

Omgivningsfysiologi, tidigare Flyg-och Navalmedicin Bakgrund 1960 - 2018

av Dag Linnarsson, Prof.em.

Den Flyg-och Navalmedicinska verksamheten vid Karolinska Institutet fram till 1960 har redovisats i en skrift av professor Hilding Bjurstedt i bokserien Karolinska Mediko-Kirurgiska Institutets Historia, del III. Kortfattat var verksamheten förlagd i flygel till Fysiologiska Institutionens huvudbyggnad. Flygeln hade då två plan med tryckkammare i källarplanet och övriga laboratorier och tjänsterum i bottenplanet. Söder om flygeln finns en rund byggnad som alltjämt inrymmer en humancentrifug för human-och djurstudier av effekterna av ökad tyngdkraft. Professor Hilding Bjurstedt ledde den flygmedicinska verksamheten och laborator Carl Magnus Hesser ledde den navalmedicinska verksamheten. Båda dessa forskare hade disputerat vid institutionen under handledning av professor Ulf von Euler (1946 respektive 1949).



Fig 1. Professor Hilding Bjurstedt omkr 1965



Fig 2: Professor Carl Magnus Hesser (till vänster) tillsammans med professor Hannes Kylstra , Duke University under en kongressmiddag i Stockholm 1973.

De fick i uppdrag att bygga upp en flyg-och navalmedicinsk verksamhet och efter studieresor i USA och i samarbete med ledande svensk industri utvecklades för tiden mycket avancerade anläggningar för flygmedicinsk (humancentrifug, undertryckskammare) och baromedicinsk (övertryckskammare) forskning. Även utrustningen för mätning och registrering av försöksdata var unik för sin tid i landet: Kontinuerliga signaler såsom arteriell syremättnad, arteriellt pH och arteriellt syrepartialtryck kunde mätas under fysiologisk stress i centrifugkabin och tryckskammare och dokumenteras i fotokymografiska registreringar av hög noggrannhet och lång duration. Mättekniken understöddes av laboratorieingenjörer (Axel Lönn, Bertil Lindborg) och humanförsöken understöddes av en laboratoriesköterska (Karin Vasser) och två forskningsläkare. En serie avhandlingsprojekt genomfördes och ledde till docenturer för bland andra Arne Åström (1952, respirationsfysiologi), Marianne Frankenhauser (1959, experimentell psykologi), M. Bergstedt (1961, otorinolaryngologi) och Georg Matell (1963, respirationsfysiologi)

Författaren fick kontakt med Flyg-och Navalmedicin som försöksperson i humancentrifugen under fysiologkursen 1963. Två forskningsläkare arbetade då där med sina avhandlingsprojekt: Per-Olof Barr och Gunnar Rosenhamer. PO var flygingenjör i bakgrunden och Gunnar var kardiolog under vidareutbildning. PO hade tillsammans med Hilding Bjurstedt anpassat existerande djurexperimentell teknik för kontinuerliga blodgasmätningar till humanbruk, inklusive en artärkateter i teflon, som blev föregångare för senare kommersiella produkter på området. Miljön runt humanförsöken utmärkte sig av en disciplinerad teamanda, där all gjorde sin insats för att säkra försökspersonernas säkerhet och mätningarnas kvalitet. PO (docent 1963, respirationsfysiologi) visade elegant att höga G-tal ledde till en arteriell desaturation, som förvärrades när man aktiverad den G-dräkt som piloter bär för att skydda mot arteriellt blodtrycksfall. Gunnar (docent 1967, cirkulationsfysiologi) visade hur den fysiska arbetsförmågan sattes ned av ökad tyngdkraft i kroppens längdriktning. Dag Linnarsson knöts informellt till arbetet för att analysera data på upptill 20 m långa och 60 cm breda fotokymografiska registreringar. Arbetet utfördes liggande på knä i en lång korridor och kalibrerade värden av till exempel arteriell syremättnad erhöles genom avläsning mot en kalibrerad linjal. Han fick sedan uppdraget att utveckla en teknik att mäta arteriellt blodtryck hos människa i humancentrifugen med kompensation för de G-beroende hydrostatiska tryckskillnaderna mellan mätstället i en armartär och en referensnivå i hjärthöjd.

