

Finska Läkaresällskapets Handlingar

Årgång 166 Nr 2, 2006

Tema: Barnsjukdomar

Specialredaktör: MD Erik Qvist



Johan Lundin: Risker och möjligheter.....	2
Erik Qvist: Pediatrik – bara barnsjukdomar?.....	4
Johan G. Eriksson och Sture Andersson: Är vår hälsa predestinerad redan vid födseln?	5
Mikael Knip och Hans Åkerblom: Hur nära är lösningen på diabetesgåtan?	10
Annlis Söderholm: När barn far illa.....	23
Mikael Kuitunen: Allergierna ökar i västvärlden - var dröjer preventionen?	36
Fredrik Almqvist: De tidiga barnårens betydelse för psykisk hälsa i vuxen ålder: Från epidemiologisk forskning till randomiserad psykoterapiforskning.....	44
Martin Renlund: Vem är för liten? Extrem prematuritet – ett olöst problem	50
Lennart von Wendt, Irma Järvelä, Pekka Tani, Anne Avellan, Karola Rehnström, Juulia Paavonen, Taina Autti och Taina Nieminen- von Wendt: Aspergers syndrom – medikalisering eller en medicinsk entitet att tas på allvar?.....	55
Christer Holmberg: Kongenital nefros av finländsk typ (CNF, NPHS1) – en nyckel till mekanismen vid proteinuri.....	62
Terhi Kilpi och Rose-Marie Ölander: Kan effektiva och säkra vacciner vara skadliga för barn?	67
Vineta Fellman: De GRACILA barnen	75
Marita Lipsanen-Nyman och Elin Björkqvist: Övervikt hos barn och unga	81
Erik Qvist: Bedömning av livskvalitet vid kronisk sjukdom hos barn.....	87
Hindrik Strandberg: Elias Lönnrots barnvårdsanvisningar.....	93
Tom Ahlfors: Intervju med Jakob Stenman	102

Redaktion

Huvudredaktör

Johan Lundin
Folkhälsans forskningscentrum samt
Avdelningen för cancersjukdomar
Postadress: HUCS institut
PB 105, 00291 Helsingfors
E-post: johan.lundin@helsinki.fi

Redaktörer

Tom Scheinin, Patrik Schroeder och
Kristian Wahlbeck

Språkgranskare

Marianne Saanila
Tel. 09-1351928

Finska Läkaresällskapet

Kanslist

Gerd Haglund
PB 82, 00251 Helsingfors
Tel. 09-47768090, fax 09-4362055
E-post: kansliet@fls.pp.fi
Hemsida: www.kulturfonden.fi/fls

Besöksadress

Johannesbergsvägen 8
00250 Helsingfors

Finska Läkaresällskapets Handlingar

ISSN 0015-2501

Utgives av Finska Läkaresällskapet
Oy Nord Print Ab, Helsingfors 2006

Risker och möjligheter

Specialredaktör Erik Qvist betonar i sin introduktion till detta nummer av Handlingarna hur mångsidig pediatriken är. Han lyfter också fram tre punkter där pediatriken skiljer sig från övriga medicinska områden. Vissa sjukdomar förekommer endast hos barn, barn behöver i regel ett ombud som för deras talan och vid vård av barn bör man tänka långsiktigt.

Dessa punkter kan förefalla okomplicerade och lätta att ta hänsyn till, men artiklarna visar framför allt hur långtidsperspektivet kan leda till en svårbedömd helhet. Omedelbara fördelar måste vägas mot nackdelar som kan framträda även mer än 50 år senare. Johan Eriksson och Sture Andersson skriver om hur risken för kroniska sjukdomar i vuxenlivet möjligen "programmeras" redan i tidig barndom. De nämner exempelvis hur en förmodat gynnsam, tidig viktökning hos barn med låg födelsevikt i själva verket kan vara förknippad med ökad risk för kranskärslssjukdom och diabetes i vuxen ålder.

När man sedan läser Martin Renlunds artikel om den höga morbiditeten och mortaliteten inom vården vid prematur födsel redan på kort sikt, där låg födelsevikt är själva utgångspunkten, kan man föreställa sig hur risker för sjukdomar senare i livet nödvändigtvis inte alltid kan beaktas. Detta har till stor del med risknivåer att göra. Eriksson och Andersson skriver att risken för typ 2-diabetes i vuxenlivet stiger från två procent till nio procent beroende på om en viktökning sker vid fyra eller sju års ålder hos barn med låg födelsevikt. Denna fyrfaldiga ökning är påvisat signifi-

kant men ter sig däremot minimal jämfört med den akuta hundrafaldiga relativa ökningen av den perinatale mortaliteten från 0,5 procent för alla barn som föds i Finland, till omkring 50 procent hos prematurer som väger mindre än 1 000 g.

Flera artiklar i detta nummer behandlar risker av olika slag, dvs. sannolikheter för att något oönskat skall inträffa. Det kan vara fråga om vitt skilda företeelser, som de nämnda sambanden mellan låg födelsevikt och morbiditet, eller de samband som Annlis Söderholm nämner, mellan mödrars upplevelser av fysiskt våld under barn- domen och misshandel av de egna barnen. Dessa samband kan förefalla deterministiska och även pessimistiska, om möjligheterna till riskreducering är begränsade. Psykologer har visat att de risker som man inte själv väljer och som samtidigt är okända och potentiellt katastrofala är svårast att acceptera.

Rädslan för teoretiska, okända risker kan vara en förklaring till de tidvis uppblossande debatterna kring vaccinationer. Trots obestridliga fördelar har vacciner blivit beskyllda för att orsaka allergier, plötslig spädbarnsdöd, autism och diabetes. Som Terhi Kilpi och Rose-Marie Ölander skriver, har alla misstankar tagits på allvar och undersökts noggrant; samtliga påståenden har kunnat tillbakavisas. Man bör även tänka på att den egna, personliga risken i detta sammanhang ställs mot en risk för medmänniskorna. Vaccinationer har en analogi med försäkringssystemen och innebär ett delat ansvar. Om tillräckligt många väljer att avstå från att ta försäkringar, så kollap-

sar hela systemet. Den som personligen vill undvika en teoretisk risk genom att låta bli att vaccinera sig eller sina barn, fråntar samtidigt sina medmänniskor möjligheten att fortsätta "försäkra sig", eftersom ett effektivt skydd mot smittsamma sjukdomar kräver en hög vaccinationstäckning.

Men även i lägen då riskprevention kanske inte är möjlig, kan det vara all anledning att försöka se situationer ur en mer positiv synvinkel. Man kunde lika väl lyfta fram de möjligheter till ett gynnsamt utfall som gäller de flesta riskbedömningar. Även om barn med födelsevikt under 1 000 g som Renlund skriver om uppvisar en hög mortalitet, så överlever mer än vartannat av dessa barn, och vart fjärde klassas som helt normalt vid fem års ålder. Ännu bättre möjligheter har de barn Eriksson studerat att klara sig genom livet utan att drabbas av typ 2-diabetes. Mer än nio av tio drabbades inte av diabetes trots tidig ogynnsam viktökning. Eller som Söderholm skriver: Majoriteten av de föräldrar som misshandlats som barn, kränker faktiskt inte sina egna barn. Det gäller alltså att inte fästa uppmärksamhet vid enbart relativa, utan vid även absoluta risker och framför allt vid möjligheterna.

Johan Lundin

Pediatrik – bara barnsjukdomar?

Pediatrik har definierats som barnläkekonst eller vetenskapen och läran om barnsjukdomar (1). Definitionen härrör från en tid då medicinen var deskriptiv till sin natur. Vissa sjukdomar, framför allt infektionssjukdomar, sågs och ses fortfarande främst hos barn.

Den snabba utvecklingen inom medicinen har lärt oss förstå människans grundläggande normala biologiska och fysiologiska utveckling bättre, men den har också skapat en insikt om att många sjukdomars patofysiologiska processer begynner i barndomen. Denna insikt har kanske historiskt sett varit mera framträdande inom psykiatrin, men den pediatrika forskningen har öppnat nya fönster för förståelsen av sjukdomsprocesser hos vuxna inom även andra specialiteter.

Pediatrik är framför allt ett förebyggande arbete. De insatser som görs för den växande generationen har alltid en återverkan senare i livet. Med de rätta hälsofrämjande insatserna skapas förutsättningar för ett friskare vuxenliv, vilket sannolikt även medför avsevärda samhällsekonomiska inbesparingar.

Våra tidigare kolleger, bl.a. Lönnrot i detta nummer (2), insåg dock att barn inte enbart är små vuxna, utan att de i många avseenden kräver ett särskilt förhållningssätt hos omvärlden. Ett samhälle som ständigt förändras, påverkar också barnens levnadsvillkor. Vi måste fortsättningsvis hålla i minnet att sjuka barn är en speciell patientgrupp, där vi inom vården är tvungna att föra patientens talan och även vara lyhörda för när man i barnets närmiljö inte agerar för dess bästa. De etiska frågeställningar vi ställs inför är ofta krävande, eftersom barnets åsikt inte alltid erbjuds oss. I Norden har vi kommit en bit på

vägen, men globalt sett står man långt ifrån att uppnå de generella mål som upptas i t.ex. deklarationen om barnets rättigheter (3).

Pediatrik är en synnerligen bred medicinsk entitet som kräver ett holistiskt förhållningssätt. Den pediatrika forskningen är intensiv och har stora förväntningar på framtiden, vilket belyses av artiklarna i detta nummer. Pediatrik är inte längre begränsad till enbart barnaåren.

Erik Qvist

Referenser

1. Lindskog B I, Zetterberg BL. Medicinsk terminologi lexikon. Stockholm: Nordiska Bokhandels förlag; 1986.
2. Strandberg H. Elias Lönnrots barnavårdsanvisningar. FLH 2006; 166: 93-101.
3. FN:s konvention om barnets rättigheter, 1989.

Pediatrik – bara barnsjukdomar?

Pediatrik har definierats som barnläkekonst eller vetenskapen och läran om barnsjukdomar (1). Definitionen härrör från en tid då medicinen var deskriptiv till sin natur. Vissa sjukdomar, framför allt infektionssjukdomar, sågs och ses fortfarande främst hos barn.

Den snabba utvecklingen inom medicinen har lärt oss förstå människans grundläggande normala biologiska och fysiologiska utveckling bättre, men den har också skapat en insikt om att många sjukdomars patofysiologiska processer begynner i barndomen. Denna insikt har kanske historiskt sett varit mera framträdande inom psykiatri, men den pediatrika forskningen har öppnat nya fönster för förståelsen av sjukdomsprocesser hos vuxna inom även andra specialiteter.

Pediatrik är framför allt ett förebyggande arbete. De insatser som görs för den växande generationen har alltid en återverkan senare i livet. Med de rätta hälsofrämjande insatserna skapas förutsättningar för ett friskare vuxenliv, vilket sannolikt även medför avsevärda samhällsekonomiska inbesparingar.

Våra tidigare kolleger, bl.a. Lönnrot i detta nummer (2), insåg dock att barn inte enbart är små vuxna, utan att de i många avseenden kräver ett särskilt förhållningssätt hos omvärlden. Ett samhälle som ständigt förändras, påverkar också barnens levnadsvillkor. Vi måste fortsättningsvis hålla i minnet att sjuka barn är en speciell patientgrupp, där vi inom vården är tvungna att föra patientens talan och även vara lyhörda för när man i barnets närmiljö inte agerar för dess bästa. De etiska frågeställningar vi ställs inför är ofta krävande, eftersom barnets åsikt inte alltid erbjuds oss. I Norden har vi kommit en bit på

vägen, men globalt sett står man långt ifrån att uppnå de generella mål som upptas i t.ex. deklarationen om barnets rättigheter (3).

Pediatrik är en synnerligen bred medicinsk entitet som kräver ett holistiskt förhållningssätt. Den pediatrika forskningen är intensiv och har stora förväntningar på framtiden, vilket belyses av artiklarna i detta nummer. Pediatrik är inte längre begränsad till enbart barnaåren.

Erik Qvist

Referenser

1. Lindskog B I, Zetterberg BL. Medicinsk terminologi lexikon. Stockholm: Nordiska Bokhandels förlag; 1986.
2. Strandberg H. Elias Lönnrots barnavårdsanvisningar. FLH 2006; 166: 93-101.
3. FN:s konvention om barnets rättigheter, 1989.

Är vår hälsa predestinerad redan vid födseln?

JOHAN G. ERIKSSON & STURE ANDERSSON

Låg födelsevikt – liksom andra mått på en icke-optimal tillväxt under fosterstadiet – har förknippats med ett flertal kroniska sjukdomar i vuxen ålder. Inte bara tillväxten under fosterstadiet påverkar risken att insjukna i hjärt- och kärlsjukdomar i vuxen ålder, utan även tillväxten under de första levnadsåren verkar vara av betydelse med tanke på hälsan senare i livet. De bakomliggande faktorerna till dessa associationer är inte helt kända men anses bero på ett fenomen som kallas programmering. I det följande belyser vi sambandet mellan tidig tillväxt och risken för att insjukna i hjärt- och kärlsjukdomar samt typ 2-diabetes baserat på studier utförda i Helsingfors på två kohorter födda 1924–33 och 1934–44.

Psykoanalysens fader Sigmund Freuds hypoteser introducerade ett nytt paradigm inom psykiatri. Enligt Freud härstammar ett flertal psykiska störningar från tidig barndom, som en följd av – oftast negativa – upplevelser under kritiska psykiska utvecklingsstadier. Det verkar som om inte endast den psykiska hälsan eller ohälsan i vuxen ålder till stor del är en följd av tidigare upplevelser, utan som om även våra folksjukdomar har sina rötter i den tidiga barndomen. Detta enligt en hypotes som ursprungligen presenterades av David Barker, professor i epidemiologi, verksam vid Southamptons universitet (1). Barker föreslog nämligen att de bakomliggande orsakerna till typ 2-diabetes, hypertoni och koronarsjukdom härstammar från fosterstadiet och spädbarnsåldern. Han ansåg med andra ord att riskprofilen för ett flertal av våra folksjukdomar uppstår under ett väldigt tidigt utvecklingsstadium, till och med från tiden

före födseln. Enligt Barker var den bakomliggande orsaken huvudsakligen näringsbrist under fosterstadiet, vilket avspeglade sig i låg födelsevikt.

En vanlig fråga i dessa sammanhang är vilken bakgrunden till denna hypotes är. Barker studerade förekomsten av koronarsjukdom i olika regioner i England och Wales. Han jämförde de kartor som beskrev den geografiska förekomsten av koronarsjukdom med kartor över spädbarnsdödligheten inom samma regioner ca 60 år tidigare. Han upptäckte en slående likhet mellan dessa kartor. Områdena med den högsta spädbarnsdödligheten åren 1920–30 hade den största dödligheten i kranskärslsjukdom ca 60 år senare. Barker ansåg att detta innebar att samma faktorer som utgör ett hot mot barnet under fosterstadiet och det första levnadsåret ökar risken för att det insjuknar i koronarsjukdom senare i livet. Dessa fynd ledde till att Barker utvecklade en forskningshypotes ursprungligen uppkallad efter honom, ”Barkers hypotes”, med syfte att förklara hur näringstillståndet under fosterstadiet och under tidig barndom är förknippat med hälsan senare i livet.

Liknande idéer om de tidiga rötterna till koronarsjukdom hade presenterats och förts fram av norrmannen Forsdahl (2). Norska Finnmarken intresserade forskarna pga. den höga mortaliteten inom området i början av 1900-talet. Finnmarken var till stor del befolkad av inflyttade finländare.

FÖRFATTARNA

Johan G. Eriksson är professor i allmän medicin vid Helsingfors universitet, Institutionen för folkhälsovetenskaper, Enheten för allmän medicin

Sture Andersson är docent i neonatologi vid Helsingfors universitet och avdelningsöverläkare vid HUCS, Barn- och ungdomssjukhuset

Bland dessa var såväl spädbarnsmortaliteten som den totala mortaliteten högre än i andra befolkningsgrupper trots att livsstilen inte skilde sig markant mellan de olika befolkningsgrupperna. Det som dock skilde befolkningsgrupperna åt var bland annat bastubadandet. Naturligtvis spekulerades det i Norge om huruvida bastubadandet kunde vara "roten till det onda". Forsdahl ansåg – och insåg – att bastubadandet knappast var boven i dramat utan föreslog att förhållanden under barndomen, speciellt om de var knappa och dåliga, ökade risken för hjärtsjukdom i vuxen ålder. Forsdahl föreslog att kombinationen av en torftig och fattig barndom i kombination med en senare livsstil kännetecknad av överflöd och med föga motion kunde vara förknippad med en ökad risk för koronarsjukdom.

Dessa iakttagelser påminner väldigt mycket om dem Barker gjorde i England, men Forsdahl förde inte sina tankar vidare till ett internationellt forum. Barkers hypotes skilde sig klart från de rådande medicinska paradigmen. Det var naturligt att omvärlden förhöll sig väldigt skeptisk till de tankar David Barker förde fram. Det ansågs bland annat att sambandet mellan låg födelsevikt och koronarsjukdom berodde på socioekonomiska faktorer; Låg födelsevikt, liksom även koronarsjukdom, är mer allmän i de lägre socialklasserna.

I det följande kommer vi att behandla Barkers hypotes i ljuset av aktuella, i första hand inhemska forskningsrön. Sedan 1994 har vi forskat kring Barkerhypotesen i Finland inom ramen för IDEFIX-studien (IDentifying Early Factors In syndrome X).

Vi har följt upp två födelsekohorter, den ena bestående av 7 086 personer födda 1924–33 och den andra av 8 760 personer födda 1934–44 i Helsingfors. Förutom födelseuppgifter har vi insamlat uppgifter om tillväxten under barndomen. Uppgifter har insamlats från förlösningsberättelser, barn- och mödrarådgivningskort samt skolhälsovårdskort. Dessa uppgifter har kopplats ihop med ett flertal nationella register inom ramen för de epidemiologiska studierna. En klinisk undersökning till vilken 2 003 personer från kohorten född 1934–44 slumpmässigt utvalts, har även slutförts.

Koronarsjukdom

Traditionellt har koronarsjukdom ansetts drabba medelålders och äldre personer. Under Koreakriget väckte förekomsten av förkalk-

ningar i kransartärerna bland de stupade unga amerikanska soldaterna stor uppmärksamhet. Dessa fynd tydde ju på att sjukdomen hade sitt ursprung redan i barn- och ungdomen.

Ett samband mellan låg födelsevikt och en ökad risk för koronarsjukdom har konstaterats i tiotals studier i olika delar av världen också efter det att faktorer som gestationsålder och socioekonomiska faktorer beaktats (1).

Det enastående material som finns tillgängligt i Finland har gjort det möjligt för oss att hos personer i vuxen ålder studera sambandet mellan tillväxten under fosterstadiet och tidig barndom med hälsan i vuxen ålder. Det är inte bara en icke-optimal tillväxt under fosterstadiet som påverkar den senare hälsan, utan effekterna modifieras till stor del av tillväxten under barndomen. Låg födelsevikt, liksom ett lågt ponderal index (födelsevikten/födelse-längden³) är förknippade med en ökad risk för koronarsjukdom. Icke-optimal tillväxt under de första levnadsåren påverkar och förstärker denna risk (Tabell I). En snabb tillväxt senare i barndomen inverkar ofördelaktigt på koronarsjukdomsprognosen – speciellt bland dem som hade en låg födelsevikt. Intressant är att tillväxten under barndomen, med tanke på risken för koronarsjukdom, kvantitativt verkar ha till och med större betydelse än många livsstilsförändringar i vuxen ålder (3–8).

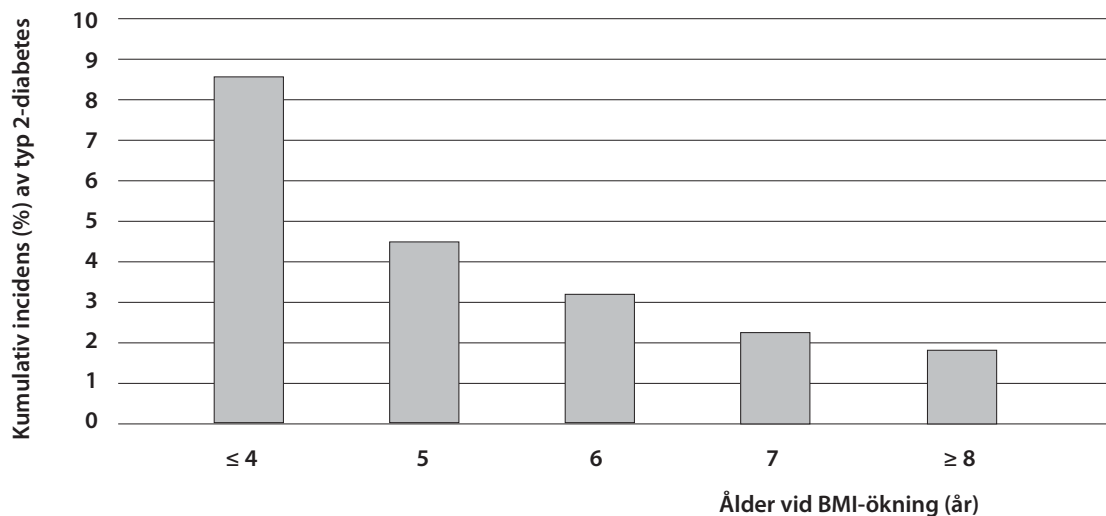
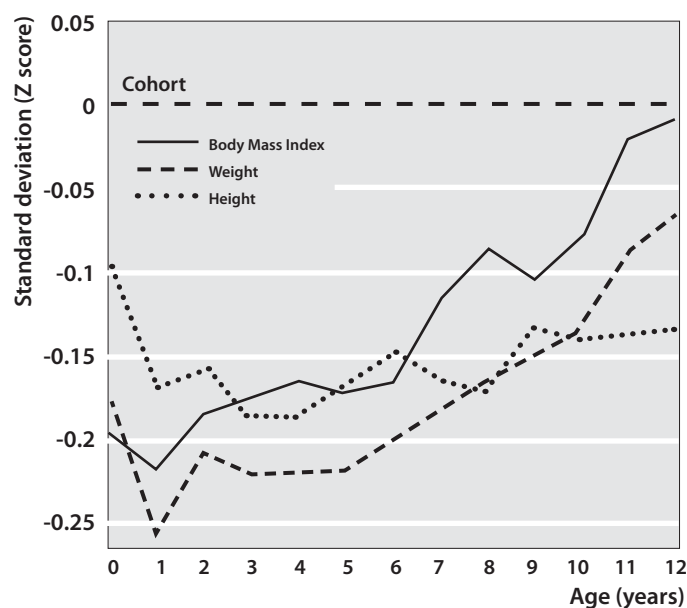
Figur 1 visar tillväxten under de 12 första levnadsåren bland de män som senare utvecklade koronarsjukdom i förhållande till hela födelsekohorten (5).

Typ 2-diabetes

Typ 2-diabetes är en betydande riskfaktor för koronarsjukdom, och låg födelsevikt ökar även risken för typ 2-diabetes (9–13). Traditionellt har hög födelsevikt ansetts skydda mot typ 2-diabetes, men allt fler studier tyder på att sambandet mellan födelsevikten och typ 2-diabetes i vuxen ålder är U-formad. Med andra ord är såväl låg som hög födelsevikt förknippad med en ökad risk för typ 2-diabetes (13–15).

Normalt sjunker viktindexet hos barn efter de första levnadsåren för att igen stiga kring 6 års ålder. Risken för typ 2-diabetes verkar vara nära förknippad med denna förändring i viktindex. Tidigt uppsving (rebound) av BMI är förknippat med en större risk för övervikt och typ-2 diabetes (12, 16). Ju senare denna BMI-ökning sker, desto mindre är risken för att utveckla typ 2-diabetes. Förekomsten av typ 2-diabetes var mer än fyrfaldig (8,6 %) i

Figur 1.
Tillväxten under de 12 första levnads-
åren bland de män som senare utvecklade
koronarsjukdom jämfört med
hela födelsekohorten. Hela kohortens
tillväxt följer 0-linjen i figuren.



Figur 2.
Kumulativ incidens (%) av typ 2-diabetes i vuxen ålder i förhållande till tidpunkten för BMI-ökningen
i barndomen.

den grupp vars viktindex steg kring 4 års ålder jämfört med den grupp vars viktindex ökade först kring 7 år (2,1 %) (12) (Figur 2).

Inte endast den tidiga tillväxten är av betydelse, utan genetiska faktorer spelar även en roll (17, 18). PPAR γ 2 genen modifierar individens insulin- och glukosämnesomsättning och är en kandidatgen för typ 2-diabetes.

Låg födelsevikt i kombination med genotypen Pro12Pro för PPAR γ 2 genen ökar risken för insulinresistens och typ 2-diabetes (17). Bärarna av Ala-allelen är mer insulinkänsliga och har således en mindre risk att insjukna i typ 2-diabetes. Dessutom verkar Ala-allelen skydda mot de negativa metabola effekterna förknippade med en låg födelsevikt (17).

Vikt vid 1 års ålder (kg)	Risikförhållandet (95 % CI)
< 8	3,39 (1,55–7,43)
- 9	2,48 (1,30–4,75)
- 10	2,04 (1,11–3,73)
- 11	1,10 (0,58–2,06)
- 12	0,98 (0,49–1,95)
>12	1,00
P-värde	<0,0001

Tabell I.
Risikförhållandet för koronarsjukdom bland män födda 1934–1944 i förhållande till vikten vid 1 års ålder.

Är vår hälsa predestinerad redan vid födseln? – Varför är låg födelsevikt en riskfaktor för många folksjukdomar?

Trots att en stor mängd epidemiologiska, kliniska studier och djurexperimentella studier stöder Barkers hypotes, känner vi inte helt till varför låg födelsevikt ökar sjukdomsriskerna.

Låg födelsevikt är ett tecken på en tillväxtstörning, som t.ex. kan bero på näringsbrist eller placentainsufficiens. Då näringstillflödet är litet, sker det en redistribution av nutritionen i kroppen för att skydda de viktigaste organen, såsom hjärnan (19). Detta kan leda till omprogrammering av olika hormonella system eller direkt påverka organstorleken (1, 20–25). Med andra ord verkar det som om risken för att insjukna senare i livet finns inprogrammerad hos individen på ett tidigt utvecklingsstadium. Inte bara tillväxten under fosterstadiet verkar vara av betydelse, utan även tillväxten under barndomen modifierar denna riskprofil.

En dylik programmering av den nyfödda under knappa tillväxtförhållanden är i princip nyttig i och med att barnet förbereds att leva på sparlåga. Problem uppstår när den intrauterina miljön förbyts i en senare miljö kännetecknad av överflöd – något som allt oftare sker i dagens värld.

De bakomliggande mekanismerna som kunde förklara programmeringsfenomenet är bland annat förändrad organstorlek, avvikande genstruktur eller förändringar i

genexpression, hormonämnesomsättning och tillväxtfaktorer.

Det har även föreslagits att låg födelsevikt förknippad med en ökad sjukdomsrisk skulle bero på genetiska faktorer, dvs. de skulle vara samma genotyps olika fenotyper (26, 27). Denna hypotes baserar sig i hög grad på vetenskapen om att vissa mutationer, bland annat i glukokinasgenen, är förknippade med låg födelsevikt och en ökad risk för diabetes senare i livet.

Hypertoni har nära samband med såväl koronarsjukdom som typ 2-diabetes. Ett hundratal studier har påvisat att låg födelsevikt är förknippad med ett högre blodtryck senare i livet (1, 28). Som underliggande förklaring till detta fynd har man föreslagit att låg födelsevikt är förknippad med en mindre mängd nefroner i njurarna. Födelsevikten korrelerar nämligen med mängden nefroner i njurarna, och i vuxen ålder råder ett inverst förhållande mellan blodtrycksnivån och nefronmängden (29).

Vilka mekanismer kunde förklara sambandet mellan tidigt tillväxt och typ 2-diabetes? Kännetecknande för typ 2-diabetes är störningar såväl i insulin känsligheten som i insulinsekretionen. Det råder ett klart samband mellan födelsestorleken och insulin känsligheten; en person som fötts liten är mer insulinresistent i vuxen ålder. En förklaring kunde vara att låg födelsevikt är förknippad med en mindre mängd muskelmassa (20, 22). Muskelvävnaden är av stor betydelse för kroppens glukosomsättning. Till stor del utvecklas muskelvävnaden under fosterstadiet, och en individ med låg födelsevikt har en mindre mängd muskelmassa. Sambandet mellan födelsestorleken och glukosomsättningen beror inte enbart på den absoluta mängden muskelmassa utan även på muskelvävnadens metabola egenskaper. Inte enbart i fråga om muskelvävnaden utan även fettvävnaden kan det finnas underliggande faktorer som förklarar sambandet mellan tidigt tillväxt och senare störningar i glukosomsättningen (30).

En intressant iakttagelse är att även mängden betaceller i bukspottkörteln verkar korrelera med födelsestorleken, liksom även blodcirkulationen i bukspottkörteln (31).

Trots att en stor del av våra kroniska folksjukdomar programmeras in i ett tidigt utvecklingsstadium, är det inte sjukdomarna som sådana som programmeras utan risken för att insjukna. Av avgörande betydelse är individens livsstil såväl under barndomen som senare i livet (32).

Under vår utveckling finns ett flertal stadier då vi är mer eller mindre utsatta för olika stimuli. Organismens respons på dessa stimuli påverkar den vidare utvecklingen. För att få en bättre uppfattning om sjukdomars uppkomst bör man studera sjukdomsförloppet och patogenesen från ett livscykelperspektiv inkluderande såväl biologiska, socioekonomiska som beteendefaktorer.

Prof. Johan G. Eriksson
Institutionen för folkhälsovetenskaper
PB 41
00014 Helsingfors universitet
johan.eriksson@helsinki.fi

Denna artikel baserar sig delvis på vår publikation i *Finlands Läkartidning* 2003;38:3767–72. Ohjelmoituvatkan kansantautimme jo sikiökaudella ja varhaislapsuudessa?” Eriksson JG, Forsén T, Kajantie E, Yliharsila H.

Referenser

1. Barker DJ. Mothers, Babies and Health in Later Life. 1998, 2nd Edn. London: Churchill Livingstone.
2. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med*. 1977;31:91–95.
3. Forsén T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Teramo K, Osmond C, Barker DJP. Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in Finnish men. *BMJ* 1997;315:837–840.
4. Forsén T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999;319:1403–7.
5. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJP. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999;318:427–431.
6. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ* 2001;322:949–953.
7. Eriksson JG. The fetal origins hypothesis – 10 years on. *BMJ* 2005; 330: 1096–7.
8. Barker DJP, Osmond C, Forsén T, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who later have coronary events. *N Engl J Med* 2005;353:1802–9.
9. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS et al (1991) Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019–22.
10. Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ et al Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med*. 1999;130:278–284.
11. Forsén T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000;133,176–182.
12. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia* 2003;46:190–194.
13. Eriksson J, Forsén T, Osmond C, Barker D. Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3006–10.
14. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LTH, Knowler WC, Bennett PH: Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ* 1994;308:942–945.
15. Wei JN, Sung FC, Li CY, Chang CH, Lin RS, Linn CC, Chiang CC, Chuang LM: Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan. *Diabetes Care* 2003;26:343–348.
16. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F et al Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr* 1984;39: 129–135.
17. Eriksson JG, Lindi V, Uusitupa M et al. The effects of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene on insulin sensitivity and insulin metabolism interact with size at birth. *Diabetes* 2002;51:2321–4.
18. Kubaszek A, Markkanen A, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C, Barker DJ, Laakso M. The association of the K121Q polymorphism of the plasma cell glycoprotein-1 gene with type 2 diabetes and hypertension depends on size at birth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2044–7.
19. Nathanielsz PW, Hanson MA. The fetal dilemma: spare the brain and spoil the liver. *J Physiol* 2003;548:333.
20. Kahn HS, Narayan KMV, Williamson DF, Valdez R. Relation of birth weight to lean and fat thigh tissue in young men. *Int J Obesity* 2000;24:1–6.
21. Kajantie E, Eriksson J, Osmond C, Wood PJ, Forsén T, Barker DJ, Phillips DI. Size at birth, the metabolic syndrome, and 24-h salivary cortisol profile. *Clin Endocrinol*. 2004;60:201–207.
22. Eriksson J, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. Size at birth, fat free mass and resting metabolic rate in adult life. *Horm Metab Res* 2002;34: 72–76.
23. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CHD et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med* 2004;350:865–875.
24. Sachdev HS, Fall CH, Osmond C et al. Anthropometric indicators of body composition in young adults: relation to size at birth and serial measurements of body mass index in childhood in the New Delhi birth cohort. *Am J Clin Nutr* 2005;82:456–466.
25. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH et al Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology* 2005;104:4211–6.
26. Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet* 1998;19:268–270.
27. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999;353:1789–92.
28. Eriksson J, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. Fetal and Childhood Growth and Hypertension in Adult Life. *Hypertension* 2000;36:790–794.
29. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2005;97:S68–77.
30. Taskinen MR. Type 2 diabetes as a lipid disorder. *Curr Mol Med*. 2005 ;5:297–308.
31. Blondeau B, Avril I, Duchene B, Breant B. Endocrine pancreas development is altered in foetuses from rats previously showing intra-uterine growth retardation in response to malnutrition. *Diabetologia*. 2002 ;45:394–401.
32. Eriksson JG, Yliharsila H, Forsén T, Osmond C, Barker DJ. Exercise protects against glucose intolerance in individuals with a small body size at birth. *Prev Med* 2004;39:164–167.

Hur nära är lösningen på diabetesgåtan?

MIKAEL KNIP OCH HANS ÅKERBLOM

Barn- och ungdomsdiabetes eller typ 1-diabetes har blivit fem gånger vanligare i vårt land under de senaste 50 åren. Orsakerna till den snabba ökningen är än så länge oklara. Typ 1-diabetes uppfattas som en immunmedierad sjukdom som utvecklas som resultatet av en olycklig samverkan mellan predisponerande ärftliga faktorer och yttre faktorer. HLA-generna på den korta armen av kromosom 6 bidrar till ungefär hälften av den genetiska sjukdomskomponenten, medan den andra hälften förmedlas av flera gener utanför HLA-området. En odefinierad yttre faktor antas utlösa sjukdomsprocessen hos ärftligt benägna individer. Sannolikt driver en annan yttre faktor på sjukdomsprocessen fram till den kliniska debuten. Diabetesassocierade autoantikroppar kan påvisas i den perifera cirkulationen som det första tecknet på en destruktionsprocess i de insulinproducerande cellerna i pankreasöarna. Det symtomfria prekliniska intervallet från uppkomsten av de första autoantikropparna fram till den kliniska sjukdomsdebuten varierar individuellt men är i genomsnitt ungefär tre år. Sjukdomsprocessens förlopp påverkas sannolikt av en rad yttre och individuella faktorer och deras samverkan med genetiska element. Vår hypotes är att sjukdomsprocessen utlöses av en diabetogen enterovirusinfektion, medan dietärt bovin insulin fungerar som den pådrivande yttre faktorn. Dessutom finns det en rad modifierande faktorer som accelererar eller bromsar destruktionsprocessen.

Inledning

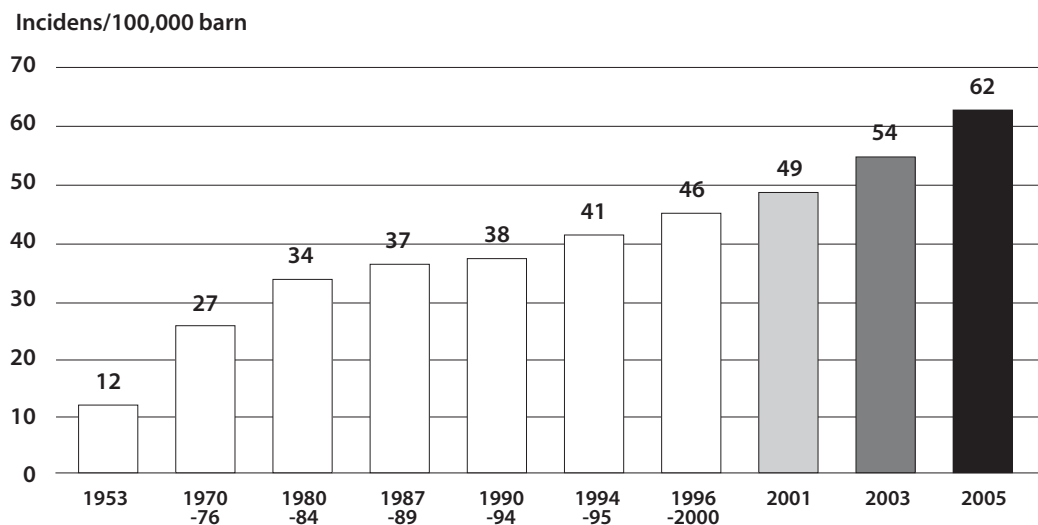
De första pålitliga uppgifterna om diabetesincidensen hos barn och ungdomar i Finland härstammar från 1953, då Somersalo (1) rapporterade att incidensen var ungefär 12 nya fall/100 000 barn under 15 år. Efter det har incidensen ökat i relativt jämn takt (Figur 1), och senaste år nåddes en incidens på 62/100 000 (Reunanen, A., muntligt meddelande). Det innebär att incidensen har drygt femdubblats under en tidsperiod på 53 år, och vårt land fortsätter att ha den högsta incidensen i världen. En liknande utveckling med en ökande diabetesincidens hos barn har skett i de flesta industrialiserade länderna efter andra världskriget (2). Bakgrunden till den ökande incidensen har förblivit okänd trots att flera olika hypoteser har lanserats (3–6). En förklaring baserar sig på hygienhypotesen (7), som ursprungligen utvecklades för att förklara varför frekvensen av astma och andra atopiska sjukdomar har ökat märkbart i de utvecklade länderna under de senaste 50–60 åren. Enligt den här tankegången har det

minskade infektionstrycket i barndomen på grund av den förbättrade hygien lett till en omprogrammering av immunsystemet, som gynnar atopiska reaktioner hos vissa individer och autoimmuna reaktioner hos andra. En annan förklaring utgår från att den snabba längdtillväxten och viktuppgången hos barn i de utvecklade länderna stressar de insulinproducerande betacellerna, som då lättare skadas av diabetogena yttre faktorer, vilket ökar risken att utveckla diabetes (3). Enligt

FÖRFATTARNA

Mikael Knip är professor i pediatrik vid Helsingfors universitet och överläkare vid HUCS, Barn- och ungdomssjukhuset.

Hans Åkerblom är professor emeritus i pediatrik vid Helsingfors universitet.



Figur 1.
Incidensen för typ 1-diabetes hos barn under 15 år i Finland från 1953 till 2005.

en tredje hypotes kan vilka faktorer som helst som leder till betacellsstress öka individens benägenhet att insjukna i diabetes (6).

Den genetiska diabetesbenägenheten

HLA-generna, som är lokaliserade på den korta armen av kromosom 6, spelar en avgörande roll i den genetiska predispositionen till typ 1-diabetes och de har uppskattats bidra till ungefär 50 procent av den familjära anhopningen av sjukdomen (8). Nästan 90 procent av alla patienter bär på endera eller båda av de två haplotyper som är de starkaste HLA-markörerna för typ 1-diabetes, dvs. HLA DR4-DQ8 och/eller DR3-DQ2. Å andra sidan har upp till 30–40 procent av bakgrundspopulationen den ena eller båda av de predisponerande haplotyperna. Endast en liten andel (mindre än 5 %) av de individer som bär på ökad HLA-medierad sjukdomsbenägenhet, insjuknar i klinisk diabetes. Individer som har ärvt den protektiva haplotypen HLA DR2-DQ6 från båda sina föräldrar är totalt skyddade mot typ 1-diabetes. De utgör enbart 2–3 procent av totalbefolkningen. HLA-molekylerna, som kodas av HLA-generna, spelar en central roll i uppkomsten av en immunrespons, eftersom de presenterar den processerade antigenen för T-lymfocyters receptor. Presentationen är en förutsättning för utlösning av en immunrespons mot den

aktuella antigenen. Mekanismerna för hur HLA-genernas diabetesbenägenhet förmedlas är inte helt klarlagda. Enligt den enklaste modellen presenterar de predisponerande molekylerna den eller de centrala antigenerna effektivare för T-cellerna än de molekyler som kodas av neutrala eller protektiva gener. En annan möjlighet är att HLA-molekylerna opererar redan i fosterstadiet i thymus vid etableringen av central tolerans. Tanken är då den, att de protektiva molekylerna presenterar diabetogena autoantigener effektivt för de mognande autoreaktiva T-lymfocyterna, som sedan elimineras i thymus och aldrig når perifera vävnader.

Insulingenpolymorfism på den korta armen av kromosom 11 är förknippad med en ökad benägenhet för typ 1-diabetes (9). Den här polymorfismen bidrar till högst 10 procent av den familjära sjukdomsanhopningen. Det har visat sig att den protektiva varianten leder till en ökad expression av insulin i thymus och central eliminering av autoreaktiva T-lymfocyter under fosterutvecklingen (10). Däremot resulterar den predisponerande varianten i en ökad insulinexpression i betacellerna och en kraftigare human immunrespons på insulin i det prekliniska skedet (11). Polymorfism i den gen som kodar den cytotoxiska T-lymfocyt-associerade antigenen 4 (CTLA-4) och som är belägen på den långa armen av kromosom 2, har visat sig ge en ökad benägenhet för olika autoimmuna sjukdomar, bl.a. typ 1-diabetes

(12). CTLA-4 nedreglerar antigenspecifika T-cellsresponser, och den sjukdomsassocierande varianten har rapporterats vara förknippad med lägre expression av CTLA-4. Den diabetespredisponerande effekten av CTLA-4-varianten är relativt svag, och den bidrar till mindre än 10 procent av den familjära anhopningen av typ 1-diabetes. Bottini et al. rapporterade för ett par år sedan, att polymorfism i PTPN22-genen på den korta armen av kromosom 1 är associerad med en ökad risk för typ 1-diabetes (13). Den här genen kodar lymfocyternas proteintyrosinfosfatas (LYP), som dämpar den spontana aktiveringen av T-lymfocyterna. Den sjukdomsassocierade PTPN22-varianten förefaller att leda till en aktivering av LYP-molekylen, vilket innebär en kraftigare inhibering av T-cellernas aktivering. Den här polymorfismens bidrag till den familjära sjukdomsanhopningen kan uppskattas att vara i storleksordningen 5–10 procent.

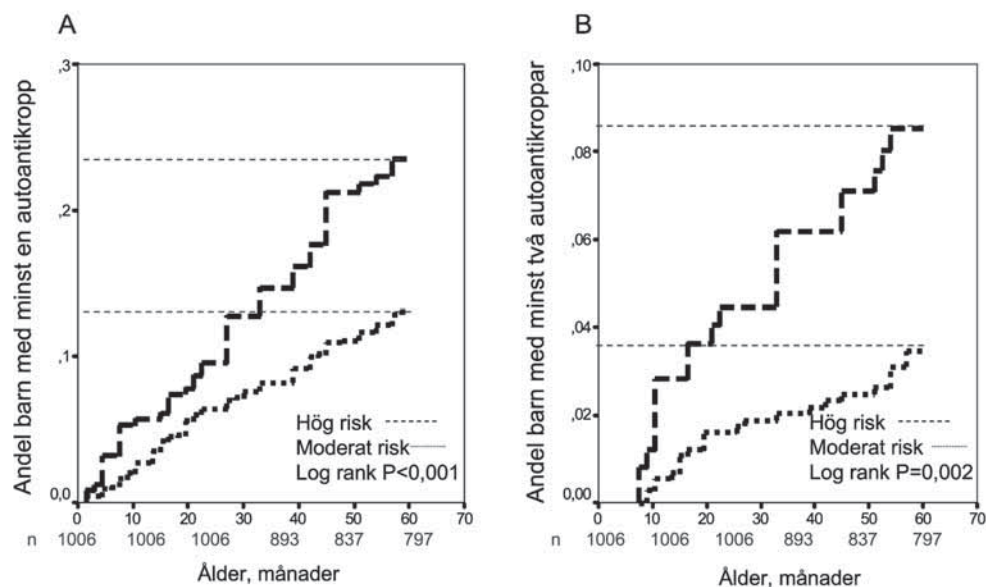
Två nya genregioner har nyligen rapporterats vara förknippade med en ökad risk för typ 1-diabetes. Vella et al. fann en signifikant association mellan typ 1-diabetes och ett genområde på den korta armen av kromosom 10, som innehåller genen för CD25, en subenhet av interleukin-2-receptorkomplexet med hög affinitet (14). Den sjukdomsassocierade varianten har hittills inte identifierats. Genpolymorfism i IFIH1-genen på den långa armen av kromosom 2, som kodar för en enterovirusreceptor, har visat sig vara förknippad med en nedsatt benägenhet för typ 1-diabetes (15). Effekten av de här två genregionerna på den ärftliga diabetesbenägenheten är lägre än för t.ex. insulingen- och PTPN22-polymorfismerna. Ytterligare gener som predisponerar för insjuknande i typ 1-diabetes kommer troligen att kunna identifieras under de närmaste åren. Deras bidrag till den familjära sjukdomsanhopningen och därmed den genetiska diabetesbenägenheten, kommer sannolikt att vara rätt marginell, men de kan ge nya insikter om sjukdomens patogenetiska mekanismer.

Det naturliga sjukdomsförloppet

Den kliniska sjukdomsdebuten föregås av en tidsperiod av varierande längd, under vilken sjukdomsprocessen framskrider utan att ge upphov till några symtom. Aggressiv betacellsdestruktion kan leda till klinisk sjukdomsdebut inom några månader. Den längsta prekliniska tidsperioden sträckte sig

å andra sidan över mer än 16 år hos en pojke, som uppvisade de första diabetesassocierade autoantikropparna vid tre års ålder och insjuknade i diabetes i en ålder av 19 år. Det finns fyra olika autoantikroppsreaktiviteter som har visat sig vara av prediktivt värde för typ 1-diabetes (16). De inkluderar öcellsantikroppar (islet cell antibodies, ICA), insulinautoantikroppar (IAA), antikroppar mot 65 kD-isoformen av glutamatdekarboxylas (GAD) och antikroppar mot den proteintyrosinfosfatasrelaterade öcellsantigenen 2 (islet antigen 2, IA-2). ICA täcker åtminstone delvis GAD och IA-2 antikropparna men inkluderar dessutom antikroppar mot en eller flera oidentifierade antigener. Ett flertal studier har visat att de första autoantikropparna kan utvecklas mycket tidigt, dvs. redan under det första levnadsåret (17, 18). Den finländska Diabetes Prediction and Prevention-studien (DIPP) har följt med mer än 8 000 barn med ökad HLA-definierad diabetesbenägenhet från födseln bl.a. i förhållande till utvecklingen av diabetesassocierade autoantikroppar. Figur 2 visar hur bärare av olika HLA-riskgenotyper serokonverterar till positivitet för minst en autoantikropps specificitet (panel A) eller multipla, dvs. minst två, autoantikroppar (panel B) under de fem första levnadsåren. Av bilden framgår att ungefär 24 procent av de barn med den HLA-genotyp som ger den högsta risken för att insjukna i typ 1-diabetes blir autoantikroppspositiva och nästan 9 procent positiva för multipla antikroppar före 5 års ålder (19). Motsvarande andelar bland barnen med HLA-genotyper associerade med moderat risk att utveckla diabetes var ungefär 12 procent för positivitet för minst en autoantikropp och knappt 4 procent för multipel positivitet. Eftersom diabetesrisken för barn av HLA-högriskgenotyp är ungefär 7 procent och för barn med genotyper medförande moderat risk 2–3 procent, visar de ovan nämnda antikroppsfrekvenserna, att inte alla autoantikroppspositiva insjuknar i diabetes.

I det prekliniska skedet sprider sig den humoral immunresponsen från en epitop till en annan inom samma antigen och från en antigen till flera. Rön från DIPP-studien tyder på att den här spridningen sker relativt snabbt, och om den inte har ägt rum inom ett år efter det att de första autoantikropparna har utvecklats, är en spridning osannolik (20, 21). Den här observationen i kombination med en rad övriga fynd talar för att positivitet för en enda autoantikroppsreaktivitet representerar en ofarlig, icke-progressiv betacellsautoimmu-



Figur 2.

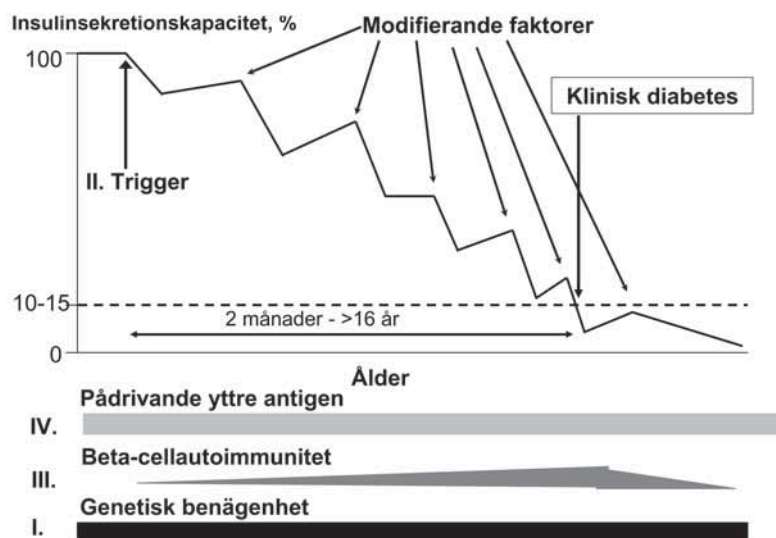
Den kumulativa incidensen av minst en diabetesassocierad autoantikropp (panel A) och multipla (≥ 2) autoantikroppar (panel B) hos barn med HLA-genotypen DQB1*02/*0302, som medför hög risk för typ 1-diabetes, och HLA-genotypen DQB1*0302/x (x $\neq$ *02, *0301 och *0602), som förmedlar moderat risk för typ 1-diabetes. Bilden är modifierad på basis av referens 19.

nitet, medan positivitet för två eller flera autoantikroppar avspeglar en progressiv process som väldigt sällan avstannar helt (22). Det innebär att multipel autoantikroppspositivitet kan utnyttjas som surrogatmarkör för klinisk diabetes i prospektiva studier, eftersom den övervägande majoriteten av barn med minst två autoantikroppar förr eller senare kommer att utveckla klinisk diabetes (23). Användningen av meningsfulla surrogatmarkörer kommer att förkorta längden av prospektiva studier som monitorerar det naturliga sjukdomsförloppet samt av kliniska studier som primärt försöker förebygga uppkomsten av klinisk diabetes hos genetiskt benägna personer utan tecken på en pågående sjukdomsprocess.

Vad talar för att yttre faktorer spelar en avgörande roll vid uppkomsten av typ 1-diabetes?

Det föreligger en rad forskningsrön, som pekar på att yttre faktorer på ett kritiskt sätt bidrar till utvecklingen av typ 1-diabetes. Studier med tväggst villingar uppvisar en parvis sjukdomskonkordans på endast 13–33 procent (24, 25). Det är en iögonenfallande

stor variation i sjukdomsincidensen även om man betraktar enbart Europa med den lägsta incidensen på 3,2/100 000 barn under 15 år i Makedonien (26) och den högsta i Finland på 62/100 000 barn. Den här nästan tjugofaldiga differensen kan knappast förklaras med genetiska skillnader. Incidensen för typ 1-diabetes har ökat avsevärt i de flesta industrialiserade länder under de senaste 50 åren. Till exempel den i inledningen nämnda femdubblingen av sjukdomsincidensen sedan början av 1950-talet i Finland kan endast till en mycket liten del bero på ärftliga faktorer, eftersom genpoolen förändras långsamt över många generationer. Vi har gjort en jämförelse mellan patienter som diagnostiserades med diabetes i barndomen under tidsperioden 1939–1965, och patienter som insjuknade i diabetes 1990–2000. Det framgick då att det med tiden har skett en minskning i andelen nydiagnostiserade patienter med HLA-högriskgenotyp och en ökning av patienter med protektiva HLA-genotyper (27). Det tyder på att det diabetogena trycket från omgivningen har ökat, eftersom sjukdomen numera kan bryta ut även hos individer med ingen eller enbart lindrig genetisk benägenhet. Migrationsstudier har visat att incidensen förändras efter flyttningen och närmar sig incidensen



Figur 3.

En patogenetisk modell för typ 1-diabetes. Den genetiska benägenheten tillåter att sjukdomen utvecklas, men progression till klinisk diabetes förutsätter därtill en yttre faktor eller "trigger", som utlöser sjukdomsprocessen, och en annan exogen antigen, som driver på destruktionsprocessen av de insulinproducerande betacellerna i pankreasöarna. Dessutom finns det en rad yttre faktorer, som modifierar sjukdomsprocessens förlopp och längd. När processen initieras, uppenbarar sig autoantikroppar mot betacellantigener i den perifera cirkulationen. Autoantikropparna spelar ingen patogenetisk roll, men de avspeglar destruktionsprocessen. Kliniska symtom på diabetes framkommer först i den fas när 80–90 procent av betacellerna har skadats, efter det att sjukdomsprocessen progredierat i genomsnitt i ungefär 3 år utan att ge några symtom.

för majoritetsbefolkningen i det nya geografiska området redan efter en generation (28). Det faktum att mindre än 5 procent av alla individer som bär på HLA-definierad ärftlig sjukdomsbenägenhet, insjuknar i typ 1-diabetes, understryker betydelsen av icke-genetiska faktorer vid uppkomsten av typ 1-diabetes. Sammantaget indikerar de ovan nämnda forskningsrönen att yttre faktorer spelar en central roll vid utvecklingen av typ 1-diabetes.

