

Fysiologiska Institutionen II

1960 - 1993

Från och med 1960 fortsatte den fysiologiska institutionen som tidigare men uppdelad i tre delar: Institutionen för fysiologi I under Ulf von Euler (1905 – 1983), Institutionen för fysiologi II under Carl-Gustaf Bernhard (1910 – 2001) samt Flyg- och Navalmedicin, senare Omgivningsfysiologi, under Hilding Bjurstedt (1916 – 2007) och Carl Magnus Hesser (1919 – 2008). Från 1993 slogs institutionerna för fysiologi och farmakologi ihop till Institutionen för fysiologi och farmakologi (Fyfa). Nedanstående redovisning avser huvudsakligen verksamheten vid Fysiologi II under åren 1960 – 1993 med ett par undantag (fram till 1960 se de volymer som publicerades vid Karolinska Institutet 150 år).

Vid Fysiologi II kom institutionen under professor Carl Gustaf Bernhard att fortsätta undersökningarna rörande ryggmärgens funktioner och utveckling av kortikala funktioner. Parallellt fortsatte forskningen om synsinnet, som Bernhard tidigare arbetat med både i sitt avhandlingsarbete och hos Ragnar Granit på den Neurofysiologiska institutionen. När det gäller experimenten om de kortikospinala systemen kan speciellt framhållas fynden av den monosynaptiska förbindelsen mellan de kortikospinala neuronerna och alfa-motorneuronerna i ryggmärgen som observerades hos primaten *Macaca Mulatta* tillsammans med Einar Bohm (senare professor i neurokirurgi Uppsala, 1917 - 2018) och Ingemar Petersén (senare professor i klinisk neurofysiologi, Göteborg). Dessutom tillkom en del arbeten rörande studier av lokalanestetika och excitabilitet i nervsystemet, som startats de sista åren på 50-talet med bland andra Torsten Wiesel och Einar Bohm (disp. 1953) som medförfattare. Torsten Wiesel flyttade som bekant till Stephen Kufflers laboratorium i Baltimore och kom så småningom att samarbeta med David Hubel, ett samarbete som resulterade i att de 1981 erhölet Nobelpriset i fysiologi eller medicin.

Bernhard och medarbetare hade tidigare arbetat med ryggmärgen hos apa, men kommer under 1960-talet att använda får som försöksdjur med fokus på utveckling av reflexfunktioner och så småningom kortikala funktioner. Man arbetade fram en modell där tackor med foster användes. Tekniken var en vidareutveckling av en metod som den engelske fysiologen Sir Joseph Barcroft använt på 1930-talet. Tackan decerebrerades och fostret togs ut och kunde utnyttjas som försöksobjekt med fortsatt placentaförbindelse. Fördelen med fårfostret som studieobjekt för hjärnans utveckling är den långa fostertiden (ca 150 dagar, mellan 20 – 21 veckor). Metoden var mycket krävande och utvecklades successivt, med ett första metodarbete av Bernhard, Kaiser och Kolmodin (1959). En första undersökning av spinala reflexers utveckling gjordes tillsammans med Änggård, Bergström & Bernhard 1961. Man samarbetade också med Karl-Erik Åström på Sabbatsbergs sjukhus, som med anatomiska metoder kunde fastställa utvecklingsstadiet av nervsystemet (Åström 1967). Denna djurmodell var speciellt lämpad för undersökningar avseende den fosterutvecklingen och man hade möjlighet att följa fostret från stadier där sammankopplingen av neuronala nätverk ännu inte startat. De första arbetena rörde epileptogen aktivitet och möjligheten att dämpa sådana anfall (Eidelberg & Meyerson 1964). Här kopplade man samman framtagandet av det relativt nya lokalanestetikat lidocain, som de svenska kemisterna Nils Löfgren och Bertil Lundqvist på Stockholms universitet hade utvecklat, vilket ASTRA därefter saluförde som Xylocain. Man visade att lokalanestetika dämpade excitabiliteten i kortex vilket senare utnyttjades kliniskt för att dämpa akuta epileptiska anfall.

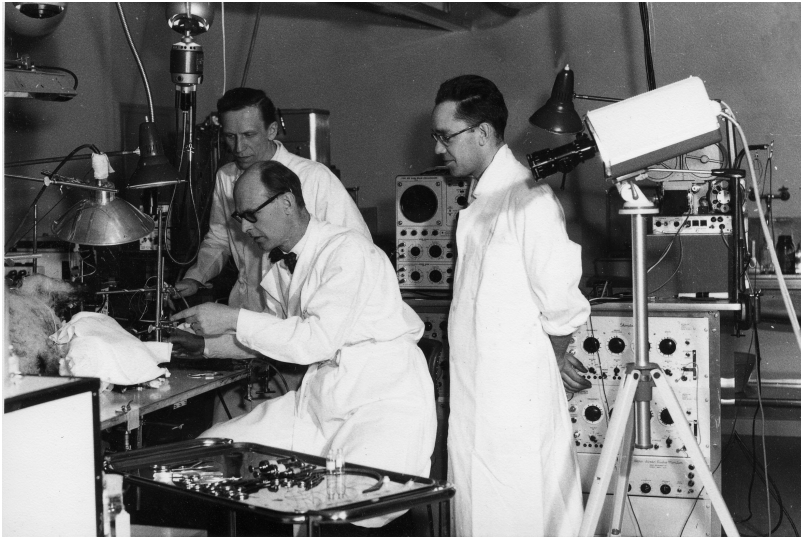


Fig. 1. Carl Gustaf Bernhard (sittande), Karl-Erik Åström och Lars Änggård (till höger), ca tidigt 1960-tal.

Förutom undersökningen av utvecklingen av de spinala reflexerna som angetts ovan kom de vidare studierna med Kolmodin, Eidelberg och Meyerson att röra motorisk och sensorisk utveckling av fårets nervsystem och i synnerhet kortikala funktioner. Man använde foster från cirka 40 dagar upp till 145 dagar (fullgånget). I samband med dessa studier jämförde man också effekterna av asfyxi hos tackan och fostret (Eidelberg, Kolmodin & Meyerson 1967). Meyerson kom så småningom att fokusera på utvecklingen av förbindelsen mellan de två hjärnhalvorna (*corpus callosum*) (disp. 1968).