Navalmedicin/Baromedicin fram till 1986

Carl Magnus Hesser hade sedan sin tjänstgöring i marinen under andra världskriget etablerat en välförtjänt ställning som rådgivare åt Försvarsmakten i medicinska frågor som rörde dess dykeri- och ubåtsverksamhet. Han införde tekniken med fri uppstigning från sjunken ubåt i Sverige. Han utförde även unika studier av fysiologin vid andhållning. I en serie klassiska arbeten visade han i studier på hund att koldioxidtransporten mellan blod och lunga reverserades efter någon minuts andhållning. En av hans doktorander var John Adolfsson som från början var sjukvårdsbefäl i flottan men som skaffade sig en akademisk utbildning i experimentell psykologi. John Adolfsson (Docent 1967) studerade de psykomotoriska effekterna av kvävenarkos vid luftandning på stora dykdjup. Hans och Carl Magnus Hessers arbeten om interaktionen mellan koldioxid och hyperbar kvävgas betraktas som klassiker i den dykerimedicinska forskningen.

Carl Magnus insåg att den ökade gastätheten vid luftandning i hyperbar miljö sannolikt skulle reducera den fysiska arbetsförmågan. Vidare borde en försvårad lungventilation leda till koldioxidretention, vilket skulle reducera den psykomotoriska förmågan samtidigt. Denna fråga hade dock inte analyserats vetenskapligt tidigare trots att undervattensarbete skett vid till exempel tunnel-och brobyggen sedan 1800-talet. Tryckskammaren utrustades med temperaturreglering och anordningar för att mäta ventilation och syreupptagning vid upp till 6 gånger förhöjda gaströck.

Vidare rekryterades två forskningsläkare, Lennart Fagraeus som var kirurg och marinläkare med stor erfarenhet av klinisk dykerimedicin och Dag Linnarsson som redan fanns som assistent på avdelningen och som därför kunde ansvara för de mättekniska utmaningarna. Carl Magnus ledarskap i forskargruppen kännetecknades av vetenskaplig stringens, insikt i humanforskningens etiska aspekter, en mild men bestämd samtalston samt omtanke om medarbetarna. Han ställde stora tekniska och personella resurser till de två doktorandernas förfogande och deltog samtidigt själv med entusiasm i det experimentella arbetet. I en första seriestudie av submaximalt muskelarbete vid upptill 6 atmosfärers tryck visades att det förelåg en relativ bradykardi i de hyperbara försöken. Genom kontrollförsök med andning av ren syrgas var det klart att bradykardin hade två komponenter, en syrgasberoende och en tryckberoende som kunde vara relaterad till ökad gastäthet.

Forskningsarbetet bromsades temporärt av en ombyggnad av den Flyg-och Navalmedicinska flygeln 1967. De två professurerna hade 1963 flyttats över till Medicinska Forskningsrådet (MFR) som beslutat att satsa rejält på deras verksamhet, och 1968 flyttade avdelningen in i nya större lokaler. Fagraeus och Linnarsson hade etablerat kontakt med professor Bengt Saltin på Gymnastik-och Idrottshögskolan för att i samarbete med hans forskargrupp fullfölja den av Carl Magnus Hesser utstakade vägen att bestämma den maximala arbetsförmågan i hyperbar miljö för första gången. I en serie arbeten visade de två grupperna att den hyperbara luftens ökade syrepartialtryck visserligen ledde till en förhöjd maximal syreupptagningsförmåga, men att den samtidigt förhöjda gastätheten förhindrade en tillräcklig ventilation resulterande i en svår koldioxidretention. Kombinationen av hyperbar kvävgas och hyperkapni ledde till en inkapaciterande narkoseffekt. När sedan samma försök gjordes med inandning av helium-syrgasblandning i stället för luft sågs normal ventilation och ingen koldioxidretention eller narkos; den lägre gastätheten hos helium löste problemet. Efter att Lennart Fagraeus och Dag Linnarsson i mitten på 70-talet lämnat avdelningen för postdoc i USA rekryterades fler doktorander exempelvis Folke Lind, som fortsatt analyserade gastäthetens betydelse för andningsarbete och fysisk arbetsförmåga. Folke blev sedermera anestesilog och därefter chef för den kliniskt hyperbarmedicinska verksamheten på Karolinska Sjukhuset. Carl Magnus Hesser gick i pension 1986.