En patogenetisk modell för typ 1-diabetes

Ackumulerade forskningsresultat tyder på att en yttre utlösare kan initiera sjukdomsprocessen vid typ 1-diabetes vid vilken ålder som helst, även om en majoritet av processerna förefaller att initieras tidigt i barndomen (29). En patogenetisk modell presenteras i figur 3. Enligt den tillåter den genetiska benägenheten att den diabetogena processen initieras, men den leder inte till klinisk sjukdomsdebut hos alla personer med en påbörjad process. Enligt vår hypotes behövs det förutom utlösaren

även en annan yttre faktor som driver på sjukdomsprocessen på samma sätt som gluten i celiaki. I själva verket finns det förbluffande likheter mellan typ 1-diabetes och celiaki ur en patogenetisk synvinkel (30, Tabell I). Båda sjukdomarna karakteriseras av genetisk benägenhet, som förmedlas av både HLA-gener och gener utanför HLA-området. HLA-generna kan förklara ungefär hälften av den ärftliga benägenheten i båda sjukdomarna. Ungefär 20 procent av vita människor bär på HLA-medierad predisposition för celiaki, och mer än 95 procent använder dagligen spannmålsprodukter som innehåller gluten. Trots det kan celiaki diagnostiseras hos högst 1,3 procent av befolkningen (31). Det talar obestridligen för att utvecklingen av celiaki förutom HLA-definierad benägenhet och daglig glutenanvändning kräver ytterligare faktorer. Det är osannolikt att generna utanför HLA regionen skulle kunna vara den enda saknade länken. I själva verket föreligger det forskningsrön som tyder på att virusinfektioner i tarmkanalen kan spela en roll vid uppkomsten av celiaki (32, 33).

Särdrag	Celiaki	Typ 1-diabetes
<i>Genetik</i>	HLA DQ2 (> 85 %) (HLA DQ8) Icke-HLA gener, svarar för ~ 50 %	HLA DQ8 HLA DQ2 Icke-HLA gener, svarar för ~ 50 %
<i>Utlösare av målcells-skada</i>	Infektion?	Infektion?
<i>Pådrivande antigen</i>	Dietärt gluten	Dietär?
<i>Autoantikroppar</i>	Retikulinantikroppar, endomycium antikroppar, vävnadstransglutaminasantikroppar	Insulin autoantikroppar, GAD och IA-2 antikroppar
<i>Utfall</i>	En av 15–20 med HLA-medierad ärftlig benägenhet insjuknar i celiaki	En av 15–20 med HLA-medierad ärftlig benägenhet insjuknar i typ 1-diabetes

Tabell I.
Jämförelse av särdrag för celiaki och typ 1-diabetes.

I likhet med omständigheterna vid celiaki bär ungefär var femte vit individ HLA-medierad benägenhet för typ 1-diabetes, medan den kumulativa livslånga incidensen av sjukdomen kan uppskattas vara nära 1 procent. Det innebär att ungefär endast 5 procent av personer med HLA-definierad sjukdomsbenägenhet insjuknar i klinisk typ 1-diabetes. Vår tankegång är att utvecklingen av typ 1-diabetes förutsätter en kombination av genetisk benägenhet, en diabetogen utlösare vid rätt tillfälle och hög exposition för en pådrivande yttre faktor. Om någon av de tre delfaktorerna saknas, är risken för typ 1-diabetes minimal även om de andra predisponerande elementen finns till hands. En sådan modell kan förklara varför bara en liten minoritet av de personer som bär på ärftlig sjukdomsbenägenhet verkligen insjuknar i diabetes. Förutom utlösaren och den pådrivande faktorn finns det sannolikt en rad andra yttre faktorer som kan modifiera sjukdomsprocessen antingen med accelererande eller skyddande inverkan.

Potentiella utlösande faktorer av betacellsautoimmunitet och typ 1-diabetes

Som vi redan har nämnt, kan de första tecknen på betacellsautoimmunitet utvecklas redan under de första levnadsåren. I DIPP-studien

har det framkommit att det föreligger en klar årstidsvariation i serokonversionsfrekvensen för autoantikroppspositivitet. De första autoantikropparna utvecklas oftare under hösten och vintern och mer sällan under våren och sommaren (28). Eftersom den initiala serokonversionen representerar det första tecknet på att sjukdomsprocessen har initierats, talar observationen för att den eller de faktorer som utlöser den primära betacellsskadan, bör uppvisa en årstidsvariation. Dessutom bör faktorn karakteriseras av en viss variation i tid och intensitet från år till år, eftersom serokonversionstopparna i viss mån varierar tidsmässigt och i fråga om intensitet från ett år till ett annat. Vi har också kunnat påvisa att den första serokonversionen hos syskon i samma familj ofta sker under samma årstid men mer sällan samma år (34).

På basis av tidigare forskningsresultat och de egenskaper som karakteriserar den utlösande faktorn för sjukdomsprocessen, kan vi överväga virusinfektioner, brist på vitamin D och faktorer som orsakar betacellsstress, som möjliga utlösande faktorer. Åtminstone ett par omständigheter talar emot att brist på vitamin D skulle vara den utlösande faktorn. Först och främst får nästan alla småbarn i Finland och i övriga nordeuropeiska länder regelbunden substitution med vitamin D, och därför är brist på vitamin D mycket ovanlig i den här ålders-

gruppen. För det andra har vi i en färsk studie visat att barn i ryska Karelen har något lägre serumkoncentrationer av vitamin D än barn i Finland (35), medan diabetesincidensen är sex gånger så hög i vårt land. Det har tidigare rapporterats att den metaboliska balansen uppvisar en årstidsvariation hos barn med etablerad typ 1-diabetes med sämre glukosbalans under hösten och vintern än under våren och sommaren (36, 37). Detta kan avspegla en bättre insulinsensitivitet under våren och sommaren som ett resultat av större fysisk aktivitet. En förbättrad insulinsensitivitet minskar belastningen på de insulinproducerande betacellerna hos friska barn. Det förefaller emellertid osannolikt att det skulle föreligga en kännbar årstidsvariation i den fysiska aktivitetsnivån hos mycket unga barn, dvs. den grupp, hos vilka årstidsvariationen i utvecklingen av de första diabetesassocierade autoantikropparna har påvisats.

Virusinfektioner återstår således som den starkaste kandidaten för den utlösande faktorn. Detta gäller i all synnerhet enterovirusinfektioner, som uppvisar en årstidsvariation som föregår serokonversionstopparna för de diabetesassocierade autoantikropparna med 1–3 månader. Vi har tidigare konstaterat att det finns ett starkt tidsmässigt samband mellan enterovirusinfektioner och utvecklingen av diabetesassocierade autoantikroppar i två prospektiva studier av barn med ökad diabetesbenägenhet (38–42). Som vi tidigare har nämnt, har polymorfism förknippad med genetisk benägenhet för typ 1-diabetes nyligen påvisats i IFIH1-genen, som kodar för en enterovirusreceptor (15). Det här fyndet erbjuder teoretiskt en intressant möjlighet för en interaktion mellan predisponerande genpolymorfism och en yttre faktor. Studier har inletts för att utröna betydelsen av dylik interaktion.

Potentiella pådrivande faktorer för sjukdomsprocessen vid typ 1-diabetes

För närvarande finns det inga direkta bevis för en pådrivande exogen antigen i den sjukdomsprocess, som leder till klinisk diabetes. Tanken är baserad på indirekta fynd och på parallellen med celiaki, den bör således granskas kritiskt. Generellt sett kan man argumentera att en dylik exogen antigen bör representera en rätt vanlig exposition i de utvecklade länderna och uppvisa en viss variation mellan olika länder och befolkningar.

Dessutom kan man spekulera om att antigenkandidaten bör inkludera ursprungliga eller processerade strukturella motiv som binds till HLA-molekylerna kodade av de predisponerande generna och som därmed presenteras effektivt för T-lymfocyterna. Celiaki erbjuder å sin sida en intressant infallsvinkel i det här sammanhanget. Orsakssambandet mellan användningen av vete och celiaki avslöjades via en oplanerad intervention. Den vetefria dieten under senare delen av andra världskriget i Nederländerna och den efterkrigstida återgången till användning av vete ledde till att gluten avslöjades som den dietära pådrivande faktorn i celiaki (43). Utan dessa historiska händelser kunde sambandet mellan celiaki och gluten ha förblivit fördolt. Det har nyligen rapporterats att HLA-associationen vid celiaki med HLA DR3-DQ3 som den dominerande predisponerande haplotypen kan förklaras av att DQ2-molekylen har en överlägsen kapacitet att binda prolinrika glutenpeptider som inte har digesterats i mag-tarmkanalen och som har deamiderats av vävnadstransglutaminas (44). Det här fyndet ger upphov till två tankeväckande reflektioner. Den första är att den viktigaste autoantigenen i celiaki, dvs. vävnadstransglutaminas, förefaller att ha en biologisk funktion i den sjukdomsprocess som leder till celiaki. Den andra reflektionen är att den exogena antigenen, gluten, måste genomgå en kritisk posttranslationell modifikation, dvs. deamidering, innan den kan bindas av den relevanta HLA molekylen och presenteras för T-lymfocyterna.

Insulin är en central autoantigen vid typ 1-diabetes, eftersom det är den enda betacellsspecifika antigenen. IAA är de första eller bland de första autoantikropparna som utvecklas när sjukdomsprocessen utlöses hos småbarn (17, 18). Småbarn som insjuknar i typ 1-diabetes, har oftare IAA än nydiagnostiserade äldre barn och vuxna (45). Eftersom komjölsbaserad modersmjölksersättning i allmänhet är den första och den vanligaste källan för främmande komplexa proteiner hos spädbarn, frågade vi oss om tidig användning av modersmjölksersättning ger upphov till en immunrespons på bovin insulin, som ingår i modersmjölksersättningen. Bovint insulin skiljer sig från humant insulin i fråga om tre aminosyror: position 8 i A-kedjan, som innehåller alanin i bovin insulin och threonin i humant insulin, position 10 i A-kedjan, som består av valin i bovin insulin och isoleucin i humant insulin, samt position 30 i B-kedjan med alanin i bovin insulin och threonin i

humant insulin. Vår studie visade att de barn som ammadex exklusivt, hade klart lägre koncentrationer av IgG-antikroppar mot bovint insulin vid 3 månaders ålder än de barn, som hade fått modersmjölksersättning före den åldern (46). Alla 200 barn följdes med upp till 18 månaders ålder. Uppföljningen visade, att IgG-antikroppsnivåerna mot bovint insulin började sjunka hos de barn, som hade fått modersmjölksersättning tidigt som ett tecken på att barnen utvecklade oral tolerans mot bovint insulin. De barn, som ammadex exklusivt åtminstone till 3 månaders ålder, uppvisade stigande antikroppskoncentrationer fram till 12 månaders ålder, varefter antikroppsnivåerna började sjunka. Den här profilen var väntad, eftersom barnen började få modersmjölksersättning i något skede under det första levnadsåret. I kohorten ingick nio barn som tidigt utvecklade tecken på betacellsautoimmunitet. De här barnen hade stadigt ökande IgG-antikroppar mot bovint insulin under hela uppföljningsperioden, vilket talar för att de saknade kapacitet att etablera oral tolerans mot oralt insulin. Det här rönet talar för att den immunrespons som utvecklas primärt mot bovint insulin i spädbarnsåldern, i något skede kan divergera och riktas mot humant insulin hos ett fåtal barn, som saknar förmåga att utveckla oral tolerans mot bovint insulin.

Finns det då några forskningsresultat som talar för att en fortsatt hög exposition för bovint insulin i barndomen kunde öka risken att insjukna i typ 1-diabetes? Observationerna från tre populationsbaserade fallkontrollstudier är motstridiga. Verge et al. rapporterade från Australien att mjölkkonsumtionen var högre i det prekliniska skedet hos barn som hade insjuknat i diabetes i jämförelse med barn i en kontrollgrupp (47). I vår Barndiabetes i Finland-studie observerade vi att en hög mjölkkonsumtion i barndomen ($\geq$ tre glas mjölk/dag) ökade risken hos ursprungligen friska syskon till nydiagnostiserade barn att utveckla diabetesassocierade autoantikroppar och att insjukna i klinisk diabetes (48, 49). Däremot tydde en retrospektiv svensk studie på att mjölkintaget var lägre i den prekliniska fasen hos barn som insjuknade i diabetes jämfört med friska barn (50).

Tidig introduktion av spannmålsprodukter som innehåller gluten, dvs. före 3–4 månaders ålder, har rapporterats vara förknippad med en ökad risk att utveckla diabetesassocierade autoantikroppar (51, 52). Två småskaliga interventionsstudier med en glutenfri diet för de

övriga medlemmarna i familjer där det finns patienter med typ 1-diabetes har utförts, och båda undersökningarna kom fram till att den glutenfria dieten inte hade någon inverkan på den humoral betacellsautoimmuniteten (53, 54). En annan omständighet som talar mot att en tidig användning av glutenrika spannmålsprodukter skulle spela en kritisk roll i den sjukdomsprocess som resulterar i typ 1-diabetes är att exposition för gluten före 4 månaders ålder är väldigt sällsynt i de nordeuropeiska länder som har den högsta incidensen av typ 1-diabetes hos barn.

Modifierande faktorer

Det föreligger en iögonfallande stor individuell variation i hur lång den prekliniska fasen är hos individer som insjuknar i typ 1-diabetes. Även om en del av skillnaderna kan orsakas av genetiska faktorer, finns det med säkerhet en rad icke-genetiska faktorer som påverkar sjukdomsförloppet i den prekliniska fasen.

Tidig introduktion av främmande komplexa proteiner i spädbarnsåldern kan möjligen påverka programmeringen av immunsystemet på ett sådant sätt att autoimmuna responser lätt utlöses senare i barndomen. Den tarmassocierade lymfatiska vävnaden representerar det största immunorganet hos människan, och ackumulerade forskningsrön talar för att den här vävnaden är involverad i den sjukdomsprocess som leder till typ 1-diabetes (55–57). Tecken på en subklinisk intestinal immunaktivering har påvisats hos patienter med typ 1-diabetes men utan celiaki i form av ökad expression av adhesionsmolekyler, HLA klass II-molekyler och cytokiner (58, 59). Många forskningsresultat har pekat på att faktorer relaterade till uppfödningen av spädbarn kan fungera som riskfaktorer för senare typ 1-diabetes (60). Komjölksproteiner är de första främmande proteinerna som ett spädbarn intar i mer än två tredjedelar av fallen i de industrialiserade länderna. En rad retrospektiva studier har talat för att amning skyddar mot typ 1-diabetes, men det finns också en del undersökningar som tyder på att amning ökar risken för typ 1-diabetes (61). Gerstein utförde 1994 en metaanalys av acceptabla studier om inverkan av uppfödningen av spädbarn på risken att barnet senare insjuknar i diabetes (62). Metaanalysen visade att en kortare amning än 3 månader var förknippad med en 1,4-faldigt ökad diabetesrisk, medan introduktion av modersmjölksersättning före 4 månaders ålder resulterade

i en 1,5-faldig risk för diabetes. Prospektiva studier har också gett motstridiga resultat för betydelsen av amning och tidig insättning av modersmjölksersättning i spädbarnsåldern för uppkomsten av typ 1-diabetes senare i barndomen. De flesta prospektiva studier har tytt på att det inte finns något samband mellan hur länge ett barn ammas och i vilken ålder det får modersmjölksersättning (60). En färsk analys av dietära data från DIPP-studien talar för att en tidig introduktion av frukt, bär och rotfrukter ökar risken för att utveckla betacellsautoimmunitet (63). Man kan dock inte utesluta att en tidig introduktion av de ovan nämnda födoämnen fungerar som en indikator för andra livsstilsvanor, som kunde bidra till en ökad risk för betacellsautoimmunitet.

En pilotstudie som utförts huvudsakligen i Finland har visat att avvänjning från bröstmjolk till en kraftigt hydrolyserad modersmjölksersättning, som inte innehåller intakta proteiner utan peptider med en molekylvikt på högst 2 000 D, minskar den kumulativa incidensen av diabetesassocierade autoantikroppar fram till knappt fem års ålder med 40–60 procent (64). Detta gäller hos barn med en HLA-genotyp associerad med ökad diabetesbenägenhet och med minst en familjemedlem med typ 1-diabetes. Den här observationen är den första indikationen på att man möjligen kan manipulera spontan betacellsautoimmunitet hos barn. Utifrån erfarenheterna från pilotstudien har en internationell multicenterstudie (TRIGR, Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk) inletts 2002 för att få svar på frågan om en dylik dietär modifikation i spädbarnsåldern kan reducera den kumulativa incidensen av diabetesassocierade autoantikroppar och/eller klinisk diabetes vid 6 års ålder och den kumulativa incidensen av klinisk diabetes vid 10 års ålder (65). TRIGR-studien har fram till slutet av september 2006 rekryterat 2 064 barn som uppfyller HLA-kriterierna; rekryteringen av nya familjer kommer att avslutas i och med utgången av år 2006. Det slutgiltiga svaret på forskningsfrågan kommer att fås tidigast år 2012 och senast år 2016.

Som vi tidigare har nämnt, pekar flera studier på att brist på vitamin D kan vara en riskfaktor för typ 1-diabetes. En europeisk multicenterstudie visade att vitamin D supplementering i spädbarnsåldern minskar risken för senare insjuknande i typ 1-diabetes (66). En finländsk födelsekohortstudie rapporterade att både oregelbunden och regelbunden

supplementering med vitamin D i spädbarnsåldern reducerade risken att utveckla typ 1-diabetes, medan misstanke om raktis före 2 års ålder ökade sannolikheten för insjuknande i diabetes (67). Ökad viktuppgång i spädbarnsåldern har upprepade gånger observerats att vara en riskfaktor för senare typ 1-diabetes (60). En inhemsk studie fann att de barn som utvecklade typ 1-diabetes, var både tyngre och längre i spädbarnsåldern i jämförelse med barn som förblev friska (68). Ökad längd och vikt senare i barndomen framkom också som definitiva riskfaktorer för typ 1-diabetes (69). Snabb längdtillväxt och viktuppgång leder till försämrad insulinsensitivitet och ökar därmed belastningen på de insulinproducerande betacellerna. Experimentella studier har visat att aktiva och stressade betaceller skadas lättare av proinflammatoriska cytokiner än ostressade betaceller. Enligt acceleratorhypotesen, som introducerades för några år sedan av Wilkin (3), är insulinresistens en viktig faktor som bidrar till den ökande incidensen av både typ 1- och typ 2-diabetes. De enda skillnaderna mellan de två diabetesformerna är enligt Wilkin den, att de personer som utvecklar typ 1-diabetes progredierar snabbare till klinisk sjukdom och bär genetisk benägenhet för autoimmunitet.

Varför ökar diabetesincidensen i de industrialiserade länderna?

Incidensen för typ 1-diabetes har utan tvivel ökat avsevärt bland barn i de flesta utvecklade länderna efter andra världskriget (2). Det är omstritt huruvida ökningen avspeglar en populationsomspännande incidensuppgång eller om den reflekterar en sjunkande debutålder. En svensk studie tyder på det senare, eftersom den inte fann någon förändring i totalincidensen bland personer under 35 år under en tidsperiod på 16 år (70). Däremot sjönk den genomsnittliga diagnosåldern hos både män och kvinnor. Preliminära rön från en analys av finländska data angående typ 1-diabetes diagnostiserad före 30 års ålder tyder på både en incidensökning i den totala kohorten och en yngre debutålder (Reunanen, A., muntligt meddelande).

I fråga om enterovirusinfektioner har det konstaterats att sådana infektioner är ovanligare i länder med en hög diabetesincidens och att infektionerna med tiden har blivit ovanligare i både Finland och Sverige (71). Den här observationen förefaller stå i strid

med den tankegången att sjukdomsprocessen utlöses av en diabetogen enterovirusinfektion. Erfarenheter från början av 1900-talet av polioinfektioner kan bidra till att kasta ljus över den förmodade konflikten. De tre poliovirusserotyperna hör till enterovirusgruppen. När hygienivån förbättrades i en rad länder i början av senaste århundrade, minskade antalet polioinfektioner bland befolkningen medan antalet polioparalyser ökade. Orsaken var att den minskande frekvensen av polioinfektioner ledde till att det nyfödda barnet transplacentalt och det diande spädbarnet via bröstmjölken av modern fick ett svagare antikroppsskydd mot polioinfektioner. Detta resulterade i att barnet insjuknade i en tidigare ålder och utvecklade en allvarligare infektion med en ökad komplikationsfrekvens i form av polioparalyser. Vi upplever nu sannolikt samma situation när det gäller diabetogena enterovirusinfektioner med reducerade koncentrationer av skyddande maternala enterovirusantikroppar samt med fler och allvarligare tidiga enterovirusinfektioner som kan resultera i komplikationer i form av typ 1-diabetes (71).

Om vi accepterar hypotesen att bovin insulin kunde vara den pådrivande dietära antigenen i typ 1-diabetes, kan vi spekulera i att den ökade användningen av industriellt behandlade mjölkprodukter kan öka immunogeniciteten hos olika mjölkproteiner, inklusive bovin insulin. Barn i de utvecklade länderna växer snabbare och går snabbare upp i vikt än tidigare. Som exempel kan nämnas att det genomsnittliga viktindexet ("body mass index", BMI) hos finländska 15-åringar steg från 20 kg/m² år 1980 till 21,3 kg/m² år 1992. Detta innebär en avsevärd ökning, och om utvecklingen fortsätter kommer viktindexmedeltalet att nå 25 kg/m² år 2030. Snabb längdtillväxt och viktuppgång leder till betacellsstress och kan därmed medföra en sänkt debutålder samt att en ökande andel av poolen med predisponerade individer progredierar till klinisk diabetes. Som en förklaring till den ökande diabetesincidensen har hygienhypotesen nyligen lanserats (72). Det är lätt förståeligt att en minskad mikrobbelastning i spädbarnsåldern kan påverka den tidiga programmeringen av immunsystemet. Det här området kräver dock mer epidemiologisk forskning för att utvärdera sambandet mellan specifika infektioner samt olika autoimmuna och atopiska sjukdomar.

Slutsatser

Identifieringen av de yttre faktorer som utlöser och/eller driver på den diabetogena sjukdomsprocessen ger möjligheter till intervention för att förebygga utvecklingen av typ 1-diabetes. Modifikation av yttre riskfaktorer erbjuder sannolikt den bästa strategin för att effektivt förebygga typ 1-diabetes. Det beror på att sådana åtgärder kan inriktas antingen på hela befolkningen eller åtminstone på den del som på ärftliga grunder är benägen att insjukna i typ 1-diabetes. Därmed kan man förebygga både sporadisk och familjär typ 1-diabetes. Detta är en central frågeställning, eftersom sporadiska fall utgör 83–98 procent av alla barn med nydiagnostiserad typ 1-diabetes (73). Resultaten från TRIGR-pilotstudien tyder på att det är möjligt att manipulera spontan betacellsautoimmunitet genom dietär intervention i spädbarnsåldern. Detta representerar den första indikationen på att det är realistiskt att tänka sig att man kan påverka det naturliga sjukdomsförloppet genom att modifiera barnets miljöfaktorer.

Det är viktigt att komma ihåg att interaktioner mellan genetiska och yttre faktorer är verksamma i alla faser av sjukdomsprocessen vid typ 1-diabetes och inte enbart i inledningsfasen av processen. Utvärderingen av sådana interaktioner är utmanande och förutsätter både nya metodologiska arbetsredskap och tillräckligt stora studiekohorter. Hittills har det funnits bara en handfull interaktioner mellan genetiska och yttre faktorer som har identifierats som potentiella riskfaktorer för typ 1-diabetes. Ett par fallkontrollstudier pekar på möjligheten att det finns en interaktion mellan den HLA-definierade genetiska benägenheten och tidig introduktion av komjölkbaserad modersmjölksersättning vid uppkomsten av typ 1-diabetes (74, 75). En finländsk studie talar för att den ökade diabetesrisken förknippad med mjölkkonsumtionen senare i barndomen är högre hos syskon till barndiabetetiker som bär på HLA-genotyper som medför hög eller moderat sjukdomsrisk än hos syskon med lågriskgenotyp (49). HLA-riskgenotyp förefaller att öka risken för serokonversion av autoantikroppar efter en enterovirusinfektion (39) och leda till en starkare immunrespons på en akut enterovirusinfektion (76). Ett annat scenario som också bör beaktas, är att det kan finnas samverkan mellan två eller flera yttre faktorer. En finländsk studie visade att två yttre riskfaktorer för typ 1-diabetes, dvs. en tidig

enterovirusinfektion och tidig introduktion av komjölksbaserad modersmjölksersättning, samverkade och förstärkte immunresponsen på bovint insulin hos spädbarn med HLA-medierad sjukdomsbenägenhet (77).

Den främsta utmaningen inom den närmaste framtiden är att på ett pålitligt sätt identifiera de faktorer som utlöser och driver på den diabetogena sjukdomsprocessen. För två år sedan etablerades ett internationellt konsortium i syfte att med ett intensivt uppföljningsprogram från födelsen monitorera barn med HLA-medierad ärftlig benägenhet. I programmet ingår sex födelsekohortstudier (bl.a. den tyska BABYDIAB-studien, den amerikanska DAISY-studien och den finländska DIPP-studien) (78). Det här TEDDY-konsortiet (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young), som finansieras av det amerikanska hälsoinstitutet (National Institutes of Health), utgör en optimal struktur för att man ska kunna analysera kritiska yttre faktorer som bidrar till utvecklingen av diabetes. Samtidigt bör vi komma ihåg att det förutom yttre riskfaktorer även finns skyddande miljöfaktorer som kan förhindra att högriskindivider insjuknar i typ 1-diabetes. Identifieringen av sådana skyddande faktorer kan ge nya inblickar i hur det vore möjligt att förebygga utvecklingen av typ 1-diabetes.

Även om vi under de senaste 10–20 åren har fått nya kunskaper om patogenesen vid typ 1-diabetes och (på sätt och vis) kommit närmare en lösning av diabetesgåtan, saknas det ännu en rad pusselbitar för att skapa en helhetsbild. Fortsatt forskning med väl definierade frågeställningar, tillräckliga studiekohorter och modern teknik skapar förutsättningar för att vi skall kunna knäcka diabetesnöten inom de kommande 10–20 åren.

Tack

Författarnas studier har stötts bl.a. av Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF), National Institute of Child Health and Development (NICHD), National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Disease (NIDDK), Forskningsrådet för hälsa vid Finlands Akademi, Sigrid Jusélius Stiftelse, Diabetesforskningsstiftelsen i Finland, Finska Läkaresällskapet, Liv och Hälsa samt Novo Nordisk Fonden.

Prof. Mikael Knip
Barn- och ungdomskliniken
PB 22
00014 Helsingfors universitet
mikael.knip@helsinki.fi

Referenser

1. Somersalo O. Studies on childhood diabetes. I. Incidence in Finland. *Ann Paediatr Fenn* 1954-1955;1:239-249.
2. Gale EA. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes* 2002;51:3553-61.
3. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2001;44:914-922.
4. Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A, Karvonen A, Viskari H, Vesikari T, oa. A sixfold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. *Ann Med* 2005;37:67-72.
5. Gale EAM. Spring harvest? Reflections on the rise of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2005;48:2445-50.
6. Dahlquist G. Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes? The overload hypothesis. *Diabetologia* 2006;49:20-24.
7. Strachan DP. Family size, infection and atopy: The first decade of the „hygiene hypothesis“. *Thorax* 2000;55, Suppl 1:S2-10.
8. Ilonen J, Sjöroos M, Knip M, Veijola R, Simell O, Åkerblom HK, oa. Estimation of genetic risk for type 1 diabetes. *Am J Med Genet* 2002;115:30-36.
9. Lucassen AM, Julier C, Beressi JP, Boitard C, Froguel P, Lathrop M, oa. Susceptibility to insulin dependent diabetes mellitus maps to a 4.1 kb segment of DNA spanning the insulin gene and associated VNTR. *Nat Genet* 1993;4:305-310.
10. Vafiadis P, Bennett ST, Todd JA, Nadeau J, Grabs R, Goodyer CG, oa. Insulin expression in human thymus is modulated by INS VNTR alleles at the IDDM2 locus. *Nat Genet* 1997;15:289-292.
11. Hermann R, Laine AP, Lähde J, Veijola R, Simell O, Knip M, oa. The effect of HLA class II, insulin and CTLA4 gene regions on the development of humoral β -cell autoimmunity. *Diabetologia* 2005 48:1766-75.
12. Ueda H, Howson JM, Esposito L, Heward J, Snook H, Chamberlain G, oa. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003;423:506-511.
13. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, Rahmouni S, Nika K, Rostamkhani M, oa. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet* 2004; 6: 337-338.
14. Vella A, Cooper JD, Lowe CE, Walker N, Nutland S, Widmer B, oa. Localization of a type 1 diabetes locus in the ILRA/CD25 region by use of tag single-nucleotide polymorphisms. *Am J Hum Genet* 2005;76:773-779.
15. Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R, Field S, Burren O, Smink LJ, oa. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. *Nature Gen* 2006;38:617-619.
16. Knip M. Can we predict type 1 diabetes in the general population? *Diabetes Care* 2002;25:623-625.
17. Ziegler A-G, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes* 1999;48:460-468.
18. Kimpimäki T, Kupila A, Hämäläinen A-M, Kukko M, Kulmala P, Savola K, oa. The first signs of β -cell autoimmunity appear

- in infancy in genetically susceptible children from the general population: The Finnish Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4782–88.
19. Kukko M, Kimpimäki T, Korhonen S, Kupila A, Simell S, Veijola R, oa. Dynamics of diabetes-associated autoantibodies in young children with HLA-conferred risk of type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2712–17.
 20. Knip M. Natural course of preclinical type 1 diabetes. *Horm Res* 2002;57, Suppl 1:6–11.
 21. Kupila A, Muona P, Ronkainen M, Simell T, Erkkilä S, Arvilommi P, oa. Genetic risk determines the emergence of diabetes-associated autoantibodies in young children. *Diabetes* 2002; 51:646–651.
 22. Mrena S, Savola K, Kulmala P, Åkerblom HK, Knip M, the Childhood Diabetes in Finland Study Group. Natural course of preclinical Type 1 diabetes in siblings of affected children. *Acta Paediatr* 2003;92:1403–10.
 23. Kimpimäki T, Kulmala P, Savola K, Vähäsalo P, Reijonen H, Ilonen J, oa. Disease-associated autoantibodies as surrogate markers of type 1 diabetes in young children at increased genetic risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1126–30.
 24. Barnett AH, Eff C, Leslie RDG, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* 1981;20:87–93.
 25. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, oa. Concordance for Type 1 (insulin-dependent) and Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 1992;35:1060–67.
 26. The EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000;355:873–876.
 27. Hermann R, Knip M, Veijola R, Simell O, Laine AP, Åkerblom HK, oa. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with type 1 diabetes – indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia* 2003;46:420–425.
 28. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyöty H, Vaarala O, Åkerblom HK. Environmental triggers and determinants of β -cell autoimmunity and type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54, Suppl 2:S125–S136.
 29. Leslie RD, Delli Castelli M. Age-dependent influences on the origins of autoimmune diabetes: evidence and implications. *Diabetes* 2004;53:3033–40.
 30. Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med* 2005;142:289–298.
 31. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, oa. Prevalence of celiac disease in children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348:2517–24.
 32. Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, Kasarda DD, Carbone FR, Unsworth DJ, oa. Evidence for the role of human intestinal adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. *Gut* 1987;28:995–1001.
 33. Lähdeaho ML, Parkkonen P, Reunala T, Mäki M, Lehtinen M. Antibodies to the E1b protein-derived peptides of enteric adenovirus type 40 are associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;69:300–305.
 34. Kukko M, Toivonen A, Kupila A, Korhonen S, Keskinen P, Veijola R, oa. Familial clustering of beta-cell autoimmunity in initially non-diabetic children. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22: 53–58.
 35. Viskari H, Kondrashova A, Koskela P, Knip M, Hyöty H. Circulating vitamin D concentrations in two neighboring populations with markedly different incidence of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;49:1458–59.
 36. Käär M-L, Åkerblom HK, Huttunen N-P, Knip M, Säkkinen K. Metabolic control of children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:102–108.
 37. Hinde FR, Standen PJ, Mann NP, Johnston DI. Seasonal variation of haemoglobin A1 in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1989;148:146–147.
 38. Hyöty H, Hiltunen M, Knip M, Laakkonen M, Vähäsalo P, Karjalainen J, oa. A prospective study of the role of Coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. *Diabetes* 1995;44:652–657.
 39. Hiltunen M, Hyöty H, Knip M, Ilonen J, Reijonen H, Vähäsalo P, oa. ICA seroconversion in children is temporally associated with enterovirus infections. *J Infect Dis* 1997;175:554–560.
 40. Lönnrot M, Salminen K, Knip M, Savola K, Kulmala P, Leinikki P, oa. Enterovirus RNA in serum is a risk factor for beta-cell autoimmunity and clinical type 1 diabetes: a prospective study. *J Med Virol* 2000;61:214–220.
 41. Lönnrot M, Korpela K, Knip M, Ilonen J, Simell O, Korhonen S, oa. Enterovirus infection as a risk factor for β -cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort- The Finnish Diabetes Prediction and Prevention (DIPP) Study. *Diabetes* 2000;49:1314–18.
 42. Salminen K, Sadeharju K, Lönnrot M, Vähäsalo P, Ilonen J, Simell O, oa. Enterovirus infections are associated with the induction of beta-cell autoimmunity in a prospective birth cohort study. *J Med Virol* 2003;69:91–98.
 43. Streng J. Over de beoordeling van de voedingstoestand in de praktijk (in Dutch, summary in English). *Maandschrift v Kinderen* 1946;14:67–78.
 44. Kim CY, Quarsten H, Bergseng E, Khosla C, Sollid LM. Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101: 4175–79.
 45. Sabbah E, Savola K, Ebeling T, Kulmala P, Vähäsalo P, Salmele P, oa. Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood- and adult-onset Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000;23:1326–32.
 46. Vaarala O, Knip M, Paronen J, Hämäläinen A-M, Muona P, Väättäin M, oa. Cow milk formula feeding induces primary immunization to insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. *Diabetes* 1999;48:1389–94.
 47. Verge CF, Howard NJ, Irwig L, Simpson JM, Mackerras D, Silink M. Environmental factors in childhood IDDM: a population-based case-control study. *Diabetes Care* 1994;17:1381–89.
 48. Virtanen SM, Hyppönen E, Läää E, Vähäsalo P, Kulmala P, Savola K, oa. Cow's milk consumption, disease associated autoantibodies and Type 1 diabetes mellitus: A follow-up study in siblings of diabetic children. *Diabetic Med* 1998;15:730–738.
 49. Virtanen SM, Läää E, Hyppönen E, Reijonen H, Räsänen L, Aro A, oa. Cow's milk consumption, HLA-DQB1 genotype, and type 1 diabetes: a nested case-control study of siblings of children with diabetes. *Diabetes* 2000;49:912–917.
 50. Dahlquist GG, Blom L, Persson L-Å, Sandström AIM, Wall SGI. Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. *Br Med J* 1990;300:1302–06.
 51. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, oa. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003;290:1713–20.
 52. Ziegler A-G, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing Type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003;290:1721–28.
 53. Hummel M, Bonifacio E, Naserke HE, Ziegler AG. Elimination of dietary gluten does not reduce titers of type 1 diabetes-associated autoantibodies in high-risk subjects. *Diabetes Care* 2002;25:1111–16.
 54. Pastore MR, Bazzigaluppi E, Belloni C, Arcovio C, Bonifacio E, Bosi E. Six months of gluten-free diet do not influence autoantibody titers, but improve insulin secretion in subjects at high risk for type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;288:162–165.
 55. Harrison LC, Honeyman MC. Cow's milk and type 1 diabetes: the real debate is about mucosal immune function. *Diabetes* 1999;48:1501–07.
 56. Vaarala O. The gut immune system and type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 958: 39–46.
 57. Vaarala O. Intestinal immunity and type 1 diabetes. *J Pediatr Gastroenterol Metab* 2004;39, Suppl 3:S732–S733.
 58. Westerholm-Ormio M, Vaarala O, Pihkala P, Ilonen J, Savilahti E. Immunological activity in the small intestinal mucosa of pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2003;52:2287–95.
 59. Auricchio R, Paparo F, Maglio M, Franzese A, Lombardi F, Valerio G, oa. In vitro-deranged intestinal immune response to gliadin in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1680–83.
 60. Virtanen SM, Knip M. Nutritional risk predictors of β cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1053–67.
 61. Åkerblom HK, Knip M. Putative environmental factors in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1998;14:31–67.
 62. Gerstein HM. Cow's milk exposure and Type 1 diabetes mellitus: a critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 1994;17:13–19.
 63. Virtanen SM, Kenward MG, Erkkola M, Kautiainen S,

- Kronberg-Kippilä C, Hakulinen T, oa. Age at introduction of new foods and advanced beta-cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetologia* 2006;49:1512–21.
64. Åkerblom HK, Virtanen SM, Ilonen J, Savilahti E, Vaarala O, Reunanen A, oa. Dietary manipulation of beta-cell autoimmunity in infants at increased risk for type 1 diabetes. *Diabetologia* 2005;48:829–837.
65. The TRIGR Study Group. The TRIGR Trial: testing the potential link between weaning diet and type 1 diabetes. *Curr Med Chem* 2006;13:i tryck.
66. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk of Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:51–54.
67. Hyppönen E, Läärä E, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001;358:1500–04.
68. Hyppönen E, Kenward MG, Virtanen SM, Piitulainen A, Virta-Autio P, Knip M, oa. Infant feeding, early weight gain and risk of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1961–65.
69. Hyppönen E, Virtanen SM, Kenward MG, Knip M, Åkerblom HK, the Childhood Diabetes in Finland Study Group. Obesity, increased linear growth and risk of type 1 diabetes mellitus in children. *Diabetes Care* 2000;23:1755–60.
70. Pundziute-Lycka A, Dahlquist G, Nyström L, Arnqvist H, Björk E, Blohme G, oa. The incidence of Type 1 diabetes has not increased but shifted to younger age at diagnosis in the 0–34 years group in Sweden 1983–98. *Diabetologia* 2002;45:783–991.
71. Viskari H, Ludvigsson J, Uibo R, Salur L, Marciulionyte D, Skrodediene E, oa. Relationship between the incidence of type 1 diabetes and maternal enterovirus antibodies – time trends and geographical variation. *Diabetologia* 2005;48:1280–87.
72. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *New Engl J Med* 2002;347:911–920.
73. The EURODIAB ACE Study Group and The EURODIAB ACE Substudy 2 Study Group. Familial risk of Type I diabetes in European children. *Diabetologia* 1998;41:1151–56.
74. Kostraba JN, Cruickshanks KJ, Lawlerheavner J, Jobim LF, Rewers MJ, Gay EC, oa. Early exposure to cow's milk and solid foods in infancy, genetic predisposition, and risk of IDDM. *Diabetes* 1993;42:288–295.
75. Pérez-Bravo F, Carrasco E, Gutierrez-Lopez MD, Martinez MT, Lopez G, de los Rios MG. Genetic predisposition and environmental factors leading to the development of insulin-dependent diabetes mellitus in Chilean children. *J Mol Med* 1996;74:105–109.
76. Sadeharju K, Knip M, Hiltunen P, Åkerblom HK, Hyöty H, the Childhood Diabetes in Finland Study Group. The HLA-DR phenotype modulates the humoral immune response to enterovirus antigens. *Diabetologia* 2003;46:1100–05.
77. Vaarala O, Klemetti P, Juhela S, Simell O, Hyöty H, Ilonen J. Effect of coincident enterovirus infection and cow's milk exposure on immunisation to insulin in early infancy. *Diabetologia* 2002;45:531–534.
78. TEDDY Study Investigators. TEDDY – the environmental determinants of diabetes in the young – an observational clinical study. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1079, i tryck.

Tack

Vi vill på det varmaste tacka alla som genom en inbetalning till Finska Läkaresällskapets Verksamhetsfond velat hedra minnet av professor Teddy Scheinin.

Familjen Scheinin

När barn far illa

ANNLIS SÖDERHOLM

Socialpediatrik har att göra med sådana barnhälsoproblem som i huvudsak har sociala orsaker inom och/eller utom familjen. Dessa orsaker kan både på kort sikt och på lång sikt allvarligt äventyra barnets fysiska och psykiska hälsa, sociala och kognitiva kompetens. Det mest konkreta området inom socialpediatriken är olika former av försummelse och våld. Problemet är inte bara medicinskt utan även socialt, psykologiskt och juridiskt, vilket betyder att handläggningen kräver multidisciplinära insatser med barnskyddet som central aktör. Den vetenskapliga dokumentationen av hur förödande långtidseffekterna av våld och kronisk försummelse under barndomen kan vara, ställer krav på att det finns professionella aktörer som tidigt identifierar och kompetent handlägger fall där barn far illa samt i säkra fall ser till att barnen skyddas från ytterligare kränkningar. De läkare som är huvudansvariga för behandlingen och uppföljningen av dessa barn behöver avancerad utbildning, undervisning om barn som far illa bör ingå redan i läkarnas grundutbildning.

Inledning

Med begreppet barn som far illa avses i denna artikel barn som i sin närmiljö blir utsatta för våld och/eller försummelse (child maltreatment), som enligt WHO omfattar "alla former av fysiskt och emotionellt våld, sexuella övergrepp, försummelse eller vanvård, kommersiell eller annan exploatering, som resulterar i verklig eller potentiell fara för barnets hälsa, liv, utveckling eller människovärde i relationer som bygger på ansvar, tillit och makt" (1). Den kommersiella sexuella exploateringen av barn, som är en oerhörd skamfläck för vår tid, är ett växande internationellt problem. Ett stort antal barn i världen tvingas till prostitution eller utnyttjas i den pornografiska industrin, bilder av barn sprids i pornografiskt och pedofilt syfte på Internet och barn säljs som en vara (trafficking).

Finland ratificerade FN:s barnkonvention år 1991 och förband sig då att "vidta alla lämpliga lagstiftnings-, administrativa och so-

ciala åtgärder samt åtgärder i utbildningssyfte för att skydda barnet mot alla former av fysiskt eller psykiskt våld, skada eller övergrepp, vanvård eller försumlig behandling, misshandel eller utnyttjande, innefattande sexuella övergrepp, medan barnet är i föräldrarnas eller den ena förälderns, vårdnadshavares eller annan persons vård" (artikel 19).

Finländska barn har lagstadgad rätt att inte bli undertryckta, agade eller utsatta för annan kränkande behandling: fysiskt och sexuellt våld mot barn är kriminaliserade. Barnets rättigheter är inskrivna i barnskyddslagens första paragraf: "Barn har rätt till en trygg och stimulerande uppväxtmiljö samt till en harmonisk och mångsidig utveckling. Barn har företrädesrätt till särskilt skydd". (2). Trots lagar och konventioner kränks många barns rättigheter, och om det konstateras eller föreligger misstanke om att ett barn far illa, skall anmälan göras till socialnämnden enligt barnskyddslagens 40. paragraf (2). Socialnämnden betyder i anmälningsfall den socialarbetare som är barnskyddsansvarig på den ort där barnet bor. Vid befogad misstanke om misshandel eller sexuellt utnyttjande rekommenderas barnskyddet att begära förundersökning av polisen (3).

Av Finlands 1 103 698 barn under 18 år var 54 553 barn klienter i det öppna barnskyddet, 12 443 barn var placerade utom hemmet och

FÖRFATTAREN

MKD **Annlis Söderholm** är specialist i pediatrik. Hon leder socialpediatriska utskottet i Finlands Barnläkarförening.



Merry family, målad av Jan Steen år 1668. Tavlan finns i Amsterdams Rijksmuseum.
Foto: Satu Kivittie-Kallio.

1 657 barn hade brådskande omhändertagits under år 2005 (4). I många länder, Finland inberäknat, är barnskyddsstatistiken ur ett barnperspektiv otillfredsställande för att det inte systematiskt framkommer vilka former av risker eller kränkningar barnen kan ha råkat ut för. Detta beror högst sannolikt delvis på att Finland inte i likhet med t.ex. Sverige (5) har enhetliga, nationella regler om hur bland annat hälsovårdspersonal skall göra en barnskyddsanmälan. Detta är ett missförhållande även ur forskningsmässig synvinkel. I en nypublicerad brittisk kohortstudie om riskfaktorer, hade 293 (2,1 procent) av kohortens 14 256 barn utretts av socialmyndigheter före sin 6-årsdag på grund av misstanke om att ha farit illa. Av dessa hade 115 barn (0,8 procent) registrerats av barnskyddet på grund av olika former av försummelse eller våld (6). Trots lagstadgad anmälningsplikt har rapporter från bland annat Sverige, USA och Kanada visat

att många barn som far illa aldrig kommer till barnskyddets kännedom (5, 7, 8).

Historia

Redan på 1800-talet behandlades kränkningar mot barn i den vetenskapliga litteraturen. Ambroise Tardieu, professor i rättsmedicin i Paris, publicerade åren 1857-1879 briljanta artiklar och böcker om barn som utsatts för misshandel, sexuella övergrepp och försummelse. En av hans studier behandlade 32 fysiskt misshandlade barn av vilka 18 hade dött av misshandeln. Hans arbeten omfattade också beskrivningar av på vilket sätt barnens hårda arbete i gruvor och fabriker påverkade deras morbiditet och mortalitet. Tardieu har tidigare ytligt och relativt sällan blivit omnämnd i den internationella vetenskapliga litteraturen. Det var först år 2005

som man utanför det franska språkområdet kunde ta del av hans imponerande verksamhet (9, 10). Trots noggrann klinisk och vetenskaplig dokumentation, kunde Tardieu inte under sin livstid övertyga sina kolleger och övriga samtid om att barn inte bara blir utsatta för misshandel, sexuella övergrepp och försummelse utan även att många barn dör av kränkningarna. Efter hans död föll hans arbeten i glömska, och uppfattningen att barns berättelser om upplevt våld var en produkt av deras fantasi blev förhärskande både inom och utom medicinen för närmare hundra år framåt.

För 60 år sedan beskrev den amerikanske radiologen Caffey subdurala hematoma och multipla frakturer i de långa benen hos sex spädbarn. Underliggande skelettsjukdom uteslöts, men misstanken om någon form av trauma kunde inte verifieras (11). Några år senare rapporterade den brittiske ortopedern Astley om sex barn med metafysfrakturer och antog metafysal benskörhet hos dessa barn (12). Radiologen Silverman antog men kunde inte verifiera någon form av avsiktligt orsakat trauma hos tre barn med ovanliga metafysfrakturer (13). Vid genomgång av de tidigare radiologiska studierna antog Woolley och Evans att barnen utsatts för någon form av yttre våld (14). År 1962 publicerade C. Henry Kempe, då professor i pediatrik vid universitetet i Colorado, tillsammans med kolleger den numera klassiska artikeln "The Battered-child Syndrome", som beskrev kliniska och radiologiska fynd hos misshandlade barn av vilka många hade dött (15). Denna publikation betydde en vändpunkt för misshandlade barn – att förneka problemets existens var inte längre lika lätt.

I början av 1970-talet bröts tabut om sexuella övergrepp mot barn, då amerikanska kvinnor började tala och skriva om att de som barn utnyttjats sexuellt. Intresset bland kliniker och forskare från olika områden växte snabbt efter detta. Kempe var en av de första läkare som i slutet av 1970-talet, i sin artikel "Sexual abuse, another hidden pediatric problem" tog upp problemet i en vetenskaplig journal (16). Munchausen syndrome by proxy beskrevs första gången 1977 av Roy Meadow, brittisk professor i pediatrik, som ett tillstånd där ett barn allvarligt kan fara illa på grund av att vårdnadshavaren (vanligen modern) fabricerar eller orsakar symptom eller sjukdomar hos barnet (17). Det vetenskapliga intresset för försummelse tog på allvar fart

först på 1990-talet med Howard Dubowitz, amerikansk professor i pediatrik, som en av huvudaktörerna (18).

Utgångspunkter i arbetet med barn som far illa

Olika kategorier av våld och försummelse förekommer ofta inte separat utan kan vara sammanflätade på ett komplext sätt (19). Emotionell försummelse och/eller emotionellt våld finns med i alla former av kränkningar, och kan förekomma fristående i sin egen svårgripbara form (20). Den mångfacetterade karaktären av kränkningar mot barn gör att både utredning, behandling och prevention kräver multidisciplinärt samarbete. Samarbetet är ofta invecklat och sällan problemfritt. Men utan systematiskt samarbete förblir helhetsbilden oklar, vilket gör det svårt för såväl medicinsk som social och annan expertis att göra en trovärdig bedömning och sätta in så effektiva medicinska och sociala åtgärder som möjligt. Ett fungerande samarbete betyder delat ansvar och ökar kunskapen och kompetensen hos alla aktörer samtidigt som den egna rollen förtydligas (5, 21).

Vid handläggningen är dialogen med barnets föräldrar central, även i de fall där man måste ta avstånd från föräldrarnas livsstil och sätt att behandla sina barn. Attityder som aggressivitet, fördömande, moraliserande, infantiliserande, föraktande, beskärmande eller mot-agerande är oprofessionella och ofructbara och leder till att föräldrarna blir ovilliga att dela svåra intrafamiljära problem med läkaren eller ta emot hjälp. Patricia Crittenden, en amerikansk psykolog med en lång forskargärning om barn som far illa bakom sig, påpekar hur lätt det är att skuldbelägga men hur omöjligt det är att vara rättvis eller att främja barnets välbefinnande genom en sådan attityd (22). Föräldrarna behöver stöd i en process vars syfte är ökat ansvar och ökad omsorg om barnen (23, 24). Det första steget i denna process kan vara ett motiverande och supportivt bemötande som betyder närvaro, empati, och medmänsklighet men även saklig information om vad ett barn tar skada av och hur allvarliga följderna kan vara. Det som emellertid kan försvåra kommunikationen mellan barnläkare och föräldrar är att föräldrarna inte nödvändigtvis håller sig till sanningen eller stöder sina barn i en utredning. Barnets berättelse blir ofta inte verifierad av inblandade vuxna och fysiska fynd som skulle

stödja barnets berättelse saknas inte sällan.

Ett betydande hinder för optimal handläggning är att emotionellt förnekande av problemet inte är ovanligt även inom vårdprofessionen. ”Många läkare har svårt att tro att ett sådant angrepp kan ha inträffat och försöker utplåna sådana misstankar från sitt sinne, även ansikte mot ansikte med uppenbara bevis” konstaterade Kempe o.a. i den klassiska artikeln om barnmisshandel (15). Emotionellt förnekande har efter det regelbundna tagits upp också av andra kliniker och forskare (25, 26).

Ett annat hinder kan vara en utebliven barnskyddsanmälan. Det kan bero på att man inte känner till anmälningsplikten, är rädd antingen för föräldrarnas reaktioner, för följderna av en anmälan eller för att anmälan är obefogad. Uppfattningen att en barnskyddsanmälan skulle påverka patient-läkarrelationen negativt eller strida mot tystnadsplikten förekommer också. Det är viktigt att vara medveten om att utebliven barnskyddsanmälan kan vara en allvarlig hälsorisk för barnet och att en anmälan för det mesta inte betyder ett omhändertagande. Barnskyddet kan i samarbete med andra aktörer hjälpa familjen med öppenvårdsinsatser på många olika sätt. En barnskyddsanmälan skall helst ske i samråd med barnet och familjen, som då inte behöver få en känsla av att anmälan gjorts bakom deras rygg. I osäkra fall kan barnskyddet konsulteras utan att familjens namn avslöjas.

I arbetet är stöd från ledningen inom respektive organisation nödvändigt, likaså fortbildning och handledning för de läkare som är huvudansvariga för behandling och uppföljning av barn som far illa (21). Känslor provocerade av följderna av våld och försummelse är starka. De kan leda till att läkaren blir överaktiv eller handlingsförlamad och i bägge fallen kan det vara svårt att klart fokusera på barnets och familjens behov (27).

Identifiering, diagnostik, behandling och uppföljning av barn som utsätts för våld och försummelse bör vara en erkänd uppgift inom alla sektorer av hälsovården och undervisning om barn som far illa bör ingå redan i läkarnas och sjukskötarens grundutbildning.

Riskfaktorer

Modern forskning om riskfaktorer grundar sig på Urie Bronfenbrenners ekologiska utvecklingsmodell för förståelsen av barns hälsa och utveckling (28). Det är en modell som Jay

Belsky i sin tur grundar sig på i sin analys av varför barn utsätts för försummelse och våld (29). Grunden för den ekologiska modellen är insikten om att orsakerna till och effekterna av våld och försummelse är ett komplext system av olika determinanter och interaktionen mellan dem: barnet, föräldrarna, familjen, olika grupper, institutioner och myndigheter som barnet och familjen kommer i kontakt med samt det omgivande samhället med dess kultur, värderingar, normer och lagar (6, 30–33). Den ekologiska modellen har varit central för förståelsen av den komplexa och mångfacetterade process där ingen enskild faktor ensam räcker som förklaring till varför ett barn behandlas illa. Enbart psykodynamiska förklaringsmodeller är otillräckliga redskap i analysen av utsatta barns situation (31).

