

Fysiologiens forandring gjennom 40 år

Michael 2012; 9: 389–99.

En subjektiv beskrivelse av fysiologifagets utvikling ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo gjennom 40 år viser store endringer. Endringene, som også er sett i andre medisinske basalfag, omfatter både forskningsmetoder, hjelpepersonellens kompetanse, bruk av forsøksdyr, doktorgraden, undervisning og organisatoriske forhold.

I Store norske leksikon defineres fysiologi som læren om hvordan levende organismer og deres organer og celler fungerer. Fysiologen Anton Hauge skriver i samme leksikon at fysiologi er en eksakt naturvitenskap, som bl.a. bygger på fysikk og matematikk. En viktig del av faget er studier av hvordan funksjoner i ulike organer og legemsdeler samordnes og kontrolleres. Dette siste er vesentlig, for det betyr at fysiologer må studere hele organismer, altså forsøk på intakte dyr eller mennesker.

Fysiologer om fagets forandring

En uformell enquête om fysiologiens forandring de siste 40 årene ble foretatt i 2010 blant fysiologer i Oslo. Ved hjelp av 1-3 stikkord skulle de skrive hva de umiddelbart syntes var de viktigste endringene.

Det meste av «makrofysiologien» er kartlagt i ganske stor detalj, slik at forskningen blir mer og mer molekylært innrettet. Dessuten er faggrensene, mellom for eksempel anatomi, biokjemi, immunologi og andre biologiske spesialiteter nokså utvisket. Fysiologer forsker også mer på sykdomsprosesser, patofysiologi – både med dyremodeller og med pasientmateriale, som nå er mer tilgjengelig enn tidligere, i den såkalte translasjons-forskningen. I 1977 ble man i stand til å introdusere nye gener i celler, og transgene mus kunne lages. I 1989 ble den første «knock-out»-mus skapt, der et eller flere gener er slått ut. Med slike mus kan forskere utrede hva spesielle gener

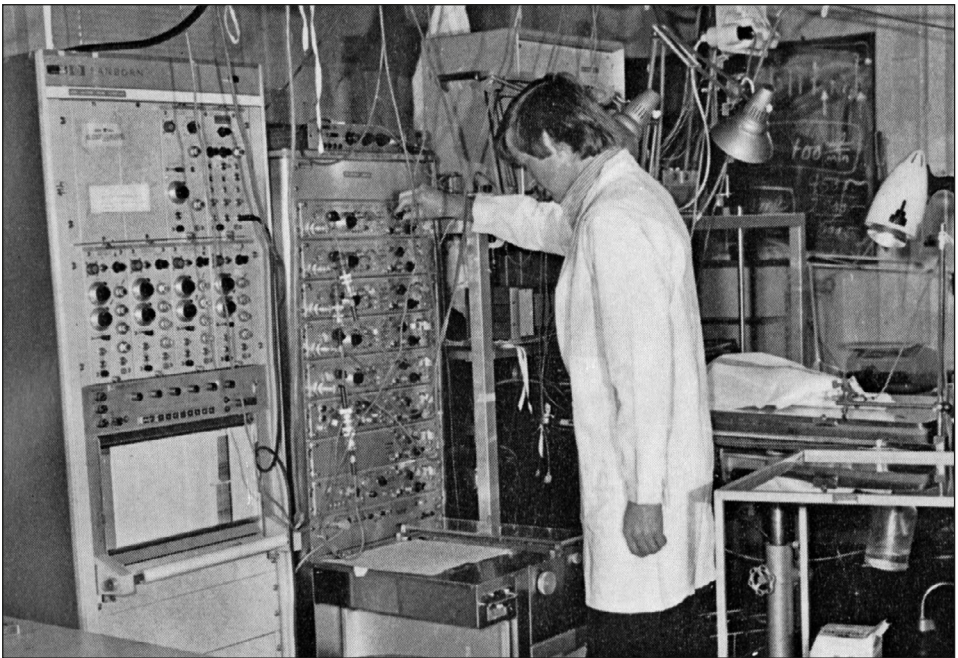
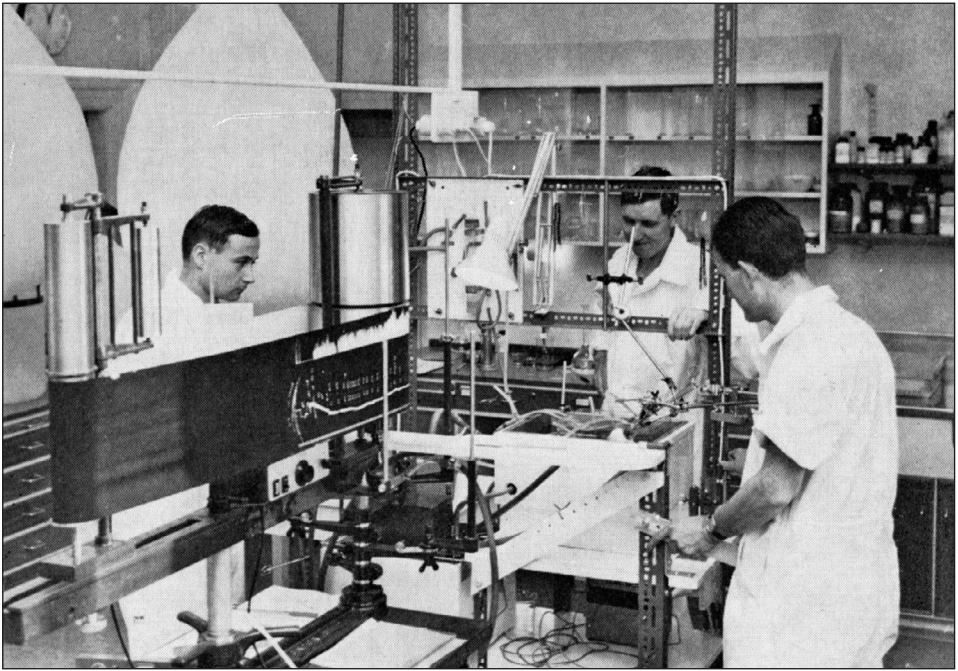
betyr for funksjon – for fysiologien og for patofysiologien. Flere av enquête-respondentene var inne på disse utviklingstrekkene.

