



Slutrapport för projektet **Varför försvann malarian från Svenskfinland?**

Projektforskare: FD Lena Huldén

Projektet startade den 1 oktober 2002 och avslutades den 30 september 2007. Den totala finansieringen för projektet har uppgått till cirka 325 000 euro.

Projektets ursprungliga mål

Malaria drabbar årligen mellan 300 och 500 milj. människor, huvudsakligen i tropikerna. Den sprids av mygghonor som hör till släktet Anopheles. Det finns fem kända malariaparasiter och Plasmodium vivax var den som tidigare var den allmännaste i Europa.

I den ursprungliga forskningsplanen var utgångspunkten att malaria i Finland huvudsakligen var en sjukdom som var utbredd längs kusterna och speciellt längs Finska Viken, i den åboländska skärgården och på Åland. På 1800-talet spred den sig snabbt och under frossår förekom upp till 40 000 fall, vilket innebar betydande kostnader för samhället i form av förlorade arbetsdagar. I början av 1900-talet började sedan sjukdomen att försvinna utan att människan vidtog några medvetna åtgärder. Den sista stora epidemin drabbade Helsingfors 1902. Malaria höll sig längst kvar i skärgården. Under krigsåren återkom sjukdomen plötsligt då den drabbade de inkallade soldaterna. Som en efterföljd upptäcktes dessutom år 1945 1 737 strödda fall bland personer som föregående år legat vid fronten.

Olika teorier om varför malarian gick tillbaka har framkastats. Klimatförändring, Anophelesmyggornas förändrade beteende (de började sticka nötkreatur i stället för människor), ett utbyte av de lokala Anopheles-arterna, utdikning och en förbättrad allmänhygien har i olika sammanhang framförts som förklaringar. Målet för projektet var att avgöra varför malaria försvann som en endemisk sjukdom i Svenskfinland.

Källproblem

Den tidigare uppfattningen om malaria i Finland baserade sig helt och hållet på Richard Sievers grundliga genomgång av distriktläkarnas årliga rapporter till Medicinalstyrelsen. Eftersom dessa inte kunde kvantifieras användes i stället kyrkboksmaterial med dödsorsaker. Ursprungligen var avsikten att de endast skulle komplettera läkarrapporterna, men för perioden 1750-1850 blev de i stället huvudkällan. Det visade sig att den bild som Sievers hade gett, nämligen att malaria under 1700-talet huvudsakligen var begränsat till södra kusttrakterna och Åland inte stämde. Sjukdomen hade inte heller brett ut sig under 1800-talet.

Med hjälp av dödsstatistiken förändrades hela bilden av malaria och dess utbredning. Under 1750-1800 förekom malaria endemiskt i hela Finland, från Åland till Utsjoki. De södra kusttrakterna och Åland var dock betydligt hårdare drabbade än de flesta andra orter. När antalet malariafall jämfördes med den allmänna befolkningsutvecklingen visade det sig att den nedåt-



gående trenden i malaria började redan i slutet på 1700-talet. Den bild som Sievers gav berodde dels på att han inte hade ett kvantitativt pålitligt data till sitt förfogande, dels på att han inte beaktade befolkningsökningen. Att skapa en lång tidsserie av jämförbar malariastatistik blev därför en av huvuduppgifterna.

I slutet av 1800-talet anmäldes de årliga malariafallen till medicinalstyrelsen. För ändamålet använde distriktläkarna särskilda blanketter. Uppgifterna blev sedan utgångspunkten för den officiella sjukdomsstatistiken som årligen publicerades. Genom att granska alla tänkbara och otänkbara serier i Medicinalstyrelsens arkiv försökte jag hitta de ursprungliga blanketterna för att kunna skapa en dataserie med samma noggranna uppgifter om datum, ålder och kön som dödsstatistiken för 1750-1850. Det visade sig dock att blanketterna hade utgallrats och förstörts. Enbart den tryckta officiella statistiken återstår. För perioden 1850-1880 sammanställdes den allmänna malariastatistiken av de tillfälliga dödsorsaker som fanns med uppgifter från distriktläkarrapporterna och statistiken över malariafallen i städerna. För Finlands del gick det att få fram en tidsserie för malariafallen under 25 år. Det är världens längsta tidsserie över malaria.