Flygmedicin/Omgivningsfysiologi fram till 1986

Hilding Bjurstedt valde en delvis annorlunda inriktning: Han befarade att den grundvetenskapligt inriktade forskningen inom gravitationens inverkan på kroppen var färdigforskad och att framtiden låg i de nya medicintekniska metoder som avdelningen så väl behärskade. Visserligen var den pågående mänskliga utforskningen av rymden en utmaning men den låg i händerna på Sovjetunionen och USA och var inget som svenska myndigheter såsom MFR kunde tänkas stödja. Humancentrifugen skulle huvudsakligen ställas till Försvarsmaktens förfogande som en unik nationell resurs för träning av piloter och testning av utrustning för att skydda piloterna mot de alltmer avancerade flygplanens höga G-krafter.

Hilding var en pionjär inom området kontinuerliga mätningar av blodgaser och sökte metoder att få dessa metoder att arbeta utan fördröjningar i mätsystemen. De flesta mätsystem för till exempel pH och syrepartialtryck hade först en fördröjning innan det insamlade blodet anlände till mätelektroden och därutöver en långsamhet med vilken elektroden svarade. Han kontaktade Lazlo von Hámos, professor i reglerteknik vid Kungliga Tekniska Högskolan (KTH) och en av von Hámos licentiatstudenter Ove Wigertz anställdes i Hildings grupp. Ove var en dynamisk forskare och införde ett antal nya tekniker för datainsamling och dataanalys. Redan innan Ove anställdes hade Hilding anskaffat en "analogimaskin" (analog dator, Telefunken RAT 700) om vilken den övriga personalen på avdelningen ingenting förstod, framför allt inte dess potentiella värde för forskningen. När Ove kom

in i bilden anskaffades en mer kraftfull analog dator (Pace TR-48). Denna utrustning kunde samla in, multiplicera, dividera, integrera och/eller derivera mätsignaler *on line*, som sedan i omräknat skick kunde lagras i en 16-kanalig bandspelare. De yngre forskningsingenjörerna och doktoranderna lärde sig gradvis att utnyttja systemets kapacitet för att exempelvis beräkna syreupptagningen andetag för andetag eller andningsarbetet vid förhöjd gastäthet. Owe Wigerts disputerade vid KI och blev docent 1972. Han fick därefter en professur i medicinsk teknik vid Linköpings Universitet. Innan han lämnade KI hade han handlett ett antal doktorander och examensarbetare, huvudsakligen med bakgrund från KTH. Apparaturen, metoderna och kompetensen fanns dock kvar på KI och till exempel Dag Linnarson använde analogmaskinen i sitt avhandlings-arbete (1974) för att synkronisera mätsignaler med olika fördröjningar för att kunna beräkna lungornas gasutbyte andetag för andetag. Vidare använde Linnarsson dynamiska modeller som utvecklats av Wigertz för att karakterisera gasutbytets tidsförlopp vid transitioner mellan vila och muskelarbete.

Utvecklingen inom flygvapnet med mer avancerade flygplan såsom JAS Gripen ställde nya krav på att förstärka piloternas G-tolerans. Hilding navigerade skickligt mellan akademi och tillämpad flygmedicin och etablerade ett gott samarbete med dr Hans Hjort som ledde flygvapnets medicinska verksamhet. Båda insåg att styrketräning var ett bra sätt att förstärka G-toleransen och den omgivningsfysiologiska forskargruppen erhöll fleråriga forskningsanslag från flygvapnet för att utveckla lämpliga träningsmetoder. Detta arbete leddes av doc Per Tesch som rekryterats från GIH. Samtidigt fanns planer i landet att utveckla en helt ny G-dräkt för piloter som en del av JAS-projektet. Försvarsmakten var angelägen om KI-centrifugens fortbestånd och gav driftsanslag medan teknisk expertis från Försvarets Materielverk skötte underhåll och nyinstallationer. Docent Ulf Balldin rekryterades av Försvarets Forskningsanstalt (FOA, numera FOI) från Lunds universitet, men nu med placering på KI och blev adjungerad professor. Hilding Bjurstedt gick i pension 1982 men fortsatte som forskningsledare och doktorandhandledare samtidigt som Balldin ledde den FOA-finansierade verksamheten kring humancentrifugen.

