

Medisinsk historie

De gikk først – leger som eksperimenterte på seg selv

Siden oldtiden har det vært laget regler for forsøk på mennesker. Noen har hevdet at hvis man mener et forsøk innebærer risiko, bør man gjøre forsøket på seg selv først. Det er tallrike eksempler på leger som har gjort dristige forsøk på seg selv. Artikkelen beskriver disse forsøkene, hvorfor de ble gjort og hva de førte til.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Hans Erik Rugstad*

hans.erik.rugstad@rikshospitalet.no
Seksjon for klinisk farmakologi
Afdeling for medisinsk biokjemi
Rikshospitalet
0027 Oslo

* Nåværende adresse:
Ullernveien 11
0280 Oslo

Siden oldtiden har leger vært opptatt av retningslinjer for behandling og eksperimenter på mennesker. «Nil nocere», du skal ikke skade, heter det i de hippokratiske skrifterne. Evangelisten Lukas, som selv var lege, formulerte sitt kristne budskap: Du skal gjøre mot andre det du vil at andre skal gjøre mot deg. Koranen gir uttrykk for de samme tanker.

Krigsforbryterdomstolen i Nürnberg etter den annen verdenskrig utledet ti prinsipper for medisinsk forskning, den såkalte Nürnbergkodeksen. Her står det at ikke noe eksperiment skal finne sted hvis det er grunn til å frykte at det vil føre til død eller varig skade. Det åpnes likevel for at forsøkslegen kan gjøre utprøvingen på seg selv (1). Dette står i kontrast til vår tids regionale forskningsetiske komiteer i Norge. I de årene (1986–91) jeg var formann i denne komiteen i daværende helseregion 2, som omfattet statssykehusene og fylkene rundt Oslofjorden, vurderte vi flere hundre proto-

koller. Bare i ett tilfelle foreslo utprøveren å gjøre forsøk på seg selv – i et potensielt farlig forsøk. Vi forela forslaget for den nasjonale medisinske etikkkomité som mente at også forsøk som innbefatter selveksperimentering skal rapporteres og vurderes på vanlig vis på samme måte som forsøk på pasienter eller friske, informerte frivillige. Prosjektet ble frarådet.

Det er skrevet flere oversiktsartikler om leger som har eksperimentert med seg selv som forsøksobjekt (2–4), og Lawrence K. Altman har skrevet en omfattende, om enn ufullstendig, bok om fenomenet (5). Flere av de selveksperimentelle arbeidene jeg vil omtale her, har brakt medisinen et langt sprang fremover. Til denne historiske eksempelsamlingen hører hjertekateterisering, vaksiner mot dødelige sykdommer, viktige oppdagelser i flymedisin og dokumentasjon av at duodenalsår er en infeksøs sykdom.

Blant leger som har eksperimentert på seg selv finner vi både nobelprisvinnere, profesorer ved prestisjefylte medisinske fakulteter og en rekke leger uten kjente navn eller berømmelse, i alle fall ikke da de utførte eksperimentene. Mange av legene som gjorde forsøk på seg selv, satte helse og liv på spill og egen økonomi og karriere i fare.

Berømt for feiltolkning

Max von Pettenkofer (1818–1901) ble kanskje mest berømt for en feil, eller rettere en feiltolkning (6, 7). I 1883 påviste Robert Koch (1843–1910) koleravibrionen og mente at den var årsaken til kolera. Pettenkofer mente derimot at bakterien alene ikke var nok til å fremkalle sykdommen. I 1892, i en alder av 74 år, besluttet Pettenkofer å utføre det avgjørende eksperiment i egen person. Han drakk et næringsmedium med en stor mengde kolerabakterier.

