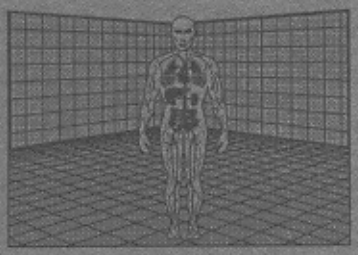
NR 3. OKTOBER 1992. ÅRGANG 2.

NORSK EPIDEMIOLOGI



Norsk Forening for Epidemiologi

Tema:
GENETISK EPIDEMIOLOGI

NORSK EPIDEMIOLOGI

MEDLEMSBLAD FOR NORSK FORENING FOR EPIDEMIOLOGI
Nr 3. Oktober 1992. Årgang 2.

Redaktør:
Espen Bjertness
Sekretær: Annie Dahlstrøm
Statens institutt for folkehelse, Avd. for samf.med, Seksjon for epidemiologi, Geitmyrsveien 75, 0462 Oslo 4. Tlf. (02)356020. Telefax. (02)353605

Lokalredaktører:
Anne Kjersti Daltveit, Medisinsk Fødselsregister, MFH-bygget, 5021 Haukeland sh., Bergen. Tlf. (05)974995.

Lars Vatten, Inst.for samf.med.fag, UiT, Med. Tekn. Senter, 7005 Trondheim.Tlf.(07)598875/8785.

Edvin Schei, Institutt for Samfunnsmedisin, Boks 417, 9001Tromsø.Tlf.(083)44825.

ABONNEMENT:
Medlemsbladet sendes medlemmer av Norsk forening for epidemiologi og utvalgte biblioteker. Abonnement oppnås ved innmelding i foreningen.

FAGLIGE BIDRAG:
Faglige bidrag og tips sendes redaktøren eller lokalredaktørene.

ISSN 0803-2491
Opplag: 300
Trykk: Lobo Grafisk a.s
Grafisk design: Redaktøren

INNHOLD

Leder 2

TEMA: GENETISK EPIDEMIOLOGI
- Innledning, Per Magnus 3
- Case-control studier: kandidatgen - miljøeksponering, Rolf Terje Lie 4
- Genetikk og brystkreft, TI Andersen, A-L Børresen . 8
- Genetikk og hjerteinfarkt, Kåre Berg 11
- Genetikk og lungesykdom, Bjørn Johansen 13
- Genetics and asthma, Grete Botten 16
- Genetikk og type 1 diabetes, K Skjold Rønningen . . 21
- Genetikk og periodontitt, Kåre Tolo 24
- Genetikk og inflam. revmatiske sykdommer, J T Gran 27
- Genetikk og psykiatri, Einar Kringlen 30
- Etikk og genetisk epidemiologi, Per Magnus 33

PERSONVERNDEBATTEN
- Borgeren som forskningsobjekt, Georg Apenes 36

CONOR
- Ungdomsundersøkelsen under CONOR, K Tambs . . . 38
- Ung i Norge, Lars Wichstrøm 44
- Utviklingspsykopatologi, Anne Inger H Borge 48
- Hjerte/kar-epidemiologi i CONOR, B K Jacobsen . . . 49
- Fremmøte ved hjerte/kar-undersøkelsene, K B Karlsen 51

SPESIALITETSDEBATTEN
- Epidemiologi som spesialitet: Uff nei!, K-I Klepp . . . 54
- Epidemiologi og klinisk odontologi, H M Eriksen . . . 54

EPIDEMIOLOGI-KONFERANSEN I TROMSØ, 1992 . 56

DOKTORGRAD, Vinjar Fønnebø 59

SYV SCENER FRA EN STIPENDIATS LIV, A Eskild . 60

STRÅLINGSEPIDEMIOLOGI, Jon B Reitan 62

TYPE 2 DIABETES EPIDEMIOLOGI, C Stoltenberg . . 64

GRAVIDITETSDIABETES, C Stoltenberg 67

FRIST FOR INNLEVERING AV BIDRAG TIL VINTERNUMMERET AV "NORSK EPIDEMIOLOGI"

12. JANUAR

Leder

Genetikk er et spennende forskningsfelt i rivende utvikling, men er det for tidlig å forvente å kunne komme nærmere årsakene til de kroniske sykdommer ved å inkludere genetiske aspekter i epidemiologiske undersøkelser? Har vi kandidat-gener? Hva med familiær opphopning av sykdommene? Forskere forsøker å gi svar i temanummeret "Genetisk epidemiologi".

CONOR-innleggene kommer, *dog efter nogen paatryk.* Det er helt klart at epidemiologene er engstelige for å blottlegge sine tanker. Vi ønsker et CONOR, men vi vokter hverandre, og tør ikke komme med første trekk, i all "offentlighet". Det er kanskje slik det må være, i en fase med mye usikkerhet omkring CONOR: hvilke forskningsmiljøer skal involveres, hvilke sykdommer og eksponeringsforhold skal studeres, har jeg mulighet for å få med min "kjepp-hest", tror alle de andre at jeg ber for *min syke mor*, etc. ***Du inviteres herved til å be for din syke mor!***

Neste nummer av Norsk Epidemiologi vil ha som tema: "Kroniske nevrologiske sykdommers epidemiologi", etterfulgt av "Hjerte/kar-epidemiologi".

Espen Bjertness

Tema:

GENETISK EPIDEMIOLOGI

Per Magnus:

Overlege Per Magnus, Leder for Seksjon for epidemiologi ved Folkehelsa.

"Epidemiologi er årsaksforskning, skal man til bunns må man forstå genenes bidrag".

Det er mange begrunnelser for å drive med genetisk epidemiologi - bortsett fra det som er knyttet til ren vitenskapelig nysgjerrighet. Genetisk disposisjon utgjør trolig en betydelig årsakskomponent for mange kroniske sykdommer - så det er en viktig del av årsaksforskningen. Forstår man hvilket gen som er involvert, har man en ledetråd til å forstå mekanismen bak sykdomsutviklingen på molekylært nivå, og dermed også muligheten for å komme frem til en mere rasjonell farmakoterapi. Videre kan man studere hvordan en genetisk disposisjon spiller sammen med miljøeksponering, og bedre forstå heterogenitet i sykdomsrisiko.

Molekylærgenetikerne kommer stadig frem med nye ``kandidatgener'' - dvs. gener som man på teoretisk grunnlag eller basert på observasjoner i enkelte familier mener kan ha etiologisk betydning. For å forstå hvilken sykdomsrisiko som er knyttet til disse genene må man gjøre epidemiologiske studier.

Genetisk epidemiologi er et underområde av epidemiologien på linje med miljøepidemiologi eller ernæringsepidemiologi - eller alle andre områder som defineres etter eksponeringsfaktorene. I prinsippet kan de fleste sykdommer og helsetilstander være emne for genetisk epidemiologi.

Metodemessig skiller genetisk epidemiologi seg noe ut. Metodene avhenger av om den genetiske faktor er direkte målbar eller ikke. Hvis man kan direkte måle tilstedeværelse av et gen (i en blodprøve eller i en vevsprøve), er genetisk epidemiologi metodemessig lik all annen epidemiologi. Vanlige design og analysemetoder kan benyttes. Man kommer langt med case-control studier, fordi den genetiske eksposisjon er uforandret og målefeilen vil generelt være liten. Logistisk regresjon, der man spesielt interesserer seg for interaksjon mellom gener og miljøfaktorer er en egnet analysemetode.

Hvis ikke den genetiske faktor kan måles direkte, må man nærme seg problemene på annen måte. Effekter av gener gir opphav til familiær opphopning av sykdom. Et av de første ledd i årsaksforskning av en sykdom er å avgjøre om det foreligger familiær opphopning. Det kan gjøres ved å ta

opp en slektsanamnese i studiet av enkeltpersoner, eller ved å velge ut familier og avgjøre om sannsynligheten for sykdom er forøket hvis andre familiemedlemmer er syke.

Deretter må det avgjøres om den familiære opphopning er genetisk betinget eller om den kan skyldes felles miljøfaktorer. Adopsjonsstudier, tvillingstudier, halvsøskenstudier og andre spesielle familiemønstre er egnet til å skille gener og miljø for ulike sykdommer og trekk. På dette området, som ofte kalles kvantitativ genetikk, er det utviklet en rekke analysemetoder som prøver ut årsaksmodeller med ulike forutsetninger.
Hvis det er tegn til at enkeltgener kan være avgjørende som årsaksfaktor er det vanlig å prøve sykdommens fordeling i familier mot forventninger basert på enkel, mendelsk arvegang. Slike analysemetoder kalles segregasjonsanalyse, og det finnes ulike tilnærminger som ivaretar nedsatt gjennomslagskraft (penetrans) for enkeltgenene.

Finner man at en sykdom i større eller mindre grad følger enkel arvegang (men man kan fremdeles ikke måle genet), er det på tide å lete etter steder på kromosomene der genet kan sitte. Dette kan gjøres ved såkalt koblingsanalyse, der man undersøker om sykdommen følger andre kjente, genetisk betingede egenskaper eller andre målbare gener i familier.

Segregasjonsanalyse, koblingsanalyse og metodene i kvantitativ genetikk skiller genetisk epidemiologi fra annen epidemiologi. Genetisk epidemiologi bør avgrenses fra populasjonsgenetikk, som i liten grad er opptatt av sykdomsårsaker, men som særlig omhandler fordelinger av gener innen og mellom populasjoner, sett i forhold til migrasjon og evolusjon.

Et viktig felt innen genetisk epidemiologi er det selvfølgelig å beskrive forekomst av sykdommer som i det vesen tlige er genetisk betinget. En gruppe genetiske sykdommer er kromosomfeilene. Den vanligste av disse er Down's syndrom som oftest skyldes en feil i kjønnscelledelingen. Årsakene til kromosomfeilene er imidlertid dårlig forstått, selv om endel regelmessigheter, slik som assosiasjonen til maternell alder, er kjent.

Den største utfordringen for tiden innen genetisk epidemiologi er å komme nærmere på sporet av genetiske faktorers betydning som årsaker til våre store folkesykdommer. Det skjer spennende ting innenfor genetisk epidemiologi for tiden, særlig når det gjelder kreftsykdommene.

Rolv Terje Lie, Medisinsk fødselsregister, UiB og Folkehelsa:

Case-control studier av interaksjon mellom kandidatgen og miljøeksposisjon - noen enkle metodiske betraktninger

Studier basert på fordeling av sykdom i familier har dokumentert genetisk betingede forskjeller i sykdomsrisiko for en rekke vanlige sykdomer. Slike familiedata har imidlertid en del begrensninger som en basis for slike studier, og betydningen av å kunne identifisere mer direkte personer med genetisk betinget høy sykdomsrisiko har vært understreket (Khoury o.a. '87). I de senere år er det utviklet metoder for direkte genetisk karakterisering på DNA-nivå. For flere sykdommer har man identifisert mutasjoner som spiller en rolle i årsaksmekanismene til disse sykdommene. Blant andre gjelder dette retinoblastoma (Friend o.a. '86) og Li-Fraumeni syndrom (Malkin o.a. '90). Etterhvert som stadig nye kandidatgen for bestemte sykdommer karakteriseres, vil det bli nødvendig å benytte epi-

demiologiske metoder i studier av grad av assosisjon mellom gen og sykdom. Dette vil være tilfelle enten man studerer et gen som et rent prognostisk/ diagnostisk hjelpemiddel eller for å øke forståelsen av etiologiske mekanismer.

Fra et epidemiologisk synspunkt vil det være særlig interessant å bidra med studier av mulig samspill mellom sykdomsdisponerende gener og miljøeksposisjon. For eksempel er cytochrome p-450 gener interessante i forbindelse med kjemisk miljøeksposisjon og sykdom (Caporaso o.a. '90, Smith o.a. '92, Van Dyke o.a. '91). Epidemiologer har tradisjonelt estimert gjennomsnittseffekt av eksposisjon uten at den estimerte risikoøkningen trenger å representere risikoøkningen for noen bestemte personer. I virkeligheten kan effekten være dramatisk for noen mens effekten av eksposisjon er ubetydelig for andre. Derfor kan studier av samspill mellom gen og eksposisjon kan være viktig både med tanke på direkte forebyggende tiltak og for å bidra til dypere forståelse av etiologiske mekanismer.

Gener kan langt på vei behandles epidemiologisk på samme måte som man er vant til å behandle eksposisjon og ``confounding''. Case-control studier vil være spesielt aktuelle blant annet fordi det er forholdsvis kostnadskrevende å gjøre de DNA-baserte genetiske testene. I det følgende skal vi se på noen enkle metodiske forhold knyttet til case-control studier av interaksjon mellom gener og miljøeksposisjon.

La oss anta at det er beskrevet to forskjellige varianter (alleler) av et gen, A og a. Pasienter og kontrollpersoner kan da som kjent deles i tre genotyper: AA, Aa og aa. Det vil alltid være aktuelt å undersøke om Aa-genotypen har risiko som AA-genotypen (dominant gen), som aa-genotypen (recessivt gen) eller om den i risiko ligger mellom AA- og aa-genotypene. I det følgende skal vi anta at Aa-genotypen har risiko enten som AA- eller som aa-genotypen, slik at vi kan nøye oss med å snakke om en gen-positiv og en gen-negativ gruppe. Selv om poengene er helt generelle skal vi se på noen enkle konstruerte talleksempler i stedet for å bruke generell tabellnotasjon.

Tabell I.
Forventet resultat av Case-control studie i populasjon der 10% er Gen-positive og 10% er eksponerte (tenkt eksempel).

	Pasienter		Kontrollpersoner	
	Gen+	Gen-	Gen+	Gen-
Eksp+	14	14	2	18
Eksp-	43	129	18	162

I tabell I sees et tenkt resultat av en case-contoll studie med 200 pasienter og 200 kontroll-personer. Her ser vi tydelig at (Gen+/Eksp+)-gruppen blant kontrollpersonene er liten. Dette vil typisk gå ut over den statistiske styrken til en interaksjonstest. En enkel beregning av odds-ratioene (OR) i tabell I gir:

OR(Eksp|Gen+)= (14*18)/(43*2) =2,9

OR(Eksp|Gen-)=(14*162)/(129*18)=1,0

OR(Gen|Eksp+)= (14*18)/(2*14) =9,0

OR(Gen|Eksp-)=(43*162)/(129*18) =3,0

Vi ser altså at genet gir en tre-dobling av risiko (hovedeffekt) mens eksposisjon kun har effekt hos gen-positive hvor risikoen økes med en faktor på tre. Et epidemiologisk sett meget viktig poeng kan sees av dette eksempelet: Dersom genotypingen er gjort etter at eksposisjons-informasjonen er innhentet, kan ikke forskjellen i effekt av eksposisjon på de gen-positive og de gen-negative forklares som ``recall-bias''. Mange epidemiologer har vært generelt skeptiske til case-control studier på grunn av mulighetene for ``recall-bias'', men ved studier av genetisk bestemt mottagelighet til eksposisjon ser disse problemene ut til å bli mindre alvorlige.

I tabell I er graden av eksposisjon uavhengig av genetisk status. Dette sees ved at odds-ratio for kontrollpersonene blir: OR = (2*162)/(18*18) = 1,0. Interaksjonen fremkommer derfor som en assosiasjon mellom eksposisjonsstatus og genetisk status kun hos pasientene: OR = (14*129)/(14*43) = 3,0. Dette kan være en viktig observasjon, da man, under forutsetning av at eksposisjon og genetikk er uavhengig i kontroll-populasjonen, kan basere en interaksjonstest på en ren casestudie. Man vinner da statistisk styrke ved ikke å sammenligne med kontrollpersoner. Et eksempel på dette finnes i (Slebos o.a. '91) hvor det påvises en assosiasjon mellom røking og K-ras mutasjoner i tumorvev hos 54 lungekreftpasienter (OR=5,2, p=0.044). Dersom K-ras-aktivering også

finnes oftere i lungevev hos friske røkere enn hos friske ikke-røkere, forsvinner imidlertid noe av poenget til Slebos.

