna för immunterapi vid cancer. Detta innefattar utveckling av metoder för:

- Prediktiva tester som i förväg identifierar patienter med störst förutsättning att svara på behandling

- Prognostiska tester som identifierar patienter med störst risk för återfall och som behöver tilläggsbehandling
- Monitorering som kartlägger förloppet under immunologisk behandling
- Optimering av immunterapi baserat på blockering av immunhämmande aktivitet hos cancerpatienter

Prediktion baserad på förekomst av lymfocyter i tumörer.

Eftersom behandlingarna ofta är förenade med betydande biverkningar och drar stora sjukvårdskostnader skulle det vara av stort värde om de patienter som har störst förutsättningar att svara på en viss behandling kunde identifieras redan innan behandlingen startas.

Man har försökt att finna korrelation mellan ett mycket stort antal enskilda faktorer (biomarkörer) analyserade i tumör eller perifert blod utan att hitta underlag för test som förutsäger terapeutisk effekt av immunostimulerande behandling vid cancer. Eftersom det sedan länge varit känt att tumörinfiltrerande lymfocyter (TIL) och makrofager spelar en väsentlig roll i immunmedierad kontroll av maligna tumörer har vi i stället undersökt hur förekomst och distribution av dessa celler korrelerar med behandlingssvar, tid till progression och överlevnad. Sammanfattningsvis har vi visat följande: Förekomst av tumörinfiltrerande CD4+ lymfocyter, analyserade i finnålspunktat, före initiering av interferon-alfa behandling eller kemoimmunoterapi (kombination av interferon, cisplatin och DTIC) identifierar de patienter som har störst sannolikhet att uppnå tumörregress med denna behandling. Dessutom visades att förekomst av dessa celler korrelerade till signifikant förlängd tid till tumörprogress och till signifikant förlängd överlevnad.

För att lymfocyter ska kunna medverka i kontrollen av tumörer måste de lämna blodbanan, ta sig in i tumörerna och där etablera närkontakt med och döda tumörcellerna. Hos obehandlade patienter stannar lymfocyterna i regel i den bindväv som omger tumörcellerna. Vi har visat att man med interferon-alfa behandling kan få lymfocyterna att vandra ut nära tumörcellerna så att celldöd kan induceras i dessa. Detta sker redan efter två veckors behandling. Världen över är det för närvarande rutin att man gör klinisk och röntgenologisk utvärdering efter c:a tre månaders behandling. Baserat på våra resultat finns det då en betydande risk att en initial tumörkontroll helt missas. Detta är naturligtvis av stor betydelse då nya behandlingsstrategier utvecklas

<i>Patienter med systemiska metastaser Alla patienter</i>			<i>Patienter med regionala metastaser Alla patienter</i>		
Antal CD4+ TIL	Antal patienter	Antal responders	Antal CD4+ TIL	Antal patienter	Antal responders
Lågt	21	4*	Lågt	12	4*
Mod./ Högt	25	22	Mod./ Högt	22	15
<b>p &lt; 0.001</b>			<b>p = 0.05</b>		

\* 3 patienter i denna grupp hade behandlats med biokemoterapi inklusive cytotatika. Kort tid till återfall.

och det är nödvändigt att rätt värdera verkningsmekanismer, effekt och resistensmekanismer. Dessa resultat ingår i Annika Håkansson's doktorsavhandling (Interferon-alpha based treatment of metastatic malignant melanoma. Effect on immune parameters of importance for monitoring immunotherapy 1998).

Prediktiva tester baserade på effekten av immunologiskt aktiva substanser på tillväxten av blodlymfocyter

Det har sedan länge varit känt att lymfocyter i perifert blod från cancerpatienter jämfört med celler från friska kontroller ofta är hämmade i sin förmåga att svara på stimulering till celltillväxt (proliferation) med s.k. mitogener som phytohemagglutinin eller concanavalinA (ConA). Variationen i proliferation i dessa båda grupper är emellertid så stor att detta test inte är användbart för individuell monitorering av patienter. I stället för att jämföra patienter med kontroller valde vi att tillsätta immunomodulerande läkemedel till lymfocytodlingar som stimulerats med mitogener.