Dette påførte ham diaré, men han fikk ikke kolera. Hans motstandere sa at det var fordi han hadde så mye magesyre at kolerabakteriene ble drept i magen hans. Dermed tok han rikelig med syrenøytraliserende middel og deretter mer kolerabakterier; fremdeles uten å få kolera. Dette førte til en livlig debatt om årsaken eller årsakene til kolera som år om annet tok livet av tusener i Europas storbyer i Pettenkofers samtid. For øvrig ble han kritisert for uansvarlighet og ekshibisjonisme. Enkelte hevdet at han hadde tenkt å ta livet av seg på en oppsikts-

vekkende måte. Selv svarte han på dette: «Selv om jeg hadde narret meg selv og eksperimentet hadde satt mitt liv i fare, ville jeg rolig sett døden i øynene, for denne min død ville ikke ha vært noe tåpelig eller feigt selvmord. Jeg ville ha dødd i vitenskapens tjeneste som en soldat på ærens mark. Helse og liv er, slik jeg ser det, svært store jordiske goder, men ikke det viktigste for mennesket. Mennesket må ofre både liv og helse for høyere idealer hvis det skal heve seg over dyrene» (6). Dette er ordbruk som i dag virker fremmed, kanskje også noe svulstig.

Vi kan vel iallfall si at en gal tolking gav støtet til en omfattende diskusjon.

Hjertekateteriserte seg selv

Et oppsiktsvekkende forsøk på dristig hjertekateterisering av seg selv ble utført av Werner T.O. Forssmann (1904–79). Han var utdannet lege i 1928 og begynte som kandidat ved et lite sykehus i Eberswald utenfor Berlin. Forssmann mente at hjertekateterisering ville være av stor betydning for å studere hjertets fysiologi og dets sykelige tilstander, og at bruk av kontrastmidler og andre medikamenter sprøytet direkte i hjertet ville være meget nyttig. Han var overbevist om at hvis eksperimentet var usikkert og kanskje farlig, måtte han gjøre det på seg selv. Han spurte sin sjef om tillatelse og fikk nei.

Sommeren 1929 fikk han operasjonssøster Gerda Ditzen til å hjelpe seg. Han satte lokalanestesi i alubøyen og trådte et 65 cm langt ureterkateter inn i venen så langt han kom og kjente at det nådde hjertet. Deretter tok han et håndkle rundt armen, gikk ned i røntgenavdelingen, som lå i underetasjen, og la seg til foran skjermen. Han så at kateteret lå i forkammeret og tilkalte røntgenlegen og fikk tatt bilde av kateteret i forkammeret. Etter dette sendte han en artikkel inn til vurdering.

Høsten 1929 flyttet Forssmann til Berlin og ble ansatt hos Ferdinand Sauerbruch (1875–1951) som var tidens mest berømte thoraxkirurg. Forssmanns artikkel kom på trykk i novembernummeret 1929 av *Klinische Wochenschrift*, et av samtidens ledende medisinske tidsskrift (8) (fig 1). Forssmann ble innkalt til Sauerbruch, som gav ham sparken med ordene: «Vi driver hospital her, ikke sirkus» (9). Nobelkomite-

teen fant frem til Forssmanns epokegjørende artikkel fra 1929 da det i 1956 ble utdelt nobelpris i medisin for hjertekateterisering. Forssmanns originalitet og personlige mot ble berømmet. Prisen ble delt mellom Forssmann, André Cournand og Dickinson Woodruff Richards. De to sistnevnte utviklet hjertekateterisering til praktisk bruk i 1940-årene og publiserte en rekke artikler om emnet. Deres arbeider gav viktige bidrag til studier av hjertets funksjon under ulike patologiske tilstander.

Overlevde kollisjonsforskning

Dr. John Paul Stapp (1910–99), major i det amerikanske flyvåpenets sanitet, satte seg på en selvkonstruert slede med fire rakettmotorer i desember 1954. Han kom opp i en fart like under lydens hastighet, eller om man vil, hurtigere enn en kule avfyrt fra en pistol kaliber .45. Så bremsset han ned på ett og et halvt sekund. Dette utsatte ham for et trykk på nesten 40 ganger tyngdekraften, omtrent samme kraft som om man kjører en bil med en fart på 80 km/t rett i fjellveggen. Et jetfly som lander på et hangarskip har en fart på ca. 250 km/t og piloten er utsatt for mindre enn 10 G. Stapp var altså utsatt for minst fire ganger så høy G-påvirkning og hadde ikke anti-G-drakt som jagerflygere nå vanligvis har.