Fig. 2. Björn Meyerson (1933 – 1919) arbetar med fårfoster preparat assisterad av laboratorieassistent N.N, tidigt 1960-tal.

Efter disputation blev Björn neurokirurg vid Karolinska Sjukhuset (KS).

Hans E Persson fortsatte dessa utvecklingsstudier men kom att undersöka utvecklingen av den sensoriska kortex utifrån taktila stimulus i fostrets ansikte (Meyerson & Persson 1969). Resultaten presenterades i en avhandling av Persson 1973.



Fig. 3. Hans E Persson preparerar assisterad av Danuta Sztarkier (cirka 1969).

Preparatet kom senare till användning i undersökningar rörande elektroretinografi (ERG). Under slutet av 60-talet hade ögonläkaren Bengt Knave studerat effekterna på näthinnans funktion, då metallpartiklar trängt in i glaskroppen, en vanlig incidens i metallindustrin. I dessa studier använde han ERG avledningar från kanin och kunde visa att dessa metallpartiklar allvarligt påverkade näthinnans funktion (disp. 1969). Detta blev startskottet för att senare använda fårets öga för att med ERG-teknik undersöka förändringar i näthinnans funktion. Initialt gjordes en metodstudie med låga ljusintensiteter, där man med modern samplingsteknik kunde visa de olika ERG-komponenternas genes (Knave, Møller & Persson 1972), vilka tidigare varit livligt omdiskuterade. Med denna komponentanalys som modell gjordes en serie arbeten rörande effekterna av etylalkohol, (Bernhard, Knave Persson 1973), barbiturater (Knave, Møller & Persson 1974) samt toxiciteten av TBC-preparat (Knave, Persson, Calissendorff & Nilsson 1973) samt avhandling av Calissendorff (1976). Dessutom gjordes några strukturella studier av fårets näthinna (Nilsson, Knave, Persson, Lunt et al. 1973, 1977)

Insektsögat: Som tidigare angetts startade studierna av insektsögat med undersökningar av Bernhard och Ottoson redan de sista åren på 50-talet men resultaten kom att publiceras med början de första åren av 60-talet. Undersökningarna rörde till att börja med dag och nattfjärilar av släktet *Lepidoptera* och man förlade huvuddelen av undersökningarna till Bernhards sommarviste vid Björkö, där man inrättade ett tillfälligt laboratorium. Man fångade själv fjärilarna och inledningsvis kom man att studera och jämföra mörkeradaptationen hos natt- och dagaktiva arter (Bernhard & Ottoson 1959, 1961, 1962). I samband med studierna av adaptations-egenskaperna fann man att delar av adaptationen åstadkoms genom pigment, som i fasettögat kunde röra sig nerifrån och upp och på så sätt leda till förändringar i adaptationen.

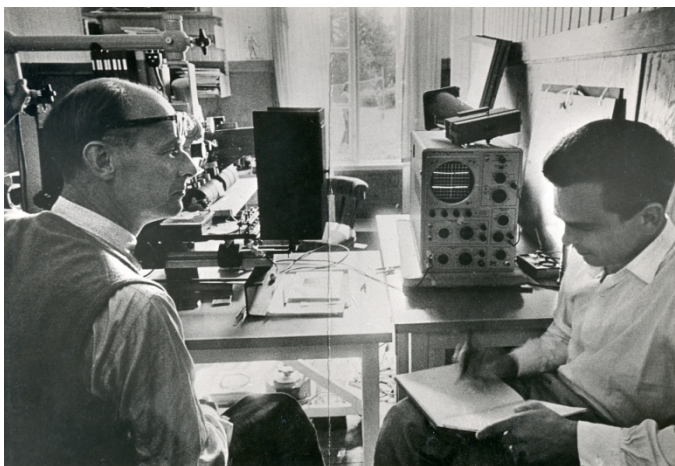


Fig. 4. Carl Gustaf Bernhard & David Ottoson vid den tillfälliga fältstationen på Björkö (tidigt 1960-tal).

Man observerade också en intressant egenskap av fasettögats struktur, den så kallade "nippel array", som innebar att fasettögats hornhinna (*cornea*) var försedd med små "nipplar" i storleksordning nära ljusets våglängder (Bernhard & Miller 1962). Detta arrangemang visade sig vara en slags optisk impedansomvandlare som var av betydelse för hur effektivt ljuset fortleds in i ögat. Denna egenskap visade sig svår att metodologiskt angripa med vanlig optisk teknik på insektsögat, varför man utvecklade en analog mikrovågsmodell av ögat. Storleken kunde ökas när man i stället för ljusvågor/kvanta kunde använda mikrovågor (Bernhard, Miller & Møller 1962, 1963, 1965, 1966). På grund av mikrovågornas egenskaper var man tvungen att bedriva försöken utomhus och man satte upp en anläggning på taket till Fysiologiska institutionen.



Fig. 5. Nipplarna tillverkas: från vänster vaxsmältning; gjutning Carl Gustaf Bernhard skymtar till vänster, Urho Kuhmonen (ingenjör), och till höger Sven Karlsson (instrumentmakare); färdig nippelmodell i handen på Aage Møller till vänster och Carl Gustaf Bernhard med gjutformen till höger; bilden längst till höger Aage Møller & Carl Gustaf Bernhard.



Fig. 6. Nippel-modell med mikrovågsändare på taket till dåvarande Institutionen för fysiologi. Norra stationsgatan i bakgrunden.

En omfattande ultrastrukturell undersökning över ett antal olika insektsarter och deras fasettögon/cornea genomfördes av Gösta Gemne (disp. 1970, 1929 - 2017) med utnyttjande av både elektronmikroskopi och frysetsningsteknik, en teknik som etablerats under 1960-talet.