På 1970-tallet undersøkte nevrofysiologene nervesystemets funksjoner ved å skjære over, ved å stimulere nerver elektrisk eller ved å registrere elektriske impulser i nervegrener. Lange filmstrimler hang til tork etter fremkalling, i trappeløpet i Domus bibliotheca, over flere etasjer. Nå er nevrobiologer og andre fysiologer blitt mye mer avanserte. Ute er kymografene, de sotete tromlene som registrerte hvordan målte variabler endret seg med tiden – inn kom elektronisk registrering (figur 1); ut med deler av elektrisk stimulering av nerver – inn kom stimulering via optiske kabler til hjernen. Nevrobiologene kan nå fargekode nerveceller og nervebunter, med ulike fargestoffer, som kan registreres optisk. Og de lager matematiske modeller som krever stor datakraft.

Noen respondenter skrev at vi nå kombinerer organsystem- og cellefunksjons-forskning med studier av molekylære forandringer. Man kommer nesten ikke unna avanserte molekylærbiologiske metoder. Men metodene er også blitt mer tilgjengelige. Det har skjedd en automatisering av vanskelige og tidkrevende teknikker. Det er blitt mindre heldyrsk forskning og mer laboratoriebank. Færre dyr i det hele tatt; det forskes på celler. Andre var også inne på skiftet fra deskriptive studier til studier der det gjelder å utforske mekanismer – fra deskriptiv disiplin til analytisk fag. Fysiologien spenner vidt – fra molekyler til atferd.

Noen advarte litt mot å gi slipp på den umiddelbare fortiden. *Homeostasen* – studiet av likevektsmekanismer – er fortsatt et viktig begrep for fysiologer, men nå er systemer med negativ feedback også flyttet intracellulært – inn i cellene. Noen mente mer sofistikerte transgene dyr enn de som er anvendt hittil, vil bli viktigere. Majoriteten av dagens dyr er ofte unyttige fordi transgenet eller «knock-out»-genet gjerne er henholdsvis til stede eller fraværende gjennom hele utviklingen fra en befruktet eggcelle. I de nye forsøksdyrene kan utvalgte gener slås på eller av i visse perioder av livet og bare i utvalgte organer.

