

# Historien om surfaktant

## Stor upptäckt för de minsta barnen



**KAJSA BOHLIN**, specialistläkare, medicine doktor  
kajsa.bohlin@ki.se

**MATS BLENNOW**, överläkare, docent; båda vid neonatalverksamheten, Karolinska universi-

tetssjukhuset, Huddinge  
**TÖRE CURSTEDT**, överläkare, docent, institutionen för molekylär medicin och kirurgi, Karolinska institutet, Stockholm

Surfaktantbehandling av för tidigt födda barn med andnings-svårigheter har dramatiskt förbättrat möjligheterna till överlevnad och representerar ett av den moderna neonatologins viktigaste genombrott. Den i december 2008 avlidne professor Bengt Robertson, under många år verksam vid Karolinska institutet i Stockholm, var en av surfaktantforskningens största förgrundsförare. Här berättas den fantastiska historien om surfaktant och om den avgörande betydelse Bengt Robertsons forskning haft för utvecklingen av en behandling som hittills räddat livet på 100 000-tals nyfödda barn.

Historien om surfaktant börjar år 1929 då den svenskättade schweiziske fysiologen Kurt von Neergaard genom experiment med tryck-volymlkurvor i grislunga visade att låg ytspänning i gränsskiktet mellan luft och lunga var viktigt för att stabilisera alveolerna [1]. Han nämnde också i sitt arbete att »ytspänning kan vara en kraft som motverkar första andetaget hos nyfödda och bör undersökas vidare«. Ingen följde dock von Neergaards råd, och hans observation förblev utforskad i nästan 20 år.

Redan 1903 hade Hochheim beskrivit det histopatologiska fyndet av hyalina membran i lungor från nyfödda som dött i andningssvikt. Han förklarade dessa som resultatet av aspirerat fostervatten, och den uppfattningen förblev allmänt accepterad fram till mitten av seklet [2]. Under 1940- och 50-talen framstod hyaline membrane disease (HMD) som den vanligaste orsaken till mortalitet hos just för tidigt födda barn. Peter Gruenwald, patolog i New York, blev den som följde upp von Neergaards observation genom att 1947 visa att det fanns ytaktiva substanser i lungextrakt från dödfödda barn och föreslår en koppling mellan alveolär ytspänning och de sammanfallna lungorna, som är typiska för HMD [3].

Ungefär samtidigt arbetade två forskare, oberoende av varandra, med att studera påverkan på lungorna av nervgaser vid kemisk krigsföring. Den ene var fysikern Richard Pattle, som 1955 beskrev att luftbubblorna i skummet från lungödem var stabila och drog slutsatsen att de måste vara täckta av en unik substans från alveolerna [4]. Han spekulerade också i att frånvaron av en sådan substans kunde bidra till andningssvårigheterna hos för tidigt födda barn. Den andre var fysiologen John Clements, som var den första att mäta ytspänning i lungextrakt från djur, och som senare även definierade det ytaktiva materialet som surfaktant (surface active) [5].

### Averys milstolpe och Patrick Kennedys död

Barnläkaren Mary Ellen Avery drabbades av tuberkulos strax efter att hon tagit sin läkarexamen och beskriver själv att det var under konvalescensen efter sjukdomen som hennes fasci-

nation för lungfysiologi började. Under forskarutbildning hos dr Jere Mead vid fysiologiska institutionen på Harvarduniversitetet i Boston i slutet av 1950-talet fängade John Clements honom i hans laboratorium [6]. »Jag har nyfödda barn som inte kan hålla kvar luft i sina lungor för att... ja, de små bubblorna kollapsar helt enkelt. Vad är det som håller lungorna öppna?« frågade Mel Avery. Clements svarade att ytans storlek varierar med ytspänningen.

Mary Ellen Avery återvände till Boston och övertygade Jere Mead att bygga en liknande apparat som John Clements hade för att mäta ytspänning, en enkel så kallad Wilhelmy-våg. Hon började snart göra mätningar på obduktionsmaterial från barn som dött strax efter födelsen, och det visade sig snart att det bara var material från lungor med HMD som inte förmådde sänka ytspänningen. Avery beskriver också att bara genom att klämma på en liten bit lungvävnad kunde man se skillnaden, det kom inget skum från HMD-lungor. Avery och Mead publicerade därefter 1959 den avgörande artikeln som visar att HMD, numera kallat respiratory distress syndrome (RDS), orsakades av brist på surfaktant [7].