Riskfaktorerna har till största delen identifierats genom retrospektiva studier. Ett av undantagen är en brittisk kohortstudie där man har följt drygt 14 000 barn prenatalt och efter födseln med en grundlig analys av deras uppväxtmiljö. Enligt studien var de största riskerna socio-ekonomisk deprivation i familjen och faktorer i föräldrarnas egen bakgrund. Interaktionen mellan föräldrarnas bakgrund och familjens socio-ekonomiska status är dock komplex och svår att meningsfullt förklara genom statistisk analys (6). De flesta föräldrar som är ekonomiskt utsatta är tillräckligt bra föräldrar och barn som lever i ekonomiskt överflöd växer inte alltid upp i en trygg närmiljö. Allvarliga kränkningar mot barn kan förekomma i alla sorters familjer (15).

Riskfaktorer kan påverka olika individer på olika sätt och de allra flesta individer har någon riskfaktor i sin barndom. Förekomsten av flera olika riskfaktorer i samma familj försvårar tolkningen av betydelsen av en enskild faktor. Ett barn kan leva med 1–2 riskfaktorer utan att detta på sikt behöver påverka utvecklingen negativt. Men om riskfaktorer ackumuleras i familjen och ingen ingriper tillräckligt tidigt, påverkas barnets hälsa och kognitiva kompetens negativt, speciellt om kompensatoriska faktorer i barnets olika miljöer saknas (34, 35). Balansen mellan stressfaktorer och skyddande eller kompensatoriska faktorer i barnens olika miljöer bestämmer i hög grad om ett barn kommer att fara illa eller inte (33).

Barnet

Enbart faktorer hos barnen räcker inte som förklaring till varför de behandlas illa. Det är möjligt att föräldrarnas attityder till sitt barn

kan vara av mer signifikant betydelse än aktuella tillstånd hos barnet självt (36). De allra flesta barn med låg födelsevikt behandlas väl, men en del av dessa barn kan fara illa (36, 37). Många faktorer kan ligga till grund för detta samband inkluderande anknytningen mellan barn och föräldrar, beteendet hos barnet och potentiellt ökat antal stressfaktorer i familjen (6, 36). Även barnets ålder är en riskfaktor. Fysiskt våld mot barn förekommer i alla åldrar men risken för fysisk misshandel är störst för spädbarn under ett år (24, 38) och för spädbarn under 6 månader är risken störst att misshandeln är fatal eller leder till allvarliga skador. Misshandel som lett till subdurala hematom och/eller frakturer är vanligare hos spädbarn än hos äldre barn (38). I förhållande till den övriga kroppen är ju spädbarnets huvud stort och tungt, nackmuskulaturen är svag och om barnet exempelvis skakas, rörs huvudet fram och tillbaka med stor kraft. Det kan leda till att små blodkärl i huvudet brister vilket i sin tur leder till subdurala och retinala blödningar. En del studier har visat att pojkar oftare blir misshandlade än flickor (38, 39), medan svenska utredningar inte har kunnat konstatera någon könsdifferens (5). I vetenskapliga studier om sexuellt utnyttjande av barn är flickornas antal i studiepopulationerna betydligt större än pojkarnas (40, 41). Barn med fysiska eller intellektuella funktionshinder och/eller beteendestörningar har ökad risk för olika former av kränkningar, vilket inte i tillräckligt hög grad uppmärksammas i klinisk praktik och forskning (42). En amerikansk studie visar att barn med funktionshinder löpte 3,4 gånger större risk för att bli illa behandlade än friska barn. Alla former av kränkning var representerade, försummelse var den vanligaste (43).

Föräldrarnas bakgrund

Föräldrarnas förmåga till omsorg och inlevelseförmåga kan vara bristfällig från början på grund av egna traumatiska barndomsupplevelser. Det kan vara bidragande orsaker till föräldraskap före 21 års ålder, depression och andra psykiska sjukdomar eller sammanboende med en våldsam vuxen (44). Detta ökar i sin tur sannolikheten för otillräckliga färdigheter som förälder. Om föräldrarna är unga, har låg utbildningsnivå, lider av depression, är missbrukare samt har upplevt våld och försummelse under barndomen, föreligger ökad risk för att deras barn behöver barnskydd eller utredning för försummelse eller våld (6, 31, 36, 45–48). En finländsk studie bland

barnskyddsfamiljer visade på sambandet mellan mödrars upplevelser av fysiskt våld under barndomen och misshandel av de egna barnen (49). Majoriteten av de föräldrar som misshandlats som barn kränker dock inte sina egna barn, vilket tyder på att fysiskt våld under barndomen inte är en fristående riskfaktor (6, 50). Barn till mödrar, som blivit sexuellt utnyttjade som barn, har däremot större risk att bli kränkta på olika sätt (31). De föräldrar som brutit den onda cirkeln med att behandla barn illa från generation till generation har i tid fått emotionellt, socialt och terapeutiskt stöd. De har varit medvetna om att de kränkts som barn och de har kunnat uttrycka vrede över det (51). De mödrar som behandlar sina barn illa och som motsägelsefullt idealiserar eller förtränger sin egen traumatiska barndom, har däremot svårare att förändra sitt beteende (52).

Sambandet mellan missbruk och psykiska sjukdomar hos föräldrarna och olika former av kränkningar av barn är så väldokumenterat, att tryggheten för alla barn i en familj skall ifrågasättas om ett barn i familjen har farit illa (53).

Familjekaraktistika

Social deprivation i familjen är en viktig etiologisk determinant vid försummelse och våld. Den omfattar ekonomisk och materiell trygghet, boendeförhållanden, föräldrarnas arbetssituation och sociala nätverk (54). Barn till ensamstående mödrar löper risk att fara illa, speciellt om det sociala stödet är bristfälligt och familjen lever i fattigdom (6, 39, 45, 46). I en longitudinell amerikansk studie löpte barn i familjer med en icke-biologisk fadersgestalt en dubbelt så stor risk för att fara illa som barn i familjer med en biologisk far eller ingen fadersgestalt alls i hemmet (55). Risken för fysiskt våld mot barn har rapporterats vara hög i familjer där den manliga parten tidigare allvarligt misshandlat barn, inte tagit ansvar för sitt beteende, är arbetslös och inte är biologisk far till alla barn i familjen (56). Ett stort antal barn i familjen kombinerat med andra riskfaktorer kan öka risken för att barnen far illa (39, 45, 56). I familjer där modern blir fysiskt misshandlad av sin partner är barnen i riskzonen. Det beror på att en del av dem också blir utsatta för våld men även på att de kan ta emotionell skada av att ha vuxit upp i ett hem där våld hört till vardagen (6, 39, 53). Sambandet mellan fysiskt våld i ett parförhållande och fysisk misshandel av barnen i familjen är komplext. Det har framkastats att

det möjligen snarare reflekterar gemensamma underliggande riskfaktorer än en fristående, direkt kausalitet (6). Ett missförhållande som nyligen uppmärksammats är att forskning om riskfaktorer hittills mest har fokuserat på mödrarna, medan fädernas roll när barn far illa har fått jämförelsevis marginell uppmärksamhet (57).

Försummelse

Försummelse av grundbehoven är ett generellt uttryck som används för att beskriva vilka former av försummelse ett barn kan utsättas för. Barnets grundbehov är att få kärlek samt fysisk och emotionell omvårdnad, att bli sett, hört och respekterat, att få trygghet och stimulans samt att garanteras hälsovård och undervisning. "Barn försummas när deras grundbehov inte blir tillfredsställda oberoende av orsak" är den mest använda allmänna definitionen i litteraturen (58).

Försummelse är vanligare än både misshandel och sexuella övergrepp men har trots det fått så mycket mindre uppmärksamhet, att man i den vetenskapliga litteraturen talar om försummelse av försummelse (59, 60, 61). Försummelsen är en smygande och lömsk process, heterogen och mångfacetterad till karaktären. Den kan vara avsiktlig eller oavsiktlig, sporadisk eller kronisk. Alarmerande symtom eller fysiska tecken saknas ofta till en början. Inom olika professioner kan det råda oenighet eller osäkerhet om hur, när eller om man alls skall ingripa. Den avgörande frågan om huruvida situationen för barnet är tillräckligt bra eller tillräckligt alarmerande kan nämligen vara svår att entydigt besvara (62). Definitionsmässig otydlighet och motstridighet gäller hela området – identifiering, anmälningsplikt, behandling, uppföljning, forskning och planering av praxis. Det har hävdats att olika professionella aktörer runt familjen nästan önskar, att något dramatiskt skulle inträffa på ett sätt, som odiskutabelt skulle legitimera ingripande i en familjesituation som har inletts oro för barnens del. Försummelsen förblir ofta odiagnostiserad innan följderna är uppenbara. En utdragen process kan leda till allvarliga fysiska, emotionella, sociala och kognitiva handikapp (60, 63, 64).

Fysisk försummelse kan otvetydigt associeras till fattigdom, som dock inte i sig kan förklara föräldrars försummelse av sina barn. Däremot kan man säga att ett samhälle som negligerar fattigdom är ett samhälle som bidrar till att barn försummas (65). Man kan

hävda att försummelse av barn även är allt det vi som enskilda individer gör eller låter bli att göra, olika institutioner och samhället gör eller låter bli att göra och som direkt eller indirekt skadar barnen och deras möjligheter till en trygg uppväxt. Social marginalisering kan definieras som "oförmåga hos samhället att för alla grupper och individer garantera det som vi bör vänta oss av samhället som samhälle samt en tendens att åsidosätta sårbara och svåra individer till de minst attraktiva platserna". Denna marginalisering kan leda till att barnen löper betydande risker och till att de far illa (66).

Fysiskt våld

Fysiskt våld kan ge bestående skador och har en dödlighet på 5 – 10 procent. Största risken för att bli misshandlad har små barn som inte kan försvara sig (15, 24, 38). Shaken baby-syndromet, där ett litet barn skakas eller dunkas mot ett underlag, är vanligast mellan 2 och 4 månaders ålder. Det kan ge bestående synskador och/eller neurologiska skador och har en dödlighet på 25 procent. Tillståndet har hittills varit underdiagnostiserat men det har under de senaste åren lyfts fram med bättre diagnostik, handläggning och preventiva åtgärder som följd (67). Den socialpediatriska arbetsgruppen i Barnläkarförbundet i Finland har med stöd av social- och hälsovårdsministeriet i preventivt syfte sammanställt en broschyr om shaken baby-syndromet. Utvecklings- och forskningscentralen för mödra- och barnavård ansvarar för distributionen av broschyren till alla föräldrar till nyfödda år 2006. (Broschyren är också tillgänglig på adressen www.suomenlastenlaakariyhdistys.fi).

Vissa skador vid fysiskt våld mot barn kan vara diagnostiska med multipla blåmärken efter fingergrepp, klart avgränsade brännskador hos små barn, brännskada efter cigarett, hudskador efter t.ex. misshandel med bälte, retinala och subdurala blödningar efter skakning. Frakturer kan uppkomma i nästan vilken skelettdel som helst, de kan vara multipla, de kan vara kliniskt uppenbara eller upptäckas endast radiologiskt. Revbens- och metafysfrakturer speciellt i de stora lederna har hög specificitet vid misshandel av små barn och orsakar sällan synliga tecken på avsiktligt våld, och de kan initialt även vara svåra att upptäcka radiologiskt. För att dels kunna utesluta en misstanke, dels kunna upptäcka nya skelettskador som verifierar en tidigare misstanke, rekommenderar författarna

till en färsk amerikansk studie uppföljande skelettröntgen på de barn där misstanken om misshandel varken har kunnat uteslutas eller verifieras (68). Radiologiskt kan man skilja en akut fraktur från en gammal, men för övrigt är bestämning av åldern på en fraktur en inexact vetenskap (69). Inte heller går det att kliniskt eller fotografiskt exakt bestämma åldern på blåmärken, som är den vanligaste manifestationen av fysisk misshandel (70). Vid misstanke om misshandel skall även blåmärken analyseras i en medicinsk och social kontext där anamnesen och barnets ålder skall beaktas samt noggranna kliniska och andra relevanta undersökningar utföras. Blåmärken hos friska icke-mobila spädbarn är mycket sällsynt (71).

Ett misshandlat barn behöver pediatrik uppföljning utöver uppföljning inom barnskydd och primärvård efter den akuta barnortopediska eller -kirurgiska behandlingen på barnsjukhus. Detta kan ha en preventiv effekt med avseende på upprepad misshandel eller försummelse. Bristen i hälsovårdens preventiva insatser har påtalats i litteraturen (38). Pediatrik uppföljning av misshandlade barn rekommenderas i en nypublicerad brittisk handbok, "Child Protection Companion", som Royal College of Paediatrics and Child Health har låtit publicera (21).

Sexuellt utnyttjande

"När barn och unga stadda i utveckling och ännu beroende av vuxna blir invecklade i sådana aktiviteter som de inte till fullo förstår och till vilka de därför inte kan ge sitt medgivande samt vilka dessutom kränker familjemedlemmarnas sociala normer och rollfördelningar", är den i litteraturen mest använda definitionen på sexuellt utnyttjande (72).

Många läkare värjer sig för tanken på att ett barn kan vara sexuellt utnyttjat, vilket kan bero på känslor av obehag inför problemet, på oförmåga att tala om sexualitet med barn och på brist på specifik utbildning och erfarenhet. Diagnosen, som delvis beror på exempelvis barnläkarens vilja att upprätthålla tanken på att ett barn kan ha blivit sexuellt utnyttjat, baserar sig primärt på anamnesen och kan stödjas av fysiska fynd, påvisandet av sexuellt överförd sjukdom eller rättsmedicinska fynd (73, 74). Den medicinska undersökningen, som endast är en del av den multidisciplinära evalueringen vid misstanke om sexuell utnyttjande av ett barn, kräver grundlig utbildning,

kompetens och tillräcklig erfarenhet samt omfattar anamnes, klinisk undersökning, laboratorieprover och dokumentation (74, 75). Eventuella fysiska skador läks snabbt och patologiska fynd kan konstateras endast hos 4 procent av alla offer och hos 5,5 procent av de barn som utsatts för svåra övergrepp, som vaginal eller anal penetration (40). Avsaknad av fysiska, laboratorie- eller rättsmedicinska fynd utesluter inte ett sexuellt övergrepp. Barnets berättelse är och förblir det viktigaste diagnostiska redskapet, när man drar slutsatsen att ett barn har utnyttjats sexuellt (40, 74, 76). Under de senaste åren har man därför i den vetenskapliga litteraturen betonat nödvändigheten för de läkare som arbetar med barn att utveckla sin kompetens när det gäller att kommunicera med och bemöta barn som är eller misstänks vara offer för sexuella övergrepp. Många läkare känner sig besvärade att tala med dessa barn, vilket begränsar förmågan att ställa eller bidra till en försvarbar diagnos. För att kunna ta upp en bra anamnes utan ledande frågor och anpassad till barnets utvecklingsnivå samt förbereda barnet på den somatiska undersökningen, behöver läkaren en bredare kunskap om och förståelse av vad ett sexuellt övergrepp innebär och av barnet som offer (74). För de kliniker som gör den somatiska undersökningen är resultaten i den norske barnläkaren Arne K. Myhres akademiska avhandling om den anogenitala anatomin och mikrobiologin hos normala barn i lekåldern värdefulla redskap, bland annat när det gäller att inte tolka normala fynd som patologiska (77).

Effekter av våld och försummelse

Symptom och kliniska fynd beror på kränkningarnas art och duration, barnets ålder samt på vilka vård- och stödformer som varit tillgängliga för barnet och familjen. På sikt påverkas prognosen av barnets resiliens. Resiliens kan beskrivas som motståndskraft och betyder en process där individen trots t.ex. kränkningar och utsatthet i barndomen mot oddsens klarar sig senare och lyckas anpassa sig socialt. I denna process är kompensatoriska faktorer viktiga och till dem hör förekomsten av en socialt och emotionellt stödjande vuxen inom eller utanför familjen, kognitiv kompetens, bra självkänsla, en känsla av att kunna kontrollera och ha makt över sitt eget liv samt hjälp med att bli kvitt skuld-känslor för att ha blivit kränkt. Det är av central betydelse att återfå och kunna upprätthålla

känslan av sitt eget värde efter kränkande upplevelser (51, 78). En svensk studie av 152 kvinnor som uppgivit att de blivit sexuellt utnyttjade som barn visade att självkänsla och socialt stöd hade haft en positiv inverkan på läkningsprocessen (79).

Förutom de fysiska skador som ett barn kan uppvisa, kan försummelse och våld påverka barnets beteende, emotionella välbefinnande, interpersonella relationer och kognitiva funktioner. De psykiska funktionerna står i växelverkan med hjärnans struktur, kemi och funktion. Den växande kunskapen om hjärnans utveckling har kastat nytt ljus över förståelsen av de processer, som leder till att speciellt tidiga stressrelaterade upplevelser kan ha så djupgående effekter på senare utveckling och anpassning. Under det första levnadsåret växer och utvecklas hjärnan enligt ett genetiskt betingat mönster, men utvecklingen påverkas också i hög grad av barnets upplevelser. Extrem deprivation och olika former av våld, vilket kan innebära kronisk stress med bland annat höga kortisolvärden som följd, kan leda till att vissa hjärnfunktioner inte utvecklas normalt hos barnet under denna känsliga period. Processen kan vara irreversibel. Det kan exempelvis betyda att barnet senare har svårt att kontrollera ett problematiskt beteende som kan ha negativa konsekvenser (80–82). Barnens tragik ligger nämligen även i att symtom som beror på att de behandlats illa i sin hemmiljö, kan leda till att de utsätts för olika former av våld eller försummelse även i miljöer utanför hemmet.

Eventuella fysiska skador av våld läker i de flesta fall snabbt, men de psykosomatiska, psykiska och sociala följderna kan bestå långt in i vuxen ålder. Generellt sett påverkar allvarlig försummelse barnets kognitiva kompetens i högre grad än fysisk misshandel (60). Långtidseffekterna av olika former av våld och försummelse kan inkludera depression, posttraumatiskt stressyndrom, ångest, ätstörningar, sexuella störningar, personlighetsstörningar, missbruk, relationstörningar och suicidalitet (78, 83–85). Somatiska tillstånd, såsom kronisk colon irritabile, kan ha fysiskt eller sexuellt våld under barndomen som orsak (84). En finländsk psykiatrisk studie omfattande 742 vuxna patienter från primärvården och 178 patienter från den psykiatriska öppenvården visade att försummelse, fysisk misshandel och sexuella övergrepp under barndomen är vanliga hos patienter inom såväl den somatiska som den mentala hälsovården, ett samband som inte i nämnvärd grad tidigare har noterats i Finland (86).

Den vetenskapliga dokumentationen av hur förödande långtidseffekterna av våld och kronisk försummelse under barndomen kan vara, ställer krav på att det finns professionella aktörer som tidigt identifierar och kompetent handlägger fall där barn far illa samt i säkra fall ser till att barnen skyddas från ytterligare kränkningar. Det behövs dessutom strategier för att påverka de sociala strukturer och miljöer inom vilka barn kan fara illa (30, 31).

Prevention

Den sparsamma förekomsten av goda epidemiologiska data om olika former av försummelse och våld har försvårat både planering och evaluering av preventiva åtgärder. Vid planeringen är det nödvändigt att definiera problemets omfattning, målgrupper, strategier och ansvarsmyndigheter samt på vilket sätt prosessen skall övervakas och dokumenteras (30). Det första steget i det preventiva arbetet är strävan att förstå varför barn far illa och liksom samarbetet kräver preventionen multidisciplinära insatser med ekologiska infallsvinklar (21, 30, 33). Barnläkaren har en viktig roll i det preventiva arbetet (87), som har tre dimensioner (88).

Den **primära eller universella preventionen** skall omfatta alla barn. Hos oss innebär det bland annat tillräcklig och fungerande barnhälsovård, kompetent barndagvård och eftermiddagsvård för små skolbarn. Denna prevention borde också inbegripa systematisk kartläggning av eventuella riskfaktorer i familjen. En del av riskfaktorerna hos en familj kan vara identifierade eller uppenbara, andra kommer fram endast genom att man frågar. Frågor rörande våld, alkohol, droger, mentala och andra intrafamiljära problem skall utgöra en naturlig del av de anamnestiska frågorna till både barnen och deras föräldrar även i de fall där ingen misstanke om riskfaktorer finns. Nödvändigheten av att rutinmässigt ställa frågor om familjevåld har poängterats i den pediatrika litteraturen (89). Om barnen bemöts med genuint intresse och respekt, kan de på direkta frågor om eventuella negativa upplevelser i sin närmiljö ge goda och konkreta svar. Genom att kartlägga också barnens bekymmer och rädslor kan man indirekt få information om riskfaktorer i familjen. Även små barn kan formulera bekymmer och rädslor över föräldrarnas missbruk, våld eller sjukdomar. Barnens bekymmer för föräldrarnas välbefinnande är ofta större än bekymren för egen del.

Den **sekundära eller selektiva preventionen** innebär medicinska (uppföljning både inom primärhälsovården och för många barns del även vid den specialiserade sjukvårdens olika enheter) och sociala insatser för de barn vars närmiljö innehåller risker som kan äventyra deras utveckling, hälsa och anpassning. Den sekundära preventionen kan betyda åtgärder som främjar föräldrafunktionen hos unga föräldrar samt stöd och hjälp till föräldrar med våldsproblematik eller psykiska sjukdomar (44). Författare till studier från Storbritannien och USA har rapporterat att regelbundna hembesök av hälsovårdare till de mest utsatta familjerna, prenatalt och under småbarnsperioden, har gett tillfredsställande resultat i preventivt hänseende. Syftet har varit att barnen och familjen tillförsäkras olika former av stöd innan situationen har gått så långt att barnen far illa (90, 91). Stödet och uppföljningen skall vara tillräckligt frekventa och pågå tillräckligt länge för att ge resultat (92). Ytterligare forskning är nödvändig för att man bättre skall kunna implementera och evaluera både primära och sekundära interventioner så att behovet av tertiära insatser skall minska (30, 93).

Den **tertiära eller indikerade preventionens** syfte är att förhindra fortsatt försummelse eller våld och kan betyda att barnet placeras utom hemmet samt att våldsförövarna får vård. Den primära och sekundära preventionen är förutsäggande till sin natur, den tertiära preventionen är reaktiv (88). Varje familj, som utsatt sina barn för våld och försummelse behöver en individuell värdering, där orsakerna skall identifieras av ett multidisciplinärt team. Barnen skall undersökas av medicinsk expertis, innan man sätter in olika stödåtgärder för att förbättra föräldrafunktionen och säkerställa barnets trygghet.

I sin nyutkomna guide om prevention, rekommenderar WHO att det vid barndödsfall som berott på eller misstänks ha berott på avsiktlig handling, skapas rutiner för noggrann utredning av fallen (30). Systematiska multiprofessionella utredningar i dessa fall förekommer bland annat i en del stater i USA och i Storbritannien (94).

Hälsosektorns roll i det preventiva arbetet är central (30, 94). Preventionen skall helst börja redan prenatalt och senast när barnet fötts. I nyckelposition förutom barnläkarna befinner sig också förlossningsläkarna, barnneurologerna, läkarna och hälsovårdarna inom primärhälsovården samt övriga professionella aktörer som arbetar med små barn. Re-

dan före barnets födelse kan det vara fruktbart med information om barnets grundbehov och om essentiella föräldrafunktioner samt om hur olika riskfaktorer i familjen kan påverka barn. Föräldrarna behöver då inte uppleva att deras förmåga att ta hand om sitt barn kritiserar (95). Föräldrarna skall kunna se sitt barn som det är, kunna engagera sig i barnet på ett känslomässigt positivt sätt, kunna hysa empati för barnet och ha realistiska förväntningar på vad barnet kan klara av (96).

En pediatrik utmaning

Barnskyddets centrala roll när barn far illa är odiskutabel, men även barnläkarens kunskaper och insatser är viktiga (21, 87). Barnläkarens kliniska undersökning och ställningstagande kan leda till tidig diagnos och behandling samt bidra till att helheten blir kompetent belyst (97). Barnläkaren ser barnen tidigt, har specialkunskaper om barns tillväxt, utveckling, sjukdomar och hälsa och kan därför vara den första som misstänker utsatthet eller fångar upp barn som farit illa (98). Om ett barn har farit illa eller misstänke om det föreligger, behövs det alltid en grundlig klinisk undersökning från huvud till fot, kompletterad med relevanta laboratorie- och röntgenundersökningar. Den somatiska pediatrika undersökningen är viktig också ur differentialdiagnostisk synpunkt. Ett barn som undersöks för en eventuell fysisk eller sexuell kränkning kan nämligen visa sig ha någon skada eller sjukdom som inte har någonting med ifågavarande kränkningar att göra (74, 75, 99). Den somatiska undersökningen skall gå hand i hand med den psykiska och sociala evalueringen: vid misshandel och sexuella övergrepp skall den alltid ske på barnsjukhus. Handläggningen kräver ofta insatser från även andra läkare, såsom radiologer, barnortoped, barnkirurger, oftalmologer, tandläkare, gynekologer, barnneurologer, barnpsykiatrer, patologer och rättsläkare. Barnskyddet, polis och juridiska myndigheter behöver konsultationer hos och utlåtanden av även barnläkare.

Barnskyddet behöver även konsultera barnläkare vid placeringar av barn (21). Nationella multiprofessionella systematiska rutiner när det gäller en så allvarlig åtgärd som placering av ett barn utom det egna hemmet finns ännu inte i Finland. När ett barn omhändertags och placeras utom hemmet, borde det inte ske utan både pediatrik, barnpsykiatrisk och barnpsykologisk evaluering, där barnets be-

Litteraturrekommendation (finskspråkig)

Eskonen I. Perheväkivalta lasten kertomana. Akateeminen väitöskirja. Tampere: Tampereen Yliopistopaino Oy 2005.

Haapasalo J. Periytykö väkivaltainen käyttäytyminen sosiaalisesti. Suomen Lääkärilehti 2005;45:4611–15.

Heikinheimo A, Tasola S. Vain muistamalla voi unohtaa. Seksuaalisesti hyväksikäytettyjen naisten ryhmäterapia. Tie toipumiseen. Jyväskylä: Koipijvä Oy 2004.

Jähi R. Työstää, tarinoida, selviytyä. Vanhemman psyykinen sairaus lapsuuden kokemuksena. Akateeminen väitöskirja. Tampere: Tampereen Yliopistopaino Oy 2004.

Kivitie-Kallio S, Tupola S. Ravistellun vauvan oireyhtymä. Duodecim 2004;120:2306–12.

Koponen AM. Sikiöaikana päihteille altistuneiden lasten kasvuympäristö ja kehitys. Akateeminen väitöskirja. Helsingin yliopisto. Helsinki: Kirjapaino Keili Oy 2006.

Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA, Zwi AB, Lozano R. Väkivalta ja terveys maailmassa – WHO:n raportti. Jyväskylä: Gummerus 2005.

Paavilainen E, Pösö T (red). Lapset, perhe ja väkivaltatyö. Porvoo: WSOY 2003.

Pajulo M, Kalland M. Uutta ajattelua päihdeongelmallisten äiti-vauvaparien hoidossa. Duodecim 2006;122:2603–11.

Salokangas KR, Luutonen S, von Reventlow HG, Patterson P, Huttunen J, Nieminen M, Laine T, Karlsson H. Lapsuuden traumaattiset kokemukset ennakoivat aikuisiän vakavaa psyykkistä oireilua. Suomen Lääkärilehti 2006;17:1835–42.

Söderholm A, Halila R, Mertsola J, Kivitie-Kallio S, Niemi S (red). Lapsen kaltoinkohtelu. Helsinki: Duodecim 2004.

Tupola S, Kivitie-Kallio S, Viheriälä L, Kallio P. Mitä teen, kun epäilen lapsen joutuneen fyysisen pahoinpitelyn kohteeksi? Duodecim 2005;121:2215–20.

Tabell I.

hov av vård och uppföljning kartläggs. Hit hör även vilken form av stöd barnets biologiska föräldrar och nya vårdnadshavare behöver för att kunna tillgodose barnets behov. De senaste årens pediatrika publikationer har även framhållit barnläkarens roll som förespråkare för barnet (87, 100).

Utvecklingen av identifiering, diagnostik, behandling och uppföljning av barn som farit illa är en stor utmaning för modern pediatrik och kräver en strukturerad utbildning (21, 87, 101). Barnen är helt beroende av att man även inom sjukvårdsprofessionen har de kunskaper och färdigheter, som kan möjliggöra tidigt ingripande, kompetent handläggning och fungerande prevention. Det skall vara en själv-

klarhet att detta område inom pediatriken ges samma status som allvarliga somatiska sjukdomar samt att pediatrik praxis leder till att barnläkarna inte kan anklagas för professionell försummelse av barn som far illa.

I arbetet med barn som far illa är det av yttersta vikt att hålla i minnet att rekommenderade interventioner ibland kan ha mycket allvarliga följder för barnet, familjen och den som anses ha gjort barnet illa. Därför måste det råda säkerhet om att de diagnostiska formuleringarna och konklusionerna är förankrade i grundlig klinisk forskning och kliniskt kunnande (21, 30, 77, 99). För tre år sedan tog The Lancet i sin ledare "The neglect of child neglect" upp nödvändigheten av

forskning om barn som far illa. ”Försummelse och våld är en av de största utmaningarna för den allmänna pediatriken, likväl överskuggas varje forskningsaktivitet av studier av mer etablerade sjukdomar hos barn – speciellt sjukdomar, som går att behandla med mediciner.” Ledaren fortsätter: ”I likhet med andra kliniska problem, fordrar problemet med försummelse av och våld mot barn utveckling av en omfattande forskningsagenda för information och förbättring av prevention, diagnos, interventioner och åtgärder inom hälsovårdssektorn. Utan ett sådant åtagande är det verkliga problemet inte misslyckandet hos en handfull personer i enstaka fall, utan risken för ett systematiskt misslyckande hos alla relevanta yrkesgrupper inför kommande generationer av utsatta barn” (61).

En stor utmaning för bland andra nordiska barnläkare skulle vara väldefinierade epidemiologiska forskningsprojekt om barn som far illa. Goda förutsättningar för sådan forskning finns i samtliga nordiska länder.

MKD Annlis Söderholm
Södra Hesperiatgatan 10 A 25
00100 Helsingfors
annlis.soderholm@kaapeli.fi

Referenser

- World Health Organisation. World Report on Violence and Health. Geneva: WHO 2002.
- www.finlex.fi (Lag angående vårdnad om barn och umgängesrätt 361/1983, Barnskyddslagen 683/1983).
- Taskinen S. (red). Sexuellt utnyttjande och misshandel av barn. Rekommendationer om förfaringssätt för personal inom social- och hälsovården. Helsingfors: Stakes 2004.
- Säkkinen S. Barnskyddsstatistik. Helsingfors: Stakes 2005.
- Hindberg B. Sårbara barn – att vara liten, misshandlad och försummad. Stockholm: Förlagshuset Gothia 2006 (www.gothia.nu).
- Sidebotham P, Heron J, The ALSPAC Study Team. Child maltreatment in the “Children of the nineties”: A cohort study of risk factors. *Child Abuse & Neglect* 2006;30:497–522.
- Zellman GL, Faller KC. Reporting of child maltreatment. I boken: J. Briere, L. Berliner, J.A. Bulkey, C. Jenny, T. Reid (red). The APSAC handbook on child maltreatment. Thousand Oaks, CA: Sage Publications 1996.
- MacMillan HL, Jamieson E, Walsh CA. Reported contact with child protection services among those reporting child physical and sexual abuse: results from a community survey. *Child Abuse & Neglect* 2003;27:1397–1408.
- Labbé J. Ambroise Tardieu: The man and his work on child maltreatment a century before Kempe. *Child Abuse & Neglect* 2005;29:311–324.
- Roche AJ, Fortin G, Labbé J, Brown J, Chadwick D. The work of Ambroise Tardieu: The first definitive description of child abuse. *Child Abuse & Neglect* 2005;29:325–334.
- Caffey J. Multiple fractures in the long bones of infants suffering from chronic subdural hematoma. *American Journal of Roentgenology* 1946;56:163–173.
- Astley R. Multiple metaphyseal fractures in small children (metaphyseal fragility of bone). *British Journal of Radiology* 1953;26:577–583.
- Silverman FN. The roentgen manifestations of unrecognized skeletal trauma in infants. *American Journal of Roentgenology* 1953;69:413–427.
- Woolley PV, Evans WA. Significance of skeletal lesions in infants resembling those of traumatic origin. *JAMA* 1955;158:539–543.
- Kempe HC, Silverman FN, Steele BF, Droegmueller W, Silver HK. Droegmueller, Silver HK. The Battered-child Syndrome. *JAMA* 1962;181:17–24.
- Kempe HC. Sexual abuse, another hidden pediatric problem: The 1977 C.Aldrich Lecture. *Pediatrics* 1978;62:382–389.
- Meadow R. Munchausen syndrome by proxy: The hinterland of child abuse. *Lancet* 1977;ii:343–345.
- Dubowitz H (red). Neglected children. Research, practice and policy. Thousand Oaks, CA: Sage publications 1999.
- Dong M, Anda RF, Felitti VJ, Dube SR, Williamson DF, Thompson TJ, Loo CM, Giles WH. The interrelatedness of multiple forms of childhood abuse, neglect and household dysfunction. *Child Abuse & Neglect* 2004;28:771–784.
- Claussen AH, Crittenden PM. Physical and psychological maltreatment: relations among types of maltreatment. *Child Abuse & Neglect* 1991;15:5–18.
- Royal College of Paediatrics and Child Health. Child Protection Companion. Hallam Street, London W1W 6DE, UK: Royal College of Paediatrics and Child Health 2006.
- Crittenden P. If I knew then what I know now: Integrity and fragmentation in the treatment of child abuse and neglect. I boken: K.D. Browne, H. Hanks, P. Stratton, C.E. Hamilton (red). The early prediction and prevention of child abuse: A handbook. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd 2002.
- Keen J, Alison LH. Drug misusing parents: key points for health professionals. *Arch Dis Child* 2001;85:296–299.
- Sidebotham P, The ALSPAC Study Team. Patterns of child abuse in early childhood, a cohort study of the children of the “Children of the nineties”. *Child Abuse Review* 2000;9:311–320.
- Hobbs CJ. Paediatric intervention in child protection. *Child Abuse Review* 1992;1:5–18.
- Reece RM. The evidence base for shaken baby syndrome: Response to editorial from 106 doctors. *BMJ* 2004;328:1316–17.
- Hanks H. Support for paediatricians working in the front line of child protection. Föredrag på Xth ISPCAN European Conference on Child Abuse and Neglect, Berlin 11.-14. 9.2005.
- Bronfenbrenner U. The ecology of human development. Cambridge MA: Harvard University Press 1979.
- Belsky J. Child maltreatment: An ecological integration. *American Psychologist* 1980;35:320–335.
- World Health Organisation. Preventing child maltreatment: a guide to taking action and generating evidence. Geneva: WHO 2006.
- Sidebotham P, Golding J, The ALSPAC Study Team. Child maltreatment in the “Children of the Nineties”: A longitudinal study of parental risk factors. *Child Abuse & Neglect* 2001;25:1177–200.
- Sidebotham P. An ecological approach to child abuse: a creative use of scientific models in research and practice. *Child Abuse Review* 2001;10:97–112.
- Belsky J, Stratton P. An ecological analysis of the etiology of child maltreatment. I boken: K.D. Browne, H. Hanks, P. Stratton, C.E. Hamilton (red). The early prediction and prevention of child abuse: A handbook. Chichester: John Wiley & Sons Ltd 2002.
- Sameroff A, Seifer R, Barocas R, Zax M, Greenspan S. Intelligence quotient scores of 4-year-old children. Social environmental risk factors. *Pediatrics* 1987;79:343–350.
- Garbarino J. Lost boys. Why our sons turn violent and how we can save them. New York: The Free Press 1999.
- Sidebotham P, Heron J, The ALSPAC Study Team. Child maltreatment in the “Children of the Nineties”: the role of the child. *Child Abuse & Neglect* 2003;27:337–352.
- Stratthearn L, Gray PH, O’Callaghan MJ, Wood DO. Childhood neglect and cognitive development in extremely low birth weight infants: A prospective study. *Pediatrics* 2001;108:142–151.
- Sibert JR, Payne EH, Kemp AM, Barber M, Rolfe K, Morgan RJH, Lyons RA, Butler I. The incidence of severe physical child abuse in Wales. *Child Abuse & Neglect* 2002;26:267–276.
- Berger IM. Income, family characteristics, and physical violence toward children. *Child Abuse & Neglect* 2005;29:107–133.

40. Heger A, Ticson L, Velasquez O, Bernier R. Children referred for possible sexual abuse: medical findings in 2384 children. *Child Abuse & Neglect* 2002;26:645–659.
41. Felzen Johnson C. Child sexual abuse. *Lancet* 2004;364:462–470.
42. Kendall-Tackett K, Lyon T, Taliaferro G, Little L. Why maltreatment researchers should include children's disability status in their maltreatment studies. *Child Abuse & Neglect* 2005;29:147–151.
43. Sullivan PM, Knutson JF. Maltreatment and disabilities: A population-based epidemiological study. *Child Abuse & Neglect* 2000;24:1257–73.
44. Dixon L, Browne K, Hamilton-Giachritsis C. Risk factors of parents abused as children: A mediational analysis of the intergenerational continuity of child maltreatment (Part I) *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005; 46:47–57.
45. Kotch JB, Browne DC, Ringvald, CL, Stewart PW, Ruina E, Holt K, Lowman B, Jung JW. Risk of child abuse or neglect in a cohort of low-income children. *Child Abuse & Neglect* 1995;19:1115–30.
46. Kotch JB, Browne DC, Dufort V, Winsor J, Catellier D. Predicting child maltreatment in the first 4 years of life from characteristics assessed in the neonatal period. *Child Abuse & Neglect* 1999;23:305–319.
47. Chaffin M, Kelleher K, Hollenberg J. Onset of physical abuse and neglect: psychiatric, substance abuse, and social risk factors from prospective community data. *Child Abuse & Neglect* 1996;20:191–203.
48. Walsh C, MacMillan HL, Jamieson E. The relationship between parental substance abuse and child maltreatment: findings from the Ontario Health Supplement. *Child Abuse & Neglect* 2003;27:1409–25.
49. Haapasalo J, Aaltonen T. Mothers' abusive childhood predicts child abuse. *Child Abuse Review* 1999;8:231–250.
50. Dixon L, Hamilton-Giachritsis C, Browne K. Attributions and behaviours of parents abused as children: a mediational analysis of the intergenerational continuity of child maltreatment (Part II). *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005;46:58–68.
51. Langeland W, Dijkstra S. Breaking the intergenerational transmission of child abuse: beyond the mother-child relationship. *Child Abuse Review* 1995;4:4–13.
52. Egeland B, Susman-Stillman A. Dissociation as a mediator of child abuse across generations. *Child Abuse & Neglect* 1996;20:1123–32.
53. Hamilton-Giachritsis CE, Browne KD. A retrospective study of risk to siblings in abusing families. *Journal of Family Psychology* 2005;4:619–624.
54. Sidebotham P, Heron J, Golding J, The ALSPAC Study Team. Child maltreatment in the "Children of the nineties": deprivation, class and social networks in a UK sample. *Child Abuse & Neglect* 2002;26:1243–59.
55. Radhakrishna, A, Bou-Saada IE, Hunter WM, Catellier DJ, Kotch JB. Are father surrogates a risk factor for child maltreatment. *Child Maltreatment* 2001;6:281–289.
56. Cooley C. Physically abusive fathers and risk assessment. *Child Abuse & Neglect* 2006;30:467–480.
57. Dubowitz H. Where's Dad? A need to understand father's role in child maltreatment. *Child Abuse & Neglect* 2006;30:461–465.
58. Dubowitz H, Black M, Starr RH, Zuravin S. A conceptual definition of child neglect. *Criminal justice and behaviour* 1993;20:8–26.
59. De Jong AR. Do we neglect child neglect. *Del Med Jrl* 1997;69:397–404.
60. Hildyard KL, Wolfe D. Child neglect: developmental issues and outcomes. *Child Abuse & Neglect* 2002;26:679–695.
61. Editorial: The neglect of child neglect. *Lancet* 2003;361: 443.
62. Dubowitz H, Pitts SC, Litrovnik AJ, Cox CE, Runyan D, Black MM. Defining child neglect based on child protective service data. *Child Abuse & Neglect* 2005;29:493–511.
63. Dubowitz H, Papas MA, Black MM, Starr RH. Child neglect: Outcomes in high-risk urban preschoolers. *Pediatrics* 2002;109:1100–07.
64. American Academy of Pediatrics. Block RW, Krebs N, and the Committee on Child Abuse and Neglect, and the Committee on Nutrition. Failure to thrive as a manifestation of child neglect. *Pediatrics* 2005;116:1234–37.
65. Garbarino J. Child neglect. The family with a hole in the middle. I boken: H. Dubowitz (red). *Neglected children. Research, practice and policy.* Thousand Oaks, CA: Sage Publications 1999.
66. Editors choice. Social exclusion: old problem, new name *BMJ* 2001;323:174.
67. Alexander RC, Levitt CJ, Smith WL. Abusive head trauma. I boken: R.M. Reece, L. Stephen (red). *Child abuse medical diagnosis and management.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2001.
68. Zimmermann S, Makoroff K, Care M, Thomas A, Shapiro R. Utility of follow-up skeletal surveys in suspected child physical abuse evaluations. *Child Abuse & Neglect* 2005;29:1075–83.
69. Prossner I, Maguire S, Harrison SK, Mann M, Sibert JR, Kemp AM. How old is this fracture? Radiologic dating of fractures in children: A systematic review. *AJR* 2005;184:1282–86.
70. Maguire S, Mann MK, Silbert J, Kemp A. Can you age bruises accurately in children? A systematic review. *Arch Dis Child* 2005;90:187–189.
71. Maguire S, Mann MK, Silbert J, Kemp A. Are there patterns of bruising in childhood which are diagnostic or suggestive of abuse? A systematic review. *Arch Dis Child* 2005;90:182–186.
72. Schechter M, Roberge L. Sexual exploitation. I boken: R.E. Helfer, C.H. Kempe (red). *Child abuse and neglect: The family and the community.* Cambridge, MA: Ballinger 1976.
73. American Academy of Pediatrics. Committee on child abuse and neglect. Guidelines for the evaluation of sexual abuse of children: subject review. *Pediatrics* 1999;103:186–191.
74. Finkel MA. The evaluation. I boken: M.A. Finkel, A.P. Giardino (red). *Medical evaluation of child sexual abuse. A practical handbook.* Second edition. Thousand Oaks, CA: Sage publications 2002.
75. Adams J. Medical evaluation of suspected child sexual abuse. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17:191–197.
76. Berenson AB, Chacko MR, Wiemann CM, Mishaw CO, Friedrichn WN, Grady JJ. A case-control study of anatomic changes resulting from sexual abuse. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:820–834.
77. Myhre AK. Normal variation in anogenital anatomy and microbiology in non-abused preschool children. Trondheim: Dpt of Laboratory Medicine, Children's and Women's Health, Faculty of Medicine, Norwegian University of Science and Technology. Akademisk avhandling 2004.
78. Scott Heller S, Larrieu JA, D'Imperio R, Boris NW. Research on resilience to child maltreatment: empirical considerations. *Child Abuse & Neglect* 1999;23:321–338.
79. Jonzon E, Lindblad F. Risk factors and protective factors in relation to subjective health among adult female victims of child sexual abuse. *Child Abuse & Neglect* 2006;30:127–143.
80. Perry BD, Pollard R. Homeostasis, stress, trauma, and adaptation. A neurodevelopmental view of of childhood trauma, *Child Adolesc Psychiatr Clin of North America* 1998;7:33–51.
81. Glaser Danya. Child abuse and neglect and the brain – a review. *J. Child Psychol. Psychiat.* 2000;41:97–116.
82. Teicher MH. Scars that won't heal: The neurobiology of child abuse. *Scientific American* 2002;286:68–76.
83. Kendall-Tackett K. The health effects of childhood abuse: four pathways by which abuse can influence health. *Child Abuse & Neglect* 2002;26:715–729.
84. Kendall-Tackett K. Psychological correlates of childhood abuse: chronic hyperarousal in PTSD, depression, and irritable bowel syndrome. *Child Abuse & Neglect* 2000;24:799–810.
85. Read J. Child abuse and severity of disturbance among adult psychiatric inpatients. *Child Abuse & Neglect* 1998;5:359–368.
86. Salokangas KR, Luotonen S, von Reventlow HG, Patterson P, Huttunen J, Nieminen M, Laine T, Karlsson H. Traumatic experiences in childhood associate with severe psychic symptoms in adulthood (sammandrag av artikel på finska) *Finlands Läkartidning* 2006;17:1835–42.
87. Dubowitz H. Preventing child neglect and abuse: A role for pediatricians. *Pediatrics in Review* 2002;23:191–196.
88. MacLeod J, Nelson G. Programs for the promotion of family wellness and the prevention of child maltreatment: a meta-analytic review. *Child Abuse & Neglect* 2000;24:1127–49.
89. American Academy of Pediatrics, Committee on Child Abuse and Neglect. The role of the pediatrician in recognizing and intervening on behalf of abused women. *Pediatrics* 1998;101:1091–92.

-
90. Naughton A, Heath A. Developing an early intervention programme to prevent child maltreatment. *Child Abuse Review* 2001;10:85–96.
 91. Olds D, Henderson C, Eckenrode J. Preventing child abuse and neglect with prenatal and infancy home visiting by nurses. I boken: K.D. Browne, H. Hanks, P. Stratton, C. Hamilton (red). *The early prediction and prevention of child abuse: A handbook*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd 2002.
 92. Egeland B, Bosquet M, Levy Chung A. Continuities and discontinuities in the intergenerational transmission of child maltreatment: implications for breaking the cycle of abuse. I boken: KD Browne, H Hanks, P Stratton, CE Hamilton (red). *The early prediction and prevention of child abuse: A handbook*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd 2002.
 93. Black MM, Dubowitz H. Child neglect. Research recommendations and future directions. I boken: H. Dubowitz (red). *Neglected children. Research, practice and policy*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications 1999.
 94. HM Government. Working together to safeguard children. A guide to interagency working to safeguard and promote the welfare of children. UK: Crown Copyright 2006 <http://www.everychildmatters.gov.uk/resources-and-practice/G0060/>.
 95. Farrell Erickson M, Egeland B. Child neglect. I boken J. Briere, L. Berliner, J.A. Bulkey, C. Jenny, T. Reid (red). *The APSAC handbook on child maltreatment*, Thousand Oaks, CA: Sage Publications 1996.
 96. Killen K. Barndomen varar i generationer. Om förebyggande arbete med utsatta familjer. Wahlström & Widstrand 2000.
 97. Stevenson O. *Neglected Children: issues and dilemmas*. Oxford: Blackwell Sciences Ltd 1998.
 98. Gushurst CA. Child abuse: behavioral aspects and other associated problems. *Pediatr Clin N Am* 2003;50:919–938.
 99. Bays J. Conditions mistaken for child physical abuse. I boken: RM Reece, L Stephen (red). *Child abuse medical diagnosis and management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2001.
 100. Lynch M. Community Pediatrics: Role of physicians and organizations. *Pediatrics* 2003;112:732–734.
 101. Bannon MJ, Carter YH. Paediatricians and child protection: the need for effective education and training. *Arch Dis Child* 2003;88:560–562.

Allergierna ökar i västvärlden – var dröjer preventionen?

MIKAEL KUITUNEN

Orsakerna till den markanta ökningen av de allergiska sjukdomarna är fortfarande på det hela taget inte kända. Den mest omfattade teorin bakom ökningen är hygienteorin. De tidigare vanliga infektionssjukdomarna, bl.a. tuberkulos och A-hepatit, har stadigt minskat i samma takt som allergierna ökat. Vi kommer inte i kontakt med mikrober från jordmånen såsom tidigare, och maten är allt renare och mikrobfattigare. I vår antiseptiska västerländska värld utsätts vi inte för tillräckligt mycket mikrober; det sker inte en balanserad utveckling av immunsystemet utan det börjar reagera på ovidkommande miljöfaktorer, som pollen och djurdamm. Från att ha sökt riskfaktorer i miljön har fokus nu skiftat till att söka efter skyddsfaktorer såsom probiotiska bakterier (levande mikroorganismer som givna i tillräcklig mängd medför hälsoeffekter för värden) eller fettsyror i kosten.

Inledning

En jämn och kraftig ökning av allergier och astma i Finland och i den övriga västvärlden de senaste decennierna har gjort dessa sjukdomar till ett av våra vanligaste folkhälsoproblem. En finländsk utredning (1) visar att det är fråga om astma och allergier hos 40 procent av de barn som remitteras till universitetssjukhusens och andra centralsjukhus barnpolikliniker i Finland. Eftersom sjukdomarna är kroniska betyder detta att hälsovårdssystemet belastas tungt av astma och allergisjuka barn och senare även av vuxna astmatiker och patienter med eksem.

Orsaker till ökningen

Hygienteorin

Etiologin är fortfarande dåligt känd trots en intensiv allergologisk, epidemiologisk och immunologisk forskning. Omfattande genetiska förändringar sker inte på en så här kort tid så fokus sätts på miljöfaktorer. Hög frekvens av astma och allergier är vanligt i den urbaniserade västvärlden. Inom allergiforskningen har det på senare år skett en förskjutning från sökande efter riskfaktorer till försök att hitta skyddande faktorer i miljön. Engelsmannen David Strachan upptäckte i sin epidemiolo-

giska studie, som publicerades för redan 17 år sedan, att hösnuva i 11- och 23-årsåldern hade ett markant negativt samband med antalet barn i familjen och att speciellt ett stort antal äldre syskon minskade på förekomsten av hösnuva. Han spekulerade i att detta kunde bero på ett flertal infektioner i barndomen som smittade via ohygieniska kontakter med äldre syskon (2). Teorin benämns hygienteorin och är den populäraste förklaringen till ökningen av allergier.

Senare har denna teori bekräftats från olika håll. I Italien gjordes en elegant studie bland rekryter på en militärbas i Neapeltrakten. Där undersöktes serumantikroppar mot olika vanliga infektionssjukdomar i barndomen och relaterades till nuvarande allergier och astma. Det visade sig att de rekryter som hade antikroppar mot *Helicobacter pylori*, A-hepatit och *Toxoplasma gondii* hade hösnuva och astma mycket mer sällan. Detta samband kunde inte ses vid respiratoriska mikrobkontakter. Sjukdomar som smittar orofekalt

FÖRFATTAREN

MD **Mikael Kuitunen** är specialistläkare vid HUCS, Hud- och allergisjukhuset

eller via födan återspeglar dessa rekryters hygienförhållanden i barndomen. Ett minskat infektionstryck i barndomen skulle därmed ha samband med ett ökat antal allergier senare i livet. Matricardi som gjorde studien spekulerade att det inte är omöjligt att vi snart använder bakterier eller bakteriekomponenter för att förhindra uppkomsten av allergier utan att orsaka en klinisk infektion (3).

Många allergiker får symtom av djur med päls som hund och katt och kan inte leva med sådana husdjur. Somliga är så allergiska att de får symtom av indirekta kontakter bl.a. i skolan via kläder från barn i vars hushåll pälsdjur lever (4). Kontakten med djur har paradoxalt också visat sig ha samband med färre allergier. Mycket intressanta studier framför allt i Mellaneuropa men även i Finland har gjorts där barndomskontakter med kreatur relaterats till allergier senare i skollåldern. I en studie visade det sig att de skolbarn som levde på en bondgård och hade kontakt med kreatur och opastöriserad ladugårdsmjölk i barndomen hade markant färre allergier än de skolbarn som levde på en bondgård men inte hade kreatur eller drack ladugårdsmjölk i barndomen. Den största skyddande effekten sågs hos barn som under ett års ålder hade kontakt med kreatur eller ladugårdsmjölk och speciellt då båda förhållandena rådde. För astma sjönk oddskvoten från 1 till 0,51 (0,14–1,86), 0,48 (0,21–1,1) och 0,14 (0,04–0,48) i respektive grupper. Dock så att kontakt med ladugårdsmjölk var en självständig skyddsfaktor, vilket pekar på att kontakt med mikrober kan medföra tolerans (5). Man har kunnat uppmäta höga halter av gramnegativa baktériers endotoxin på bondgårdar med kreatur, även i barnens sängkläder. Det föreligger ett klart negativt samband mellan endotoxinhalten i barnens sängkläder och förekomsten av astma och allergier (6). Cytokinproduktionen från leukocyter hade också ett negativt samband med endotoxinhalten. Den moderna urbaniserade livsstilen med kylskåp har lett till förändrad livsmedelshantering, vilket också har bidragit till minskad kontakt med mikrober via födan. Tidigare förvarades maten i gropar eller torkades och innehöll mycket mer bl.a. laktobaciller.