Samtidigt med nippelförsöken fortsatte studierna av sambandet mellan ljuskänslighet, adaptation och pigmentrörelser hos olika insektsögon. I stället för att själv fånga fjärilar kunde man så småningom köpa puppor från England, vilket möjliggjorde experiment året om. Pupporna förvarades i källaren i ett mörklagt rum och kunde med olika teknik fås att metamorfosera till fjärilar.

Gunnar Höglund (1931 - 2019) som tog över detta projekt, fortsatte studierna med en systematisk undersökning av relationen mellan pigmentrörelse och känslighet ("Pigment migration, light screening and receptor sensitivity in the compound eye of nocturnal Lepidoptera", avhandling 1966) vilket senare fortsattes av Göran Struwe (disp. 1973). Med förfinad teknik kunde man avläsa intracellulära svar på ljusretning i de receptoriska cellerna i fasettögat, och efterhand blev det möjligt

att mer noggrant analysera den spektrala känsligheten där även en annan doktorand Jörgen Boëthius deltog (Bernhard, Boëthius, Gemne & Struwe 1970; Boëthius, Carlson, Höglund, & Struwe 1971).

Jörgen Boëthius, som startat som doktorand runt 1965, kom i fortsättningen att studera utveckling av skelettmuskel. Inledningsvis studerade han kycklingmuskel tillsammans med Evert Knutsson, doktorand hos Carl Rudolf Skoglund. Projektet omfattade studier av muskelcellernas utveckling elektrofysiologiskt med mätning av vilomembranpotentialen samt utvecklingen av intracellulära jonkoncentrationer vid olika åldrar. För att generera dels kycklingfoster i olika utvecklingsstadier, dels kycklingar i olika åldrar, inskaffades en äggkläckningsmaskin som huserade i fysiologens källare. Äggkläckningen var inte alltid förutsägbar, vilket ledde till en del lustigheter i källarlokalerna. Så småningom inkluderades även råttor, där muskelns elektrofysiologiska egenskaper studerades vid olika åldrar. Jörgen Boëthius disputerade 1971 med avhandlingen "On the development of skeletal muscle". Han blev sedan neurokirurg vid KS.

Under den senare delen av Boëthius avhandlingsarbete kom Bo Rydqvist (1968) att ansluta till Boëthius projekt. Vid denna tid var membranens permeabilitetsegenskaper mycket aktuella – man anade jonkanalers förekomst – men Stephen Thesleff i Lund hade nyligen visat att lipaser kunde påverka aktionspotentialer i muskel vilket hade fokuserat intresset på lipidernas roll i genereringen i av retbarheten. Genom samarbete med bakteriologerna Torkel Wadström och Roland Möllby studerades ett antal fosfolipider, där typ C från *Clostridium* visade sig kunna påverka muskelcellernas elektriska egenskaper. Dock stod det snart klart att proteinerna sannolikt hade större betydelse vid genereringen av aktionspotentialer vilket medförde att man genom påverkan av olika agens försökte påverka dessa. Bo Rydqvist kunde i en serie arbeten visa att olika icke-joniska detergent, specifikt kunde blockera aktionspotentialen i olika nervceller (Rydqvist "Effects of non-ionic detergents on excitable membranes: an electrophysiological and ultrastructural study", avhandling 1978).

Under tidigt 70-tal kom flera yngre doktorander att ansluta sig till Fysiologen II. Förutom Bo Rydqvist, anslöt Dag Stenbeck, som efter läkarlegitimation dock försvann till Australien. Christer Lindqvist, Eva Sjöberg Svanborg, Erik Hellström och Hans Carlsson påbörjade forskarutbildning hos Skoglund.

Kjell Døving (1936 – 2014), från Norge, utförde under 60-talet försök på grodans luktsystem, vilket var en fortsättning på den luktforskning som David Ottoson påbörjat och som legat till grund för dennes avhandling. Avledning gjordes inte bara från receptorerna i slemhinnan utan även från enheter i bulben. Døving använde analoga serier av olika ämnen för att bilda sig en uppfattning om de diskriminativa processerna i luktsystemet. (Døving "Electrophysiological studies on olfactory discrimination in the frog", avhandling 1966). Detta problem löstes slutligen först med arbeten för vilket Linda Buck och Richard Axel erhöll nobelpris 2004. Kjell var en glad och frejdig person som speciellt väckte uppmärksamhet med ett par mycket knarrande skor.

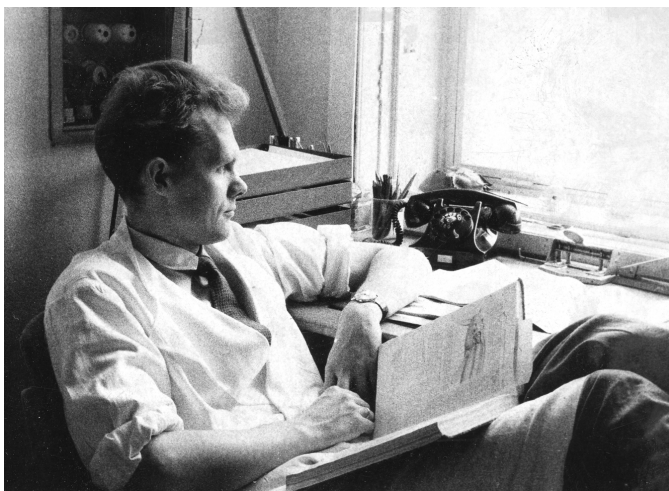


Fig. 7. Kjell Døving fortsatte studiet av luktsinnet framför allt hos fiskar vid universitetet i Oslo (UiO) där han var verksam med början 1966. Han blev 1985 professor i Zoofysiologi, senare vid Institutet för Biovetenskap vid Universitetet i Oslo. Foto från Fysiologiska Institutionen cirka 1963.

Hörsselforskningen. Lars Änggård som tidigare gjort försök med Bernhard och Ottoson (Änggård, Ottoson & Bernhard 1963, 1964) huvudsakligen gällande den embryonala utvecklingen av spinala reflexer och den neuromuskulära funktionen hos får, hade samtidigt påbörjat studier av hörselsystemet hos kanin. För att lösa tekniska problem i samband med analysen av cochlearfunktionen hade Änggård konsulterat Aage Møller som bistått i analysen av insektsögat (se ovan).