Trots att orsaken till RDS nu var känd gjordes inga stora framsteg under nästkommande år när det gällde behandling. Så hände något som kom att få stor betydelse för den fortsatta surfaktantforskningen, nämligen omständigheterna kring Patrick Bouvier Kennedys död. Patrick var son till president John F Kennedy och Jacqueline Kennedy och föddes, efter ett akut kejsarsnitt i motsvarande graviditetsvecka 34, den 7 augusti 1963 på Otis Air Force Base Hospital, Massachusetts. Han vägde 1860 gram och flyttades strax efter födelsen till Boston Children's Hospital, där han avled vid 2 dygns ålder till följd av HMD. I hans runa i New York Times noterades att allt som kunde göras för ett barn som drabbats av HMD var att monitorera blodvärden och försöka hålla dessa på en normal nivå samt att kampen för Kennedys barn förlorades endast därför att den medicinska vetenskapen ännu inte hade nått tillräckligt långt för att åstadkomma vad kroppen själv kunde göra under slutet av graviditeten. Detta gjorde att den allmänna medvetenheten om sjukdomen HMD ökade och forskningen stimulerades till att än mer aktivt börja söka efter ett botemedel.

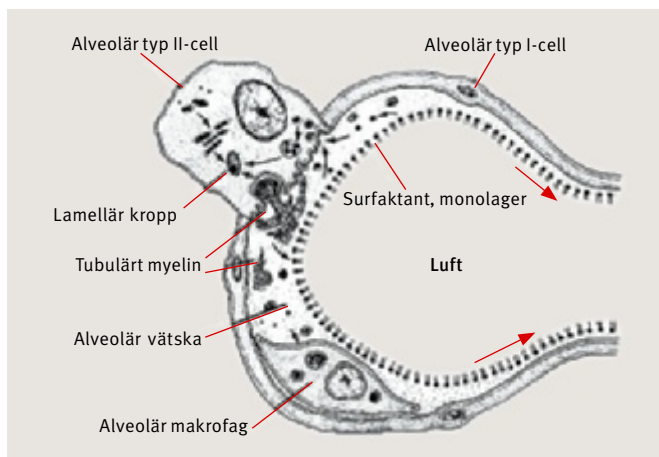
### Surfaktant – komplext aggregat av lipider och proteiner

Surfaktant är ett komplext aggregat av lipider och proteiner som bildas i lungans alveolära typ II-celler. Det består huvudsakligen av fosfolipider (80–90 procent), och det är mättat fosfatidylkolin (dipalmitoylphosphatidylcholine, DPPC) som svarar för surfaktants unika förmåga att sänka ytspänningen i det tunna gränsskiktet mellan luft och vätska på alveolernas insida. Surfaktant innehåller också fyra specifika proteiner, där framför allt surfaktantprotein B och C är nödvändiga för surfaktants förmåga att sprida sig och bilda en tunn ytskiktsfilm. Detta har visat sig ha avgörande betydelse för hur effektiva olika typer av surfaktant är vid behandling [8].

### SAMMANFATTAT

**Brist på surfaktant** orsakar lungsjukdom och är en av de viktigaste orsakerna till mortalitet hos för tidigt födda barn. **Upptäckten av ytspänningens betydelse och utvecklandet av surfaktantbehandling**

är ett av den moderna neonatologins största genombrott. **Ett av världens mest framgångsrika surfaktantpreparat, Curosurf, är utvecklat vid Karolinska institutet i Stockholm.**



**Figur 1.** Schematisk bild av alveol med ett tunt lager av surfaktant på insidan.

### RDS drabbar för tidigt födda barn

RDS är den karaktäristiska andningsstörning som drabbar för tidigt födda barn med omogna lungor och orsakas huvudsakligen av brist på surfaktant. Systemen för att syntetisera endogen surfaktant börjar etableras redan från omkring graviditetsvecka 20, men antalet alveolära typ II-celler och förråden av surfaktant är otillräckliga (Figur 1). Lungans surfaktantpool är cirka 2–10 mg/kg hos ett underburet barn med RDS, jämfört med cirka 100 mg/kg hos friska fullgångna barn [9, 10].

Den höga alveolära ytspänningen orsakad av brist på surfaktant leder till att de små luftvägarna tenderar att kollapsa vid utandning. Atelektaser, omväxlande med regional överdistension, leder i sin tur till ojämn ventilation, epitelial lungskada och läckage av plasmaproteiner in i alveolerna, vilket resulterar i bildningen av de histopatologiskt karaktäristiska hyalina membranerna.