När det gäller mikrobkontakter i barndomen har det påvisats att skyddseffekten inte alls är densamma hos olika individer. Genetiska skillnader tycks bestämma vem som erhåller en skyddande effekt av mikrobkontakter. Det har visat sig att bara de individer som hade en speciell TIM-1-receptorvariant

för A-hepatit fick en skyddande effekt av kontakt med A-hepatit (7). Den medfödda immunitetens receptorer för mikrober, s.k. toll-like receptors, spelar en viktig roll för överföring av information från mikrober till immunsystemet. I studierna av bondgårdsmiljö har det också påvisats att en genetisk polymorfism för toll-like receptors 2-genen är klart associerad med skydd mot astma och allergier hos bondgårdsbarn med kreaturskontakt. Däremot kunde ingen association hittas hos bondgårdsbarn utan kreaturskontakt (8). Faktorer som skyddar eller ökar risken för allergier t.ex. i bröstmjölken eller via mikrobkontakter förmedlas sannolikt olika beroende på individens genetiska polymorfism.

Före urbaniseringen levde människorna i nära kontakt med jordmånen, och den traditionella livsstilen med djur och mycket mikrober i miljön stimulerade vårt immunsystem via tarmens slemhinna, andningsvägarna och kanske även huden. Det har visat sig att förändringar i miljöfaktorer i västvärlden är orsaken till de ökande allergierna. Leena von Hertzen har introducerat asfaltindexet: ju mer asfalt det finns i ett samhälle desto mer allergier (9).

I fattiga länder med hög sjuklighet i infektionssjukdomar är astma och allergier fortfarande sällsynta. Detta gäller länder på olika kontinenter, t.ex. i Afrika men också i ryska Karelen. Det har visat sig att allergier och atopisk reaktivitet i pricktester är avsevärt vanligare hos skolbarn men också vuxna på finska sidan av gränsen i Joensuutrakten jämfört med Pitkäranta i ryska Karelen. Orterna ligger på 100 km avstånd från varandra men ligger på var sin sida om gränsen och utgör samtidigt två samhällen med flera decenniers skillnad med avseende på hygien. I Pitkäranta lever barnen i primitiva förhållanden, hushållsvattnet tas i stor utsträckning från orenat ytvatten. De otäta husen uppvärms med ved, centralvärme saknas (10).

Antibiotikabehandling leder till att tarmfloras bakterier förändras inte bara under behandlingen utan även flera veckor, t.o.m. månader sedan den upphört. Därför har även antalet antibiotikakurer i barndomen studerats med tanke på uppkomsten av allergiska sjukdomar. Det finns studier som visar att antibiotikakurer i tidig barndom är kopplat till en ökad mängd astma (11) och allergier (12). Andra studier kan inte påvisa något samband mellan antibiotikakurer i tidig spädbarnsålder och allergier i lekåldern (13, 14).

Antroposofiska studier

Dessa misstankar om att minskad mikrobiell stimulering i den tidiga barndomen har ett samband med ökad allergifrekvens stimulerade till en elegant studie i Sverige. Livsstilsfaktorer som har samband med antroposofin medför bl.a. kost som innehåller laktobaciller, låg användning av antibiotika och få vaccinationer. En tvärsnittsstudie gjordes omfattande 295 barn i Steinerskolor och 380 jämnåriga kontrolllever i närliggande skolor i Stockholms omgivning. Barnen i Steinerskolorna hade fått färre vaccinationer och hälften så ofta antibiotika samt ätit mjölksyrade grönsaker mycket oftare än kontrollbarnen. Atopi mätt med pricktest och specifika IgE i blodet var klart mindre vanligt bland barnen i Steinerskolorna: oddskvoten var 0,62, (0,43–0,91) (15). Dessa resultat har bekräftats i en stor epidemiologisk studie på 15 000 skolbarn i åldern 5–13 år. Den genomfördes i Österrike, Tyskland, Schweiz, Nederländerna och Sverige för att undersöka om barn som lever på bondgård och har kontakt med kreatur och barn vars familj lever enligt en antroposofisk livsstil har färre allergier. Ett detaljerat

och strukturerat frågeformulär användes för insamling av data, och en klinisk undersökning med blodprover och atopisk sensibilisering analyserades för drygt 4 000 barn. Det visade sig att speciellt barn som växte upp på en bondgård med kreatur men även barn som lever antroposofiskt får ett skydd mot atopisk sensibilisering och allergiska sjukdomar i barndomen (16). Hur vaccinationer påverkar allergifrekvensen har debatterats på senare tid. Det finns några studier där man har kunnat påvisa en mindre risk för astma och allergier hos barn som vaccinerats, men studierna är små och inte så väl designade (17). Däremot har inga studier kunnat påvisa ett ökat samband mellan vaccinationer och allergier, vilket är viktigt för att upprätthålla en hög vaccinationsfrekvens.

Probiotika i tarmfloran

På senare år har betydelsen av kroppens egna bakterier i tarmfloran uppmärksamats eftersom de stimulerar tarmens immunsystem, som är kroppens största immunologiska enhet och spelar en viktig roll för utvecklingen av människans immunförsvar. Det har kunnat



Figur 1.
Mikrobkontakter i barndomen har ett samband med färre allergier senare, bild tagen av författaren.

påvisas att möss som lever i en mikrobfri miljö inte utvecklar oral tolerans mot födoämnesproteiner. När mikrobinvasion tillåts, utvecklar mössen förmågan att bygga upp tolerans mot födoämnesprotein. Denna regeneration var möjlig endast i neonatalperioden, inte hos äldre möss (18). Tarmen koloniserar mycket snabbare i länder med lägre hygien än i våra västländer med uppskruvad hygien. Till exempel barn i Pakistan har en mycket snabbare och bredare bakterieinvasion av *E.coli* än barn i Sverige. Men det finns också skillnader i tarmfloran mellan barn med och utan allergi. I en prospektiv studie på svenska och estniska barn kunde det påvisas att barn under 2 år som senare utvecklade allergier hade mindre bifidobakterier men fler klostridiebakterier och stafylokocker i sin avföring jämfört med barn som inte senare utvecklade allergi. Detta kunde ses redan innan barnens allergi utvecklats. Resultaten var likadana i två samhällen med olika levnadsstandard, vilket visar att tarmfloran spelar en roll för uppkomsten av allergier (19). I en finländsk studie har detta också kunnat bekräftas (20).

Vi behöver alltså mikrobiella kontakter i tillräcklig omfattning för att immunförsvaret skall utvecklas normalt och balanserat och inte ge upphov till allergier. Det finns mycket harmlösa bakterier, bl.a. lactobaciller, och olika maskar som har levt i harmoni med människan i årtusenden. Dessa kontakter har kanske skyddat oss ifrån uppkomsten av allergier och även autoimmuna sjukdomar, något som även ökat i takt med minskningen av infektioner och mikrobkontakter. En överdriven hygien tycks öka risken för allergier. Vilka bakterier som är gynnsamma vet vi inte än. Det finns nämligen även risker med mikrobkontakter. Opastöriserad mjölk som visat sig skydda mot allergier kan även innehålla salmonella, listeria, enterohemorragisk *E. coli* (EHEC) och campylobakterier som är potentiella risker. Men när immunsystemet inte har tillräckligt med infektioner att motarbeta, reagerar det på ovidkommande agens, som pollen.

Preventionsmöjligheter samt behandling av allergier

Dessa resultat har stimulerat till tanken på primärprevention av allergier med probiotika. Den första och hittills enda preventionsstudien med probiotika som blivit klar, kommer från Finland. I allergiriskfamiljer tog 144 gravida

kvinnor i en dubbelblind studie *Lactobacillus GG* under den sista graviditetsmånaden, och efter förlossningen använde mammorna (så länge de ammade) eller barnen samma preparat under en period på 6 månader. Utvecklingen av atopiskt eksem utvärderades vid 2 års ålder. Det visade sig att bland de barn som fick lactobaciller var atopiskt eksem hälften så vanligt jämfört med de barn som hade fått placebo (21). Denna fördelaktiga minskning av eksem ser ut att vara bestående upp till 4 års ålder (22). Flera probiotikastudier är på gång runtom i världen, och resultaten har stor betydelse för hur primärpreventionen av allergier med bakterier eller bakterieprodukter kommer att se ut i framtiden och vad forskningen fokuserar på.

När det gäller behandlingen av allergier har probiotiska bakterier i flera studier visat sig ge en lindring av atopiskt eksem speciellt hos barn som är atopiker, d.v.s. vid pricktest eller i blodprover har visat sig ha utvecklat specifika IgE-antikroppar mot födoämnen eller pollen. Effekten måste dock benämnas som moderat, och även studier där effekt saknas, har nyligen publicerats. Valet av probiotika kan vara viktigt, vilket kan förklara skillnaderna i effekt i de olika studierna (23, 24). Immunologiska reaktioner som motverkar det allergiska har påvisats, bl.a. en ökad produktion av Th1-cytokinet IFN- γ (T helper lymfocyt interferon gamma) och produkter av reglerande T-celler, bl.a. IL-10 (interleukin). Även en lindrig systemisk inflammationsreaktion mätt med sensitivt CRP har kunnat påvisas (25–29). Om dessa immunologiska förändringar i det långa loppet visar sig tillräckliga återstår att se. Inga allvarliga biverkningar har uppkommit vid användning av probiotika, vilket är mycket viktigt för den framtida användningen av dessa.

Trots att allergierna har ökat kraftigt de senaste decennierna, ser det ljusare ut inom allergisektorn. Kunskaperna, undersökningsmetoderna samt behandlingen av de allergiska sjukdomarna astma, allergisk snuva, födoämnesallergi och atopiskt eksem har blivit mycket bättre. Astma upptäckts i ett tidigare skede med sofistikerade och mer exakta diagnostiseringsmetoder såsom oscillometrisk undersökning och utandningsluftens kväveoxidhalt. Behandlingen kan därmed påbörjas tidigt och ges rätt patienter. Effektivare mediciner med färre biverkningar finns nu att tillgå vid behandlingen av astma och allergisk snuva. Trots att astma har blivit mycket vanligare, är sjukdomsfallen lindrigare än tidigare. Livskva-

liteten är mycket bättre. Behandlingen med hyposensibilisering vid allergisk snuva har blivit effektivare med renare allergenpreparat än tidigare. Snart börjar vi även i Finland använda sublingual hyposensibilisering i tablettform i takt med att forskningsresultaten uppvisar bättre resultat än tidigare. Då kan vi minska de otrevliga och för barn skrämmande injektionerna. Födoämnesallergi diagnostiseras nuförtiden med enhetligare kriterier, vilket har lett till att specialdieter föreskrivs i mindre utsträckning. Uppföljningen av barnen samt regelbunden kontroll av födoämnen som barnet reagerat på görs så, att allt färre barn står på föräldrade dieter, något som i vissa fall äventyrar deras uppväxt, försvårar familjens matlagning samt belastar samhället via specialdieter på daghem och i skolor. Atopiskt eksem utreds bättre och behandlingen är effektivare p.g.a. bättre vård-instruktioner. Nya, kosmetiskt mer tilltalande mjukgörande bassalvor och kortisonsalvor finns att tillgå, och nya alternativ till kortisonsalvorna, de s.k. immunomodulatorerna takrolimus och pimekrolimus, har nyligen börjat användas. Den moderna allergiforskningen håller hög standard, och multidisciplinärt samarbete emellan epidemiologer, immunologer, basforskning samt kliniska allergiforskare har visat sig vara fruktbart. Sammanfattningsvis har förhållningssättet till allergier förändrats drastiskt de senaste åren baserat på nya forskningsrön.

Primärprevention av allergiska sjukdomar har misslyckats. Tidigare förespråkades undvikande av s.k. allergiriskfödoämnen, bl.a. citrusfrukter, fisk, ägg i 1–2 års tid för spädbarn. Men listorna var långa och föräldrarna följde dessa längre än det var avsett. Det är faktiskt inte ovanligt ännu i dessa dagar att vi i skolan stöter på barn som aldrig vågat eller kommit sig för att prova fisk. Kostråden baserades inte på solid vetenskaplig forskning, och den nyare allergiforskningen har visat att undvikande är utan betydelse för allergiprevention vare sig detta gäller under själva graviditeten, under amningen eller under barndomen. Tvärtom medför all slags specialdieter en risk för växande barn. Dessa onödiga dieter har slopats.

Amningen är också kontroversiell när det gäller uppkomsten av allergiska sjukdomar. Tidigare studier visade att amningen ger ett klart skydd mot allergier (30–32). En multidisciplinär grupp av nordiska forskare gjorde en litteraturoversikt gällande sambandet mellan amning och uppkomsten av allergier. Av sam-

manlagt 4 323 granskade artiklar publicerade 1966–2001 uppfyllde 132 strikta krav på exponeringsdata och uppmätt hälsoeffekt (allergi). Sammanfattningsvis kunde konstateras att exklusiv amning minskar risken för astma och att denna effekt ökar fram till 4 månaders amning. Effekten ser ut att bestå upp till 10 års ålder. Effekten var kraftigare hos barn i allergiriskfamiljer (33). Nyligen visade också en australiensisk studie att amning medför en minskad risk för allergier (34). Däremot påvisades nyligen i tre studier från Tyskland och USA att amning ökar risken för allergisk sjukdom (35–37). Skillnaderna i resultat kan bero på mödrarnas diet i olika länder, vilket återspeglas i modersmjölakens n6/n3-fettsyrehalt. En skyddseffekt har kopplats ihop med en lägre n6/n3-fettsyrekvot (38). Konsumtionen av omega-3 fettsyror har minskat, och konsumtionen av växtbaserade oljeprodukter innehållande mycket omega-6 fettsyror har ökat. Omega-3 fettsyror, som speciellt fet fisk innehåller, anses ha en antiinflammatorisk effekt jämfört med omega-6 fettsyror som är proinflammatoriska. En stor prospektiv födelsekohortstudie på drygt 4 000 nyfödda barn genomfördes i Sverige, där fiskkonsumtionen och atopiska sjukdomar registrerades med frågeformulär samt klinisk undersökning vid 4 års ålder. Det visade sig att de barn som fick mycket fisk före 1 års ålder hade signifikant färre allergier, speciellt allergisk snuva. Sensibilisering mot fisk var sällsynt, endast 18 av 2 614 (0,7 procent) vid 4 års ålder reagerade mot fisk (39). Bannlysningen av fisk med tanke på uppkomsten av allergier bör upphöra. I många andra länder ges A- och D-vitaminpreparat för att förhindra vitaminbrist. I Sverige ges dessa från 2 veckors ålder upp till 5 års ålder antingen i vattenlösning eller i jordnötssolja, som innehåller små mängder omega-3 fettsyror. De barn som fått oljebaserade vitamintillägg hade mindre risk att insjukna i astma och födoämnesallergi vid 4 års ålder än de barn som fick sina vitaminer i vattenlösning (40). Kostens innehåll av vissa fettsyror kan alltså påverka uppkomsten av allergiska sjukdomar.

Hos prematura barn ökade amning risken för allergi (41). I en färsk finländsk studie skyddade amning atopiska föräldrars barn från att insjukna i allergi men ökade allergirisken hos de barn vars föräldrar inte var atopiska (42). Modersmjölakens immunologiska komposition är individuell och kan förklara diskrepansen i dessa resultat. Men

problemet ligger bl.a. i forskningsmetodik. Det går inte att randomisera amning eller icke-amning, inte heller kan en dubbelblind studie genomföras. Dessutom tenderar mödrar i allergiriskfamiljer samt mödrar vars barn får tidiga eksemsymtom att amma längre, vilket förvränger resultaten. I de flesta studier har detta inte stratifierats. Upp till 40 procent av de barn som föds i dag insjuknar i allergi under sitt liv, och hos de barn vars föräldrar är allergiska är andelen ännu större. Amning påverkar inte markant denna utveckling även om ett visst skydd mot allergier sannolikt uppstår hos många barn. När vi på rådgivningsbyråer och i medierna går ut i alltför positiva ordalag om den allergipreventiva effekten av amning riskerar vi att skuldbelägga mödrar som inte lyckas amma och att möta besvikna föräldrar vars barn trots amning insjuknat i allergi. Amningen medför dock andra positiva hälsoeffekter. Modersmjölken är barnets bästa föda under spädbarnsåret förutsatt att barnet får fast tilläggskost individuellt från 4–6 månaders ålder.

Finländska barn utsätts mycket för passiv tobaksrökning. Enligt en undersökning rökte var sjunde kvinna under graviditeten år 1997. Passiv tobaksrökning påverkar barnens hälsa i många avseenden. Att bli utsatt för tobaksrök under graviditeten och amningstiden ökar risken för astma och försämrar lungfunktionen hos barnet redan i spädbarnsåldern men även senare i skolåldern. Hyperreaktiviteten i bronkerna ökar även. Enligt flera studier är astmarisken 1,5–2 gånger förhöjd vid passiv exponering för tobaksrök. Amning kan i viss mån motverka dessa negativa effekter på andningsvägarna (43, 44). Tobaksrök påverkar inte bara astmafrekvensen utan också risken för plötslig spädbarnsdöd och infektionssjukdomar i andningsvägarna. Det är sannolikt att den största sammantagna effekten på barns hälsa kunde åstadkommas med att barn i mindre utsträckning utsätts för tobaksrök.

Från undvikande av allergener, vilket inte har lett till någon minskning av allergierna har allergipreventionsparadigmet skiftat till aktiv induktion av tolerans för mikrober eller mikrobprodukter samt allergener. Från konventionell hyposensibilisering mot pollen och djurallergen utvidgas denna till hyposensibilisering mot mjölk för skolbarn som fortfarande reagerar med kraftiga allmänreaktioner mot mjölk på många ställen runtom i Europa. Den första större studien publicerades i Italien för två år sedan och resultaten verkar mycket

lovande (45). Även på Hud- och allergisjukhuset har vi startat med "mjölkhyposensibilisering", men behandlingen är i utvecklingsstadiet och bör inte praktiseras allmänt förrän den utvärderats noggrant.

Småbarn utforskar sin omgivning med munnen i den orala utvecklingsfasen, och då får de även i sig olika mikrober som finns i miljön både ute i naturen och inomhus. Troligtvis bidrar detta till utvecklingen av ett normalt immunförsvar som reagerar ändamålsenligt på både mikrober och allergen i omgivningen. Kanske vi inte så mycket skall förhindra barn från att utforska sin närmiljö på detta sätt.

Spädbarn har olika temperament, somliga sover bra redan tidigt i livet och är lugna till naturen, medan andra barn har svårt att finna en sömnrhythm och är lättirriterade och gråter mycket. Vissa av dessa barn kan ha en födoämnesallergi, men det mesta beror inte på allergier. Som sakkunniga får vi inte vara med om att medikalisera vanliga företeelser i barnets uppväxt. Föräldrarna behöver stöd och sunt förnuft även från läkare. Då barnet lär känna nya födoämnen i 4–5 månaders åldern borde vi lära föräldrarna att inte reagera på smärre hudrodnader, utslag, eksem eller avföringsförändringar.

Vi har dock fortfarande barn med besvärliga allergier som kan ge livshotande reaktioner på födoämnen eller barn som reagerar häftigt på pollen eller djurdamm med astma och allergisk snuva. Dessa barn måste undersökas väl och erhålla den bästa allergibehandling som finns att tillgå. Föräldrarna behöver stöd vid dessa kroniska sjukdomar där även undvikande av t.ex. damm från djur med päls är en viktig del av behandlingen. Eftersom allergikerna börjar vara en majoritet i samhället kan vi inte förhålla oss till preventionen och behandlingen av allergier på samma sätt som för 30 år sedan då allergikerna var få.

Vilka råd kan ges idag?

Primärpreventionen av dagens allergier innehåller inte så mycket råd, emedan de flesta dementierats. Undvikande av tobaksrökning minskar risken för astma. Amning upp till 4 månaders ålder minskar till en viss grad risken för allergier hos många barn, närmast i familjer med allergier. Ingen diet skall föreskrivas modern under graviditeten eller amningen eller barnet under de första åren, eftersom man inte har kunnat visa att det minskar

Undvik tobaksrök redan under graviditeten

Enbart amning upp till fyra månader

Ingen diet åt modern under graviditeten eller amningen

Ingen specialdiet i barndomen

Vid hög risk för allergi; vänta tills barnet är två år gammalt före man skaffar ett djur med päls

Probiotika kan minska risken för allergier, men kräver tilläggsbevis ännu

Tabell I.
Allergipreventionen idag.

risken för allergier. Om allergirisken är stor i familjen, lönar det sig att vänta tills barnet är två år gammalt för att se om det utvecklar allergi förrän anskaffning av ett djur med päls. Det är för tidigt att uttala sig med pondus om tillförsel av mikrobpreparat, som laktobaciller eller fettsyror, för att minska risken för allergier, men detta undersöks ivrigt, och de närmsta åren får vi svar på dessa frågor.

MD Mikael Kuitunen
HUCS Hud- och allergisjukhuset
PB 160
00029 HNS
mikael.kuitunen@hus.fi

Referenser

1. Kaila M, Vanto T, Valovirta E, Koivikko A, Juntunen-Backman K. Diagnosis of food allergy in Finland: survey of pediatric practices. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000 Nov;11(4):246–249.
2. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Bmj.* 1989;299(6710):1259–60.
3. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *Br Med J.* 2000;320(7232):412–417.
4. Almqvist C, Wickman M, Perfetti L, Berglund N, Renstrom A, Hedren M, et al. Worsening of asthma in children allergic to cats, after indirect exposure to cat at school. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Mar;163(3 Pt 1):694–698.
5. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2001;358(9288):1129–33.
6. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med.* 2002;347(12):869–877.

7. McIntire JJ, Umetsu SE, Macaubas C, Hoyte EG, Cinnioğlu C, Cavalli-Sforza LL, et al. Immunology: hepatitis A virus link to atopic disease. *Nature.* 2003;425(6958):576.
8. Eder W, Klimecki W, Yu L, von Mutius E, Riedler J, Braun-Fahrlander C, et al. Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Mar;113(3):482–488.
9. von Hertzen L, Haahtela T. Disconnection of man and the soil: reason for the asthma and atopy epidemic? *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Feb;117(2):334–344.
10. von Hertzen L, Makela MJ, Petays T, Jousilahti P, Kosunen TU, Laatikainen T, et al. Growing disparities in atopy between the Finns and the Russians: a comparison of 2 generations. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Jan;117(1):151–157.
11. Wickens K, Pearce N, Crane J, Beasley R. Antibiotic use in early childhood and the development of asthma. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(6):766–767.
12. Droste JH, Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Vermeire PA, Van Bever HP. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clin Exp Allergy.* 2000;30(11):1547–53.
13. Bremner SA, Carey IM, DeWilde S, Richards N, Maier WC, Hilton SR, et al. Early-life exposure to antibacterials and the subsequent development of hayfever in childhood in the UK: case-control studies using the General Practice Research Database and the Doctors' Independent Network. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(11):1518–25.
14. Benn CS, Melbye M, Wohlfahrt J, Bjorksten B, Aaby P. Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. *BMJ* 2004 May 22;328(7450):1223.
15. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet.* 1999;353(9163):1485–8.
16. Alfvén T, Braun-Fahrlander C, Brunekreef B, von Mutius E, Riedler J, Scheynius A, et al. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle—the PARSIFAL study. *Allergy.* 2006 Apr;61(4):414–421.
17. Martignou G, Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I. Does childhood immunization against infectious diseases protect from the development of atopic disease? *Pediatr Allergy Immunol.* 2005 May;16(3):193–200.
18. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol.* 1997;159(4):1739–45.
19. Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Oct;108(4):516–520.
20. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Jan;107(1):129–134.
21. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;357(9262):1076–9.
22. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9372):1869–71.
23. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy.* 2005 Apr;60(4):494–500.
24. Weston S, Halbert AR, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2005 Apr 29;90:892–897.
25. Viljanen M, Pohjavuori E, Haahtela T, Korpela R, Kuitunen M, Sarnesto A, et al. Induction of inflammation as a possible mechanism of probiotic effect in atopic eczema-dermatitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Jun;115(6):1254–9.
26. Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O, et al. Lactobacillus GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Jul;114(1):131–136.
27. Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Savilahti E. Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic

-
- eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005 Feb;16(1):65–71.
28. Prescott SL, Dunstan JA, Hale J, Breckler L, Lehmann H, Weston S, et al. Clinical effects of probiotics are associated with increased interferon-gamma responses in very young children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2005 Dec;35(12):1557–64.
29. Sisteck D, Kelly R, Wickens K, Stanley T, Fitzharris P, Crane J. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? *Clin Exp Allergy.* 2006 May;36(5):629–33.
30. Arshad SH, Hide DW. Effect of environmental factors on the development of allergic disorders in infancy. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90:235–241.
31. Halken S, Host A, Hansen LG, Osterballe O. Effect of an allergy prevention program on incidence of atopic symptoms in infancy. A prospective study of 159 “high-risk” infants. *Allergy.* 1992;47:545–553.
32. Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A, Koletzko S, Gruebl A, von Berg A, et al. Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life—results from the GINI-birth cohort study. *J Pediatr.* 2004 May;144(5):602–7.
33. van Odiijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966–2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy.* 2003;58(9):833–843.
34. Oddy WH, de Klerk NH, Sly PD, Holt PG. The effects of respiratory infections, atopy, and breastfeeding on childhood asthma. *Eur Respir J.* 2002;19(5):899–905.
35. Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, Bergmann KE, Kujat J, Dudenhausen JW, et al. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(2):205–209.
36. Oberle D, Von Kries R, Von Mutius E. Asthma and breast feeding. *Thorax.* 2001;56(11):896.
37. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax.* 2001;56(3):192–197.
38. Fidler N, Koletzko B. The fatty acid composition of human colostrum. *Eur J Nutr.* 2000;39(1):31–37.
39. Kull I, Bergstrom A, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy.* 2006 Aug;61(8):1009–15.
40. Kull I. Infant feeding and allergy in children. Thesis, Karolinska Institutet. 2005 2005;ISBN 91-7140-553-554.
41. Savilahti E, Tuomikoski-Jaakkola P, Jarvenpaa AL, Virtanen M. Early feeding of preterm infants and allergic symptoms during childhood. *Acta Paediatr.* 1993;82(4):340–344.
42. Siltanen M, Kajosaari M, Poussa T, Saarinen KM, Savilahti E. A dual long-term effect of breastfeeding on atopy in relation to heredity in children at 4 years of age. *Allergy.* 2003;58(6):524–530.
43. Chulada PC, Arbes SJ, Jr., Dunson D, Zeldin DC. Breast-feeding and the prevalence of asthma and wheeze in children: analyses from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2):328–336.
44. Nafstad P, Jaakkola JJ. Breast-feeding, passive smoking, and asthma and wheeze in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(4):807–8; author reply 8–9.
45. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy.* 2004 Sep;59(9):980–987.

De tidiga barnårens betydelse för psykisk hälsa i vuxen ålder:

Från epidemiologisk forskning till randomiserad psykoterapiforskning

FREDRIK ALMQVIST

Psykiska sjukdomar hos barn och ungdomar var länge ett försummat område inom medicinen. Utvecklingen inom barn- och ungdomspsykiatri har under de senaste årtiondena varit snabb och positiv, och båda specialiteterna är numera väl etablerade inom sjukvården. Barndomen och barnpsykiatri har på senare tid väckt ett tilltagande intresse hos såväl allmänheten och beslutsfattarna som inom vuxenpsykiatri. Det har skett i och med den ökande medvetenheten om barndomsfaktorernas avgörande betydelse för individens fortsatta utveckling och hälsa senare i livet. I Finland har vi haft möjlighet att göra tillförlitlig barnpsykiatrisk epidemiologisk forskning som i första hand har bidragit till vår allt större kunskap om de psykiska störningarnas förekomst och etiologi. Detta har därefter möjliggjort uppföljningsstudier. I denna artikel presenteras framför allt resultat som baserar sig på de senare nämnda uppföljningsstudierna och som belyser samband mellan å ena sidan barnårens hälsa, sjukdom och uppväxtvillkor och å andra sidan psykisk sjukdom och social missanpassning senare i livet.

Teoretisk bakgrund

Inom barnpsykiatri har man tidigt intresserat sig för de faktorer som kunde tänkas påverka den senare utvecklingen och hälsotillståndet hos såväl psykiskt sjuka barnpatienter som jämnåriga friska barn. Erik H Eriksson (1, 2) kunde i sin teori om livscykeln visa hur de egenskaper som är grundläggande för den psykiska hälsan utvecklas enligt ett i alla kulturer skönjbart mönster, men på ett individuellt sätt och i samspel mellan biologiskt arv och psykosocial miljö.

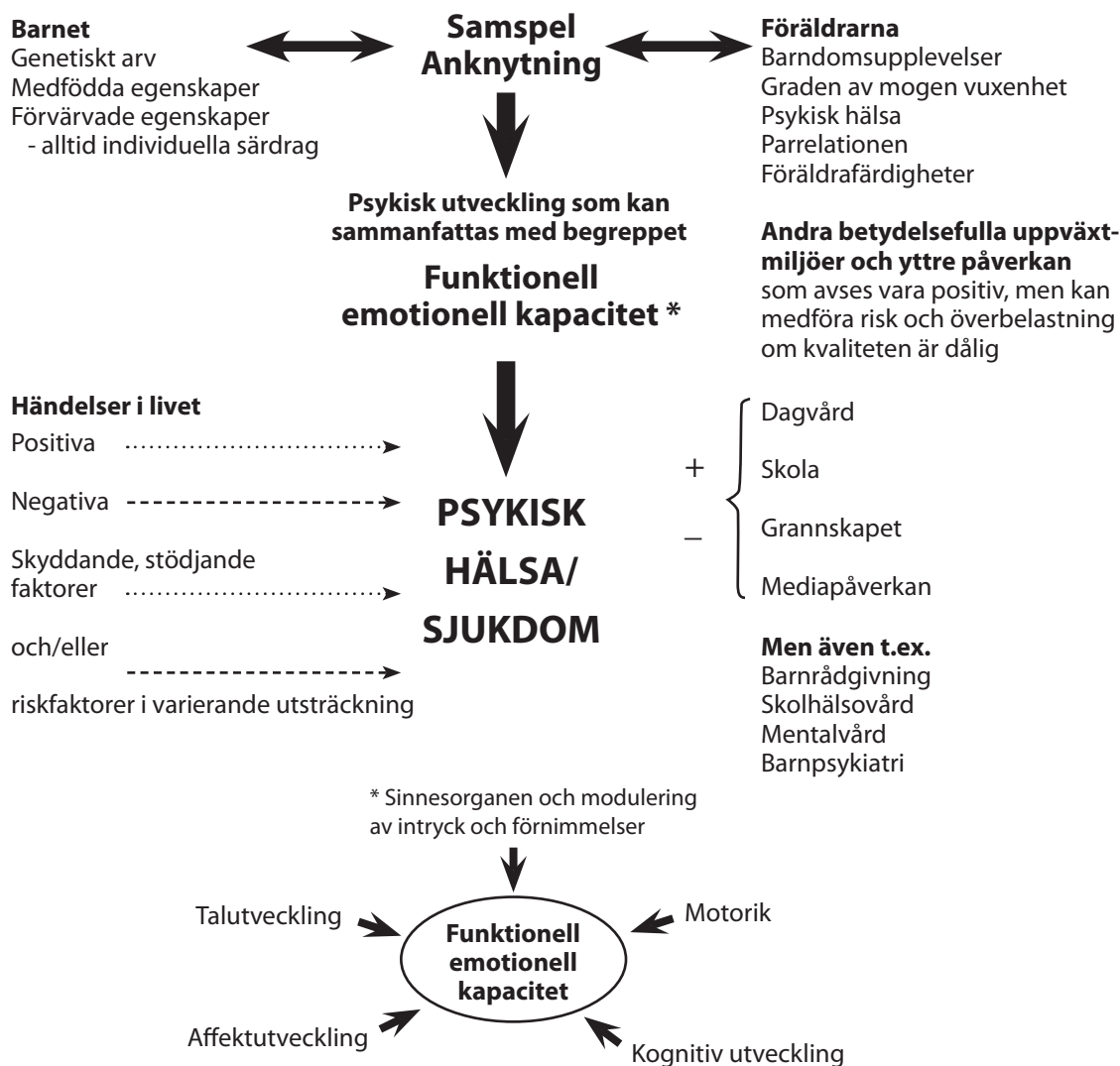
Gustav Jonsson (3) myntade i Sverige begreppet "det sociala arvet" och John Bowlby (4, 5) lyfte fram de tidiga vård- och samspeleupplevelsernas, anknytningens (eng. attachment) betydelse för både psykisk och fysisk utveckling. Sir Michael Rutter, giganten inom barnpsykiatrisk forskning och utvecklingspsykopatologi, sammanfattade helt nyligen sin syn på hur genetiskt arv, andra tidigt förvärvade egenskaper och psykosocial miljö, i form av bl.a. riskfaktorer och skyddande faktorer i komplexa dynamiska samspel utformar de

egenskaper som karaktäriserar psykisk hälsa respektive psykisk sjukdom (6).

Utgående från egen forskning presenterar jag i denna artikel hur barnpsykiatri i Finland såväl teoretiskt som empiriskt forskningsmässigt hållit sig ajour med denna utveckling. Tack vare långsiktiga forskningsperspektiv har vi kunnat bidra till ökad kunskap om de komplexa sambanden mellan å ena sidan genetiskt arv, konstitution, hälsa och uppväxtförhållanden under barndomen, och å andra sidan psykisk utveckling och mental hälsa senare i livet. Denna biologiska, psykologiska och sociala referensram kan beskrivas som en

FÖRFATTAREN

Fredrik Almqvist är professor i barnpsykiatri vid Helsingfors universitet samt överläkare för barnpsykiatriska enheten vid HUCS, Barn- och ungdomssjukhuset.



Figur 1.
Grafisk gestaltning av hur olika slag av faktorer påverkar den psykiska utvecklingen enligt den bio-psyko-sociala referensramen.

dynamisk process där det ständiga samspillet mellan den växande individen och de mest betydelsefulla vårdarna och fostrarna i familj och närmiljö, reglerar och modifierar det sätt på vilket de genetiska förutsättningarna efter hand aktiveras och kommer till uttryck i olika utvecklingsstadier (Figur 1).

Forskningsresultat

Beaktansvärda samband mellan å ena sidan barndomsfaktorer (låg social status, splittrade familjerelationer, fysisk och psykisk ohälsa) och psykiska sjukdomar samt sociala anpass-

ningssvårigheter under ungdomsåren påvisades i en tidig äkta prospektiv studie (7) av den barnkohort som Gustav Amnell tidigare hade undersökt (8). Familjeproblem, låg social status, institutionsvård och skolproblem samt fysisk och psykisk ohälsa ökade risken för psykiska och sociala problem under ungdomsåren (9), och en ackumulering av två eller flera riskfaktorer flerfaldigade förekomsten av problem och ohälsa under ungdomsåren (10). Resultaten återges i mycket komprimerad form i tabell I.

De enskilda riskfaktorernas bidrag till den totala morbiditeten senare i livet visade sig dock vara begränsat, och det framstod som

Barndomsfaktorer	Risikkvot för störning under ungdomsåren
Socialgrupp I	1
Socialgrupp IV	3
Hel familj	1
Inte hel familj	3
Socialgrupp I och inte hel familj	1,5
Socialgrupp IV och inte hel familj	7
Soc gr I och inte hel familj och sjukdom	5
Soc gr IV och inte hel familj och sjukdom	15

Tabell I.
Samband och samverkan mellan barndomsfaktorer och risk för psykisk störning under ungdomsåren

allt viktigare att även forskningsmässigt noggrannare identifiera barndomsfaktorer med bättre prediktiv kraft. Vikten av att beakta hälsofrämjande skyddande faktorer och "motståndskraft" (resilience) hos barn och familjer samt i omgivningen (t.ex. dagvård och skola) framhävdes med tanke på prevention och tidiga stödjande vårdinsatser (11).

Planeringen för att få fram ny och bättre information och kunskap inleddes, och i samarbete mellan alla fem barnpsykiatriska universitetsinstitutioner kunde vi efter en flerårig intensiv forskarutbildningsprocess i slutet av 1980-talet samt förberedande pilotstudier genomföra en omfattande tvärsnittsstudie med standardiserade frågeformulär samt även standardiserade och strukturerade intervjuer bland ca 6 000 barn i 8-årsåldern, vilka utgjorde ett representativt urval (10 %) av en hel åldersklass i Finland. För första gången fick vi tillförlitlig information om förekomsten av hela spektret av såväl psykiska symtom som psykiatriska sjukdomar samt därmed relaterade andra faktorer bland barn i skolåldern i Finland (12). Psykiska symtom och störningar visade sig vara mycket vanliga; den totala prevalensen var ca 22 procent, betydligt högre för pojkar (30 %) än för flickor (13 %) (13). En alarmerande liten del av dem som var i behov av vård eller undersökning hade fått vård eller blivit undersökta under en period som omfattade tre månader före studien (Tabell II). Även i denna tvärsnittsstudie som genomfördes med klinisk noggrannhet korrelerade som väntat bl.a. de välkända riskfaktorerna som t.ex. familjestruktur (splittrad), social status (låg), hälsotillstånd (somatisk sjukdom) och

skolproblem med hög symtombelastning eller psykisk sjukdom. Detta omfattande samarbetsprojekt har genererat ett flertal avhandlingar (om t.ex. depression, sömnstörningar, dagvård, undersöknings- och vårdkontakter samt psykosociala livshändelser) baserade på tvärsnittsstudien.

Nya uppföljningsresultat

Projektets andra stora dimension är en äkta prospektiv studie under ungdomsåren och upp i vuxen ålder av denna väl undersökta barnkohort. I det följande återges några av de mest intressanta resultaten från de uppföljningsstudier som gjorts.

Heidi Somersalo påvisade i sin avhandling (14) en betydande beständighet i symtombilden, speciellt när det gäller de barn som samtidigt led av både emotionella symtom och beteendeproblem över en period på fyra år. Men samtidigt framgick det att kontinuitetsmönstret är beroende av bl.a. såväl kön som den ursprungliga störningens omfattning och svårighetsgrad (15). Det visade sig också att total symtombelastning och problembeteende ökade mest bland barn som gick i skolklasser där det psykosociala "klimatet" var dåligt (16). Även sömnproblem hade en betydande kontinuitet och korrelerade med senare psykisk störning (17).

I en annan avhandling som omfattade samma period kunde Jenni Leinonen (18) påvisa samband mellan å ena sidan familjens ekonomiska bekymmer, föräldrarnas mentala ohälsa och brister i föräldraskapsfärdigheter

Prevalens för psykisk störning enligt svårighetsgrad

Ingen störning eller mycket lindrig störning	67 %
Störning av moderat svårighetsgrad	18 %
Allvarlig störning	4 %

Behov av undersökning eller vård	Procentuell andel som undersökts eller fått vård	
----------------------------------	--	--

Behov av vård	9 %	28 %
Behov av undersökning	25 %	3 %

Tabell II.

Prevalens för psykiska störningar bland 8-åringar och prevalens för behovet av undersökning och vård samt i hur stor utsträckning behovet av vård eller undersökning hade tillfredsställts under en period på tre månader efter behovet hade konstaterats.

och å andra sidan barnens mentala ohälsa, dåliga skolprestationer och problem i sociala relationer. Sammanfattningsvis visar dessa studier att samhällets, skolans och föräldrarnas insats i form av omsorg, skydd och stöd är av avgörande betydelse för barnets psykiska och sociala välbefinnande. (Se även figur 1.)

Resultaten i en annan serie uppföljande studier av pojkar från barndomen (8 år) till ung vuxen ålder (18–23 år) som vi har publicerat tillsammans med André Sourander m.fl. stöder kraftigt de tidiga barndomsfaktorernas betydelse för senare psykisk hälsa, social anpassning och allmänt välbefinnande.

Riskkvoterna för psykisk störning senare i livet varierade mellan 2 och 6 vid en jämförelse mellan de barn som skattats som friska (av föräldrar, lärare och barnen själva) och de som bedömts ha en allvarlig symtombelastning eller en klar psykisk störning (19). Med mycket stor statistisk signifikans predestinerade beteendestörningar senare rusmedelsmissbruk, antisocialt beteende och psykotisk störning. Depression, svag skolframgång, och splittrade familjeförhållanden ökade den senare risken för antisocial personlighet och depression. Emotionella symtom och psykosomatiska symtom ökade risken för ångeststörningar. Dessa sambandsmönster visade sig även i någon mån vara beroende av källan (barnet självt, förälder eller lärare) till den information på vilken bedömningen av barnets psykiska tillstånd var baserad. Men alla tre källor bidrar med värdefull och delvis specifik och kompletterande specifik information som bidrar till

den värdefulla helhetsbilden av barnets psykiska tillstånd och livssituation. Andra studier har klart visat att depression vid 8 års ålder avsevärt ökar risken för depression (20) och självmordsbeteende (21) tio år senare.

Bland barndomsfaktorer som klart ökar risken för olika slag av (officiellt registrerade) kriminella handlingar i åldern 16–20 år kan nämnas splittrade familjeförhållanden, svag utbildningsnivå hos föräldrarna, barnets beteendestörning, hyperaktivitet samt mobbade av andra, speciellt om den mobbade även hade psykiska problem (22). Frekvent mobbade av andra korrelerade även starkt med senare antisocial personlighet, drogmissbruk, depressivitet, ångest och psykotiska symtom, medan de som blev mobbade hade en ökad risk för antisocial personlighet, ångest och psykotiska symtom (23). Utifrån resultaten vid 8 års ålder kan man på motsvarande sätt även identifiera begränsade grupper med hög risk för senare alkoholmissbruk (24). Depression under barndomen var förbunden med den största risken för tobaksrökning, men även hyperaktivitet, beteendestörning och ogynnsamma familjeförhållanden korrelerade med tobaksrökning i de sena tonåren (25).

Slutsatser

Resultaten från de ovan refererade prospektiva kohortstudierna dokumenterar på ett övertygande sätt den stora omfattningen av psykiskt lidande och sjukdom under barndomen. En hög symtombelastning och/eller en verifierad diagnostiserad psykisk sjukdom i

kombination med psykisk funktionsnedsättning och ogynnsamma uppväxtförhållanden är förbundna med beaktansvärt höjda risker för senare psykisk ohälsa, vårdbehov och olika slag av sociala problem samt försämrad livskvalitet. Speciellt samsjuklighet, d.v.s. ett symtommönster som kännetecknas av både emotionella (internaliserade) symtom och beteendesymtom (externaliserade), är förbundet med en hög frekvens av psykisk sjuklighet och sociala anpassningsproblem senare i livet. En ackumulering av sjukdomssymtom och andra psykiska och sociala riskfaktorer mångfaldigar sannolikheten för framtida problem.

Betydelsen av att man tidigt, helst redan före skolåldern, varseblir begynnande störningar och psykiskt lidande hos barnen i de uppväxande årskullarna framstår som särskilt viktig då vi numera har effektiva terapeutiska metoder för att stödja, hjälpa och vårda barn samt deras familjer. Det gäller att åtgärda problem och omständigheter som skadar samt att introducera element som stöder en sund progressiv personlighetsutveckling. Med terapeutiska metoder kan vi stärka bristfälliga och modifiera skadade mentala funktioner.

Kliniska konsekvenser

Vid den barnpsykiatriska institutionen vid Helsingfors universitet beslutade vi oss för att, som en logisk konsekvens av de forskningsresultat som vi kommit fram till i tvärsnittsstudien, genomföra en kontrollerad randomiserad studie av psykoterapeutisk behandling av barn. Som målgrupp valde vi barn som lider av svår depression, eftersom depression hade visat sig vara så vanligt, är dokumenterat svårbehandlad och har en pessimistisk prognos. I samarbete med motsvarande institutioner i London och Aten utarbetade vi modeller för hur man under en begränsad tid på ca 6 månader med antingen familjeterapi eller individuell psykoterapi kunde tänkas hjälpa dessa barn ur sin depression och på ett avgörande sätt stödja deras utveckling i en positiv riktning (26). Preliminära resultat antyder klart en avgjort positiv effekt. Nästan alla barn i båda grupperna uppvisar, vid behandlingens slut och efter en uppföljningsperiod, en avgörande symtomlindring och funktionsförbättring, och de fyller inte längre de diagnostiska kriterierna för depression (27).

Slutord

Man kan på etiska och humana grunder väl motivera värdet i att bland barnen förebygga insjuknande, lindra lidande och bota sjukdom, men detta har även sitt stora värde med tanke på senare skeden i livet. Krassa samhällsekonomiska synpunkter talar även för en ökad satsning på förebyggande och vårdande insatser under barndomen. De psykiska sjukdomarna är i många fall långvariga, de återkommer ofta och får lätt en kronisk karaktär med åtföljande bestående funktionshinder. Tidiga insatser är kostnadseffektiva; de kan förebygga ett långvarigt och mycket kostnadskrävande vårdbehov senare i livet.

Prof. Fredrik Almqvist
HUCS Barn- och ungdomssjukhuset
PB 280
00029 HNS
fredrik.almqvist@hus.fi

Referenser

1. Erikson E. *Childhood and Society*. Norton & Co, New York 1950.
2. Erikson E. *Identity, Youth and Crisis*, Norton & Co, New York 1968.
3. Jonsson G. *Det sociala arvet*, Tidens förlag, Stockholm 1969.
4. Bowlby J. *Maternal care and mental health*, WHO 1951.
5. Bowlby J. *A secure base - Parent Child attachment and healthy human development*, Routledge, London 1988.
6. Rutter M, Environmentally mediated risks for psychopathology: Research Strategies and findings, *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2005;4 (1)3–18.
7. Almqvist F. Psykiatriska vårdkontakter och registrerad social missanpassning under åldersperioden 15–21 år. *Kansanterveustieteen julkaisuja, Helsingfors M* 1983;72.
8. Amnell G. Mortalitet och kronisk morbiditet under barnåldern. *Samfundet Folkhälsan, Helsingfors* 1974.
9. Almqvist F. Mental health in young people in relation to child welfare and institutional care in childhood. *Acta Psychiatrica Scand* 1988;78:41–48.
10. Almqvist F. Mental disturbance in adolescence and its connection with childhood experiences and circumstances. *Psychiatria Fennica* 1986;17:41–50.
11. Almqvist F. Predictive signs for adolescent disturbance: A model for identification of children at risk. *Psychiatria Fennica* 1988;19:9–19.
12. Almqvist F., Kumpulainen K, Puura K. (eds.) *Psychiatric symptoms, disorders and treatment contacts in childhood: An epidemiological study in Finland*. *European Child and Adolescent Psychiatry* 8. Supplement 1999;4:1–97.
13. Almqvist F, Puura K, Kumpulainen K, Tuompo-Johansson E, Henttonen I, Huikko E, Linna S, Ikäheimo K, Aronen E, Katainen S, Piha J, Moilanen I, Räsänen E, Tamminen T. Psychiatric disorders in 8-9-year-old children based on a diagnostic interview with parents. *European Child & Adolescent psychiatry* 1999; 4:17–28.

14. Somersalo H. School environment and children's mental well-being. A child psychiatric view on relations between classroom climate, school budget cuts and children's health. Helsingfors 2002.
15. Somersalo H, Solantaus T, Almqvist F. Four-years course of teacher-reported internalising, externalising and comorbid syndromes in preadolescent children. *European Child & Adolescent Psychiatry Supp 4 IV*1999; 89–97.
16. Somersalo H, Solantaus T, Almqvist F. Classroom climate and the mental health of primary school children, *Nordic Journal of Psychiatry* 2002.
17. Paavonen J, Solantaus T, Almqvist F, Aronen ET, Four year follow up study of sleep and psychiatric symptoms in pre-adolescence: Relationship of persistent and temporary sleep problems to psychiatric symptoms. *Developmental and Behavioural Pediatrics*. 2003; 24;5: 1–5.
18. Leinonen J, Families in struggle. Child mental health and family well-being in Finland during the economic recession of the 1990:s The importance of parenting. *Stakes, Research Report* 2004;143.
19. Sourander A, Haavisto A, Ronning JA, Multimäki P, Parkkola K, Santalahti P, Nikolakaros G, Helenius H, Moilanen I, Tamminen T, Piha J, Kumpulainen K, Almqvist F. Recognition of psychiatric disorders, and self-perceived problems. A follow-up study from age 8 to age 18. *J Am Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2005;46:10:1124–34.
20. Haavisto A, Sourander A, Multimäki P, Parkkola K, Santalahti P, Helenius H, Nikolakaros G, Kumpulainen K, Moilanen I, Piha J, Puura K, Linna S-L, Almqvist F. Factors associated with depressive symptoms among 18 -year-old boys: a prospective 10-year follow-up study. *J Affective Disorders* 2004;83:143–154.
21. Haavisto A, Sourander A, Multimäki P, Parkkola K, Santalahti P, Helenius H, Nikolakaros G, Moilanen I, Kumpulainen K, Piha J, Aronen E, Puura K, Linna S-L, Almqvist F. Factors associated with ideation and acts of deliberate self-harm among 18-year-old boys. A prospective 10-year follow-up study. *Soc Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2005;40(11):912–21.
22. Sourander A, Elonheimo H, Niemelä S, Nuutila A-M, Helenius H, Sillanmäki M, Piha J, Tamminen T, Kumpulainen K, Moilanen I, Almqvist F. Childhood predictors of male criminality: A prospective population-based follow-up study from age 8 to late adolescence. *J Am Acad Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45:5:578–586.
23. Sourander A, Jensen P, Ronning J, Niemelä S, Helenius H, Sillanmäki L, Kumpulainen K, Piha J, Tamminen T, Moilanen I, Almqvist F. What is the early adulthood outcome of boys who bully or are bullies in childhood? The Finnish "From a boy to man study". Submitted.
24. Niemelä S, Sourander A, Poikolainen K, Helenius H, Sillanmäki L, Parkkola K, Piha J, Kumpulainen K, Almqvist F, Moilanen I. Childhood predictors of drunkenness in late adolescence among males: A 10-year population-based follow-up study. *Addiction* 2006; 101 (4):512–521.
25. Niemelä SM, Sourander A, Pilowsky DJ, Susser ES, Helenius H, Piha J, Kumpulainen K, Moilanen I, Tamminen T, Almqvist F. Childhood depressive symptoms predict subsequent cigarette smoking among males. Submitted.
26. Tsiantis J, Kolvin I, Anastapoulos D, Trowell J, Tomaras V, Miles G, Papadopoulos R, Soininen M, Boström C, Almqvist F. Psychotherapy for early adolescent depression: A comparison of two psychotherapeutic interventions in three European countries. In *Psychological Treatments For Child and Adolescent Disorders: Empirically Based Strategies for Clinical Practice*. Ed.s Hibbs ED, Jensen PS. S. 2005;267–293. American Psychological Association, Washington DC.
27. Joffe I, Trowell T, Campbell J, Grayson K, Kolvin I, Tsiantis J, Almqvist F. Childhood depression: A place for psychotherapy. An outcome study comparing individual psychodynamic psychotherapy and family therapy. *J European Child and Adolescent Psychiatry*, In press.

Vem är för liten? Extrem prematuritet – ett olöst problem

MARTIN RENLUND

Utvecklingen av den perinatale och neonatala vården har varit snabb och allt mindre barn kan idag räddas till livet och vårdas. Gränsen för hur små barn det i dag biologiskt sett är möjligt att sköta går ungefär vid graviditetsvecka 23–24. Den stora fråga som allt mera har lyfts fram är långtidsprognosen för de barn som överlever. Det verkar som om vården de senaste tio åren inte längre har förbättrat långtidsprognosen nämnvärt. Vården av prematura barn omfattar många svåra medicinska, sociomedicinska, etiska och ekonomiska frågeställningar.

Att födas är riskabelt. Att födas för tidigt är ännu mer riskabelt. På 1960-talet överlevde mycket få barn som föddes före 28:e graviditetsveckan eller som vägde under 1 000 gram. Utvecklingen av den perinatale och neonatala vården har varit snabb sedan mitten av 1970-talet och kan betraktas som en av den moderna medicinens stora vinningar. Allt mindre barn har kunnat vårdas, och speciellt de något större barnen mellan 750 och 1 500 gram har varit de stora vinnarna (Tabell I). Av de barn som vägde under 1 000 gram och föddes 1996–97 i Finland kunde 59 procent lämna sjukhuset (1). De senaste 10 åren har denna trend dock avstannat, och gränsen för hur små barn det i dag biologiskt sett är möjligt att sköta går ungefär vid veckorna 23–24. För att ett nyfött barn skall kunna överleva, krävs utvecklade lungor för gasutbytet. Lungproblem och många andra problem som hänför sig till extrem prematuritet har visat sig vara svåra att bemästra. Antalet barn som kan räddas har inte ökat och fokuseringen har de senaste åren gällt vårdens kvalitet.

Den stora fråga som allt mera har lyfts fram är långtidsprognosen för de barn som överlever. Det verkar som om vården de senaste tio åren inte längre har förbättrat långtidsprognosen nämnvärt (2). Ett problem är att vi i dag rekryterar fler av de omognaste prematurerna till intensivvård än för 10 eller 20 år sedan, vilket gör jämförelser av större grupper (22–27 veckor) vanskliga. Om man däremot jämför dagens ”större” prematurer (> 27 veckor) med samma grupp som föddes för 10 eller 20 år sedan, är prognosen redan klart bättre.

Vården av prematura barn omfattar många svåra medicinska, sociomedicinska, etiska och ekonomiska frågeställningar.

Hurdan är vårdkedjan för en extremt liten prematur i dagens Finland?