Noen av respondentene pekte på spesielle nyvinninger som har funnet sted. Fettvev betraktes ikke lenger som passivt fett-lager, men som et aktivt endokrint organ, siden fettvev utskiller hormoner, som blant annet er viktige for utviklingen av diabetes type 2. Og de enkle gassmolekylene NO (nitrogenoksid), CO (karbonmonoksid) og H₂S (hydrogensulfid) har faktisk betydning i normal fysiologisk signalering og regulering. Man har fått viktig ny kunnskap om cellemembranens ionekanaler. Deres funksjon er blitt belyst på flere måter, ikke minst ved hjelp av det teknologiske kvantesprang som «patch clamp»-metoden representerer. Denne ionekanalkunn-



Figur 1. Fra sot-trommel (kymograf) til elektronikk på Fysiologisk institutt, Universitetet i Oslo. Foto reproduisert fra (3)

skapen har brakt oss langt fremover i forståelse av mekanismer, og den har «kastet mye av seg» i form av nye legemidler.

Avanserte metoder

Nye, viktige verktøy er kommet i tillegg til de som allerede er nevnt. I 1975 kom de første monoklonale antistoffene, som nå brukes både i forskning og i klinikken. Antistoffene kan rettes spesifikt mot alle mulige slags proteiner. Dermed kan de brukes til alt fra karakterisering av celletyper til knebling av cellereseptorer – «antennen» på celleoverflaten – og dempning av signaler som ellers ville ha ført til sykdomsforverrelse. Ett eksempel er bruken hos leddgiktspasienter for å dempe sykdomsaktiviteten, med anti-tumornekrosefaktor (TNF-hemmere).

Det er nå mulig å konstruere kroppsegne *pluripotente stamceller*, dvs. en celle fra en pasient kan i prinsippet manipuleres slik at den blir så umoden at den kan differensieres, utvikle seg, til alle pasientens celletyper og en gang i fremtiden kanskje brukes til å reparere defekter i for eksempel hjernen ved Alzheimers sykdom eller Parkinsons sykdom – eller hjertet etter et infarkt, eller betacellene i bukspyttkjertelen hos en diabetiker. Man vil trenge dyktige fysiologer i utforskningen av slike scenarier, til å kartlegge «reparasjons-cellenes» funksjon i den intakte organismen (1)! Før vi kommer så langt, kan vev dannet fra disse stamcellene *in vitro* – med eller uten genetiske feil – brukes til utforskning av både sykdomsmekanismer og medikamentvirkninger.

Mye av den moderne forskningen består av kartlegging eller utredning, som noen kanskje vil hevde ikke er vitenskap *sensu strictiori* – det er nemlig nokså opplagt hvordan forskningsfronten skal flyttes. Det kreves godt entreprenørskap og nok ressurser til å tiltrekke dyktige forskere og finansiere dyr infrastruktur. Et pent navn på denne forskningen er *hypotesegenererende forskning*. Altså forskning der man neppe kan bruke kvalitetsmålestokken som «*The biology watcher*», Lewis Thomas skrev om i 1974 (2): «You can measure the quality of the work by the intensity of astonishment. The surprise can be because it did turn out as predicted ..., or ... because the prediction was wrong and something totally unexpected turned up, changing the look of the problem and requiring a new kind of protocol. Either way, you win.»

Hjelpemannskap og hjelpemidler

Fysiologene hadde hjelp av teknikere, ofte med lite spesialutdannelse, men med viktige jobber, nemlig å klargjøre laboratoriene for dyreforsøk og rydde opp etterpå. Etter hvert ble oppgavene mer avanserte og utdannelseskravene

til hjelpepersonalet likeså. Vi fikk fysiokjemikere og bioingeniører. Nå er disse organisert i eget forum og kan søke om penger til å delta i kurs og kongresser, i tillegg til den kursingen som regelmessig tilbys dem, også i form av internatkurs over flere dager.