Den kliniska bilden är:

- snabbt progredierande andningsstörning med takypné, expiratorisk »grunting« samt sub- och interkostala indragningar
- hypoxi med stigande syrgasbehov och ofta respiratorisk acidosis sekundärt till koldioxidretention
- lungröntgen med generellt nedsatt lufthalt, diffus fingranulär teckning och luftbronkogram.

Obehandlad RDS har hög mortalitet. Alveolära typ II-celler mognar dock snabbt efter påbörjad gasandning vid födelsen, vilket betyder att hos överlevande barn vänder sjukdomsförloppet oftast inom 72 timmar då den endogena surfaktantproduktionen kommit igång [11].

### Vägen mot surfaktantbehandling går via Stockholm

Strax efter Patrick Kennedys död publicerades två studier med syntetisk surfaktant för behandling av RDS [12, 13]. I bägge användes nebuliserat DPPC, och resultaten var nedslående. Orsaken till den uteblivna effekten uppenbarades i början av 1970-talet i Stockholm av Bengt Robertson, tillsammans med obstetrikern Göran Enhörning. Robertson och Enhörning visade att genom instillation av naturlig surfaktant direkt i trakea på prematura kaniner åstadkoms normal lungexpansion, och djuren överlevde [14]. Upptäckten att behandlingens effekt var beroende av att surfaktantpreparationen innehöll naturliga surfaktantproteiner och att surfaktant administrerades som en bolusdos direkt i trakea var det avgö-

rande genombrottet för surfaktantforskningen och ledde fram till kliniska studier.

I USA använde Forrest Adams en naturlig surfaktantlösning framställd från kolunga i försök med prematura lamm. Innan han hann påbörja studier på nyfödda barn publicerade en av hans forna medarbetare, Tetsuro Fujiwara (som återvänt till Japan), år 1980 de första resultaten av surfaktantbehandling till för tidigt födda barn. Fujiwara gav modifierad bovin surfaktant (surfaktant-TA) till 10 relativt mogna barn med en gestationsålder kring 30 veckor och visade att inom kort tid förbättrades syresättningen dramatiskt [15].

Samtidigt i Stockholm arbetade Bengt Robertson vidare och utvecklade tillsammans med kliniske kemisten Tore Curstedt en porcinsurfaktant (från grislunga) som de kallade Curosurf (Curstedt–Robertsons surfaktant). Hela framställningsprocessen, från grislunga genom gelkromatografi till den slutliga surfaktantlösningen bestående av polära lipider och surfaktantproteiner, ägde under många år rum vid laboratoriet på Karolinska sjukhuset. En dag år 1983 när arbetet med att utveckla Curosurf pågick för fullt ringde verksamhetschefen på S:t Görans barnklinik, professor Rolf Zetterström, till laboratoriet och frågade om det var möjligt att ge surfaktant till en liten flicka med svår RDS och som sannolikt inte skulle överleva. Bengt Robertson och Tore Curstedt tvekad inte, och kunde snart bevittna hur det första svenska barn som behandlats med surfaktant gick från svårt cyanotiskt till rosigt inom loppet av några minuter.

Bengt Robertson blev den drivande kraften bakom det som senare kom att kallas »the Curosurf family«, den grupp av europeiska neonatologer och surfaktantforskare som bildades för att testa Curosurf i större, randomiserade studier. Hösten 1984, under en middagsbjudning hemma hos Bengt Robertson då en av dessa forskare, Henry Halliday från Belfast, var på besök i Stockholm, blev Bengt återigen kontaktad angående ett svårt sjukt barn. Bengt och de övriga satte sig genast i en taxi och åkte till laboratoriet för att hämta Curosurf. När Henry Halliday såg den dramatiskt positiva effekten av surfaktantbehandlingen bad han att få med sig några doser hem till Irland. Därmed hade Curosurf för första gången gått på export.

Forskargruppen The Collaborative European Multicenter Study Group med Bengt Robertson i spetsen demonstrerade sedan under slutet av 1980-talet och början av 1990-talet i ett flertal stora studier att behandling med Curosurf minskade neonatal mortalitet och risken för pneumotorax med cirka 50 procent samt definierade dosering och optimal tidpunkt för behandling [16, 17].