Vår grupp har visat att man med denna typ av tester vid njurcancer kan identifiera: 1. patienter med dålig prognos, 2. patienter som svarar på interferon eller interleukin-2 behandling. Dessutom har vi visat att olika immunstatus korrelerar med terapeutisk effekt av interferon-alfa och interleukin-2 (IL-2), vilket gör att besvärliga biverkningar av kombinationsbehandling med dessa preparat kan undvikas.

Protokoll för klinisk prövning vid njurcancer har godkänts av Läke-medelsverket: "Immunotherapy of renal cell carcinoma. Determination of patient immune status of importance for therapeutic response." I denna undersökning är avsikten att utreda om de använda testerna dessutom kan prediktera svar på IL-2 behandling vid synkront metastaserande sjukdom redan före nefrektomi.

I flera arbeten, som ingår i Leif Matthiesen's doktorsavhandling, har denna metodik använts för att belysa immunologiska mekanismer vid preeclampsii (Immune changes in pregnancy. A survey of some immunological variables in normal and complicated pregnancies 1998).

## Monitorering

För att kartlägga vad som händer under immunologisk behandling studerades tumörförändringar på biopsier tagna efter behandling. De kriterier som används rutinmässigt vid histopatologisk bedömning av regressiva förändringar i primära maligna melanom användes till analys av metastaser. Tumörregressiva förändringar (> 25% av undersökt biopsi) visades förekomma i mycket liten utsträckning hos obehandlade patienter 2/17 (12 %). Efter kemoimmunoterapi förkom denna grad av regressiva förändringar hos 13/18 (72%) patienter med regional sjukdom och hos 10/14 (71%) med systemisk sjukdom. Den höga frekvensen av regressiva förändringar efter kemoimmunoterapi visar en potential att svara på behandlingen i ett stort antal av patienterna. De patienter vars metastaser uppvisade utbredda regressiva förändringar (> 75% av undersökt biopsi) hade en signifikant förlängd överlevnad. Dessa patienter kunde identifieras genom att mäta antalet CD4+ lymfocyter i finnålspunktat före behandling. Denna modell kan avsevärt förenkla utvärderingen av nya terapeutiska koncept.

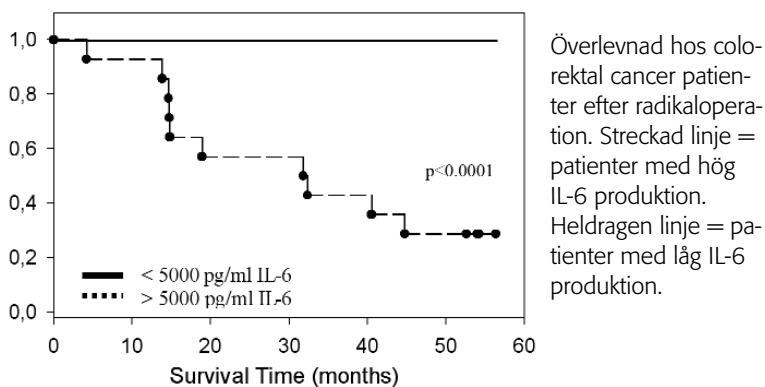
Vi har dessutom visat att flera väsentliga immunologiska funktionsparametrar, t.ex. z-kedjan i den s.k. T-lymfocyt-receptorn och CD28 (väsentlig för co-stimulering av T-lymfocyter) nedregleras under behandling av metastaserande melanom. Dessutom har vi visat att dessa parametrar är nedreglerade i den första lymfkörteln som dränerar primär bröstcancer (sentinel node), vilket visar att tumörinducerad immunologisk hämning uppträder mycket tidigt under tumörsjukdomen.