På 1960-tallet kom de store datamaskiner i bruk. Man sendte bunker av hullkort fra Domus bibliotheca til universitetet på Blindern og fikk etter noen dager tilbake en p-verdi – et enkelt tall som angav sannsynligheten for at forskjellen mellom en test- og en kontrollgruppe av data kunne ha oppstått ved en tilfeldighet. Etter PC'ens inntog – den første kunne koste over 50 000 kroner – forsvant etter hvert sekretærfunksjonen, stensilene og datahullkortene. Samme skjebne ble den tekniske tegningen til del. Digitale tegneprogrammer for grafisk fremstilling av forsøksdata overtok – lettvint, men ikke alltid så estetisk tilfredsstillende. Dyrestallsbetjenten ble erstattet av en stab med en veterinær i spissen, og dyrestallen skiftet navn til Avdeling for komparativ medisin. Navneskiftet hadde nok litt å gjøre med dyrevernaktivistenes til dels truende fremferd; det skulle ikke være åpenbart hva som skjulte seg bak avdelingens dører. De fikk dessuten låser, og bare de som hadde adgangskort og kode, kom inn. Det er i det hele tatt blitt flere låste dører og adgangskort på universitetet.

Dyreforsøk

Fysiologer studerer også laverestående dyr. Nye insekts-, fiske- og ormeorganismer er med årene innlemmet i fysiologenes armamentarium, men allerede for 40 år siden var kjempenervecellen hos blekkspruten, hønseegg og ål velkjente studieobjekter. Ål hadde også den fordel at det var det eneste forsøksdyret som ble spist etter bruk, røkt. Den ble ved Fysiologisk institutt brukt til studiet av stofftransport gjennom veggen i de minste blodårene, kapillærene eller hårrørsårene, siden åreakitekturen i svømmeblæren har et helt spesielt mønster som er fint til slike studier.

Forsøksdyrpraksisen var svært liberal for 40 år siden. Man kunne for eksempel en dag bestemme seg for å foreta et vitenskapelig forsøk, ta med seg et antall mus fra musebingen i dyrestallen på loftet og så utføre museoperasjonene. Det var ikke den gang snakk om å søke om tillatelse fra Mattilsynets forsøksdyrutvalg, ved å sende inn et skjema på fem (!) sider – nå som nettskjema er det redusert til fire sider. Det var heller ikke krav om årlig rapportering over hvor mange dyr av ulike slag som var brukt. Nå kan forsøksdyr synes bedre forskriftsmessig beskyttet enn gamle mennesker i institusjon her i landet. Dyrevernloven er utvidet til en dyrevelferdslov, og bra er det!

Noen av rubrikkene på søknadsskjemaet gjelder søkerens anstrengelser for å iverksette de 3 R'er, som er nedfelt i både norsk og EU-lovgivning. De tre R'er står for «replacement», altså erstatning av dyreforsøk med alternative metoder, «reduction», dvs. reduksjon av antall dyr som brukes, og «refinement», dvs. forbedringer i forsøksoppsettet. Det har skjedd enda flere store forbedringer de siste 40 årene. Nå skal forsøksdyr kjøpes av akkrediterte oppdrettsfirmaer, så bruken av kaniner fra bondegård på Romerike ville nok ikke tillates. Hunder brukes svært lite; katter overhodet ikke de siste årene. Nå går det på kyllingfostre, sebrafisk, mus og rotter.

I forsøk på lunger som bloddepoter, som kunne avgi blod ved blødninger og ta opp ekstra blod ved overtransfusjoner, var det viktig å stanse blodsirkulasjonen brått, og det ble gjort ved å droppe rottene ned i flytende nitrogen, som holder omtrent 200 minusgrader. Forsøksopplegget ville neppe blitt godkjent i dag, selv om rottene var bedøvet og de tillatte avlivningsmetoder i dag nok er mer plagsomme for dyrene enn de som ble brukt den gang.

Doktorgraden

Doktoravhandlingene fra tidlig 1970-tall var svært forskjellige fra de som utgis nå. Skriften var kopiert skrivemaskinskrift, en sjelden gang rettet med blekk. Referansene var meget færre enn nå og strakte seg gjerne lenger tilbake i tid. Sammenfatningen av doktorarbeidet var knappere, men artiklene som var basis for avhandlingen, var flere. Syv artikler som grunnlag for avhandlingen var ikke uvanlig; men alle kunne være publisert i *Acta physiologica scandinavica*. Nå er tre artikler nok. Tidsskriftnavnet er forkortet til *Acta physiologica*, for å favne litt videre. Men de fleste vil nå heller forsøke å publisere i et internasjonalt tidsskrift på såkalt nivå to, som gir større uttelling av publikasjonspoeng. *Acta physiologica*, i likhet med de andre skandinaviske fagbladene, sliter litt under dette systemet, til tross for at rundt 80 % av fagets vitenskapelige arbeider blir publisert i lignende, nivå 1-publikasjoner.

