

Halsesyke i Europas utkant – da difteriantitoksinet kom til Romsdals amt

SAMMENDRAG Difterien var sentral i etableringen av den bakteriologiske forklaringsmodellen for infeksjonssykdom. Den bakteriologiske forståelsen ledet til forskning som kulminerte med utviklingen av difteriantitoksin, som var den første effektive terapeutiske behandling av epidemisk sykdom. Før antitoksinet var isolasjon og desinfeksjon de viktigste åpnene mot difteri. At behandlingen med antitoksin kunne kombineres med allerede eksisterende sykdomsbekjempelse, var en viktig faktor for den raske utbredelsen.

Difteriantitoksin ble tatt i bruk i Romsdals amt i 1895. Serumet måtte de første årene bestilles fra utlandet. Dette begrenset utbredelsen i distriktet. Det lave antallet leger og lang transportdistanse var medvirkende årsak i at antitoksinet ikke nådde sitt fulle potensial. Den industrielle produksjonsmåten vanskeliggjorde serumproduksjon i periferien. I Norge kom etter hvert serumproduksjon i gang i Kristiania, noe som var medvirkende til at dødeligheten av difteri raskt ble lavere her enn i resten av landet. I denne artikkelen vil vi belyse forholdet mellom sentrum og periferi i spredningen av medisinske fremskritt ved å granske implementeringen av difteriantitoksin i Romsdals amt.

Lars Carl Eriksen Fjørtoft (1854–1933) (fig 1), gårdbruker og fisker på øya Fjørtoft utenfor Ålesund, fikk i 1885 nesten hele sin familie brått revet bort i løpet av noen skjebnesvangre uker i mars. Tre av hans fire barn mistet livet av det kirkeboken oppga som halsesyke (1). Anna Olivia på fire år døde 12. mars, Ole Anton på halvannet år 22. mars og Edvard Lauritz på sju år 27. mars. Legen fra Ålesund kom først til stedet like før det siste dødsfallet, men det var ikke mye han kunne gjøre. Tragedien som rammet førsteforfatters tippoldefar kunne kanskje ha vært unngått, hadde sykdommen slått til ti år senere. Da var nemlig serumbehandling mot difteri tatt i bruk i Norge (2).

Difteri er en spesiell sykdom i medisinsens historie, særlig på grunn av dens rolle i etableringen av den bakteriologiske forklaringsmodellen for infeksjonssykdom. Den nye forståelsen ledet til forskning som muliggjorde produksjon av nye biologiske medikamenter, hvorav difteriantitoksin var den første effektive medisinen mot bakteriell sykdom (3). Dette historiske gjennombruddet i terapeutisk behandling ledet til oppbygging av en mer kompleks farmasøytisk industri og til vitenskapelig kvalitetskontroll. I dette lå standardisering av produksjon, kontroll av effekt ved hjelp av dyremodeller og etter hvert bruk av statistikk (4).

Vi skal i denne artikkelen ta opp forholdet mellom sentrum og periferi i spredningen av medisinske fremskritt og belyse hva som kjennetegnet difteriens bekjempelse i utkanten av Europa, nærmere bestemt i Romsdals amt, i dag Møre og Romsdal. Medisinhistorien er kjennetegnet ved at

gjennombrudd og oppdagelser skjer ved de ledende universitetene i store byer. Med utgangspunkt i en lokal kontekst vil vi granske implementeringen og ringvirkningen av en slik sentral hendelse – oppdagelsen av difteriantitoksinet.

Fra Brettoneau til Behring

Sykdommen difteri skyldes bakterien *Corynebacterium diphtheriae* (gresk koryne = klubbe, av dens form). Begrepet «difteri» stammer fra gresk «diphtheria», som betyr skjold eller membran. Det ble tatt i bruk på grunn av inflammasjonens utseende på de mukøse membranene. De høyvirulente epidemiene, som kan ha opptil 30–50 % letalitet, skyldes at bakteriene er infisert av et virus som gir økt utskilling av et potent eksotoksin (3). Toksinet kan føre til paralyse gjennom fettvevsnedbrytning av hjertemuskel og det perifere nervesystem.