I Finland föds det årligen ungefär 200 barn med en födelsevikt < 1 000 gram. Graviditetsförgiftning (toxemi eller preeklampsi) och smygande infektioner är vanliga orsaker till förtidig födsel. Prevention av prematuritet har inte nämnvärt förbättrats de senaste åren, men identifieringen av riskgraviditeter är högklassig; de flesta fallen skickas till universitetssjukhus eller centralsjukhus där vård av prematurer är möjlig.

I Helsingforsområdet föds ”alla” prematurer på HUCS Kvinnoklinik, där 2,8 procent av de nyfödda väger under 1 500 gram (0,8 för hela landet). På de övriga sex förlossnings-sjukhusen i storstadsområdet är procenttalet 0. Samma situation gäller i stort sett för hela landet, dock med några förvånansvärt stora regionala variationer. Centraliseringen av

FÖRFATTAREN

Martin Renlund är docent i pediatrik vid Helsingfors universitet samt avdelningsöverläkare vid HUCS, Barn- och ungdomssjukhuset

	1987	1990	1995	2000	2005
ALLA FÖDDA					
födda	60 070	65 771	63 125	56 771	57 822
levande födda	59 743	65 455	62 823	56 542	57 636
dödfödda	327	316	302	229	186
dag 0–7 döda	195	202	135	99	98
perinatal mortalitet (%) (dödfödda + dag 0-7 döda)	0,87	0,79	0,69	0,58	0,50
< 1 500 g					
födda	557	549	586	538	480
levande födda	391	411	440	431	399
dödfödda	166	138	146	107	81
dag 0–7 döda	102	94	73	50	52
perinatal mortalitet (%)	48,1	42,3	37,4	29,2	27,7
< 1 000 g					
födda	277	273	291	237	209
levande födda	156	169	178	158	141
dödfödda	121	104	113	79	68
dag 0–7 döda	68	70	58	39	40
perinatal mortalitet (%)	68,2	63,7	58,8	49,8	51,7

Källa: Stakes

Tabell I.
Statistik över födda och prematurer enligt födelsevikt i Finland åren 1987-2005.

vården för barn under 1 500 gram till våra fem universitetssjukhus varierar från 95 procent i huvudstadsregionen till 55 procent i några mindre sjukhusområden.

Sjukhusvården för en gravid kvinna med risk för att föda för tidigt består bl.a. av vila, mediciner mot kontraktioner, antibiotika och blodtryckssänkande mediciner. Moderns hälsa har alltid förtur, och en evaluering av när det ofödda barnet kanske skulle må bäst av att födas, görs dagligen. Av mödrarna får 90 procent kortikosteroider antenatalt, vilket minskar barnets lungproblem med hälften. Kortikosteroidbehandlingen är en av de stora förändringar under de senaste 15 åren som förbättrat barnens prognos. Av barnen föds 50–60 procent med kejsarsnitt.

Omedelbart efter förlossningen intuberas de flesta nyfödda och ges surfaktant i lungvägarna (Figur 1). Surfaktant består av polära lipider och en liten mängd naturliga surfaktantproteiner (SP-B och SP-C) som sänker

lungornas ytspänning och förbättrar gasutbytet. Detta är den andra stora förbättringen. Därefter påbörjas en lång och arbetskrävande vård på intensivvårdsavdelningen (3). Barn födda mellan veckorna 23 och 25 har omogna organ, andas med terminala bronkioler och har outvecklade alveoler. Den tunna och genomskinliga huden är en infektionsport. Många barn får sepsis. Tarmproblem med perforationer förekommer (nekrotiserande enterokolit). Risken för hjärnskada är stor, riskfaktorer är asfyxi, hypoxi, malnutrition och hjärnblödningar. Periventrikulär leukomalaci (små hål i hjärnans gråa substans) ses hos en del barn, och hjärnventrikulära kan förstöras efter blödningar. Hjärnans tillväxt kan fördröjas med mikrocefali som följd. Ögonskador (ROP) ses hos många, men laserbehandling minskar antalet svårt synskadade till 1–3 procent. Lungorna skadas ofta, med långvarig ärrbildning och behov av extra syre (BPD).

Figur 1.
Intupering av ett
nyfött prematurt barn.
Foto: Martin Renlund,
publicerat med föräldrar-
nas tillstånd.



Alla universitetssjukhus i Finland har anslutit sig till ett internationellt nätverk och register för uppföljning av vården av prematurer på 500–1 500 g. (Vermont-Oxford). I detta deltar över 400 intensivvårdsavdelningar från hela världen, främst från USA. Över 40 000 nyfödda registreras årligen, vilket gör det möjligt att jämföra den egna klinikkens vårdresultat med trenderna i världen. Vi har klarat oss relativt bra. I statistiken för år 2005 var mortaliteten i Helsingfors 10 procent, hjärnblödning 20 procent, svår hjärnblödning (gradus III–IV) 8 procent, medan BPD sågs hos 22 procent och ROP hos 25 procent (svår gradus III hos 3 %).

Ett barn med en födelsevikt under 1 000 gram skrivs sällan ut före veckorna 40–44. Många tekniska hjälpmedel har förbättrat vården. Hit hör barnvänligare och mera fysiologiska respiratorer som orsakar färre komplikationer samt mångsidig noninvasiv monitorering av vitala funktioner och blodgaser. Kanylerna är mindre, alla barn har en central venkateter och en kanyl i någon artär för blodprovstagning och kontinuerlig blodtrycksmätning. Vätskebalans och nutrition kan handläggas kontrollerat med precisionspumpar. Modern laboratorieteknik kräver mycket små blodmängder. Ultraljudsundersökningar görs, och operationer kan göras ”bedside”. Föräldrarnas närvaro är begränsad till en början men ökas successivt.

Trots alla dessa innovationer verkar en förbättring av vårdresultaten stampa på ställe. Under de senaste åren har flere större kohortundersökningar som gäller långtidsprognosen publicerats, också flera från Finland. I Storbritannien och Irland publicerades nyligen en undersökning i vilken alla barn som föddes år 1995 före graviditetsvecka 26 undersöktes och uppföljdes upp till 6 års ålder (4). Av de 308 barn som förblev vid liv kunde 241 undersökas vid 6 års ålder. En stor del av barnen hade fått nutida neonatal intensivvård, vilket innefattar surfaktant- (84 %) och kortikosteroidbehandling (60 %). Omfattande neuropsykologiska undersökningar gjordes, och barnen delades in i fyra grupper: normala, lindrigt, medelsvårt eller svårt skadade. För att kunna klassificeras till de två bästa grupperna förutsattes av barnen en intelligensnivå som motsvarade kontrollgruppens normalnivå. Endast 20 procent klassificerades som normalt utvecklade och 34 procent som lindrigt handikappade. De medelsvårt skadade utgjorde 24 procent och de svårt skadade 22 procent. Mortaliteten korrelerade med graviditetsveckan; endast ett barn som föddes vecka 22 överlevde, medan 44 procent av de vecka 25 födda barnen överlevde. Mer än hälften av barnen hade kognitiva problem, och 20 procent hade spastisk pares av varierande slag (CP). Pojkarna klarade sig sämre.

Komplikationer	År	År
	1997–97 N = 211	1999–2000 N = 202
RDS	66 %	84 %
Hjärnblödning (signifikant, gr II–IV)	21 %	26 %
Sepsis (positiv blododling)	23 %	32 %
NEC (tarmproblem, opererad)	8 %	5 %
ROP (I–II)	34 %	31 %
ROP (III–IV) svår	9 %	6 %
Syrebehov vid 36 veckor (BPD)	39 %	49 %

N=antal barn, RDS=respiratory distress syndrome,
 NEC=nekrotiserande enterokolit, ROP=retinopati hos prematurer,
 BPD=bronkopulmonal dysplasi

Tabell II.
Komplikationer hos prematurer med födelsevikt under 1000g under två tidsperioder

I Finland uppföljdes alla nyfödda åren 1996–97 med en födelsevikt under 1 000 gram (1). En evaluering gjordes vid 18 månaders (1) och på nytt vid 5 års ålder. (5). Under den aktuella perioden föddes 529 barn. Av dem föddes 351 levande, och 206 av dem (59 %) levde vid 5 års ålder, och av dessa evaluerades 172. Kognitiva problem förekom hos 9 procent av barnen och 14 procent hade CP med tyngdpunkten på de barn med lägre graviditetsvecka vid födsel. Inlärningsproblem var vanliga. IQ-nivån låg något under kontrollgruppens (96+-19). Av barnen behövde 4 procent hörapparat och 10 procent hade fått laserbehandling för ROP; 3 procent hade mycket dålig syn. Vart femte barn var svårt handikappat, medan 61 procent av barnen klarade sig bra med endast små störningar. Vart fjärde barn klassificerades som helt normalt. Eftersom kohorten specificerats enligt födelsevikt, ingick också barn > 27 veckor med låg födelsevikt. De uppvisade mera språkliga problem och sämre verbal IQ.

En uppföljande jämförelse har nyligen gjorts med en kohort på 511 prematurer < 1 000 g som föddes 1999–2000 (6). Barnen jämfördes i 3-årsåldern. Ingen förbättring av vårdresultaten kunde ses mellan de två kohorterna (Tabell II).

Några mer positiva rapporter har också publicerats. I Sverige jämfördes vårdresultaten mellan norra och södra Sverige för prematurer

på 22–25 veckor (7), varvid resultaten i norra Sverige var bättre. Överlevnaden förbättrades utan ökad morbiditet. Där användes en vårdmetod som kallas proaktiv, med vilket man avser att alla nyfödda sköttes aktivt utan veckogränser. I södra Sverige har man tydligen haft en mer altruistisk syn och skött de barn < 25 veckor som verkar ha en större chans att klara sig.

Det finns också en intervjustudie av handikappade tonåringar som varit prematurer. Dessa upplevde sin livssituation mera positiv än friska kontrollpersoner. Kanske en fokusering på livets väsentligheter gör att man blir mera medveten om livets positiva saker.

De studier som har presenterats de senaste åren som belyser de extremt små prematurernas många problem samt framför allt långtidsprognosen har sina återverkningar på vården. Här några slutsatser som mången neonatolog kan hålla med om:

Gränsen för att påbörja intensivvård bör i dag gå vid 24 graviditetsveckan. Individuell bedömning måste göras i samråd med föräldrarna, som bör vara väl medvetna om vad som är att vänta. En sänkning av gränsen bör inte eftersträvas. I många länder drar man gränsen högre (Nederländerna, ej vård < 25).

Förlossning och vård av små prematurer (< 26 veckor) bör koncentreras till universitetssjukhusen. Det finns "alltid" tid för transport. Identifieringen och centraliseringen av

riskgraviditeter fungerar bra i Finland med några få undantag. Mindre centralsjukhus borde avstå från att sköta extremt små prematurer.

Det är omöjligt att vid födseln förutsäga om ett extremt underburet barn kommer att överleva och bli normalt eller bli svårt handikappat. Den neurologiska prognosen förändras inte för prematurer födda mellan veckorna 23 och 26 hos dem som överlever. De som inte klarar sig avlider oftast under de första dagarna.

Forskningsresurser borde satsas på prevention av förtidig födsel. Antalet prematura barn har inte minskat. Flerfostergraviditeter står för en fjärdedel av små prematurer. Assisterad befruktning (IVF och ICSI) har stått för var tredje tvillinggraviditet. Efter en gradvis övergång till överföring av endast ett embryo vid IVF har en viss minskning av tvillinggraviditeter skett. Denna trend måste fortsätta.

Om ett barn får svåra komplikationer (stora hjärnblödningar) kan och bör man i samråd med föräldrarna överväga att avstå från fortsatt intensivvård. Ansvar för beslutet är dock alltid läkarens. De barn som har den största nyttan av att också en del extremt små klarar sig är de som föds senare, mellan veckorna 26 och 30.

Neonatologi av i dag är ett krävande område där det behövs ett gott samarbete mellan bl.a. obstetriker, barnmorskor, sjuksköterskor, neonatologer och många andra, samt en gnutta tur. Den stress som föräldrarna går igenom när de får ett underburet barn är svår att beskriva eller hantera. Hela deras normala tillvaro kullkastas, allting fokuserar på det sjuka barnet. Parrelationen är ofta i kris, och om barnet överlever och blir handikappat så inverkar detta på familjen för långa tider. Det behövs resurser för att lotsa föräldrarna genom denna extrema kris.

Docent Martin Renlund
Barn- och ungdomssjukhuset
PB 281
00029 HNS
martin.renlund@hus.fi

Referenser

1. Tommiska V, Heinonen K, Kero p, Pokela ML, Tammela O, Järvenpää AL, Salokorpi T, Virtanen M, Fellman V. A National 2-year Follow-up Study of Extremely Low birth Weight Infants Born in 1996-1997. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F29-F35.
2. Andersson S, Petäjä J. Pienten keskosten pitkäaikaisennuste. *Duodecim* 2005;121:2029-31.
3. MacDonald H. Perinatal Care at the Threshold of Viability. *Pediatrics* 2002;110:1024-26.
4. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M, Neurologic and Developmental Disability at Six Years of Age after Extremely Preterm Birth. *NEJM* 2005;352(1):9-19.
5. Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, Salokorpi T, Lehtonen L, Tammela O, Pääkkönen L, Olsen P, Korkman M, Fellman V. Neurodevelopmental outcome at 5 years of Age of a National Cohort of Extremely Low Births Weight Infants Who Were Born in 1996-97. *Pediatrics* 2005;116:1391-1400.
6. Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, Renlund M, Saarela T, Tammela O, Virtanen M, Fellman V. No Improvement in Outcome of Nation-wide Extremely Low Birth Infant Population Between 1996-97 and 1999-2000. *Pediatrics*, in press, January 2007.
7. Hakansson S, Farooqi A, Holmgren PA, Serenius F, Hogberg U. Proactive Management Promotes Outcome in Extremely Preterm Infants. A Population-Based Comparison of Two Perinatal Management Strategies. *Pediatrics* 2004;114:58-64.

Aspergers syndrom – medikalisering eller en medicinsk entitet att tas på allvar?

LENNART VON WENDT , IRMA JÄRVELÄ, PEKKA TANI, ANNE AVELLAN,
KAROLA REHNSTRÖM, JUULIA PAAVONEN, TAINA AUTTI, TAINA NIEMINEN-VON WENDT

Rubrikens fråga kan i första hand besvaras med en hänvisning till att ICD-10 (1993) och DSM-IV (1994) erkänner syndromets existens (1,2). Däremot är det svårare att säga om Aspergers syndrom (AS) är ett betydande hälsoekonomiskt problem. De rätt fåtaliga epidemiologiska studier som finns, och som företrädesvis utförts efter år 1990, anger en förekomst som varierar mellan 0,3 och 48,4 per 10 000 (3, 4). AS anses ingå i autismspektret, vars andra centrala komponent är infanatil autism (5). För hela autismspektret anges en förekomst som varierar mellan 0,5 och 1,0 procent (4). Om verkligheten är den att upp till en procent av befolkningen i den industrialiserade delen av världen uppfyller de diagnostiska kriterierna för tillstånden i autismspektret är det givetvis frågan om en betydande grupp.

Ett växande fenomen?

Aspergers syndrom beskrevs 1944 av den österrikiska barnläkaren Hans Asperger (1904–1980), men hans publikation väckte föga uppmärksamhet (6). Publikationen upplevde en renässans på 1980-talet, då den återupptäcktes och översattes till engelska av den brittiska autismforskaren Lorna Wing. I Finland ställdes den första diagnosen sannolikt så sent som 1989 och då vid barnneurologiska enheten på Barnets Borgs sjukhus. Men i Finland och även på många andra håll uppmärksammades diagnosen egentligen inte förrän under 1990-talets senare hälft. Om detta berodde på en ökad benägenhet att diagnostisera individer som till sin personlighet var bara obetydligt avvikande jämfört med genomsnittet, eller på att man tidigare förbiset eller feltolkat dessa personer som mentalt störda, är en fråga som är svår att besvara utifrån den så gott som obefintliga vetenskapliga dokumentationen. Att det kan ha varit frågan om bristfällig diagnostik stöds i viss mån av den svenska forskaren Nylanders retrospektiva studier av vuxna som haft kontakt med den psykiatriska sjukvården (7). Bland dem

som haft kontakt med den psykiatriska öppenvården uppfyllde 1,4 procent kriterierna för AS, medan motsvarande siffra för patienter i slutenvård var 3,2 procent (7).

En annan infallsvinkel är frågan om det möjligen kunde vara så att personer som uppfyller kriterierna för Aspergers syndrom är mer allmänt förekommande nu än på t.ex. Hans Aspergers tid. När det gäller studier av förekomsten av AS finns det inte några äldre studier som man kunde jämföra med. För autismspektret i sin helhet anger studier från 1960- och 1970-talen förekomst i kategorin 2 per 10 000, medan man i dag oftast ser siffror i storleksordningen 8–14 per 10 000 (4). Det råder inte någon absolut enighet om detta är en verklig ökning, eller om det reflekterar en sjukvård som är mer kompetent eller benägen att ställa diagnosen. De flesta i ämnet engagerade forskarna brukar oftast konkludera att man kanske ändå inte kan utesluta en reell ökning motsvarande maximalt 10–30 procent. Någon enskild orsak till denna eventuella ökning har inte angetts, men en rad spekulativa hänvisningar till det moderna samhällets avigsidor som uppväxtmiljö har gjorts.

Diagnostikens hörnstenar

I likhet med all annan diagnostik är grundprincipen den att diagnosen kan ställas endast om de kriterier som anges i ICD-10 och/eller DSM-IV uppfylls (1, 2). Det betyder att diagnosen inte kan ställas med tillfredsställande säkerhet utan en ganska omfattande procedur (5). Denna kan underlättas genom att man väljer att använda någon eller några av de hjälpmedel som utvecklats för detta ändamål (5). Det är oftast frågan om strukturerade intervjuer eller skattningscheman för personlighetsdrag. Dessvärre kan man inte påstå att valideringen av de i dag tillgängliga instrumenten är särskilt imponerande. Vår

egen forskargrupp har nyligen i en analys visat att samstämmigheten mellan en hel del av de mest allmänt använda diagnostiska hjälpmedlen är problematiskt svag (8). Det betyder att valet av diagnostiska hjälpmedel kan vara alltför avgörande för huruvida diagnosen ställs eller inte. För den praktiska handläggningen betyder detta att man självfallet inte får stirra sig blind på poängtalet i ett skattningschema. Resultaten bör vägas samman av den läkare som bär ansvaret för diagnostiken.

Det är även nödvändigt att man i bedömningen inte arbetar smalspårigt (9). Barnet eller den vuxne måste undersökas på ett sådant sätt att även andra diagnoser som kan ligga till grund för att ett beteende som ger upphov till misstanke om AS beaktas (9, 10). Detta är av vikt även därför att AS ibland inte ensamt på ett meningsfullt sätt beskriver situationen och behoven av stöd. Värt att beakta är att t.ex. ADHD enligt vissa forskare förekommer hos upp till var tredje barn med AS (10).

Den allmänna uppfattningen är att AS framträder tydligast och i sin renaste form i åldersgruppen 5–12 år (5). Det betyder att man oftast inte kan och inte heller bör ställa diagnosen på mycket små barn (5). Vuxna är en annan problematisk grupp ur diagnostisk synvinkel (9). Tumregeln är att AS sällan eller aldrig hos vuxna uppträder ensamt (9). Vuxna med en Asperger-personlighet som har fått sådana problem att de söker sjukvård har oftast även andra, inte sällan mer synliga psykiska problem, som depression (9). För att kunna ställa diagnosen AS för en vuxen måste man på ett tillförlitligt sätt kunna visa att de diagnostiska kriterierna uppfylls redan i barndomen (9). De nödvändiga uppgifterna kan man oftast få fram via föräldrar och kanske ännu hellre via daghems-/förskolepersonal, lärare, grannar och släktingar.

Hur skiljer man mellan infantil autism och AS?

Tanken i både ICD-10 och DSM-IV är att man ser AS och infantil autism som ett slags kontinuum som börjar med infantil autism och slutar med de AS-personer som är högt begåvade eller besitter särskilda färdigheter inom något snävt område (1, 2). Detta betyder att de autistiska personlighetsdragen överlag är mycket mer uttalade hos personer med infantil autism än vid AS (11). Flertalet i gruppen infantil autism har ju inte ett språk som fungerar som kommunikationsmedel (1).

FÖRFATTARNA

Lennart von Wendt är professor i barnneurologi vid Helsingfors universitet och överläkare vid avdelningen för barnneurologi vid Barn- och ungdomssjukhuset, HUCS

Docent **Irma Järvelä** är specialist i medicinsk genetik och specialistläkare vid avdelningen för molekylär genetik, HUCS laboratorium

Docent **Pekka Tani** är specialist i neurologi och psykiatri och biträdande överläkare vid Neuro-psykiatriska arbetsgruppen, Psykiatriska kliniken, HUCS

FM **Anne Avellan** är neuropsykolog vid avdelningen för barnneurologi vid Barn- och ungdomssjukhuset

FM **Karola Rehnström** är doktorand vid avdelningen för molekylärmedicin, Folkhälsoinstitutet

MD, PK **Juulia Paavonen** är forskare vid avdelningen för barnpsykiatri vid Barn- och ungdomssjukhuset

Docent **Taina Autti** är specialist i radiologi och klinisk lärare vid HNS- Röntgen

MD **Taina Nieminen-von Wendt** är tf biträdande överläkare vid Ungdomspsykiatriska enheten vid HUCS, Barn- och ungdomssjukhuset och ansvarig läkare för Helsinki Asperger Center, Dextra, Helsingfors

En klar skiljelinje mellan dessa två sannolikt besläktade tillstånd är kravet som gäller AS: den tidiga allmänna utvecklingen (upp till tre års ålder) får inte vara försenad (11). Detta gäller i all synnerhet den språkliga utvecklingen som skall vara minst genomsnittlig, dvs. barnet bör var kapabelt att använda meningar före tre års ålder. Det förekommer, men är inte någon regel, att den språkliga utvecklingen hos barn med AS åtminstone till det yttre är ovanligt snabb. Det kan betyda att 2-åringen talar ett korrekt, välartikulerat skriftspråk.

Tyvärr är differentialdiagnostiken mellan autism och AS ett kontroversiellt område särskilt när det handlar om personer med lätt förståndshandikapp. För denna grupp finns en särskild diagnostisk kategori: high functioning autism (HFA) (11). När det gäller användningen av denna diagnos skiljer sig nordisk/europeisk praxis markant från amerikansk, och det beror åtminstone delvis på försäkringspolicy. I USA är det ofta mer fördelaktigt att ha en autismdiagnos, eftersom den ger bättre stöd från försäkringsbolagen. I Norden och Europa spelar dylika faktorer en mindre roll. Någon kristallklar skiljelinje mellan HFA och AS finns dessvärre inte; åtminstone inte när det handlar om personer som allmänt kognitivt placerar sig under genomsnittet. Finländsk/nordisk praxis har varit att använda HFA endast för personer som har mycket uttalade autistiska drag som samtidigt kognitivt inte får ligga mer än snäppet under snittnivån.

Sammanfattningsvis betyder detta att typisk infantil autism och typiskt Aspergers syndrom lätt kan särskiljas, men diagnoskategorin HFA sammanfaller delvis med AS.

De centrala elementen i kriterierna för Aspergers syndrom:

1. Svårigheter i social samverkan

Svårigheter i social samverkan innebär inadekvat socialt eller emotionellt beteende. Personer med AS har stora svårigheter att läsa det sociala samspelet. Det innebär i praktiken ofta illa valda kommentarer och en rättframhet som kan upplevas som ovänlighet och aggressivitet (5). Det lilla barnet tar inte mycket notis om sina lekkamrater och visar ingen inlevelse när någon stöter sig. Följden är svårigheter att skapa för åldern adekvata vänskapsförhållanden för både barnet och den vuxne. Denna sociala fyrkantighet syns i daghemssåldern nästan alltid som oförmåga

att fungera i grupp. Det är ofta en tidig signal om att det kan vara frågan om AS eller AS drag. I skolåldern och särskilt i högstadiet hänger barnen med AS inte med socialt, och mobbning är mer regel än undantag.

2. Beroende av rutiner och ritualer.

Med beroende av rutiner och ritualer avses ett tvångsmässigt, invalidiserande beroende av icke-ändamålsenliga rutiner och ritualer. Klassiska exempel är det absoluta kravet att samma bröd varje morgon kommer från samma bageri. Om inte kravet uppföljs är dagen förstörd, vederbörande kan inte gå till skolan eller jobbet om inte morgonen förflutit på rätt sätt. Alternativt måste hela morgonceremonin tas om från början om något blivit fel i koreografin. Tvångsmässig samlarmani är även vanligt. Det kan t.ex. vara omöjligt att gå igenom en park utan att plocka upp allt skräp. En person kunde inte förmå sig att göra sig av med gamla dagstidningar utan samlade dem på vinden tills mellantaket störtade in.

Tvångsmässiga rörelser, avvikande kroppsställningar och även ljudande kan förekomma.

En mer ovanlig variant på dylik tvångsmässighet är behovet att undersöka föremål i omgivningen genom att lukta, känna eller smaka på dem. En ung mans förtjusning var det ljud och den känsla som uppstod när man vidrörde damstrumpor. Eftersom han sällan kunde låta bli att känna på damstrumpor i bussar m.m. ledde detta till frekventa kontakter med ordningsmakten.

3. Särskilda starka intressen

I diagnostisk mening avses här intressen som föga motsvarar det förväntade för ifrågavarande ålder när det gäller barn. För äldre barn och vuxna gäller det att intresset kan vara så intensivt att det överskuggar vardagliga rutingöromål. I praktiken kan dessa starka intressen innebära att det inte finns tid att gå i skola, besöka föreläsningar eller arbeta som alla andra på konventionellt sätt. Det kan även leda till försummelser av den egna hygien m.m. Karakteristiskt är även att medmänniskorna vare sig de vill det eller inte utsätts för timplånga utläggningar om detta särskilda intresse.

4. Språk och kommunikation

Trots ett ytligt sett t.o.m. överkorrekt, lillgammalt språk kan barnet ha svårigheter att förstå nyanser. Både barn och vuxna kan ha svårigheter att helt korrekt förstå betydelsen

av abstrakta begrepp. En diskussion kan därför i värsta fall bli väldigt svår att förstå för de andra deltagarna. Typiskt är också att skämtsamma anmärkningar och allegorier uppfattas bokstavligt. Sinne för humor saknas ofta eller humorn är obegriplig för omgivningen. Vita lögnar är otänkbara, och Asperger-personer har en benägenhet att fungera som sanningsägare på ett för dem ofta ofördelaktigt sätt. Det är dels frågan om svag förmåga att fatta nyanserna i det talade språket, men även nedsatt skicklighet i att tyda ansiktsuttryck och annan icke-verbal kommunikation. För den vuxne är de svåraste situationerna pauser och fri, ostrukturerad samvaro på arbetsplatsen. Samspel i arbetsgrupper är ofta en mardröm.

Ett inte alltför ovanligt fenomen är en ovanlig prosodi (12).

5. Icke-verbal kommunikation

Det är vanligt att ögonkontakten är avvikande, särskilt barn med AS undviker oftast ögonkontakt. Vuxna har ibland kunnat lära sig en teknik med att använda blicken som ett sätt att få kontakt. Kroppsspråket är klumpigt och ibland obefintligt.

6. Motorik

Många barn upplevs redan i lekåldern som ovanligt klumpiga. I skolåldern är idrott och gymnastik ett problem och en plåga för dessa barn. Svårigheterna accentueras ofta i lagidrott, för då försvåras situationen av att de läser det sociala samspelet fel.

Både barn och vuxna kan uppvisa ett iögonenfallande avvikande rörelsemönster vid t.ex. vanlig gång.

Övriga kännetecken

Dessa ovan kort presenterade sex delområden är de som nämns i ICD-10 och DSM-IV. I de strukturerade intervjuerna finns det även frågor som hänför sig till dessa kategorier. Vår egen forskningsgrupp har i likhet med en del andra visat att nio av tio personer med Aspergers syndrom har något slags avvikelse när det gäller sensoriska stimuli (5). Det är antingen fråga om överkänslighet eller sänkt tröskel. I vår undersökning var varannan överkänslig för ljud. Prosopagnosi (svårighet att känna igen ansikten) var nästan lika vanligt. Prosopagnosi uppges normalt förekomma hos 1–2 procent. Avvikelserna i sensibilitet, som antagligen även förekommer vid infantil autism, bör kanske i en framtid ingå i kriterierna.

Neuropsykologisk testning är inte absolut nödvändigt i den diagnostiska processen, och resultatet säkerställer inte heller diagnosen (5, 9). Men en sådan undersökning kan vara till hjälp, och särskilt värdefullt kan resultatet vara för planeringen av stödåtgärder. Ett typiskt fynd är en påfallande ojämn profil, där de verbala delområdena oftast ger ett relativt sett starkare resultat. Kännetecknande är även det att prestationerna i deltester som mäter social varseblivningsförmåga överlag är svagare än i andra visuella och verbala uppgifter. Svårigheter i de exekutiva funktionerna är vanligt. Även nedsatt central koherens är ofta karakteristiskt. Detta betyder att personen kan ha ett osvikligt sinne och minne för detaljer men stora svårigheter när det gäller att kombinera olika sakuppgifter. Ett mycket karakteristiskt fynd är subnormala prestationer i neuropsykologiska test som mäter Theory of Mind-funktioner (TOM) (13). TOM är ett centralt begrepp inom autismforskningen, och med det avses förmåga att intuitivt föreställa sig hur en annan människa i samband med verbal och nonverbal kommunikation reagerar och uppfattar det som sägs. Denna förmåga är som regel nedsatt hos personer med AS (13).

Genetiken bakom Aspergers syndrom.

Det är helt uppenbart att AS är överrepresenterat i vissa familjer och släkter. Bland de ungefär 40 väl undersökta finländska familjerna med AS kan man finna belägg för denna diagnos i upp till tre generationer (5, 14). Vad som är miljöpåverkan och vad som är ärftliga komponenter kan diskuteras, och samverkan förekommer säkert. Ärftligheten kan innebära att det i samma syskonskara kan finnas flera som uppfyller kriterierna för AS. Det finns även familjer och släkter där både infantil autism, AS och dysfasi finns representerade. Om man utgår från att det i bakgrunden finns faktorer som innebär en förhöjd risk att utveckla AS, ser det närmast ut som om de skulle nedärvas dominant men med mycket varierande expressivitet. Det är med all sannolikhet inte så att AS bestäms av en enda faktor eller gen utan av inverkan och samverkan av flera genetiska faktorer och miljöfaktorer. Att det förhåller sig så styrks bl.a. av att man har kunnat visa att AS-drag är mer vanligt förekommande hos syskon och andra första gradens släktingar till personer med AS (5) än i befolkningen för övrigt.

Vår forskningsgrupp har genomfört den första omfattande genomkartläggningen som

fokuserade specifikt på Aspergers syndrom. Områden som möjligen kunde innehålla gener som predisponerar för AS identifierades på kromosomerna 1q21–22, 3p14–24 (Lod-score 3,8) och 13q (14). Det mest intressanta området med avseende på statistisk signifikans är 3p14–24 (multipoint NPL 3,32). En uppföljande studie omfattande 12 nya familjer med AS bekräftade med betydande signifikans detta resultat (15). Dessa resultat tyder på att det är mycket sannolikt att det i detta kromosomintervall finns en gen som i finländska familjer predisponerar för AS. Däremot bör det understrykas att man i varje fall ännu inte har identifierat någon eller några gener som skulle kunna kopplas till något för AS karaktäristiskt neurobiologiskt särdrag.

Hur fungerar hjärnan hos personer med Aspergers syndrom?

Det faktum att evolutionen sett till att personer med AS och AS-drag överlevt till våra dagar kan och kanske även bör ses som ett bevis för att dessa personer har egenskaper som är värdefulla för dem själva och mänsklighetens utveckling. En och annan forskare har roat sig med att hos kända historiska personer försöka identifiera AS. Tämigen klara fall synes åtminstone Karl XII och Ludwig Wittgenstein ha varit (16). En person med ett allt överskuggande specialintresse och en särskild begåvning på detta område i förening med ointresse för att slösa bort tiden på socialt kallprat, måltider, sömn, egen hygien och klädvård kan ju bästa fall frigöra väldiga resurser för mänskligheten eller arbetsgivaren. I gruppen AS finns det tveklöst på detta sätt högpresterande individer. Problem uppstår och risken för utslagning är stor om specialintresset inte är matnyttigt och särskild begåvning inte finns.

Flera forskningsgrupper har med litet varierande metoder visat att aktiveringen av vissa delar av den orbitofrontala barken sker på ett litet avvikande sätt (5). Man har även visat att cerebellum aktiveras mer vid AS i samband med kognitiva uppgifter (5). Försökuppgifter som innebär igenkännande av både ansikten och emotioner fungerar i snitt långsammare och sämre hos personer med AS. Dopaminet verkar även fungera på ett avvikande sätt, men detta kan ännu inte närmare specificeras (17). Av orsaker som är ofullständigt kända har personer med AS ofta problem med sömn och dygnsrytm (9, 18). Vår egen grupp har bl.a. genom att använda mismatch-

negativity-teknik visat att förmågan att skilja mellan vissa auditiva stimuli är nedsatt (12). Fyndet kan möjligen delvis förklara den för AS karaktäristiska svårigheten att uppfatta nyanser i talat språk.

Det finns alltså fynd som talar för att hjärnan hos personer med AS i vissa avseenden fungerar litet annorlunda än hos folk i gemen. Men utifrån det vi vet i dag är det inte möjligt att förstå helheten.

Hur tar man bäst hand om personer med AS (i förskolan, skolan och senare i livet?)

I själva verket vet vi inte hur många personer i befolkningen som uppfyller kriterierna för AS. Någon sådan undersökning har aldrig gjorts och kan knappast motiveras. De personer med AS som vi känner är företrädesvis sådana som drabbats av någon form av problem. Om dessa är toppen av isberget vet vi inte.

Det är troligt att många, kanske det stora flertalet, mår allra bäst av att få leva i fred på det sätt som de märkt passar dem bäst. För de som fått problem förhåller det sig annorlunda. Lämpliga tillvägagångssätt finns beskrivna i en snabbt ökande ström av böcker (19). Dessa rekommendationer representerar allting annat än EBM men bygger oftast på empiriska erfarenheter som kopplats samman med det vi vet om hur en AS-personlighet ter sig. I dessa rekommendationer finns det några enkla, t.o.m. självklara huvudpunkter.

1. Identifiera problemen korrekt. Om problemet eller det avvikande beteendet i grunden beror på AS betyder det att det är till stor fördel att man har insett det och att stödåtgärderna utformats därefter. Tidigare förekom det ofta att små barn med beteendeproblem av AS-typ sågs som offer för undermåligt föräldraskap. Äldre litteratur talar om s.k. kylskåpsmam-mor som orsaken till autism och förnekar den neurobiologiska bakgrunden. Följden blev ibland årtal av intensiv dynamiskt inriktad psykoterapi för både barn och familj. Belägg saknas för att dylika stödåtgärder skulle ha varit adekvata som förstahandsåtgärd vid AS och autism.

2. Både små barn, äldre barn och vuxna med AS har stor nytta av att vardagen struktureras tydligt och på ett sätt som medger kontinuitet. Ibland kan både personerna själva och deras omgivning behöva stöd och råd samt även träning i att strukturera tillvaron.

3. Ritualer och manér kan ofta i varje fall dämpas. Det sker ofta bäst successivt, och här behövs vanligen stöd från någon som är insatt i problematiken och terapin.

4. Svårigheterna i social samverkan är bestående, men det är fullt möjligt att lära ut och träna in färdigheter som innebär ett socialt rimligt uppträdande som inte påfallande avviker socialt.

5. Ibland kan hypersensibiliteten vara ett stort problem. Det finns teknik för hyposensibilisering. Ibland kan det räcka med utomordentligt enkla hjälpmedel, som öronproppar.

6. Svårigheter med dygnsrytmen kan även den i viss utsträckning avhjälpas genom program som syftar till att ändra på dygnsrytmen. Många har stor hjälp av melatonin.

7. Någon specifik farmakoterapi vid Asperger finns inte. Men sekundär depression, extrem tvångsmässighet och liknande både kan och bör behandlas med farmaka. Detta är dock aldrig en förstahandsåtgärd och skall inte heller ske utan samtidiga andra stödåtgärder.

8. Utbildning och arbetsliv är inte sällan stora stötestenar. Extremt fria studier medför ofta struktureringsproblem. Detsamma gäller arbetsuppgifter och arbetsplatser. Arbeten som ställer stora krav på snabb flexibilitet och hög social kompetens kan sällan rekommenderas. När det gäller högre akademisk utbildning för personer med AS-drag är beredskapen i Finland i dag att erbjuda dessa inte sällan högt men snävt begåvade personer stöd obefintlig. I det övriga Europa finns det åtminstone ett universitet i Birmingham i Storbritannien som kan erbjuda dylikt specialstöd.

I de åtgärdspaket som ytligt skisserats ovan ingår inte några mystiska riter men väl element från neurokognitiv psykoterapi. Oftast räcker det med polikliniska sessioner, antingen individuellt men ofta gärna i grupp.

Erfarenheterna talar för att väldigt många kan hjälpas mycket med begränsade insatser. Det viktigaste är kanske att kretsen kring en person med AS fattar vad det handlar om och är beredd att tänka till och tänka om.

Konklusioner

Personer med Aspergers syndrom har bevisligen funnits länge. Möjligen var det gamla agrara samhället mer tolerant mot personer som avvek från genomsnittet, och dessa personer kunde framgångsrikt integreras i bygemenskapen. Realiteten idag är att allt fler; åtminstone barn i skolåldern klassificeras som "specialbarn". Den som i något avseende avviker mer än halv standardavvikelse från medeltalet riskerar att få ett sådant epitet. Detta är även den mest sannolika orsaken till att andelen identifierade personer med AS ökat exponentiellt under det senaste decenniet. När det gäller stödåtgärder är det allt skäl att inte mystifiera dem. I hög grad handlar det om tolerans och sådant stöd som antagligen hörde till vardagen i det agrara samhället men i dag endast kan tillgodoses av institutioner.

Prof. Lennart von Wendt

HUCS Barn- och ungdomssjukhuset

PB 280

00029 HNS

lennart.von.wendt@hus.fi

Referenser

1. World Health Organization. International classification of diseases (10th ed., chapt. 5). Mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva: Author; 1993.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.) Washington DC: American Psychiatric Association (1994).
3. Ehlers S, Gillberg C. The epidemiology of Asperger syndrome. A total population study. *J Child Psychol Psychiatry* 1993;34:1327–50.
4. Rutter M. Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatr*. 2005 Jan;94(1):2–15. Review.
5. Nieminen-von Wendt T. On the origins of Asperger syndrome. A clinical, neuroimaging and genetic study. Avh. Helsingfors universitet 2004.
6. Asperger H. Die autistische Psychopathen im Kindesalter. *Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten* 1944;117:76–136.
7. Nylander I, Gillberg C. Screening for autism spectrum disorders in adult psychiatric out-patients: a preliminary report. *Acta Psych Scand* 2001;103:428–434.
8. Kopra K, Nieminen-von Wendt T, von Wendt L, Paavonen E J. A comparison of diagnostic methods for Asperger Syndrome. *Journal of Autism Research* 2006 (insänd för publikation).
9. Tani P. Sleep in adults with Asperger syndrome. Avh. Helsingfors universitet 2004.
10. Gillberg C, Billstedt E. Autism and Asperger syndrome: co-existence with other clinical disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102:321–330.
11. Gillberg C. Asperger syndrome and high-functioning autism. *Br J Psychiatry* 1998; 172:200–209.
12. Kujala T, Lepistö T, Nieminen-von Wendt T, Näätänen P, Kallio J, Näätänen R. Cortical discrimination of prosody in Asperger's syndrome. *Neuroscience Letters* 2005;383:260–265.
13. Frith CD, Frith U. Interesting minds – a biological basis. *Science* 1999;286:1692–95.
14. Ylisaukko-oja T, Nieminen-von Wendt T, Kempas E, Sarenius S, Varilo T, von Wendt L, Peltonen L, Järvelä I. Genome wide scan for Asperger syndrome. *Mol Psychiatry* 2004;9:161–168.
15. Rehnström K, Ylisaukko-oja t, Nieminen-von Wendt T, Kempas e, sarenius S, Källman T, von Wendt L, Peltonen L, Järvelä I. Independent replication and initial fine mapping of 3p21-24 in Asperger syndrome. *J med Genet* 2006;43(2); e6.
16. Lagerkvist B. Charles XII had all symptoms of Asperger syndrome: stubbornness, a stereotyped existence and lack of compassion. *Läkartidningen* 2000; 99:4874–78.
17. Nieminen-von Wendt T, Metsähonkala L, Kulomäki T, Sargo A, Autti T, Vanhala R, Eskola O, Bergman J, Hietala J, von Wendt L. Increased presynaptic dopamine function in Asperger syndrome. *NeuroReport* 2004;15(5):757-760.
18. Paavonen JE, Nieminen-von Wendt T, Vanhala R, Aronen E, von-Wendt L. Effectiveness of melatonin in the treatment of sleep disturbances in children with Asperger Syndrome. *J Child Adol Psychop* 2003;13(1):83–95.
19. Martinsen H, Naerland T, Steindal K, von Tetzchner S. Barn og Ungdommer med Asperger-Syndrom. Prinsipper for undervisning og tilrettelegning av skoletilbudet. Gyldendal Forlag AS, Oslo 2006.

Kongenital nefros av finländsk typ (CNF, NPHS1) – en nyckel till mekanismen vid proteinuri

CHRISTER HOLMBERG

Den finländska typen av kongenital nefros är en av de recessivt nedärvda sällsynta sjukdomar som är vanligare i Finland än annanstans i världen. Finländska forskare har beskrivit sjukdomsbilden, forskat kring dess patofysiologi och isolerat den defekta genen, kallad NPHS1. Dess genprodukt nefrin utgör stommen i det s.k. slitmembranet som håller samman podocyternas fotprocesser i våra glomeruli. Vid Fin-major och -minormutationer i NPHS1 bildas inget slitmembran, och bl.a. albumin läcker igenom till urinen, vilket leder till svullnad, proteinbrist, infektioner och död. I dag kan patienterna skötas med njurtransplantation, och upptäckten av nefrin har lett till en global forskningsaktivitet som visar att tillståndet vid många njursjukdomar med nefros (kongenital nefros, steroidresistent nefrotiskt syndrom) orsakas av en defekt i någon av de podocytgener som i dag har beskrivits. Beroende på gendefektens art uppträder sjukdomarna i olika ålder och har en varierande patologi. Yttre faktorer kan även vara utlösande faktorer. Ofta reagerar de här ärftliga sjukdomarna inte på någon medicinering. De nya forskningsrönen har medfört en mera mångsidig klassificering av njursjukdomar baserad på både sjukdomsbild, gendefekt och patologi.

Inledning

Den finländska typen av kongenital nefros rapporterades först av Niilo Hallmans forskargrupp som utgående från 8 patienter beskrev den kliniska bilden i detalj (1). Reijo Norio visade i sin avhandling att sjukdomen är recessivt nedärvd, och CNF (Congenital Nephrosis of the Finnish type) är den första av mer än 30 sjukdomar som ingår i det så kallade finländska sjukdomsarvet (2). Dessa sjukdomar är vanligare hos oss än någon annanstans i världen. Finländska forskare har karakteriserat sjukdomarna, klarlagt patogenesen vid de flesta och tillsammans med våra genetiker isolerat generna. Därigenom har vi bidragit till att klarlägga många normala skeenden och hur de regleras i vår organism. CNF är exempel på en sådan sjukdom.

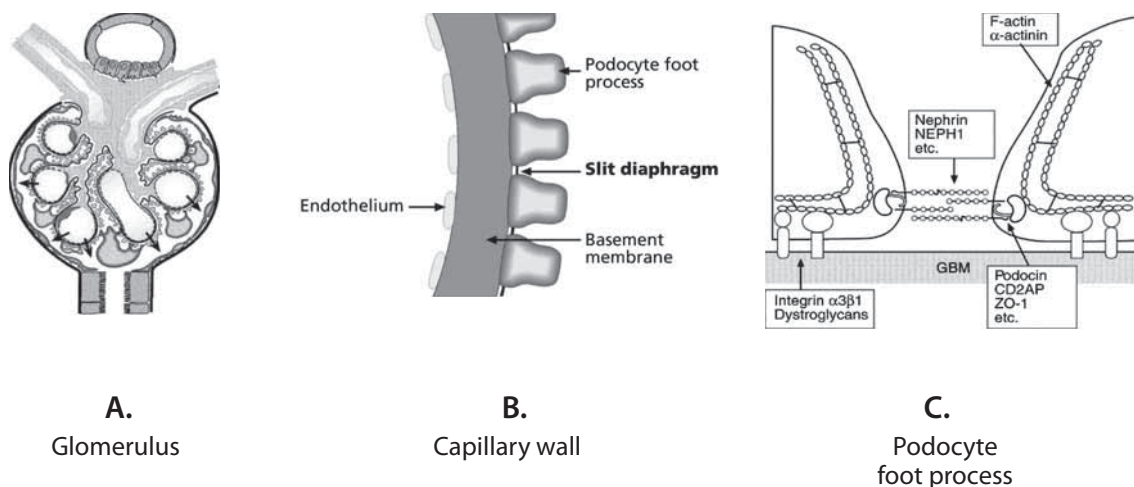
Sjukdomsbilden

Från och med födseln förlorar barnen rikligt med äggvita till urinen. Vid CNF uppgår albuminkoncentrationen i urinen alltid till

mer än 20 g/l om albuminhalten i serum korrigeras till över 15 g/l. Som ett tecken på att sjukdomen börjar redan intrauterint är fostervattnets α -fetoproteinkoncentration alltid förhöjd och moderkakan är över 30 procent av barnets födelsevikt (troligen svullen på grund av hypoproteinemi). Eftersom barnen förlorar rikligt med albumin i urinen sjunker albuminhalten i serum, det onkotiska trycket avtar och vatten överförs till vävnaderna från blodcirkulationen: patienterna får svullnader (= ödem), de blir nefrotiska. På grund av proteinbristen blir bl.a. skallbenen mjukare, och patienterna har en prominent panna och uppdriven buk samt svullnader (1).

FÖRFATTAREN

Christer Holmberg är professor i pediatrik vid Helsingfors universitet samt överläkare vid HUCS, Barn- och ungdomssjukhuset.



Figur 1.
A. Glomerulus. Vatten och små molekyler filtreras genom kapillärväggen (små pilar). Podocyterna är komplexa celler som omger kapillärernas basalmembran. **B. Kapillärväggens struktur/byggnad.** Slitmembranet hindrar proteiner från att läcka igenom till urinen. **C. Några komponenter i podocyternas fotprocesser.**

Eftersom nefros är ett vanligt symtom vid många njursjukdomar, försökte man till en början sköta barnen med bl.a. kortison och annan mediciner, men proteinförlusten reagerade inte på någon mediciner. Barnen avled i allmänhet under de första sex månaderna i infektioner (barnen förlorar även antikroppar i urinen och är således infektionskänsliga) eller elektrolytstörningar. Otaliga forskare i Finland och utomlands försökte under många år klarlägga grunddefekten vid denna medfödda njursjukdom. Det var redan tidigt uppenbart att när CNF-sjukdomens patogenes klarläggs, kommer vi att lära oss vilken del av filtret i våra glomeruli som är viktigast för att behålla äggvita i blodcirkulationen.

Urin bildas genom att ca 200 liter primärurin filtreras genom glomeruli i två miljoner nefroner i våra njurar. Merparten av vätskan uppsugs sedan i den så kallade tubulusdelen, och den dagliga urinmängden är ca 1,5 liter. I våra glomeruli, som är inneslutna i Bowmans kapsel, har vi ett kapillärnätverk som omsluts av ett basalmembran och epitelceller, de så kallade podocyterna (Figur 1). Man antog länge att basalmembranet är det avgörande skiktet som hindrar röda blodkroppar och större proteinmolekyler att sköljas ut i urinen. Vi vet att olika kollagener, laminin och andra molekyler bildar basalmembranets nätverk

med små öppningar. Dessa är beklädda med negativt laddade proteoglykaner, och man utgick från att det avgörande för filtratet var öppningarnas storlek. De motsvarar albuminets storlek, men eftersom de är beklädda med negativt laddade proteoglykaner, stannar t.ex. det negativt laddade albuminet kvar i blodcirkulationen. Vid njursjukdomar med proteinförlust antogs nätverket vara defekt, som vid den nedärva sjukdomen Alports syndrom som orsakas av en defekt i kollagen IV-molekylens α -5-kedja. Emellertid kunde man inte vid CNF hitta ett primärt fel i något av basalmembranets beståndsdelar eller i de gener som kodar för dem (3).

Hur sköts barn med CNF i dag?

Under 1980-talet utvecklades transplan-tationsverksamheten främst på grund av ciklosporinet som effektivt förhindrar tidiga avstötningsreaktioner, och allt yngre njursjuka barn kunde behandlas framgångsrikt. På 1970-talet i bl.a. Minnesota och i mitten av 1980-talet i Finland började man behandla CNF-patienter, tidigare hade alla avlidit i tidig ålder. Efter födseln sätter man in en kateter och tillför albumin med dagliga infusioner. Man ser till att barnen får tillräckligt med kalorier och profylaktisk behandling mot

tromboser, tillför thyroxin samt åtgärdar alla infektioner tills barnen uppnått en vikt på ca 7 kg, vanligtvis vid ca 6 månaders ålder. I det här skedet nefrektomeras de för att albuminförlusten ska upphöra och proteinstatus normaliseras. Efter 6–9 månader i peritonealdialys och när barnen har uppnått en vikt på över 9 kg, får de en ny njure (4). Efter lyckad transplantation lever de ett helt normalt liv som vilken annan njurtransplanterad patient som helst. I dag har 67 CNF-barn fått en ny njure, patientöverlevnaden efter 7 år är 95 procent och över 80 procent av njurarna fungerar; tillväxt och utveckling är normala utan tidiga komplikationer. Överallt i världen följer man i dag våra riktlinjer vid behandlingen av kongenital nefros (5).

Etiologin vid CNF

Samtidigt som vi 1984 började utveckla vården av CNF-patienterna, påbörjade vi tillsammans med professor Karl Tryggvason, numera verksam vid Karolinska Institutet i Stockholm, och hans grupp en studie i syfte att finna gendefekten vid CNF. Efter många år, under vilka vi kunde utesluta ett otal kandidatgener, lyckades Marjo Kestilä, som disputerade för doktorsgraden 1998 (6), hitta genen som fick namnet *NPHS1* (Nephrotic Syndrome 1) på kromosom 19q13,1. Päivi Ljungberg lokaliserade i sin doktorsavhandling 1999 (7) dess produkt (nefrinet) till epitelcellernas (podocyternas) s.k. slitmembran, den tunna hinna som sammanbinder podocyternas fotprocesser med varandra. Nefrinet består av 1 241 aminosyror och är ett transmembranprotein som hör till immunglobulinfamiljens adhesionsmolekyler. De finländska barnen har till ca 90 procent antingen en Fin-major eller Fin-minormutation, vilka vardera leder till total avsaknad av nefrin och slitmembran. Med andra ord utgör nefrinet slitmembranets viktigaste beståndsdel och är den viktigaste komponenten i glomerulusfiltret. Om slitmembranet saknas, läcker små äggviteämnen fritt ut i urinen och tillståndet reagerar inte på någon medicinering. Man insåg plötsligt att inte basalmembranen utan podocyterna är den viktigaste filtrationsbarriären i våra glomeruli. Senare har studier av podocyterna, andra podocytgener och deras proteiner samt funktion ökat överallt i världen. Vår uppfattning om njurarnas filtration förändrades radikalt, och nefrinet valdes till "molecule of the year". Ett otal *NPHS1*-mutationer har

beskrivits, och några orsakar en så liten förändring i nefrinmolekylen att patienterna har en lindrigare sjukdomsbild (t.ex. den på Malta vanligaste mutationen). Ett fåtal patienter kan troligen även reagera på medicinering med ACE-inhibitorer (5).

Andra gendefekter i podocyterna

Kort efter det att nefrinet hade beskrivits, upptäckte Corinne Antignac's grupp i Paris en annan viktig podocytgen *NPHS2*. Mutationer i den leder till patologiskt podocin och orsakar FSGS-förändringar i glomeruli (fokal segmentell glomeruloskleros) (8). Vid defekter i nefrinet får man till en början mesangial hypercellularitet, sedan dilaterade glomeruli och slutligen fibrotiska förändringar. Trots att histologin är olika, kan vardera i början leda till en kliniskt likadan kongenital nefros. Senare har många andra gener beskrivits, och mutationer i dem leder även till nefros, d.v.s. svår proteinförlust men i olika ålder. Många mutationer (*CD2AP*-, *Neph1*-, α -*actinin*- och *TRPC6*-mutationer) orsakar en FSGS-liknande patologi, medan t.ex. mutationer i laminin β 2- och WT1-generna orsakar DMS-patologi (diffus mesangial skleros). För att ytterligare komplicera bilden har Anna Koziell visat att patienter som är homozygota för *NPHS1*- och heterozygota för *NPHS2*-mutationer har en *NPHS1*-liknande sjukdomsbild men en FSGS-patologi (9). I djurförsök har man även visat att heterozygota *synaptopodin* och *CD2AP*-djur har en fusion av fotprocesserna och proteinuri. Det innebär att den som har en mutation i några av podocytgenerna, eventuellt i bägge kromosomerna, eller är heterozygot för två mutationer, kan utveckla en likadan klinisk bild men med olika patologi och i olika ålder. Troligen påverkar även yttre faktorer sjukdomsbilden och dess förlopp.