Glykosaminoglykaner representerar en grupp av molekyler av biologisk betydelse vid ett flertal processer, däribland regleringen av adhesionsmolekyler och inflammatoriska cellers rekrytering till tumörer. Vi studerade därför förekomsten av heparansulfat i relation till

tumörinfiltrerande lymfocyter i melanom metastaser. Våra resultat talar för att denna expression korrelerar med större rekrytering av CD3+ lymfocyter [5].

### Pronostiska tester

Betydelsen av immunsystemets funktion för överlevnad vid cancersjukdom har studerats tillsammans med Kirurgiska kliniken. Mononukleära blodceller stimulerades till cytokinproduktion (interleukin-6, IL-6) i korttidsodling. Analyserna utfördes veckan innan patienter med colorectal cancer radikalopererades. Patienter med låg produktion av IL-6 har signifikant bättre överlevnad än de som har en hög produktion. Av 21 patienter i den förra gruppen har efter 46 månader ingen avlidit i cancer jämfört med den senare gruppen där 10/14 avlidit i sin tumörsjukdom (Figur). Motsvarande resultat erhålles om endast patienter med avancerat stadium analyseras.



Ett test, liknande de som ovan beskrivits för prediktion av behandlingsresultat vid njurcancer, har använts för att studera möjligheterna att identifiera njurcancerpatienter med god prognos. Blodlymfocyter från dessa patienter stimulerades med ConA plus klorambucil och tillväxten mättes efter tre dagar i odling. Analysen utfördes en vecka efter operation. Alla patienter var radikalopererade och följdes under minst fem år. Samtliga 8 patienter med låg tillväxt förblev recidivfria jämfört med 7/9 patienter med hög tillväxt som fick återfall i sin tumörsjukdom.

Dessa resultat visar återigen betydelsen av immunsystemet för kon-

troll av maligna tumörer eftersom systemiskt immunstatus i samband med resektion av primärtumören starkt korrelerar till överlevnad.

## Optimering

För att skapa underlag för optimering av immunoterapi har två immunregleringsmekanismer av fundamental betydelse vid cancerinducerad immunhämning kartlagts. Vi har studerat möjligheten att via s.k. Fcγ-receptorer på mononukleära inflammatoriska celler återställa immunreaktivitet hos cancerpatienter till normal nivå. Detta kan uppnås genom att blockera bindningen av hämmande substanser (immunkomplex) till dessa receptorer eller genom att nedreglera receptorernas känslighet för denna av typ av hämmande faktorer. Dessutom har vi visat att ca hälften av patienter med njurcancer har en hämning av svaret på det immunostimulerande cancerläkemedlet IL-2. Denna typ av hämning kan fullständigt normaliseras genom tvärbindning av en typ av Fc-receptorer på immunceller. Dessa resultat utgör nu underlag för en ny typ av immunstimulerande läkemedel vid cancer.

Utredning av hur immunsystemet kan hämmas vid cancer har också resulterat i att en ny typ av immunreglerande substanser, som bildas i tumörer har påvisats. Dessa försämrar patienternas allmäntillstånd och minskar effekten av tumörbehandling. Denna typ av immunreglerande substanser har ytterligare karaktäriserats och en del av dem har visats binda till en grupp av receptor av fundamental immunologisk betydelse. Dessa resultat ger underlag för en ny typ av immunstimulerande läkemedel. Monoklonala antikroppar mot en av dessa substanser, med potential att blockera den immunhämmande aktiviteten vid cancer, testas för närvarande.

## Sammanfattning

Våra resultat talar för att immunsystemet spelar en stor roll vid kontroll av malign tumörsjukdom. Baserat på funktionella immunparametrar som rekrytering av lymfocyter till tumörer och lymfocytors tillväxt och produktion av cytokiner har det varit möjligt att utveckla såväl prediktiva som prognostiska tester. Dessutom har genom kartläggning av immunreglering vid cancer påvisats mekanismer som kan bli underlag för nya behandlingsprinciper.