En doktorand kunne være eneforfatter på fire av artiklene og hadde kanskje én eller to medforfatter på 2-3 artikler. Slik er det ikke lenger. Gjennomsnittlig forfatterantall på fire nummer av *Acta physiologica* i år 2010 var litt under seks. Kanskje er fysiologer likevel litt gammeldagse, siden gjennomsnittlig forfatterantall per «article» pluss «letter» til *Nature* var 9,5 i et aprilnummer 2010 – to artikler hadde hver over 25 medforfattere.

Fysiologer den gang var «lonely riders» for en stor del. Hver førsteamanuensis eller professor var sin egen forskergruppe. Nå er det annerledes. Man kommer ikke frem i verden om man ikke arbeider i gruppe, gjerne

med et vidt, internasjonalt nettverk. Og doktorgradsløpet har til dels fått preg av skole, med obligatoriske kurs.

Andre, mindre endringer har også funnet sted når det gjelder doktor-disputasene. Det måtte gis to prøveforelesninger før disputasen, en med selvvalgt og en med oppgitt emne. Nå er bare den oppgitte beholdt. På den annen side skal doktorandene ha minst to veiledere – biveilederen har nok vanligvis en lett jobb. Og det er slutt på sherryselskapet, arrangert like etter vellykket disputas – det skal ikke serveres alkohol på Universitetet i Oslo før studentenes egen alkoholservering på campus kan starte!

Undervisningen

Det er ikke bare forskningsaktivitetene som har forandret seg for fysiologene, men også undervisningen. Før var det mye tid til forskning, nå er det mye mindre. Før tok fakultetet opp studenter én gang i året, nå to ganger. Før var det mest etnisk norske menn, nå er det en majoritet av kvinner og et etnisk mangfold (men ennå ingen burka, kun hijab). Før underviste fysiologene medisinstudenter, nå også odontologi- og ernæringsstudenter – og må passe seg for å si «når du kommer ut i distriktsturnus i Hattfjelldal, da ...». Før hadde man rimelig god tid til å gjennomgå for eksempel blodsirkulasjonens fysiologi i en forelesningsserie (se figur 2), nå er fysiologien stykket opp på flere semestre, med færre timer totalt, selv om studentene gjerne vil ha flere forelesninger.

Men undervisningen er selvfølgelig også blitt mer avansert på noen områder og ikke bare ved at moderne teknologi er tatt i bruk, som powerpoint-presentasjoner med innlagte videosnutter. En kollega pekte i enquêten på at forklaringer på fysiologiske prosesser nå ofte gis ved å beskrive aktiviteten til bestemte gener, transkripsjonsfaktorer og proteiner. Makromolekylers struktur og funksjon er til dels kartlagt på atomnivå med røntgenkrystallografi. Det gjelder for eksempel hemoglobin, antistoffer, vevsforlikelighets-molekyler og ionekanaler – og studentene får høre om det. De blir presentert for *in vivo* visualisering, altså i-levende-live-avbildning av lokal hjerneaktivitet hos våkne mennesker ved hjelp av funksjonell magnetresonansapparat (MRI). Grønt fluorescerende protein, som kan introduseres i diverse cellyper, kan vise hvordan mikrober og celledelene beveger seg i levende celler. Lysmikroskopenes oppløsningsevne flyttes nå mot elektronmikroskopnivå. Systemfysiologien vinner på bedre dataanalyse og visualisering av resultatene når IKT-basert grafikk og dataanalyse tas til hjelp.