Uppgifter om Anopheles-myggor (malariamyggor) i Finland

Eftersom malariaparasiten förökar sig könligt i myggan kartlades förekomsten av malariamyggor i Finland. Bestämningarna verifierades med dna-undersökning. I Finland förekommer tre arter av släktet Anopheles, *A. messeae*, *A. beklemishevi* och *A. claviger*. Den sistnämnda arten har en gång hittats på Åland och i samband med undersökningen har ett exemplar hittats på Houtskär, Kittuis. *A. claviger* är i Finland mycket sällsynt och har av den anledningen inte kunnat fungera som vektor. Förekomsten av Anopheles-myggor har karterats i Finland 1979. Tyvärr ingick inte Åland i undersökningen. Det visade sig att *A. messeae* är allmän från södra kusten ända till södra Lappland. *A. beklemishevi* är huvudsakligen en taigaart som dominerar i öster. Eftersom Åland inte ingick i undersökningen från 1979 placerades en specialfälla ut i en kohage i Jomala (Ålands naturbruksskola) i augusti 2007. Resultatet visade att *A. messeae* då hade kläckts i stora mängder och tillhörde de vanligaste myggarterna.

Det har ifrågasatts huruvida *A. messeae* överhuvudtaget suger blod under vintern. För att undersöka artens beteende samlades material in också vintertid i ett gammalt torp från slutet av 1800-talet (Ekenäs, Gullö). Det visade sig att *A. messeae* söker sig inomhus senast i september och övervintrar tillsammans med människan. Den är också aktiv under övervintringen och suger under vintermånaderna blod av människa. Iakttagelserna från Ekenäs kompletterades med en genomgång av Nationernas förbunds malariakommissions arkiv. Den gjorde på 1920- och 1930-talet många grundläggande studier, som idag är mer eller mindre bortglömda. Det visade sig att också i Syd-Europa återfanns samma mekanism. När *A. messeae* övervintrade tillsammans med människa i varma förhållanden sög den också blod under övervintringen.

Malaria som en inomhussjukdom

Klarläggandet av Anopheles-myggornas fenologi ledde till att malarians årscykel kunde tolkas på ett riktigt sätt. Speciellt förhållandet till temperatur blev klarlagt och epidemierna som ibland gav upphov till allmänna frossår kunde förklaras. Under sommaren juni/juli finns inga



vuxna honor som skulle kunna sprida sjukdomen. En mycket varm sommar är gynnsam för larvutvecklingen och leder till att ett större antal honor kläcks. När de vuxna honorna kläckts parar de sig och därefter söker sig honorna en övervintringsplats. Om antalet honor är stort finns det givetvis ett större antal som övervintrar tillsammans med människan.

I början av hösten samlades människorna tillsammans i en uppvärmd bostad. När A. messeae övervintrar i kalla utrymmen är de relativt inaktiva och suger vanligen inte blod. Blodmålet intas då först före äggläggningen följande vår. När A. messeae råkade övervintra i en varm stuga med hög luftfuktighet förändrades metabolin och den behövde blod för att överleva. Det innebar att antalet malariafall efter hand ökade med en topp i april-maj. För det gamla bondesamhället innebar det att det största antalet sjuka inträffade under den kritiska tid då vårbruket borde ha blivit utfört.

Upptäckten att malaria var en inomhussjukdom, men att epidemierna kunde förklaras med en föregående varm sommar, fick flera konsekvenser. Det gjorde att teorin om att nedgången av malaria på grund av att förändringar i årets medeltemperatur förföll. Somrarnas medeltemperaturer är nämligen kaotiska och den nuvarande uppgången i den årliga medeltemperaturen beror på att vintrarna har blivit varmare och att det gäller speciellt den kallaste perioden i februari, när Anopheles-myggorna befann sig inomhus. Jämförelser med nederbörd gjordes inte eftersom Anopheles-myggorna i Finland lägger ägg i stora permanenta vattendrag.