Betydelse vid andra njursjukdomar

Eftersom många, kanske t.o.m. de flesta njursjukdomar orsakar proteinuri, började man genast undersöka om patienter med t.ex. diabetisk nefropati, steroidresistent nefrotiskt syndrom etc. hade mutationer i nefrinet eller övriga podocytgener och i vilken utsträckning de olika genprodukterna förekom i patienternas njurar. Avvikande expression har närmast uppstått sekundärt efter njurskadan, och ett samband med t.ex. diabetesnefropati har inte kunnat påvisas. CNF-patienterna har ju inte

heller diabetes eller avvikande sockerämnesomsättning. När patienter med steroidresistent nefrotiskt syndrom undersökts, har man emellertid kunnat visa att 30 procent av patienterna har en mutation i podocingenen (10). De reagerar inte på någon mediciner, men i motsats till läget för andra steroidresistenta patienter recidiverar sjukdomen inte efter njurtransplantation. Patologin kan variera allt från mesangial hypercellularitet, minimal change till fokal segmental skleros, men säger alltså inget om själva sjukdomsbilden. Man kan emellertid i dag bättre definiera till vilka patienter det lönar sig att ge starka cytostatika och stora mängder kortison, och man kan bättre förutsäga om sjukdomen kommer att uppträda i den transplanterade njuren.

Konklusion

Proteinuri är ett av de viktigaste tecknen på en glomerulär njurskada. CNF har länge betraktats som en modellsjukdom med tanke på proteinurins mekanismer (11). Eftersom NPHS1-genen och dess produkt nefrinet lokaliserades till podocyternas slitmembran samt hos människan påvisats enbart i njurarna, betraktade man podocyterna som den viktigaste komponenten i det glomerulära filtret. I dag har emellertid de senaste undersökningarna visat att en fullständigt fungerande filtration förutsätter ett ostört samspel mellan å ena sidan podocyterna och de gener som reglerar slitmembranets funktion, basalmembranet och endotelcellerna. Dessa kommunicerar med varandra, och podocyterna utsöndrar ämnen som VEGF-A, vilket är en förutsättning för endotelets utveckling och funktion (12).

Upptäckten av de olika podocytgenerna och insikten om att medfödda mutationer i dessa dels kan orsaka liknande sjukdomsbilder med olika patologi, dels som heterozygota predisponera för liknande sjukdomsbilder delvis till följd av yttre omständigheter, har lett till att vi troligen inom de närmaste åren står inför en ny klassifikation av vissa njursjukdomar. Till exempel kongenital nefros och steroidresistent nefrotiskt syndrom bör troligen klassificeras utifrån sjukdomsbilden, de genetiska förändringarna och patologin, inte som nu främst på basis av njurpatologin. Den nya klassificeringen kommer att hjälpa oss att bättre rikta vår behandling och bidra till utvecklandet av nya mediciner.

Vi har här ett exempel på hur isoleringen av en monogen sjukdoms gendefekt och karakteriseringen av dess genprodukt kan ändra vår uppfattning om normala skeenden och klassificeringen av många sjukdomar.

Prof. Christer Holmberg

Barn- och ungdomssjukhuset

PB 280

00029 HNS

christer.holmberg@hus.fi

Referenser

1. Ahvenainen EK, Hallman N, Hjelt L. Nephrotic syndrome in newborn and young infants. *Ann Paediatr Fenn* 1956;2(3):227-41.
2. Norio R, Nevanlinna HR, Perheentupa J. Hereditary diseases in Finland; rare flora in rare soil. *Ann Clin Res* 1973;5(3):109-41.
3. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004.
4. Antikainen M, Holmberg C, Taskinen MR. Growth, serum lipoproteins and apoproteins in infants with congenital nephrosis. *Clin Nephrol* 1992;38(5):254-63.
5. Holmberg C, Tryggvason K, Kestila M, Jalanko H. Congenital Nephrotic Syndrome. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004.
6. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;1(4):575-582.
7. Ruotsalainen V, Ljungberg P, Wartiovaara J, Lenkkeri U, Kestila M, Jalanko H, et al. Nephrin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(14):7962-7.
8. Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000;24(4):349-354.
9. Koziell A, Grech V, Hussain S, Lee G, Lenkkeri U, Tryggvason K, et al. Genotype/phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration. *Hum Mol Genet* 2002;11(4):379-388.
10. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Haas JP, Anacleto FE, Schultheiss M, et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(3):722-732.
11. Kuusniemi AM, Merenmies J, Lahdenkari AT, Holmberg C, Salmela K, Karikoski R, et al. Glomerular sclerosis in kidneys with congenital nephrotic syndrome (NPHS1). *Kidney Int* 2006;70(8):1423-31.
12. Dandapani SV, Pollak MR. The glomerular filter: Biologic and genetic complexity. *Kidney Int* 2006;70(6):980-982.

Kan effektiva och säkra vacciner vara skadliga för barn?

TERHI KILPI OCH ROSE-MARIE ÖLANDER

Vacciner har under det gångna århundradet räddat miljoner barn från lidande och en säker död. Tyvärr är det oftast barnen i de industriella länderna som har dragit den största nyttan av alla de nya vaccinerna som finns att tillgå i dag, medan ännu miljontals barn i utvecklingsländerna dagligen dör i infektionssjukdomar som kunde förhindras med vaccination. För att effektivt utrota en smittsam sjukdom behövs ofta en mycket hög vaccinationstäckning, ibland t.o.m. över 90 procent. I Finland har vi framgångsrikt eliminerat de tre vanligaste barnsjukdomarna: mässling, röda hund och påssjuka. I och med att många av de tidigare så allmänna sjukdomarna, som difteri, polio och tuberkulos, blivit sällsynta hos oss, har de nyblivna föräldrarna ofta svårt att avväga för- och nackdelar med vaccineringen. De teoretiska riskerna av en vaccination oroar mer än själva sjukdomen. Vaccinerna är biologiska produkter som förutom den aktiva substansen innehåller flera hjälpmedel och spårämnen som kan ge upphov till oftast lindriga, lokala biverkningar. Vaccinerna genomgår grundliga effekt- och säkerhetsstudier innan de får försäljningstillstånd. Alla oväntade och allvarliga biverkningar registreras och undersöks. Vaccinerna har blivit beskyllda för att orsaka bl.a. allergier och till och med så allvarliga biverkningar som plötslig spädbarnsdöd (SIDS), autism och diabetes. Alla misstankar har tagits på allvar och undersökts noggrant. Samtliga påståenden har kunnat tillbakavisas. Det finns ingen koppling mellan vaccination och SIDS, autism, diabetes eller allergi.

Inledning

Vaccination förhindrar miljoner dödsfall och handikapp varje år. Vaccinationsprogram är en av de mest framgångsrika medicinska insatser som görs idag. Trots detta finns det föräldrar som tvekar att vaccinera sina barn. Sådana föräldrar har ofta hört rykten och misstankar om allvarliga vaccinbiverkningar. Däremot har de kanske aldrig upplevt de

sjukdomar som man med vaccinering vill skydda deras barn mot. I Finland har oron för vaccinationens nackdelar inte minskat uppslutningen till vaccinationsprogrammet, men även här kan hälsovårdspersonalen få den oroväckande frågan: kan vaccinering av mitt barn vara farligt? I den här artikeln behandlas de vanligaste misstankarna mot vaccinkomponenterna, vaccinsäkerheten och sällsynta men ändå existerande allvarliga biverkningar av vaccination.

FÖRFATTARNA

Docent **Terhi Kilpi** är överläkare och avdelningschef för avdelningen för vacciner vid Folkhälsoinstitutet i Helsingfors

FK **Rose-Marie Ölander** är specialforskare och chef för Enheten för vaccinunderhåll vid avdelningen för vacciner vid Folkhälsoinstitutet i Helsingfors

Kan vaccinets aktiva substans ge oönskade effekter?

Barnvaccinerna som används i Finland i dag innehåller betydligt mer renade specifika immunogener än vad fallet var för bara några år sedan. Till exempel vaccinet mot kikhosta som användes i Finland mellan åren 1952 och 2004 innehöll hela avdödade pertussisbakterier. En intensiv satsning på forskning av olika patogener som orsakade infektioner under



Figur 1.
Två polioskadade barn får fysioterapi i USA på 1960-talet. I Finland förlamades under de värsta åren 600-800 människor som följd av polio innan massvaccination inleddes år 1957. Även om vaccinering i ytterst sällsynta fall kan orsaka skada, är det avsevärt farligare att avstå från vaccination. (Bild: CDC/Charles Farmer)

1980–90 talet ledde till att flera olika antigener, som är nödvändiga för att en skyddande immunitet skall uppkomma, kunde identifieras. De flesta avdödade bakterievacciner som produceras i dag består därför av renade proteiner eller polysackarider från de patogena organismerna. Förutom det acellulära pertussivaccinet som innehåller 1–3 renade protein-komponenter, har vi polysackaridvaccinerna mot *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) och pneumokocker som båda är konjugerade till difteri- och/eller tetanustoxoider. Avdödade virusvacciner kan bestå av hela virus (polio) eller renade viruskomponenter (inflensa). Vacciner med renade komponenter har som regel gett mindre biverkningar än vaccin där hela organismer ingår (1, 2). I synnerhet de gramnegativa bakterierna innehåller bl.a. feberframkallande lipopolysackarider. Försvagade levande bakterie- (BCG) och virusvacciner (MPR) innehåller alltid hela organismer och orsakar därför ofta symtom. Övåntade och allvarliga biverkningar är ytterst sällsynta men dock möjliga.

Varför behövs tillsatssämnen?

Det är tyvärr inte möjligt att producera ett vaccin som enbart innehåller den patogen-specifika immunogenen. Tillsatssämnen såsom stabilisatorer (gelatin, albumin, laktos m.m.) och emulgatorer, (t.ex. ytaktiva ämnen, är nödvändiga för att stabilisera antigenen) behövs för att hålla vaccinet i löslig form, förhindra att proteinerna klumpar ihop sig och fastnar i doseringssprutan eller minska risken för kontamination under påfyllning och upplagring av vaccinet (3). De flesta vacciner behöver även en tillsats av adjuvans för maximal immunogen effekt genom stimulans av kroppens antikropps bildning. De tillåtna tillsatssämnena, deras kvalitet och maximala tillåtna koncentration i vaccindosen specificeras i Europeiska farmakopén. Säkerheten för dessa tillsatssämnen bör även vara väl dokumenterad. Vacciner kan inte få centraliserat försäljningstillstånd i EU eller nationellt tillstånd i Finland om inte produkten uppfyller produktmonografins specifikationer.

Konserveringsmedel

Tiomersal, som varit ett mycket allmänt använt konserveringsmedel i avdödade vacciner sedan 1930-talet, har under de senaste åren varit mycket omdebatterat på grund av sitt kvicksilverinnehåll. En dos vaccin för barn innehåller vanligtvis 25 µg kvicksilver. I och med att antalet vacciner som inkluderades i vaccinationsprogrammen för barn stadigt ökade under 1980- och 1990-talen i industri-länderna, väcktes 1999 i USA frågan om barnen utsattes för en alltför hög kumulativ dos av organiskt kvicksilver under de två första levnadsåren när vaccineringen är som intensivast (4). Mängden kvicksilver överskred i vissa fall den rekommenderade mängden metylkvicksilver, 0,47 µg/kg/dygn. Tiomersal innehåller emellertid etylkvicksilver, som har en halveringstid på bara en vecka jämfört med metylkvicksilvrets halveringstid som är 1,5 månader (5). Etylkvicksilvret ackumuleras således inte, utan hinner utsöndras ur kroppen innan den följande dosen i det primära vaccinationsprogrammet ges efter en till två månader. Flera oberoende studier som gjorts i Europa för att studera sambandet mellan neurologiska rubbningar och vacciner som innehöll tiomersal finner inget som talar för att tiomersal skulle vara skadligt för barnen (6-8). En expertgrupp (Global Advisory Committee on Vaccine Safety, GACVS) tillsatt av WHO, har sedan år 2000 fortlöpande följt

upp detta ämne. I juli år 2006 gav GACVS ett utlåtande (9) där man konstaterar att studierna inte påvisar att tiomersal i vaccinerna utgör en säkerhetsrisk. Eftersom studier på prematura och undernärda barn saknas, kan risken för dem inte helt uteslutas. Den allmänna negativa opinionen mot tiomersal och de ökade kraven på en kvicksilverfri miljö har dock reducerat dess användning som konserveringsmedel i dagens vacciner.

Tiomersal har i vissa fall ersatts av en organisk fenyolförening med låg toxicitet, fenoxietanol, som snabbt bryts ned och försvinner ur kroppen. Konserveringsmedlet kan t.ex. inte utelämnas då påfyllnaden sker i flerdosampuller. Flera producenter fyller i dag sitt vaccin i engångssprutor utan att tillsätta konserveringsmedel. Eftersom de flesta vaccinerna doseras som en injektion och bör vara garanterat sterila, ställer det oerhört stora krav på själva ampulleringsprocessen, då påfyllnaden görs utan konserveringsmedel. Trots att risken för en vaccinator att få ett icke-sterilt vaccin i sin hand är ytterst liten, bör varje vaccindos granskas visuellt innan den injiceras. Levande, försvagade virusvacciner som t.ex. MPR-vaccinerna innehåller neomycin som konserveringsmedel för att förhindra bakteriekontamination.

Adjuvans

Överlägset vanligast och äldst av adjuvansen är aluminium, i form av aluminiumhydroxid eller aluminiumfosfat. När den aktiva substansen adsorberas på adjuvans förstärks vaccinets effekt. Mängden aluminium (vanligtvis 0,5 mg) som tillförs kroppen med en vaccindos är ytterst liten i jämförelse med det dagliga intaget i t.ex. modersmjölksersättningen. Systematiska analyser av ett flertal studier har inte heller kunnat påvisa att aluminiumsalterna orsakar allvarliga eller långvariga biverkningar (10, 11). Det har forskats flitigt i nya adjuvans under de senaste tjugo-trettio åren, eftersom aluminium aldrig har varit ett särskilt effektivt adjuvans. Adjuvans bör, liksom alla andra tillsatsämnen, ingå i flera kliniska prövningar innan de kan godkännas i vaccinerna. Nyare godkända adjuvans för vacciner innehåller mikroemulsioner (MF 59), renade bakteriekomponenter (lipid A), saponin eller oligonukleotider.

Spårämnen

Till spårämnen räknas alla de kemiska och biologiska substanser (äggproteiner, anti-

biotika, formalin m.m.) som har använts vid produktionen av vaccinet och som i teorin kan förekomma i små mängder i den slutliga vaccindosen. Enligt de lagar och förordningar som gäller för läkemedel är vaccinproducenten skyldig att uppge den maximala tillåtna spårämnemängden i produktresumén, på bipacksedeln och på etiketten. I många fall ligger dock spärmängden långt under den tillåtna nivån, och det är då ofta fråga om nano- och pikograms koncentrationer. Det är också mycket vanligt att koncentrationen helt enkelt ligger under analysmetodens detektionsnivå, men ämnet bör det oaktat utmärkas på produkten. Detta skapar ofta problem vid själva vaccinationen då den ansvariga hälsovårdaren och/eller läkaren skall avgöra om risken för en allergisk reaktion är större än risken för att barnet i fråga insjuknar i en smittsam sjukdom. I tabell I ges en förteckning över de beståndsdelar eller hjälpsubstanser i vaccin mot vilka kraftig överkänslighet kan förekomma. Det är ytterst osannolikt att några andra substanser i vaccinet skulle orsaka allvarliga allergiska reaktioner.

Orsakar MPR-vaccinet kronisk tarmsjukdom och autism?

Frågan väcktes av en engelsk forskargrupp som 1998 publicerade 12 fallbeskrivningar av barn som hade både kronisk tarmsjukdom och autism eller någon annan utvecklingsstörning (12). Hypotesen om ett samband mellan de försvagade mässlingsvirusen i vaccinet, tarmsjukdom och autism väckte stort intresse och ledde till ett antal experimentella och epidemiologiska studier som inte kunde bekräfta den.

I Storbritannien (13), Danmark (14) och Finland (15) gjordes stora epidemiologiska studier där man jämförde förekomsten av autism före och efter MPR-vaccination. Ingen av studierna påvisade något samband mellan vaccinationen och utvecklingen av autism. Den största av dessa studier omfattade mer än 530 000 danska barn som följdes under mer än 2 100 000 personår (14). Retrospektiva data om barnens MPR-vaccinationer och eventuella utvecklingsstörningar insamlades via olika register och jämfördes. Forskarna konstaterade att frekvensen av autism var likartad hos MPR-vaccinerade och ovaccinerade barn (i själva verket förekom autism en aning mera hos ovaccinerade) och att det inte fanns någon anhopning av autismdiagno-

Beståndsdel/hjälpsubstans	Vaccin/vacciner
Fenol	Mencevax ACWY®, Pneumovax®, Typherix®
Formaldehyd	Dukoral®, Encepur®, Havrix®, Imovax Polio®, Infanrix®, influensavacciner, vacciner mot japansk encefalit, Pentavac®, Tetravac®, TicoVac®, Twinrix®
Rester av hönsäggsalbumin	Influensavacciner, Stamaril®
Neomycin	MMR II®, Rabies-Imovax®, Varilrix®, Twinrix®, Priorix®
Gelatin	MMR II® (hydrolyserat gelatin), vacciner mot japansk encefalit
Tiomersal	Vacciner mot japansk encefalit
Förteckningen upptar endast vacciner med mätbara halter av hjälp eller rests substanser.	

Tabell I.
Beståndsdelar eller hjälpsubstanser i vacciner som kan ge kraftig överkänslighet.

ser vid någon tidpunkt efter vaccinationen. I många länder får barnen sin första dos MPR-vaccin i åldern 12–18 månader. Eftersom de första symtomen på autism brukar framträda vid samma ålder, är det inte överraskande att man i vissa fall gör en koppling mellan barnets autism och det MPR-vaccin som det har fått. Det är uppenbart fråga om två separata händelser som råkar inträffa vid samma ålder. Påståendet om att MPR-vaccination skulle framkalla diabetes mellitus har också motbevisats (16).

Vaccination och risk för atopiska sjukdomar

Det har förekommit påståenden om att vaccinationsprogram kan ha bidragit till att öka risken för astma och allergi. Atopiska sjukdomar är dock betydligt mera sällsynta i Östeuropa än Västeuropa trots omfattande vaccinationsprogram som genomförts just i Östeuropa under de senaste årtiondena. Två relativt små epidemiologiska studier antydde att vaccination med kikhostevaccin av helcellstyp skulle öka risken för senare atopiska symtom (17, 18). I de stora svenska kliniska prövningarna med kikhostevaccin som omfattade nästan 10 000 barn kunde man däremot inte finna belägg för någon ökning av allergiska sjukdomar hos barn som fått DTP (helcell) eller DTaP (acellullärt, komponent)

vaccin (19). Det är av intresse att det fanns en viss ökning av allergirisken hos de barn som haft kikhosta (20).

Plötslig spädbarnsdöd (SIDS) efter vaccination

Plötslig spädbarnsdöd inträffar oftast mellan 2 och 6 månaders ålder vilket sammanfaller med den tid då barnet nyligen har fått en vaccination. Man kan således räkna med att det rent slumpmässigt kan inträffa dödsfall strax efter en vaccination. I en stor studie som gjordes i England registrerades alla oväntade dödsfall (sammanlagt 456 fall) som inträffade mellan 1 veckas och 1 års ålder åren 1993–1996 i vissa områden (21). För varje indexfall utvaldes fyra lämpliga kontrollfall. Föräldrarna till indexbarnet och kontrollbarnen intervjuades inom en vecka efter indexbarnets död. Samtidigt insamlades även uppgifter om vaccinationer. Man konstaterade att barn som dött i SIDS i mindre utsträckning var vaccinerade (49 procent) än deras kontroller (67 procent). Risken för SIDS verkade alltså vara mindre hos vaccinerade än hos ovaccinerade barn.

Flera andra studier har på samma sätt antytt att vaccination kan ha även skyddande effekt mot oväntade dödsfall. Å andra sidan har enstaka rapporter talat för ett samband mellan SIDS och vaccination. Under åren 2000–2003

rapporterades fyra dödsfall i Centraleuropa (tre i Tyskland och ett i Österrike) som hade inträffat inom 48 timmar efter vaccinering med så kallat hexavalent vaccin mot difteri, stelkramp, kikhosta, polio, Hemofilus influenzae typ b-infektion samt hepatit B. Dessa dödsfall väckte uppmärksamhet därför att de ägde rum under det andra levnadsåret, då SIDS är betydligt mera sällsynt än under det första levnadsåret. Alla fyra dödsfallen inträffade efter vaccinering med ett (Hexavac) av de två hexavalenta vacciner, som på den tiden användes allmänt i Centraleuropa. Under tre års tid då Hexavac gavs i Tyskland till över 700 000 barn under det andra levnadsåret, konstaterades totalt cirka 90 motsvarande, oförklarliga dödsfall hos 1–4-åringar (22). Efter att ha utrett fallen med hjälp av olika experter drog den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA slutsatsen att det tidsmässiga sambandet kan vara ett tecken som väcker misstankar men inte bevisar ett orsakssamband mellan vaccinet och dödsfallen (23). Från början av 2003 till september 2005 förknippades inga nya likadana dödsfall med Hexavac. I september 2005 drog EMEA av helt andra orsaker (otillfredställande immunsvär mot hepatit B i nya kliniska studier) temporärt in försäljningstillståndet för Hexavac.

Kan immunsystemet överbelastas om många vacciner ges samtidigt ?

Människan möter ett stort antal mikrober redan vid födseln. När barnet lämnar livmoderns sterila miljö har det en inbyggd förmåga att klara mötet med de antigener som väntar i dess nya miljö. Under sin väg genom förlösningsskanalen möter barnet cirka 400 olika proteiner som det kan immuniseras mot. Av ett enda myggbett får barnet flera olika proteiner (6–10 beroende på myggarten) under sin hud att reagera på. Enligt en uppskattning har en liten baby teoretiskt sett kapacitet att producera antikroppar mot upp till 10 000 olika vacciner som ges på en och samma gång, vart och ett av dem innehållande 100 antigener (24). Samtidigt kan vi konstatera att barnen i de moderna vaccinernas tidevarv får i sig färre antigener än tidigare. När barn i det nuvarande vaccinationsprogrammet får sammanlagt 45 olika antigener, fick de förut rentav 3 000 antigener i enbart en dos av helcellsvaccinet mot kikhosta (24).

Vaccinera eller inte vaccinera mot tuberkulos?

Vaccinering mot tuberkulos har övervägts omsorgsfullt i Finland under de senaste åren. Sedan 1941 har praktiskt taget alla nyfödda fått BCG-vaccin mot tuberkulos på förlossningssjukhuset. Under de senaste årtiondena har dock antalet tuberkulosfall minskat kraftigt i Finland. Smittorisken är numera mycket låg för barn som är födda och bosatta i Finland och vars föräldrar är födda här. BCG-vaccinet skyddar i första hand mot sådana svårare former av tuberkulos som barnet kan drabbas av under sina första levnadsår. Dessa svårare former är tuberkulös hjärnhinneinflammation och generaliserad tuberkulos. BCG-vaccinet har nästan ingen effekt alls på förekomsten av tuberkulos i vuxen ålder.

I Finland blev man 2002 tvungen att byta ut det gamla BCG-vaccinet då tillverkaren upphörde med produktionen. Det vaccin som nu används i Finland tillverkas av Statens Seruminstitut i Danmark och är det enda BCG-vaccin som har försäljningstillstånd i Finland. Det har framkommit att detta vaccin orsakar fler biverkningar än det preparat som användes tidigare. Till BCG-vaccinets svårare biverkningar hör infektioner som uppträder långt från injektionsstället: inflammation i benvävnaden, ledinflammation, generaliserad BCG-infektion och hudinfektion. Det tidigare preparatet orsakade sådana svårare biverkningar i cirka 1,3 fall per 100 000 vaccinerade barn. Sedan preparatet från Statens Seruminstitut togs i bruk, har svårare biverkningar konstaterats i cirka 14 fall per 100 000 vaccinerade barn. Den nationella vaccinationsexpertgruppen ansåg i maj 2006 att de fördelar man uppnår med den heltäckande BCG-vaccineringen av nyfödda överskuggas av dess nackdelar. Till följd av expertgruppens rekommendation har Finland den 1 september 2006 tagit samma steg som Sverige tog redan 1975 och gått över från heltäckande BCG-vaccinering till vaccinering av riskgrupper. BCG-vaccinering är ett bra exempel på hur avvägningen av vaccineringens för- och nackdelar kan förändras med tiden.

Kontraindikationer mot vaccinering

Verkliga kontraindikationer mot vaccinering är få, sällsynta och oftast relativa (25). Det kan vara motiverat att avstå från att vaccinera, om samma vaccin tidigare har lett till anafylaktisk reaktion, encefalit, encefalopati eller kramper

utan feber. Vacciner som innehåller levande försvagade virus eller bakterier är med vissa undantag kontraindicerade för personer med allvarliga immunbristtillstånd. Vaccinering under graviditeten rekommenderas vanligen inte. Den risk som en vaccination under graviditeten medför för fostret är emellertid närmast av teoretisk natur.

Kraftig överkänslighet mot någon av vaccinets beståndsdelar utgör också en kontraindikation men är ytterst sällsynt. Äggallergi är det tema som föranleder de flesta frågorna i samband med vaccinering. Kraftig överkänslighet mot ägg innebär att en person får anafylaktiska symtom av alla slags livsmedel som innehåller ägg. Sådana personer får inte ges vacciner som framställts i befruktade hönsägg (influensavaccin och vaccin mot gula febern). Även kraftigt äggallergiska personer kan däremot vanligtvis vaccineras med vaccin som framställts i cellkulturer från kycklingembryon (MPR-vaccinet samt vaccinerna mot fästingburen encefalit), helst dock efter konsultation av en allergolog. Under åren 1995–2004 rapporterades sammanlagt 37 anafylaxiliknande reaktioner till registret över vaccinbiverkningar. I varje fall tillfrisknade patienten utan omedelbar livsfara. I Finland ges årligen ungefär 1,6 miljoner vaccindoser. Jämfört med det är fyra anafylaxiliknande reaktioner per år ytterst litet.

Förutom de verkliga kontraindikationerna finns det en hel del förmodade kontraindikationer som även hälsovårdspersonal onödigt betraktar som hinder för vaccinering. Det är till exempel en allmän missuppfattning att snuva, öroninflammation, diarré eller annan infektionssjukdom med lindriga symtom skulle utgöra en kontraindikation mot vaccinering. Om den som skall vaccineras har feber kan det vara motiverat att skjuta upp vaccinationen.

Uppföljning av vaccin- och vaccinationssäkerheten

Vacciner ges till friska individer och ofta till värlösa barn utan rätt till självbestämmande. Därför är det fundamentalt viktigt att följa upp de risker som är förenade med vaccinationer. Denna övervakning består av kvalitetskontroll av vacciner och uppföljning av biverkningar.

Kvalitetskontroll av vacciner

Vacciner, liksom alla läkemedel, kan aldrig sägas vara helt riskfria. Efter andra världskriget har hela tio fall av vaccinolyckor orsakade av bristande kvalitet och kvalitetskontroll inrapporterats i olika delar av världen (26-28). Orsaken var bl.a. ofullständig inaktivering av difteritoxin och virus eller förekomsten av virulenta virus i levande försvagade virusvacciner.

Vaccinerna är biologiska produkter med mikroorganismer som startmaterial för produktionen. Produktionsprocessen kräver ofta komplexa näringslösningar för odlingen av bakterier eller virus och kemiska ämnen för inaktivering samt ett stort antal reningsprocesser innan den slutliga produkten är färdig. Allt detta ställer stora krav på kvalitetskontrollen av mellan- och slutprodukten. De tidigare årtiondenas vaccinkatastrofer har bidragit till att allt striktare krav på produktionen och vaccinkontrollen systematiskt införts. Varje vaccinsats som produceras genomgår i dag hundratals olika kemiska, fysikaliska och biologiska analyser och test innan slutprodukten kan godkännas. Säkerheten, kvaliteten och effekten hos varje vaccinsats som används i det allmänna vaccinationsprogrammet i Finland bör även testas och godkännas i ett oberoende statligt kontrolllaboratorium för vacciner och läkemedel innan satsen får distribueras till kunderna. De europeiska läkemedelsmyndigheterna samarbetar i dessa frågor.

Uppföljning av biverkningar

Målet med den fortlöpande uppföljningen av biverkningar är att få en uppfattning om eventuella förändringar i förekomsten av tidigare kända biverkningar. Ett annat mål är att snabbt upptäcka nya biverkningar, t.ex. biverkningar av så ovanligt eller oväntat slag att de kunnat undgå upptäckt vid de kliniska studier som föregått vaccinets ibrukttagande. Folkhälsoinstitutet sköter uppföljningen av vaccin- och vaccinationssäkerheten i Finland. Anmälan görs till Folkhälsoinstitutet, där uppgifterna förs in i vaccinbiverkningsregistret. Uppföljningsuppgifterna används vid bedömningen av fördelar och nackdelar med vaccinering. Just så gjordes när BCG-vaccinationsprogrammet omvärderades i år.

Minskad vaccinationstäckning kan ha ödesdigra följder

Ibland ställs frågan om man för säkerhets skull borde avstå från vaccination eftersom allvarliga vaccinskador inte helt kan uteslutas. Sådant tänkande har haft ödesdigra följder. I Ryssland ledde minskad vaccinationstäckning till en oerhörd difteriepidemi på 1990-talet: 150 000 människor insjuknade och 4 500 dog i difteri (29). På våren 2002 drabbades södra Italien av en mässlingsepidemi som dödade tre barn och en vuxen (30). Epidemin rasade framför allt i två regioner, där andelen vaccinerade barn var bara litet över 60 procent. Den låga vaccinationstäckningen berodde bl.a. på att till och med de lokala läkarna var rädda för biverkningar av vaccinet.

I Sverige avbröts den rutinmässiga kikhostevaccinationen år 1979 på grund av misstankar om att helcells vaccinet skulle orsaka skador i centrala nervsystemet. Härav följde att det på 1980-talet och i början av 90-talet årligen rapporterades ungefär 10 000 kikhostefall i Sverige. Cirka 2 300 barn vårdades på sjukhus för kikhosta enbart under åren 1981–1983. Nästan hälften av barnen var under ett år, 4 procent hade neurologiska komplikationer, 14 procent lunginflammation och tre avled (31). Samtidigt var antalet rapporterade kikhostefall i Finland, där vaccinering fortsattes, mellan 500 och 1 000 per år. Efter det att de acellulära kikhostevaccinerna infördes i det svenska vaccinationsprogrammet år 1996 har antalet fall av kikhosta minskat kraftigt (32).

Det är en stor utmaning för hälsovårdspersonalen att få föräldrarna att inse att frågan om eventuella faror av vaccinering borde formuleras på ett annat sätt. Den rätta frågan lyder: vilket är farligare – att vaccinera eller att låta bli? Svaret är enkelt. Även om vaccinering i ytterst sällsynta fall kan orsaka skada, är det avsevärt farligare att avstå från vaccination.

Docent Terhi Kilpi
Folkhälsoinstitutet
Mannerheimvägen 166
00300 Helsingfors
terhi.kilpi@ktl.fi

FK Rose-Marie Ölander
Folkhälsoinstitutet
rose-marie.olander@ktl.fi

Referenser

1. Gross PA, Ennis FA, Gaerlan PF, Denson LJ, Denning CR, Schiffman D. A controlled double-blind comparison of reactogenicity, immunogenicity, and protective efficacy of whole-virus and split-product influenza vaccines in children. *J Infect Dis* 1977 Nov;136(5):623–632.
2. Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander HO, Heijbel H. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines [see comments] [published erratum appears in *Lancet* 1998 Feb 7;351(9100):454]. *Lancet* 1997;350(9091):1569–77.
3. Brandau DT, Jones LS, Wiethoff CM, Rexroad J, Midgagh CR. Thermal stability of vaccines. *J Pharm Sci* 2003 Feb;92(2):218–231.
4. Ball LK, Ball R, Pratt RD. An assessment of thimerosal use in childhood vaccines. *Pediatrics* 2001 May;107(5):1147–54.
5. Pichichero ME, Cernichiari E, Lopreiato J, Treanor J. Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thimerosal: a descriptive study. *Lancet* 2002 Nov 30;360(9347):1737–41.
6. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA* 2003 Oct 1;290(13):1763–6.
7. Andrews N, Miller E, Grant A, Stowe J, Osborne V, Taylor B. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004 Sep;114(3):584–591.
8. Heron J, Golding J. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004 Sep;114(3):577–583.
9. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Statement on thimerosal. 2006;2006(September 2006). Available from: http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thimerosal/statement200308/en/
10. Clements CJ, Griffiths E. The global impact of vaccines containing aluminium adjuvants. *Vaccine* 2002 May 31;20 Suppl 3:S24–33.
11. Lindblad EB. Aluminium compounds for use in vaccines. *Immunol Cell Biol* 2004 Oct;82(5):497–505.
12. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998 Feb 28;351(9103):637–641.
13. Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ* 2002 Feb 16;324(7334):393–396.
14. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002 Nov 7;347(19):1477–82.
15. Makela A, Nuorti JP, Peltola H. Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2002 Nov;110(5):957–963.
16. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2004 Apr 1;350(14):1398–404.
17. Odent MR, Culpin EE, Kimmel T. Pertussis vaccination and asthma: is there a link? *JAMA* 1994;272(8):592–593.
18. Kemp T, Pearce N, Fitzharris P, Crane J, Fergusson D, St George I, et al. Is infant immunization a risk factor for childhood asthma or allergy? *Epidemiology* 1997 Nov;8(6):678–680.
19. Nilsson L, Kjellman NI, Storsaeter J, Gustafsson L, Olin P. Lack of association between pertussis vaccination and symptoms of asthma and allergy. *JAMA* 1996;275(10):760.
20. Nilsson L, Kjellman NI, Bjorksten B. A randomized controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998 Aug;152(8):734–738.
21. Fleming PJ, Blair PS, Platt MW, Tripp J, Smith IJ, Golding J. The UK accelerated immunisation programme and sudden unexpected death in infancy: case-control study. *BMJ* 2001 Apr 7;322(7290):822.
22. von Kries R, Toschke AM, Strassburger K, Kundi M, Kalies H, Nennstiel U, et al. Sudden and unexpected deaths after the administration of hexavalent vaccines (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, Haemophilus

-
- influenzae type b): is there a signal? *Eur J Pediatr* 2005 Feb;164(2):61–69.
23. EMEA update on hexavalent vaccines: Hexavac and Infanrix Hexa. EMEA/CPMP/5889/03 2003 [cited 2006 September]; Available from: <http://emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/588903en.pdf>
24. Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ, Marcuse EK, Kollman TR, et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics* 2002 Jan;109(1):124–129.
25. Kontraindikationer mot vaccinering. Vaccinatörens handbok 2005. 2005. Available from: <http://www.ktl.fi/portal/8821>
26. Kurokawa M, Murata R. On the toxicity of the "toxoid" preparation responsible for the Kyoto catastrophe in 1948. *Jpn J Med Sci Biol* 1961 Dec;14:249–256.
27. Nathanson N, Langmuir AD. The Cutter Incident. Poliomyelitis Following Formaldehyde- Inactivated Poliovirus Vaccination in the United States During the Spring of 1955. I. Background. *Am J Hyg* 1963 Jul;78:16–28.
28. Yellow fever. *WHO Chronicle* 1972;26:60–65.
29. Galazka A. Implications of the diphtheria epidemic in the Former Soviet Union for immunization programs. *J Infect Dis* 2000;181 Suppl 1:S244–248.
30. Ciofi degli Atti M, Salmaso S, Vellucci L. New measles epidemic in southern Italy: 1217 cases reported to sentinel surveillance, January–May 2003. *Eurosurveillance Weekly* [1812-075X]. 2003;7(27):030703. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2003/030703.asp#1>
31. Romanus V, Jonsell R, Bergquist SO. Pertussis in Sweden after the cessation of general immunization in 1979. *Pediatr Infect Dis J* 1987 Apr;6(4):364–371.
32. Olin P, Gustafsson L, Barreto L, Hessel L, Mast TC, Rie AV, et al. Declining pertussis incidence in Sweden following the introduction of acellular pertussis vaccine. *Vaccine* 2005 May 16;21(17-18):2015–21.

De GRACILA barnen

VINETA FELLMAN

GRACILE-syndromet (Fellmans syndrom, MIM 603358) hör till det finländska genetiska sjukdoms-arvet. Sjukdomen är orsakad av en missens mutation (S78G) i BCS1L, ett protein som fungerar som en "chaperon" eller sammankopplande länk vid bildning av komplex III i andningskedjan. Syndromet uttrycker sig som en grav tillväxthämning redan under fostertiden, och efter födseln utvecklar barnet en uttalad metabolisk acidosis pga. av nedsatt funktion i komplex III. Övriga symtom är proximal tubulopati, nedsatt leverfunktion med cirrhos och uttalad järnupplagring, störd järnmetabolism och tidig död. Diagnosen ställs med hjälp av mutationen, alla barn av finländskt ursprung har haft samma homozygota mutation S78G. I andra länder förekommer olika mutationer i BCS1L och fenotypen varierar. Behandlingen är än så länge enbart symptomatisk.

I regionala små populationer som har varit isolerade under en längre tid uppstår ofta en ansamling specifika genetiska sjukdomar orsakade av mutationer (s.k. grundareffekt från engelskans founder effect), som anrikats då populationen blivit föremål för en reducering med efterföljande ökning (1). Finland är ett sådant geografiskt isolat med sammanlagt 36 typiska genetiska sjukdomar, vilka i andra länder är exceptionellt sällsynta eller inte förekommer (1, 2). Detta har lett till att man talar om det "finländska genetiska arvet" (Finnish Disease Heritage). Sjukdomarna har schematiskt presenterats i form av en trappa med ett trappsteg ("Perheentupas trappsteg") för varje enskild sjukdom och årtal i den ordning som sjukdomen publicerats (1). GRACILE-syndromet (Fellmans syndrom MIM 603358), vars kliniska symtombild vi publicerade år 1998 (3), är den senaste sjukdomen på det översta trappsteget (1). De första patienterna observerades redan på 1960-talet, men en specifik sjukdomsbild var svår att definiera till en början eftersom det enda typiska fyndet var en uttalad metabolisk acidosis med dödlig utgång under neonatalperioden.

FÖRFATTAREN

Vineta Fellman är nordisk professor i neonatologi vid Lunds universitet och Helsingfors universitet samt överläkare vid neonatalavdelningen vid universitetssjukhuset i Lund

Fenotyp

Kartläggningen av 17 barn från 12 familjer resulterade i att sex karakteristiska fynd kunde identifieras hos alla barnen (Tabell I):

1) Uttalad tillväxthämning under fostertiden är det första symtomet. I vissa fall kunde man observera tillväxthämningen redan under den första trimestern, vilket ledde till senareläggning av den beräknade tiden för förlossningen (4).

2) En grav metabolisk acidosis, som utvecklas under det första dygnet. Utvecklingen av acidosen var dramatisk från ett ofta normalt pH vid födseln till ett pH-värde på 7,00 eller lägre och ett laktatvärde över 10 mmol/l vid intagning till neonatalavdelning vanligtvis redan under det första levnadsdygnet.

3) Fanconis syndrom med extrem aminoaciduri, som vanligtvis diagnostiserades i ett tidigt skede genom metabol sållning/screeningsundersökning av urinen. Den nedsatta reabsorptionen i proximala tubulus med bikarbonatförlust medverkar till den metaboliska acidosen.

4) Leverpåverkan med cholestas, cirrhos och fibros speciellt hos de barn som hade en längre överlevnad (5).

5) Avvikelse i järnmetabolismen med uttalad hemosideros i levern, högt ferritinvärde, lågt transferrinvärde och hög transferrinsaturation i blodet. Senare kunde vi även påvisa fritt järn i blodet (6, 7).

6) Tidig död, som i hälften av fallen inträffade under de två första veckorna efter födseln.

	Medelvärde	SD	
Födelsedata			
Graviditetslängd, veckor	37,6	3,03	
Födelsevikt, g	1655	495	
SD-värde	-3,9	0,7	
Födelselängd, cm	42,4	4	
Huvudomkrets	30,8	1,9	
	Median	Interkvartil-intervall	Referensvärde
Acidos			
Apgar vid 1 minut	9	7-9	8-10
pH, navelartär (n=8)	7,27	7,19-7,30	>7,20
pH, vid intagning	7,00	6,95 - 7,02	7,35-7,43
BE, vid intagning	-22	-4,5	-5,5
Laktat mmol/l (n=22)	13,7	8,2 - 20	0,7-1,8
Pyruvat mikromol/l (n=17)	141	80-156	40-70
Laktat/Pyruvat (n=17)	91	53 - 140	< 25
Järnmetabolism			
S-järn, mikromol/l (n=8)	16,3	9,6-19,4	19-48
Transferrin, g/l (n=7)	0,72	0,68-0,96	1,1-1,8
Transferrinsaturation, % (n=7)	81	61-100	30-60
Ferritin, mikrog/l (n=9)	1260	1120 - 2275	< 150
Järnhalt i leverbiopsi, mikrog/g (n=4)	5590	5290-5700	990-2800 (n=4)
Leverfunktion			
Bilirubin mikromol/l (n=12)	145	90-183	åldersrelaterat
Bilirubin, konjugerat mikromol/l (n=12)	58	35-112	< 6
ASAT, U/l (n=11)	134	83-220	< 80
ALAT, U/l (n=12)	58	52-93	< 40
Utfall			
Maximal alkalidos, mmol/kg/d (n=12)	15	12-18,5	
Tillväxt efter 1 vecka, g/vecka (n=9)	33	-12 - 63	
Överlevnadstid, dagar	23	2,5 - 65	

Tabell I.

Kliniska karakteristika hos 26 patienter med GRACILE syndrom (18 flickor och 8 pojkar).

Barnen hade inga tecken på neurologisk eller kardiovaskulär sjukdom eller avvikelse.

Akronymen GRACILE har jag härlett från de engelska orden på symtomen: Growth Retardation, Aminoaciduria, Cholestasis, Iron overload, Lactacidosis, och Early death. Begreppet GRACILE alluderar också på barnens utseende, de är små, slanka och sköra (Figur 1). Deras vakenhet och kommunikativa förmåga gör att föräldrarna får god kontakt om överlevnaden överstiger några dagar. Ansträngningar att få barnen att överleva under så bra förhållanden som möjligt åt-

minstone någon vecka är motiverade för att familjen skall få en gemensam värdefull tid med barnet.

Ytterligare 9 patienter har jag kunnat diagnostisera prospektivt sedan publikationen 1998, vilket ger en incidens på ca 1 fall per år i Finland. Trots att man varit medveten om sjukdomens förekomst, har barnens acidos vid intagningen till neonatalavdelning varit av samma svårighetsgrad som tidigare (Tabell I). Majoriteten av barnen är flickor, vilket tyder på att sjukdomen hos pojkar kan vara letal under ett tidigt embryonalt stadium, då familjerna

inte rapporterat tidigare missfall. Två aborter har utförts efter antenatal genetisk diagnostik.

Genotyp

Med kopplingsanalys kunde vi lokalisera mutationen till en väl bevarad haplotyp i andra kromosomen i regionen 2q33-37 (8). En homozygot 232A→G-mutation i andra exonet av BCS1L-genen med en Serin78Glycin (S78G) aminosyreförändring som följd (9) visade sig vara sjukdomens genetiska orsak (Figur 2). Alla finländska patienter med det typiska GRACILE-syndromet har varit S78G-homozygoter. Att denna s.k. polymorfism verkligen var den sjukdomsalstrande mutationen kunde påvisas genom undersökning av tre brittiska patienter med liknande symtom (9). De var alla heterozygota för olika BCS1L-mutationer (Figur 2). Hos en av dem påvisades två missens mutationer, S78G och R144Q (9). En hade R56STOP och V327A och den tredje en s.k. "splice site mutation" samt en nukleotidförändring i första intronet (Figur 2).

BCS1L-proteinet är "chaperon" för komplex III

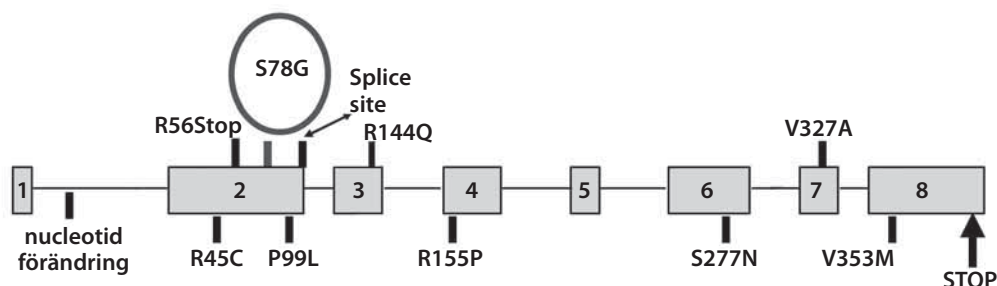
Proteinet BCS1 har först påvisats i jäst (10). Det hör till de s.k. AAA-proteinerna (ATPaser associerade med olika cellulära aktiviteter), villkas viktigaste funktioner är degradering av proteiner, uppbyggnad av membrankomplex, fusion av membran och genuttryck. Deras aktivitet sker genom energiberoende nedbrytning eller omkonfigurering av proteiner (11, 12). BCS1 är förankrat i mitokondriets inre membran så att N-terminalen är placerad mellan membranen, en enkel domän går genom inre membranet och fortsätter i matrix först som en hårnålsstruktur och därefter som en klumpformad konfiguration med C-terminalen (13). I jästexperiment har man med hjälp av BCS1-mutationer visat att varken Rieske-FeS-proteinet eller Qcr10p inkorporeras i andningskedjans komplex III (11, 13, 14). BCS1-proteinet fungerar alltså som en "chaperon", dvs. kopplar samman Rieske-proteinet med prekomplexet så att komplex III blir en fungerande helhet (11). När den humana S78G-mutationen infördes i jäst uppstod en defekt i den aeroba energiproduktionen, vilket tyder på CIII-brist (9) i enlighet med fynden i jästexperimenten med de traditionella BCS1-mutationerna (10, 11).



Figur 1.
En nyfödd fullgången flicka med GRACILE syndrom. Notera den uttalade tillväxthämningen (publiceras med föräldrarnas tillstånd)

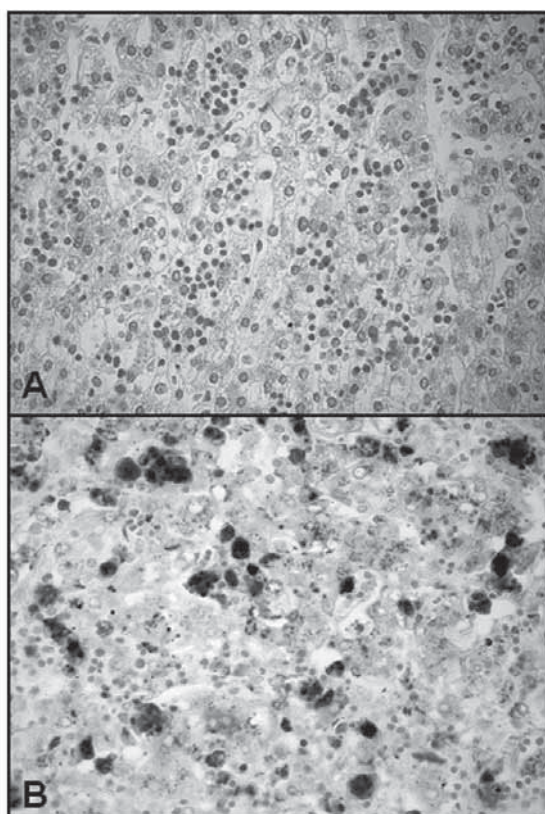
Komplex III

Det humana komplex III är ett proteinkomplex bestående av 11 subenheter av vilka en, cytokrom b, är kodad i mitokondriellt DNA, medan de övriga tio är kodade i nukleärt DNA (15). Komplex III är lokaliserat till mitokondriemembranet där det har flera funktioner. Det katalyserar elektrontransporten från ubiquinol till cytokrom c men är också involverat bl.a. i protonpumpningen över inre mitokondriemembranet och i superoxidproduktion (16). Elektrontransporten sker via FeS-kärnan i Rieske-proteinet och därför är den oxidativa fosforyleringen hämmad då Rieske-proteinet saknas i komplexet (17). Sjukdomar pga. komplex III-defekter är sällsynta och heterogena, vanligtvis debuterar de i skolåldern som muskelsvaghet, speciellt i samband med muskelträning eller tidigare i barndomen som kardiomyopati och Leighs sjukdom (18, 19).



Figur 2.

Schematisk bild av BCS1L-genen med kända mutationer angivna (9, 26, 27) och motsvarande aminosyre-förändring i proteinet. GRACILE- mutationen (9) 232Adenin-Guanin i exon 2 resulterar i ett utbyte av en konserverad aminosyra, serin till glycin (S78G).



Figur 3.

Perls färgning för påvisande av järn i vävnader.

A: lever från kontrollbarn saknar infärgning.

B: stora järnkonglomerat ses i lever från GRACILE-patient.

Sjukdomar pga. funktionsbrist i komplex IV är fyra gånger vanligare, vilket kan vara ett tecken på att en funktionsbrist i komplex III kan kompenseras av de andra komplexen (19) samt möjligen genom att andningskedjans komplex kan bilda s.k. superkomplex (20).

Av alla mitokondriella sjukdomar beror endast sju procent på funktionsbrist i komplex III (18). Mutationer i den mitokondriellt kodade subenheten cytochrom b är den vanligaste orsaken till komplex III-brist (18). Den första mutationen i en nukleärt kodad subenhet (ubiquinonbindande proteinet, subenhet VII) konstaterades hos ett barn med metabol acidosis och hypoglycemi i samband med gastroenterit vid 8 månaders ålder (21). Barnet har därefter haft ett par perioder med hypoglykemi och metabol acidosis men ingen annan organpåverkan.

BCS1L och komplex III-funktionsbrist

GRACILE-syndromet manifesteras under det första dygnet med en uttalad acidosis, hög laktat/pyruvat-kvot tydande på en funktionsbrist i andningskedjan (Tabell I). Innan möjligheter till genetisk utredning fanns, gjordes ett flertal mitokondrieisoleringar från muskelbiopsier, fibroblaster och vävnader tagna vid metabola obduktioner någon timme efter döden, men vi kunde inte påvisa någon signifikant aktivitetsbrist i komplex III eller andra komplex (3, 9), vilket kan bero på svårigheter att bestämma komplex III-aktiviteten in vitro (22). Metoden som användes mäter inte komplex III separat från de andra (23), vilket av Rustins fors-

kargrupp har kritiserat vara en felkälla med falskt positivt aktivitetsresultat (22). Aktivitetsbestämningar från leverhomogenat med deras metod visade sänkt aktivitet hos två GRACILE-patienter men osäkert fynd i andra (24). Svårigheter att bestämma aktiviteten i andningskedjans komplex har också påtalats av andra, och en jämförande studie har utförts mellan resultat på samma vävnadsprov analyserade i 14 olika laboratorier i åtta länder (25). Ett av laboratorierna, där också GRACILE-patienters vävnader har blivit analyserade, presterade i jämförelsen medianvärden. Komplex III-aktiviteten i hjärtvävnad från sex patienter varierade mellan 9 och 70 procent av normalmedelvärdet och samma variation konstaterades för de andra komplexen. Hos en patient var komplex III-aktiviteten i levern endast en tredjedel av normalmedelvärdet, medan resultaten inte var diagnostiska för andra (24). Aktivitetsmätningarna och syrekonsumtionen i mitokondrier har alltså inte kunnat påvisa en klar funktionssänkning av komplex III, men med s.k. Blue Native Page elektrofores med immunoblotting kunde vi konstatera en klar sänkning av mängden komplex III och Rieske-protein i jämförelse med andra komplex (24). Laktacidosen i GRACILE kan alltså anses bero på funktionsbrist i komplex III.

Hos patienter i andra länder med påvisade BCS1L-mutationer har nedsatt komplex III-funktion varit den primära förändring som lett till diagnostisk utredning och sekvensering av BCS1L (26–28). Komplex III-defekt pga. BCS1L-mutationer har hittills påvisats hos 3 brittiska patienter (9), hos 6 patienter från tre familjer med turkiskt ursprung i Frankrike (26), hos 2 spanska barn från samma familj (27) och hos ett danskt barn med afrikanskt ursprung (28). I hälften av fallen var det frågan om en homozygot mutation, i andra hälften en kombinerad heterozygot mutation. Fenotypen hos dessa nyfödda har inte varit identisk med GRACILE-syndromet, men alla har haft laktacidosis och majoriteten proximal tubulopati samt leverdysfunktion. Tillväxthämningen har varit lindrig eller måttlig (födelsevikt 2,3–3,3 kg vid fullgången tid) och överlevnaden har i åtminstone tre fall varit längre än ett halvt år; den längsta uppföljningen varade till 9 års ålder. Inga uppgifter finns om störning i järnmetabolismen. Flera barn hade neurologiska avvikelser, som neonatala kramper, Leighs syndrom eller psykomotorisk retardation (26,

29). Vi har påvisat den typiska GRACILE-fenotypen och -mutationen i en svensk familj med finländskt ursprung (4).