Han overlevde både dette og i alt 29 liknende eksperimenter på seg selv. Han fikk netthinneblødninger, hjernerystelse og bruddskader, og ventet med å gifte seg til han var ferdig med eksperimentene. I 1980 sa han at han var glad for at målet var å redde liv, ikke å skyte (5). Han krevde heller ikke noen form for kompensasjon for disse forsøkene, men hevdet at det var en del av hans jobb. Man kan med andre ord vanskelig avskrive dette som et utslag av ekshibisjonisme og heller ikke som en sjelden og eksentrisk variant av ekstremportutøvelse. Dette var nitid planlagte forsøk som ble nøyaktig loggført og beskrevet (10). Stapps forsøk har hatt stor betydning for flyging og romfart samt for utviklingen av sikrere bilbelter.

Myten om Walter Reed

Gulfeber gir bl.a. leverskade og gulsott og har høy dødelighet. Sykdommen tok livet av store deler av Napoleons armeer i Vest-India i 1803. Samme år solgte Napoleon et enormt landområde som da var fransk til USA, for 27 millioner dollar. Det var hele området fra Mexico-golfen til Canada. Uten gulfeberen hadde kanskje ikke Napoleon gitt opp dette området; kan hende ville hele Nord-Amerika snakket fransk i dag.

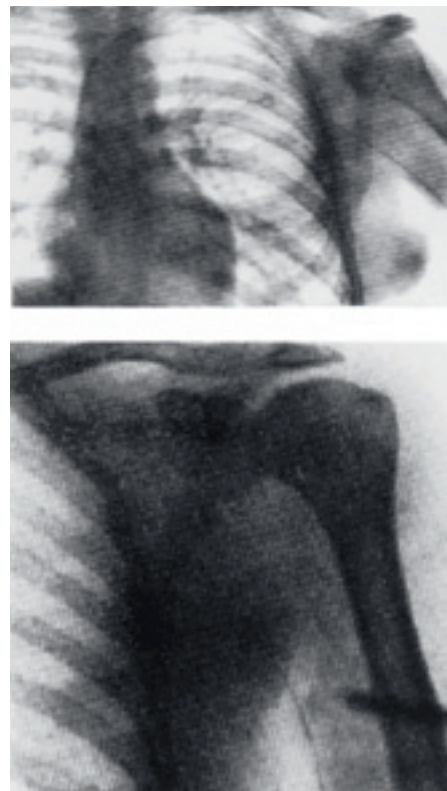
For å forsøke å få slutt på den svøpe som gulfeber var, nedsatte USAs helseminister en komité ledet av sanitetsoffiseren dr. Walter Reed (1851–1902), med det formål å finne årsaken til gulfeber og mulig behandling eller forebygging. Da Reed og

hans medarbeidere Aristides Agramonte, James Carroll og Jesse Lazear startet sitt oppdrag på Cuba i 1900 var det ikke fastslått at gulfeber skyldtes smitte, og det var mange teorier i omløp. Under et opphold på Cuba lot Reeds medarbeidere seg stikke av en mygg (*Aedes aegypti*) som hadde stukket pasienter med gulfeber. Reed selv oppholdt seg i Washington DC. Lazear døde, Carroll ble meget syk, Agramonte livsvarig skadet. Forsøkene gjorde det klart at gulfeber er en smittsom sykdom overført med denne myggen (11). Carroll og Agramonte klaget i ettertid på at de ikke fikk mer av æren. Som det ofte skjer når vitenskapsmenn samarbeider over lengre tid og plutselig får suksess og berømmelse og kanskje til og med penger: Noen mener at deres bidrag ikke blir tilstrekkelig kreditert. Forsøket ble innledet av et harmonisk team, samarbeidet endte med bitterhet. Dersom en enkelt skulle blitt hedret, burde det vel vært Lazear, som ofret livet. Reed som hadde sittet trygt i USA, fikk verdens største sykehus oppkalt etter seg, Walter Reed Army Hospital i Washington DC (12).