Malariaparasitens (*Plasmodium vivax*) ekologi

Undersökningens viktigaste resultat var något oväntat. Som historiker utgår man lätt ifrån att den medicinska och naturvetenskapliga forskningen för länge sedan skulle ha utrett malariaparasiternas levnadssätt och de omständigheter som har gjort dem till en av världens mest framgångsrika patogener. Forskningen inleddes ju faktiskt redan av Hippokrates på 400-talet f. Kr. Det har länge varit känt att kännetecknande för *P. vivax* är att parasiten ofta åstadkommer återfall. Mekanismen blev klargjord på 1980-talet när man upptäckte att en del av de sporozoiter som myggan injicerar i människan omvandlades till s.k. hypnozoiter som stannade i levern för att senare aktiveras. Vad som fick hypnozoiterna att aktiveras har hittills varit okänt.

Mekanismen med återfall har gjort vivax-malaria ytterst svår att bekämpa och fortsättningsvis insjuknar årligen mellan 60 och 70 milj. personer. Den har också gjort vivax-malarians epidemiologi oklar och svår att förutsäga. Den medicinska svårigheten är att endast ett par av de nuvarande medicinerna har visat sig kunna påverka hypnozoiterna. De få medel (bl.a. primaquin) som visat sig effektiva är det endast delvis och detta har lett till resistensproblem. Enda sättet att på ett effektivt sätt döda parasiten är medan den befinner sig i blodomloppet.

Orsakerna till att jag började undersöka problemet var att andelen återfall i malariastatistiken var oklar och att det fanns ett fenomen, den sk. augustifeber eller skärgårdsfeber som också måste förklaras. Augustifebern undersöktes nämligen av Finlands första malariaforskare professor Johan Haartman i slutet av 1700-talet. Han gjorde kliniska undersökningar i skärgården kring Åbo och försökte hitta botemedel för den allmänt utbredda skärgårdsfebern som hemsökte människorna i augusti. Han visste att den kunde botas med kinin och förklarade (utan



att känna till sambandet med myggorna) att bosättningen längs vissa stränder var speciellt drabbade och att det därför lönade sig att bygga sitt hus på blåsiga ställen (myggor föredrar mindre utsatta platser). Den sjukdom Haartman beskrev kan entydigt tolkas som malaria, men naturvetenskapligt fanns det ett dilemma. De vuxna myggorna kläcks tidigast i slutet av juli och den process som parasiten undergår i myggan tar 8-12 dagar om temperaturen är +28° C och minst 16 dagar om temperaturen är +20° C. I lägre temperaturen blir processen utdragen och om temperaturen sjunker under +15° C avstannar den helt. Det var helt enkelt omöjligt att det i augusti i den åboländska skärgården skulle kunna bryta ut en malariaepidemi med primärfall. Men Haartman beskrev ett allmänt utbrett fenomen och också i dödsstatistiken över malaria fanns det en topp i augusti/september. Malariafallen i augusti måste därför ha varit återfall och inte primärinfektioner.

Augustitoppen kunde förklaras med att det då fanns oinfekterade *Anopheles*-honor och att deras bitt kunde aktivera hypnozoiterna. Det bevisades kvantitativt genom att analysera korrelationskurvor av malariafall och temperaturer. Metoden undersökte också hur länge en viss sommartemperatur syntes som återfall under de följande åren. Som grund för analysen användes 1750-1850. Det kunde också bevisas att andra myggarter än *Anopheles*-myggor inte kunde aktivera hypnozoiterna.

Förklaringen blev att hypnozoiten i människans lever reagerar på någon komponent som ingår i den oinfekterade mygghonans saliv. Hypnozoiterna befinner sig i de s.k. kupfercellerna i levern, vilka är de celler som i princip skall ta hand om främmande ämnen. Upptäckten innebär att uppfattningen av epidemiologin för malaria förändras. Inte bara infekterade utan också oinfekterade *Anopheles*-honor har en avgörande inverkan på malariafrekvenserna. Möjligheterna att utveckla en effektivare medicinering och minska resistensproblemen förbättras. En av orsakerna till resistensen har uttryckligen varit det att endast den del av parasiten som funnits i blodet har åtgärdats. Genom att utnyttja en produkt gjord av myggsaliv kan hypnozoiterna hos en människa som haft akut malaria aktiveras och tvingas ut i blodet. Där kan de sedan elimineras med olika malariamediciner.