Diagnostik

Det karakteristiska haplotypfyndet gjorde det möjligt att till en början utföra antenatala diagnoser med hjälp av haplotypbestämning (4, 8). Numera, efter påvisande av den specifika mutationen (9), ställs diagnosen med en SNP-metod ("single nucleotide polymorphism") vid HNS molekylärgenetiska laboratorium. Grav tillväxtrubbning hos foster som varken har en kromosomförändring eller tecken på placentala orsak till störningen, bör i Finland vara indikation för antenatal utredning av S78G-mutation.

Behandling

Järnansamlingen i levern (Figur 3) förefaller att spontant minska postnatalet (5, 6). Hittills har ingen behandlig varit effektiv vid syndromet (3, 7). Behandlingsförsök med apotransferrin och blodbyte har utförts på två patienter, som båda levde längre än mediantiden. Behandlingens effekt var marginell och därför har ytterligare barn inte behandlats (7). Levertransplantation har visat sig effektiv vid neonatal hemokromatos (30). Transplantation har hittills inte varit aktuellt eftersom GRACILE-barnen har haft en lägre vikt än önskvärt för utförande av transplantation och eftersom det är oklart om deras neurologiska utveckling skulle vara normal i ett senare skede med tanke på de ofta förekommande neurologiska avvikelserna i samband med andra BCS1L-mutationer.

Varför är GRACILE-syndromet letalt?

Sammanfattningsvis kan man konstatera att GRACILE-syndromet är en typisk sjukdom för det finländska genetiska arvet, alla barn har samma homozygota mutation och fenotypen är distinkt. Med ökat medvetande om BCS1L-mutationernas existens torde de upptäckas i högre grad. Sjukdomsbilden vid komplex III-brist pga. mutationer i cytokrom b eller annan komplex III-subenhet (18) är betydligt lindrigare än vid GRACILE-syndromet. Därför är vår hypotes att BCS1L har en annan funktion förutom att bygga upp komplex III

relaterad till intracellulär järntransport. "Chaperon" för andningskedjans andra komplex, t.ex. GRIM-19 för komplex I (31) har andra funktioner än bara en chaperonuppgift. Vi har i en studie på möss konstaterat att uttrycket av BCS1L är uttalat i neuronal vävnad under embryonal utveckling och att proteinets lokalisering inte helt överlappar med komplex III och Rieske-proteinets placering i celler (32). Detta stöder hypotesen om en annan funktion än enbart chaperonens. Med hjälp av experimentella studier hoppas vi kunna klarlägga BCS1L-funktionen i en snar framtid.

Prof. Vineta Fellman

Barn- och ungdomssjukhuset

PB 281

00029 HNS

vineta.fellman@helsinki.fi

Forskningsprojektet har fått understöd av Finska Läkaresällskapet.

Referenser

- Norio R. Finnish Disease Heritage I: characteristics, causes, background. *Hum Genet.* 2003; 112:441–456.
- Norio R. The Finnish Disease Heritage III: the individual diseases. *Hum Genet.* 2003; 112:470–526.
- Fellman V, Rapola J, Pihko H, Varilo T, Raivio KO. Iron overload disease in infants involving fetal growth retardation, lactic acidosis, liver haemosiderosis, and aminoaciduria. *Lancet* 1998; 351:490–493.
- Fellman V, Visapää I, Vujic M, Wennerholm U-B, Peltonen L. Antenatal diagnosis of hereditary fetal growth retardation with aminoaciduria, cholestasis, iron overload, and lactic acidosis in the newborn infant. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:398–402.
- Rapola J, Heikkilä P, Fellman V. Pathology of lethal fetal growth retardation syndrome with, aminoaciduria, iron overload, and lactic acidosis (GRACILE). *Pediatr Pathol Mol Med* 2002;21:183–193.
- Fellman V. The GRACILE syndrome, a neonatal lethal metabolic disorders with iron overload. *Blood Cell Mol Dis* 2002;29:444–450.
- Fellman V, von Bonsdorff L, Parkkinen J. Exogenous apotransferrin and exchange transfusions in hereditary iron overload disease. *Pediatrics* 2000;105:398–401.
- Visapää I, Fellman V, Varilo T, Palotie A, Raivio KO, Peltonen L. Assignment of the locus for a new lethal neonatal metabolic syndrome to 2q33-37. *Am J Hum Genet* 1998;63:1396–1403.
- Visapää I, Fellman V, Vesa J, Dasvarma A, Hutton JL, Kumar V et al. GRACILE syndrome, a lethal metabolic disorder with iron overload, is caused by a point mutation in BCS1L. *Am J Hum Genet* 2002;4:863–876.
- Nobrega FG, Nobrega MP, Tzagoloff A. BCS1, a novel gene required for the expression of functional Rieske iron-sulfur protein in *Saccharomyces cerevisiae*. *EMBO J* 1992;11:3821–29.
- Cruciat, C.-M., Hell, K., Fölsch, H., Neupert, W., Stuart, R.A. Bcs1p, an AAAfamily member, is a chaperone for the assembly of the cytochrome *bc1* complex (1999) *Embo J* 18,226–33.
- Frickey T, Lupas AN. Phylogenetic analysis of AAA proteins. *J Struct Biol.* 2004;146:2–10.
- Fölsch H, Guiard B, Neupert W, Stuart RA. Internal targeting signal of the BCS1 protein: a novel mechanism of import into mitochondria. *EMBO J* 1996;15:479–87.
- Petruzzella V, Tiranti V, Fernandez P, Ianna P, Carozzo R, Zeviani M. Identification and characterization of human cDNAs specific to BCS1, PET112, SCO1, COX15, and COX11, five genes involved in the formation and function of the mitochondrial respiratory chain. *Genomics* 1998;54:494–504.
- DiMauro S. Mitochondrial diseases. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1658:80–88.
- Guzy RD, Hoyos B, Robin E, Chen H, Liu L, Mansfield KD et al Mitochondrial complex III is required for hypoxia-induced ROS production and cellular oxygen sensing. *Cell Metabolism* 2005;1:401–408.
- Birch-Manin, M.A., Shepherd, I.M., Watmough, J. et al. Fatal lactic acidosis in infancy with a defect of complex III of respiratory chain. *Pediatr Res* 1989;25:553–9.
- Rotig A, Lebon S, Zinovieva E, Mollet J, Sarzi E, Bonnefont JP, Munnich A. Molecular diagnostics of mitochondrial disorders. *Biochim Biophys Acta* 2004;1659: 129–135.
- Borisov VB. Defects in mitochondrial respiratory complexes III and IV, and human pathologies. *Mol Aspects Med* 2002; 23:382–412.
- D'Aurelio M, Gajewski CD, Lenaz G, Manfredi G. Respiratory chain supercomplexes set the threshold for respiration defects in human mtDNA mutant cybrids. *Hum Mol Genet.* 2006;15:2157–69.
- Haut S, Brivet M, Touati G, Rustin P, Lebon S, Garcia-Cazorla A et al A deletion in the human QP-C gene causes a complex III deficiency resulting in hypoglycaemia and lactic acidosis. *Hum Genet.* 2003;113:118–122.
- Chretien D, Slama A, Briere JJ, Munnich A, et al. Revisiting pitfalls, problems and tentative solutions for assaying mitochondrial respiratory chain complex III in human samples. *Curr Med Chem* 2004;11:233–239.
- Majander A, Rapola J, Sariola H, Suomalainen A, et al. Diagnosis of fatal infantile defects of the mitochondrial respiratory chain: age dependence and postmortem analysis of enzyme activities. *J Neurol Sci* 1995;134:95–102.
- Kotarsky H, Karikoski R, van Coster R, Fellman V. GRACILE syndrome – complex III deficiency with iron overload. Society for Pediatric Research, Annual Meeting 2006, abstract.
- Gellerich FN, Mayr JA, Reuter S, Sperl W, Zierz S. The problem of interlab variation in methods for mitochondrial disease diagnosis: enzymatic measurement of respiratory chain complexes. *Mitochondrion.* 2004;4:427–439.
- de Lonlay P, Valnot I, Barrientos A, Gorbatyuk M, et al. A mutant mitochondrial respiratory chain assembly protein causes complex III deficiency in patients with tubulopathy, encephalopathy and liver failure. *Nat Genet* 2001;29:57–60.
- De Meirleir L, Seneca S, Damis E, Sepulchre B, Hoorens A, Gerlo E, Garcia Silva MT, Hernandez EM, Lissens W, van Coster R. Clinical and diagnostic characteristics of complex III deficiency due to mutations in the BCS1L gene. *Am J Med Genet* 2003;121A:126–31.
- Ostergaard E. personlig kommunikation
- Morris, A.A.M., Taylor, R.W., Birch-Manin, M.A. et al. Neonatal Fanconi syndrome due to deficiency of complex III of the respiratory chain. *Pediatr Nephrol* 1995;9: 407–411.
- Sigurdsson L, Reyes J, Kocoshis SA, Hansen TW, Rosh J, Knisely AS. Neonatal hemochromatosis: outcomes of pharmacologic and surgical therapies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;26:85–89.
- Huang G, Lu H, Ng DC, Ponniah S, Guo K Lufei C et al. GRIM-19, a cell death regulatory protein, is essential for assembly and function of mitochondrial complex I. *Mol Cell Biol* 2004;24:8447–56.
- Kotarsky H, Imran T, Mannisto S, Heikinheimo M, Hansson S, Fellman V. BCS1L is expressed in critical regions for neural development during ontogenesis in mice. *Gen Expr Patterns*, in press 2006.

Övervikt hos barn och unga

MARITA LIPSANEN-NYMAN OCH ELIN BJÖRKQVIST

Övervikt hos barn är ett stadigt växande och världsomfattande hälsoproblem. Speciellt oroväckande är att överviktens svårhetsgrad förvärras. Utvecklingen av grav övervikt betyder en kraftigt ökad risk för nedsatt glukostolerans och progressiv insulinresistens redan under barndomen. Även i Finland har grav övervikt hos ungdomar fördubblats under de två senaste decennierna. Det står klart att preventiva och behandlande insatser behövs på många nivåer. Om den pågående trenden av att övervikt övergår till fetma fritt får eskalera är prognosen av hälsoläget för den kommande vuxna generationen oroande.

Grav övervikt ökar epidemiskt i hela världen. Vi ser en snabb ökning även i Finland och aktiva åtgärder kommer att krävas för att dämpa denna utveckling.

För hundra år sedan var undernäring med nedsatt motståndskraft mot infektionssjukdomar en viktig förklaring till hög barndödlighet. Detta är fortfarande situationen i många utvecklingsländer. De västliga industriländerna har däremot utvecklat välfärdssamhällen, och på många håll är man inne i ett överflöds-samhälle där övervikt hos barn är ett stadigt växande hälsoproblem. USA har lett denna trend och gör det fortfarande; under drygt 30 år har grav övervikt (BMI > 95:e percentilen) mer än dubblats hos barn i åldern 2–5 och 12–19 år samt ökat trefaldigt hos barn i åldern 6–11 år (1). En betydande ökning i prevalensen skedde ännu under perioden 1999–2004, den var kraftigare hos pojkarna medan ökningen hos flickorna hade börjat plana ut. Prevalensen för grav övervikt hos flickor och pojkar från 2 till 19 år ligger nu på över 17 procent i USA (1).

Ett annat oroväckande fynd är att överviktens svårhetsgrad förvärras; dubbelt så många flickor var feta (BMI > 95:e percentilen) vid

19 års ålder än vid 9 års ålder i en amerikansk longitudinell studie, där drygt 2 000 flickor följts under tio års tid. Vid 19 års ålder var mer än hälften av de med afroamerikansk och en tredjedel av de med europeisk bakgrund överviktiga (BMI > 85:e percentilen), medan mer än en tredjedel av de med afroamerikansk och en femtedel av de med europeisk bakgrund var feta (2). Liknande men mindre dramatiska fynd har rapporterats också från andra än västliga industriländer. Rapporter från Sydostasien och Sydamerika pekar på en utveckling som kan leda till århundradets epidemi med stora hälso- och kostnadsrelaterade konsekvenser (3).

I de europeiska länderna är 10–20 procent av den pediatrika populationen nu överviktig (4). I medelhavsländerna noteras en ännu högre förekomst. I Finland har övervikt och fetma fördubblats under de senaste 20 åren, och enligt de senaste rapporterna är 15 procent av våra barn i åldern 7–15 år överviktiga och 5 procent feta (5, 6).

Definition av övervikt och fetma

Övervikt hos barn definieras internationellt enligt WHO/IOTF som barnjusterade BMI, vilket motsvarar 25 kg/m² (övervikt BMI 25–30) eller 30 kg/m² (grav övervikt eller fetma BMI > 30). Dessa värden motsvarar BMI över 85:e respektive 98:e percentilen. Viktuppföljningen hos barn har däremot i Finland traditionellt skett med diagram, i vilket vikten anges som längdvikt (vikten i förhållande till medelvikten för en grupp individer med samma längd, ålder och kön). Övervikt definieras som en längdvikt som överstiger

FÖRFATTARNA

Marita Lipsanen är docent i barnendokrinologi vid Helsingfors universitet samt specialistläkare vid HUCS Barn- och ungdomssjukhuset.

ML Elin Björkqvist är hälsocentralsläkare vid Korsholms hälsocentral.

medelvikten med 10–20 procent eller 20–40 procent hos barn under respektive över 7 år (7). Grav övervikt definieras på motsvarande vis då längdvikten överstiger medelvikten med 20 eller 40 procent hos barn under, respektive över 7 år (7). Dessa gränsvärden motsvarar ett BMI över 90:e percentilen (övervikt) respektive 98:e percentilen (grav övervikt). Problemet med att använda BMI inom pediatriken beror på att BMI varierar med kroppsproportionerna och därmed också med ålder och pubertetsstatus; det lämpar sig därför inte som sådant för en rak jämförelse som den ålders- och längdanpassade viktprocenten. Hos ungdomar vars längdtillväxt avstannat är BMI-värdena jämförbara.

Konsekvenserna av övervikt

Att fetma är förenat med allvarlig somatisk sjuklighet är välkänt. Förekomsten av astma, nedsatt allmänkondition, sömnapné, ledsmärtor och andra ortopediska besvär ökar. Därtill kommer att störningar i fett- och glukosomsättningen med insulinresistens, nedsatt glukostolerans, avvikande blodlipider, förhöjt blodtryck och tecken på leverförfettning, störningar i menstruationscykeln samt uttalad bröstförstoring hos tonårspojkar är väletablerade konsekvenser av svår övervikt hos barn och ungdomar (7).

Många faktorer pekar på att feta barn mår sämre, presterar mindre och har sociala problem i större omfattning än normalviktiga (7), men få vetenskapliga studier har undersökt detta. I en studie från 2003 jämfördes livskvaliteten hos barn och ungdomar med svår övervikt med livskvaliteten hos friska normalviktiga och hos barn och ungdomar med cancer (8). Författarna använde ett enkätformulär för undersökning av livskvaliteten hos pediatrika patienter (PedsQL 4.0). De undersökte både den subjektiva och den föräldrauppskattade livskvaliteten med fokus på psykosocial och fysisk hälsa samt funktionsförmåga. Undersökningen visade att feta barn och ungdomar hade statistiskt signifikant lägre själv- och föräldraskattad livskvalitet. Eftersom studien inte var populationsbaserad och dessutom gjord i Kalifornien kan resultaten inte direkt överföras till europeiska eller skandinaviska förhållanden. Men den visar ändå att grav övervikt är en svår och stigmatiserande sjukdom med påverkan på livskvaliteten redan i mycket unga år. Förutom dålig livskvalitet finns det tecken på att överviktiga barn ofta möter en rad andra

svåra problem som mobbning, utanförskap samt lägre nivå inom utbildning och jobb än förväntat (7).

Typ 2-diabetes

Sedan några år kommer det larmrapporter från USA om ökande frekvens av typ 2-diabetes även i den pediatrika populationen. I en studie av 167 barn med svår övervikt som gjordes vid Yale University fann man glukosintolerans hos 25 procent av barnen under 10 år och hos 21 procent av dem som var 10–18 år (medel-BMI 34–37), i den äldre gruppen hade 4 procent typ 2-diabetes (9). I vissa områden av USA är en tredjedel av nydiagnostiserade fall av diabetes hos tonåringarna av typ 2-diabetes (10). Över en tioårsperiod har incidensen av typ 2-diabetes ökat tiofaldigt bland ungdomar i Cincinnati, Ohio (10). Man uppskattar att antalet barn med typ 2-diabetes i USA inom 20–30 år kommer att vara fler än de med typ 1. En liknande utveckling registreras också hos japanska skolbarn (11). I Europa är typ 2-diabetes hos barn och ungdomar dock ovanlig och prevalensen ligger vid 0–4 procent (7).

Genetiska och socioekonomiska faktorer

Etniska skillnader

Det finns tydliga skillnader i risken för metabolisk sjukdom rapporterade för olika etniska grupper. Det är oklart hur stor del av skillnaderna som beror på olikheter i livsstil, socioekonomi eller ärftliga faktorer och hur mycket som är en följd av epigenetisk prägling av kroppssammansättningen och metabolismen under fostertiden (12). Den epidemi av typ 2-diabetes som rapporteras bland tonåringar med grav övervikt i USA har en överrepresentation från indiansk, afroamerikansk och latinamerikansk population. Dessa minoritetsgrupper har under många generationer levt under socioekonomiskt och nutritionellt sämre förhållanden och det kan ha skett en selektion av individer med en energieffektiv ämnesomsättning. I dagens samhälle är dessa individer speciellt känsliga för metabolisk sjukdom. Etniska skillnader har också noterats i Europa. Till exempel i Storbritannien visar en populationsbaserad, representativ undersökning av 5 689 barn i åldrarna 2–20 år att barn av afrokaribisk och av indispakistansk ursprung har en klart ökad risk för övervikt och fetma (13). En populationsbaserad undersökning om

prevalensen av övervikt bland utlandsadopterade barn i Sverige visar att 22 procent av de barn som adopterats från Latinamerika var som unga vuxna överviktiga; speciellt de från Chile (29 procent). Av dem som adopterats från indiska kontinenten var 8 procent överviktiga jämfört med 12 procent av dem från Fjärran Östern och 11 procent av dem från Sydkorea (14).

Både ärftlig benägenhet och miljöfaktorer inverkar när övervikt utvecklas. Huruvida det rör sig om socialt eller biologiskt arv har diskuterats, men både adoptionsstudier och tvillingstudier bekräftar att det biologiska arvet spelar en stor roll. Forskningen i ärftliga faktorer är intensiv (15) och kommer förhoppningsvis att öka förståelsen för hur fetma uppstår samt därmed utvecklingen av nya verktyg för att bekämpa den. Flera undersökningar påvisar dock att omgivningsfaktorer, bland dem socioekonomiska faktorer, är avgörande för fetmans utveckling. Undersökningar från Sverige visar t.ex. ett samband mellan låg utbildningsnivå och risken för fetma (16). En populationsundersökning från Plymouth visade att frekvensen av fetma var 30–40 procent högre bland barnen i den fattigaste fjärdedelen av staden jämfört med den rikaste fjärdedelen (17). Låg födelsevikt är på ett liknande sätt kopplat till socioekonomiska faktorer. Barkers teori om det möjliga sambandet mellan låg födelsevikt och risken för övervikt gör denna koppling intressant (se artikel i denna tidskrift).

Barkers hypotes

Barkers hypotes om en "thrifty phenotype" från 1992 förknippar dålig intrauterin tillväxt med en ökad risk för utveckling av glukosintolerans och metaboliskt syndrom i vuxen ålder (18). Man tänkte sig att en svältsituation under fosterstadiet skulle skapa en permanent (epigenetisk) prägling av metabolismen. Den funktionella avsikten skulle vara att skapa en individ som är anpassad till en energifattig omgivning med förmåga att snabbt kunna samla på sig reservnärning vid god tillgång på föda för att klara återkommande svältperioder. Denna metaboliska prägling skulle samtidigt göra individen känslig för övernutrition med risk för utveckling av fetma, insulinresistens och metaboliskt syndrom. Sambandet mellan låg födelsevikt och kardiovaskulär sjukdom har väckt stort intresse.

Det är intressant att det från Indien, där en tredjedel av de nyfödda är tillväxthämmade, dvs. har en födelsevikt under 2 500 g, och

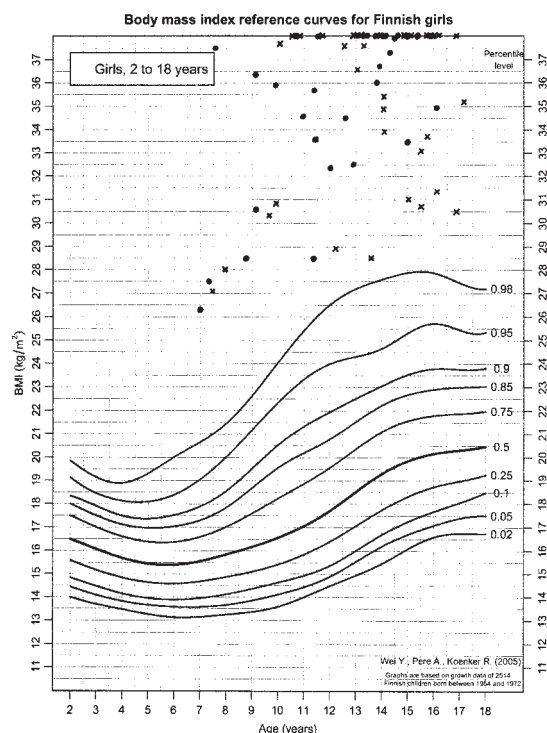
den genomsnittliga födelsevikten ligger på 2 600–2 700 g, har rapporteras att andelen fettvävnad hos barnen är nästan lika stor som hos välnärda kaukasiska barn (19). Detta har skapat begreppet "thin-fat phenotype" där individen för ett givet BMI har en högre andel fettvävnad och mera visceralt fett som en möjlig konsekvens av undernäring under fostertiden. I Indien är den socioekonomiska utvecklingen nu snabb, och stora delar av befolkningen blir utsatta för kombinationen övernutrition och otillräcklig fysisk aktivitet. Prevalensen av typ 2-diabetes bland stadsbefolkningen har ökat från < 3 procent på 70-talet till > 12 procent år 2000, och en lika stor andel har nedsatt glukostolerans (20). Det är följaktligen möjligt att en medfödd benägenhet till insulinresistens kan vara en bakgrundsfaktor för utvecklingen av övervikt, vilket sedan i sin tur förstärker insulinresistensen.

Övervikt och typ 2 -diabetes hos finländska barn

Även i Finland har prevalensen av övervikt och fetma ökat bland barn och ungdomar. Kunskapen om förekomsten av övervikt är ännu knapp speciellt när det gäller yngre barn. En epidemiologisk undersökning av unga i åldern 12–18 år som omfattade över 1 000 ungdomar redovisar en dubbling av övervikt och fetma oberoende av kön eller åldersgrupp under tidsintervallet 1977–1999 (5). Undersökningen granskade även gränsvärdena för 85:e och 95:e percentilerna (övervikt respektive grav övervikt) i BMI-kurvorna enligt ålder och kön. Studien visade att dessa gränsvärden klart hade ökat, samtidigt som medianvärdet hade förblivit relativt konstant. Detta visar även hos oss att det är speciellt överviktens svårhetsgrad som ökar, dvs. individer med övervikt är allt fetare.

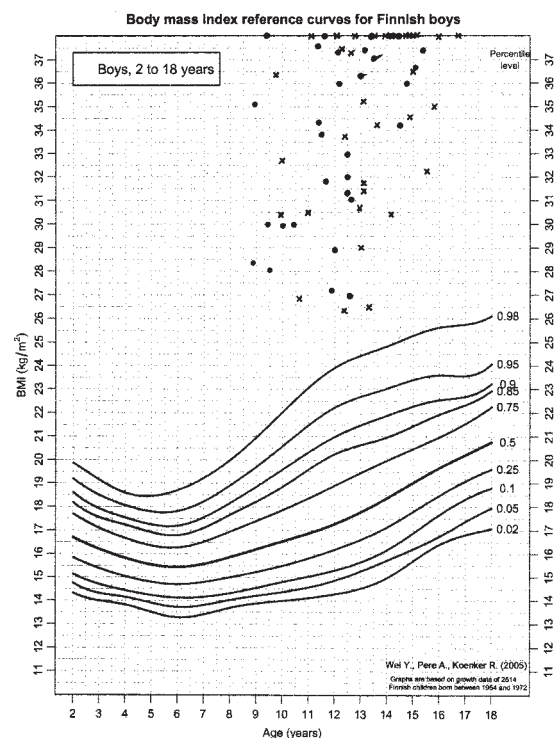
Det har publicerats endast en studie från Finland om glukostoleransen hos feta barn. Förekomsten av nedsatt glukostolerans var runt 10 procent i en grupp på 115 barn (21). Liksom i det övriga Europa var typ 2-diabetes sällsynt. Men utvecklingen av grav övervikt med nedsatt glukostolerans och progressiv insulinresistens redan under barndomen ger en oroande prognos av hälsoläget för den kommande vuxna generationen.

I en pilotstudie granskade vi sockerbalansen hos 65 barn och unga som remitterats till Barn- och ungdomssjukhuset vid HUCS



Fotnot:
Patienter med BMI > 38 antecknades på diagramets översta BMI-linje. • = första kontrollen, x = andra kontrollen

Figur 1a.
Flickornas BMI i jämförelse med finländska BMI-kurvor.



Fotnot:
Patienter med BMI > 38 antecknades på diagramets översta BMI-linje. • = första kontrollen, x = andra kontrollen

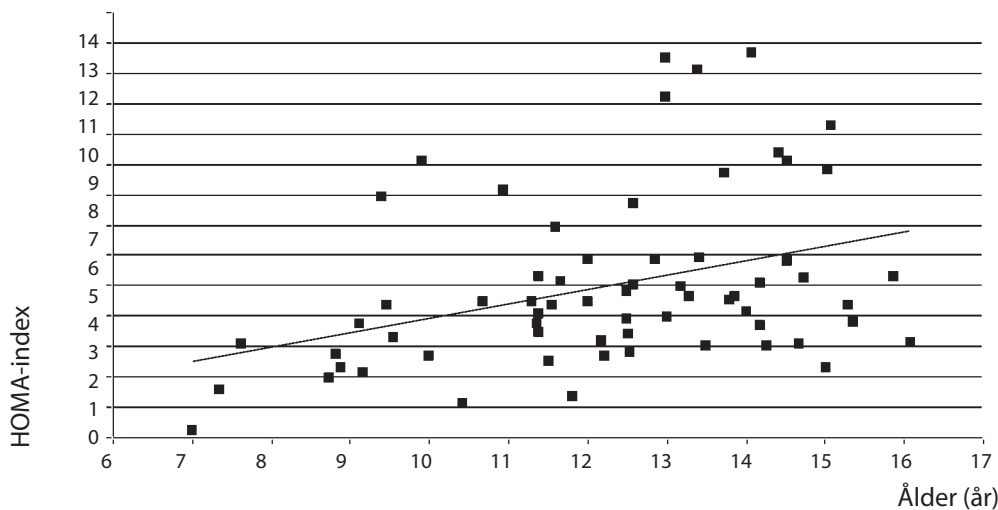
Figur 1b.
Pojkarnas BMI i jämförelse med finländska BMI-kurvor.

under åren 2001–2004 pga. grav övervikt (längdvikt över 60 procent, BMI > 95:e percentilen) (22). Patienterna hade remitterats i enlighet med den rådande vårdkedjan för barn och unga med övervikt i Helsingfors. Samtliga patienter hade genomgått en standardiserad oral glukosbelastning (OGTT) i enlighet med praxis på vår barn- och ungdomsmottagning. Från analysen uteslöt vi de patienter som tillhörde någon etnisk minoritet. Av patienterna var 27 barn (ålder 7–11 år) och 38 ungdomar (12–16 år), könsfördelningen var jämn med 33 flickor och 32 pojkar. Många av barnen hade en bakgrund med tidigare vårdkontakter p.g.a. övervikt. Blodglukosvärdena tolkades enligt WHO:s referensvärden. Insulinresistensen utvärderades utifrån det maximala uppmätta insulinvärdet i serum under glukosbelastningen och gränserna för normal insulinrespons respektive svår insulinresistens sattes vid < 75 mU/l respektive > 150 mU/l insulin i serum. Som mått användes även den homeostatiska modellen för värdering av insulinresistens

(HOMA-IR) (23).

Patienternas längdvikt varierade mellan 55 och 144 procent samt motsvarade ett BMI som klart, hos de flesta kraftigt överskred gränsvärdet för grav övervikt (> 98:e percentilen) (Figur 1 a och b). Våra resultat visade att insulinkänsligheten var normal endast hos en tiondel av patienterna medan 57 procent uppvisade svår insulinresistens. Hos barn över 11 år kunde man konstatera att en ökning av insulinresistensen var förknippad med ökande BMI och stigande ålder (Figur 2), vilket väl överensstämmer med den ökning av insulinresistensen som regelmässigt ses vid normal pubertetsutveckling och viktökning (24). Förekomsten av nedsatt glukostolerans (IGT) låg på 47,7 procent. IGT kunde associeras med stigande ålder men var oberoende av kön. Bara en patient diagnostiserades med typ 2-diabetes. Effekten av den hälso- och livsstilsintervention som gavs under uppföljningen för att stimulera till viktning och förbättrat metaboliskt status var anspråkslös;

Relation mellan HOMA-index och ålder



Figur 2.
Insulinresistens vid första OGTT-undersökningen på basen av HOMA-index.

dock avstannade viktökningen hos mer än hälften av patienterna (Figur 1 a och b).

IGT-prevalensen i vår patientgrupp hör till de högsta i jämförelse med liknande utländska material (7) och är klart högre än den på 10 procent som tidigare rapporterats gälla för finländska förhållanden (21). Typ 2-diabetes diagnostiserades hos endast en patient och gav en prevalens på 1,5 procent, vilket väl överensstämmer med europeiska studier och vår allmänna uppfattning om prevalensen av typ 2-diabetes hos finländska barn och unga med svår övervikt.

Trots den oroväckande upptäckten om nedsatt glukostolerans hos nästan hälften av pediatrika patienter i grundskoleåldern som remitterats till specialiserad sjukvård på grund av grav övervikt, kan man inte göra långt dragna slutsatser på basis av denna pilotstudie. Det rör sig om ett litet, synnerligen utvalt patientmaterial om bara 65 patienter med svåra viktproblem. Könsfördelningen och patienternas spridning över ålderintervallet 7–16 år var jämn, men uppdelningen i barn- respektive ungdomsgrupp var grov och kan ha inverkat på resultaten av insulinkänsligheten. Med kännedom om pubertetens starka inverkan på både BMI och insulinresistens (24) skulle en gräns enligt benmognadsålder eller kliniskt kontrollerat pubertetsstatus på

Tannerskalan, ha gett en bättre måttstock för resultaten. Då dessa uppgifter inte fanns att tillgå för samtliga patienter gjordes gränsdragningen vid 12 år.

Trots ovanstående reservationer belyser vår studie dagsläget och patientmaterialet inom den pediatrika specialiserade sjukvården. Den ger också en god inblick i vad som krävs av vården och vad vi har att vänta oss av framtiden såvida den pågående trenden av snabb utveckling från övervikt till grav övervikt fritt får eskalera. Eftersom ungefär 40 procent av alla med glukosintolerans antas utveckla diabetes över en 5–10 års period, ger övervikt med IGT redan under barndomen en dyster prognos för hälsoläget hos den kommande vuxna generationen. Till exempel i Botniastudien fann man att risken för kardiovaskulär sjukdom och stroke i ålderskategorin 35–70 år var tredubblad och risken för kardiovaskulärt betingad mortalitet sexfaldigt ökad för dem som hade tecken på metaboliskt syndrom (25).

Studierna i prevalensen av övervikt och fetma bland barn och unga i Finland är än så länge få, men de bekräftar en förekomst och en ökning väl jämförbar med många andra länder i västvärlden. Resultaten pekar också på att det även i Finland är speciellt den svåra övervikten som ökar. Detta är

särskilt allvarligt med tanke på den därmed ökade risken för medicinska följsjukdomar. På många håll i Finland har man vaknat, bl.a. tillsatte Lääkäriseura Duodecim och Barnläkarföreningen i Finland år 2005 en arbetsgrupp som utvärderade god medicinsk praxis vid övervikt hos barn (7). Slutsatsen är att det vetenskapliga underlaget för effekten av förebyggande åtgärder och behandlingen av barnfetma än så länge är magert. Preventiva och behandlande insatser behövs på många nivåer (7, 26). De preventiva åtgärderna är de mest kostnadseffektiva. Till synes små åtgärder och måttliga framgångar kan innebära stora effekter på förekomsten av övervikt på lång sikt. Insatser för att grundlägga goda matvanor i småbarns- och skolåldern samt för att öka intresset och möjligheterna för fysisk aktivitet bland både barn och föräldrar är viktigt. Kombinerade med insatser på samhällsnivå kunde dylika åtgärder kanske vända den eskalerande trenden. Finland är dessutom steget före i förebyggande hälsovård jämfört med många andra länder i och med att vi har ett färdigt uppbyggt nät med barnrådgivningarna och skolhälsovården, som i praktiken når alla barn, ungdomar och deras familjer. Om denna tillgång kunde tilldelas resurser så att den effektivare kunde bekämpa övervikt hos barn och unga kunde vi nå resultat som får återverkningar långt in i framtiden.

Docent Marita Lipsanen-Nyman
HUCS Barn- och ungdomssjukhuset
PB 281
00029 HNS
marita.lipsanen@hus.fi

Referenser

- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of Overweight and Obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006;295:1549-55.
- Kimm SY, Glynn NW, Obarzanek E, Kriska AM, Daniels SR, Barton BA, Liu K. Relation between the changes in physical activity and body-mass index during adolescence: a multicentre longitudinal study. *Lancet*. 2005; 366(9482):301-307.
- Speiser PW, Rudolf MCJ, Anhalt H et al. Consensus statement: Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Nutr* 2005;90:1871-87.
- Lissau I. Overweight and obesity epidemic among children. Answer from European countries. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(Suppl 3):10-5.
- Kautiainen S, Rimpelä A, Vikat A, Virtanen SM. Secular trends in overweight and obesity among Finnish adolescents in 1977-1999. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:544-552.
- Hakonen M, Lagström H, Kaitosaari T et al. Development of overweight in an atherosclerosis Prevention trial starting in early childhood. The STRIP study. *Int J Obes* 2006;30:618-626.
- Salo M, Angle S, Kaukua J, Ketola E, Komulainen J, Lipsanen-Nyman M, Nuutinen O, Pere A, Vanhapelto T, Veijola R. Lasten lihavuus: käypä-hoito-suositus. *Duodecim* 2005;121:2016-24.
- Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW. Health-Related Quality of Life of Severely Obese Children and Adolescents. *JAMA*. 2003;289:1813-19.
- Sinha R, Fisch G, Teague B et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346:802-810.
- Grinstein G, Muzumdar R, Aponte L, Vuguin P, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Presentation and 5-year follow-up of type 2 diabetes mellitus in African-American and Caribbean-Hispanic adolescents. *Horm Res*. 2003;60(3):121-126.
- Matsushita Y, Yoshiike N, Kaneda F, Yoshita K, Takimoto H. Trends in childhood obesity in Japan over the last 25 years from the national nutrition survey. *Obesity Research*. 2004;12(2):205-214.
- Hagenäs L. Insulinresistens på gott och ont. *Pediatrisk Endokrinologi* 2004;18:39-59.
- Saxena S, Ambler G, Cole TJ, Majeed A. Ethnic group differences in overweight and obese children and young people in England: cross sectional survey. *Arch Dis Child*. 2004;89(1):30-6.
- Johansson-Kark M, Rasmussen F, Hjern A. Overweight among international adopts in Sweden: a population-based study. *Acta paediatr*. 2002;91:827-32.
- Valli-Jaakola K, Schalin-Jäntti C. Lihavuusgeenit. *Suomen Lääkäril*. 2006;(10):1089-94.
- Rasmussen F, Johansson M. Övervikt bland unga män i riket och Stockholms Län. Tidstrender samt sociala och geografiska variationer. Epidemiologiska enheten, Samhällsmedicin, Stockholms Läns Landsting; 1997. Rapport nr 2.
- Kinra S, Nelder RP, Lewendon GJ. Deprivation and childhood obesity: a cross sectional study of 20,973 children in Plymouth, United Kingdom. *J Epidemiol. Community Health*. 2000;54(6):456-460.
- Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35(7):595-601.
- Yajnik CS. Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J Nutr*. 2004;134(1):205-210.
- Gupta A, Gupta R, Sarna M, Rastogi S, Gupta VP, Kothari K. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and insulin resistance syndrome in an urban Indian population. *Diabetes Research & Clinical Practice*. 2003;61(1):69-76, 2003 Jul.
- Saha MT, Keskinen P, Veijola R, Tapanainen P. Uhkaako tyyppi 2 diabetes myös suomalaisia lapsia? *Duodecim* 2003;119:1419-23.
- Björkqvist E. Insulinresistens och sockerbalans hos barn och unga med svår övervikt. Fördjupande forskningsprojekt. Medicinska fakulteten, Helsingfors universitet. 2005.
- Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child* 2005;90:10-14.
- Ball GD, Huang TT, Gower BA, Cruz ML, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, Goran MI. Longitudinal changes in insulin sensitivity, insulin secretion, and beta-cell function during puberty. *J Pediatrics*. 2006;148(1):16-22.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001. 24(4):683-689.
- Salo M. Lasten lihavuus - paljon työtä edessä. *Duodecim* 2006;122(10):1211-12.

Bedömning av livskvalitet vid kronisk sjukdom hos barn

ERIK QVIST

Bedömningen av livskvalitet i samband med sjukdom har fått en allt synligare roll inom medicinen. Livskvalitet är ett holistiskt begrepp som är svårt att entydigt definiera. Utvärdering av livskvaliteten bygger på en helhetsbedömning av patientens livssituation som innefattar både fysiska, emotionella och sociala aspekter. Livskvaliteten påverkas av den aktuella livssituationen men också av patientens tidigare historia och anpassningsförmåga till sin sjukdom. Det centrala är patientens egen värdering. Ett flertal standardiserade instrument för utvärdering av en patients livskvalitet har utvecklats. En del av dessa genererar direkt ett livskvalitetsindex i siffror för individen i fråga. Det finns ett fortsatt stort behov av att utveckla instrument som är lämpade och relevanta för barn.

Vad är livskvalitet?

Bedömningen av livskvalitet i samband med sjukdom har fått en allt mer framträdande roll inom medicinen. Den snabba medicinska utvecklingen har banat väg för detta i och med att mortaliteten och morbiditeten vid ett stort antal kroniska sjukdomar minskat. Tack vare läkekonstens förbättrade förmåga att rädda liv skapas utrymme för övriga mål som medicinen de facto alltid har haft, hit hör hänsynen till patientens välbefinnande. Att patientens livskvalitet ska vara så god som möjligt har ett egenvärde i sig, men konsekvenserna av en försämrad livskvalitet kan, utöver ökad morbiditet och mortalitet, även medföra ökade sjukvårdskostnader (1, 2). Hos beslutsfattare inom hälsovården intar bedömning av livskvaliteten en allt större roll. Eftersom de resurser som allokeras till sjukvården är begränsade, blir det allt väsentligare att objektivt kunna bedöma nyttan av olika hälsopolitiska åtgärder och planer i samhället samt jämföra dem med varandra. Patienternas livskvalitet har alltså en dimension som sträcker sig utanför

patienten själv till att inbegripa även det samhälle där patienten lever och verkar (3, 4).

Begreppen god hälsa och god livskvalitet är inte entydiga begrepp (5). Inom medicinen kan vi fastställa vissa ramar för vad som är normalt eller patologiskt, vi kan fastställa referensvärden för vissa mätbara storheter inom vilka de flesta människor befinner sig. Inom dessa ramar finns dock en stor variation av både sjukdom och hälsa, på samma sätt som livskvaliteten varierar för de personer som faller utanför ramverket. Till den senare kategorin hör patienter med en mer eller mindre kronisk sjukdom där förutsättningar saknas för att patienten ska kunna återfå ett gott hälsotillstånd inom ramen för det normala. Bedömningen av livskvalitet hos patienter med en kronisk sjukdom innefattar ett flertal frågeställningar (3, 5–7):

a) Livskvaliteten hos patienter med en kronisk sjukdom kan variera avsevärt beroende på vilka anpassningsmekanismer individen äger och vilket stöd han eller hon erhåller från sin närmiljö, från sjukvårdsproffs och från samhället i stort.

b) En objektiv bedömning av olika sjukdomstillstånd inverkan på livskvaliteten är vansklig. Är det ett svårare handikapp att mista sin syn eller att hamna i rullstol för resten av sitt liv? Att kunna bedöma om pären är bättre än äpplen är en snarlik allegori.

c) Hur bedömer man förändring i svårighetsgraden av en specifik kronisk sjukdom

FÖRFATTAREN

MD Erik Qvist är specialist i barnsjukdomar och klinisk lärare vid Barn- och ungdomskliniken, Helsingfors universitet.

eller ett specifikt sjukdomstillstånd? Kan man slå fast att t.ex. två år som frisk är bättre än tio år med en viss kronisk sjukdom? Kan man avgöra om förändringen för en person som har varit sängbunden till att kunna sitta i rullstol är en större eller en mindre förändring än för den rullstolsbundne att kunna röra sig med hjälp av kryckor?

Ovanstående problemställningar kompliceras ytterligare om vi förväntas kunna bedöma och jämföra konsekvenserna av olika medicinska eller hälsovårdspolitiska åtgärder som grund för prioritering eller allokering av resurser. Rent allmänt kan man konstatera att barn i diskussioner om prioritering av begränsade resurser har ett visst företräde. Frågeställningen är dock inte helt entydig (3, 8).

Bedömning av livskvalitet

En mångfacetterad frågeställning kräver naturligtvis ett mångskiftande och holistiskt förhållningssätt. Vissa centrala aspekter måste beaktas vid bedömningen av livskvalitet speciellt hos barn (6, 9):

a) En kronisk sjukdom, vare sig medfödd eller sekundär till behandling, påverkar barnets utveckling. Neurologiska handikapp, tillväxthämning, näringsbrist etc. kan påverka barnet negativt i känsliga utvecklingsfaser. Beroende på omfattningen och varaktigheten av dessa negativa faktorer kan deras effekt vara irreversibel och påverka livskvaliteten för resten av livet, oberoende av senare tillkomna hälsofrämjande insatser. Till exempel en permanent nedsatt kognitiv förmåga kommer för all framtid i någon utsträckning att påverka ett barns anpassningsförmåga och livskvalitet (och sannolikt även försvåra utvärderingen av densamma).

b) Kroniska sjukdomar under ett barns första levnadsår kan ha en betydligt större skadeeffekt än när det gäller ett äldre barn som redan avverkat centrala milstolpar i den neuropsykologiska utvecklingen. Barnets ålder har alltså en avgörande betydelse för de skadliga effekter som en kronisk sjukdom medför. Samtidigt kan hjärnans plasticitet och den utvecklingspotential som ett litet barn äger kompensera för en hel del skador som för en vuxen kan te sig irreversibla.

c) Alla människor är beroende av sin omgivning i mindre eller större utsträckning. Ju yngre barnet är, desto mer beroende är det av sina föräldrar eller vårdnadshavare. Barnets anpassning till en kronisk sjukdom

innebär i hög grad även närmiljöns förmåga till anpassning. Begreppet psykosocial adaptation eller anpassning till en kronisk sjukdom är ett mer holistiskt begrepp som i viss mån inbegriper livskvalitetsaspekten.

Hjälpmedel för uppskattning av livskvalitet

Förekomsten av eventuella ytterligare problem, t.ex. neurologiska handikapp utöver den kroniska sjukdom som barnet i grunden lider av, kan medföra en försämrad livskvalitet. En studie med små njurtransplanterade barn visade att barnen med neurologiska handikapp hade en sämre livskvalitet jämfört med barnen utan ett ytterligare handikapp (10). Det är viktigt att redan vid utgångsläget överväga betydelsen av övriga sjukdomar och ytterligare handikapp. Om vi förväntar oss eller redan vet att nivån på livskvaliteten är klart nedsatt hos en viss patientgrupp, är det inte meningsfullt att jämföra patienterna med friska kontrollpersoner. Däremot kan vi få värdefull information genom att jämföra olika behandlingsstrategier eller undergrupper av patienter med varandra.

Ett flertal begrepp har förknippats med konceptet livskvalitet för att på ett eller annat sätt beskriva graden av välbefinnande (5, 11). I vuxenstudier har t.ex. civilstånd och arbetsförhet använts som mått på hur väl en människa är anpassad till samhället, och de har på så sätt i viss utsträckning tjänat som grova mått på graden av livskvalitet (12, 13). Barns skolgång motsvarar i viss mån de vuxnas deltagande i arbetslivet och har ofta använts som ett mått på hur väl barnen klarar sig: går barnet i en klass som motsvarar åldern, går barnet i normalklass eller i specialklass eller finns det behov av stödundervisning etc. Förekomsten av mentala problem, som depression, eller snarare avsaknaden av dylika, kan också anses utgöra ett mått på hur väl barnet har anpassat sig till sin livssituation (9). Standardiserade bedömningsgrunder för att utvärdera barns sociala kompetens och eventuella sociala problem och beteendeproblem finns att tillgå (14, 15). De används ofta inom barn- och ungdomspsykiatri för att både kvantitativt och kvalitativt utvärdera graden av svårigheter hos både barn och unga. Barns anpassning, beteende och välbefinnande bedöms vanligen ur ett vuxenperspektiv.

Ovanstående bedömningar utgör exempel på försök att utvärdera kognitiva färdigheter, anpassning och välmående på diverse

Grundläggande frågeställningar:

Varför utreda?

Vem behöver informationen?

Resursallokering, klinisk relevans?

Vem tillfrågas?

Föräldrar, barn, båda parterna eller någon annan intressegrupp

Hur utreda?

Generisk eller sjukdomsspecifik analysstrategi

Fortsatta frågeställningar:

Är analysinstrumentens validitet, reliabilitet och sensitivitet godtagbara?

Är instrumentet konstruerat för att mäta det du vill att det ska mäta?

Kan instrumentet användas som sådant eller behövs ytterligare analyser?

Värdering av olika dimensioners betydelse med t.ex. "time trade-off-metod"

Finns instrumentet tillgängligt på ditt språk, validerat efter översättning?

Har instrumentet testats inom en befolkningsgrupp?

Resursbehov

Undersökarens och patientens tidsanvändning

Kostnader

Referenspopulation

Jämförelse med friska kontrollpersoner, övriga patientgrupper eller inom en patientgrupp

Barnets ålder

Påverkar valet av analysstrategi

Är testets frågeställningar relevanta för åldersgruppen i fråga?

Inverkan av en kronisk sjukdom och förekomsten av eventuella andra handikapp

Inkluderar kognitiva färdigheter och mentala problem

Övriga undersökningar som fördjupar/kompletterar helhetsbilden

Exempelvis neuropsykologiska undersökningar

Social referensram

Familjeförhållande, socioekonomisk status, anpassningsförmåga

Tabell I.

Faktorer att beakta vid livskvalitetsstudier

delområden. Syftet med den forskning som gäller livskvalitet har dock varit att utveckla instrument med vilkas hjälp man kunde bilda sig en objektiv helhetsorienterad uppfattning som bygger på *utvärdering* snarare än på deskriptiva konstateranden. Oberoende av en individs livssituation eller sjukdomstillstånd kunde hans eller hennes livskvalitet utvärderas och t.o.m. beskrivas kvantitativt och anges i siffror för att informationen ska kunna bearbetas på samma sätt som t.ex. överlevnadssiffror. Detta är en förutsättning för att vi även ska kunna jämföra vitt skilda sjukdomstillstånd eller åtgärders inverkan på livskvaliteten sinsemellan (3, 7).

På en skala från 0 till 1 (eller 100), skulle 0 utgöras av döden medan siffran 1 skulle mot-

svara en perfekt livskvalitet. Att vara beroende av kryckor kunde t.ex. ge ett värde på 0,8 medan att vara rullstolsbunden gav ett värde på 0,7. För att bättre beskriva innebörden av siffrorna kan man tolka dem t.ex. så att värdet 0,7 motsvaras av att en person skulle vara villig att offra 30 procent av sin livslängd för att få vara frisk.

Ett flertal instrument för att mäta livskvalitet har utvecklats. De är strukturerade som formulär med ett varierande antal frågor och svarsalternativ från olika områden (s.k. dimensioner) av en människas tillvaro t.ex. graden av fysiskt eller emotionellt välmående, rörlighet, smärta, syn, sömn, rädsla etc. Alla frågor har inte samma tyngd, utan vissa dimensioner har större betydelse vid uträk-

Fråga 17

Man kan inte alltid känna sig glad och lycklig. Ibland kan man känna sig mycket ledsen, olycklig eller nedstämd.



Känner du dig:

- 1 ☐ glad och lycklig?
- 2 ☐ aningen ledsen, olycklig eller nedstämd?
- 3 ☐ ganska ledsen, olycklig eller nedstämd?
- 4 ☐ mycket ledsen, olycklig eller nedstämd?
- 5 ☐ oerhört ledsen, olycklig eller nedstämd?



Figur 1.
Exempel på fråga och svarsalternativ från frågeformuläret 17D (27). Inofficiell svensk översättning.

ningen av den slutliga livskvalitetskoefficienten. För att man ska kunna göra detta, behövs en matematisk modell som transformerar de olika svaren enligt ett avvägningssystem som i sin tur baserar sig på forskning med kontrollgrupper. Denna transformering kan variera beroende på vem som är den utvärderande parten: patienter som bedömer sin tillvaro vid ett specifikt sjukdomstillstånd, friska människor, yrkesverksamma inom hälsovården etc. Generellt sett kan man konstatera att människor som själva upplevt en viss sjukdom värderar sin livskvalitet högre än de som inte har en egen erfarenhet. Skillnaden beror sannolikt på människans anpassningsförmåga som medför att en patient kan se ljusare och mera förhoppningsfullt på tillvaron trots de negativa konsekvenser sjukdomen medför (3, 6, 7). Barns egna värderingar av sin livssi-

tuation kan avsevärt avvika från föräldrarnas uppfattning (16).

Flere olika tekniker för att utvärdera denna avvägning är tillgängliga. Den enklaste metoden är att den utfrågade bedömer olika sjukdomstillstånd på en skala mellan 0 och 1 (s.k. rating scale eller kvotskala). Flera andra mer sofistikerade (och samtidigt mer krävande) metoder har använts. Ett exempel är den s.k. time trade-off metoden där den intervjuade får avväga hur lång tid av sitt återstående liv han vill offra för att få vara frisk mot att få leva längre men med en viss sjukdom (17). Flera andra tekniker finns beskrivna, men gemensamt för dem är att de alla är mer eller mindre olämpliga för barn. Teknikerna förutsätter en förmåga till abstrakt tänkande och en avvägningsförmåga som åtminstone för de yngre barnen inte är möjlig (18).

Frågeformulären kan även indelas i generiska eller sjukdomsspecifika. De sjukdomsspecifika är avsedda för vissa patientkategorier där frågorna är specifikt inriktade på symtom och dylikt som för en oinvigd kan te sig irrelevant. De generiska frågeformulären innehåller däremot allmänna frågor och påståenden som kan besvaras och gälla vem som helst, t.ex. om sömn eller rörlighet. De sjukdomsspecifika instrumenten anses mera sensitiva för utvärdering av olika behandlingsstrategiers inverkan på en specifik sjukdom, medan de generella instrumenten är enda möjligheten om vi vill jämföra patientgrupper med olika sjukdomar med varandra (11). De sjukdomsspecifika frågeformulären kan ge oss viktig information om olika sjukdomars inverkan på livskvaliteten men de får inte användas okritiskt. Per definition är livskvaliteten ett holistiskt begrepp som influeras inte bara av en aktuell sjukdom, utan av tidigare livserfarenhet, anpassningsförmåga etc. Att bedöma livskvalitet med instrument som begränsar sig enbart till specifika sjukdomstillstånd har rönt mycket kritik (7).

Frågeställningens relevans för individen i allmänhet, eller för livskvaliteten i synnerhet, är ett kanske ännu viktigare spørsmål. I frågeformulär riktade till vuxna ingår vanligen frågor om sexuallivet. Detta är a priori irrelevant för ett barn i lekålder och ter sig självklart. Men kan vi de facto till fullo uttala oss om vad som är relevant för en 5-åring? Frågeformulären som riktar sig till barn kan i viss utsträckning utvecklas med hjälp av barn. Alla frågeställningar kan dock inte bedömas helt och hållet ur ett barns perspektiv (jämför den tidigare diskussionen om utvärdering

av abstrakta frågeställningar). Instrumenten kan dock testas och valideras hos normalpopulation för att man på så sätt ska få en referensram mot vilken jämförelse kan göras oavsett om alla frågeställningar är relevanta för livskvaliteten. Likaså kan instrumentens sensitivitet för att identifiera olikheter mellan patientgrupp och normalpopulation testas (förutsatt att vi har vetskap om dessa olikheter t.ex. på basis av andra metoder). Ett minimikrav är att hjälpmedlen ska vara standardiserade och validerade inom en befolknings (kultur- och) språkgrupp. Kulturella olikheter kan medföra olika tolkningar och svar; översättningar och språkbruk måste vara noggrant formulerade så att samma sak frågas oberoende av språk (11).