Den fremste dødsårsaken hos barn var likevel luftveisobstruksjon (3). Sykdommen ble oftest spredt ved dråpesmitte, men kunne også smitte ved kontakt og gjenstander (fomitter). Inkubasjonstiden er 2–4 dager. Bakterien former etter hvert et membranøst eksudat på vev i pharynx som kan føre til nekrose, med påfølgende vond lukt og grønt/svart belegg (3).

Selv om man på starten av 1800-tallet beskrev difteri som en ny sykdom, er det tvilsomt om dette virkelig var tilfellet. Alle rede i antikkens medisinske litteratur kan man lese om liknende symptombilder (3). Pierre Brettoneau (1778–1862) var den første til å sammenfatte de kliniske trekkene ved difteri, og det ble han som ga sykdommen navn. Dette skjedde i midten av 1820-årene.

Edvard Breivik

edvard_breivik@hotmail.com
Molde sjukehus

Christoph Gradmann

Seksjon for medisinsk antropologi og medisinsk historie
Institutt for helse og samfunn
Universitetet i Oslo

Artikkelen er basert på en studentoppgave ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Difteri ble i den første fasen sett på som en sykdom som rammet fattige som levde under uhygieniske og trange kår. Utover på 1800-tallet ble årsaksforklaringen endret. Teorien om at sykdommen ble forårsaket av dunster fra jordsmonnet (miasmer), ble etter hvert erstattet av en kontagiøs teori. Her ble bakteriene etter hvert ble oppfattet som det patologiske substrat.

Difteribakterien ble for første gang identifisert i 1883 av den tyske patologen Edwin Klebs (1834–1913). Han påviste, i samarbeid med Friedrich Löffler (1852–1915), bakteriens kausale sammenheng med den kliniske sykdommen. Diffteri ble den beste modellen til å bevise den nye bakteriologiske sykdomsteorien. Émile Roux (1853–1933) og Alexandre Yersin (1863–1943) viste så i 1888 at det var toksinet fra bakterien som forårsaket sykdom. To år etter startet Emil Behring (1854–1917) og Shibasaburo Kitasato (1853–1931) arbeidet med å bruke serum fra rekonvaleserende i behandlingen. Det var et arbeid som ledet til at diffteri ble en kurabel sykdom (3).

Flere store firmaer startet så produksjon av difteriantitoksin for salg, i første rekke høstet fra hest. I Tyskland ble selskapet Hoechst dominerende. Produksjonen foregikk i stor skala og under et strengt kontrollregime hvor alt skulle loggføres og standardiseres (5). I 1894 ble difteriantitoksinet tilgjengelig for salg (6), og allerede samme år meldte en norsk lege om sine positive erfaringer i *Norsk Magazin for Lægevidenskaben* (7).