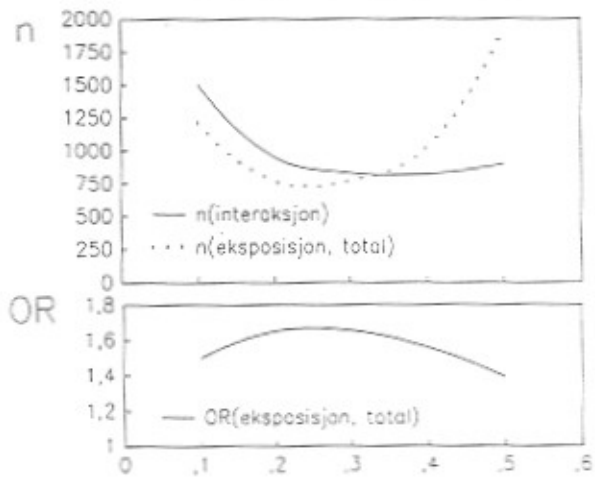
I noen situasjoner er det helt nødvendig å sammenligne med kontroll-personer. Et eksempel er i studier av medfødte misdannelser. I tabell II er vist et tenkt eksempel hvor tallene for pasientene ikke viser noen assosiasjon mellom gen og eksposisjon. Når vi ser på kontroll-personene ser vi imidlertid at det ikke finnes noen gen-positive kontroll-personer som er eksponerte. Man kunne her tenke seg at alle gen-positive som ble eksponert enten døde intrauterint eller ble født med den aktuelle misdannelsen.

Tabell II.
Tenkt eksempel.

	Pasienter		Kontrollpersoner	
	Gen+	Gen-	Gen+	Gen-
Eksp+	9	48	0	56
Eksp-	23	120	16	128

La oss vende tilbake til eksempelet i tabell I. Dersom man ikke hadde kunnet identifisere de gen-positive som var mottakelige for eksposisjonseffekten, og kun hadde gjort en tradisjonell studie av eksposisjon, ville man ha fått en eksposisjonseffekt (total-effekt) som var: OR = [(14+14)*(18+162)] /[(43+129)*(2+18)] = 1,47. Man vil altså ha fått en kraftig ``utvanning'' av effekten, og endt opp med en odds-ratio som ikke ville ha virket overbevisende eller viktig selv om den var signifikant. Det er klart at en interaksjon mellom et gen og eksposisjon vil bli tillagt mye større vekt. På den annen side er det kjent at det kreves forholdsvis store utvalg for å kunne påvise interaksjon (Smith og Day, '84).

Figur I.



Figur I. gir her eksempler på hvor mange pasient-kontroll-par (n) man trenger for å påvise en interaksjon i forhold til å påvise den tilhørende total-effekten av eksposisjon dersom man ser bort ifra genene. Utregningene er basert på samme fremgangsmåte som i (Smith og Day, '84). Figur I svarer til situasjonen i tabell I med hovedeffekt av genet (OR=3) samt interaksjon (OR=3), og hvor 10% antaes å være eksponert. Figuren viser antall pasient-kontroll-par (n) som trengs for å oppnå en styrke på 95% for en test med et signifikansnivå på 5%. Vi ser at når 50% av befolkningen er gen-positive, vil det være ``lettere'' å påvise av interaksjon enn å påvise total-effekt av eksposisjonen. Generelt vil det imidletrtid kreves større utvalg for å teste interaksjon enn å teste total-effekt av eksposisjon.

Forholdet i Figur II er mer typisk og viser hvor store utvalg som virkelig kan trenges for å kunne teste interaksjon. Mulig feilklassifisering av genotype kan gjøre det ytterligere vanskelig å påvise interaksjon. Utvalgsstørrelsen for test av total-effekten av eksposisjon er i begge figurene beregnet uten å ta hensyn til den underliggende heterogeniteten i mottagelighet.

Samlet sett er det ingen tvil om at case-control studier

av gen-miljø interaksjoner har mange gode sider epidemiologisk sett. Man må imidlertid være klar over hvor store utvalg som i virkeligheten trengs. Både frekvensen til kandidatgenet og andelen i populasjonen som er eksponerte vil være størelser som man har en pekepinn på når man skal gjøre en studie. Da er det ikke vanskelig å anslå hvor store utvalg som trengs for å påvise effekter av en bestemt størelse. I eksemplene som er vist her, er det brukt like mange pasienter som kontroll-personer. Dersom det er begrenset tilgang på pasienter, kan man øke styrken med å øke antall kontroll-personer. Dersom eksponerte gen-positive kan tenkes å være svært sjeldne blant kontroll-personene, kan det også være aktuelt å benytte metoder som gjør det mulig å over-sample, spesielt for denne undergruppen for å øke styrken (Weinberg og Wacholder '90).

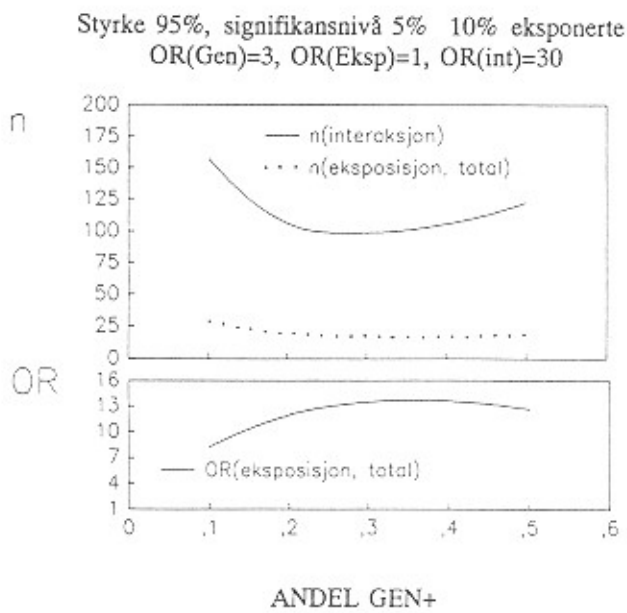
Takk til Trond Riise og Nina Øyen for grundig gjennomlesning av manuskriptet.

Referanser.

Capraso NE, Tucker MA, Hoover RN o.a. Lung cancer and the debrisoquine metabolic phenotype. Journal of the National Cancer Institute 1990;82:1264-72.

Friend S, Bernards R, Rogelj S o.a. A human DNA-segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. Nature 1986;323:643-6.

Figur II.



Khoury MJ, Stewart W, Beaty TH. The effect of genetic susceptibility on causal inference in epidemiologic studies. American Journal of Epidemiology 1987;126:561-7.

Malkin D, Li FP, Strong L o.a. Germline p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. Science 1990;250:1233-8.

Slebos RJC, Hruban RH, Dalesio O o.a. Relationship between K-ras oncogene activation and smoking in adenocarcinoma of the human lung. Journal of the National Cancer Institute 1991;83:1024-7.

Smith CAD, Gough AC, Leigh PN o.a. Debrisoquine hydroxylase gene polymorphism and susceptibility to Parkinson's disease. Lancet 1992;339:1375-77.

Smith PG, Day NE. The design of case-control studies: The influence of confounding and interaction effects. International Journal of Epidemiology 1984;13:356-70.

Van Dyke DC, Berg MJ, Olson CH. Differences in phenytoin biotransformation and susceptibility to congenital malformations: a review. Pediatrics 1991;25:987-92.

Weinberg CR, Wacholder S. The design and analysis of case-control studies with biased sampling. Biometrics 1990;46:963-75.

Tone Ikdahl Andersen og Anne-Lise Børresen, Genetisk avd., Inst. for Kreftforskning, Det Norske Radiumhospital:

Genetisk predisposisjon for brystkreft

EPIDEMIOLOGI

Forekomst

Årlig diagnostiseres mellom 1900 og 2000 tilfeller av brystkreft i Norge og forekomsten er økende. Til tross for en utstrakt innsats på behandlingssiden har ikke prognosen for brystkreftpasientene bedret seg vesentlig de siste tiårene. Årlig dør omlag 700 norske kvinner av sykdommen. Ingen annen kreftform fører til flere dødsfall blant kvinner.

Familiær brystkreft (1)

De første beskrivelsene av familiær brystkreft finner vi i Romersk medisinsk lit-teratur fra det første århundre e.Kr. I vårt eget århundre har familiær opphopning av sykdommen vært bekreftet i en rekke populasjonsbaserte studier, og er anslått til å utgjøre 15-20 % av brystkrefttilfellene (fig. 1).

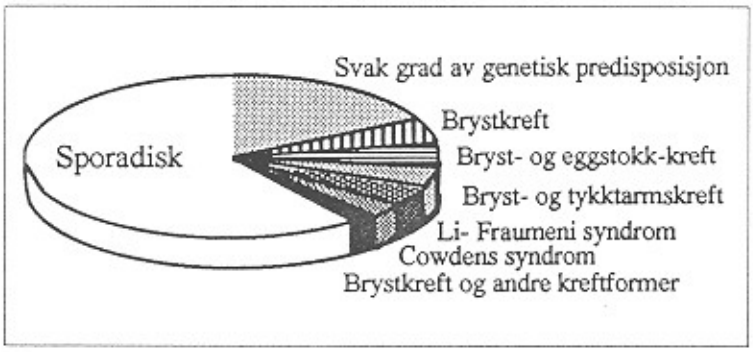
Førstegradsslektninger (mor, søster, datter) av brystkreftpasienter har 1,5-3 ganger større risiko for å utvikle sykdommen enn førstegradsslektninger av kontroller. Dersom slektningen som hadde brystkreft var under 35 år da diagnosen ble stilt og utviklet sykdom i begge bryst, er risikoen betydelig høyere; 20% risiko før fylte 50 år og 50% risiko i løpet av hele livet.

I familier der det foreligger informasjon om brystkreft i flere generasjoner, og der kreftdisposisjonen ser ut til å følge dominant Mendelsk arvegang, taler vi om hereditær brystkreft. Denne betegnelsen kan brukes om tilsammen ca 5% av brystkreft tilfellene. Benign proliferativ brystsykdom opptrer hyppigere hos medlemmer av familier med hereditær brystkreft enn hos andre. Genetisk analyse har antydet at genetisk predisposisjon kan gi både benign proliferativ brystsykdom og/eller brystkreft i disse familiene.

En fersk undersøkelse fra USA gir holdepunkter for at frekvensen av det sjeldne genet som gir autosomalt dominant opptredende brystkreft er i størrelsesorden 0,0033. Kvinnelige bærere av dette genet er beregnet å ha en livstidsrisiko for å utvikle brystkreft på 92%. Arv synes å ha størst betydning hos de unge pasientene. Andelen av genbærere er anslått til hele 36% blant brystkreftpasienter i alderen 20-29 år, og avtar gradvis til 1 % ved 80 års alder.

Genetisk heterogenitet (1)

Familiene med hereditær brystkreft utgjør en heterogen gruppe (fig. 1). De inndeles gjerne i rene brystkreft familier, bryst- og eggstokk-kreft familier, bryst og tykktarmskreft familier og familier som har det såkalte Li-Fraumeni syndrom. Dette sjeldne syndromet er karakterisert ved brystkreft, sarcomer, leukemier, hjernesvulster og binyrebark-kreft i ung alder. Ved det autosomalt dominant arvelige Cowdens syndrom (kjennetegnet ved tricholemmas, karakteristisk ansiktsutseende og multiple benigne svulster i munnen) utvikler hele 50% av kvinnene brystkreft.



Figur 1. Skjematisk fremstilling av den relative fordelingen av hereditere brystkreftsyndromer og sporadisk opptredende brystkreft (etter Lynch, 1981).

NEDARVEDE FORANDRINGER I GENER MED BETYDNING FOR UTVIKLING AV HEREDITÆR BRYSTKREFT

Molekylærgenetiske teknikker er i ferd med å gjøre oss i stand til å identifisere nedarvede forandringer i gener som har betydning for utviklingen av brystkreft. To hovedgrupper av gener kan tenkes å ha betydning; protoonkogener og tumor suppressor gener. Protoonkogenene er potensielle kreftgener, som når de er aktivert stimulerer til celledeling og eventuelt kreftutvikling. Tumor suppressor genene virker derimot hemmende på celledelingen, og må inaktiveres før de kan bidra til kreftutvikling. Det foreligger holdepunkter for at flere tumor suppressor gener er involvert i initieringen og utviklingen av hereditær brystkreft, mens det er mindre trolig at nedarvede forandringer i protoonkogener er assosiert med forekomst av slik sykdom.

BRCA1 genet (2)
Vel 40% av rene brystkreftfamilier med tilsynelatende dominant arvegang og tilnærmet alle familier med bryst og eggstokk-kreft viser genetisk kobling til markører på den lange armen av kromosom 17. Genet man leter etter i dette kromosomområdet er gitt navnet BRCA1 (Breast Cancer 1), og kvinnelige genbærere er anslått til å ha ca 80% risiko for å utvikle bryst- og/eller eggstokk- kreft før 60 års alder. Etter intenst arbeid i en rekke forskningsmiljøer er BRCA1 nå lokalisert til et svært begrenset område, og det er all grunn til å anta at genet snart vil være klonet.

TP53 genet (3,4)
Omlag 70% av de undersøkte familiene med Li-Fraumeni syndrom har nedarvede mutasjoner i det såkalte TP53 (tumor protein 53) genet som ligger på den korte armen til kromosom 17. Man har i dag holdepunkter for at det i enkelte av de øvrige Li-Fraumeni familiene kan foreligge nedarvede mutasjoner i ett eller flere hittil ukjent gener, hvis virkningsmekanisme involverer p53 protein.

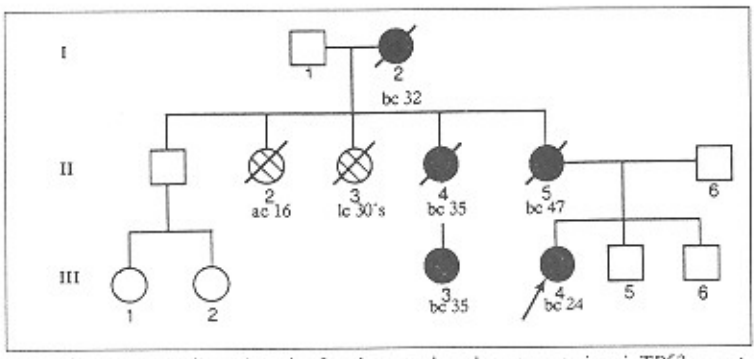
Nedarvede TP53 mutasjoner er funnet også hos enkelte brystkreftpasienter fra kreftfamilier som ikke oppfyller kriteriene for Li-Fraumeni syndrom (Fig. 2). Frekvensen av TP53 mutasjonsbærere blant brystkreftpasienter i sin alminnelighet er ikke fullstendig klarlagt, men det dreier seg trolig om færre enn 1% av pasientene.

Østrogen reseptor genet (5)
I en familie med tilsynelatende dominant nedarvet postmenopausal brystkreft er det blitt påvist svak grad av genetisk kobling til markører for østrogen reseptor genet som ligger på den lange armen av kromosom 6.

GENER SOM GIR SVAKERE GRAD AV GENETISK PREDISPOSISJON

Det bør poengteres at vesentlig genetisk predisposisjon kan være tilstede også uten åpenbar opphopning av brystkreft i familien. Pasientene fra brystkreftfamiliene kan vise seg å representere toppen av et isfjell av disponerte personer. De øvrige er individer med svakere, men ikke desto mindre viktig genetisk predisposisjon. Bærere av DNA reparasjonsdefekter utgjør trolig en viktig andel av denne vanskeligere identifiserbare gruppen.