Både före och efter sin pensionering var Hilding en uppskattad rådgivare till European Space Agency (ESA) som hade initierat ett rymdfysiologiskt forskningsprogram. Hilding hade värdefulla kontakter inom såväl Sovjetunionen som USA och betraktades internationellt som en "legendar" inom rymdfysiologi. ESA:s engagemang på området påverkade den svensk Rymdstyrelsen som tillsammans med ESA senare kom att bli en viktig anslagskälla för den baromedicinska/omgivningsfysiologiska verksamheten vid institutionen.

Baromedicin och omgivningsfysiologi 1986–2019

Professorn i baromedicin Carl Magnus Hesser efterträddes vid sin pensionering 1986 av Dag Linnarsson. Professuren i baromedicin var finansierad av MFR och var åtföljd av ett mindre antal tekniskt-administrativa tjänster och en forskningsläkartjänst. MFR-tjänsterna inklusive professuren överfördes till KI 1990. Utöver MFR-tjänsterna fanns det i den omgivningsfysiologiska delen av avdelningen ett antal huvudsakligen försvarsfinansierade forskare. De var anställda av FOI fram till 2015 då de överfördes till KTH och dess skola för hälsa och teknik, dock med fortsatt placering vid KI:s Campus Solna och med fortsatt tillgång till tryckkammare och humancentrifug. Den forskningsverksamhet som beskrivs nedan avser i huvudsak den som bedrivits av de KI-anknutna forskargrupperna.

Fysiologi i rymden. ESA utlyste 1985 en möjlighet att förslå experiment som skulle utföras i rymden, dvs i tyngdlöshet. För ändamålet hade ESA tillverkat ett laboratorium, Spacelab, som kunde rymmas i lastutrymmet på den amerikanska rymdfärjan (Space Transportation System, STS). Spacelab överläts till NASA och i utbyte skulle europiska forskare få utföra experiment i Spacelab under 10–16 dagars

rymdflygningar med STS. Den baromedicinska forskargruppen föreslog flera experiment inom lungfysiologi och arbetsfysiologi. Förslagen accepterades och forskargruppen kom att ingå i ett konsortium av svenska, danska, tyska, belgiska och amerikanska forskargrupper.

Lungfunktion i tyngdlöshet. Lungfysiologin är här av intresse för att gravitationen har en mycket stor påverkan på lungans funktion; vid normal gravitation styr tyngdkraften styr både ventilationen och blodflödet i lungan till dess nedre delar, dvs till samma del av lungan. Vid ökad gravitation (såsom Barrs och Rosenhamers centrifugexperiment på 60-talet) sker dock en försämring av lungfunktionen. Omvänt kan man emellertid inte säkert extrapolera detta till att lungfunktionen blir bättre i tyngdlöshet. Den synkroniserande effekten av tyngdkraften är borta och många forskare förutspådde en försämrade syretransport och en farlig överfyllnad av blod i lungorna. Frågan om vad som händer när den viktiga synkroniserade effekten av tyngdkraften inte finns har därför stort grundvetenskapligt intresse. De första rymdförsöken gjordes 1993, vilket illustrerar den långa förberedelsestid som krävs för att göra sådana försök på ett säkert sätt. Ytterligare rymdförsök utfördes vid flera tillfällen ombord på rymdfärjan och på den ryska rymdstationen Mir genom samarbete mellan ESA och först sovjetiska och sedan ryska myndigheter. Ryska kosmonauter var vid flera tillfällen på institutionen för att tränas i de försökstekniker som utvecklats av den baromedicinska forskargruppen. Verksamheterna i Sverige finansierades på ett långsiktigt sätt av den svenska rymdstyrelsen, medan aktiviteterna i rymden finansierades av ESA där Sverige som medlem bidrog med c:a 3% av kostnaderna (i proportion till BNP). Forskargruppen medverkade även vid uttagningen av europeiska astronauter 1992.