## Referenser

- Håkansson A, Krysander L, Gustafsson B, Håkansson L. Tumour-infiltrating lymphocytes in metastatic malignant melanoma and response to interferon-alpha treatment. *Br. J. Cancer*, 74: 670-676, 1996.
- Håkansson A, Gustafsson B, Håkansson L, Krysander L, Rettrup B, Ruiter D., Bernsen M. On the effect of biochemotherapy in metastatic malignant melanoma: an immunopathological evaluation. *Melanoma Res.* 13:401-407, 2003.
- Håkansson A, Krysander L, Gustafsson B, Håkansson L. Effect of interferon-alpha on tumour-infiltrating mononuclear cells and regressive changes in metastatic malignant melanoma. *J Interferon Cytokine Res.*, 18:33-39, 1998.
- Schule J.M., Bergkvist L, Håkansson L, Gustafsson B, Håkansson A. CD28 expression in sentinel node biopsies from breast cancer patients in comparison with CD3-zeta chain expression. *J Transl Med.* 2:45, 2004.
- Bernsen M., Smetsers T., Van de Westerloo E., Ruiter D., Håkansson L, Gustafsson B., Krysander L, Rettrup B., Van Kuppevelt T, Håkansson A. Heparan sulphate epitope-expression is associated with the inflammatory response in metastatic malignant melanoma. *Cancer Immunol Immunother.* 52:780-783, 2003.



## Ingvar Rydén

---

Med dr, överläkare, Länsenheten för klinisk kemi, Landstinget i Kalmar län

# Från ax till sockerkaka



Med undantag för ett litet snedsprång under studietiden i Lund började jag mina forskningsaktiviteter som nylegitimerad ST-läkare på avdelningen för klinisk kemi vid Länssjukhuset i Kalmar. Jag fick god draghjälp av dåvarande verksamhetschefen Gunnar Skude och vi skrev från början in i mitt ST-kontrakt att forskarutbildning skulle genomföras parallellt med specialistutbildningen och utmytna i en doktorsavhandling kort efter specialistexamen. Det kändes mycket inspirerande och lite uppkäftigt att ha den ambitionen som ST-läkare på ”lilla länssjukhuset”. En förutsättning var givetvis att jag också fick stöd och handledning av kollegor på Universitetssjukhuset (US) i Linköping.

Nämnde Gunnar Skude hade ett stort intresse för plasmaproteiner. Övriga handledare i projektet, Linköpingsprofessorn Arne Lundblad och docent Peter Pålsson hade båda till stor del ägnat sin karriär åt kolhydratstrukturer. Ämnet för mitt avhandlingsprojekt blev således helt logiskt glykoproteiner! Vi valde att studera ett rikt glykosylerat, ganska mystiskt plasmaprotein som ingen riktigt begrep sig på, med det föga smickrande namnet orosomuroid (oros = plasma, muroid = slem). Hypotesen var i grunden att glykosyleringen av detta protein kan ändra sig vid olika sjukdomar och på sikt ge oss en ny arsenal av