Ataxia Telangiectasia genet (6)
Til DNA reparasjonsdefektene hører den sjeldne recessive



Figur 2. Stamtreet til en brystkreftpasient med nedarvet mutasjon i TP53 genet. Mutasjonen ble gjenfunnet hos moren. Familien oppfyller ikke kriteriene for Li-Fraumeni syndrom. bc, brystkreft; ac, magekreft med uspesifisert utgangspunkt; lc, lungekreft. Tallene angir alder ved diagnose (fra Borresen et al., 1992).

sykdommen Ataxia telangiectasia (AT) som er karakterisert ved nevrologiske og immunologiske forandringer. Foreldre til barn med AT har økt tendens til utvikling av kreft og spesielt brystkreft. Denne tendensen har vært forklart med økt stråleømfintlighet, slik man ser det hos de syke individene. I 2 av de 8 AT-familiene som er identifisert i Norge har mødrene som er obligate bærere av AT-sykdomsgenet, utviklet brystkreft. AT-genet er blitt lokalisert til den lange armen av kromosom 11 ved genetiske koblingsstudier, men er enda ikke klonet og karakterisert. Beregninger har vist at en så stor andel som 18% av brystkreftpasientene kan være bærere av AT sykdomsgenet dersom en legger til grunn for beregningene en bærerfrekvens på 1% i befolkningen og en relativ risiko lik 5 for å utvikle brystkreft hos obligate bærere. Pålitelig diagnostikk av AT-bærere ville være av stor nytte både med tanke på screening for brystkreft og med tanke på fastsettelse av stråledoser til diagnostikk og behandling.

KONKLUSJON

Antallet kjente gener som forårsaker hereditær brystkreft vil med overveiende sannsynlighet øke de nærmeste årene, mens identifiseringen av gener som gir svakere grad av predisposisjon må antaes å bli noe vanskeligere fordi genetisk koblingsanalyse ikke kan brukes til dette formålet.

Kunnskap om predisponerende gener er viktig sett fra et tumorbiologisk synspunkt, men har også betydelig klinisk interesse. Tiden er fortsatt ikke moden for testing av personer fra brystkreftfamilier i klinisk sammenheng. Det er to årsaker til dette. For det første er kunnskapen om de predisponerende genene fortsatt ikke god nok. For det andre må forholdene legges tilrette på klinisk side før den nye pasientgruppen kan mottas. Kvinnene som har vesentlig økt risiko for å utvikle brystkreft bør tilbys oppfølging i form av genetisk veiledning og regelmessig kontrollopplegg med sikte på tidlig diagnostikk og behandling.

REFERANSER

1) Lynch HT. Genetics and breast cancer. New York: Van Nonstrand Reinhold, 1981.

2) Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. Linkage of early-onset familial breast caner to chromosome 17q21. Science 1990:250;1684-1689.

3) Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni Jr JF, Nelson CE, Kim DH, Kassel J, Gryka MA, Bischoff FZ, Tainsky MA, Friend SH. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. Science 1990:255;1233-1238.

4) Børresen A-L, Andersen TI, Garber J, Barbier-Piraux N, Thorlacius S, Eyfjörd J, Ottestad L, Smith-Sørensen B, Hovig E, Malkin D, Friend SH. Screening for germ-line TP53 mutations in breast cancer patients. Cancer Res 1992:52;3234-3236.

5) Zuppan PJ, Hall JM, Lee MK, Ponglikitmongkol M, King M-C. Possible linkage of the estrogen receptor gene to breast cancer in families with late-onset disease. Amer J Hum Genet 1991:48;1065-1068.

6) Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. N Eng J Med 1991:325;1831-1835.

Kåre Berg, Avd. for medisinsk genetikk, Ullevål sykehus:

Genetikk og hjerteinfarkt

Hjertesykdom i familien

Det er i de senere år blitt tiltagende klart at den viktigste årsak til at noen, men ikke alle, blir syke når de utsettes for uheldig miljøfaktorer, livsstilsfaktorer eller kostholdsfaktorer er at det er arvelige forskjeller mellom mennesker. Dette er særlig godt dokumentert når det gjelder hjerteinfarkt og andre åreforkalkningssykdommer, når sykdom inntreffer før 55-60 års alder hos menn eller før 60-65 års alder hos kvinner. Hvis det har forekommet hjerteinfarkt i såvidt ung alder hos en av ens foreldre eller søsken er risiko for at en selv skal få infarkt klart øket. Betydningen av en skikkelig familieanamnese har nok vært undervurdert i såvel pasientrettet arbeid som i epidemiologisk forskning.

Heritabilitet av risikofaktorer

Vi kjenner en rekke komponenter i blod og årevegger som er av betydning for menneskers tilbøyelighet til å få åreforkalkningssykdommer. Dette gjelder bl.a. mengden av kolesterol og fettransporterende proteiner i blodplasma. Det er klart vist at flere av disse komponentene i betydelig grad er under genetisk kontroll. Arvens betydning for dem kjenner man til fra: 1) Sammenligninger mellom eneggede og toeggede tvillingpar med hensyn til variasjon mellom tvillinger i et par; 2) omfattende familieundersøkelser, der likhet mellom slektninger er sammenlignet med hvor like eller ulike ubeslektede mennesker og ektefeller er (ektefeller er jo oftest ikke i slekt, men deler i stor utstrekning levekår, kosthold og livsstil); 3) undersøkelser hos dyr (oversikt i Berg 1991). Påvisningen av arvelig innflytelse på kolesterol og andre relevante parametre i menneskekroppen harmonerer med den effekt av gener som man finner om sykdom alene blir studert. Man kjenner noen av genene som bidrar til kolesterolvariasjonen. Eksempler er genetisk variasjon inne et fetttransporterende proteiner apolipoprotein E (apoE) og apolipoproteiner B (apoB), og innen enzymet lipoprotein lipase.

Lp(a) lipoprotein

Ikke alle risikofaktorer for hjerte- og karsykdom gir seg utslag i nivå av kolesterol, andre lipider eller apolipoproteiner som relativt ofte undersøkes. Høyt nivå av såkalte Lp(a) lipoprotein er en betydningsfull risikofaktor for tidlig innsettene hjerteinfarkt. Nivået av denne serumkomponenten påvirker i seg selv ikke nivået av kolesterol eller andre lipider. Konsentrasjonen av Lp(a) lipoprotein er genetisk bestemt, og kan vanskelig påvirkes med metoder som er tilgjengelig idag. Likevel er informasjon om et høyt, genetisk bestemt nivå, av Lp(a) lipoprotein nyttig, fordi det innebærer at det er særlig sterk grunn til å redusere alle risikofaktorer for hjertesykdom som kan endres. Denne blodkomponenten (Berg 1963) er interessant både fordi den slår ned i åreveggen og kan bidra til åreforkalkningsprosessen, og fordi dens slektskap med plasminogen gjør det sannsynlig at den kan forstyrre prosesser som er viktige for kroppens naturlige evne til å løse opp blodpropper (Lawn 1991). Genene som bestemmer nivået av Lp(a) lipoprotein (og flere andre gener av betydning for hjerteinfarkt-risiko) er normale gener. At man har slike gener betyr ikke at man er dømt til å bli syk, men at man har høyere sykdomsrisiko enn mennesker som ikke har dem. Disse genene må derfor ikke betraktes som sykdomsanlegg, og det vil bære galt avsted å bruke samme regelverk for informasjon om slike normale gener som det man til nå har hatt for sykdommer.

Små, og tette lipoproteiner

Det er nylig oppdaget enda et system av normale gener (en polymorfisme) som kan bety

mye for et menneskes tendens til å utvikle hjertesykdom. Som ved høyt nivå av Lp(a) lipoprotein ser det ut til at relativt mange mennesker har denne "nye" form av genetisk predisposisjon. Bortsett fra tilfeldige sammentreff er det ikke de samme menneskene som har høyt nivå av Lp(a) lipoprotein som de som tenderer til å lage "små og tette" partikler av "low density lipoprotein" (LDL) (hovedtransportøren av kolesterol i blodet). Sistnevntes "nye" egenskap er bestemt av gener på kromosom nr. 19 mens Lp(a) variasjonen styres av gener på kromosom nr. 6. Dersom den "nye" variasjonen og dens sammenheng med risiko for hjerteinfarkt holder hva den lover, støtter det antagelsen av at et fåtall arveanlegg forklarer en stor del av den arvelige variasjon i tendens til å utvikle hjerteinfarkt og hjertekrampe.

Forskningsfremgang ved hjelp av DNA teknologi

Alle gener som bidrar til infarkt risiko vil kunne finnes ved hjelp av DNA teknologi, og viktige resultater er alt oppnådd. Å påvise sykdomsrisiko ved hjelp av DNA undersøkelser innebærer ikke problemer som er prinsipielt forskjellige fra annen påvisning av sykdomsrisiko (eksempelvis på grunnlag av familieopplysninger eller kolesterolmålinger). Komponenter i blodet som er av betydning for hjerteinfarkt-risiko har vi målt i årevis, og mange av disse komponentene er under genetisk påvirkning. Det kan ikke være mer betenkelig å undersøke selve genene som ligger til grunn for sykdomsdisposisjon enn det er å undersøke summen av deres effekter, eksempelvis ved å måle lipider i blodet. Større presisjon bør ikke føre til engstelse.

Nyttig bruk av kunnskap om sykdomsrisiko

Har det så noen hensikt å bli kjent med at man har øket sykdomsrisiko? Nei, ikke hvis informasjonen fører til engstelse og intet annet. Slik informasjon kan imidlertid brukes på en positiv og nyttig måte. Mennesker med risiko for kreft kan la seg undersøke hyppigere enn de ellers ville ha gjort, slik at en begynnende kreftutvikling blir oppdaget tidlig og nødvendig behandling igangsatt. I noen tilfeller kan det sykdomstruede organ eller deler av det (f.eks. tykktarmen) opereres bort før det er blitt kreftutvikling.

Når det gjelder hjerteinfarkt og hjertekrampe er det særlig viktig å kunne påvise sykdomsdisposisjon relativt tidlig i livet (ung voksen alder), fordi det finnes forebyggende tiltak. Det er på det rene at et menneskes risikoprofil med hensyn på hjerteinfarkt kan bedres ved tiltak rettet mot feil kosthold og usunn livsstil. For at sunt kosthold og sunn livsstil kan ha best mulig sykdomsforebyggende effekt bør omlegging gjøres så tidlig som mulig, før den nesten livslange åreforkalkningsprosessen er kommet særlig langt. De som får kjennskap til at de selv har en risikoøkning som betyr at det er viktigere for en selv enn for andre å leve på en sykdomsforebyggende måte, vil kunne være særlig motivert for å gå inn for å ta vare på helsen.

En viktig forutsetning for å benytte kunnskap om arvelig sykdomsdisposisjon i forebyggende øyemed er at det må være det enkelte menneskes egen avgjørelse om det ønsker undersøkelser med hensyn på fremtidig sykdomsrisiko. Om et menneske på velinformert grunnlag ønsker risikoanalyse for eventuelt å gjøre bruk av informasjonen denne gir, til å ta vare på helsen, bør ikke samfunnet bestemme for den enkelte at man ikke har godt av å få kjennskap til egen sykdomsrisiko. Det må være full respekt for den enkeltes autonome valg. Noe annet ville være paternalistisk i en uakseptabel grad. Å ta medansvar for egen helse må være etisk høyverdig.

Genetikken må med i epidemiologisk forskning

I de store befolkningsstudier av hjerte- karsykdommer som er gjennomført har genetikken glimret med sitt fravær eller vært stemoderlig behandlet. Forskning som det foreslåtte CONOR prosjektet har man i en del år ventilitert i kretser som interesserer seg for såvel den livsstilmessige som den genetiske komponent i etiologien til tidlig innsettende

hjerteinfarkt. I den videre planlegging av CONOR prosjektet er det viktig at man også "tenker genetikk". Adekvat slektsanamnese med hensyn på hjertesykdom og risikofaktorer bør sikres, og antakelig bør visse viktige parametre måles når prøvene innsamles, for å få større sikkerhet i vurderingen av visse parametres prediktive verdi. Mange av de praktiske problemer blir mindre etter hvert som mer og mer av den genetiske predisposisjon kan undersøkes med DNA teknologi, fordi det ikke vil være nødvendig å sikre DNA før akutt sykdom inntreffer. CONOR prosjektet synes å innebære en glimrende mulighet for fruktbart samarbeid mellom epidemiologer, medisinske genetikere og molekylærbiologer.

Referanser

Berg, K.: A new serum type system in man - the LP system. Acta Path Microbiol Scand. 59, 369-382, 1963.

Berg, K.: Atherosclerosis and coronary artery disease. In: Cardiovascular Diseases, Genetics, Epidemiology and Prevention, eds. J.J. Nora, K. Berg & A.H. Nora, Oxford University Press, New York, pp. 3-40, 1991.

Lawn, R.M.: Lipoprotein (a) in heart disease. Sci Amer 266, 26-32. 1992.

Bjørn Johansen, Lungeavdelingen, Rikshospitalet:

Genetikk og lungesykdom

Innledning

De fleste vanlige lungesykdommer som luftveisinfeksjoner, yrkesbetingede lungesykdommer, lungekreft, kronisk bronkitt med eller uten emfysem og bronkial astma skyldes inhalasjon av sykdomsfremkallende substanser. Når ikke alle røykere får lungekreft eller kronisk bronkitt skyldes det selvfølgelig at andre faktorer, arvede eller erhvervede, også avgjør hvorvidt og i hvilken grad sykdommen manifesterer seg.

Litt forenklet kan en si at individuell disposisjon henger sammen med effektiviteten av lungenes forsvarsmekanismer. Disse mekanismene er av forskjellig art og varierer fra enkle anatomiske barrierer til komplekse biokjemiske inaktiveringssystemer på cellulært nivå. Svakheter i ett eller flere ledd kan enten være genetisk betinget og tilstede allerede ved fødselen eller oppstå senere som følge av en ytre årsak. Hos et gitt individ kan det derfor være vanskelig å si hva som er genetisk og hva som er miljømessig betinget. Mens den allergiske bronkial astma har en klar genetisk forankring, er dette ikke tilfelle ved yrkesbetinget astma.

Bronkial astma er det mest brukte eksempel på sammmenhengen mellom arv og lungesykdom, dette på grunn av familiær opphopning av allergi eller atopi. En skal likevel være klar over at svært mange astmatikere, trolig flertallet av voksne pasienter, ikke er allergiske i immunologisk betydning. Dertil kommer at astma i dagligtale brukes litt upresist om en gruppe sykdommer som har visse fellestrekk, men som i utgangspunktet er helt forskjellige, også hva årsaksfaktorer angår. I de senere årene har man mer og mer gått over til å bruke betegnelsen obstruktiv lungesykdom (OLS) på disse sykdommene. Med obstruksjon forstås en manglende evne til å tømme lungene med normal hastighet. I praksis betyr dette at luftveiene er forsnevret.

"Ekte" genetiske lungesykdommer

Utfra den store gruppen pasienter med OLS (astma, kronisk bronkitt og emfysem), som utgjør rundt 5% av befolkningen, har det de siste tiårene utkrystallisert seg en del pasienter som ved første blikk ikke skiller seg utfra de andre, men som har en helt klar arvelig defekt som basis for sin sykdom: alfa-1-antitrypsinmangel (AAT-mangel). I tillegg til de klassiske obstruktive sykdommene finnes endel

tilstander hvor obstruksjonen mer er et ledsagerfenomen. Eksempler på dette er residiverende luftveisinfeksjoner på grunn av immunglobulinmangel, flimmerhårdefekter og cystisk fibrose (CF). Også ved CF er genetiske forhold godt klarlagt. AAT-mangel og CF vil bli omtalt nærmere.

