

Förord

Mattias Aurells vetenskapliga verksamhet

Mattias Aurell, professor emeritus i njurmedicin vid Göteborgs universitet, blev inför sin 90-års dag i augusti 2024 ombedd av två blivande läkare inom familjen att skriva ned vad han sysslade med under sin yrkesverksamma tid som läkare och forskare. Mellan åren 1982 – 1999 innehade han professuren i njurmedicin i Göteborg. Mattias Aurell var också under en lång period chef på Njurmedicin på Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Han har alltid varit och är fortfarande en nära vän till Njurförbundet och hedersmedlem i Njurförbundet Västsverige.

I sin text ger Mattias Aurell en komprimerad och mycket intressant exposé om sin omfattande och banbrytande forskning inom njurmedicin och hypertoni. Mattias Aurell beskriver bland annat de många forskningsframgångar som skedde under hans tid på Sahlgrenska inom det njurmedicinska området. Göteborg var under många år ett "Mekka" för hypertoniforskningen i Sverige som Mattias Aurell uttrycker det i sin text.

Mattias Aurell har kortfattat lyckats återge en intressant skildring av sin egen omfattande forskningsverksamhet och historik inom njurmedicin som borde stimulera den yngre generationen av blivande läkare att ägna sig åt njurmedicinsk forskning.

Håkan Hedman, MD h.c.

Förbundsordförande Njurförbundet

Vice ordförande Njurförbundet Västsverige

Om min vetenskapliga verksamhet – sammanställd juli 2024.

En liten översikt stimulerad av några frågor från de blivande läkarna i släktens nästnasta generation – Mimmi och Signe - och min annalkande 90-årsdag!

Mattias Aurell, professor i njurmedicin 1982-1999, Göteborgs universitet.

Efter ett innehållsrikt studentliv i Göteborg som innefattade såväl kårliv som vikariat i invärtesmedicin i Borgholm, Örebro, Gaza och Göteborg, fick jag spets på sluttentamen i medicin för Lars Werkö våren 1963 – invärtesmedicin blev mitt yrkesval.

Jag inledde karriären 1963-65 som underläkare på njuravdelningen, Med.klin. I, Sahlgrenska sjukhuset (SU/S), hos den tidens store hypertoniforskare Bertil Hood som införde aktiv medikamentell behandling av högt blodtryck i Sverige redan på 1950-talet. Därefter följde sex år, 1965-71, på Kliniskt fysiologiska laboratoriet, SU/S, som ledde fram till disputation 1969 och docentur i klinisk fysiologi 1970. Jag inbjöds till post.doc. hos njurfysiologen professor Ole Munck, Glostrups Sykehus, Köpenhamns universitet 1971, som också varit min opponent, varefter jag 1972 återvände till njuravdelningen, Med.klin.I, Sahlgrenska sjukhuset. Härje Bucht var nu professor och chef sedan Bertil Hood utnämnts till professor i Uppsala 1969. Docenturen flyttades 1977 till invärtesmedicin.

Jag förordnades 1982 på professuren i njurmedicin vid Göteborgs universitet förenad med överläkartjänst på SU/S efter att Härje Bucht avgått med pension. 1987 var jag visiting professor hos Norman Hollenberg, Peter Bent Brigham Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA.

Jag avgick från professuren med pension 1999. Efter pensioneringen tjänstgjorde jag deltid på min klinik under ett antal år men deltog inte i den direkta patientvården efter 2005.

Mitt första arbete publicerades 1964 (1) och det senaste 2023 (2) och intressant nog ger båda artiklarna synpunkter på hypertoni. Jag ser således tillbaka på en forskarkarriär på 60 år och listan över skrifter upptar flera hundra verk men av någon anledning slutade jag föra bok redan 1987. Då visade förteckningen 210 skrifter – och jag hade hela 1990-talet kvar som aktiv professor!

Njurfunktionsstudier.

När jag började på medicinbanan på 1960-talet fanns inga test på njurfunktionen för användning i stor skala förutom kreatinin i plasma. Stora patientstudier låg i tiden och bättre mätmetoder efterfrågades. Jag åtog mig uppdraget att se över detta område under min tid på Kliniska fysiologen på Sahlgrenska sjukhuset. Eftersom glomerulusfiltrationen (GFR) är det bästa måttet på njurfunktion är det detta flöde som ska uppskattas eller helst mätas. Vid denna tid utvecklades metoder för att mäta ett flöde som exempelvis hjärtminutvolym genom beräkning av y_{tan} under kurvan efter en "single injection" av en lämplig indikator. Med samma teknik skulle man kunna mäta GFR genom beräkning av y_{tan} under försvinnandekurvan efter en intravenös injektion av en filtrationsindikator

(3). Jag tog fasta på detta och utarbetade en metod för GFR bestämning av "single injektion clearance".

För korrekt beräkning av försvinnandekurvan fordras att den följs under många timmar och radioaktiva indikatorer är lätta att följa och därför valdes indikatorn 51-crom-EDTA för dessa studier. En jämförande studie mellan konventionell clearance och single injection clearance med denna indikator (4) visade goda resultat. Metoden spreds snabbt till sjukhus med utrustning för isotopmätning och bedömning av njursjukdom, progresstempo och behandlingsresultat blev därmed möjligt liksom studier i större skala. Andra hakade på den här utvecklingen med andra indikatorer och beräkningar så att i dag har estimerat GFR (eGFR) baserat på serumkreatinin eller cystastatin etablerat sig – men single injection clearance röjde vägen för nya och tillförlitliga metoder för storskalig GFR bestämning.