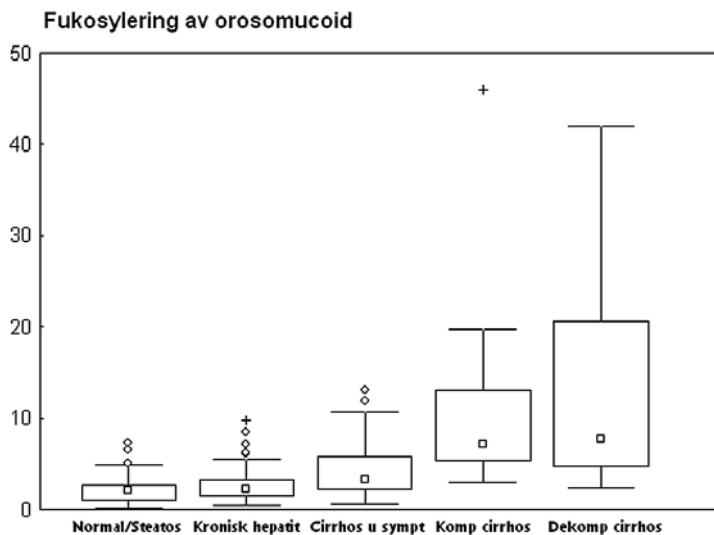
diagnostiska och prognostiska sjukdomsmarkörer. Dock fanns det ganska få sjukdomsspecifika glykosyleringsförändringar beskrivna och dessutom var analysteknikerna knepiga och långt ifrån anpassade till rutinmässig användning på ett sjukhuslab. Därför var min strategi att först arbeta med metodutveckling och anpassning av metoder till rutinmässig diagnostik och sedan använda våra egenutvecklade metoder för kliniska studier av utvalda sjukdomstillstånd.

Timingen var perfekt. Ungefär samtidigt som projektet hade fått styrfart; första manuskriptet hade publicerats och de första kongresspresentationerna var avklarade dök möjligheten upp att söka forskningsstöd hos det nybildade FORSS. Betydelsen av detta kan inte överskattas, särskilt i tider när våra laboratorier brandskattades av landstingen med närmast ohanterliga rationaliseringar och sparbetting. Då blev det förstås svårare att motivera kostnader för forskningsprojekt i konkurrens med rutinverksamheten, men med hjälp av våra FORSS-anslag kunde vi helt enligt intentionerna rädda våra projekt genom att ”köpa fri” ordinarie personal från rutinverksamheten till forskningen och ha en någorlunda god strategisk framförhållning i forskningsplanen. Finansieringen från FORSS öppnade också flera dörrar för samarbete mellan vår klin kem avdelning i Kalmar och olika specialiteter på US i Linköping, t ex kliniska immunologi, reumatologi, gastroenterologi, samt Beroendekliniken.

Resultaten av vår forskning har varit mycket goda och står sig väl i internationell konkurrens.

Vi var de första som visade att man kunde tillämpa vissa sofistikerade analysmetoder som tidigare bara använts i preklinisk forskning även för kliniska prover och hitta sjukdomsspecifika mönster hos vissa patientgrupper, bl a rheumatoid artrit, med hjälp av dessa. Därefter vidareutvecklade vi traditionell ELISA-teknik genom att ersätta antikroppar med kolhydratbindande proteiner, s k lektiner och på så sätt kunde vi skala upp våra kliniska studier till att omfatta hundratals patienter, något som med gamla tekniker var helt otänkbart. Efterhand kunde vi också börja urskilja några diagnostiska områden där förändringar i plasmaproteiners glykosylering kan komma att få stor betydelse inom klinisk diagnostik.

Hitills är det vår metod för att diagnostisera levercirrhos som har kommit längst i utvecklingen. Våra studier har bekräftat att metoden har likvärdig diagnostisk sensitivitet men sannolikt bättre specificitet än gamla analysmetoder (Figur).



Fukosylering av orosomuroid analyserades hos 261 konsekutiva patienter som utreddes för leversjukdom med bl a leverbiopsi. Bilden visar patienter grupperade efter fynd i leverbiopsi resp klinisk symptombild. Y-axeln visar fukosyleringsindex uppmätt i arbiträra enheter.

Box = 25 – 75 percentil, whiskers = range, o resp + visar statistiskt mer avvikande värden.

Vi diskuterar för närvarande med FoU-ansvariga för ett av världens största diagnostikaföretag möjligheten att optimera levercirrhostestet för rutinmässig användning i automatiserade analysinstrument och därmed skulle analysmetoden på sikt kunna få mer eller mindre global spridning.