Parasittforskning gav antabus

Erik Jacobsen (1903–85) var professor i farmakologi ved den farmasøytiske høyskolen i København. Han var bl.a. interessert i bekjempelse av alvorlige tarmsykdommer forårsaket av parasittinfeksjoner og innvollsormer. Jacobsen var opptatt av oksidasjonsprosesser og hadde merket seg at laverestående organismer som kreps, hummer, reker og dyr nedover i dyrerekken benyttet kobberenzymmer i oksygentransport og vevsoksidasjon. Laverestående organismer er derfor avhengige av kobber, mens høyerestående organismer benytter de langt mer effektive jernholdige stoffene til oksygentransport og trenger ikke kobber til dette. Jacobsen tenkte at et stoff som inaktiverer kobber ville kunne være et effektivt parasittmiddel samtidig som det ville være lite toksisk for mennesker. I 1940-årene kom han frem til et stoff som inneholdt svovel, et disulfid, og som ved reduksjon i kroppen gav sulfhydrylgrupper (SH-grupper) som i sin tur kunne inaktivere kobber. Stoffet ble kalt disulfiram. Dette hadde vært brukt i salver mot skabb og lus.

Til systemisk bruk mot innvollsparasitter måtte det gjøres en toksisitetsstudie. Jacobsen prøvde stoffet på seg selv og en medarbeider. De ble begge meget dårlige. Han husket at de hadde drukket en bayer og en snaps til lunsj. Følgende forsøk ble satt i gang: En uke tok de bare disulfiram uten alkohol, en uke hadde de sin sedvanlige bayer og snaps til lunsj, men ikke disulfiram. Uken etter tok de bayer og snaps og disulfiram. Igjen ble de meget dårlige. Men Jacobsen var dansk og konkluderte med at man ikke kunne ha et preparat som gjorde at man ikke kunne ta en bayer til lunsj. En



Figur 1 Forssmann med kateteret han har trødd i hjertet, hentet fra Forssmanns artikkel i *Klinische Wochenschrift* (8)

tid senere holdt han et foredrag i det danske folkeakademi og fortalte denne historien. Han fikk brev fra en rekke danske kvinner som fortalte at deres menn drakk for mye. Kanskje kunne dette stoffet være noe for dem? Antabus var født (Erik Jacobsen, personlig meddelelse 1975). I flere arbeider dokumenterte Jacobsen og medarbeidere senere at disulfiram hemmer omsetningen av acetaldehyd, som dannes i det første trinn i alkoholomsetningen og dermed gir en opphopning av det giftige acetaldehyd (13).

Magesårforskning i motbør

Barry J. Marshall var 32 år gammel i 1984 og under utdanning i indremedisin i Perth, Australia da han ville finne bevis for at infeksjon med bakterien *Helicobacter pylori* er hovedårsaken til duodenalsår (14). Noen år tidligere hadde en nær kollega, patologen J. Robin Warren oppdaget bakterien i biopsier fra mage-tarm-kanalen. Marshall selv fant bakterien i nesten alle biopsier fra pasienter med peptiske sår, såfremt pasientene ikke hadde spist store mengder acetylsalisylsyre. Marshall la frem sine funn av *Helicobacter pylori* hos magesårpasienter på en internasjonal konferanse om campylobacterinfeksjoner i Brussel i 1983 (15) Reaksjonen blant tilhørerne var hoderisting. Dette er det mest meningsløse jeg har hørt, sa Dr. Martin Blaser, sjefen for infeksjonsmedisin ved Vanderbilt University School of Medicine (14). Det var ikke bare hos infeksjonsmedisinere Marshall



Figur 2 Bildet viser underarmen til Ole Jacob Malm med tre transplanterte hudlapper, en fra den nyresyke pasienten, en fra faren og en fra moren (22). Bildet er utlånt av Erik Thorsby, og Ole Jacob Malm har gitt tillatelse til å bruke det

fikk motbør. Salg av medisiner som hemmer eller stopper produksjonen av magesyre beløp seg til milliarder av dollar årlig.