Professor Bjarne A. Waaler (1925–2007) innførte kollokvier i fysiologi for studentene; nå har studentene PBL-undervisning, halvannen times prob-



Figur 2. Studentdemonstrasjon av hvordan muskel-venepumpen virker. Foreleser og forsøksperson er Gunnar Nicolaysen; bivåner er forfatteren.

lembasert læring to ganger i uken, med integrering av fagene og med utgangspunkt i en kasuistikk («case») som utfordrer ikke bare studentene – de ville faktisk gjerne ha hatt mindre av denne undervisningen – men også lærerens totale medisinske og naturvitenskapelige kunnskaper. Lærerveiledningens notater om relevant radiologi, klinisk kjemi, mikrobiologi, patologi, etc. er ikke alltid tilfredsstillende omfattende og dyptpløyende. Som kjent, en dåre kan spørre mer enn hva ti vise kan svare – hvor ulike mye vanskeligere blir det da når det er gløgge studenter som spør? Noen fysiologer synes lite om å skulle delta i undervisning som de ikke er faglig helt fortrolige med, selv om filosofien er at læreren ikke skal være spesialist. Men i

gode lærerhender holder PBL-undervisningen studentene i aktivitet gjennom semestrene, medisinfaget blir lettere sett som et hele og ikke oppstykket i isolerte småfag, og det er en «duft av klinikk» allerede fra de første studieukene.

Organisasjon

Unge stipendiater ble tidligere raskt satt til å undervise selv. Nå er det bare ph.d.-kandidatene – dr. med.-graden finnes ikke lenger – lønnet fra departementet, som har undervisnings- eller annen plikttjeneste, og det bare 25 % av ansettelsestiden på fire år. Ingen andre stipendiater deltar i undervisningen, selv om de er lønnet av prosjektmidler og med tre års lønn. Det dreier seg dessuten ofte om utlendinger; utdannelsen er attraktiv siden ph.d.-kandidatene i Norge har lønn og ikke er studenter, som ellers ute i verden.

Universitetet har fått postdoktorer; de er viktige med tanke på å utdanne unge mennesker til selvstendige forskere, men de skal heller ikke delta i undervisningen. Instituttet er også internasjonalisert slik at flere av de faste stillingene er besatt av utlendinger. Derfor er engelsk arbeidsspråket nå. Og den faste staben krymper ved at stillinger som blir ledige ved aldersavgang, ikke lyses ut på nytt, eller i hvert fall besettes først etter lang tid. Det er fordi fakultetet egentlig er nærmest bankerott, noe som vel delvis skyldes økte lønnsutgifter – også til en stor administrasjon – og en fallende kjøpekraft når det gjelder utstyr og moderne driftsmidler. I 1970 var det, i følge 100-års-jubileumsboken for Fysiologisk institutt (3), ti fast ansatte og åtte stipendiater ved instituttet. Nå er det 74, inklusive seks pensjonister og hjelpepersonell, men færre fast ansatte i vitenskapelig stilling, i det sammenslåtte nevrofysiologiske og fysiologiske instituttet – som nå bare er en avdeling innen Institutt for medisinske basalfag.

Det er blitt større forskjeller, ikke bare i avlønning, men også i vilkår for å drive eliteforskning, ved etableringen av diverse sentre og særordninger: sentre for fremragende forskning, sentre for forskningsdrevet innovasjon, stamcellesenter, etc. Det er ikke nødvendigvis slik at når det regner på presten, drypper det på klokkeren. De prioriterte kollegene har hatt redusert undervisningsomfang, slik at desto mer falt på dem som stod utenfor. Balansen mellom spiss og bredde må nødvendigvis være et evigvarende tema ved universitetene, der stadig nye justeringer må gjøres. Dette er en prioriteringsdebatt som vi også kjenner fra helsevesenet.

Begrepet innovasjon var nokså ukjent, selv om kollega Lars Walløe drev med nettopp det – blant mange andre ting. Han spilte en av hovedrollene i utarbeidelsen av ublodig blodstrømsmåling ved hjelp av ultralyd, Doppler-

teknikk, i samarbeid med industribedriften Vingmed. Nå til dags er det ikke sjelden at noen kommersialiserer sine forskningsresultater. Man er pliktig til å melde inn mulige patentbare oppdagelser, og «technology transfer office», *Invent2*, TTO-et for universitetet og Oslo universitetssykehus, overtar ideen og fører den videre hvis den er potensielt innbringende. Det dannes selskaper hvis forretningsidé kan spenne fra en ny metode til å sette gener inn i celler, eller fra apparatur som hjelper sårete soldater med å regulere kroppstemperaturen, til ernæringskollegers måling av matvarers antioksidative kapasitet.