## Surfaktantbehandling i dag och i framtiden

I dag är surfaktant ett väletablerat läkemedel vid behandling av neonatal RDS som, tillsammans med antenatala steroider för att påskynda lungmognad, har gjort det möjligt för även extremt underburna barn att överleva. Förutom RDS finns flera andra potentiella indikationer för surfaktantbehandling, framför allt tillstånd och sjukdomar där inaktivering av endogen surfaktant bidrar, som mekoniumaspiration och neonatal pneumoni särskilt om den är orsakad av grupp B-streptokocker. Det har dock visat sig att effekten är mindre uttalad än vid RDS och att högre och tätare doser oftast krävs [18, 19].

Alla effektiva surfaktantpreparationer är i dag naturliga derivat från djurlunga, men även om det finns en teoretisk risk för smittöverföring och immunologiska reaktioner har den typen av negativa bieffekter aldrig rapporterats. Genom karaktäriseringen av surfaktantproteinerna, och med hjälp av rekombinant DNA-teknik, är det numera möjligt att framstäl-

## PROFESSOR BENGT ROBERTSON 1935–2008

Den 7 december 2008

avled Bengt Robertson vid 73 års ålder efter en längre tids sjukdom.

Han var en pionjär inom surfaktantforskningen vars gärning rönt stor



internationell framgång men som förblivit relativt ouppmärksam nationellt.

Bengt Robertson växte upp i Stockholm, tog läkarexamen vid Karolinska institutet 1960 och disputerade 1968 på en avhandling med titeln »The intrapulmonary artery pattern in normal infancy and in transposition of the great arteries«. Han arbetade som perinatal patolog samtidigt som han bedrev sin banbrytande forskning vid laboratoriet för surfaktantforskning, och utnämndes år 2000 till adjungerad professor. Han var en ypperlig lärare och handledare. Ett stort antal studenter och gästforskare har sökt sig till hans laboratorium, av vilka flertalet gått vidare och blivit framgångsrika forskare.

### Internationellt belönades

Bengt Robertson med ett flertal hedersbetygelser, bland annat King Faisal International Prize for Medicine 1996, även kallat det arabiska Nobelpriset. I Sverige har hans arbete uppmärksam-

mats genom pris från Kungliga vetenskapsakademien 1998 och Lars Werkö-priset från Hjärt–lungfonden år 2004, båda tillsammans med Tore Cur-

stedt. Hans vetenskapliga produktion uppgår till mer än 700 vetenskapliga publikationer (cirka 270 originalartiklar, 150 översiktsartiklar, otaliga abstrakts och 5 böcker).

**Bengt Robertsson** hade också en konstnärlig och kreativ sida och publicerade flera böcker med korta noveller och dikter, framför allt japansk haikupoesi. Han var en duktig musiker som spelade flera instrument och en språkbegåvnad som talade många språk flytande, vilket bidrog till hans stora internationella nätverk. Vid hans begravning samlades kollegor från Kina, USA, Storbritannien och flera andra länder och mindes inte bara hans fantastiska forskningsinsatser och briljanta vetenskapliga sinne utan också hans varma, opretentiösa personlighet. Bengt Robertson lämnar ett stort tomrum och stor saknad efter sig, men hans livsgärning kommer att fortsätta stimulera och inspirera forskningen till nytta för nyfödda barn runt om i världen.

la modifierade humana surfaktantproteiner. Arbetet pågår bland annat vid Bengt Robertsons och Tore Curstedts laboratorium med att producera en helsyntetisk surfaktant som innehåller proteiner, vilket i framtiden både kan underlätta produktionen och sänka kostnaden för läkemedlet.

Surfaktant måste fortfarande ges som en trakeal instillation, eftersom försök med att nebulisera surfaktant hittills inte varit lyckosamma. Det innebär att intubation är nödvändig för administration av surfaktant, och behandlingen ges oftast i anslutning till respiratorvård. Övertrycksventilation av omogna lungor i respirator är dock i sig en av de största riskfaktorerna för lungskada, och i Skandinavien finns en lång och framgångsrik tradition av tidig behandling med CPAP (continuous positive airway pressure, på svenska kontinuerligt positivt luftvägstryck) även till mycket underburna barn, vilket reflekteras i internationellt sett mycket låg frekvens av respiratorvård [20]. Dessa barn behöver trots allt surfaktant, vilket har lett till utveckling av en teknik för surfaktantadministration under en mycket kortvarig intubation, så kallad INSURE (intubation–surfaktant–extubation) [21, 22]. Metoden har utvärderats i Bengt Robertsons djurmodell och visat sig förbättra effektduktionen efter en enstaka dos surfaktant [23].