Tillsammans med Göran Granerus – min efterträdare på njursektionen på Kliniska fysiologen – sammanställde vi våra och andras studier för normalvärden för GFR i olika åldrar (5). Denna studie blev verkligen uppskattad och används i många sammanhang än i dag.

Väl inne i isotopfacket på Kliniska fysiologen passade jag på att utveckla radiorenografi för separat njurfunktionsmätning. Det fick också stort genomslag med symposier på Riksstämman och publicering i Läkartidningen (6). Numera har traditionell radiorenografi ersatts av undersökningar med gammakamera men kriterier för bedömning av njurfunktionen är densamma. Metoden är särskilt värdefull för detektering av renovaskulär hypertoni och inom urologin.

Ett tredje område som växte fram under 1900-talets sista decennier var ultraljudtekniken. Vi använde den för blodflödesmätningar i njurarnas artärer i utredningar av misstänkt renovaskulär hypertoni (7). Jag arbetade dock inte direkt med metoden men stöttade mycket aktivt denna viktiga utveckling som idag är en rutinundersökning. Göteborg var här tidigt ute för att inte säga först på plan inom njurmedicinen med denna viktiga teknik som f.ö. är en svensk uppfinning!

Tiden på Kliniska fysiologen blev av största värde för mig för jag engagerades i avancerade fysiologiska studier på frivilliga försökspersoner under ledning av Gunnar Grimby (8). Jag lärde mig det "fysiologiska hantverket" och det banade väg för mitt eget avhandlingsarbete utfört på friska frivilliga försökspersoner. Jag studerade njurfysiologiska effekter av plasmavolymexpansion och av reninsystemets effektorsubstans oktapeptiden angiotensin och disputerade 1969 på avhandlingen *Renal response in man to plasma volume expansion and angiotensin* (9).

I avhandlingen jämförde jag den klassiska expandern nativt albumin med de nya syntetiska dextran 70 och dextran 40 (Macrodex). Några större skillnader mellan dem visade det sig inte föreligga och det var en nyhet i sig. Anmärkningsvärt var emellertid att ökningen av njurblodflödet efter volymexpansionen var långvarig och kulminerade först 2-3 timmer efter att infusionen av volym expandern avslutats och åtföljdes av en kraftig ökning av natriumutsöndringen. Orsaken var oklar men kunde bero på reducerad angiotensin tonus i njurkärlbädden med vasodilatation och blodflödesökning som följd. För att studera angiotensinets intrarenala lokala effekt infunderades en låg dos angiotensin som hade en knappt märkbar effekt på blodtrycket och en mycket marginell effekt på njurblodflöde och GFR. Angiotensin visade sig då orsaka en markerad reduktion av natriumtröndringen d.v.s stimulera ett ökat tubulärt återupptag av natrium. Det var en ny upptäckt

och nu adderades tubulärt natriumupptag till renin-angiotensinsystemets andra renala effekter. Avhandlingen fick ett gott mottagande och renderade mig en docentur i klinisk fysiologi.

Renin-angiotensin-systemet – RAS.

Renin upptäcktes redan 1898 av den store finlandssvenske fysiologen Robert Tigerstedt som då uppehöll professuren i fysiologi vid Karolinska Institutet i Stockholm (10). Upptäckten föll dock i glömska och återupptäcktes först på 1930-talet av Hans Goldblatt vid studier av experimentell njurartärstenos på hund (11). Efter andra världskriget ökade intresset snabbt för detta tryckhöjande system. Läkemedelsbolaget Ciba kunde 1958 tillhandahålla reninets aktiva produkt oktapeptiden angiotensin för studier och en immunoassay för bestämning av reninaktivitet infördes (12). Jag använde mig av båda dessa framsteg i min forskning.

RAS – fysiologiska studier

I min avhandling 1969 (9) noterade jag som ovan nämndes att infusion av angiotensin i mycket låg dos bara hade en marginell effekt på blodtryck, njurbloodflöde och GFR men markant reducerade natriumutsöndringen. Det var inte tidigare känt och påvisandet av denna tubulära effekt av återupptaget av natrium kommenterades i litteraturen och betraktades snart som den kanske allra viktigaste av angiotensinets alla renala funktioner. Det glomerulära filtratet innehåller ju i storleksordningen 1 kilogram natrium per dygn som måste återresorberas i tubuli eftersom bara några få gram natrium lämnar njurarna med den färdiga urinen. RAS framstod plötsligt som en central kraft bakom det livsviktiga tubulära natriumupptaget.

Adrenerga beta-receptorer var vid denna tid mycket omtalade inte minst på grund av läkemedelsbolaget Hässles lyckade introduktion av beta-1-receptor blockeraren metoprolol. I samarbete med Hässle genomfördes ett antal experimentella studier på hund av det sympatiska nervsystemets kontroll av den reninfrisättningen från den juxtaglomerulära apparaten i njurarna. Studierna ledde fram till Ulla Kopps avhandling som jag handledde (13). Hennes studier visade övertygande att reninfrisättningen är graderat styrd av beta-1-receptorer. Det var självklart ett resultat som glädde Hässle med sitt metoprolol men självklart framför allt ett fynd som bevisade sympatikus stora roll för reninsystemets funktion.