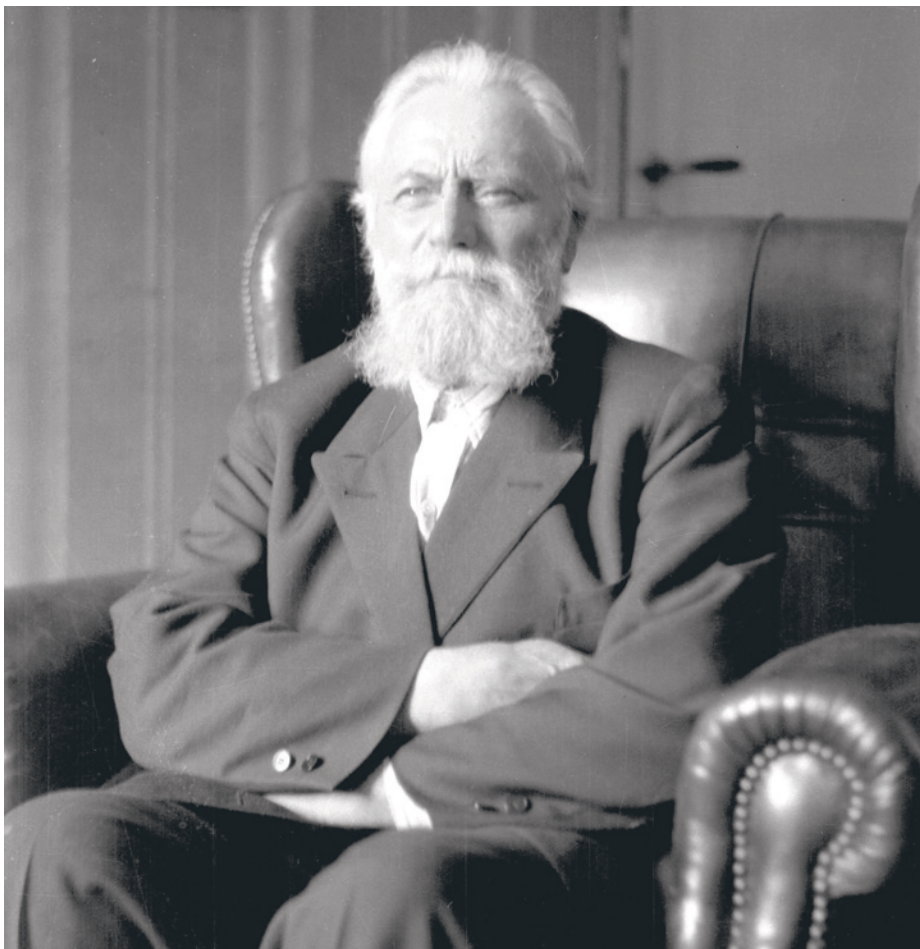
Difteri i Romsdals amt

I Norge ble sykdommen i starten omtalt som den «trondhjemske halsesyke», etter en alvorlig epidemi i Trøndelag i 1840-årene. Senere ble den blant annet omtalt som krupp, strupehoste og diphteritis. Fire store difteriepidemier er registrert i Norge – den første i 1860-årene, den andre fra 1883 til rundt 1895 og de to siste under verdenskrigene (8).

Sykdommens letalitet i Norge er estimert til 21 % i andre halvdel av 1800-tallet (2). I Romsdals amt var det også økt forekomst under de nevnte epidemiene. I tillegg var sykkeligheten høyere her enn sykkeligheten på landsbasis fra 1860-årene til rundt 1880, hvoretter den var lavere frem til 1900, bortsett fra toppåret 1890 (9, 10).

Hva ble gjort før antitoksinets inntog?

Ut fra den kjensgjerning at de terapeutiske virkemidlene var få og til dels lite virksomme, var forebygging viktigste virkemiddel til et godt stykke ut på 1900-tallet. Isolering av syke og desinfeksjon av klær og rom ble ansett som de vanligste og mest effektive tiltakene (11). Det var i flere lege-



Figur 1 Gårdbruker og fisker Lars Carl Eriksen Fjærtøft (1854–1933). Foto: Waldemar Jørgensen

distrikter påbudt med desinfisering der sykdommen hadde herjet, gjerne etter seks uker med isolasjon. Svovelrøyk var den dominerende formen for desinfeksjon frem til grundig vasking ble viktigst som ledd i antiseptikkens fremvekst (12).

Isolasjon og karantene var det andre viktige våpenet legene hadde før difteriantitoksinet. Schiøtz har vist at det offentlige gjennom sunnhetsloven av 1860 la til rette for sterkere intervensjon på bekostning av individets interesser (13). Ohman Nielsen har beskrevet hvordan isolasjon og karantene iverksatt av sunnhetskommisjonen og leger i Kristiansand effektivt kunne begrense difteriepidemien (14). I årene 1898–99 ble 45 syke av difteri i Surnadal, og legene meldte at en del pasienter ikke innrettet seg etter den pålagte isolasjonen. Distriktslegen sørget derfor for at de ble bøltagt (15). I Romsdals amt hendte det også at man i perioder med høyt smittetrykk stengte skoler og kirker (16).