I samarbete med belgiska och amerikanska forskare kunde den baromedicinska gruppen visa att lungan fungerade rimligt väl i tyngdlöshet. I en serie publikationer under tiden 1996–2002 visades att fördelningarna av blodflöde och ventilation i lungan blev nästan, men inte helt, homogena i tyngdlöshet. Fördelningen synes vara styrd av blodkärlens och bronkernas topografi vilka är mycket lika men inte är helt kongruenta. Alltså var den för gasutbytet så viktiga matchningen mellan blodflöde och ventilation adekvat även i tyngdlöshet men på ett helt annat sätt än vid normal gravitation.

I en typisk försökskampanj reste en hel grupp med senior forskare, 2–3 doktorander, 2 laboratorieingenjörer till Johnson Space Center, Houston, Texas för att göra förberedande markförsök och träna astronauter under minst en vecka före en rymdflygning med STS. Under rymdflygningen satt en eller flera i gruppen i ett kontrollrum i tvåskift och övervakade experimentens förlopp. Sista dagen reste alla till Kennedy Space Center i Florida för att på platsen göra ytterligare mätningar på astronauterna med början omedelbart efter landningen. Kampanjen vid årsskifte 2002/2003 saknade inte dramatik: Rymdfärjan Columbia hade, utan att NASA varit medvetna därom, skadats under uppskjutningen. Vid återinträdet i atmosfären 2 veckor senare splittrade farkosten och 7 astronauter dog varav fyra var de försökspersoner som gruppen arbetat ihop med under 18 månader av förberedelser.

Fysisk arbetsförmåga och blodtrycksreglering under och efter tyngdlöshet. Det var känt sedan tidigare bemannade rymdfärder att den fysiska arbetsförmågan och blodtrycksregleringen (testad som orthostatisk tolerans) var försämrade vid återkomst till normal gravitation och det europeiska konsortiet hade ny utrustning och nya metoder som tidigare inte varit tillgängliga för forskare i USA och Sovjetunionen. I olika konstellationer mellan det internationella konsortiets medlemmar genomfördes ett stort antal studier av fysisk arbetsförmåga före, under och efter rymdfärder under perioden 1993–2012. Alla rymdförsök föregicks av tester av utrustningens funktion under parabolflygningar där upptill 20 sekunders tyngdlöshet kan åstadkommas i ett flygplan som flyger parabelbana. (Fig 3 in här)



Fig 3. Förberedelser inför parabolflygning 1991. Den första prototypen för studier av dynamiskt benarbete och gasutbyte skall testas under kortvarig tyngdlöshet. Försöken utgår från Bretigny-sur-Orge, en bas för testflygningar söder om Paris. På bilden (från vänster) forskningsingenjören Bertil Lindborg, professor Dag Linnarsson, instrumentmakare Sigge Hedberg och gästforskaren Y. Haruna.

Som förberedelse utfördes också studier i samband med långvarigt sängläge. Friska försökspersoner låg till sängs med huvudändan sänkt 6 grader. Därmed erhöles samma blodfördelning i systemcirkulationen som vid långvarig tyngdlöshet. Resurser för att på ett säkert sätt vårda och undersöka försökspersonerna upp till flera månader under dessa förhållanden fanns i Köln, Toulouse och Moskva. Under perioden 1990–2016 deltog den baromedicinska forskargruppen i ett flertal experiment under verkliga rymdflygningar och simulerade sådana. Viktiga resultat var att det tog c: a en vecka innan den orthostatiska toleransen var återställd efter rymdflygning, men att det tog en månad innan tecken på myokardatrofi hade normaliserats. Vidare visades att artificiell gravitation i en humancentrifug under den simulerade tyngdlöshetsperioden förhindrade utveckling av ortostatisk intolerans, även om expositionen enbart varade 30 minuter per dygn.