Exempel på några av de vanligaste och mest spridda av de s.k. multidimensionella instrument som använts för vuxna är Health Utilities index, EQ-5D (EuroQol), Quality of Well-Being scale, SF-36 och finländska 15D (19–23). Idén med instrumenten är att patientens svarsprofil direkt kan omvandlas till ett siffervärde, ett livskvalitetsindex, som baserar sig på de tidigare nämnda algoritmerna utifrån referenspopulation. Patienten behöver därför inte göra en särskild utvärdering eller bedömning av frågornas eller dimensionernas värde eller relevans. Dessa instrument kan ge tämligen olika resultat då de testats på samma patientgrupper. Kritik har även riktats mot testerna för att de generellt producerar för låga värden jämfört med en hel del forskning om belastningen av olika kroniska sjukdomar, d.v.s. livskvaliteten rankas sämre än hur den de facto upplevs av patienter med diverse kroniska sjukdomar (24). I tabell I upptas frågor som är värda att beakta vid planeringen av studier som gäller livskvalitet.

Erfarenheter med avseende på barn

Frågorna i de ovannämnda multidimensionella formulären är enkelt strukturerade och i princip enkla att besvara. Ett självständigt utförande kräver dock att man kan läsa, men frågorna kan med fördel besvaras även med hjälp av en vuxen. Vissa frågor är ändå till sin abstraktionsnivå sådana att man inte kan förvänta sig att yngre barn förstår vare sig språkbruket eller frågeställningen. Samtidigt kan det hända att föräldrar har avsevärda svårigheter att adekvat bedöma och beskriva sina barns innersta känslor. Inte heller kan man förvänta sig att barn ska kunna ha en realistisk uppfattning eller kunna bedöma t.ex. graden

av emotionella problem. Standardiseringarna baserar sig ofta på vuxna referensgrupper, vilket automatiskt medför att testerna inte nödvändigtvis speglar barns uppfattning om sin livskvalitet (11, 16, 17).

Behovet av och intresset för att utveckla generiska multidimensionella instrument som är lämpade för barn har varit stort, i synnerhet användbara instrument för småbarn under skolåldern. De mest använda och rekommenderade instrumenten har tillkommit under de senaste tio åren, erfarenheten av instrumenten är således ännu begränsad. De instrument som finns, har alla både för- och nackdelar där de tidigare diskuterade problemställningarna i högre eller mindre grad beaktats (7, 11, 25). Två exempel på instrument är PedsQL och 17D (26, 27).

Det finländska instrumentet 17D utvecklades från motsvarande vuxenformulär 15D, och det finns även en standardiserad variant 16D (28) för tonåringar i åldern 12–15 år. Formuläret 17D som togs fram för 8–11-åringar innefattar 17 olika dimensioner eller frågeställningar som gäller syn, hörsel, rörlighet, ätande, sömn, personlig hygien, andning, värk, energi, oro, utseende, skolgång och hobbyer, vänner, koncentration, minne, talförmåga samt humör. För varje fråga innehåller frågeformuläret 5 klart och entydigt formulerade svarsalternativ av vilka barnet väljer det alternativ som passar bäst. Frågorna är illustrerade (Figur 1). Testet tar 20–30 minuter i anspråk. I 16D har omvandlingen för uträkning av index gjorts på barn i åldersgruppen, men i 17D har avvägningen av de olika svarsalternativens tyngd för den slutliga poängsättningen gjorts utifrån vuxenbedömning, vilket är en klar nackdel. Å andra sidan har forskarna ansett att uppgiften är för svår att utföra för den aktuella ålderskategorin. Korrektionsfaktorerna för de olika dimensionerna har också utvecklats enligt metoden med s.k. kvotskala och inte med mera sofistikerade metoder, t.ex. time trade-off-metoden. Testet har dock använts på skolbarn, och därför finns ett referensmaterial att tillgå. I en studie med njurtransplanterade barn i skolåldern, korrelerade t.ex. barnens egen bedömning av sin koncentrationsförmåga bra med motsvarande neuropsykologiska tester (10).

Slutord

Ett visst mått av vaksamhet och kritisk blick förutsätts av läsaren eftersom begreppet livskvalitet varken går att definiera särdeles

entydigt eller är särskilt enkelt att utvärdera. Betydelsen av begreppet livskvalitet kan variera avsevärt beroende på frågeställningen. De instrument som finns att tillgå och som är lämpade för barn är få och har en hel del brister. Utvecklingen av dessa instrument framskrider dock hela tiden, och de närmaste åren kan vi förvänta oss bättre verktyg för att utvärdera generell, objektiv livskvalitet hos barn. Liksom när det gäller vuxna, men kanske i ännu högre grad med avseende på barn, är det viktigt att relatera informationen från specifika livskvalitetsundersökningar till annan tillgänglig information som belyser patientens livssituation, för att man på så sätt ska få en så klar helhetsbild av barnets livssituation som möjligt.

MD Erik Qvist
HUCS Barn- och ungdomssjukhuset
PB 281
00029 HNS
erik.qvist@hus.fi

Referenser

1. Mongeau JG, Clermont MJ, Robitaille P, Plante A, Jequier JC, Godbout C, et al. Study of psychosocial parameters related to the survival rate of renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 1997;11(5):542–546.
2. Seid M, Varni JW, Segall D, Kurtin PS. Health-related quality of life as a predictor of pediatric healthcare costs: a two-year prospective cohort analysis. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:48.
3. Nord E, Pinto JL, Richardson J, Menzel P, Ubel P. Incorporating societal concerns for fairness in numerical valuations of health programmes. *Health Econ* 1999;8(1):25–39.
4. Rasanen P, Sintonen H, Ryyanen OP, Blom M, Semberg-Kontinen V, Roine RP. Measuring cost-effectiveness of secondary health care: feasibility and potential utilization of results. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21(1):22–31.
5. Moons P, Budts W, De Geest S. Critique on the conceptualisation of quality of life: a review and evaluation of different conceptual approaches. *Int J Nurs Stud* 2006;43(7):891–901.
6. Wallander JL, Varni JW. Effects of pediatric chronic physical disorders on child and family adjustment. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;39(1):29–46.
7. Wallander JL, Schmitt M, Koot HM. Quality of life measurement in children and adolescents: issues, instruments, and applications. *J Clin Psychol* 2001;57(4):571–585.
8. Nord E, Street A, Richardson J, Kuhse H, Singer P. The significance of age and duration of effect in social evaluation of health care. *Health Care Anal* 1996;4(2):103–111.
9. Qvist E, Jalanko H, Holmberg C. Psychosocial adaptation after solid organ transplantation in children. *Pediatr Clin North Am* 2003;50(6):1505–19.
10. Qvist E, Narhi V, Apajasalo M, Ronnholm K, Jalanko H, Almqvist F, et al. Psychosocial adjustment and quality of life after renal transplantation in early childhood. *Pediatr Transplant* 2004;8(2):120–125.
11. Eiser C, Morse R. A review of measures of quality of life for children with chronic illness. *Arch Dis Child* 2001;84(3):205–211.
12. Krmar RT, Eymann A, Ramirez JA, Ferraris JR. Quality of life after kidney transplantation in children. *Transplantation* 1997;64(3):540–541.
13. Morel P, Almond PS, Matas AJ, Gillingham KJ, Chau C, Brown A, et al. Long-term quality of life after kidney transplantation in childhood. *Transplantation* 1991;52(1):47–53.
14. Achenbach T. Manual for the Teacher's Report form and 1991 Profile. Burlington: Department of Psychiatry, University of Vermont.; 1991.
15. Achenbach T. Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 profile. Burlington: Department of Psychiatry, University of Vermont.; 1991.
16. Eiser C, Morse R. Can parents rate their child's health-related quality of life? Results of a systematic review. *Qual Life Res* 2001;10(4):347–357.
17. Apajasalo M. Measuring health-related quality of life of school-aged children. Helsinki: University of Helsinki; 1997.
18. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Griffith LE, Ferrie PJ. Minimum skills required by children to complete health-related quality of life instruments for asthma: comparison of measurement properties. *Eur Respir J* 1997;10(10):2285–94.
19. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health Policy* 1990;16(3):199–208.
20. Feeny D, Furlong W, Boyle M, Torrance GW. Multi-attribute health status classification systems. *Health Utilities Index. Pharmacoeconomics* 1995;7(6):490–502.
21. Kaplan RM, Anderson JP. A general health policy model: update and applications. *Health Serv Res* 1988;23(2):203–235.
22. Sintonen H. The 15D instrument of health-related quality of life: properties and applications. *Ann Med* 2001;33(5):328–336.
23. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473–83.
24. Nord E. Health state values from multiattribute utility instruments need correction. *Ann Med* 2001;33(5):371–374.
25. Cremeens J, Eiser C, Blades M. Characteristics of health-related self-report measures for children aged three to eight years: a review of the literature. *Qual Life Res* 2006;15(4):739–754.
26. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* 1999;37(2):126–139.
27. Apajasalo M, Rautonen J, Holmberg C, Sinkkonen J, Aalberg V, Pihko H, et al. Quality of life in pre-adolescence: a 17-dimensional health-related measure (17D). *Qual Life Res* 1996;5(6):532–538.
28. Apajasalo M, Sintonen H, Holmberg C, Sinkkonen J, Aalberg V, Pihko H, et al. Quality of life in early adolescence: a sixteen-dimensional health-related measure (16D). *Qual Life Res* 1996;5(2):205–211.

Elias Lönnrots barnavårdsanvisningar

HINDRIK STRANDBERG

Elias Lönnrot gav 1839 ut den första upplagan av sin läkarbok för den finska bonden med titeln "Suomalaisen Talonpojan Koti=Lääkäri". I denna bok på 180 sidor har knappt 40 sidor ägnats allmänna anvisningar om barnavård samt fel och sjukdomar hos barn upp till 15 års ålder. Tanken är att de skall kunna botas med preparat som allmogen själv kunde bereda och använda. Även om anvisningarna var skrivna och översatta under en tid av naturfilosofisk påverkan av medicinen och medan humoralpatologin ännu var rådande, kan Lönnrot med sina anvisningar anses vara pionjär i vårt land.

Tidigare barnavårdsanvisningar

"Pediatrikens fader" arkiatern Nils Rosén von Rosenstein hade redan på 1750-talet givit anvisningar om vård av barnsjukdomar i de dåtida almanackorna. Men när dessa inte längre var tillgängliga hade han i samråd med Kungliga Vetenskapsakademien 1764 publicerat dessa under rubriken "Underrättelse om barns Sjukdomar och Deras Bote=Medel". Den tredje upplagan av detta verk på över 500 sidor innehåller följande kapitel: Om: Ammorna; Förstoppelse; Ände=Tarmens Utfallande; Hudlöshet; Wäderbräck; Snufva; Ref; Ondt för Tänder; Tårskan; Convulsioner och Hjärtsprång; Diarrhée hos Barn; Koppor; Koppors ympning; Mässling; Mässlings ympning; Skarlakans Febern; Upkastning; Hosta hos Barn; Kik=Hosta; Gulsot; Frosan eller Ältan; Maskar; Engelska Sjukan; Hufwud=Wattusot; En svår Halssjuka med en främmande hinna i Luft=röret; Utslag eller Skabb; Huru de barn som födas med Venerisk Sjuka eller få den genom smitta af Amman kunna botas; Ohyra. Som avslutning ingår ett omfattande register (1).

I den i vårt land av professor Johan J:hsson Haartman 1759 utgivna läkarboken "Een

tydlig Underrättelse. Om de Mäst Gångbara Sjukdomars Kännande och Motande..." ingår även ca tio sidor om "Barnsjukor". Haartman inleder med att hänvisa till Rosén von Rosensteins texter "om detta ämnet i flera års Almanachor". Och han ger anvisningar om bl.a. sådant som fördelarna med bröstmjölk, syra hos barn, feber, älfblåst, borsten och andra utslag, förstoppning, uppkastning, ref eller kramp i underlivet, bräck, diarré, ändtarmens utfall, hosta, andtäppa, tandsprickning samt hicka, ryckningar och hjärtsprång (2).

Kortfattade anvisningar finns även i artikeln "Om späda barns uppfödande" i Åbo Tidning i början av 1803 och i vilken man ålägger mödrarna att uppföda sina spädbarn med den hälsosamma modersmjölken och inte använda olika mjölk- eller mjölblandningar givna ur horn, vilket har åstadkommit stor spädbarnsdödlighet, speciellt i Österbotten. Även utnyttjandet av den s.k. lappvaggan rekommenderas (3). Sammanfattningsvis kan det sägas att alla de ovannämnda anvisningarna och böckerna om barnavård och, som det även sägs, de två finska översättningarna av Nordblads läkarbok finns noggrant förtecknade av F.J. Rabbe i en artikel i FLH som utkom 1844, några år efter utgivningen av Lönnrots läkarbok. Utgående från sitt intresse för statistiska uppgifter bekymrar sig Rabbe även för den stora spädbarnsdödligheten i landet under de senaste hundra åren (4). Man kan också fråga sig hur mycket av Rosén von Rosensteins barnavårdsanvisningar som kan spåras i Nordblads anvisningar, vilka närmast kan betraktas som ett kortfattat sammandrag,

FÖRFATTAREN

FL **Hindrik Strandberg** är tidigare
intendent vid Helsingfors universitetsmuseum



Figur 1.
Elias Lönnrot, provinsialläkare i Kajana. Lönnrot var även medlem av Finska Läkarsällskapet och i samband med sin 80-årsdag 1884 utsågs han till dess hedersmedlem.
J. Knutson, stentryck från 1841. Museiverkets Historiska bildarkiv.

där en del av de sjukdomar Rosén von Rosensteins omnämner helt saknas. Mer eller mindre tydliga likheter i fråga om sjukdomarna och deras behandling som Nordblad "lånat" må här anföras sådant som ondt för tänder – tandplågor, convulsioner och hjertsprång – ryckningar och hjertsprång samt frossa eller älta – ordentlig frossa. Vidare har vi Engelska sjukan och den veneriska sjukan samt koporna och koppypningen, mässlingen, skarlakansfebern, kikhostan, wattusot i hjernan – huwudwattusot samt slutligen utslag eller skabb (5).

Lönnrots läkarbok och dess bakgrund

I företalet till läkarboken säger Lönnrot (Figur 1) att boktryckaren Frenckell redan 1832 hade bett honom skriva en för gemene man avsedd läkarbok på finska och han hade då, som nämnts, valt att som förlaga använda Sundhets=Lärobok för Menige Man som utgetts av den svenske läkaren Carl Nordblad 1827 (Figur 2). Valet av just Nordblads verk som förlaga gjorde Lönnrot på uppmaning av sin gode vän, arkiatern J.A. Törngren. Denne hade gjort tillägg till Nordblad på ett exemplar av Sundhets=Läroboken försett med mellanblad, vilka Lönnrot hade skrivit av (Figur 3). Avsikten var att kunna utnyttja dem, och i själva verket kan de i

Lönnrots översättning gjorda tilläggen noggrant spåras hit (6, 7). Men arbetet drog ut på tiden, och Lönnrot kunde i tidningarna läsa att Nordblads Sundhets=Lärobok hade utkommit 1837 i en finsk översättning av J.H. Keckman som "nog tycks vara vackert och sakkunnigt redigerad" (7). Trots detta fortsatte Lönnrot sitt eget arbete med en läkarbok på finska i vilken han följer anvisningarna i Sundhets=Läroboken, och dessa är, som han i företalet själv säger, dels översatta till finska och tillämpade, dels utökade eller kantänka förbättrade. Läkarboken avslutar han med ett svensk-finskt register. Men även om den finska medicinska terminologin under arbetets gång hade vållat honom mycket huvudbry (8), hade hans gedigna intresse för att förmedla vårdanvisningar på finska inte avtagit under tiden. Valda delar av Sundhets=Lärobokens barnavårdsanvisningar publicerade Lönnrot nämligen redan åren 1836 och 1837 i några nummer av tidningen Mehiläinen som han gav ut. Där ingår dessa anvisningar ordagrant i samma form som de sedan ingår i läkarboken på finska från 1839 (9).

Allmänna barnavårdsanvisningar till det tredje året

Kapitlet om barnavården fram till det tredje levnadsåret inleds med en del allmänna anvisningar, som först behandlar det nyfödda barnet, därefter bostaden och födan för att till sist ta upp barnets rörelser och vila. För det nyfödda barnet ges det först råd om hur man skall väcka eventuellt skendöda barn till liv. Därefter sägs det att barnet, ett levande fött eller ett från skendöd uppväckt barn, bör hållas i frisk luft och tvättas över hela kroppen samt att eventuella missbildningar inte bör rättas till med våld. Sedan barnet har tvättats, strör man litet nikt (frömjöl av mattgräs) i hudveckan och placerar det i en varm säng invid modern. Om kläderna sägs det att de bör anpassas efter årstiden och att de inte får vara fästa med nålar. Det är också viktigt med en lämplig mössa. De allmänna kraven på det nyfödda barnets bostad är att den bör vara rymlig, torr och lagom varm. Även om det är nödvändigt med värme bör barnet dock vänjas vid kyligare luft. Störande ljud bör undvikas och rummet bör vädras varje dag. Det sägs också i fråga om renlighet att tvättning och bad är nödvändiga för att förebygga bl.a. utslag. Barnet bör tvättas i ljumt vatten men senare vänjas vid kyligare vatten för att

kunna tåla det. I fråga om födan är det bäst att låta barnet vänja sig vid bröstmjolk från allra första början, även om det inte får någon mjolk genast.

Avsaknaden av bröstmjolk kan ersättas med nysilad komjolk utspädd med vatten och smaksatt med litet socker. Men ett nyfött barn mår bättre av mindre mat än för mycket. När barnet avvants från bröstmjölken kan man börja ge välling gjord på brödsmlor och efter det så småningom mager fettfri kötsoppa eller välling utblandad med äggula. När barnet har börjat få tänder kan man ge det en brödkant, ölost och kraftigare kötsoppa. Det är också mycket olämpligt att mata barn med ett horn eller ett dihorn, sked bör användas. I fråga om rörelse och vila, är det opassande att lära barnet att gå för tidigt, förkastliga är även alla slag av hålstolar eller bälten. Ju yngre barnet är desto mera sömn behöver det. Man bör inte heller vaggas det till sömns och inte heller använda sömningivande droger, som vallmosirap, *Essentia dulcis*, blommor med stark doft, brännvin eller dylikt. Sängen bör inte placeras i närheten av eld eller ett fönster. Som avslutning på kapitlet beskrivs olika fel och sjukdomar hos barn i denna ålder.

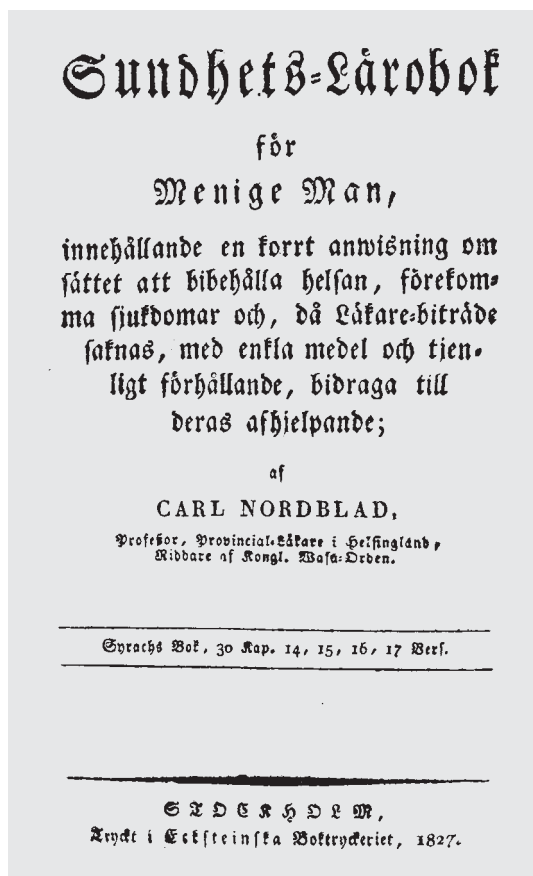
Fel och sjukdomar

1:o Hudlöshet kommer av oförsiktig vård och avhjälpas med ivrigt tvättande i kallt vatten och genom att man strör på fint vete- eller potatismjöl eller nikot.

2:o Navelfel eller sår läks långsamt och ger upphov till blödning, bulnad eller swallkött. Mot blödningen håller man på naveln tygstycken indränkta i vatten i vilka man löst upp litet vit vitriol eller alun; mot bulnader lindrande smörja (salva); på swallköttet strös bränd alun och därefter den nyssnämnda smörjan.

3:o Hicka, uppkastning, magknip, hård och lös mage, uppsvullenhet uppkommer vanligen av olämplig eller för mycken föda och avhjälpas genom att man ger barnet lämplig föda sparsamt och inte oftare än var fjärde timme. Lönnrot tillägger "om detta inte hjälper ger man en knivsudd magnesium uppblandat i en tesked med vatten morgon och kväll" och mot uppsvälld mage prövas lavemang.

4:o Torsk eller trosk känns igen på vita fläckar och skorv i munnen, knip i magen, lös grönaktig avföring och orsakas av tidigare under punkt tre nämnda omständigheter, som sur välling och föda given med horn eller napp eller av olämpliga avförande medel. Och som Lönnrot tillägger "hindrar man dessa från att



Figur 2.
Titelbladet till Carl Nordblads Sundhets=Lärobok för Menige Man och som har utgjort förlagan till Lönnrots läkarbok.
Helsingfors universitetsbibliotek, Lagerbiblioteket i Kuopio.

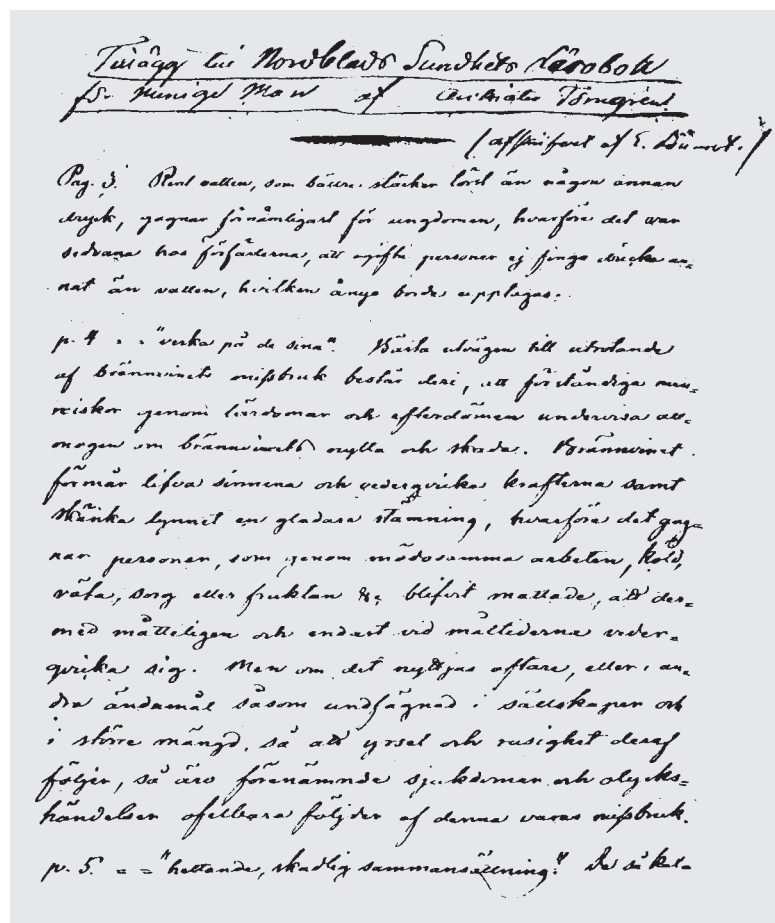
inverka, botas också sjukdomen oftast, eller så ges magnesium som vid de nyssnämnda felen och munnen smörjes invändigt med boraxvatten".

5:o Orolighet, sömnlöshet är inte en sjukdom i sig utan är förorsakad av någonting som bör undersökas och avhjälpas.

6:o Ögonsjuka orsakas ofta av stark sol eller sken från den öppna spisen. Ögonen blir röda, svullna, hettade och variga. Botas genom att man minskar ljuset i rummet och hålla luften i rummen frisk och sval; varet tvättas bort med ljumt vatten. Och Lönnrot tillägger "att modern därefter bör slicka ögonlocken med tungan så att de öppnas och från sitt bröst morgon och kväll klämma ut litet mjolk i ögonvrån".

7:o Tandplågor. De första tecknen på tandsprickning är att barnet dräglar, har varmt, är

Figur 3.
Titelbladet till "Tillägg till Nordblads Sundhets=Lärobok för Menige Man af Arkiater Törngren". I handskriften återfinner man de av Törngren gjorda tilläggen med vilka Lönnrot här har utökat Nordblads anvisningar. Handskriften på 39 sidor har ursprungligen funnits i Finska Läkaresällskapets arkiv, men har 1963 överförts till Helsingfors universitets Medicinhistoriska museums arkiv, där författaren återfann den 1989. Numera finns den i Helsingfors universitetsmuseums arkiv.



oroligt, har lös mage, är sömnlöst, skälver och annat dylikt. Dessa plågor avhjälpas av naturen själv såvida man iakttar renlighet, håller rummet friskt och rent samt matar barnet med mjölkvassla uppblandad med socker. Det är också bra att i tid gnugga tandköttet, antingen med fingret eller genom att låta barnet få bita på något inte alltför hårt, såsom en brödkant, en köttbit eller dylikt. Är tandköttet mycket rodnande, hett och svullet bör man ovanom den framsprickande tanden i köttet skära in ett kors. Mot ryckningar är ljumma karbad och lavemang nödvändiga.

8:o Ryckningar och hjärtsprång, skälvningar har många orsaker, s.k. tandplågor, mjölk, skrämsel, moderns eller ammans plötsliga vrede eller sinnesrörelser, olämplig föda och annat. Om det inte hjälper med att man ger litet varma karbad, lavemang eller hindrar vissa orsaker framdeles från att inverka, bör läkare rådfrågas.

9:o Mjölkskorv. Dibarn som får för mycket föda kan emellanåt få ansiktet övertäckt av

en gul skorpa bestående av små blemmor. De försvinner vanligtvis då barnet avvänjs från bröstet. Dessförinnan bör barnet och dess ansikte ofta tvättas med ljumt rent flod- eller regnvatten, eller att med havresoppa tvätta ansiktet och utslagen. Lönnrot säger att blemmorna i svårare fall smörjes med osaltat smör och baddas därefter med varmt vatten för att de skall släppa, varefter barnet dagligen tvättas med ljumt vatten, i vilket man dessförinnan har smält upp ett lod med svavellever, (Hephar Sulphuris), införskaffat på apotek samt 4 lod salt. Öljäst är även en bra smörja mot mjölkskorv. Ären smörjes med denna tre gånger dagligen och barnet bör tvättas på nyssnämnda sätt. I brist på jäst tar man mjuk tvål, såpa". Spad kokat på styvmorsblomster, (Viola tricolor) sägs även vara tacksamt att smörja skorpan med samt även att intas med mjölk.

10:o Ältan eller ordentlig frossa drabbar vanligtvis barn som lever i tränga, fuktiga och ofta ostädade bostäder som kan vara i

dåligt skick och har byggts på låglänta ställen. Sedan dessa orsaker om möjligt har åtgärdats och i väntan på läkare, ger man barnet under tiden kräkmedel och avföringsmedel. Efter det, då tungan är renare, smörjer man barnets mage och dess nedre del (underlivet) morgon och kväll nio dagar i följd, vintertid framför brasan, med en ältsalva som tillverkas av tjära och lagerolja, ett halvt jungfru av vartdera och 5 vitlöksklyftor, allt väl blandat, därtill ges varannan dag något avförande medel.

Dessutom tillägger Lönnrot att "man efter varje insmörjning lindar ett yllebälte tre gånger runt magen och att man inte under hela tiden byter skjorta". Lönnrot lägger till ytterligare ett recept och säger "att ett annat slags ältsalva får man av 4 lod altea salva 2 lod lök och 1 lod galla och 1/3 lod kamfer som blandas ihop. Denna brukas på samma sätt som den förra och anses vara bra".

Speciellt vid tandsprickning visar sig en del barn vara tjocka och blodfulla. På dessa bör man innan man använder ältkuren placera 3, 4 eller 5 blodiglar i nacken invid hårfästet för att förhindra svårare sjukdom från att drabba barnen. Avvikande från Nordblad säger Lönnrot att "om barnet inte blir bra av detta ger man efter kräkmedlen och avföringsmedlen rabarberbrännvin uppblandat med några droppar Hoffmanns brännvin under mellantiden en eller två gånger per dag, och dessutom köttspad eller äggula och äggvita uppblandade med kanel och socker två gånger per dag". Mot uppsvullen mage som ibland uppträder efter älтан är den nämnda ältsalvan lämplig.

11:o Riset, Engelskajukan, tvinsoten kännetecknas av ett blekt ansikte. Avmagring, trots att barnet äter rikligt, lös mage, kraftlöshet, nervositet, svullna ledgångar, stort huvud, krokig rygg och ett spetsigt bröst. Vanligen är dålig, bristfällig vård, nedsmutsad luft, osnyggighet och dålig, olämplig föda orsaken till denna sjukdom. För detta fel frågar man oftast gummor om råd utan att de med sina smörjor och droger alls kan komma med någon hjälp snarare förvärrar de det hela. Inte förrän när sjukdomen slutligen riktigt har bitit sig fast och fått kraft söker man läkarhjälp, eftersom snart all hjälp är lönlös och utan verkan. Bräcklighet, krumhet, puckelryggighet, oförmåga, avtyning följer, och till slut, efter mångårigt lidande leder tillståndet oundvikligen till döden. Därför bör man genast i början av sjukdomen söka läkarhjälp och enligt Lönnrots tillägg "i väntan på denna laga bättre föda åt barnet, buljong uppblandad med mjölk eller äggula med vatten och mjölk

var fjärde timme, endast sällan och litet eller inte alls ger man mjöl- eller brödföda, som är olämpligt vid riset". Likaledes bör barnet ofta tvättas i kallt saltvatten och kroppen masseras med torra yllekläder. Barnet bör även hållas rent och få vistas i frisk luft. Lönnrot tillägger att "om amman är sjuklig bör en annan, frisk och nykter amma anskaffas, om inte det är möjligt uppfödes barnet utan bröstmjolk".

12:o Syfilis, fransosen eller den veneriska sjukdomen kan barnet få antingen av föräldrarna, en amma eller någon som ger tuggor eller smittas på annat sätt. Av den orsaken bör man se till att kvinnokön behäftade med venerisk sjukdom varken ger di eller tuggor åt barnet. Sjukdomen som på detta sätt angripit barnet förstör först munnen; på läpparna och inuti munnen uppträder små, till synes obetydliga blåsor, vilka hastigt fräter sig till bredare och djupare sår med ljusare eller gulaktig botten med ömmande kanter. Så småningom uppträder nya sår på det närmaste ställena och senare på mera avlägsna ställen speciellt kring bakdelen och födslodelarna. Om barnet blir smittat av modern vid födseln, får det snart sådana sår på andra delar av kroppen, sjuka blemmor, variga ögonlock o.s.v. I bägge fallen, antingen vid födseln eller senare smittat, blir barnet oroligt, sömnlöst, sjukligt och avtynande. Denna sjukdom, vars dödliga följder är gränslösa och varje gång den hemsöker en gård orsakar den besvär, bekymmer och skam samt ett ständigt dåligt misstroende och bör i ett så tidigt skede som möjligt anmälas till en förstående läkare och endast låta sig botas av honom. Lönnrot tillägger att man inte skall vända sig till andra folkbotare samt att "om förmodligen bara barnet eller dess amma är smittade bör man ofördröjligen kalla på en läkare för att på ort och ställe inspektera".

13:o Munröta, vattenkräfta känns igen på illaluktande, varande frätande sår i mungipan innanför läpparna och i kinderna eller på tandköttet samt emellanåt även på käkbenet. Denna sjukdom, som med tiden kan orsaka oersättliga förluster, kommer ibland utan märkbara symtom, stundom är barnet dessförinnan oroligt, känner sig varmt och plågas av lös mage, emellanåt är tungan och munnen slemmiga, magen hård. I väntan på läkaren, åt vilken denna sjukdom ofördröjligen bör anförtros, får man ge barnet lenande ämnen, s.k. rabarberbrännvin och mindre men bättre föda, se till att luften i rummet blir friskare samt hålla barnet och såren mycket rena. Utöver detta "håller man på såren fint riven

morot, rotfrukt (kålrot) eller potatis och som förnyas två eller tre gånger per dag”.

14:o Yttre fel och åkommor är i barnåren av många slag, och många av dem kräver läkarvård: så kallade benbrott, ledvrickningar, krokiga fötter, tillslutna naturliga öppningar, födelsemärken, bristningar och andra fel. Navelbräck kan man dock utan läkarhjälp bota om man smider till en blyplåt så att den blir kupig. Med den kupiga sidan mot naveln binder man fast den med en navelbinda som med två axelband hindras från att falla. Man kan också lägga ”ett trådnystan för att trycka mot naveln, och det fasthålls såväl med ett bindplåster som en navelbinda. Bindan bör, när den blir smutsig, förnyas, och den bör inte slängas förrän svullnaden har botats”. Födelsemärken, säger Lönnrot, försvinner sålunda ”att de baddas med stark ättika eller att blåsor anläggs i närheten”. Under det första levnadsåret bör barnet skyddsvaccineras, när smittkopporna grasserar kan det ske när som helst men annars inte förrän barnet har blivit tre eller fyra månader gammalt.

Från det tredje till det femtonde året

I de allmänna råden om vården av barn från det tredje till det femtonde året sägs det att lämplig föda fortfarande är bröd och mjölk samt att man bör undvika salta, feta, kryddstarka och rökta maträtter. Jordfrukterna bör vara väl kokta och barnet bör inte tvingas att äta. Som dryck bör man ge vatten. Starka drycker som brännvin, öl och kaffe är strängt förbjudna. Barnet bör ha lämpliga, efter årstiderna anpassade kläder. Om somrarna bör det få möjlighet att simma och vara utomhus. Föräldrarna bör också föregå med gott exempel, och vid sju, åtta års ålder bör barnet lära sig att läsa, dock icke med tvång. Sommartid är det också lämpligt att barnet följer med föräldrarna på lättare jordbruksarbete, lämpligast är det med olika slags arbeten i trädgården.

Fel och sjukdomar

1:o Koppor, smittkoppor. Denna svåra sjukdom har genom vaccination numera någorlunda försvunnit, men den drabbar dock en del. Det börjar med huvudvärk, skälvnningar, hetta, sömnlöshet, rinnande ögon, äckel, uppkastning och sprittande eller hoppande. På den tredje dagen uppträder först i ansiktet, sedan på händerna och på andra delar av kroppen små fläckar, vilka så småningom stiger upp och fylls med vit vätska. På det

sjätte dygnet bulnar kvisslorna ofta tillsammans med ännu högre feber. På det 11:e börjar de åter torka. Om läkare kan anlitas bör han strax låta sig hämtas, om det inte lyckas, bör man under de tre första dygnen innan de omtalade fläckarna har uppenbarat sig hålla barnet i ett kyligt rum och emellanåt bära ut det i fria luften, dock icke i alltför kallt eller fuktigt väder. Den enda maten i detta skede må vara flytande med något surt, t.ex. gryn-välling utblandad med bärvatten, och som dryck friskt, något avkylt vatten. Om tungan är smutsig, ges lenande ämnen, och lavemang ges under febern och yrseln varje dag för att förhindra hård mage. Sedan koppärren har uppträtt håller man den sjuka ytterligare tre dagar i ett kyligt, men kanske inte lika kyligt rum som under de första dagarna. Först på det sjunde eller åttonde dygnet, medan kopporna bulnar, görs rummet varmare, dock så att frisk luft släpps in, likaså bör dryckerna vara ljumma och avnjutas i rikligt mått. Den bästa drycken är ljust vatten utblandad med mjölk eller litet socker. Större koppor kan stickas sönder med nål eller sax. Renlighet i allt är nu mycket nödvändigt, ögonen och ansiktet bör tvättas med ljust vatten, skjortan och lakanen bör bytas varje dag. På det elfte och det tolfte dygnet bör torkande koppor ofta blötas med havresoppa som när de släppt, tvättas bort. På det fjortonde eller det femtonde dygnet bör den sjuka doppa sig i ljust vatten och tvätta sig. Vid behov tillåts även litet köttmat, vilket hittills under hela sjukdomen har varit olämpligt och förbjudet; så småningom bör den sjuka även vänjas vid att tåla den friska luften. Under 3 till 4 veckor efter det att sjukdomen brutit ut, bör den sjuke inte bo i samma rum som friska personer. Och innan den sjuka slutligen tillåts vistas bland dessa, bör alla kläderna noggrant vädras och tvättas. Endast med hjälp av vaccination utförd på rätt sätt kan smittkoppor förhindras. Modifierade koppor uppkommer ibland ur smittkoppor och drabbar även vaccinerade, men de är lättare till sin natur och inte dödliga, även om de är lika smittsamma och bör skötas på samma sätt som smittkoppor. Alla barn bör enligt de nådiga förordningarna vaccineras, till det finns det även tack vare statsmaktens omsorg goda möjligheter, eftersom en vaccinator enligt förordningen en gång om året bör besöka varje socken i Finland.

2:o Vatten-, brännkoppor, oäkta och falska koppor är av alldeles annat och lättare slag än smittkoppor. De uppenbarar sig efter en dags symtom och stadier av feber, vanligtvis

först på axlarna, bröstet och magen, därefter också på andra ställen. De består av röda fläckar som inom ett dygn stiger upp till klara koppor som bulnar och torkar till klasar, ibland med ett svart skal. Inom två dygn har dessa genomgått ett skede som smittkopporna går igenom på 12 dygn. Sällan behöver man några mediciner mot dessa, bara man håller barnet inomhus och att man sedan kopporna har torkat, tvättar eller badar barnet. Mot dessa hjälper inte vaccinering.

3:o Mässlingen är också smittsam och börjar nästan på samma sätt som smittkopporna, skillnaden är att besvären i bröstet och ögonen i början irriterar mer. Under det fjärde eller femte dygnet ser man blåsor i huden som ser ut som loppbett och efter en tid torkar till mjölliknande fjäll som faller av. Sjukdomen är vanligen så lindrig att patienten inte behöver annat än god vård, ett ganska mörkt rum, ljum vätska att dricka till natten och skydd mot köld, speciellt under tillfrisknandet. Om hostan besväras ger man en lindrande saft gjord på äggula, socker eller honung uppbländ i ljum vört- eller maltdekokt. En svårare hosta kräver att man åderlåter äldre barn och på yngre sätter blodiglar på bröstet samt att man därjämte håller bröstet öppet med spansk fluga (Lytta vesicatoria, som torkad benämnd cantharis, och använd som hudretande och blåsdragande medel) (10).

4:o Skarlakansfebern, som i början kan vara lättare, blir ofta på grund av den åtföljande halsbrännan mycket farlig. Blåsorna är eldröda. I synnerhet om svedan och halsbrännan är starkare, bör man sätta blodiglar på strupen och under hakan vilka i denna sjukdom, liksom vid mässling är till stor nytta. Och, tillägger Lönnrot, blodiglarna "kan sällan utan längtan och skada överges speciellt om våarna då skarlakansfebern är gängse". För övrigt förhåller man sig som vid mässlingen. Med mycket svaga insjuknade som drabbas av illaluktande halsont och feber förfar man som vid rötfeber och överlåter i mån av möjlighet behandlingen på läkare. Lönnrot säger att barnen efter att ha tillfrisknat från sjukdomen är "mycket känsliga för att bli förkylda och mycket mera skygga än vid mässling och av detta följer farliga svullnads- och bulnadssjukdomar. Det är alltså nödvändigt att varna dem från att röra sig ute ännu under den tredje och den fjärde veckan efter sjukdomen".

5:o Kikhostan, kikning börjar som bröst- och katarralfebern. Den tilltar sålunda att varje hostanfall efterföljes av andtappa och ett egendomligt kikljud där barnets ansikte blir

rödblått och det förekommer tryckkänsla över bröstet. Vid hostanfallet tar barnet gärna tag i vad som helst och är rädd för att falla; när hostanfallet har gått över kastar barnet ofta upp. Denna sjukdom kan räcka 4–6 veckor eller ännu längre och är svår att dessförinnan bota. Lönnrot konstaterar också att det ger "bot eller åtminstone lindring därav att man genast när sjukdomen börjat, masserar ryggraden med en smörja gjord på två delar ister och en del vitlöks- eller löksaft flere gånger per dag och det att barnet kläs varmt, medan man däremot inte bör hindra det från att vistas utomhus vid vackert väder. Åt barnet ger man att dricka vetete uppblandat med honung eller mjölk eller varmt hembryggt öl med litet färskt smör och i stället för mediciner några teskedar smörlake, varje morgon. Under sjukdomens slutskede är ingefära, salvia, rölleka eller islandsmossa uppblandat med Malagavin hälsosamt att njuta av." Barnets avföring hålls lös under sjukdomen med hjälp av lavemang eller lösande medel, och fotbad lindrar anfallen. Även om barn vanligen har god matlust bör man dock ge sparsamt med föda och inte annat än lättare mat.

6:o Strypsjukan är en mycket snabbt dödande sjukdom som kräver läkarhjälp. Den börjar först som annan flussfeber, men snabbt hör man ett speciellt "eget ljud" vid varje inandning som även annars blir svår. Om man inte genast får tag på läkare, sätter man sex eller fler, t.o.m. tio stycken blodiglar på strupen. Efter blodavtappningen, så snart öppningarna tillslutits, anläggs spansk fluga på samma ställe. Man bör inte heller glömma lavemang och ljumma drycker.

7:o Andtappa angriper ibland men kanske mera sällan dåligt skötta barn. Den uppträder plötsligt och vanligtvis nattetid. Barnet vaknar uppskrämt och andas mycket tungt med harklingar med grov ton, jämrande och nästan utmattat, rödblått i ansiktet. Vanligen går smärtan över med en hostning, med en nysning eller en uppkastning men återkommer följande natt. Om man inte får läkare bör man, enligt Lönnrot, pröva på följande hjälp: "Händerna placeras från och med axlarna i varmt vatten och barnet bör intaga anis- eller ingefärate tillsammans med honung, lindrande lavemanger ges uppblandade med dyvelsträck (illa luktande och illasmakande drogen Gummi-resina Asa foetida) (11)." Ytterligare behövs "tobak eller tobaksolja, och på bröstet sätter man en bäckplåsterlapp på vilken man strött svartpepparpulver." En del förordar att man vid anfallet för ut barnet i

den friska luften och allt efter åldern ger dyvelsträck invärtes 3 eller 6 gånger om dagen. Vid sjukdomens slut är framför allt ljumma och därefter kalla bad samt en bättre vård av barnet av nöden.

8:o Vattusot i hjärnan förekommer i två varianter, det ena förloppet häftigare och det andra långsammare. Den första varianten drabbar fetare barn mellan två och tre års ålder. Den känns igen på att barnets huvud känns hett och huden är torr. Barnet sover något för mycket och gnuggar därjämte sin näsa, gnisslar tänder, vaknar emellanåt och skriker uppskrämt. Barnet är törstigt, känner äckel, magen fungerar ojämnt och är ofta trög, men stolgången kan även vara rinnande. Till sist blir barnet känslolöst och rycker, sedan dör det. Innan det utvecklats så här långt bör man låta hämta läkare. Om det inte är möjligt bör man dock enligt Lönnrot "placera ett flertal blodiglar på barnets tinning, huvudet renrakas eller klipptes med en sax och baddas med kallt vatten. Åt barnet ges lavemang och det ges att dricka ljumt vatten uppblandat med litet socker och surt bärvatten. Hjälps och bot följer för det mesta i enlighet med i hur pass tidigt skede i början av sjukdomen man får tillräckligt med blodiglar på tinningarna". Det senare slaget av vattusot i hjärnan känns igen på ett blekt ansikte, långsamhet i rörelserna och avmagring. Sjukdomen som kommer långsamt och som uppkommer antingen av andra sjukdomar eller av alltför varma huvudbonader eller olika naturliga orsaker ger barnets vårdnadshavare tid att kalla på läkare för denna sjukdom.

9:o Höftsjukan, höftvärken drabbar även barn före det tredje året. Barnet går ostadigt, smyger sig med styva ben, klagar över värk i knäna. Det värkande benet visar sig i början vara längre men blir sedan plötsligt kortare än det andra, tåsidan som i början var utåtvänd vänder sig nu inåt. Hälen når knappast marken och foten börjar torka. Orsaken till denna sjukdom är en speciell sjuklighet i lårbenens höftleder som sväller upp och bulnar till i höftleden. Okunniga tror att låret eller knäet är ur led och prövar med att genom att dra och vrida få felet tillrättat, vilket leder till att det blir värre, ej bättre. Om man inte får läkare, sätter man ett flertal blodiglar på bägge sidor om ljumsken invid höftbenet, och efter tre dagar gör man på samma sätt två eller tre gånger. Alternativt koppar man i stället, och efter det håller man med hjälp av spansk fluga stället öppet en längre tid. Det är synnerligen nödvändigt att få barnet att ligga på en hård

säng med en låg kudde eller rentav utan så orörligt som möjligt. Ett dylikt sängliggande i många veckor genast i början av sjukdomen har för sin del utan några andra mediciner medfört hjälp – utan detta botas sjukdomen aldrig.

10:o Skorpande, skabb, utslag och andra liknande hudsjukdomar kommer för det mesta på grund av osnyghet och orenlighet men även genom smitta; det botas med renlighet och ljumma karbad.

11:o Skrofler. Barn som lider av denna sjukdom har ett blekt ansikte med tjock överläpp, är uppsvullet, har god matlust och stor mage. Körtlarna på halsen är svullna och på andra ställen av kroppen, speciellt i armhålan och i ljumsken, är de variga och rinner. För de körtlar som varas, vilket dock inträffar först senare, helnar såren ofta på hösten och öppnar sig åter om våren. Ledgångarna är svullna, och krafterna avtynar så småningom. Årftlig natur, olämplig föda, osnygg skötsel och vård, orena rum, orörlighet o.s.v. är oftast orsaken till denna sjukdom och borde så vitt möjligt rättas till och undvikas. Det sjuka barnet skall badas ofta (en gång om dagen) i kallt salt vatten varefter kroppen gnids med ett torrt tyg av ylle och barnet ges köttmat snarare än mjölmät och rotfrukter. Dessutom "ger man som ett annat slags medicin, kallt humlete 3 gånger per dag en tesked eller mindre varje gång, eller så bränner man magert nötkött i en vanlig kaffebrännare så att det blir svart, sedan malas det, av vilket man sedan i flera veckors tid och på kvällen och om morgonen ger en tesked eller mindre åt gången tillsammans med vatten eller mjölk åt barnet". Man kan också på samma sätt bränna ekollon som kokas till kaffe och avnjutes. Lönnrot tillägger att "brännandet av kött lyckas bättre om man dessförinnan hackat det i bitar. På sårställena håller man omslag som dränkts i havsvatten eller annat saltvatten eller te på getpors eller bara i rent vatten det som verkar vara bättre, och äldre sår läkas bättre om man när de förbindes håller dem så nära en öppen eld som man tål varjämte man blåser i den öppna elden så att det brinner bättre. Bulnade körtlar, svullna körtlar smältes med saltvatten eller med varmt baddande och gnidningar".

Avslutning

När man ser på de råd i fråga om barnavården som Lönnrot på ett helhjärtat och välmenande sätt ville förmedla till allmogen

i vårt land på finska, bör vi komma ihåg att anvisningarna delvis härstammar från slutet av 1700-talet. Början av 1800-talet var en tid av naturfilosofisk påverkan av medicinen medan humoralpatologin från antiken var ännu rådande, vilket i anvisningarna bl.a. märks på rekommendationerna om åderlätning och anläggning av blodiglar.

Trots att anvisningarna var avsedda för allmogen, är det värt att notera uppmaningarna att undvika folkbotarnas råd och i stället ty sig till läkarhjälp. Även om motsvarande uppmaningar ingår Nordblads läkarbok, bör det påpekas att det på 1820-talet endast fanns ett fyrtiotal utbildade läkare i vårt land (12), vilket tyvärr inte underlättade allmogens möjligheter att erhålla läkarhjälp. De första kommunala läkarna kom först på 1880-talet. Därtill bör man beakta allmogens benägenhet och möjligheter till att på den tiden utnyttja dessa läkare. Samma gäller även en del av läkemedlen, vilka Lönnrot i egenskap av tidigare "pharmacie elev" (13) nog torde ha känt till, men vars tillgänglighet för allmogen kan ifrågasättas. Apotekens antal uppgick nämligen i början av 1830-talet till endast 37, av vilka de flesta fanns i en stad (14). Till de "medicinskt relevanta" råden hörde dock anvisningarna om koppypning, som alldeles i början av 1800-talet hade tagits i allmänt bruk hos oss.

Nya upptäckter inom medicinen, sådana som den mikroskopiska anatomin, cellularpatologin och senare bakteriologin, vilka inledde en ny era inom medicinen, kom ju först efter mitten av 1800-talet. Utgivandet av läkarboken med barnavårdsanvisningarna på finska gjorde dock Lönnrot till en pionjär för barnavården och barnrådgivningen i vårt land (15). Efterfrågan på Lönnrots läkarbok visas kanske bäst av att en andra upplaga utkom 1856 (16); den tredje och sista upplagan utgavs 1865 (17).

FL Hindrik Strandberg
Torpgården 1 E
02700 Grankulla
hstrandberg39@hotmail.com

Referenser

1. Rosén von Rosenstein N. Underrättelse Om Barns Sjukdomar och Deras Bote=Medel. Tredje Upplagan, något tillökt och förbättrad. Stockholm 1771.
2. Haartman JJ. M.G.H. Tydelig Underrättelse, Om de Mäst Gångbara Sjukdomars Kännande och Motande, Genom Lätta och Enfalliga Hus=Medel; Samt et litet Res= och Hus=Apothek; Dem til tjenst/som ej hafwa tillfälle at rådfråga Läkare. Åbo 1759:6–10.
3. Om späda barns uppfödande. Åbo Tidning N:o 5. 19.1.1803, 1–3.
4. Rabbe FJ. Om de åtgärder, som tid efter annan finnas vidtagne till införande af en rationel behandling af Barnsjukdomarne i Finland. FLH 1844–1845:2:505–524.
5. Nordblad C. Sundhets=Lärobok för Menige Man, innehållande en korrt anvisning om sättet att bibehålla helsen, förekomma sjukdomar och, då Läkare=biträde saknas, med enkla medel och tjenligt förhållande, bidraga till deras afhjelpande. Stockholm 1827:26–46.
6. Törngren JA. Tillägg till Nordblads Sundhets=Lärobok för Menige Man af Arkiater Törngren. (afskrifvet af E. Lönnrot). 39 s.
7. Lönnrot E. Suomalaisen Talonpojan Koti=Lääkäri. Helsinki 1839: 3–4, 46–80.
8. Railo JE. Lönnrotin Suomalaisen Talonpojan Koti=Lääkäri ja arkkiaatri J.A Törngren. Hippokrates Suomen Lääketieteen Historian Seuran vuosikirja 1991:8:52–59.
9. Lönnrot E. Mehiläinen 1836: 7: 10–14, 8: 10–14; 1837: 6: 8–12; 7: 4–9. I faksimil även i Majamaa R. (red.) Elias Lönnrot valitut teokset. SKS 531. Pieksämäki 1990: 106–110; 122–126; 282–286; 294–299.
10. Svensk Uppslagsbok, Malmö 1953:26;1162–63.
11. Svenska Akademiens ordbok över svenska språket 7, Lund 1925.
12. Soininen G. Suomen lääkäreistä 1800-luvulla. I : Kirpilä J. (huvudred.), Suomen lääkärin 1962 Finlands läkare. Helsingfors 1963: XXXVIII.
13. Soinio-Laaksonen Irene. Elias Lönnrot farmasian oppilaana. Elämä Hämeenlinnan I apteekissa 1800-luvulla. Hippokrates Suomen Lääketieteen Historian Seuran vuosikirja 2002:19:31.
14. Peldán K. Suomen farmasian historia. Suomen farmaseuttinen yhdistys. Helsinki 1967:708–711.
15. Gräsbeck R. Elias Lönnrot. I: Schybergson P. (red.) I sanningens namn. Tolv framstående ledamöter i Finska Vetenskaps Societeten. Societas Scientiarum Fennica Sphinx. Serie B: supplement 1998, 19–35.
16. Lönnrot E. Suomalaisen Talonpojan Koti=Lääkäri. Uusi parannettu laitos. Porwo 1856:36–66.
17. Lönnrot E. Suomalaisen Talonpojan Koti=Lääkäri. Kolmas uudestaan korjattu laitos. Helsinki 1867; 33–59.