I en klinisk studie visade vi också att metoprolol blockerade reninfrisättning som stimulerats av furosemid (14). Det visade att Ulla Kopps experimentella fynd också gäller för människa – ett inte förvånande men nog så viktigt påpekande.

RAS – renovaskulär hypertoni.

När reninsystemet återupptäcktes på 1930-talet var det i samband med studier av högt blodtryck orsakat av experimentell njurartärstenos. Reninsystemet knöts därför mycket starkt till just njurartärstenos och därav reducerat tryck i njurartären distalt om stenosen. Den ökade reninsekretionen utsöndras till blodet och kan mätas i njurvenerna. Bestämning av renin i njurven erbjöd en möjlighet att detektera en "reninaktiv" njure som skulle stärka operationsindikationen av

en samsidig njurartärstenos eller avlägsnande av en skrupnjure. Våra många studier på detta område sammanfattades i Krister Delins avhandling 1982 "Renal hypertension. *A clinical study on the use of renin measurements for preoperative diagnosis*" (15).

Nu blev inte "njurvrensrenin" den framgångssaga som vi hoppats genom att nya tekniker som renografi/gammakamera, bättre kärldröntgen, tryckmätning i njurartären och ultraljud förenklade utredningen och att antalet fall som behövde utredas för misstänkt njurartärstenos inte var så stort som förväntat. Jag kan ändå konkludera att studierna visade att förekomsten av en "reninaktiv" njure starkt stödjer indikationen för en operation av en njurartärstenos eller skrupnjure och kan förväntas normalisera blodtrycket (15).

RAS – ett par speciella patienter.

Här följer beskrivning av två mycket speciella fall som vi publicerat. Det första rör sig om ett ytterst sällsynt fall av en reninproducerande tumör hos en tidigare frisk 32-årig kvinna (16). Hon utvecklade en svårbehandlad hypertoni och vid utredning visade sig ha en uttalad primär reninism med sekundär aldosteronism orsakad av en grapefruktstor malign tumör av oklar natur i bäckenet. Efter operation normaliserades blodtryck, renin och aldosteron för att återkomma nio månader senare när tumören recidiverade. Ny operation normaliserade tillståndet igen men nytt recidiv inträffade efter 6 månader.

Vi behandlade då patienten med angiotensin converting enzyme blockeraren captopril 25-50 mg med omedelbar normalisering av blodtrycket. Med fortsatt behandling med captopril 150 mg 3 ggr dagligen förblev patienten normotensiv och de höga aldosteronvärdena normaliserades inom en vecka. Hon opererades på nytt men dock inte radikalt och hypertoni återkom. Fortsatt behandling med captopril 50 mg 3 ggr dagligen kontrollerade därefter blodtrycket.

Fallet visaade den specifika förmågan av ACE blockad att hämma bildningen av effektorsubstansen angiotensin som högst sannolikt ansvarade för sjukdomsbilden. Tyvärr kunde angiotensin i plasma inte mätas vid denna tid.

Det andra fallet rör sig om en tidigare frisk 18-årig kvinna som plötsligt drabbades av tromboembolisim efter två år på p-piller (Neo-Delpregnin) (30). Hon infördes medvetslös till sjukhus och blodtrycket var normalt 110/80 vid intagningen men steg under första dygnet till 160/100. Under den radiologiska utredningen utvecklades ett lungödem som behandlades med furosemid, kortison och syrgas. Hon repade sig efter ett par dagar utan cerebrala restsymptom men blodtrycket förblev högt och steg till 185/130. Behandling med propranolol 80 mg ggr 2 inleddes. Annan orsak till tromboemolismen än p-pillerintaget kunde inte fastställas.

Hon blev dock allt mer hypertensiv med blodtryck upp mot 200/140 och blev illamående och hade huvudvärk. Renal angiografi tre veckor efter insjuknandet visade att höger njure försörjdes av två artärer varav den ena var occluderad men njuren försörjdes via kollateraler. Njuren befanns vara reninaktiv vid en efterföljande utredning. Blodtrycket var dåligt reglerat trots ökad medicinering och då beslöts operation åtta månader efter första intagningen på sjukhuset. Rekonstruktion av kärlen kunde inte genomföras in situ utan nefrektomi utfördes och njurkärnen rekonstruerades extrakorporealt varefter njuren autotransplanterades till höger fossa iliaca. Blodtrycket började

sjunka så fort njuren exkluderades ur cirkulationen och var efter bara 10 minuter stabilt normalt. Operationen lyckades utan komplikationer och hon skrevs ut med normalt blodtryck och normala reninvärden som också var normala vid en efterkontroll 12 månader efter operationen.

Fallet illustrerar både tidsförloppet och styrkan i akut renovaskulär hypertoni. Blodtryck och renin reagerade prompt på ocklusionen av artären och synbarligen lika snabbt när njuren avlägsnades. Den lyckade autotransplantation visade att njurparenchymet var viabelt ännu nästan ett år efter ocklusionen tack vare kollateral cirkulation och hade inte tagit allvarlig skada.

RAS - primär hypertoni.