I gamle dager utdannet Fysiologisk institutt sammen med de andre prekliniske instituttene ledere til nye forskningsinstitutter og kliniske avdelinger. Det er mindre av det nå, men instituttet har rekruttert ekteparet Moser som leder det berømte Kavli-forskningssenteret i Trondheim; dessuten til stillinger i forvaltningen og også presidenter til fem valgperioder i Den norske legeforening. Og disse som forlater fysiologien, synes, når man spør dem, at den generelle ferdighetstreningen som kom med doktorgradsarbeidet – i analyse, syntese, skriftlig og muntlig kommunikasjon, prosjektledelse, etc. – slett ikke var bortkastet!

Vi fikk et demokratisk styresett mens vi var unge, med valgte styringsorganer og valgt instituttbestyrer. Bestyrerens jobb var ikke attraktiv. Den gikk på omgang. De fleste instituttbestyrere følte seg nok som en slags ekspeditører – få sakene unna og vekk fra de som gjorde viktige ting, nemlig å forske. Nå er det ansatt instituttleder ved Institutt for medisinske basalfag. Universitetet holder lederkurser – også forskerlederkurser – og HMS og HR er blitt nye akronymer i vokabularet vårt.

Unge forskere kunne søke Norges almenvitenskapelige forskningsråd om beskjedne driftsmidler til egen forskning. Man klarte seg, når midlene ble spedd på med penger fra universitetet i form av *annuum* og for eksempel fra Kreftforeningen og Anders Jahres fond. Nå har forskningsrådene fusjonert til Norges forskningsråd, og man kan ikke søke om mindre enn en million kroner, siden søknaden vurderes av utenlandske eksperter, som ikke er billige. Det betyr at søknadene må komme fra en forskergruppe av en viss størrelse, og innvilgete prosjekter må godtas av instituttledelsen, siden det er institusjonen som er prosjekteier i henhold til den nye helseforskningsloven. Tilsvarende for EU-søknader, som jo ikke fantes tidligere. Og her har rapporteringsomfanget vært så stort og tungt at noen av de beste forskerne ikke en gang vil søke om midler! Verden var mindre og enklere på 1970- og 1980-tallet!

Sluttkommentar

Bildet som her er tegnet av fysiologiens forandring, har både lyse og mørke partier. Det har vært en rivende utvikling av forskningens tematiske innretning og metodene, henimot molekylærbiologien. Grupper av forskere er blitt enheten, ikke lenger den enkelte professor med «undersätter». Ansatte med flere forskjellige utdannelser samarbeider, med et sterkt internasjonalt preg. Undervisningen er blitt mer omfattende, men også mer utfordrende. Men universitetslivet er fremdeles ganske fritt; det er på mange måter et annerledes og godt liv. I beste fall kan det gi mye prestasjonsglede, om ikke jordisk rikdom og makt. Universitetsansatte utfordres først og fremst av samspillet med unge mennesker, av fagets raske utvikling og av andres og egne forventninger om å følge med i forskningsfronten.

Litteratur

1. Folkow B. *Fysiologi – klassisk biomedicinsk forskningsdisciplin med ökande betydelse i molekylärbiologisk era*. I: Benestad HB, Iversen J-G, Nicolaysen G (red.) *Grunnforskningens verd*. Oslo: Universitetsforlaget, 1995: 77-92.
2. Thomas L. *The lives of a cell*. Toronto, Bantam Books, 1974.
3. Hauge A, Jansen JKS, Larsen Ø. *Fysiologisk Institutt 1875–1975*. Oslo: Universitetet i Oslo, 1975.

Artikkelen er basert på tale i Helsedirektoratet ved St.Olavs-ordenoverrekkelse til Hans Petter Aarseth, 8. juni 2010

Haakon B. Benestad
h.b.benestad@medisin.uio.no
Universitetet i Oslo
Institutt for medisinske basalfag
Postboks 1103 Blindern
0317 Oslo