Få sykdommer har i samme grad vært knyttet til psykologiske faktorer som magesår. På samme tid, i midten av 1980-årene, hevdet dr. James F. Masterson at ulcus rammer dem som hungrer etter emosjonell tilførsel som ble tapt i barndommen (16). En berømt psykiater, Harold G. Wolff (1898–1962), mente at det er vårt konkurranseorienterte levesett, det moderne samfunn, som ikke tillater at man kan drepe og spise sine fiender og konkurrenter, som gav magesår (14). Marshall var således lenge alene med sitt syn om hovedårsaken til magesår. Han hadde mektige industriherrer og berømte vitenskapsmenn og -kvinner mot seg da han i 1984 tok saken i egne hender og drakk en stor mengde av en kultur av *Helicobacter pylori*, ulcusbakterier, som han kalte dem. Han hadde ikke lagt forsøket frem for sykehusets etikk-komité, ettersom han antok at han ikke ville få tillatelse. Han fikk mageplager, kastet opp og gastroskopi viste betent mageslimhinne med rikelige mengder av *Helicobacter pylori*. Historien om denne ildprøven ble offentliggjort 15. april 1985 i *Medical Journal of Australia* (17). Det var et revolusjonerende funn at en bakterie forårsaker ulcus, som så lenge hadde vært kardinaleks- emplet på en psykosomatisk lidelse. Mageinnholdet hadde dessuten lenge vært betraktet som sterilt.

Kokain, LSD og C-vitamin

William S. Halsted (1852–1922) var den legendariske sjefen for kirurgi ved Johns Hopkins Hospital. Han var pioneren når det gjaldt ledningsanestesi. Han brukte kokain, som han sprøytet på seg selv, og ble kokainist (18).

Albert Hofmann (1906–), oppdageren av LSDs psykiske virkninger, tok i 1943 selv

0,25 mg LSD peroralt, og han har gitt en fargerik skildring av virkningene (19).

Dr. John H. Crandon greide fra november 1939 å gjennomføre et seks måneders forsøk på en ensformig diett som var fri for vitamin C. Det er tvilsomt om en frisk frivillig forsøksperson ville ha gjennomført et så kjedelig forsøk. Gjennom dette langvarige eksperimentet gav Crandon verdifulle bidrag om dette vitamins betydning for mennesket (20).

To norske pionerer

Det finnes også flere eksempler på norske leger som har gjort forsøk på seg selv. Jeg vil nevne to av dem.

Klaus Gustav Hansen (1895–1971) var professor i farmakologi fra 1929 ved Universitetet i Oslo. Han ble herostratisk berømt da han i 1935 innkalte til pressekonferanse på sitt institutt og under det tømte i seg et beger med tungtvann for å se om det var farlig. Under overskriften «Heltebedrift eller usmakelig reklame?» ble begivenheten omtalt i *Aftenposten*. Episoden medførte at universitetets rektor mottok et brev undertegnet 30 doktorer, hvor de blant annet skrev: «Dette kan bibringe publikum falske forestillinger om Universitetets vitenskapelige nivå og er i høy grad egnet til å svekke tilliten til vitenskapelig forskning.» Klaus Hansen selv mente at eksperimentet var nyttig. Han merket ingen ting, sa han, verken av plager eller ubehag (21).

Ole Jacob Malm (1910–2005) var overlege og professor i kirurgisk patofysiologi ved Ullevål sykehus. Han hadde bodd i USA i årene 1954–61 og hadde et meget stort kontaktnett der. Ikke lenge etter at man på Harvard med hell hadde benyttet stoffet aziatioprin for å hindre avstøtning etter nyretransplantasjon, fikk Malm tak i stoffet og inviterte i 1963 en amerikansk kirurg, Dick Wilson, til Ullevål sykehus for å utføre en nyretransplantasjon. En alvorlig nyresyk pasient hadde foreldre som begge var villige til å gi en nyre. Det ble spørsmål om hvem man skulle velge som nyredonor. Vevstyping (HLA-typing) var ikke etablert i Norge og vel knapt satt i system noe sted. Malm brukte seg selv for å undersøke hvem av foreldrene som ville passe best som donor. Han fikk transplantert en hudlapp fra pasienten på underarmen og fikk dermed dannet antistoffer mot pasientens vev. Da denne lappen ble avstøtt, fikk han transplantert en hudlapp fra pasientens mor og en fra far ved siden av. Han avstøtte hudlappen fra mor først. Malm konkluderte derfor med at moren hadde større vevsforlikelighet med pasienten enn faren (fig 2). Moren ble derfor brukt som giver (22). Dette var Norges første vellykkede nyretransplantasjon, og pasienten levde i over 20 år med fungerende nyre.