Fokus inom neonatologin ligger för närvarande starkt på

icke-invasiv ventilation. INSURE-metoden har därför under senare år rönt stor uppmärksamhet. Det finns ännu ingen internationell konsensus om optimal inledande ventilationsstrategi vad gäller för tidigt födda barn, inte heller vad gäller tidpunkt och metod för att ge surfaktantbehandling. Två stora internationella projekt är nyligen publicerade [24, 25], och flera pågår som förhoppningsvis kan ge svar som leder till ytterliggare förbättrade förutsättningar för våra allra minsta barn.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Tore Curstedt deltar i utvecklingssamarbete med Chiesi, Italien, som producerar Curosurf, och har erhållit finansiellt stöd från samma företag.*

## REFERENSER

1. von Neergaard K. Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik. *Z Gesamte Exp Med.* 1929;66:373-94.
2. Hochheim K. Über einige Befunde den Lungen von Neugeborenen und die Beziehung derselben zur Aspiration von Fruchtwasser. *Centralbl Pathol.* 1903;14:537-8.
3. Gruenwald P. Surface tension as a factor in resistance of neonatal lungs to aeration. *Am J Obstet Gynecol.* 1947;53:996-1007.
4. Pattle RE. Properties, function and origin of the alveolar lining layer. *Nature.* 1955;175(4469):1125-6.
5. Clements JA. Surface tension of lung extracts. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1957;95(1):170-2.
6. National Library of Medicine. Changing the face of medicine. Physician Mary Ellen Avery. [http://www.nlm.nih.gov/changingthefaceofmedicine/physicians/biography\\_17.html](http://www.nlm.nih.gov/changingthefaceofmedicine/physicians/biography_17.html)
7. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child.* 1959;97(5, Part 1):517-23.
8. Adams FH, Fujiwara T, Emanouilides GC, Riihã N. Lung phospholipids of human fetuses and infants with and without hyaline membrane disease. *J Pediatr.* 1970;77(5):833-41.
9. Hallman M, Merritt TA, Pohjavuori M, Gluck L. Effect of surfactant substitution on lung effluent phospholipids in respiratory distress syndrome: evaluation of surfactant phospholipid turnover, pool size, and the relationship to severity of respiratory failure. *Pediatr Res.* 1986;20(12):1228-35.
10. Enhörning G, Robertson B. Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics.* 1972;50(1):58-66.
11. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet.* 1980;1(8159):55-9.
12. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: an international randomized clinical trial. Collaborative European Multicenter Study Group. *Pediatrics.* 1988;82(5):683-91.
13. Speer CP, Robertson B, Curstedt T, Halliday HL, Compagnone D, Gefeller O, et al. Randomized European multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: single versus multiple doses of Curosurf. *Pediatrics.* 1992;89(1):13-20.
14. Herting E, Sun B, Jarstrand C, Curstedt T, Robertson B. Surfactant improves lung function and mitigates bacterial growth in immature ventilated rabbits with experimentally induced neonatal group B streptococcal pneumonia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;76(1):F3-8.
15. Jonsson B, Katz-Salamon M, Faxelius G, Broberger U, Lagercrantz H. Neonatal care of very-low-birthweight infants in special-care units and neonatal intensive-care units in Stockholm. Early nasal continuous positive airway pressure versus mechanical ventilation: gains and losses. *Acta Paediatr Suppl.* 1997;419:4-10.
16. Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundström K, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(16):1051-5.
17. Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salamon M, Jonsson B, Blennow M. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *J Perinatol.* 2007;27(7):422-7.
18. Bohlin K, Bouhafs RK, Jarstrand C, Curstedt T, Blennow M, Robertson B. Spontaneous breathing or mechanical ventilation alters lung compliance and tissue association of exogenous surfactant in preterm newborn rabbits. *Pediatr Res.* 2005;57(5 Pt 1):624-30.
19. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med.* 2008;358(7):700-8.
20. Sandri F, Plavka R, Simeoni U; CURPAP Advisory Board. The CURPAP study: An international randomized controlled trial to evaluate the efficacy of combining prophylactic surfactant and early nasal CPAP in very preterm infants. *Neonatology.* 2008;94:60-2.