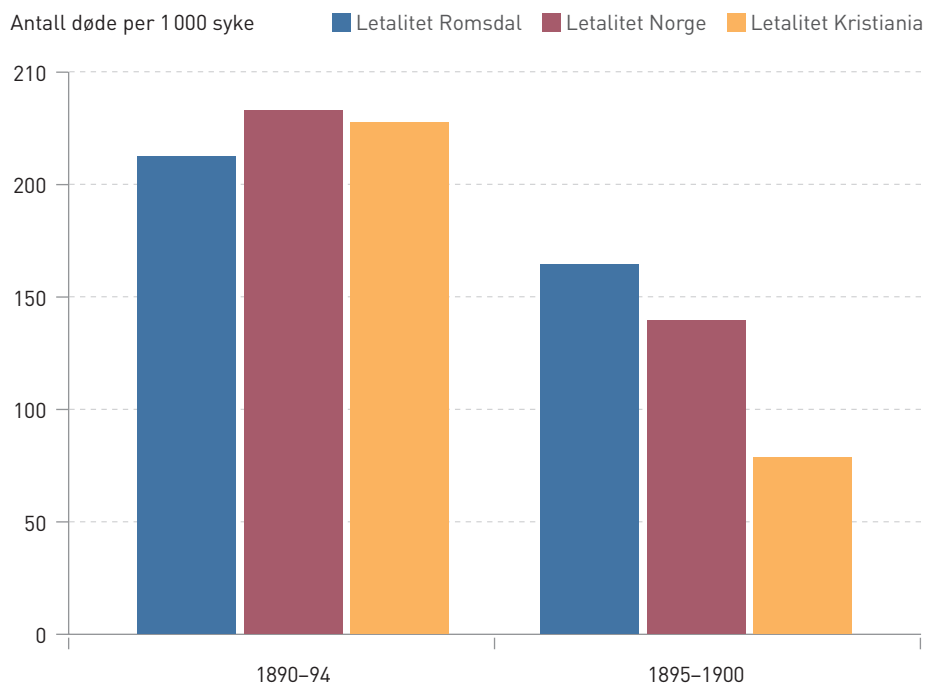
For de som allerede var syke hadde ikke legene mye å tilby. Olav Einset, som vokste opp på Søndre Nordmøre på slutten av 1800-tallet sa følgende om sine erfaringer:

«Ein difteri-farang herja bygdene i slutten av åtti-åra. Hjelperåda var å få pensla vekk etter kvart dei kvite soppfillene som la seg ned gjennom halsen og ville kvela den sjuke. Men det var lang ifrå alle foreldre som kunne greia det arbeidet» (17). Midlene som ble brukt var mange, ett eksempel er terpentin (18).

Trakeotomi var en annen behandlingsmulighet. Dette ble gjennomført for å hindre død av asfyksi, men sykdommen var da gjerne kommet så langt at behandlingen i første rekke var symptomlindrende. I 1891 ble det meldt fra Sunndal at en voksen pike var blitt trakeotomert, men hun døde dagen etter. Operasjonen ga likevel en betydelig lettelse i pusten (19).

Difteriantitoksin – fra Frankfurt til Surnadal

De første beretningene om bruken av antitoksin i Romsdals amt stammer fra 1895 (20). Tilbakemeldingene fra legene var gode. Det ser imidlertid ut til at behandlingspraksisen varierte mye fra lege til lege i den første perioden. I Ørskog og Indre Romsdal serumbehandlet man kun de mest



Figur 2 Antall døde per 1 000 syke av difteri (8)



Figur 3 Produksjon av difteriantitoksin fra hest ved Ullevål sykehus i 1905. Foto: A.B. Wilse

alvorlige tilfellene. I Surnadal ble anti-serumet brukt på mer liberal indikasjon, og i en familie med mange syke ble det også gitt som preventiv behandling (20). I det store og hele ble det rapportert mange heldige utfall som følge av det nye antitoksinet. Bruken ble etter hvert forbeholdt de mer alvorlig syke.