Intresset för reninsystemet bland traditionella hypertoniforskare i Sverige var mycket begränsat under 1960-70-talen för att inte säga avvisande. Göteborg var på den tiden ett Mecca för studier av primärhypertoni. Teamet Björn Folkow-Lars Werkö dominerade stort men i deras uppfattning om primär hypertoni fanns inte mycket plats för RAS. Det studerades dock av några få doktorander. Göran Berglund (17) och Susanne Ljungman (18) genomförde populationsbaserade studier där RAS undersöktes men något belägg för att renin spelade någon större roll för utvecklingen av primär hypertoni kunde inte erhållas. Jag var djupt engagerad i dessa studier och var naturligtvis besviken på resultaten eftersom jag av fynden i min avhandling var övertygad om att reninsystemet spelade en viktig roll.

RAS fulla potential visade sig först när ACE blockeraren captopril introducerades på marknaden av läkemedelsbolaget Squibb på 1970-talet. Jag rekvirerade omedelbart preparatet för provning och lämnade en första rapport i Läkartidningen av effekten på blodtrycket (19). Utvecklingen därefter är väl känd och innebar att convertning enzyme hämmare och receptor blockerare (ACEB och ARB) revolutionerade blodtrycksbehandlingen genom sina distinkta effekter på faktorer som orsakar det höga blodtrycket. Där spelar det reducerade tubulära återupptaget av natrium en central roll. Därmed lyftets också intaget av salt fram som viktig för hypertoni bildningen.

Det kan vara intressant att fundera något över varför reninsystemets roll inte kunde avslöjas i de tidigare studierna. En väsentlig orsak var säkerligen att man satt fast i uppfattningen att högt renin och högt blodtryck skulle gå parallellt och så är det ju inte. Reninsystemet styrs av ett intrikat samspel mellan blodtryck, sympatiska nervsystemet, binjurehormon, receptorernas känslighet och inte minst tillgången på salt. När ACEB och ARB kom avslöjades detta intrikata samspel när angiotensin föll bort ur samspelet och därmed lyftes RAS centrala roll fram.

Under 1980-90-talen medverkade jag i många läkemedelsstudier och symposier men jag väljer att berätta om några originalrapporter. Den första är en jämförande studie av strukturell påverkan av en rad kärldäddar av ACE blockeraren enalapril och ett diuretikum hydrochlorotiazid (20). Preparaten sänkte blodtrycket i samma omfattning men enapril genom att sänka perifer resistans medan hydrochlorotiazid sänkte hjärtminutvolymen. I de studerade kärldäddarna hjärta, retina och hand påverkades kärlen mer av enalapril än av hydrochlorotiazid. Slutsatsen i denna omfattande studie blev att strukturella kärlförändringar vid primär hypertoni påverkas mer av blockad av reninsystemet än av hydrochlorotiazid. Blockad av reninsystemet har alltså gynnsamma effekter på kärlen utöver vad sänkt blodtryck ger.

I den andra rapporten studerade vi om ACE blockaren enalapril och beta-1-blockeraren metoprolol likvärdigt påverkade njurarnas åldrande (21). Studien utfördes som en "open parallel" studie där 130 patienter från öppenvårdsmottagningar randomiserades att få endera av preparaten under 6 år. Vi lyckades hålla samman grupperna och genomföra studien. Det visade sig att njurfunktionen (GFR) påverkades likvärdigt initialt under första året med en sänkning av 4 ml/min/1,73 m² BSA och därefter 1 ml/min/1,73 m² BSA. Studiens deltagare befann sig i åldrarna 50-60 år och den observerade sänkningen motsvarar den normala åldersrelaterade sänkningen av GFR (5). Blodtryckssänkning med dessa två preparat kan således konservera en god njurfunktion.

En tredje studie jag vill dra fram är en studie med ett preparat av alginat (22). Vissa algers grundsubstans har nämligen en jonbytande förmåga och brunalgen *Ascophyllum nodosum* byter natrium mot kalium i en vätska. Vi använde ett kaliumladdat alginat för behandling av mild hypertoni med mycket lyckat resultat. Alginatet band natrium och frisatte kalium i tarmen med effekten att natriumupptaget minskade, kaliumupptaget ökade och blodtrycket sjönk. Några biverkningar noterades inte. Vi försökte givetvis lansera detta naturpreparat men det godkändes inte för naturpreparat får inte vara förbehandlade som vårt alginat. Obehandlat alginat visade sig tyvärr inte ha nämnvärd effekt. Vi arbetade mycket med detta projekt men fick lägga ner det så småningom eftersom det inte gick att rucka på att förbehandling inte godkändes. Det är dock fortfarande min uppfattning att ett kaliumladdat alginat skulle kunna vara ett närmast idealiskt preparat för behandling av mild hypertoni. Kombinationen av minskat natrium och ökat kalium upptag framstår ju närmast som ett Columbi ägg i sammanhanget.

RAS –diabetes.

Under de sista decennierna av 1900-talet seglade diabetes upp som en stor patientgrupp i njursammanhang eftersom de ofta behövde dialys och transplantation. Behandla och förebygga uremi hos diabetiker blev en angelägen fråga för njurmedicinare. Dessa patienter hade ofta svårbehandlat högt blodtryck men eftersom de ansågs ha en "låg-renin hypertoni" prövades inte ens ACE blockerare. Jag hade i andra studier funnit att det inte var något fel på reninsystemet vid diabetes så vi prövade ACE blockad. Det hade en utmärkt effekt på blodtrycket och det blev snabbt standardbehandling. Många kollegor skakade på huvudet och undrade hur anti-renin terapi kunde ha så bra effekt på låg-renin hypertoni. Förklaringen är att patienterna sannolikt var övervätskade genom att det angiotensin som ändå bildades lokalt i njurarna retinerade natrium och därmed bidrog till såväl övervätskning och blodtryck. ACE blockad bröt denna onda cirkel.