Rent teoretiskt skulle det vara möjligt att eliminera *P. vivax*. Om samtliga invånare på en ort skulle få ett medvetet framkallat återfall av malaria vid en sådan tidpunkt på året när *Anopheles*-frekvenserna är låga, så skulle det inte finnas personer som bär på parasiterna när nya generationer av *Anopheles*-honor kläcks. Också i tropikerna finns det en säsongvariation hos myggorna.

En konsekvens av upptäckten är det är svårt att bli av med malaria genom att enbart användningen av insekticider. Under förhållanden där människorna inte hade några möjligheter att kontrollera antalet myggor inomhus och där de i praktiken saknade tillgång på kinin syntes återfallen statistiskt i nio års tid. Förmodligen kan en person bära på levande hypnozoiter under hela sin livstid. Om antalet *Anopheles*-honor inomhus minskas kommer en person som haft malaria ändå att bära på sjukdomen. Förr eller senare kommer den situation att personen blir stucken av *Anopheles*-honor. Då bryter sjukdomen ut på nytt och hela processen med transmissionen kan sätta igång.



Varför försvann malarian från Svenskfinland?

Det visade sig att ingen av de etablerade teorierna höll för en statistisk behandling. Eftersom tidsserien med antalet malariafall var tillräckligt lång kunde klimatet uteslutas som förklaring. Efter den lilla istiden som kulminerade under 1600-talet blev klimatet varmare under 1700-talet. I början på 1800-talet började temperaturen sjunka på nytt och nådde botten på 1860-talet. Efter det började årets medeltemperatur stiga på nytt. Fastän enskilda epidemier var temperaturberoende var den övergripande malariatrenden sjunkande sedan 1700-talets slut.

I Danmark framfördes i slutet av 1800-talet en teori om att malarian där försvann för att kreatursskötseln förändrades. Bönderna började från och med 1860-talet att hålla sina kor inomhus i ladugårdar året om och det tvingade *Anopheles*-myggorna att ändra värd. Från att ha tidigare stuckit människa började de nu enbart suga blod från kor. Hypotesen går inte att anpassa på finländska förhållanden. Visserligen utvecklades boskapsskötseln också i Finland i slutet på 1800-talet men korna gick fortsättningsvis utomhus på sommaren. Dessutom sammanföll inte nedgången i malaria med jordbrukets förändring.

I Holland har malarians nedgång i slutet av 1800 förklarats med att arbetet med att torrlägga ny områden favoriserade sötvattenarter. *Anopheles atroparvus* som hade varit den viktigaste vektorn ersattes av *A. messeae*, som enligt den holländska teorin inte skulle ha stuckit människa vintertid. Det finns ingenting som tyder på några som helst förändringar i artsammansättning för Finlands del. *A. atroparvus* finns närmast i södra Sverige.

Nästan alla "vet" att då Mussolini dikade ut de Pontinska träskerna kunde han utrota malaria och utdikning anses sedan gammalt vara en bra metod för att få bukt med sjukdomen. Utdikningen stämmer dock inte överens med situationen för Finlands del. Visserligen utfördes det redan under 1700-talet så kallade sjösänkningar för att skapa ny odlingsmark. Den geografiska fördelningen av sjösänkningarna och malariadistributionen visar dock att fenomenen inte hade speciellt mycket med varandra att göra. Majoriteten av de finländska våtmarkerna förstördes först efter andra världskriget och då var malarian i praktiken redan ett överkommet problem.

Den italienska forskaren Angelo Celli betonade att malaria hade en social dimension. Han studerade malaria bland de fattiga i Italien och betonade att en högre levnadsstandard ledde till en minskad malariarekvens. Han hade stöd av vissa andra forskare, bl. a. engelsmannen S.P. James som i sitt arbete för Malariakommissionen framhöll att sannolikheten för att en stor fattig familj som sov tillsammans i ett rum skulle få malaria var betydligt större än om familjen hade egna sovrum.