Aage Møller hade startat en ingenjörsutbildning i Danmark men aldrig avslutat denna. I stället flyttade han till Sverige och KTH, där han började hos Gunnar Fant på Taltransmissionslaboratoriet på KTH (grundat 1951) i början av 1960-talet. Det visade sig snart att Møller var en mycket idérik och tekniskt kunnig person. Högst en dag per vecka fick han tillstånd att arbeta med egna projekt. Den tiden utsträcktes genom arbete på sena kvällar och tidiga morgnar. Arbetet rörde mellanörats akustiska impedans, en fysiologisk frågeställning. Via kontakten med Gunnar Fant fick Carl Gustaf Bernhard information om den duktige unge mannen. Han sökte en person som kunde göra beräkningar och genomföra försök på insektsögat, nämligen den speciella organisationen av insektsögats cornea med antireflexegenskaper som Bernhard hade studerat, vilket ledde till försöken med mikrovågor och en meterstor modell av insektsögat med olika ytstruktur. Allt placerades på fysiologiska institutionens tak (se Fig 6). Som tur ramlade ingen ner från taket. Ages egentliga intresse var dock hörseln och det är lite oklart hur han kom att knytas till fysiologiska institutionen.

Enligt Erik Borg har Lars Änggård berättat en alternativ historia: "Lasse skulle göra forskning på hörselns utveckling på kaniner men hade inte utrustning som räckte till. Han frågade då laboratorieingenjör Lars Haapanen om hjälp och fick svaret: du får väl hitta på något. Det gjorde Lasse och gick upp till KTH och Taltransmissionslaboratoriet. Där träffade han en mycket kreativ person, Aage, som genast satte i gång att göra en ljudisolerad box och tillverka förstärkare och filter lämpliga för att studera innerörats funktioner." Efter disputation 1965 med avhandlingen "An electrophysiological study of the development of cochlear functions in the rabbit" rekryterades Lars Änggård till Danderyds Sjukhus för att bygga upp den audiologiska verksamheten vid öronkliniken, där fadern också var överläkare.

Så småningom flyttade Aage Møller över helt till Fysiologiska institutionen II och genomförde sina banbrytande studier av mellanörats akustik och inledde studiet av den akustiska reflexen, "örats pupill" ("Studies of the functional characteristic of the middle ear and the acoustic middle-ear reflex", avhandling 1964). Dessa studier drevs vidare av med kand Erik Borg. Dennes arbete belyste dämpningseffekten på ljudet under transmissionen genom mellanörat och dess frekvensberoende. Detta ledde till framläggandet av antimaskeringsteorin: musklerna i mellanörat minskar lågfrekventa ljuds maskering på högfrekventa, mer informationsbärande, ljud. I andra arbeten visade han reflexbanans parallella presynaptiska och polysynaptiska bana i hjärnstammen (disp. 1972).

Erik Borg etablerade efter disputationen en livaktig hörselgrupp vid institutionen. Studiet av mellanörereflexerna utvidgades genom försöken med autonoma reflexer hos råttor. Dessa reflexer, som studerades på svansen, vars kärl vidgades genom att råttan fick vistas i en måttligt uppvärmd ljuddämpad box. Förändringar i ljudmiljön gav upphov till registrerbara kärlkontraktioner. Dessa reflexer hade mer nyanserade egenskaper än mellanörereflexen och var känsliga för om ljudet ökade eller minskade i styrka och med vilken hastighet och från vilken nivå ljudet ändrades. Parallellt med dessa studier av ljuds effekter på kärlsystemet gjordes en stor studie på hur "arbetsplats"-buller påverkade djurens hälsa. Blodtryck mättes regelbundet, livslängd och dödsorsaker fastställdes. Frånsett en liten effekt beträffande förekomst av tumörer sågs inga skillnader mellan grupperna. Hypotesen framlades att icke informations-bärande ljud inte påverkar hälsan, medan informations-bärande/informationsblockerade ljud kan göra det. Borg drev studier vidare, även efter att han

tillträtt som professor vid Audiologiska kliniken KS (1982). Amerikanen Allen Counter (1944 – 2017), som hade lockats av institutionens hörsselforskning, disputerade 1992 med en avhandling rörande elektromagnetisk stimulering av hörselsystemet. Borg var även delhandledare till Berit Engström (Uppsala) och JE Zachrisson (Umeå). Erik Borg fick senare en professur vid Örebro universitet.

Aages Møllers eget arbete koncentrerades så småningom på principerna för örats ljudkodning, där han utnyttjade registrering från enskilda nervfibrer i rättans hörselnerv samt vidare avledningar från enskilda neuron i *nucleus cochlearis*. Han visade bland annat att det både skedde en platsberoende frekvens- och tidskodning i kärnan. Hans Nilsson, som kom från KTH, startade en forskarutbildning under Aage Møller. I datormodeller som baserades på Aages studier av örats ljudanalysförmåga visade han dels på linjära och icke linjära rörelser hos basilmembranet, dels hur impulsanalysen sker i den första omkopplingsstationen, *nucleus cochlearis*. (disp. 1977). Christer Swerup anslöt som doktorand till Møllers grupp 1975 med studier av olika typer av brus för analys av överföringsfunktioner.

En lite speciell person som arbetade inom hörselområdet var Günter Rösler (1913 – 1999). Günter, som var tysk men bosatt i Sverige hade efter kriget varit assistent till nobelpristagaren George von Békésy, som kom till Sverige 1946, som gäst vid Karolinska Institutet, men med verksamhet på KTH. Békésy flyttade snart till USA (1947) men Günter blev kvar i Sverige där hans föräldrar för övrigt varit verksamma. Han hade en assistenttjänst vid Karolinska Institutet och var under tiden fram till sin död (1999) verksam vid Fysiologiska institutionen, där han analyserade det mänskliga örats förmåga att skilja frekvenser av rena toner.