AAT-mangel

Alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel ble første gang beskrevet i 1963 i Sverige. Det er en autosomal recessiv arvet tilstand som karakteriseres av meget lave serumverdier av alfa-1-antitrypsin, høy risiko for utvikling av emfysem og økt risiko for utvikling av leversykdom, det siste særlig hos barn.

AAT er en proteasehemmer som syntetiseres i lever. Dets viktigste funksjon er å hemme elastase fra nøytrofile leukocytter, som det finnes mange av i lungene. Elastase destruerer elastin og andre bindevevselementer. Dersom det instilleres i luftveiene hos forsøksdyr, gir det destruksjon av alveolvegger, altså lignende forandringer som ved emfysem hos mennesker. AAT-mangel fører altså til emfysem fordi mengden av anti-elastase ikke kan oppveie elastase-aktiviteten i lungene. Røykere har økt antall leukocytter i lungene og derfor økt mengde elastase. Selv ved normal mengde alfa-1-antitrypsin kan misforholdet mellom elastase og anti-elastase teoretisk føre til nedbrytning av lungevev. Det "vanlige" røykebetingede emfysemet kan derfor også forklares utfra en ubalanse mellom proteolyse og antiproteolyse av lungevev. Utfra det ovenstående følger at røykere med AAT-mangel løper en særlig stor risiko for å utvikle emfysem.

AAT er et glycoprotein og består av 394 aminosyrer i en enkelt kjede. Det kodes for av et gen på kromosom 14. Den aktive delen sitter rundt posisjon 358 og 359. Det finnes mer enn 70 varianter av AAT, de fleste betegnes av en bokstav som angir hastigheten ved electroforese. Omtrent 95% av befolkningen har normalvarianten M. Den vanligste varianten som gir mangel er Z. To av aminosyrene er her forandret i forhold til M-varianten og fører til at proteinet ikke utskilles fra leveren. Personer med Pi-type ZZ (Pi=protease inhibitor) og som altså er homozygote, har ekstremt lave verdier i serum og i lungevev. Personer som er heterozygote og har Pi-type MZ, har omtrent halvparten av normal serumkonsentrasjon. Disse har heldigvis ikke økt risiko for utvikling av emfysem.

Den typiske pasient røyker, er mellom 30 og 40 år, og får gradvis økende tungpust i forbindelse med anstrengelse. Forverrelser inntrer ofte etter luftveisinfeksjoner. Endel pasienter utvikler svært følsomme luftveier og reagerer i likhet med astmatikere på sterke lukter, eksos, kulde og andre luftveisirritanter. Objektivt finnes tegn til såkalt hyperinflasjon av thorax med lave lungegrenser, svekket respirasjonslyd og forlenget ekspirium. Lungefunksjonsmålinger viser et obstruktivt mønster og tegn til redusert gassvekslingsoverflate.

Bortsett fra at AAT-mangel betinget emfysem opptrer tidligere enn emfysem forårsaket av røyking, er det liten forskjell mellom pasienter med og uten AAT-mangel. Dette er en av mange grunner til at personer med AAT-mangel ikke erkjennes som sådanne, men seiler under andre diagnoser. Endel av dem har ikke symptomer i det hele tatt og lever trolig et normalt liv som ikke-røykere. Lungefunksjonen må nemlig være nedsatt til en viss grad før man selv merker at pusten er dårlig. Man regner med at det i Norge finnes mellom 1500 og 2000 personer med AAT-mangel. Tallet på erkjente pasienter er langt lavere og ligger i underkant av 300.

Diagnosen må derfor stilles på klinisk mistanke etterfulgt av serumbestemmelse av AAT. Det finnes ingen overlapping mellom konsentrasjonen ved Pi-type ZZ og Pi-type MM. En ekstremt lav verdi, under 0.8 g/l, er derfor ensbetydende med at det foreligger alvorlig AAT-mangel. Høyere verdier, om enn lavere enn normalt, har i praksis ingen negativ betydning. Måling av AAT er idag en rutine undersøkelse og utføres ved de fleste kliniskkjemiske laboratorier av en viss størrelse. Bestemmelse av Pi-

typen derimot utføres kun ved Ullevål sykehus.

Inntil nylig har man ikke hatt spesifikk behandling å tilby. De siste årene er det fremstillet humant renset AAT som gis som substitusjonsterapi. For øyeblikket er det et trettitalls pasienter som får slik behandling. De fleste av disse har avansert sykdom, noen fordi de har ventet i mange år på et behandlingsalternativ, andre fordi AAT-mangelen er oppdaget sent i forløpet av sykdommen.

Ideelt sett bør AAT-mangel påvises i det øyeblikk lungefunksjonen begynner å falle mer enn forventet. Det er på dette tidspunkt substitusjonsterapi må forventes å ha størst effekt. Fordi de færreste selv vil merke at lungefunksjonen endres, fanges de ikke opp av helsevesenet før lenge etter, særlig hvis de røyker og tilskriver dette sin dårlige kondisjon. Økonomisk vil det få store konsekvenser dersom mange individer skal substitueres, dette fordi behandlingen koster flere hundre tusen kroner per pasient per år. Dersom alle med AAT-mangel får substitusjon til dagens omkostninger, kan en selv regne ut hva utgiftene vil beløpe seg til. Det er viktig å understreke at substitusjonsbehandling ikke kan forbedre lungefunksjonen, kun bremse et altfor raskt videre fall. Mange av dem som idag lungetransplanteres, også her i landet, har AAT-mangel og emfysem.

Cystisk fibrose

Men AAT-mangel vesentlig fører til lungesykdom, affiseres flere organsystemer ved CF. Den arves som en resessiv autosomal tilstand hvor anslagsvis 1 av 20 er bærere av genet, som er lokalisert til kromosom 7. I ett av 400 ekteskap vil derfor begge ektefelle være bærere. Sannsynligheten for at ett av barna skal få CF er 25%. Ett av 1600 fødte barn har altså CF. Omregnet til den norske befolkning finnes flere individer med CF enn med AAT-mangel.

Det sentrale element ved CF er en patologisk sammensetning av sekreter, f.eks. svette og bronkialslim. Natrium reabsorberes ikke i svetten slik at dette inneholder for store mengder salt. Påvisning av for høyt saltinnhold i svette (jontoforese) er et viktig diagnostisk hjelpemiddel. Bronkialsekretet er seigt og derfor vanskelig mobiliserbart. Dette øker igjen risikoen for luftveisinfeksjoner som i sin tur fører til strukturelle endringer av såvel slimhinne som bronkialvegg. Etterhvert oppstår bronkialobstruksjon men også patologisk utvidede og destruerte bronkier (bronkektasier). Lungenes blodtilførsel kompromitteres ved økt antall anatomiske shunter. Hypoksemi og trommestikkfingre er derfor vanlig ved CF. På grunn av patologisk tarmsekret oppstår ernæringsproblemer også slik at infeksjonsforsvaret ytterligere svekkes.

Det klinisk bildet kan være meget variert og en del pasienter seiler under andre diagnoser som residiverende luftveisinfeksjoner, bronkial astma og cøliaki. Tidlig diagnostikk er helt essensielt for å kunne forhindre irreversible lungeforandringer. Svettetesten er teknisk vanskelig og i nær fremtid må en regne med at diagnosen vil stilles på et genteknologisk grunnlag. Allerede idag finnes intra-uterine genmarkører, blant annet et isoenzym av alkalisk fosfatase, slik at pre-natal diagnostikk er mulig.

I de fleste vestlige land er behandlingen av CF, hvis hovedmål er sekretmobilisering, infeksjonsbekjempelse og ernæringsterapi, konsentrert til spesielle sentra. De aller dårligste CF-pasientene blir i mange land satt på venteliste for hjerte-lungetransplantasjon.

Andre lungesykdommer

Sarcoidose og fibroserende alveolitt er sykdommer uten kjent genese. Begge har imidlertid likhetspunkter med andre tilstander hvor ytre årsaker antas å være viktigere enn genetiske. Det finnes imidlertid familiær opphopning av begge. Tvillinger med sarcoidose er mye oftere en-eggede enn to-eggede. Ved lungekreft regner en også med at genetiske faktorer kan spille en viss rolle, men disse synes å være av helt underordnet betydning i forhold til røyking.

(forts.)

(forts.)

Avsluttende kommentarer

Med unntak av sjeldne tilstander som Marfans syndrom, cutis laxa, Ehlers-Danlos syndrom, neurofibromatose og tuberøs sclerose, er cystisk fibrose den eneste "selvstendige" sykdom som skyldes en genetisk defekt og hvor lungene involveres i betydelig grad. AAT-mangel fører nesten utelukkende til lungesykdom i form av emfysem, men disse pasientene utgjør en forsvinnende liten del, kun noen få prosent, av det store antallet som har fått sitt emfysem av andre årsaker.

Grete Botten, Folkehelsa:

Genetics and asthma

The prevalence of asthma in childhood seems to vary between 3-10 % in industrialized countries. Several studies indicate that the incidence has increased during the last years. Such an increase has been found in many Western countries. Thoroughly investigation of the diagnostic criteria has concluded that this increase cannot be explained by a shift in diagnoses. Changes in environmental factors are thought to lay behind the increase (Kjellman).

There exist several hypotheses as to risk factors for asthma (Kjellman, Holt). Often it is difficult to know which factors is most prominent as they interact with each other. The risk factors often are divided in allergens and adjuvant factors. There is indication that their relative significance varies by age. Some studies on asthma make a distinction between allergic and intrinsic asthma, indicating the significance of the allergic component.

Epidemiological studies on risk factors for asthma are hampered by the fact that a genetic component strongly influence the susceptibility to the environmental risk factors. A possibility to classify individuals according to their susceptibility, would clearly improve the possibility to get more knowledge about the environmental risks.

The risk factors

Bronchial hyperresponsiveness

There is clearly a component which may be described as increased bronchial responsiveness or hyperreactivity involved in the etiology of asthma. The responsiveness varies over time, especially for asthmatic individuals, but also for healthy subject. Hyperreactivity might be looked upon as susceptibility or it may be looked upon as a biological marker of the disease. It is usually measured as changed forced respiratory volume after methacholine inhalation or after exercise. There is indication that early exposure to environmental factors or infections may influence the responsiveness later on.

Allergy

Asthma has a definite allergic component as asthma is much more prevalent among atopic persons. An atopic person is usually described as having the triad of rhinitis, atopic eczema and asthma and the diagnoses is done by measuring immune response to specific allergen in various ways. The basic characteristics of the allergic component of asthma is an increased tendency to produce IgE in response to specific antigens. This antigen/antibody complex stimulates by complex mechanism, involving the T and B lymphocytes, the liberation of transmitter substances like histamine and interleucines which provoke the bronchoconstriction through complex mechanism so far not very well understood.

The allergic component of asthma seem to be of various significance during life, being smaller in early childhood compared to later childhood and being less prominent among adults. Among school children allergy is found among 80-90% of the asthmatic children.

Several allergens are of significance in the etiology of asthma. During recent years mite allergen has got considerable interest. An overview article in J Allergy clin Immunol (1989,83, 416-427) based on a

symposium in 1987, demonstrates the prevalence of mite allergy among asthmatics to be 45-85% and among controls to be 5-30%, the prevalence being highest in areas with high humidity and temperature. Pollen from grass or birch is other well-known allergens of significance for asthma.

Respiratory infections
Infections play a significant role as risk factor for asthma, especially in early childhood when RS-virus infection seems to be most important, so far it is not clearly known to what extent bronchopulmonal obstruction induced by viral infection do have the same prognosis as an allergic based asthma. There are however, data suggesting that the hyperreactivity induced by RS-virus infection may be permanent. Another suggested interpretation of the relationship between infection and later asthma is that those children susceptible to asthma also develop more serious wheezing symptoms.

Airborne irritants
Air borne irritants like particles and various gazes are presently much in focus as risk factor (adjuvant) for asthma both in childhood and in occupational epidemiology. The irritants will partly provoke an direct reaction in the airway and/or they may introduce future hyperreactivity in the airways upon other risk factors such as allergens.

Many different irritants are found to be of importance. For small children gases from their parents smoking are shown to double the probability of getting bronchial obstruction. NO2, ozon and various volatile organic compounds are all gases proved to be associated with risk for asthma. In occupational health fluorides have got attention. Particles are both irritants by themselves, but they also act as transport vehicle for gazes into the lungs.

The genetic susceptibility to allergy and asthma

The inheritance of allergy and asthma has been investigated in family studies and in twin studies. The risk of asthma during childhood is approximately doubled when there is a family history of atopy. Twin studies have found that the concordance rates for allergy-related diseases in monozygote twins range from 25-78%, compared to 5-38% in dizygote twins. Intrapair variance between monozygot twins increases with age, suggesting that environmental factors influence the phenotype. Discussion still exist as to weather the inheritance is a dominant or a recessive model, where the genes are located etc.

A high neonatal IgE concentration indicates a 6 folds increased risk of developing asthma before 11 years of age, indicating the close relationship between allergy and asthma. The asthma debut age is lower when there are close relatives with atopic diseases. A family history of atopic diseases is found in about 60% of non-selected subjects developing asthma during childhood. Two atopy parents increases the risk of getting asthma 7 folds.
The individual susceptibility to asthma may be influenced by genes controlling various abnormalities involved in the asthma process such as bronchial responsiveness to irritants, the IgE level general, basophil releasibility and the specific immunoresponse to allergens. In order to study a genetic susceptibility for asthma it is of value to separate the genetic influence on those various processes from each other.

The sensitivity to air born irritants and pollutants varies between individuals, However, very little is known about what lays behind the variability and to what extent genetic variability plays any role. The same relates to the probability to catch a viral infection, its seriousness and the consequences for further bronchial responsiveness. Concordance between monozygote twins indicate a genetic basis of hyperreactivity. Healthy family members of asthmatic patient tends to have higher degree of bronchial hyperresponsiveness compared to those with no family history of atopic disease (Kjellman).

Most knowledge about the inheritance of asthma relates to the allergic component and most of the literature deals with this aspect. It is generally accepted that genetic factors

associated with T-lymphatic function are major determinants of susceptibility to allergic respiratory reactions. However, the expression of the allergic phenotype requires the intervention of a combination of environmental factors.

The genetic control of the immunological response

There is evidence of at least two distinct control mechanism of immune response which are inherited independent of each other (Holt). One control system appears to be by a gene not associated with the HLA system which is involved in the regulation of the total immunoglobin level and thus reflecting predispotion. The inheritance of this may be shown already at birth as there is an association of IgE level in umbilical cord blood and family history of asthma.

The other type which seems to regulate the antigen specific immune IgE responses, seems to be associated with the major histocompatibility complex.

Genetic analyses of allergy can be classified according to these two categories. Most studies are done to identify the susceptibility to the specific IgE response, probably as it is most easily diagnosed. Mites and pollen has been mostly studies.

Allergy and the HLA complex

Several studies have attempted to find an association between clinical types of asthma and genetic markers at the human complex histocompatibility complex - HLA. The results have been somewhat diverging, probably due to a broad definition of the phenotype. However, the body of knowledge taken together clearly point to the fact that the susceptibility to produce IgE to specific allergen is linked to the HLA system. Such a specific association has been demonstrated for several specific allergens as mites, grass pollen and birch pollen. Here a few of the recent studies are summarized to indicate the state of the art.