Den här undersökningen visade att Celli och James hade rätt. Nedgången för malaria i Finland sammanfaller en nedgång i hushållsstorlek och med jordreformerna, som småningom började spränga byarna. Förutsättningen för att malaria överhuvudtaget skall finnas är att en *Anopheles*-hona skall kunna sticka mera än en person. Eftersom *Anopheles*-honorna är aktiva nattetid har givetvis människornas sovvanor en avgörande betydelse. I stora hushåll där personerna sov tillsammans i samma rum, kunde övervintrande mygghonor sticka flera olika personer. Om då en av personerna råkade ha malaria på hösten kunde sjukdomen effektivt



spridas till hela hushållet fram till följande vår. Före storskiftet låg gårdarna nära varandra och det var möjligt för exempelvis barn att tillfälligt övernatta i andra gårdar. När byarna sprängdes blev ett nära umgänge redan av praktiska skäl svårare att genomföra. Hushållsstorleken började sjunka under 1800-talet samtidigt som bönderna på landsbygden fick möjlighet att bygga större boningshus. Också för de landlösa fattiga på landsbygden förbättrades situationen. Allt flera hade råd med en egen bostad. Fastän befolkningen ökade blev också isolationen nattetid större. För malariaparasiten innebar det att isolationsgraden ökade. När populationerna isoleades från varandra ökade sannolikheten för att malariaparasiterna skulle försvinna.

En jämförande studie över tillbakagången av malaria i de europeiska länderna och USA visade att det i samtliga fall går att tolka om den befintliga statistiken och peka på en ökad isolationsgrad som gemensam förklarande faktor. Genom den extensiva användningen av DDT efter andra världskriget kunde processen påskyndas. Olika sociala situationer kunde dock leda till att isoleringen av parasiten genomfördes på olika sätt. I Sovjetunionen började man på landsbygden att uppföra höghus efter andra världskriget. Eftersom Anopheles-honorna inte flyger speciellt högt uppstod det för parasiten en situation där antalet mänskliga värdar plötsligt minskade på ett radikalt sätt. I England, där malariafrekvenserna mycket tidigt gick ner, ledde jordreformerna till en urbanisering där många av landsbygdens fattiga flyttade till städerna. För malariaparasiterna var resultatet det samma, antalet tillgängliga mänskliga värdar minskade. Empiriskt visade det sig att den kritiska hushållsstorleken för malaria är fyra personer. När hushållsstorleken understiger detta värde försvinner sjukdomen.

Presentation av forskningsresultaten

Det finns ytterst få som undersöker malaria i Finland och intresset för sjukdomens historia är begränsat. Det visade sig snabbt att forskningsresultaten huvudsakligen var av internationellt intresse. Därför har de i första hand publicerats i internationella tidskrifter och först efter deras referens-praxis på svenska. Upptäckten av hur de oinfekterade myggorna påverkade återfallen hos människan innebar givetvis att flera av manuskripten måste revideras. De nya resultaten gjorde också att en patentansökan som behandlade processen av att aktivera hypnozoiter lämnades in. Rättigheterna till patentet har överlämnats till Helsingfors universitet. Ansökningsprocessen har dock medfört att publiceringen av manuskripten har blivit uppskjuten. I överenskommelsen med Helsingfors universitet ingår en bestämmelse om att Svenska Litteratursällskapets betydelse som forskningsfinansiär skall omnämnas.

Den ursprungliga planen var att skriva en monografi på svenska. Med tanke på resultaten borde tanken diskuteras på nytt. Av nationellt intresse är huvudsakligen kapitlet (96 s.) om den inhemska malariaforskningen och framförallt Johan Haartmans idag bortglömda insatser. Ett alternativ skulle vara att lyfta ut dem ur manuskriptet och omarbeta dem till två artiklar i HLS.

Projektet har presenterats på flera internationella kongresser. Det har också gett publicitet i flera inhemska dagstidningar och ett avsnitt i ett TV-program om de finländska sjukdomarnas historia (Prisma-redaktionen) behandlade malarian i Finland.