I slutet av 1970-talet flyttade Aage Møller till USA där han fortfarande är verksam (2021). Åke Flock som tidigare hade innehaft en forskartjänst vid Gustaf V forskningsinstitut rekryterades 1975 till en lektorstjänst, senare professor, och kom att fortsätta hörsselforskningen vid Fysiologen II. Hans intresse rörde huvudsakligen transduktionen av ljud i hårcellerna. Ett intressant fynd gjorde att inriktningen under flera år kom att fokusera på ljudets effekter på de yttre hårcellerna. Dessa visade sig ha kontraktila egenskaper som sekundärt kunde påverka transduktionen via de inre ljudkänsliga hårcellerna och under vissa omständigheter till och med kunde generera ljud. Flera doktorander påbörjade sina studier: Barbara Canlon (disp. 1988), Mats Ulfendahl (disp. 1989) och Lou Brundin (disp. 1991). Anders Fridberger, som var Ulfendahls doktorand, disputerade 1997. Ett antal kliniker gjorde också delar av sin avhandling hos Åke som Kjell K Karlsson (disp. 1990), Wanje Jäger (disp. 1998). Flera utländska gästforskare arbetade i laboratoriet under 70-tal till tidigt 90-tal: John Miller (1974), Ian Russel (1975), Peter Dallos (1977-78). Med gästforskaren SM Khanna från Columbia University satte Flock senare (ca. 1998) upp ett helt nytt laboratorium för *in vivo* analys av cochlearfunktionen i det som tidigare kallats Röda Rummet.

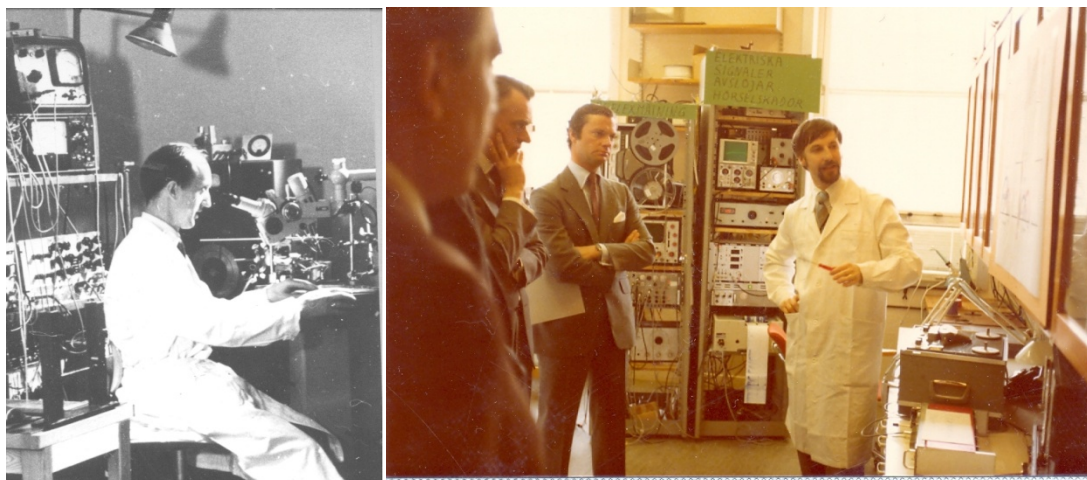


Fig. 8 Till vänster: Aage Møller i laboratoriet ca. 1965. Till höger: Erik Borg demonstrerar för kung Carl XVI Gustaf vid besöket på Karolinska Institutet 1979. Till vänster om kungen KI rektor Bengt Pernow (1924 - 2009) och David Ottoson (1918 – 2002)

Barbara Canlon fortsatte hörselforskningen vid Institutionen med fokus på bullereffekter på organismen (se separat del).



Fig. 9. Till höger John Miller och till vänster Åke Flock i laboratoriet. 1974

Carl Rudolf Skoglunds avdelning. Vid inflyttningen till de nya lokalerna för Fysiologen II hade Carl Rudolf Skoglund (1914 – 1990), som tidigare samarbetat med Bernhard, erhållit en laboratorsbefattning (senare omvandlad till biträdande professur) vid institutionen. Man delade på utrymmet i den norra flygeln av Fysiologi-byggnaden och 1960 fanns laboratorier för Bernhard och medarbetare på plan 3 och Skoglund disponerade lokaler i plan 2. Plan 1 utnyttjades för kurslaboratorier och kursadministration, där Vera Rydberg var kurssekreterare. På plan 2 fanns också ett gemensamt histologiskt/kemiskt laboratorium samt ett elektrotekniskt laboratorium där Lars Haapanen (disp. 1966) och Urho Kuhmonen var tekniker.

Carl Rudolf Skoglund hade tidigare arbetat med synaptiska kontakter i ryggmärgen men också med excitabilitetsproblem i nerv och muskel. Evert Knutsson fortsatte denna forskning med studier över muskelcellens excitabilitet (disp. 1964) medan Anders Mårtensson (disp. 1964) kom att bearbeta reflexmekanismer i larynxmuskulaturen. Senare kom Christer Lindqvist (disp. 1973) att titta på reflexmekanismer för faciemuskulaturen (disp. 1973) medan Hans Carlsson (disp. 1978) och Erik Hellstrand (disp. 1982) kom att intressera sig för rygg- respektive tuggmuskulatur. Anders Mårtensson blev neurolog vid KS och Christer Lindqvist och Hans Carlsson blev neurokirurger. Ett annat spår som tilldragit sig Skoglunds intresse var den sensorik som ingick i den motoriska kontrollen. Inom detta område studerade Bengt Y Nilsson (disp. 1969) mekaniska hårreceptorer i kattens framben. Eva Sjöberg Svanborg, som blev Skoglunds sista doktorand, arbetade med innervation av hudsekretionen hos groda (disp. 1977). Både Evert Knusson (1931 - 2000), Yngve B Nilsson, Eva Sjöberg Svanborg och Erik Hellström kom att bli kliniska neurofysiologer. Skoglund gick i pension 1979 och några år senare flyttade Åke Flock och Jan Lännergren in i Skoglunds tidigare lokaler.