Nu hade vi också en studie gående om försämringen av GFR med täta mätningar över tid med vår single injection clearance och kunde efter ett tag bedöma GFR före och efter insatt ACE blockad. Det visade sig att utförlöpan mot uremi bromsades högt påtagligt (23). När vi publicerade det väckte det stor uppmärksamhet – rentav rabalder! Jag var då hos Norman Hollenberg på Harvard som visiting professor och deltog i Barry Brenners "journal club". Där nagelfors artikeln och Sharon Anderson frågade mig lite spetsigt om jag inte kände till "Bjorks fantastic paper". När jag kunde svara att det var min grupp som utfört studien men jag stod sist i författarlistan som senior and responsible resulterade det i att jag kallades upp för ett samtal med Barry Brenner där han dock mest pratade om

sin tes om brist på nefron som orsak till högt blodtryck och uremi! Hur som helst – att kunna bromsa utvecklingen av uremi hos diabetiker var en stor nyhet och vi fick mycket kredit för den studien liksom för införandet av behandling av hypertenin med ACE blockerare.

Andra studier under min aktiva tid

Vid den njurmedicinska avdelningen på Med klin I fanns ett litet forskningslaboratorium som skapades av min mentor Bertil Hood redan i slutet av 1950-talet. När Bertil Hood lämnade Göteborg för Uppsala 1969 och Härje Bucht tillträdde professuren i Göteborg omsattes också en del av läkarstaben. Med min erfarenhet av laboratoriearbete och mitt aktiva forskningsintresse utsåg Härje Bucht mig till föreståndare för det lilla labbet i tillägg till min kliniska tjänstgöring.

Jag utvecklade där metoden för mätning av plasma renin aktivitet (PRA) genom att framställa ett antiserum med hög specificitet för angiotensin och införde metoder för mätning av aktivt D vitamin och parathormon (PTH). Labbet blev efterhand populärt för just denna trio av metoder - renin, D-vitamin och PTH – efterfrågades av forskningsgrupper runt om på Sahlgrenska sjukhuset under det sena 1900-talet. En sammanställning från 2001 visade att 26 avhandlingar under tiden 1972-2001 i väsentliga delar byggd på analyser från labbet och att 20 andra forskare anlitat labbet för forskningsrapporter av skilda slag. Jag deltog ofta i planläggning, genomförande och diskussion av resultaten i dessa studier och hedrades därför av och till med att vara medförfattare på skrifterna. Jag ägnade mig dock främst åt det dryga 10-tal doktorander som jag handledde fram till disputation.

Bland de forskningsinsatser jag vill nämna här är samarbetet med Gösta Tibblin i den ikoniska studien "1913 års män" som inledde vågen av populationsstudier på 1960-talet. Gösta Tibblin var en synnerligen karismatisk och kreativ forskningsledare. Det var mycket stimulerande att delta i diskussionerna om alla de nya fynden som strömmade in under studiens gång men mitt eget aktiva bidrag inskränkte sig till att genomföra arbetsprov på en tredjedel av de 1000 deltagarna (24).

En mycket spännande studie av transplantation av grisnjure till människa genomfördes under 1990-talet. Tillgången på transplanterat är begränsad och xenotransplantation är en möjlighet som många drömmer om. I vårt försök var både människa och gris förbehandlade så långt vetenskapen då sträckte sig och försöket ansågs ha goda möjligheter att lyckas. Så blev det dock inte utan försöket fick avbrytas efter kort tid och lyckligtvis utan att den frivillige dialyspatienten kom till skada (25). Nu 25 år senare nås vi av nyheten att genmodifierade grisar använts för nya försök med xenotransplantation. Denna gång uppges ett gott gott resultat men vetenskapliga rapporter från dessa försök är inte ännu publicerade.

Under 1970-talet rapporterades att det stora psykiatriska läkemedlet litium kunde ge svåra njurskador vid kronisk användning. Njurmedicinare erinrade sig omedelbart de svåra njurskador som kroniskt intag av fenacetin orsakade på 1950-1960-talen och fruktade en upprepning. Jag samarbetade med psykiatern Hans Bendz som sammanställde ett representativt patientmaterial. Vi mätte GFR med single injection clearance som kunde genomföras i stor skala även på psykiatriska patienter. Vi kom fram till att njurskador visst förekom men att utveckling till uremi var mindre vanligt (26). Det visade sig att skadorna var dosberoende och det medförde att den rekommenderade dygnsdosen av litium vid behandling halverades och därmed efter hand även

frekvensen njurskador. Eftersom litium är ett mycket värdefullt läkemedel för behandling av affektiv sjukdom var lättnade stor inom psykiatri när litium undgick indragning.

Efter pensionen – salt och hypertoni!