Publikationer

- University of Helsinki.** A product for treatment of malaria. Developed by Lena & Larry Huldén, Kari Heliövaara. Application for a patent 10.12.2007, Finland, USA. 23 s. Kontaktperson: Stina Roth, innovationsombudsman, utvecklingsavdelningen, Helsingfors universitet.
- Huldén, Lena, Huldén, Larry** (2007) Isolation of Plasmodium vivax and its human host – a cause for decline of malaria in industrialized countries. Manuscript. 42 s.
- Huldén, Lena, Huldén, Larry** (2007) The extinction of Plasmodium vivax in Finland – a case study. Malaria Journal. Submitted in December 2007. 17 s.
- Huldén, Lena, Huldén, Larry, Heliövaara, Kari** (2007) Natural relapses in vivax malaria induced by Anopheles mosquitoes. Malaria journal. Accepted in September 2007. 34 s.
- Huldén, Lena, Huldén, Larry, Heliövaara, Kari** (2007) Relapses in vivax malaria triggered by uninfected mosquitoes. Nature. Submitted in March 2007. 10 s.
- Huldén, Lena** (2006) The decline on endemic malaria in Finland. Proceedings [of the] 40th international congress on the history of medicine, August 26-30, 2006. Budapest-Hungary. Vol. 1, s. 261-264.
- Huldén, Lena** (2006) Den sexbente fienden : leddjurens inverkan på västerländsk krigföring. Helsingfors, 239 s.
- Huldén, Lena, Huldén, Larry, Heliövaara, Kari** (2005) Endemic malaria: an 'indoor' disease in northern Europe : Historical data analysed. Malaria Journal 4. London, 13 s. doi:10.1186/1475-2875-4-19
- Huldén, Lena** (2005) Zachris Topelius och darwinismens genombrott i Finland. Topelius elää. Helsinki, s. 53-65.
- Huldén, Lena** (2004) Hyönteistieteen opiskelu Suomessa C. R. Sahlbergin aikana. Luonnon tutkija 108 : 3. Helsinki. Suomen biologian seura Vanamo, s. 91-99.
- Huldén, Lena** (2004) Temperature and the northern range of endemic malaria in Europe. European multicolloquium of parasitology: Multidisciplinarity for parasites, vectors and parasitic diseases. Valencia, s. 111.
- Huldén, Lena** (2003) Att hylla och hyllas - den vetenskapliga namngivningstraditionen i finländsk zoologi. Boken om våra modersmål. Esbo : Schilds, s. 89-98.
- Huldén, Lena** (13.1.2003) Malaria, historia och Svenskfinland. Under strecket. Hufvudstadsbladet. Helsingfors.

Internationella konferenser och föredrag

- IX European Multicolloquium of Parasitology*** (EMOP IX), Valencia, Spanien 18-23 juli 2004. Ordförande för sessionen Plasmodium, Anopheles and Malaria. A Multidisciplinary Approach. Föredrag: Temperature and the northern range of endemic malaria in Europe.
- 37th Annual Meeting of the Society for Invertebrate Pathology*** in Helsinki, Finland, 1-6 August 2004 (SIP2004). Generalsekreterare för kongressen. Poster: Temperature and Plasmodium vivax in north Europe.
- Medicine and Health in the Tropics***, 11-15 September 2005. Marseille – France. Poster: Regional differences of Plasmodium vivax malaria in Finland in 1750-1850.
- The 11th International Congress of Parasitology*** (ICOPA XI), Glasgow, Skottland 6-11 augusti 2006. Föredrag: A socioeconomical cause of decline of endemic malaria – a comparison between Finland and USA.



SVENSKA LITTERATURSÄLLSKAPET I FINLAND

40th International Congress on the History of Medicine. Budapest, Ungern, 26-30 augusti 2006. Föredrag: The decline of endemic malaria in Finland.

The XXVII Nordic-Baltic congress of Entomology, Uppsala, Sverige 29 juli – 4 augusti, 2007. Föredrag: Anopheles messeae as a vector of malaria in Finland