Sekreterare på Fysiologi II under 50-talet och de första åren på 60-talet var Marianne Tomson och från 1964? Karin Alvarsson (senare Stenbeck, 1942 - 2011) en fantastiskt begåvad och effektiv sekreterare som kunde skriva maskin snabbare än de flesta talade, en egenskap som kom väl till pass då det gällde att omarbeta manuskript och skriva ut diverse handskrivna alster som författaren (Bernhard) själv hade svårt att tyda. Då fanns inga datorer! Karin kom så småningom att rekryteras

till Vetenskapsakademien och förblev där som assistent till akademins sekreterare fram till sin pensionering.



Fig. 10. Till vänster Marianne Tomsson och CG Bernhard (ca. tidigt 60-tal). Till höger Karin Alvasson-Stenbeck (1942 – 2011) med den nya IBM-maskinen (1969).

Fysiologen II under David Ottoson

1973 avgick Carl Gustaf Bernhard från professuren för att axla sekreterarrollen vid Vetenskapsakademien och året därefter (1974) tillträdde David Ottoson (1918 – 2002) professuren för Fysiologi II. Han kom då från en tjänst som professor vid Veterinärhögskolan i Stockholm, där han framför allt arbetat med den s.k. muskelspolen hos groda. Under doktorandtiden hade han gjort viktiga avledningar från luktslemhinnan på groda, vilket också lett fram till en avhandling om luktsinnet (1956). Efter disputationen hade han tillbringat ett år som postdoc hos Stephen Kuffler i Baltimore, där han kom att arbeta med Charles Edwards och Carlos Eyzaguirre (senare chef för Fysiologiska institutionen vid University of Utah) på kräftans sträckreceptor, det preparat som Ottoson vid tillträdet på KI skulle ta upp igen. David hade med sig sin sekreterare Olga Popov och ingenjören Bo Johansson, som var en synnerligen kunnig och kreativ utvecklare av instrument i allmänhet och elektronik i synnerhet. Olga Popov som från början anställdes som laboratorieassistent blev efter hand Davids sekreterare. Hon vakade med bestämd hand över sin mästare, som hon beundrade skarpt.



Fig. 11. Till vänster: Bo Johansson och David Ottoson i den orangea soffan, 1975. Till höger Olga Popov.

Under det första året startade en omfattande ombyggnad av övervåningen av den norra flygeln av fysiologihuset, framför allt av det som tidigare varit fårlaboratoriet för att ge utrymme åt ett laboratorium för Ottoson. En avsevärd förstärkning av den tekniska utrustningen skedde med bland annat installation av en större dator (Digital equipment). Han satte upp det preparat som han tidigare arbetat med hos Kuffler – kräftans sträckreceptor, en analog till den humana muskelspolen. Fördelen med preparatet var att det lämpade sig väl för mer avancerad elektrofysiologisk analys vilket var svårt hos muskelspolen på grund av nervterminalernas mycket små dimensioner.

Arbetet med detta preparat började 1975 och fortsatte under våren 1976 då Ottoson tillsammans med professor Harald Mack (Bud) Brown, University of Utah (inbjuden av Ottoson) och Bo Rydqvist gjordes den första ordentliga analysen av jonströmmarna bakom överföringen av mekanisk retning till elektrisk aktivitet. Man utnyttjade *voltage clamp* med två intracellulära elektroder med förstärkare som konstruerats av Bo Johansson. Man utnyttjade också jonselektiva elektroder som på denna tid var det enda sättet att direkt mäta intracellulära förändringar av olika jonkoncentrationer (K^+ , H^+ , Cl^- och Ca^{2+}). Detta arbete följdes senare av en serie arbeten med Ottoson och medarbetare: Bo Rydqvist, Bo Johansson och gästforskare (Hans Moser från Innsbruck). Bo Rydqvist flyttade 1979 till USA för en post.doc period tillsammans med Bud Brown vid University of Utah, Salt Lake City från vilken han kom tillbaka 1981. Under sin tid där kom han att studera överföringsmekanismerna för ljus i havstulpanens (*Balanus*) öga.

Christer Swerup hade börjat som doktorand under Aage Møller, men då Aage 1977 beslutade att flytta till USA och hans grupp således upplöstes, kom Christer Swerup att starta sin doktorandutbildning med David Ottoson som handledare. Arbetet kom att fokusera på Ca-jonens inverkan på transduktionsprocessen. Swerup disputerade 1983 på en avhandling "On the ionic mechanisms of adaptation in an isolated mechanoreceptor – an electrophysiological study". Under 80-talet gästades också institutionen av Charles Edwards som tidigare arbetat i Stephen Kufflers laboratorium och som tillsammans med Ottoson där konstaterat att aktionspotentialen startar i anslutning till *axon hillock*.



Fig. 12. Till vänster: Bo Rydqvist, Hans Moser och H Mack (Bud) Brown, 1976; Till höger: David Ottoson, Charles Edwards, Bo Rydqvist och Christer Swerup (1978).

Då David Ottoson gick i pension 1983 fortsatte Bo Rydqvist, som återvänt från USA 1981, arbetet med mekanotransduction som huvudfåra, initialt med Christer Swerup, som samtidigt avslutade sin

kliniska utbildning, och senare blev klinisk neurofysiolog. Förutom den intracellulära mikropipettekniken sattes också *patch-clamp* metoden upp, en teknik för analys av enskilda jonkanaler. Tekniken, som etablerats av Erwin Neher och Bert Sakmann (Nobelpris 1991) var relativt ny men redan under tidigt 80-tal var det möjligt att skaffa kommersiella förstärkare.

Under 1980-talet började det kinesiska samhället att öppnas upp och i slutet på 1984 dök plötsligt en äldre kinesisk man upp på institutionen. Det visade sig att han lyckats få möjlighet att resa ut ur Kina via kontakt med Ottoson, som han träffat i Kina. Mannen hette Jia-Yin Zhou, hade haft en fysiologiprofessur i Beijing men också kommenderats ut som barfotaläkare under kulturrevolutionen. Han kom att arbeta en tid 1985 med Bo Rydqvist. Zhou var en riktig entreprenör och träffade snart en svensk dam med vilken han etablerade sig som akupunktör i Malmö.