De første årene måtte norske leger bestille serumet fra utlandet. De fleste skriftlige beretninger fra den første tiden indikerer at det vanligste var å importere det fra Tyskland (7, 21, 22). De lett distribuerbare flaskene med serum kunne bestilles fra fabrikkene. Overlege Peter Hansen Aaser (1848–1923) publiserte i *Norsk Magazin for Lægevidenskaben* en beskrivelse av hvordan man kunne få tak i Behrings helse serum fra produsenten Hoechst i Frankfurt og Aronsons antitoksin fra Schering i Berlin (22). Antitoksinet som Schering produserte var rimeligst (21). Hoechst hadde i tillegg laget en egen instruksjonspamflett for klinikerne (5). Produsentene hadde på denne måten lagt til rette for en salgsoperasjon i stor skala.

Men det var likevel langt fra alle legene i Romsdals amt som meldte om bruk av serumbehandling, noe den fortsatt høye letaliteten kan indikere (fig 2) (8). Effekten var tidlig etablert som god, så ønsket om å bruke serumet var nok til stede. Hva var det som begrenset utbredelsen? Mye tyder på at det ikke alltid var så lett å skaffe. Distriktslege Smith fra Ytre Fosen ville samle erfaringer ved bruk av serumet til sin artikkel, men de andre legene fra Fosen hadde ikke hatt mulighet til å få tak i det (21). Produsentene hadde problemer med å dekke etterspørselen (23). En annen årsak til at serumet ikke nådde frem til alle kan være at det var for dyrt for mange av distriktslegene. I tillegg var nok distribusjonsapparatet for farmasøytiske preparater for dårlig utbygd.

Tidligere var apotekeren personlig ansvarlig for medisinen han solgte, for han hadde selv produsert den. Nå ble fremstillingen lagt til storskalaprodusenter, og kvalitetsansvaret ble flyttet til ulike statlige institusjoner (4). Før kontrollerte man bare farmakologiske stoffers renhet. Nå måtte det biologiske stoffets potens og effektivitet bevises. Dette krevde en universell standard (5). Periferien hadde med de økte kravene til medikamentproduksjon ikke lenger mulighet til å være selvforsynt. Den industrielt produserte medisinen gjorde dermed sitt inntog i Norge.

Fra slutten av 1895 produserte overlege Peter Hansen Aaser nok av eget serum til å dekke det han selv brukte. Etter hvert klarte han å forsyne hele Norge fra sitt bakteriologiske laboratorium ved Ullevål sykehus (2) (fig 3). Kompetansespred-

ningen, som var nødvendig for selvstendig produksjon, var gjort mulig gjennom den standardiserte kontrollmetoden Wertbestimmung, som ble utviklet av Paul Ehrlich (1854–1915) (6). Slik kunne produsentene garantere serumets effekt. Miljøene med ekspertise var i tillegg villige til å lære bort kunnskapen (24). At man i Kristiania så tidlig hadde egen produksjon, bedret nok tilgangen til serumterapi. I starten kan dette ha bidratt til at dødeligheten av difteri sank raskere her enn i resten av landet.

En annen medvirkende årsak til at letaliteten holdt seg høyere i Romsdal enn i Kristiania, kan ha vært legetettheten. Kristiania hadde ved 1897-folketellingen 203 337 innbyggere og 193 praktiserende leger, tilsvarende én lege per 1 054 innbyggere. Romsdals amt hadde 127 663 innbyggere ved folketellingen i 1891. I 1897 var det 39 leger, noe som skulle tilsvare én lege per 3 273 innbyggere (25).

I Romsdals amt måtte legene i tillegg til å behandle flere pasienter også reise langt for å nå dem. Det var anbefalt å starte behandlingen to til tre dager etter sykdomsstart, og i en del tilfeller kom man dermed for sent. De dødsfallene som var omtalt etter antiserumets inntog, ble da også tillagt sen behandlingsstart (26).

Den diagnostiske prosedyren utviklet seg også forskjellig i sentrale og perifere områder etter serumets inntog. I sykehusene og i de store byene la man mer vekt på bakteriologisk diagnose ved hjelp av mikroskop (5). Dette passet ikke i periferien. Her diagnostiserte man på basis av sykdommens kliniske uttrykk og smitemønsteret i nærmiljøet (21).