En annan biokemisk markör som är högtintressant i sammanhanget är PSA. Vi har goda skäl att tro att det går att utveckla ett test som är mer specifikt för prostatacancer än befintliga tester genom att mäta glykosyleringsförändringar på PSA. Detta är det senaste i raden av våra gemensamma FORSS-projekt mellan klinisk kemi i Kalmar och US Linköping och om projektet lyckas skulle det få stor betydelse för diagnostiken av en av våra vanligaste tumörsjukdomar.

Sammanfattningsvis är det tveklöst så att stödet från FORSS har varit oerhört viktigt för vår forskning och så vitt jag kan bedöma har vi också uppfyllt de mesta av de förväntningar som ställs på FORSS-finansierade projekt. Så jag avslutar med att tacka FORSS så mycket för hjälpen och utropar ett stort GRATTIS på 10-årsdagen!

## Referenser

- Ryden I (2002) Thesis. Clinical studies on a1-acid glycoproteins glycosylation – with focus on fucose. Linköping University Medical Dissertations No 750.
- Rydén I, Skude G, Lundblad A, Pahlsson P (1997) Glycosylation of alpha 1-acid glycoprotein in inflammatory disease: analysis by high pH anion exchange chromatography and con A crossed affinity immunoelectrophoresis. *Glycoconjugate J.* 14: 481-88.
- Rydén I, Pålsson P, Lundblad A, Skogh T (2001) Fucosylation of alpha 1-acid glycoprotein (orosomuroid) compared with traditional biochemical markers of inflammation in recent onset rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 317:221-9.
- Ryden I, Lundblad A, Pålsson P (1999) Lectin ELISA for analysis of a1-acid glycoprotein fucosylation in the acute phase response. *Clin Chem* 45:2010-2.
- Ryden, I, Pahlsson, P, Lindgren S (2002) Diagnostic accuracy of alpha (1)-acid glycoprotein fucosylation for liver cirrhosis in patients undergoing hepatic biopsy. *Clin Chem* 48: 2195-201.



# FORSS – i korthet

FORSS är Sydöstra sjukvårdsregionens (Landstingen i Jönköpings län, Kalmar län och Östergötland) gemensamma organ för samverkan kring forskning och utveckling. FORSS är en långsiktig satsning på utveckling av regionen som ytterst syftar till att förbättra hälso- och sjukvården i regionen.

## .....vilka är FORSS områden?

- Stöd ges främst till klinisk patientnära forskning.
- Forsknings-samarbete över landstingsgränserna uppmuntras.
- Andra forskningsstödjande åtgärder stöds också.

## .....hur finansieras FORSS?

- De tre landstingen bidrar årligen med 10 miljoner kronor fördelat efter folkmängd.
- Landstinget i Östergötland bidrar därutöver varje år med 10 miljoner.

## .....hur sker stödet från FORSS?

- Anslag ges främst till finansiering av forsknings- och utvecklingsprojekt.
- Stöd till utbildningsaktiviteter för att stärka framtida forskning förekommer också.

## .....vad har hittills fått stöd av FORSS?

- Två av tre förstagångsansökningar har beviljats medel.
- 588 olika projekt har under åren stötts med totalt 185 miljoner kronor.
- Det genomsnittliga anslaget uppgår till 200 00 kronor.
- Huvuddelen av anslagen har gått till tid för forskarna att genomföra sina projekt samt till kostnader för provtagning och laboratorieanalyser.

(Källa: Ulf Ekström, FORSS kansli)

Forskningsrådet i Sydöstra Sverige (FORSS) etablerades 1995. Det innebar starten för en lyckad satsning på en regional patientnära forskning i tre landsting i samverkan med Hälsouniversitetet i Linköping.

I denna jubileumsskrift får vi ta del av hågkomsterna från några som var med i starten och andra som vittnar om den fortsatta utvecklingen.

Fjorton forskare ger sina högst personliga bilder av FORSS som det avgörande stödet för framgångsrik forskning och fortsatt kreativ samverkan över gränserna.

[www.forss.ltkalmar.se](http://www.forss.ltkalmar.se)