Ett samarbete med Kai Kaila vid Helsingfors universitet i slutet på 80-talet ledde till en serie arbeten som kom att beröra den GABA-erga (hämmande) innervationen som modifierar det mekaniskt utlösta elektriska svaret från sträckreceptorneuronen. En viktig observation var att i det sensoriska neuronet fanns en mycket effektivt natrium-beroende återupptag av GABA, ett fenomen som delvis kan påverka den synaptiska överföringen vid intensiv aktivering (Kaila et al 1987). I ett senare arbete av Nordmark & Rydqvist 1997 kunde man visa att detta upptag tydligt hämmades av lidocain.

Så småningom fokuserades intresset mot skillnaden i mekanotransduktion mellan det snabbt adapterande och långsamt adapterande sensoriska neuronet i det sensoriska organet vilket kom att analyseras genom en serie arbeten tillsammans med Nuhan Purali från Turkiet som 1997 disputerade med avhandlingen "Mechanisms of adaptation in a mechanoreceptor: a study of mechanical and ionic factors". Purali blev senare professor och prefekt vid den Biofysikaliska institutionen, Hachette University, Ankara.

Jia Hui Lin fortsatte som doktorand detta arbete med en analys av K-strömmar med användande av "patch-clamp" tekniken. Hon disputerade 2000 med avhandlingen "Transducer properties of a mechanoreceptor. An electrophysiological and pharmacological study of the crayfish stretch receptor".

Med början 1990 tillkom ett samarbete med studenter vid University of Addis Ababa, Etiopien inom ramen för det KIRT-projekt som hade initierats för att bygga upp en medicinsk forskning i Addis. Två studenter kom att genomföra arbeten delvis i Stockholm, delvis i Addis med Bo Rydqvist som handledare eller delhandledare. (Getahun Shibru som 1996 presenterade en Master uppsats i Addis och Tesfaye Tolessa som 2008 presenterade sin doktorsavhandling avhandling i Addis" (Handledarskap delat med Lars E Gustafsson (1950–2017).

Under senare delen av 90-talet kom Peter Sand att börja som doktorand i ett samprojekt mellan Torgny Svenberg vid Kirurgiska kliniken KS och Bo Rydqvist. Målet var en analys av slemhinne-celler i tjocktarmen (colonocyter). Arbetet som bedrevs med patch-clamp teknik resulterade i avhandlingen " Patch clamp and calcium studies on human colonic mucosal cells", 2004. Pete Sand fortsatte efter disputation som kirurg och akutläkare på NKS.

Kung Carl XVI Gustaf hade i mitten på 70-talet utnämnt Carl Gustaf Bernhard, då Vetenskapsakademiens sekreterare, till vetenskaplig rådgivare. Som ett led i kungens allmänna kunskaper om forskning och dess villkor gästade man olika universitet. År 1979 besökte kungen den Fysiologiska institutionen KI och speciellt Bernhards tidigare del. Tillfället finns dokumenterat i en serie fotografier där dåvarande rektor Bengt Pernow, Carl Gustaf Bernhard och David Ottoson visar institutionens pågående projekt (se figur 8, 13 och 14)



Fig. 13. Maud Hoffstedt (med ryggen vänd mot kameran) demonstrerar frysetsningsteknik. Från vänster: Kung Carl XVI Gustaf, Professor Carl Gustaf Bernhard, kungens adjutant, Rektor Bengt Pernow, Professor David Ottoson (1979).

Smärta: Vid sidan av sträckreceptor projektet startade Ottoson, som redan under tiden på Fysiologiska institutionen under tidigt 60-tal intresserat sig för smärta, ett projekt inspirerat av de observationer som Melzack och Wall gjort över interaktionen mellan det taktila sinnet och smärtsinnet (Science 1965), något som i dag är väl etablerat i de flesta läroböcker. Ett antal doktorander kom att syssla med olika aspekter på smärta inom detta område. Thomas Lundeberg, disputerade 1983 med avhandlingen "Vibratory stimulation for the alleviation of pain" (senare professor vid KI och rehabiliteringsläkare på Danderyd), Anders Ekblom disputerade 1985 med avhandlingen "Influence of peripheral electrical and mechanical stimulation in acute pain and itch". Han anställdes på ASTRA 1994 där han var verksam till 2013 och var senare under ett par år ordförande i NKS styrelse och senare andra styrelseuppdrag inom läkemedelsindustrin. Per Hansson disputerade 1985 med avhandlingen "Aspects of afferent stimulation for the relief of acute orofacial pain", och blev efter disputation neurolog och senare professor vid Oslo Universitet.

Thomas Lundeberg kom att ha kvar verksamhet vid institutionen fram till 2003, parallellt med sin överläkartjänst vid smärtkliniken på Danderyds sjukhus. Han intresserade sig för olika aspekter av smärta, dels på utvärdering av akupunktur: Eva Haker, ("Lateral Epicondylalgia (Tennisarmbåge) a diagnostic and therapeutic challenge", 1991) dels för smärtsystemets omkopplingar i ryggmärgen och inflammatorisk smärta: Gunilla Brodda-Jansen ("Contribution to calcitonin gene-related peptide in ischemia, inflammation and nociception", 1996), Indre Bileviciute-Ljungars ("Bilateral neurogenic mechanisms following acute unilateral inflammation", 1998), Violeta Bucinscaite Ulfendahl (Neuro-immune communication: role of the vagus nerve, 2000). Irene Lund, som börjat sina doktorandstudier under Lundeberg framlade sin avhandling 2006 ("Pain, its assessment and treatment using sensory stimulation techniques: methodological considerations") och kom att fortsätta smärtspåret vid institutionen (Fyfa) fram till 2018. Lundeberg hade också flera samarbetsprojekt med andra institutioner både inom KI och med utländska universitet och kom under sin tid att handleda/bihandla ytterligare ett 10-tal doktorander.