Avslutning

Noen av de refererte selveksperimentene har brakt medisinen fremover. De har vært utført av sterkt motiverte forskere som har sett det som riktig å utføre forsøkene på seg selv når de anså dem som farlige. Ikke alle ville vært utført hvis man skulle følge dagens lover og regler. Slike regler og lover er betimelige og nødvendige, men forbud mot selveksperimentering kan forhindre eller utsette at vi får verdifulle resultater som vil kunne bringe medisinen fremover.

Manuskriptet ble godkjent 23.6. 2005.

Litteratur

- Annas GJ, Grodin MA, red. The nazi doctors and the Nuremberg code: human rights in human experimentation. New York: Oxford University Press, 1992.
- Ebstein E. Medical men who experimented upon themselves. *Med Life* 1931; 38: 216–8.
- Altman LK. Auto-experimentation: an unappreciated tradition in medical science. *N Engl J Med* 1972; 286: 346–52.
- Kidd AM. The problem of experimentation on human beings III. Limits of the right of a person to consent to experimentation on himself. *Science* 1953; 117: 211–2.
- Altman LK. Who goes first? The story of self-experimentation in medicine. New York: Random House, 1986.
- Evans AS. Pettenkofer revisited: the life and contributions of Max von Pettenkofer (1818–1901). *Yale J Biol Med* 1973; 46: 161–76.
- Howard-Jones N. Robert Koch and the cholera vibrio: a centenary. *BMJ* 1984; 288: 379–81.
- Forssmann W. Die Sondierung des rechten Herzens. *Klin Wochenschr* 1929; 45: 2085–7.
- Eisenberg RL. Radiology: an illustrated history. St. Louis: Mosby, 1992: 224–5.
- Stapp JP. Human exposures to linear deceleration. Part 2: The forward-facing position and the development of a crash harness. United States Air Force Technical Report nr. 5915. Wright-Patterson Air Force Base. Ohio: United States Air Force, Wright Air Development Center, 1951: 1–34.
- Reed W. The etiology of yellow fever. *JAMA* 1901; 36: 431–40.
- Bean WB. The Fielding H. Garrison lecture: Walter Reed and the ordeal of human experiments. *Bull Hist Med* 1977; 51: 75–92.
- Hald J, Jacobsen E, Larsen V. The sensitizing effect of tetraethylthiuramdisulphide (antabuse) to ethylalcohol. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1948; 4: 285–96.
- Monmaney T. Marshall's hunch. *The New Yorker* 20.9. 1993: 64–72.
- Marshall BJ, Warren JR. Spiral bacteria in the human stomach: a common finding in patients with gastritis and duodenal ulcer. I: Pearson AD, Skirrow MB, Rowe B et al, red. *Campylobacter II: proceedings of the second international workshop on campylobacter infections*, Brussels, 6–9 September 1983. London: Public Health Laboratory Service, 1983: 11–2.
- Masterson JF. The search for the real self: unmasking the personality disorders of our age. New York: The Free Press, 1988: 67.
- Marshall BJ, McGeachie DB, Rogers PA et al. Pyloric *Campylobacter* infection and gastroduodenal disease. *Med J Aust* 1985; 142: 439–44.
- Collins VJ. Principles of anaesthesiology. 2. utg. Philadelphia: Lea & Febiger, 1976: 12–3.
- Hofmann A. How LSD originated. *J Psychedelic Drugs* 1979; 11: 53–60.
- Lund CC, Crandon JH. Human experimental scurvy. *JAMA* 1941; 116: 663–8.
- Næss K. Trekk fra farmakologiens historie. *Farmakoterapi* 1980; 36: 61–2.
- Thorsby E. Transplantasjonsimmunologi og vevsforlikelighetsantigener. I: Westlie L, red. *Norsk nyremedisin: et moderne eventyr*. Oslo: Norsk nyremedisinsk forening, 1999: 112–25.