Carabello and Hernandez have done family studies to elucidate the hypothesized linkage between asthma and HLA. They studied two kinds of asthma, allergic asthma and what they called intrinsic asthma having no positive allergic reaction. Skin prick test and IgE-Rast test were used to classified the asthma patient as allergic or intrinsic. HLA typing was done with a two stage complement-dependant microcytotoxicity assay. A control population of 204 non related and non atopic persons were used. The genetic analyses were done by a pedigree chart (Carabello).

Among the allergic asthma patient they suggested an recessive mode of inheritance of asthma. Among the non allergic asthma patient no important distortion in the pattern of haplotype segregation was found. Their results suggest the existence of an HLA-linked recessive gene, controlling the specific IgE immune response to mite allergen, conferring susceptibility to allergic asthma. This might either reflect the presence of immunoresponse or the absence of the immunosuppression gens, controlling the IGE response.

More specific HLA typing has also been done. HLA-DQw4 seems to be decreased among allergic patient compared with non allergic controls. Further it has been suggested that HLA-DQA1*0401 may play a protective role, compared to the 402 type. In another study 44% of the allergic asthmatics were positive to DR3 whereas only 16% of the controls had this allele. This results might suggest that DR3 controls the IgE response to a few allergen, mostly those derived from mites. The association between HLA allele and antibody production specific to mite is confirmed and further studied by Isikawa and Kiato in a family study (Isikawa).

Zwollo has studied antibody response to short ragweed allergen and found the level to be strongly associated with the expression of HLA-Dr2 and more particular with Dw2. They have gone more into depth and investigated more detailed HLA molecular structure in material form allergic patients. They claim to be the first to identify an association between a persons immune response to a well defined antigen and a set of HLA class II DNA restriction fragments (Zwello).

Matsushita has studied susceptibility to produce antibodies to Cryptomeria pollinosis pollen allergen (CP Ag). They strongly suggest that according to their analyses together with earlier genetic analyses, that the HLA-linked IgE nonresponsiveness to Cp Ag allergen is mediated by CP Ag-specific suppressor T cells. The HLA-linked gene controlling the nonresponsiveness to CP Ag is thus designated as the immune suppression gene for CP Ag. They further suggest that an specific allergen immune response is an HLA-linked single recessive trait, HLA DQw3, whereas the resistance to produce such antibodies is a HLA linked dominant trait. They have gone further and identified where the HLA-linked Is pollen Ag is mapped (Matsushita 1987 and 1989).

Ansari studied reactions to perennial rye grass and found that the immune responsiveness to three different allergen were associated with HLA - DR3. By using three different antigens they studied the cross over immune response indicating that the HLA DR3 associated diseases are complex (Ansari).

The discussion of "the asthma gene"

The linkage between IgE, atopy and chromosome 11q was first proposed by Cookson and coworkers in an article in Lancet 1989. They studied 7 extended families with an index patient, in which there were atopic individuals and performed genetic linkage analysis using several probes to confirm their hypothesis of a dominant inheritance of atopy. They conclude that their linkage studies confirmed a dominant inheritance and assigned the gene locus to chromosome 11q. As their earlier studies had shown that 85% of those who carry the gene have some symptoms, 60% have wheeze whilst 20% have been diagnosed as having asthma, they underline that other factors must influence the phenotype. They suggest that other genetic such as HLA variability or environmental must influence the clinical expression of atopy (Cookson 1988, 89).

Their own findings have later been confirmed in their further work, published by Hopkins and coworkers from the same group. They claim that the strength of their methodology is their precise diagnosis of the phenotype atopy by using skin prick test, specific IgE and total IgE level. Through family studies their data consistently suggest dominant inheritance of the immunological phenotype, regarded as diagnostic of atopy. They suggest the mechanism to be an interaction between gene 11q and the HLA complex. Alleles on the 11q chromosome enhance the possibility to recognize an allergen and the mounting of IgE response whereas the recognition and mounting itself is linked to the HLA complex (Hopkin).

In a recent study Lympany and coworkers have challenged Cooksons and Hopkins postulate of chromosome 11 q to be of importance in inheritance of atopy. They also included a possible linkage to bronchial hyperresponsiveness in their work. They have performed a study in 9 families with an index case having asthma and/or atopy and used DNA extraction and VNTR/restriction fragment-length polymorphism analysis. Like Cookson and Hopkin they were careful to have strict criteria for their phenotypes. Hyperresponsiveness was measured by the methacholine inhalation test for those more than 7 years and peak respiratory flow reduction with exercise for those younger. Skin prick test to 10 common allergens, total IgE and specific IgE in blood were used to define atopy.

They were not able to confirm a strong positive LOD score between atopy and chromosome 11 q nor between bronchial hyperresponsiveness and the same chromosome. In their discussion they point out the importance of a strict definition of the phenotypes in pedigree studies and also the possible bias introduced in selection of the families. However, they offer no explanation as to the divergent results from Cooksen and Hopkins studies. However, one single family and a couple of the others contributed considerably to the total Log score and may explain the divergent results. Lympani suggest that atopy is a polygenic disease (Lympany)

Conclusion

Data on susceptibility to asthma deals mostly with the genetic aspects of atopy. So far the results indicate that the capacity to produce IgE in response to exposure to environmental allergens is genetically controlled, probably within the HLA class II complex. Only small amount of allergen are needed to sensitization in genetically predisposed subjects. Some details on the HLA-atopy complex are being mapped out for specific allergens, revealing a complex picture where most links are unknown. The ultimate expression of the genetic potential for high IgE production requires however the expose to environmental risk factors.

Many risk factors seem to function at the level of enhancing contact between allergen and the immune system in various ways, and there may be an interaction between reactions controlled by several different genes.

Far less are known about the susceptibility to the non atopic risk for asthma. The identification of an "asthma gene" remains to be confirmed. A polygene inheritance seems to be most likely.

Although a majority of subsequent asthma cases may be identified through a detailed family history and the measurement of IgE at birth, the ideal methods to identify persons at risk for developing asthma are still lacking. In epidemiological research on environmental risk factors for asthma, a possibility to classify the subjects according to susceptibility for the various components of asthma, are greatly needed. That would largely improve the strength of the epidemiological analyses and make us more likely to identify the most significant environmental factors in this complex disease picture.

References:

Ansari et al.: Immunochemical studies of Lotiom perenne (rye grass) pollen allergen, Lol p I, II, and III. J Immunol 1987, 139, 4034-4041

Carabello LR and Hernandez, M. HLA haplotype segregation in families with allergic asthma. Tissue Antigens 1990, 35, 182-186.

Cookson, WOCM, Sharp, PA, Faux, JA and Hopkin, JM. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11 q. Lancet 1989, June 10, 1292-1295

Cookson, WOCM. and Hopkin, JM: Dominant inheritance of atopic immunoglobulin-E responsiveness. Lancet, 1988, Jan 16, 86-88

Holt, PG et al. Primary sensitation to inhalant allergens during infancy. Pediatr Allergy Immunol 1990, 1, 3-13.

Hopkin, JM, Cookson, WOCM, Young RP: Asthma, atopy and genetic linkage. Ann N Y Acad Sci 1991, 629, 26-30

Ishikawa T and Kiato, Y: Genetic control of in vivo IgE antibody production specific to Dermatophagoides farinae. Int. Archs. Allergy appl. Immun. 1985, 77, 210-212.

Kjellman, NIM, Croner, S amd Gustafsson, PM. Development of asthma in children. Allergie et Immunologie 1991, 23, 351-357.

Lympany, P et al. Genetic analyses using DNA polymorphism of the linkage between chromosome 11 q 13 and atopy and bronchial hyperresponsiveness to methacholine. J Allergy Clin Immunol 1992, 89, 619-28

Matsushita, S and Sasazuki, T: Genetic control of IgE Immune Response. Clin Rev in Allergy 1989, 7, 125-139

Matsushita, S. et al. HLA-linked nonresponsiveness to Cryptomeria Japonica pollen antigen. J immunol 1987, 138, 109-115

Zwollo, P, Ansari, AA and Marsh, DG: Association of class II DNA restrin fragments with responsiveness to Ambrosia artemisiifolia (short ragweed)-pollen allergen AMB a V in ragweed-allergic patient. J Allergy Clin Immunol 1989, 83, 45-54.

Kjersti Skjold Rønningen, Inst. for transplantasjonsimmunologi, Rikshospitalet:

Genetiske markører og Type I diabetes - anvendelse i sykdomsforebyggelse

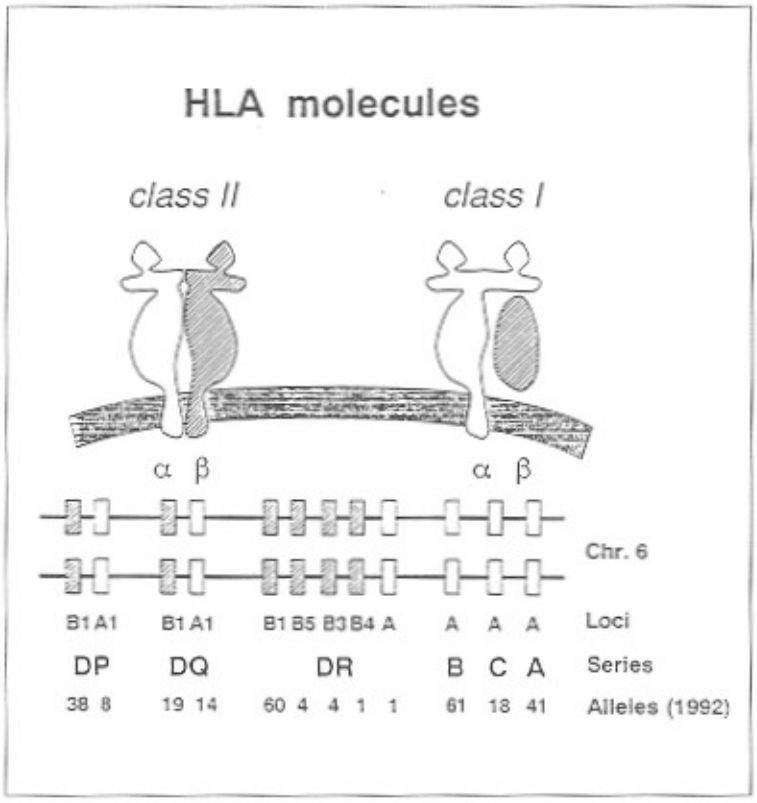
Type 1 diabetes eller insulinavhengig diabetes mellitus (IDDM) er en kronisk sykdom som krever livslang behandling med insulininjeksjoner. Likevel utvikler en stor andel av pasientene invalidiserende senkomplikasjoner (øyeskade, nyreskade og kardiovaskulære sykdommer) med reduserte leveutsikter. Per i dag har vi ca 20 000 type 1 diabetikere i Norge. Sykdommen rammer hvert år ca 400 mennesker under 30 år, hvorav omlag 200 barn. Norge ligger i verdenstoppen når det gjelder forekomst av type 1 diabetes. Det som gjør sykdommen til et enda alvorligere helseproblem for samfunnet vårt, er at stadig flere rammes. Antall nye tilfeller per år er fordoblet de siste 20-30 årene.

Type 1 diabetes skyldes en selektiv destruksjon av de insulin-produserende beta-cellene i bukspyttkjertelen. Hva som starter denne prosessen er fremdeles ukjent, men det er sterke holdepunkter for at det er en T-celle mediert autoimmun reaksjon mot beta-celler. Hos eneggede tvillinger er konkordansen 36-50% (1). Dette viser at både arvelige og miljømessige faktorer er med på å bestemme hvem som utvikler type 1 diabetes.

I. ARVELIG DISPOSISJON

HLA gener

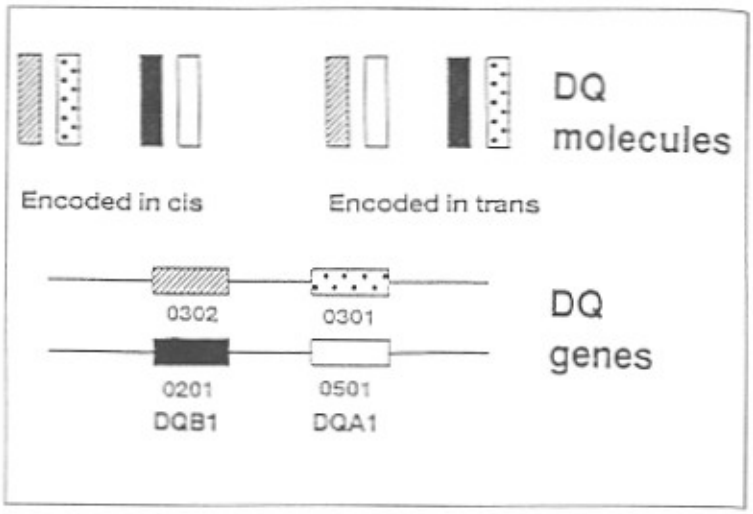
Personer med type 1 diabetes har oftere enn friske spesielle HLA gener. HLA genene koder for våre HLA molekyler, også kalt vevstypemolekyler. Karakteristisk for HLA molekylene er at det eksisterer svært mange forskjellige varianter av dem. HLA molekylene grupperes i to klasser, HLA klasse I og HLA klasse II, som begge kodes fra kromosom nr. 6. De klassiske HLA klasse I genene deles inn i A, B og C seriene. Klasse II deles inn i DR, DQ og DP seriene. Innenfor hver serie finnes det flere loci og innenfor disse en lang rekke varianter (alleler). Figur 1 viser alle lociene og allelene som nå er kjent. Hvert individ har to



Figur 1. HLA molekyler finnes på cellemembranen av alle kjerneholdige celler, og de danner en "grop" ut mot "omverdnen". I disse gropene bindes små deler (proteinfragmenter) som deretter vises frem til kroppens T-lymfocytter. Normalt har vi ikke t-celler med receptor som reagerer (aktiveres) når proteinfragmenter fra kroppen selv blir vist frem. Dette skjer imidlertid når type 1 diabetes utvikles.

utgaver av kromosom nr. 6 - et fra mor og et fra far. Hvert individ vil derfor ha en eller to varianter fra hver av HLA locusene.

Bestemte HLA-DQ molekyler bestemmer den viktigste arvelige disposisjonen for type 1 diabetes (2). Siden DQ molekylet er bygget opp både av en variabel alfa-kjede (kodet ifra DQA1 genet) og en variabel beta-kjede (kodet ifra DQB1 genet), kan disse genene kombineres på fire forskjellige måter hos individer som bærer to ulike DQA1 og to ulike DQB1 gener (fig. 2). DQ8 molekylet (som er kodet fra DQA1*0301 og DQB1*0302 genene) gir den høyeste risiko for type 1 diabetes. Dette DQ molekylet finnes hos 81% av pasientene, mens det bare finnes hos 23% av den norske befolkning (2,3). Den aller høyeste risikoen har imidlertid personer som både har DQ8 (kodes fra DQA1*0301 og DQB1*0302 genene) og DQ2 (kodes fra DQA1*0501 og DQB1*0201 genene) molekyler, se figur 2. Antallet ulike diabetes disponerende DQ molekyler bestemmer sykdomsrisikoen. Det å ha fire "farlige" DQ molekyler gir den høyeste risikoen. Andre DQ molekyler beskytter mot utvikling av diabetes. Type 1 diabetes er meget sjelden hos personer som har DQ6 molekylet.



Figur 2. HLA-DQ molekyler er bygget opp av en variabel alfa-kjede (kodet ifra DQA1 genet) og en variabel beta-kjede (kodet ifra DQB1 genet). Hos personer som har to ulike DQA1 gener og to ulike DQB1 gener finnes det fire forskjellige DQ molekyler på celleoverflatene. Antallet ulike type 1 diabetes disponerende DQ molekyler bestemmer sykdomsrisikoen.