Sambandet mellan salt och blodtrycks kontroll i akuta sammanhang är känt sedan länge men saltets roll för långsiktig kontroll som vid primär hypertoni är omdebatterad. Internationellt ses ett högt kroniskt saltintag som en viktig orsak till primär hypertoni men den svenska inställningen inom professionen har varit minst sagt avvaktande.

Inför en högtidsföreläsning vid min avgång som ordförande i Kungliga Vetenskaps och Vitterhets-Samhället i Göteborg (KVVS) 2001 valde jag att tala över ämnet "Salt och högt blodtryck – aktuella synpunkter på ett gammalt tema" som jag hoppades skulle intressera denna mycket blandade akademiska församling med sällskap. Föredraget rönt stort intresse möjligen eftersom många i den lätt ålderstigna publiken säkert hade behandling just för högt blodtryck. För egen del innebar förberedelserna för föreläsningen att jag fick upp ögonen för att frågan om saltets roll för primär hypertoni underskattats och försumrats i Sverige där fokus för hypertoniforskningen har legat på andra faktorer men framför allt på att perfektionera läkemedelsbehandlingen.

Föreläsningen publicerades i LT (27) och var starten på min publika kampanj mot ett överdrivet saltintag i befolkningen. Jag publicerade debattartiklar i DN, SvD och GP och min syn på saltet syntes i många media. Tillsammans med professorerna Erik Persson, Uppsala, och Lena Hulthén, Göteborg, bildade vi en trio med stor samsyn i saltfrågan. Vår första framgång var att intressera dåvarande medicinske chefen på Livsmedelsverket (SLV) professor Åke Bruce om saltets betydelse och salt infördes i SLVs nyckelhålmärkning av livsmedel redan 2004. Redan då stod det nämligen klart att det var de industriframställda livsmedlen som väsentligen orsakade det stora saltintaget i befolkningen. Nyckelhålmärkningen innebar att saltfrågan fick en officiell status också i Sverige.

Vårt lobbyarbete under åren ledde fram till att Vetenskapsakademin (KVA) arrangerade ett internationellt symposium om salt 2012 som avsevärt stärkte denna status. Vi uppväntade därefter regeringen 2015 som inkluderade saltfrågan i sin proposition "God och jämlik hälsa – en utvecklad folkhälsopolitik, 2017/18, nr 249" (28), där saltfrågan beskrevs som "den största folkhälsofrågan på det kardiovaskulära området". Därefter har regeringen gett SLV uppdraget att aktivt arbeta med att reducera saltintaget i befolkningen. Kvarnarna mal långsamt men de mal!

Argument för mindre salt i maten!

Primär hypertoni drabbar nästan en tredjedel av vuxen befolkning i Sverige och är vanligare bland äldre. Redan dessa förhållanden pekar mot att omgivningsfaktorer spelar roll och att "barostaten" som sätter blodtrycket förskjutits uppåt. Barostaten styrs i min värld väsentligen av triaden gener-stress-salt och de faktorerna påverkar varandra synergistiskt. Salt är den enda faktor i triaden som rimligen kan påverkas för prevention av primär hypertoni - och det utan individens medverkan.

Några ord om saltets fysiologi. Vårt inre badar i en 1 % saltlösning och för vårt välbefinnande och vår överlevnad är det viktigt att hålla saltet konstant d.v.s. hålla natriumkoncentrationen i blod och

kroppsvätskor konstant. Den kontrollen utövas av njurarna genom ett komplext samspel mellan utsöndringen av natrium och vatten som inbegriper fysiska, hormonella och enzymatiska processer. Natriumutsöndringen är en långsam och mycket energikrävande process över timmar-dagar medan vattenutsöndringen är en snabb och föga energikrävande process över minuter-timmar. Variationer i natriumintaget buffras därigenom av vattenutsöndringen.

Natrium tillförs vid måltider och allt natrium tas upp i tarmen och ökar därmed tillfälligt koncentrationen i blodet. Natrium binder vatten, blodvolymen ökar något liksom hjärtarbete och blodtryck. Natriumutsöndringen ökar och vattenutsöndringen minskar och status återställs före nästa måltid. Om så inte sker ligger natriumkoncentrationen kvar på en förhöjd nivå och så även en tryckhöjning som då utlöser den trycknatriures som är ett "ultimum refugium" för en konstant natriumkoncentration. Det innebär att barostaten förskjutits uppåt och lagt blodtrycket på en nivå som säkerställer normal natriumkoncentration i blod och kroppsvätskor.

Många menar att detta är en överdrivet enkel förklaring till primär hypertoni men jag menar att det finns ett tungt vetenskapligt underlag för uppfattningen att ett överdrivet saltintag över decennier i synergistiskt samspel med gener och negativ stress är en viktig orsak till och vidmakthållande av hypertoni. Det viktigaste argumentet är att ett reducerat saltintag sänker blodtrycket hos alla med eller utan hypertoni men självklart inte lika mycket beroende på aktuellt saltstatus. Ett reducerat saltintag med 3-5 gram/dag från vårt habituella intag runt 10 gram/dag anses ge en blodtryckssänkning som motsvarar effekten ett läkemedel och skulle vara en viktig behandlingsåtgärd. Kardiovaskulär ohälsa av stroke, hjärtinfarkt och kronisk hjärtsvikt skulle därigenom kunna begränsas. Beräkningar över hur mycket samhället kunde spara med mindre salt i maten är inte lätt men skulle säkerligen uppgå till betydande belopp. Det är därför viktigt för samhället att förebygga kardiovaskulär ohälsa. Minskat salt i industriproducerad mat har här sin chans som den högst sannolikt enda realistiska möjligheten till prevention av primär hypertension - och det utan individens egen medverkan!