Fremskritt – best for sentrum

Vi har i artikkelen lagt frem hvilke metoder man hadde for å bekjempe difteri i 1800-tallets Romsdals amt. Vi har forsøkt å gi et innblikk i hvordan distrikts- og småbylegen kunne nyttiggjøre seg den revolusjonerende serumbehandlingen og vist hvordan man i utkanten av Europa ble påvirket av fremskrittene på kontinentet. Teknologiske og teoretiske nyvinninger er i periferien ofte preget av forsinkelse og ujevne tidsmessige fremskritt.

Det var en rekke årsaker til at antiserumet likevel raskt ble en suksess også her. Den industrielle produksjonsmetoden muliggjorde fremstilling av store kvanta, og midlet var lett å distribuere i små, transportvennlige flasker. Standardiseringen og åpenheten rundt produksjonen, som kom som konsekvens av behovet for kvalitetsvurdering, gjorde at man også i Norge raskt kom i gang med selvstendig produksjon. Dette bedret etter hvert tilgangen til serumbehandling i Kristiania, senere i resten av landet.

Kontinuitet i sykdomsforståelse og allerede etablert praksis var en annen viktig suksessfaktor. Den bakteriologiske forklaringsmodellen og det teoretiske rammeverket rundt behandlingen var sammenfallende med det daværende dominerende kontagiøse syn blant legene. Bruk av difteri-antitoksin sto heller ikke i motsetning tidligere behandlingsmetoder, men var et supplement til allerede etablert praksis. Desinfisering, isolasjon og lokal applisering av medikamenter beholdt sin posisjon også etter antitoksinets inntog.

Serumbehandlingen nådde likevel ikke sitt fulle potensial i periferien, sett i forhold til Kristiania. Færre leger og dårligere tilgang på serumet gjorde at letaliteten ikke sank like mye som i sentrale strøk. Antitoksinet var et produkt av bedre og mer standardisert kommunikasjon, tettere bånd mellom forskningsmiljøer, industriell produksjonsmetode og farmasøytisk distribusjonsnettverk.

Infrastrukturen var på slutten av 1800-tallet for dårlig til at man fullstendig kunne nyttiggjøre seg de fremskritt som hadde funnet sted i Europa. Teknisk utvikling og spesialisering fører ofte til sentralisering. I dette tilfellet skjedde det gjennom at serumproduksjon og senere distribusjonsutgangspunkt ble lagt til Kristiania. I første omgang førte dette til at difterioverlevelsen steg raskere her enn i resten av landet. En slik sentrumsdrevet teknologisk utvikling foregår også i dag, og det ville være interessant å se om dagens nye intervensjoner også gir bedre overlevelse i sentrum kontra periferi.

Edvard Breivik (f. 1982)

er turnuslege ved Molde sjukehus og har en bachelorgrad i historie fra Universitetet i Oslo. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Christoph Gradmann (f. 1960)

er historiker, litteraturviter og professor i medisinsk historie. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Kirkebok for Fjørtoft i Haram. Ministerialbok 1885. www.arkiverket.no/URN:kb_read?idx_kildeid=2690&uid=ny&idx_side=-98 [24.5.2013].
2. Kobro I. Tidsrummet fra ca. 1800 til våre dager. I: Reichborn-Kjennerud I, Grøn F, Kobro I. Medisins historie i Norge. Oslo: Grøndahl & Sønns forlag, 1936: 256–7.
3. Carmichael A. VIII.36 Diphtheria. I: Kiple K, red. The Cambridge World History of Human Disease. VIII.36 Diphtheria. Cambridge: Cambridge University Press, 1993: 680–3.
4. Gradmann C, Simon J. Introduction: Evaluating and Standardizing Therapeutic Agents, 1890–1950 I: Gradmann C, Simon J, red. Evaluating and Stan-

ardizing Therapeutic Agents, 1890–1950. Basingstoke: Palgrave Macmillan, 2010: 1–13.