HLA bestemmelse og sykdomsrisiko

Enhver som fødes i Norge i dag har ca. 1% sjanse for å utvikle type 1 diabetes i løpet av sitt liv. En person med fire "farlige" DQ molekyler har hele 14% sjanse. Sjansen øker hvis vedkommende i tillegg har en bror eller en søster med type 1 diabetes. Da er det 25% sjanse for at denne personen får sykdommen. I familier der det allerede er en diabetiker gir derfor HLA typing betydelig informasjon om hvem som har høy risiko for å få type 1 diabetes. HLA typing forteller samtidig at andre familiemedlemmer aldri kommer til å få sykdommen.

Mange mennesker har imidlertid IDDM disponerende HLA-gener (20% av befolkningen, ref. 3) uten å utvikle sykdommen. Konkordansen mellom eneggede tvillinger er 36-50%, mens HLA-identiske søsken bare har en sykdomskonkordans på 15-25%. Det må derfor også være andre faktorer (andre gener? miljøfaktorer?) enn HLA gener som disponerer for IDDM.

Insulin-gen regionen

Helt nylig er det vist at bestemte genvarianter i nærheten av insulin-genet på kromosom nr. 11 gir økt risiko for utvikling av type 1 diabetes (4). 82% av norske type 1 diabetikere har disse genene sammenliknet med 63% av friske. Disse "nye genene" får imidlertid større betydning for IDDM risiko når også en persons HLA-DQ gener er kjent. En som blir født i Norge i dag med fire "farlige" DQ molekyler (fig. 2) og i tillegg har de sykdomsdisponerende insulin-gen variantene, vil ha 18% sjanse for å utvikle type 1 diabetes i løpet av sitt liv.

Hvor mange gener er involvert?

Jakten etter nye IDDM disponerende gener har til nå hovedsakelig foregått hos non-

obese diabetic mice (NOD mus), som er en god dyremodell for type 1 diabetes. Data fra disse studiene indikerer at det er et samspill mellom 8-10 ulike gener som bestemmer risiko for å utvikle diabetes (Dr. John A. Todd, personlig meddelelse). Ved å identifisere tilsvarende gener hos mennesket er håpet at en bedre kan karakterisere risiko personer for IDDM utvikling. Dette gjelder både i diabetes rammede familier og i befolkningen forøvrig. Selv om 1.gradsslektninger til type 1 diabetikere er de med høyest genetisk risiko for type 1 diabetes, er kun 10-15% av alle nye sykdomstilfelle som er familiære. Det er derfor bare befolkningsscreening for type 1 diabetes risiko som vil kunne redusere insidensen av sykdommen.

II. BETA-CELLE ØDELEGGELSE

Startskuddet til den autoimmune destruksjonen av beta-celler er fortsatt ukjent. Det vi imidlertid vet, er at det er en langsom og langvarig prosess. Auto-antistoffer imot beta-cellekomponenter kan ofte påvises lenge før type 1 diabetes blir klinisk manifest.

Når diagnosen insulin-avhengig diabetes mellitus stilles, finner en beta-celle antistoffer i perifert blod hos 80% av pasientene. Sammenlignende internasjonale studier har resultert i at det nå er mulig å angi titer av disse antistoffene i standardiserte JDF (Juvenile Diabetes Foundation) enheter.

I en engelsk undersøkelse (Bart's-Windsor studien) har familiene til 198 pasienter med type 1 diabetes blitt fulgt siden 1978. I løpet av studiens første 10 år, utviklet 16 individer type 1 diabetes. 87% av disse hadde hatt ICA titer på over 4 JDF enheter. Blant de som ikke fikk diabetes var det bare 4% som hadde tilsvarende titer. Studien viser også at risiko for diabetes utvikling øker med ICA titeret. Alle slektninger med ICA nivå over 80 JDF utviklet diabetes i løpet av 7 år. Av individer med ICA titer over 20 JDF utviklet 42% diabetes i løpet av 7 års oppfølging.

III. BEHANDLING AV PREDIABETES

Det er i dag mulig å identifisere individer med høy genetisk risiko for å utvikle type 1 diabetes. Disse individene kan så følges med årlige antistoff-undersøkelser for å avsløre tidlige tegn på beta-celle ødeleggelse (prediabetes).

Siden type 1 diabetes skyldes en immunologisk betinget destruksjon, er det nærliggende å forsøke å hemme de T-cellene som angriper eget vev. Dette kan gjøres ved immunosuppresiv behandling ved hjelp av steroider, Azathioprin (Imurel) eller Cyklosporin A. Problemet er at behandlingen, som må være livslang, er forbundet med store bivirkninger.

Nikotinamid, som er et B vitamin, har nylig gitt lovende resultater. To studier utført på New Zealand viste reduksjon i frekvensen av IDDM utvikling med 60-80% hos personer med høyt titer av øycelle-antistoff (5,6). Denne behandlingen så ikke ut til å gi noen bivirkninger. En omfattende europeisk multi-senterstudie med norsk deltakelse er nå underveis for å kartlegge nikotinamids potensiale i profylaksen av type 1 diabetes.

REFERANSER

1. Lo SSS, Tun RYM, Hawa M, Leslie RDG: Studies of diabetic twins. Diabetes/Metabol Rev 7:223-238, 1991.

2. Ronningen KS, Spurkland A, ¼Tait BD et al.: Joint Report; HLA class II associations in insulin-dependent diabetes mellitus among Blacks, Caucasoids and Japanese. 11th International Histocompatibility Workshop. In: Tsuji K et al. eds. HLA 1991. Proceedings of the 11th International Histocompatibility Workshop and Conference. Oxford: Oxford University Press, 1992, in press. Oxford publisher, in press, 1992.

3. Ronningen KS, Spurkland A, Markussen G, Iwe T, Vartdal F, Thorsby E: Distribution of HLA class II alleles among Norwegian Caucasians. Human Immunol 29:275-281, 1990.

4. Bain SC, Prins JB, Hearne CM, Rodrigues N, Rowe BR, Pritchard L, Ritchie R, Hall JRS, Undlien DE, Ronningen KS, Dungar D, Barnett AH, Todd JA: Insulin gene region-encoded susceptibility to type 1 diabetes is not restricted to HLA-DR4-positive individuals. Nature Genetics, in press, 1992.

5. Elliott RB, Chase HP. Prevention or delay of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in children using nicotinamide. Diabetologia 34:362-365, 1991.

6. Elliot RB, Pilcher CC. Prevention of Diabetes in normal school children. Diabetes Res and Clin Prac, Supp 1 to Vol 14, 1991 (Abstract).

Kåre Tolo, Klinikk for periodonti, Det odontologiske fakultet, UiO:

Genetikk og periodontitt

Periodontitt er en sykdom som i de fleste tilfeller utvikler seg langsomt, og det kan være hensiktsmessig å se på forholdene i den del av befolkningen som er over 50 år. I 1983 hadde 16% av 60-åringene i Jønköping (Hugoson 1992) intet tap av kjeveben rundt tannrøttene og kan betraktes som en resistent pasientgruppe når det gjelder periodontitt. Vel halvparten av utvalget hadde mistet mindre enn 1/3 av alveolært ben, 26% hadde mistet mellom 1/3 og 2/3 av alveolært ben omkring majoriteten av sine tenner 6% av pasientene i utvalget hadde mistet mer enn 2/3 av alveolært ben. En nøktern vurdering av disse tallene tyder på at 6-10% av befolkningen vil miste så mye alveolært ben på grunn av periodontitt at de må få proteser. En langtidsstudie av et utvalg av personer fra 1972 bekrefter at risikogruppen er uforandret i perioden fram til 1992 (Hugoson, personlig meddelelse). Lignende frekvensfordeling av periodontitt har vært rapportert fra undersøkelser i USA og Afrika, og vi må regne med at også befolkningen i Norge omfatter en resistensgruppe, en risikogruppe og en større del av befolkningen med så langsom utvikling av periodontitt at det neppe vil føre til problemer med tyggefunksjonen.

Arv og miljø i utvikling av periodontitt

I 1960 mente man at mer enn 90% av variasjonen i periodontitt kunne forklares med manglende hygiene. Senere er det kommet flere undersøkelser som har vist at bakteriebelegg på tennene ikke er like farlig for alle, og vi kan ikke lenger holde fast ved postulatet om at periodontitt i alt vesentlig skyldes dårlig hygiene. Det har vokst fram en erkjennelse av at den individuelle respons betyr mye for utvikling av periodontitt. Tvillingstudier har bekreftet betydningen av genetiske faktorer. Det ble nylig publisert en tvillingstudie som tyder på at arveanlegg kan forklare hele 82% av variasjonen i betennelsesaktivitet og 38% av variasjonen i bentap ved periodontitt (Michalowich et al 1991). Alder kan til sammenligning forklare ca. 15% av

Humane leukocytt antigener (HLA)

Arve-egenskaper kommer blant annet til uttrykk i individets vevstype. Dersom et transplantat ikke skal forkastes må det være relativt stor grad av forlikelighet når det gjelder antigener i cellemembranen. Cellemembranen inneholder en mosaikk av proteiner med varierende sekvenser av aminosyrer. Rekkefølgen av aminosyrer er kodet av små segmenter av DNA som kalles geneloci, og membran-antigenene på humane leukocytter er kodet av et kompleks av geneloci (HLA) som ligger på kromosom 6. Det er i dag registrert 124 vevstypeantigener kodet av HLA. Disse antigener har fått nummer og bokstavkode i samsvar med genelocus. Genelocus A, B og C koder for antigener som finnes på de fleste av organismens celler, og D, Dr, Dq, og Ds locus koder for antigener som finnes på immunsystemets celler, særlig makrofager og lymfocytter. I 1973 ble det kjent at noen HLA antigener er assosiert med sykdommer, og man har senere funnet at HLA komplekset regulerer viktige immun-mekanismer. Viktige faktorer i disse mekanismer er lymfocyttenes reseptorer, plasmacellenes antistoffer og komplement-faktorene, som alle tilhører en storfamilie av proteiner kodet av D-loci. HLA-D antigener vil derfor være særlig interessante som indikatorer for immunreaksjoner og dermed for kroniske betennelser som f.eks. periodontitt.

variasjonen i tap av ben.

Progresjon av periodontitt er i stor grad knyttet til interaksjoner mellom miljøfaktorer og vertsorganismens immunsystem. Immunsystemet omfatter en rekke komponenter som bestemmes av DNA i kromosomene. Bakteriell kolonisering av tannflaten fører til at bakterielle antigener (miljøfaktorer) penetrerer inn i vevet og danner immunkomplekser med korresponderende antistoffer. Dette aktiverer komplementsystemet, og det dannes lokale infiltrater av leukocytter. Vedvarende tilførsel av antigener fører til kroniske infiltrater med proliferasjon av lymfocytter som differensieres til plasmaceller og cytotoksiske lymfocytter. Under denne utvikling frigjøres cytokiner som blant annet stimulerer osteoklaster og medfører benresorbsjon. Et eksempel på en arvet defekt har vi når det gjelder leukocyttenes mobilitet. Forsvar mot bakteriell invasjon er avhengig av en rask mobilisering av granulocytter. Bakterienes kapasitet kan økes 10 000 ganger dersom tilstrømningen av granulocytter forsinkes to timer. Granulocyttenes mobilitet avhenger av visse glycoproteiner (MAC-1, LFA-1) som gir cellene feste til strukturelle elementer i vevet og gjør det mulig for cellene å bevege seg. En arvelig mangel på slike glycoproteiner ble første gang rapportert i 1980, og siden er det beskrevet flere tilfeller. Leukocytter som mangler disse glycoproteiner viser liten bevegelighet, og barn som er født med alvorlig mangel på MAC-1 og LFA-1 dør som oftest før de er 3 år gamle. Pasienter med moderat mangel får forsinket sårtilheling og hyppige infeksjoner, inklusive gingivitt og periodontitt.

Assosiasjon mellom vevstyper og periodontitt

Erkjennelse av at befolkningen omfatter en resistensgruppe og en risikogruppe når det gjelder periodontitt har aktualisert behovet for å finne indikatorer for disse gruppene. Identifisering av risikopasienter i ung alder kan bidra til at de får intensivert hygieneinstruksjon og profesjonell tannrensing, og man kan unngå eller forsinke tap av tenner senere i livet. Tross stor aktivitet ved en rekke forsknings-miljøer har det ikke lykkes å finne kliniske, immunologiske eller bakteriologiske markører med pålitelig prediktiv verdi for utvikling av periodontitt. De første forsøk på å finne vevstypeantigener som kunne være aktuelle som indikatorer omfattet registrering av blodgruppeantigener, men man fant ingen korrelasjon med periodontitt. Transplantasjonskirurgien har i de senere år bidratt til en omfattende bruk av vevstypeanalyser, og det har vist seg at det finnes en sammenheng mellom bestemte vevstypeantigener og sykdommer som psoriasis, spondylitis, multippel sklerose, juvenil diabetes og rheumatoid artritt. Reinholdt og medarbeidere fant i 1977 assosiasjon mellom juvenil periodontitt og HLA-A9, HLA-A28 og HLA-Dr4 (Katz et al 1987), samt HLA-A9 og HLA-A24 (Amer et al 1988). De sistnevnte forfattere fant at 36% av personer med progressiv periodontitt var positive for HLA-A9, mens dette antigenet bare ble funnet hos 2,5% av personer som hadde vist seg resistente mot periodontitt til de var 50 år. HLA-A9 finnes hos ca. 16% av den skandinaviske befolkning. Det er ingen grunn til å tro at alle med denne vevstype vil utvikle en progressiv periodontitt, men risikoen for en slik utvikling er større enn i resten av befolkningen. Forekomsten av juvenil periodontitt i Skandinavia ligger på under en promille, og det vil derfor være administrativt krevende å samle inn data fra denne gruppen. Saxen (1984) valgte å undersøke vevstyper i 3 familier hvor 6 av 13 barn hadde juvenil periodontitt. I to av familiene hadde 3 av de 4 foreldrene HLA-A9, og 5 av de 8 barna hadde arvet denne vevstypen. Av disse 5 hadde 3 juvenil periodontitt. Saxen konkluderer med at resultatene ikke støtter hypotesen om en nær kobling mellom HLA-A9 og en recessiv gen. Resultatene er likevel forenlige med interaksjoner mellom HLA-A9 og en miljøfaktor som kan bidra til juvenil periodontitt.

De undersøkelser som er publisert om sammenhengen mellom vevstyper og periodontitt er interessante, og vevstyping kan være et nyttig supplement til kliniske kriterier som dessverre har vist seg å ha liten prediktiv verdi når det

gjelder progresjon av periodontitt. Det har vært argumentert med at vevstyping er etisk uforsvarlig, men dette kan neppe gjøres gjeldende for en lidelse som periodontitt. Ved undersøkelser av en eventuell sammenheng mellom vevstype og progressiv periodontitt er det mest aktuelt å se på personer i alderen 40 til 50 år. Støttevevstapet vil da ha nådd et nivå som hos risikogruppen skiller seg klart fra personer med et moderat bentap. I en studie fra Cardiff viste det seg at 30% av personer over 50 år uten periodontitt hadde HLA-A10 mens dette antigen ikke ble funnet hos noen personer som utviklet periodontitt (Amer et al 1988). Det viktigste er likevel å få mer informasjon om vevstype(r) hos personer med rask progresjon av periodontitt. Hugoson i Jønkøping har en slik pasientgruppe hvor man har registrert progressiv periodontitt over en periode på mer enn 10 år, og denne gruppen peker seg ut som særlig interessant for vevstyping. Våre helsemyndigheter og de odontologiske fakulteter i Oslo og Bergen vil ha åpenbare interesser i å komme med i planleggingen av en undersøkelse som tar sikte på å registrere sammenheng mellom vevstyper og sykdommer, inklusive periodontitt.