Hypergravitation som modell av svår lungsvikt. Samarbete med anesthesiologer och intensivvårdsläkare har alltid varit naturligt för den baromedicinska forskargruppen. Flera tidigare doktorander har blivit anesthesiologer och flera av doktoranderna i gruppen har varit anesthesiologer i vidareutbildning redan under doktorandtiden. Intresset för narkosmekanismer och respirationsfysiologi är viktiga gemensamma nämnare. Professorn i anesthesiologi vid KI med placering på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna Sten Lindahl och hans grupp hade funnit att svårt lungsjuka patienter med ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) fick bättre syrsättning av blodet när de vårdades liggande på magen. Dessa patienter har tunga och vätskefyllda lungor som sjunker ihop av sin egen vikt vilket starkt försvårar såväl ventilation som blodflöde. Tillsammans med den baromedicinska forskargruppen och professor Robb Glenny från Seattle, Washington utvecklades en modell av ARDS

hos friska försökspersoner: Liggande på rygg eller på mage i humancentrifugens kabin utsattes de för ökad tyngdkraft varvid lungvävnadens tyngd ökade till samma nivåer som hos ARDS-patienter. Den gravitationsinducerade kompressionen av lungvävnaden leder till sänkt arteriell syremättnad, men den effekten var mindre i bukläge än i ryggläge. Denna modell av ARDS varar enbart några minuter; så fort gravitationen blir normal så återställs syremättnaden i blodet. Resultaten talar för att bland annat hjärtat tryck på lungvävnaden försvårar lungfunktionen i ryggläge men inte i bukläge. Experimenten har fortsatt och vidareutvecklats bland annat med nukleärmedicinska metoder. Hittills har tre avhandlingar utgått från detta projekt, den senaste i april 2019.

Effekter av kvävemonoxid i lungan. En av de ledande forskarna vid institutionen var professor Lars Gustafsson. Parallellt med sin forskning inriktad på autonoma nervsystemets funktioner hade han en bakgrund som anestesilog och marineläkare. Han hade 1991 påvisat små mängder kvävemonoxid (NO) i utandningsluften hos såväl människa som många djurarter. NO var en högaktuell molekyll; 1986 hade det visats att NO vidgade blodkärl och för detta fynd utdelades Nobelpriset i fysiologi eller medicin 1998. Vidare hade Lars och kollegor vid institutionen visat en ökad förekomst av NO i utandningsluften vid inflammatoriska luftvägssjukdomar som astma. Lars och hans doktorander antog att NO kunde ha terapeutiska effekter vid lungemboli, där kärlsammandragning i lungkärlen är en väsentlig del av sjukdomsbilden, och visade sedan djurexperimentellt att så var fallet. Detta diskuterades inom institutionens seminarier och fikastunder och samarbete initierades med den baromedicinska forskargruppen för att utröna potentialen av NO-behandling vid gasembolier i lungan. Sådana embolier förekommer vid tryckfallssjuka, vilket är en riskfaktor vid dykning och vid den tryckminskning som föregår astronauters rymdpromenader. Samarbetet kom att resultera i två projekt. Det första var en studie av utandningsluftens NO hos astronauter på den internationella rymdstationen. Vid tyngdlöshet riskerar man att andas in svävande dammpartiklar som kan ge luftvägsinflammation, och ett mycket giftigt damm kan förekomma i samband med framtida månfärder.



Fig 4. Mätning av utandad NO på den Internationella Rymdstationen 2005. En kosmonaut använder den svensktillverkade NO-analysatorn som utvecklats på basen forskning vid institutionen, främst av professor Lars Gustafsson.

I ett andra projekt utvecklades en metod att tillföra NO med intravenös injektion. Forskningsteamet uppfann ett sätt att binda NO till ofgiftiga bärarmolekyler som efter injektion avlämnar NO i önskad vävnad, till exempel i lungan. Vidareutveckling till ett kliniskt användbart läkemedel pågår och fas-1 prövning på människa planeras under 2019. Lars Gustafsson gick tragiskt och oväntat bort hösten 2017. Dag Linnarsson, nu seniorprofessor sedan 2009, deltar i det fortsatta arbetet i båda projekten tillsammans med en grupp tidigare doktorander.