Ett mål för vården borde vara att alla kända blodtryckspatienter får adekvat information om salt i maten – inte bara en uppmaning "vara försiktig med saltet" som de i bästa fall får – saltintaget borde analyseras regelbundet och patienterna utbildas av dietist. Att själv reducera saltintaget i dag är förvisso inte lätt men det går – ingen tvekan om det – men det kräver en insats av individen som behöver assistans för att lyckas.

Samhället kan bidra med kontroller av salt i industriproducerade livsmedel och träffa överenskommelser om reduktion om salt i produkterna och sådant arbete pågår. Tyvärr anses det inte vara möjligt att lagstadga om salt i industriproducerad mat på grund av EU men frågan ventileras där. Det är positivt att frågan uppmärksammas på högsta myndighetsnivå och det ger hopp för framtiden.

Några avslutande ord

Göteborg var under 1960-1970-talen inte bara ett Mecca för blodtrycksforskning utan också för fettforskning. Den stod verkligen högt upp på forskningens rankinglista. När jag som nybakad med.l.c. 1963 började på medicinkliniken blev jag närmast beordrad att börja med fettforskning med

docenten Kim Cramér som handledare. Jag engagerade mig helhjärtat i denna forskning som till stor del utfördes på kvällar och helger vid sidan av den kliniska tjänstgöringen som sedan var på den tiden. Det resulterade i en artikel i Lancet med titeln "Serum lipids and lipoproteins during long-term administration of an oral contraceptive" (29). Ämnet var hett på den tiden och artikeln slog an och sårtrycksrekvisitioner som då var vanligt regnade in. Studien blev också flitigt citerad och jag tror den är min mest citerade artikel genom åren. Trots denna framgång tog njurintresset snart överhanden och jag lämnade fettforskningen helt.

Om jag då skulle lista mina insatser inom njurforskningen efter var de gjort mest avtryck så kommer säkert mitt intresse för saltets roll för primär hypertoni på första plats. Primär hypertoni är ju en av vår tids världsomfattande folksjukdomar som orsakar individer och samhälle stora skador. Minskat saltintag i befolkningen är en stor möjlighet till prevention och allt starkare röster höjs också internationellt för att vidta aktiva åtgärder och så även i Sverige.

På andra plats kommer våra studier rörande effekten av ACE blockad på hypertoni och uremiprogres vid diabetes. Att ACE blockad skulle ha en så god effekt som vi visade väckte stor uppmärksamhet internationellt. Blodtryckseffekten tilldrog sig i början den största uppmärksamheten men efterhand har möjligheten att påverka uremiprogresen vid diabetes vara det stora fyndet. Våra studier inom detta område har förbättrat vård och behandling av diabetes runt om i världen.

På tredje plats sätter jag insatserna rörande njurskador av litium. Vi visade att litium verkligen medförde risk för allvarliga kroniska njurskador vid långvarig förskrivning i höga doser. Studierna medförde att rekommenderad maximal dygnsdos halverades och det har minskat skaderisken. Litium är ett stort läkemedel inom psykiatrin för behandling av affektiv sjukdom (manodepression) och våra studier bidrog verksamt att litium undgick indragning.

Det är de tre insatser jag själv anser vara de bästa. Bakom varje insats som jag har refererat sparsamt döljer sig ett antal skrifter och därför omfattar min skriftserie ganska många nummer som antydde i inledningen. Den upptar också annat som jag skrivit som ledare i vetenskapliga tidskrifter, översikter av skilda slag, symposie- och konferensbidrag och mycket inom urologi som jag inte alls berört här - så därför blev listan lång. Till sist vill jag tillägga att jag tog initiativ till och redigerade läroboken Njurmedicin på svenska utgiven på Liber förlag 1997. Härom året utkom femte upplagan så jag tror den varit till nytta även om kollegor i början tyckte det var onödigt med en lärobok på svenska.

Nu är det ju så att mina insatser redan ligger långt tillbaka i tiden och tiden mal obevekligt ner det mesta som skrivs. Det gäller för oss alla och är inget att sörja över. Men om någon av insatserna visar sig vara av bestående värde är det bara att känna sig glad och vara tacksam för det!

Referenser

- 1 Aurell M. och Hood B. Cerebral hemorrhage in a population after a decade of antihypertensive treatment. Acta Med Scand 1964, 176:377-383.
- 2 Aurell M. och Lindstedt I. Salt, högt blodtryck och vaskulär risk – problemet, metoder och strategier. Vaskulär Medicin 2023, 39:10-13.