Referanser

Amer A, Singh G, Dark C, Dolby AE. Association between HLA antigens and periodontal disease. Tissue Antigens 1988; 31: 53-58.

Bærum P, Holst D og Rise J. Tannhelseutviklingen 1973-1983. Helsedirektoratet 1984. En rapport fra Trøndelagsundersøkelsen.

Hugoson A, Laurell og Lundgren D. Frequency distribution of individuals aged 20-70 years according to severity of periodontal disease experience in 1973 and 1983. J. Clin Periodontol 1992; 19: 227-232.

Katz J, Goultschin J, Benoliel R, Beautbart C. Human leukocyte antigen (HLA) Dr4. Positive association with rapidly progressing periodontitis. J. Periodontol 1987; 58: 607-610.

Michalowich BS, Aeppli D, Virag JK, Klump DG, Hinrich JE, Segal N, Bouchard TJ, Philstrom BL. Periodontal findings in adult twins. J. Periodontol 1991;62: 293-299.

Reinholdt J, Bay I, Sveigaard A. Association between HLA-antigens and periodontal disease. Dent Res. 1977; 56: 1261-1263.

Vil du bli medlem i Norsk forening for epidemiologi? - slik går du frem:

Kr. 200.- betales til postgirokonto 0824-0554985

Adresse: Norsk forening for epidemiologi v/Berit Schei
Institutt for samfunnsmedisinske fag
Medisinsk teknisk senter
7005 Trondheim

Husk å skrive tydelig navn og adresse på postgirotalongen, da den er vår basis for medlemsregisteret.

Jan Tore Gran, Revmatologisk avdeling, Aust Agder Sentralsjukehus:

Genetikk og inflammatoriske revmatiske sykdommer

De inflammatoriske revmatiske sykdommer karakteriseres ved høy immunologisk aktivitet, vaskulitt, hyppig affeksjon av be-vegapparatet samt tidvis engasjement av indre organer. Sykdommene oppviser en betydelig klinisk variasjon fra revmatoid artritt som kan affisere utelukkende de perifere ledd til for eksempel Wegeners granulomatose lokalisert kun til lunger og nyrer.

Revmatoid artritt (RA).

Sykdommen kjenpetegnes ved kronisk polyartritt som oftest fører til destruksjon av leddnær brusk, benvev og bløtdeler. Omkring 85% har i serum antistoffer mot eget immunglobulin G (revmatoide faktorer), og benevnes seropositive. Historisk sett er det en relativt moderne sykdom, sannsynligvis først rapportert rundt 1630 (1). Årsaken er ukjent.

Forekomsten av RA i den voksne befolkning angis til omkring 0,5-1,0%, og er ikke korrelert til yrke, sosiale faktorer eller klimatiske forhold (1). Prevalensen har vært uendret de siste 40 år, mens derimot insidensen kan ha avtatt noe (1). Dette kan tyde på en synkende mortalitet blant pasientene. Noen mener at den avtagende insidens i tid faller sammen med introduksjonen av per orale antikonsepsjonsmidler til kvinner (1). Dette kunne da tas til inntekt for en beskyttende effekt av østrogener med hensyn til utvikling av RA. Sykdommen rammer jo 2 til 3 ganger flere kvinner enn menn,og sykdommsaktiviteten avtar under graviditet (1).

Prevalensen av RA oppviser i liten grad rasemessige forskjeller (1). En høy forekomst er imidlertid beskrevet hos enkelte amerikanske indianerstammer (Yakima, Chippewa og Pima) hvor prevalensen har variert fra 3-5%. Blant afrikanske negre derimot angis prevalensen til under 0,1%. I Norge er det ikke foretatt befolkningsundersøkelser av RA, men studier foretatt hos primærleger tyder på at forekomsten ikke avviker fra den i andre europeiske land (2).

Sannsynligvis utgjør genetiske faktorer ikke mer enn 30% av årsaksforholdene ved RA (3). Opptreden av sykdommen blant søs-ken skyldes i høy grad tilfeldighet da det mellom de affiserte søsken hverken er samsvar med kalenderår (miljøfaktorer) eller aldersdebut (arv). En viss genetisk disposisjon foreligger al-likevel ved RA da omkring 65% av pasientene har vevstypen HLA DR4 mot omkring 27% i normalbefolkningen (3). Assosiasjonen er for svak til at den kan brukes diagnostisk. Det er ikke klar-lagt hvorvidt RA pasienter med HLA DR4 har alvorligere sykdom enn de som mangler dette HLA antigenet (1).

Indiske og visse jødiske pasienter med RA har ingen økt fo-rekomst av HLA DR4, men derimot av HLA DR1 (4). Nærmere sammenligning mellom HLA DR4 og HLA DR1 har vist at et enkelt område av genet er felles for begge HLA typer. Sannsynligvis representerer dette området (epitop) det kritiske gen for disposisjon for RA (4).

Forholdet mellom forekomst av HLA DR4 i en befolkning og hyppighet av RA er noe forvirrende (1). Chippewa indianerne har høy forekomst av både DR4 og RA, mens Inuit eskimoene i Kanada har høy prevalens av DR4 og lav prevalens av RA. Yakima indianerne derimot oppviser en høy prevalens av både RA og DR4, men deres RA pasientene har ingen økt forekomst av HLA DR4. Når det gjelder den negroide rase anses denne for immunogenetisk relativt homogen. Allikevel er forekomsten av RA svært lav hos afrikanske negre, mens den hos amerikanske negre er tilnærmet lik den hos kaukasiere (4). Disse forhold viser klart at årsaksforholdene omkring RA er multifaktorielle, og at flere gener eventuelt lokalisert på andre kromosomer kan være involvert.

Bechterews sykdom

Bechterews sykdom er en inflammatorisk revmatisk sykdom som hovedsakelig angriper iliosakralledd og kolumnas ledd. Også perifere ledd, regnbuehinne,nyrer og hjertets klaffe- og led-ningsapparat kan affiseres (5). Forholdet menn: kvinner er 5:1 (6), og aldersgruppen 17-45 er særlig utsatt (7). Omkring 95% av pasientene har vevstypen HLA B27 (5). Blant de 5% B27 negative pasientene finnes det en overhyppighet av udiagnostisert psoriasis og betennelsesaktig tarmsykdom (5). Fra 4-11% av Bechterew pasienters førstegradsslektninger har sykdommen (5).

Prevalensen av HLA B27 varierer betydelig i de forskjellige befolkninger (7). Søramerikanske indianere og afrikanske negre har ekstremt sjelden denne vevstypen. Prevalensen av Bechterews sykdom i disse regioner er da også nærmest lik null. Enkelte nordamerikanske indianere derimot (Haida) har prevalenser av HLA B27 på mellom 30-50%, og hos Haida-indianerne er det påvist en prevalens av Bechterews sykdom hos menn på 4-6% (7). Omkring 25% av norske samer har HLA B27, og Bechterews sykdom er påvist hos 1,8% av denne befolkningen (8). I Nord-Norge har 15,9% av den kaukasiske befolkning B27 (7), mot omkring 8-10% blant beboere i sør Norge (7). Befolkningsundersøkelser i Tromsø har gitt en prevalens på omkring 1% (5).

Det foreligger således en korrelasjon mellom en befolkningsprevalens av det disponerende vevstypeantigen og hyppigheten av Bechterews sykdom. Hvorledes forskjeller i hyppighet av HLA B27 i ulike befolkninger er oppstått vites ikke. Enkelte har foreslått at besittelse av HLA B27 skulle øke infeksjonsmot-standen overfor visse sykdommer som tuberkulose og lepra (7). Efter en epidemi skulle det altså være tilbake en befolkning med økt antall B27 positive overlevende. Det er mulig at slike teorier kan forklare den økte forekomsten av HLA B27 blant visse nordamerikanske indianere, men den kan ikke forklare den ekstremt lave prevalensen av B27 i Afrika hvor alvorlige infeksiøse epidemier har herjet i årtier.

HLA systemets gener er lokalisert på kromosom nummer 6 og arves kodominant. Assosiasjonen mellom HLA B27 kan således ikke forklare overvekten av menn ved Bechterews sykdom. Denne forskjellen er tilstede i alle befolkninger, og kan skyldes en immunsupprimerende effekt av kvinnelige kjønnshormomer. Sykdomsalvorligheten er imidlertid relativt lik hos menn og kvinner med Bechterews sykdom (6), og graviditet synes ikke å ha nevneverdig innflytelse på sykdomsaktiviteten (9).

Reaktive artritter (postinfeksiøse)

Artritter som etterfølger enten urogenitale eller gastrointestinale infeksjoner er i omkring 80% av tilfellene assosiert med HLA B27 (10). Personer med egenskapen HLA B27 har imidler-tid ingen økt incidens av selve infeksjonssykdommen, men deri-mot større risiko for å utvikle senmanifestasjoner i form av artritt.

Det foreligger altså et samspill mellom genetiske faktorer på den ene side (B27) og egenskaper hos bakterien på den annen side. For eksempel vil personer med dysenteri utløst av Shigella sonnei ikke utvikle artritt selv om de er B27 positive. Ved Shigella flexnerii dysenteri vil derimot 0,2-4,2% utvikle reaktiv artritt, og 85% av disse er B27 positive (10).

En interessant observasjon foreligger fra Algeri (10) hvor prevalensen av HLA B27 er sammenlignbar med den i Europa og USA. Insidensen av postenterisk reaktiv artritt blant HLA B27 positive nyankomne franske og amerikanske soldater var høy i motsetning til incidensen hos innfødte med HLA B27. Dette viser at ikke bare den genetiske disposisjon og bakteriens patogene egenskaper er av betydning,men at også visse forhold av immu-nologisk toleranse spiller inn. Således er residiv av reaktiv artritt sjelden.

De mest aktuelle tarmbakterier i denne sammenheng er Yersinia enterocolitica (serogruppe 3 og 9), Yersinia pseudotuberculosis, Campylobacter jejuni, Salmonella og Shigella.

Systemisk lupus erythematosus

SLE er en autoimmun sykdom

med multiorgan manifestasjoner og høy aktivitet av autoimmunitet. Et konstant funn hos alle raser er en uttalt kvinnelig dominans da bare 10% av SLE pasientene er menn (11). Hvorfor vites ikke.

SLE oppviser også klare rasemessige forskjeller vedrørende forekomst (11). Mens sykdommen anses relativt sjelden i Afrika, finnes den høyeste prevalensen hos negroide kvinner i USA. I aldersgruppen 25-34 år var insidensen 21,6/100 000 hos negroide mot 4,7 hos tilsvarende kaukasiske kvinner. De tilsva-rende prevalenstall var 215/100 000 og 50/100 000.

Selv om det er påvist en signifikant assosiasjon mellom SLE og HLA DR2 og DR3 (11) kan den rasemessige forskjellen ikke forklares ut fra variasjon i prevalens av vevstypeantigener blant rasene. Heller ikke gir ulike prevalenser av genetisk bestemte disposisjoner for komplementdefekter noen fullgod forklaring.

Sjøgrens syndrom

Sjøgrens syndrom defineres som en autoimmun inflammatorisk revmatisk sykdom som hovedsakelig rammer eksokrint vev (12). Særlig tåre- og spyttsekresjon nedsettes og gir opphav til sykdommens karakteristiske klinikk. Debutsymptomene er imidlertid oftest uspesifikke med artralgier, trøtthet og nedsatt allmenntilstand. Over 90% er kvinner, og insidensen øker med stigende alder.

Forekomsten av primært Sjøgrens syndrom er lite undersøkt, og man regner med en betydelig underdiagnostisering. Det er foretatt en befolknings-undersøkelse blant kvinner i alderen 52-72 år i Malmø (13). Prevalensen ble beregnet til 2,7%, og faktisk var primært Sjøgrens syndrom den hyppigste revmatiske sykdom i denne aldersgruppen.

Også Sjøgrens syndrom er påvist assosiert med visse HLA an-tigener. Sjøgrens syndrom sekundært til RA (revmatoid artritt) har en økt forekomst av HLA DR4 (12), altså det samme vevstype-antigen som RA. Primært Sjøgrens syndrom derimot er assosiert med HLA DR3 (12) hvilket også foreligger ved SLE. "Overgangs-former" mellom de to sykdommene finnes da også (subakutt kutan lupus erythematosus).

Årsaksforholdene ved Sjøgrens sykdom er uklare , men en virusetiologi (Epstein Barr) kan ikke utelukkes. Eventuelle rasemessige forskjeller er ikke undersøkt.

Sluttkommentar

Det foreligger i dag et betydelig underskudd på revmaepidemiologiske studier. Årsaken hertil kan være så mange, men de tidligere uklare definisjoner og upresis diagnostikk er noen muligheter. Det foreligger nå diagnostiske kriterier for så og si alle inflammatoriske revmatiske sykdommer slik at dette mulige hinder ikke lenger skulle være tilstede. Likeledes finnes det serologiske markører (autoantistoffer) for majoriteten av disse lidelsene, og i tillegg for flere og flere også genetiske markører. Forholdene skulle således ligge vel til rette for fremtidige epidemiologiske undersøkelser innen denne sykdomsgruppe. Lidelsene gir samfunnet betydelige utgifter som i seg selv rettferdigjør befolkningsundersøkelser av anselig størrelse. Slike studier bør legges opp longitudinelt med samarbeid av epidemiologer, statistikere, immunologer, genetikere og revmatologer.

Litteratur

1. Gran JT. The epidemiology of rheumatoid arthritis. Monogr Allerg Immun 1987;71:162-96.

2. Haavik T. Rheumatoid arthritis in a Norwegian county. Scand J Rheumatol 1979;8:184-6.

3. Lanchbury JSS. The HLA association with rheumatoid arthritis. Rheumatol 1992;2:15-17.

4. Silman AS. The genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheum 1992;10:309-12.

5. Gran JT. A clinical, radiological and epidemiological survey of ankylosing spondylitis. Thesis.University of Tromsø 1985.

6. Gran JT, Husby G. Adult female ankylosing spondylitis. Semin Arthritis Rheum 1990;19:303-12.

7. Gran JT, Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. Semin Arthritis Rheum 1992 In press.

8. Johnsen K, Gran JT, Dale K, Husby G.The prevalence of ankylo-sing spondylitis among Norwegian Samis (Lapps). J Rheumatol 1992 In press.

9. Husby G, Østensen M, Gran JT. Ankylosing spondylitis and pregnancy. Clin Exp Rheum 1988;6:165-7.

10. Gran JT, Husby G. Joint manifestations and gastrointestinal diseases. Part II. Clin Digest Dis In press.

11. Nived O, Sturfelt G. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Monogr Allerg Immunol 1987;71:197-214.

12. Gran JT. Kliniske manifestasjoner ved primært Sjøgrens syndrom. Tidsskr Nor Lægeforen 1990;110:716-8.

13. Jacobsson L, Lindegård F, Manthorpe R. The commonest com- plaints of over six weeks duration in a twelve-month periodin a defined Swedish population. Scand J Rheumatol 1989;18:353-60.

Einar Kringlen, Psykiatrisk institutt, Psykiatrisk klinikk, Vinderen:

Genetikk og psykiatri

Historikk

Med det voldsomme oppsving i biologisk psykiatri de siste 10 - 15 år, særlig i USA, har også den psykiatriske genetiske epidemiologi ekspandert.

Den psykiatriske epidemiologi kan inndeles i tre historiske faser. Den første som hadde sitt utspring i tysk psykiatri etter første verdenskrig, var sterkt genetisk influert. Man antok at alvorlige psykiske lidelser som schizofreni og manisk depressiv lidelse var arvelig betinget. Epidemiologiske og geneologiske undersøkelser tok derfor sikte på å finne fram til arvegangen.