5. Hüntelmann A. Evaluation as a Practical Technique of Administration: The Regulation and Standardization of Diphtheria Serum 1950. I: Gradmann C, Simon J, red. Evaluating and Standardizing Therapeutic Agents, 1890–1950. Basingstoke: Palgrave Macmillan, 2010: 31–51.
6. Hardy A. From Diphtheria to Tetanus: The Development of Evaluation Methods for Sera in Imperial Germany. I: Gradmann C, Simon J, red. Evaluating and Standardizing Therapeutic Agents, 1890–1950. Basingstoke: Palgrave Macmillan, 2010: 52–65.
7. Nørregaard G. To Tilfælde af Difterit behandlede med Schering's Difteri-Antitoxin. Norsk Magazin for Lægevidenskaben 1894; 55: 1040–2.
8. Larsen Ø. Epidemic diseases in Norway in a period of change: an atlas of some selected infectious diseases and the attitudes towards them 1868–1900. Oslo: Unipub, 2000.
9. Medisinalberetningen for Romsdals amt 1868–1900. 2.9 Helseforhold generelt (Health in General). Helsestatistikk (Health statistics). www.ssb.no/a/histstat/publikasjoner/ [21.5.2013].
10. Johannessen A. Difteriens Forekomst i Norge. Christiania: Jacob Dybwad, 1888.
11. Storesund A. Oppfatninger om sykdomsårsaker på siste del av 1800-tallet. I: Storesund A. Akutt sykkelighet og forebyggende helsearbeid i Telemark 1860–1900. Doktoravhandling. Oslo: Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, 2005.
12. Medisinalberetninger for Romsdals amt. Vestre Sunnmøre 1882, Nordre Nordmøre 1896.
13. Schiøtz A. Folkets helse – landets styrke; 1850–2003. Bd. 2 i serien: Det offentlige helsevesen i Norge 1603–2003. Oslo: Universitetsforlaget, 2003.
14. Nielsen MBO. Mennesker, makt og mikrober. Bergen: Fagbokforlaget, 2008.
15. Medisinalberetninger for Romsdals amt. Surnadal 1898, Surnadal 1899.
16. Medisinalberetninger for Romsdals amt. Indre Romsdal 1889, Indre Sunnmøre 1889
17. Vollen O, Grøvik I, Pærelus N, red. Møre og Romsdal i manns minne. Oslo: Det Norske Samlaget, 1969.
18. Medisinalberetninger for Romsdals amt. Indre Sunnmøre 1887.
19. Medisinalberetninger for Romsdals amt. Sunndal 1891.
20. Medisinalberetninger for Romsdals amt. Ørskog 1895, Indre Romsdal 1895, Surnadal 1895.
21. Smith H. Lidt om Serumterapi fra Landsbygden. Norsk Magazin for Lægevidenskaben 1895; 56: 809–26.
22. Aaser P. Om Serumterapien ved Difteri. Norsk Magazin for Lægevidenskaben 1894; 55: 986–7.
23. Simon J. Quality Control and the Politics of Serum Production in France. I: Gradmann C, Simon J, red. Evaluating and Standardizing Therapeutic Agents, 1890–1950. Basingstoke: Palgrave Macmillan, 2010: 89–104.
24. Hardy A. Questions of Quality: The Danish State Serum Institute, Thorvald Madsen and Biological Standardization. I: Gradmann C, Simon J, ed. Evaluating and Standardizing Therapeutic Agents, 1890–1950. Basingstoke: Palgrave Macmillan, 2010: 139–52.
25. Medisinalberetningen for Norge 1897. www.ssb.no/a/histstat/nos/nos_iii_327.pdf [24.5.2013].
26. Medisinalberetninger for Romsdals amt. Nordre Nordmøre 1897, Indre Sunnmøre 1897, Østre Sunnmøre 1897.

Mottatt 10.6. 2013, første revisjon innsendt 10.10. 2013, godkjent 26.2. 2014. Redaktør: Sigurd Høye.