Gunnar Höglund (1931-2019) som i mitten på 80-talet anställdes på Arbetsskyddsstyrelsen kom att fortsätta med undersökningar rörande lösningsmedels skadliga påverkan på nervsystemet. Experimenten utfördes på Fysiologiska institutionen II. Två doktorander arbetade i detta project: Per Nylén som 1994 disputerade på avhandlingen "Organic solvent toxicity in the rat; with emphasis on combined exposure interactions in the nervous system" och Ann-Christin Johnsson (1956 – 2021) med avhandling "The ototoxic effect of toluene and the influence of noise, acetyl salicylic acid or genotype", 1993. Gunnar Höglund blev senare professor vid Arbetarskyddsstyrelsen och senior professor vid KI.

Muskelfysiologi: (se också separat dokument) 1974 fick Jan Lännergren (1939 – 2020) en lektorstjänst vid institutionen och senare professur (2000). Lännergren kom från Neurofysiologiska institutionen där han disputerat 1967 på en avhandling om "Single twitch muscle fibres" och "slow muscle fibers" hos klogrodan (*Xenopus laevis*) och senare innehaft olika tjänster där. Vid denna tid hade det fysiologiska kurslaboratoriet flyttat från von Eulers väg 4, där det legat i bottenplanet på den norra flygeln sedan inflyttningen på 1950-talet, till det nybyggda Berzeliuslaboratoriet. I bottenplanet inrättade Jan Lännergren laboratorium och skrivrum, där också Erik Borg och hans grupp (senare också Barbara Canlon, sedan hon disputerat hos Åke Flock) hade laboratoriefaciliteter. I samma våningsplan fanns också Gunnar Höglunds grupp samt Hugo Lagercrantz grupp (från Neurofysiologen) som tillfälligt getts utrymme här. Sedan Skoglund samt Haapanen gått i pension (cirka 1980) flyttade Lännergren upp till utrymmen som blivit lediga på plan 2 samtidigt som Åke Flock, vilken tidigare disponerat utrymmen på plan 3, flyttade ner till plan 2. Efter flytten fortsatte Lännergren att undersöka egenskaper hos olika typer av muskelfibrer hos *Xenopus*. Flera samarbeten med forskare i Europa som G Elzinga i Amsterdam (1984-1988), och Australien där Lännergren tillbringade ett halvår med JF Hoh, i Sydney (1983) med analys av olika myosintyper.

Muskeltrötthet kom att bli den forskningslinje som kom att dominera med början på 80-talet. År 1985 startade Håkan Westerblad, som doktorand, forskning tillsammans med Lännergren med fokus just på muskeltrötthet. Initialt arbetade man med *Xenopus* men övergick så småningom till mus som dels ligger närmare människa dels ger möjlighet till genetisk modifiering. Westerblad disputerade 1989 på avhandlingen "Skeletal muscle fatigue and recovery studied in intact, single fibres". Under de följande åren fortsatte arbetet på muskeltrötthet nu också på mus där man lyckades få de mycket känsliga fibrerna att överleva under längre tidsperioder.



Fig. 14. En yngre medarbetare, Pontus Lindblom, dissekerar muskelfibrer med kung Carl XVI Gustaf som åskådare i mikroskopet. Till vänster Jan Lännergren och i bakgrunden David Ottoson och till höger laboratorieassistent Monica Thunberg Eriksson (1979).

Teknisk support:

Mekanisk verkstad: Institutionen för fysiologi hade en mycket välutrustad verkstad i början på 1960-talet med två kompetenta instrumentmakare. För Fysiologen II arbetade Instrumentmakare Sven Carlsson, som förutom konstruktioner av många instrument också var en god kännare av Moraklockor. Han efterträddes i slutet av 1980-talet av Björn Seger också en skicklig instrumentmakare av den gamla stammen. När Björn gick i pension anställdes Håkan Eriksson en skicklig instrumentmakare som också var bekant med modern verkstadsteknik. Vid ombyggnaden av Fysiologens huskroppar 2000 lades verkstaden ner och Håkan flyttade till KS verkstad där institutionen under några år kunde utnyttja hans tjänster. Två andra personer, Lars-Erik Åkerlund, Micke Elm övertog i viss mån verkstadsarbetet i något mindre format. För Fysiologen I arbetade från 1950-talet instrumentmakaren E A Kejbo som senare ersattes av Jan Svensson.

Elektroteknisk verkstad: Lasse Haapanen pensionerades på 1980-talet och Urho Kuhmonen, erhöll ca 1970 en tjänst som elektroingenjör vid kurslaboratoriet i Berzeliuslaboratoriet. Bo Johansson, som följt med David Ottoson från Veterinärhögskolan kom att ansvara för den elektrotekniska servicen. Han var som nämnts en fantastisk trollkarl vad gäller all elektrofysiologisk teknik men slutade 1981 för att driva eget företag. Magnus Carlsson nyutexaminerad civilingenjör rekryterades från KTH 1983. Han var en teoretiskt men även konstruktionsmässigt duktig ingenjör som konstruerade ett flertal avancerade system, bland annat ett, som mycket liknade det Axoclamp-system, vilket senare kom att bli ett av de vanligaste elektrofysiologiska hjälpmedlen. Han slutade 1991 då han efterträddes av Ing. Lennart Löfqvist, också en utomordentligt skicklig i allt som rörde förstärkarteknik och mycket annat. Lennart Löfqvist flyttade 2002 tillbaka till KS hörselklinik där han tidigare arbetat. Samtidigt lades även elektronikverkstaden ned, en funktion som hade varit instrumentell för verksamheten.

Som angetts inledningsvis slogs de två institutionerna Fysiologi och Farmakologi 1993 samman till Institutionen för Fysiologi och Farmakologi och den vidare verksamheten kommer översiktligt att beskrivas i ett separat dokument för denna institution.

Ett varm tack till Christer Swerup som bidragit med viktiga fakta och flera språkliga korrekationer.