- 3 Nosslin B. Determination of clearance and distribution volume with single injection technique. *Acta Med Scand* 1965, suppl. 442, 179:97-101.
- 4 Aurell M. och Ditzel J. Renal clearance of 51-Cr-EDTA-complex. A comparison between continous infusion and single injectction techniques. 7th Int congres clin chem 1969, vol 3:405-413.
- 5 Granerus G. och Aurell M. Reference values for 51-Cr-EDTA clearance as a measure of glomerular filtration rate. *Scand Clin Lab Invest* 1981, 41:614-616.
- 6 Aurell M., Berglund G. och Jonsson S. Radiorenografi vid hypertoni. *Läkartidningen* 1972, 69:872-878.
- 7 Johansson M., Jensen J., Aurell M., Friberg P., Herlitz H., Klingenstierna H., Volkman . Evaluation of duplex ultrasound and captopril renography for detection of renovascular hypertension. *Kidn Int* 2000, 58:774-782.
- 8 Aurell M., Carlsson M., Grimby G. och Hood B. Plasma concentration and urinary excretion of certain electrolytes during supine work. *J Appl Physiol* 1967, 22:633-638.
- 9 Aurell M. Renal response in man to plasma volume expansion and angiotensin. *Scand J Clin Lab Invest* 1969, suppl 112, 24:1-59.
- 10 Aurell M. Robert Tigerstedt – scentist, teacher and critic. *Svensk medicinhistorisk tidskrift* 2001, 5:75-90.
- 11 Goldblatt H., Lynch J., Hanzal R.F. och Sommerville W.W. Studies on experimental hypertension, *J Exp Med* 1934, 59:347-352.
- 12 Boucher R., Veyrat R., de Champlain J. och Genest J. New procedures for measurement of human plasma angiotensin and renin activity levels. *Canad M.A.J.* 1964, 90:194-198.
- 13 Kopp U., Aurell M., Nilsson I-M., och Åblad B. Thwe role of beta-1-adrenoceptor in the renin release response to graded renal sympathetic nerve stimulation. *Pfhlugers Arch* 1980, 387:107-113.
- 14 Attman P.O., Aurell M. och Johnsson G. Effects of metoprolol and propranolol on furosemide-stimulated renin release in healthy subjects. *Europ J Clin Pharmacol* 1975, 8:201-204.
- 15 Delin K. A clinical study on the use of renin measurements for preoperative diagnosis. *Akademisk avhandling* 1982, Göteborgs Universitet.
- 16 Aurell M., Rudin A., Tisell L.E., Kindblom L.G. och Sundberg G. Captopril effect on hypertension in a patient with renin producing tumour. *The Lancet* 1979, ii (July 21):149.
- 17 Berglund G. Hypertoni och organmanifestationer hos 50-åriga män. *Akademisk avhandling* 1974, Göteborgs Universitet.
- 18 Ljungman S. Renal function, sodium excretion and the renin-angiotensin-aldosterone system in relation to blood pressure. *Acta med Scand* 1982, suppl 663, 1-68.
- 19 Aurell M., Delin K., Flyght C., Herlitz H. Peroral converting-enzyme inhibitor (CSQ 14225, captopril) – en ny princip för behandling av högt blodtryck. *Läkartidningen* 1979, 76:3164-3165.
- 20 Dahlöf B., Herlitz H., Aurell M., Hansson L. Reversal of cardiovascular structural changes when treating essential hypertension. *Am J Hypert* 1992, 5:900-911.
- 21 Aurell M., Bengtsson C., Björck S. Enalapril versus metoprolol in primary hypertension – effects on the glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 1997, 12:2289-2294.
- 22 Krotkiewski M., Aurell M., Holm G., Grimby G., Szczepanik K. Effects of a sodium-potassium ion-exchanging seaweed preparation in mild hypertension. *AJH* 1991, 4:483-488.

- 23 Björck S., Nyberg G., Mulec H., Granerus G., Aurell M. Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *Br Med J* 1986, 293:471-474.
- 24 Grimby G, Wilhemsen L., Ekström-Jodal B., Aurell M., Bjure J., Tibblin G. Aerobic work capacity and related factors in a population study of men aged 54. *Scand J Clin Lab Invest*, 1970,26: 287-293.
- 25 Breimer ME., Björck S., Svalander CT., Bengtsson A., Rydberg L., Lie-Karlsen K., Attman PO., Aurell M., Samuelsson BE. Extracorporeal ("ex vivo") connexion of pig kidneys to human I. Clinical data and studies on platelets destruction. *Xenotransplantation* 1996, 3:328-339.
- 26 Bendz H., Andersch S., Aurell M. Kidney function in an unselected lithium population. A cross-sectional study. *Acta Psych Scand* 1983, 68:325-334.
- 27 Aurell M. Salt, njurfunktion och högt blodtryck – reflexioner kring ett aktuellt tema. *Läkartidningen* 2002 99:4736-4740.
- 28 Regeringskansliet 1918. God och jämlik hälsa – en utvecklad folkhälsopolitik. Regeringens proposition 2017/2018, no 249.
- 29 Aurell M., Cramér K., Rybo G. Serum lipids and lipoproteins during long-term administration of an oral contraceptive. *The Lancet* 1966, ii (Feb 5),291-293.
- 30 Delin K., Aurell M., Claes G., Teger-Nilsson A-C., Wallentinl. Multiple arterial occlusion and hypertension probably caused by an oral contraceptive: a patient in whom the development of renovascular hypertension has been followed. *Clin Nephrol* 1976, 6:453-457.

När jag nu avslutat denna översikt vill jag uttrycka min djupa tacksamhet till kollegor, vården och laboratorier för vårt fina samarbete genom alla dessa år – klinisk forskning är och förblir ett samarbete med hängivna deltagare och det har jag haft glädjen att ha – stort tack till alla!