Etter siste verdenskrig fikk den psykiatriske epidemiologi et oppsving i USA, og ble nå sterkt påvirket av samfunnsvitenskapelig tenkning. Viktige studier ble publisert på begynnelsen av 1960-tallet. Mens den store Midtown Manhattan-studien fra New York var sterkt sosiologisk orientert og antok at sosial klasse var en viktig etiologisk faktor for psykiske lidelser hadde den omfattende Stirling County-studien fra Canada en sosial-antropologisk slagside. Hovedhypotesen her var at den mentale helsetilstand var særlig betinget av samfunnets sosiale ble forsåvidt empirisk bekreftet. I New York fant man hyppigere psykiske lidelser i lavere sosiale lag, og psykiske påkjenninger rammet også hardest ved lav sosial status. I de kanadiske kystbyer fant man at forekomsten av psykiske lidelser økte med grad av sosial desintegrasjon. Ingen av disse omfattende studiene var særlig opptatt av konvensjonell psykiatrisk diagnostikk. Individene ble i stor grad klassifisert utfra grad av psykososial svikt (impairment).

Den tredje fase innen psykiatrisk epidemiologi kommer til uttrykk på 1980-tallet. Her må den store multisenter-studien ECA (Epidemiological catchment area program) fra USA nevnes. Man bygger her på den nye amerikanske kriteriebaserte klassifikasjonen DSM-III. Ved å intervjue i to trinn får man ikke bare prevalenstall, men også insidens. Denne storstilte undersøkelsen bekrefter den store forekomsten av psykiske lidelser i befolkningen med en total livstidsprevalens på ca. 35% Tidligere undersøkelser har vist at alle former for psykisk lidelse er mer vanlig i byene enn på landet. Denne studien tydet på at det bare er depresjoner som er overrepresentert i urbane strøk.

logi ikke bare opptatt av utbredelsen av forskjellige psykiske lidelser i befolkningen og deres relasjon til kjønn, alder, sivilstand, sosial status, bosted, men til miljøfaktorer generelt. I stigende grad er man også blitt interessert i forebyggende arbeid, og i flere land er den genetiske epidemiologi igjen blitt viktig.

I Norge har man tidligere hatt en epidemiologisk tradisjon som har tatt utgangspunkt i sykehusinnlagte pasienter. Klassisk er Ørnulv Ødegårds studie fra 1933 der han sammenlignet frekvensen av hospitaliserte norske immigranter i USA med innfødte amerikanere og nordmenn (Emigration and sanity). Fra de siste år er utvalg fra den alminnelige befolkning studert (Odd-Steffen Dalgard, Nils Johan Lavik, Tom Sørensen). Utgangspunktet for de norske tvillingundersøkelser har også vært av epidemiologisk karakter, selv om siktepunktet har vært å studere arv/miljø-spørsmål (Einar Kringlen, Svenn Torgersen).

Psykiske lidelser: ulike livsfaser

Barn

Psykiske lidelser hos barn kan inndeles i fire grupper:

- emosionelle (nevrotiske)

som angst, depresjon, bekymring og somatiske plager dominerer,

- atferdsforstyrrelser der ulydighet, bråk og aggresjon, i blant komplisert med kriminell atferd, er sentrale trekk,
- utviklingsforstyrrelser, der kognitive og nevromotoriske funksjoner står i sentrum
- spesielle syndromer, der særlig infantil autisme har fanget interessen.

Man regner i dag med at både emosjonelle forstyrrelser og atferds-forstyrrelser i høy grad er miljøbetinget, ofte forårsaket av familiære problemer, mens utviklingsforstyrrelser ofte henger sammen med sykdom og skade i svangerskap og fødsel.

Infantil autisme som tidligere ble betraktet som en barnepsykose, blir i dag sett på som en alvorlig utviklings-forstyrrelse. Særlig genetiske faktorer, men også fødselsskader, synes å spille den helt dominerende rolle, i følge engelske og nordiske familie- og tvillingundersøkelser (1, 2). Men arvegangen er fortsatt et uløst problem.

Unge og middelaldrende

Mesteparten av den genetisk/epidemiologiske forskning har foregått på schizofreniområdet. Her foreligger det i dag omfattende tvilling- og adoptivundersøkelser, som alle peker i retning av at de schizofrene lidelser er genetisk betinget. Det man strides om er hvor viktig den genetiske disposisjon er og hva denne disposisjon består av. Særlig på tvillingforskningens område har nordiske studier gitt viktige bidrag (3, 4 5). Med utgangspunkt i sykehusinnlagte pasienter som har vært jamført med nasjonale tvillingregistre, har man både i Finland, Danmark og Norge studert representative utvalg. Konkordans-tallene for eneggede tvillinger mht. schizofreni er ca. 30 - 40% hos eneggede og ca. 5 - 10% hos toeggede, noe som støtter en genetisk hypotese. En nyere tvillingundersøkelse fra Norge bekrefter de tidligere nordiske resultater med en mer reliabel diagnostikk (6). En storstilt dansk/amerikansk adopsjonsundersøkelse hvor man har tatt utgangspunkt både i syke adopterte og syke foreldre som har adoptert bort sine barn, støtter tvillingforskningens resultater (7, 8). En ny omfattende adopsjonsundersøkelse fra Finland støtter hypotesen om interaksjon mellom genetiske faktorer og problematiske familieforhold (9).

Depresjon er den mest hyppige psykiske lidelse hos voksne. Av de mer alvorlig affektive lidelser har man den bipolare form der pasienten kan ha svingninger av både dyp depresjon og mani. Både familie-, tvilling- og adopsjonsundersøkelser tyder på at denne formen har en klar genetisk etiologi (10, 11, 12). Genetiske faktorer synes også å spille en rolle ved mer alvorlige unipolare depresjoner, mens miljøfaktorene er de helt dominerende ved lettere depresjoner (13). Pågående undersøkelser ved Psykiatrisk institutt i Oslo støtter disse antagelsene. Gode systematiske studier på dette området er imidlertid få, både når det gjelder tvilling- og adopsjonsundersøkelser.

Det er idag vanlig å skille mellom forskjellige angstforstyrrelser. Man har akutt angstnevrose (panikklidelse), der pasienten stadig får tilsynelatende uforklarlige plutselige angstanfall av minutters varighet, og generalisert angst, der pasienten nesten alltid føler seg engstelig og urolig, og endelig fobiske tilstander og tvangsnevroser. Undersøkelser kan tyde på at det er en genetisk disposisjon til panikkforstyrrelse (14). Imidlertid er de publiserte materialer her små og selekterte, og det er behov for replikasjoner. At panikkforstyrrelsene reagerer godt på antidepressive medikamenter har også gitt støtte til tanken om en biologisk etiologi.

Eldre

Den mest hyppige psykiske lidelse i eldre alder er depresjon som ofte er utløst av frustrasjon, bekymringer, tapsproblematikk og ikke minst somatisk sykdom.

Gjennom de siste år har man sett en økning i forekomsten av senil demens, noe som skyldes at de eldre er blitt flere. Omlag halvparten av pasienter med senil demens har Alzheimers sykdom, en progredierende sykdom som vanligvis begynner i 70 års alderen, men kan debutere langt tidligere. De øvrige former for senil demens er multi-

infarkt demens, betinget av tromboser og blødninger i hjernen, og demens etter alkoholmisbruk, hodeskader og degenerative hjernelidelser.

Når det gjelder senil demens foreligger det ingen større tvilling- eller adopsjonsundersøkelser. En omfattende undersøkelse ved Psykiatrisk institutt i Oslo, der ca. 30 000 pasienter med symptomer på senil demens er blitt jevnført med Tvillingregisteret, har frembragt et relativt stort materiale av eneggede og toeggede tvillinger. Preliminære funn tyder på at Alzheimers sykdom er en klart arvelig sykdom idet man finner konkordanstall hos eneggede på 83% (10/12) og 42% (10/24) hos toeggede (15).

Molekylærbiologiske studier

De nyere framskritt i molekylærbiologien førte til betydelig optimisme da koblingsstudier fra en familie fra Amishbefolkningen i USA tydet på at visse former for manisk depressiv lidelse var koblet til kromosom 11 (16). To år etterpå gikk forskerne bort fra sine funn etterat flere medlemmer av familien var blitt undersøkt (17). Kobling mellom schizofreni og kromosom 5 er også rapportert (18) i en meget tvilsom artikkel i Nature, som neppe ville blitt akseptert i et godt psykiatrisk tidsskrift. Ingen har da heller vært i stand til å replikere denne studien. Dette kan selvsagt teoretisk skyldes at det genetiske mønster er kom-

at ikke store nok familier er undersøkt, at den psykiatriske diagnose er tvilsom, og endelig ufruktbare statistiske metoder. Men når ikke-replikasjon er det konsistente mønster, er den mest rimelige forklaring at de første resultater ganske enkelt var feil. I dag er de fleste derfor langt mer pessimistiske med hensyn til radikale gjennombrudd på disse felter:

For det første er psykiske lidelser sannsynligvis forårsaket av en komplisert interaksjon av genetiske og miljømessige faktorer som opererer over et livsløp. Koblingsstudier innenfor medisinen bygger vanligvis på det faktum at det foreligger et gen med stor virkning, i det minste hos noen familier som undersøkes. Man antar med andre ord at det vanligvis foreligger et hovedgen som eneste kilde til likhet mellom slektninger. Men både ved schizofreni og alvorlig affektiv lidelse er en polygen disposisjon mest sannsynlig, selv om man ikke kan utelukke at i noen tilfeller er disse sykdommene bestemt av enkeltgener og i andre tilfeller nesten fullstendig miljømessig betinget. Med en slik kompleks modell blir ikke koblingsstudier noen lett oppgave.

For det annet er vår psykiatriske klassifikasjon vitenskapelig tvilsom fra et etiologisk synspunkt. Derfor er hele problemet om definisjon av fenotype diskutabelt. Uten en langt "bedre" fenotype enn i dag er det lite

derfor igjen innenfor familie-, tvilling- og adopsjonsforskning. Personlig er jeg tilbøyelig til å mene at koblingsstudier både ved schizofreni og manisk depressiv sinnslidelse i dag stort sett er premature.

Litteratur

1. Folstein S, Rutter M. Familial aggregation and genetic implications. J Aut Dev Dis 1988:18:3-30.

2. Steffenberg S, Gilberg C, Hellgren L, Andersson L et al. A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. J Child Psychology and Psychiatry 1989:30:405-416.

3. Tienari P. Psychiatric illnesses in identical twins. Acta Psychiatr Scand Suppl 1963:171:1-195.

4. Kringlen E. Heredity and environment in the functional psychoses. Oslo: Universitetsforlaget 1967. London: Heineman 1968.

5. Fischer M. Genetic and environmental factors in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand Supl 1973:238:1-158.

6. Onstad S, Skre I, Torgersen S, Kringlen E. Twin concordance for DSM-III-R schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1991:83:395-401.

7. Rosenthal D, Wender PH, Kety SS et al. Schizophrenic offspring reared in adoptive homes. In: Rosenthal D, Kety SS (eds.). The transmission of schizophrenia. New York: Pergamon Press 1968.

8. Kety SS, Rosenthal D, Wender R, Schulsinger F. The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adoptes schizophrenics. In: Rosenthal D, Kety SS (eds.). The transmission of schizophrenia. New York: Pergamon Press, 1968.

9. Tienari P. Genes, family environment or interaction. Findings from an adoption study. In: Kringlen E, Lavik NJ, Torgersen S (eds.). Etiology of mental disorder. Dep. Psychiatry, Univ Oslo 1991, pp. 33-49.

10. Bertelsen A, Harvald B, Hauge M. A Danish twin study of manic depressive

Kringlen E. On the genetics and ology of affective disorders. In: Achte (ed.). Symposium on depression. sinki 1980.

. Mendlewicz J, Rainer JD. Adoption dy supporting genetic transmission in nic depressive illness. Nature 1977: 8:327-9.

. Torgersen S. Genetic factors in oderately severe and mild affective sorders. Arch Gen Psychiatry 986:43:222-6.

4. Torgersen S. Genetic factors in anxiety isorders. Arch Gen Psychiatry 983:40:1085-9.

5. Bergem ALM, Engedal K, Kringlen E. Strong evidence for genes in senile dementia of the Alzheimer type. (In press) 992.

6. Egeland JA, Gerhard DS, Pauls DL et al. Bipolar affective disorders linked to DNA-markers on chromosome 11. Nature 987:325:783-7.

7. Kelsoe JR, Ginns EI, Egeland JA et al. Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the Old Order Amish. Nature 1989:342:238-43.

8. Sherrington R, Brynjolfsson J, Petursson H et al. Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. Nature 1988:336:164-7.

Misbruk av genetisk kunnskap

Mange av Nazi-Tysklands misgjerninger, mye av den eugeniske bevegelses virksomhet i begynnelsen av dette århundret og Lysenkos tiltak i Sovjetunionen kan sies å ha vært ideologisk begrunnet misbruk av genetikk. Det er kanskje ikke så rart at noen fremdeles er skeptiske til genetisk forskning i samfunnsmedisinen.

Ingen kan utelukke at nye totalitære regimer vil misbruke

Per Magnus, Folkehelsa:

Etikk og genetisk epidemiologi

kunnskap. Er denne mulighet et etisk argument for at forskning om genetiske årsaker til sykdom ikke skal utføres?

Ser man på misbruken av genetikk i første del av 1900-tallet ikke så mye som misbruk, men heller som opportunistisk bruk i en situasjon der den genetiske kunnskap var meget sparsom, kan det sies at det må være et større etisk problem (større potensiale for gale handlinger) når et samfunn har for lite epidemiologisk kunnskap enn når det har mye.

Bruk av genetisk kunnskap i forebyggende helsearbeid

Det er ikke lenge før genet som gir høy sannsynlighet for brystkreft i enkelte familier er isolert. Skal man da screene hele den kvinnelige befolkning for dette genet - med etterfølgende selektiv mammografioppfølging? Et tilsvarende spørsmål kan man stille seg når det gjelder gener som disponerer for hjerteinfarkt.

Hva med selektiv genetisk screening? Bør alle som skal arbeide i bedrifter der luftforurensning er en del av arbeidsmiljøet undersøkes med hensyn på genetisk disposisjon for utvikling av emfysem? Hva skal arbeidsgivers og arbeidstakers rolle være i en slik screening?

Skal det drives oppsøkende genetiske undersøkelser i alle familier der en person har en sykdom med en klar genetisk komponent? Forebygging av sukkersyke hos søsken av pasienter, som omtales i dette nummer av Norsk Epidemiologi, er et eksempel.

Det går an å mene at forebyggelse av sykdom på basis av genetisk risiko ikke skal drives på kollektivt plan i det hele tatt. Det bør være personen selv, etter grundig informasjon, som må beslutte om han eller hun vil ha kjennskap til sin genetiske risiko. Det skal være personen selv som tar initiativet til undersøkelsen. Enkeltmennesker i dette landet må få slippe å bli innkalt til genetiske undersøkelser og man må kunne oppsøke en vanlig lege med sine problemer uten å få tilbud om genetisk undersøkelse.

Etter min mening bør det legges avgjørende vekt på mulighetene for å helbrede eller forsinke en sykdomsprosess. Hva som er riktig eller galt i det enkelte tilfelle bør avhenge av de mulige negative og positive konsekvenser - altså en slags nyttetikk.

Debatten om kollektive versus individrettede forebyggende tiltak er spennende, ikke bare

når det gjelder genetisk betinget risiko. Helsemyndighetene bør ha en politikk om forebyggende helsearbeid basert på kunnskap om enkeltgeners betydning for vanlige kroniske sykdommer. Det må tas stilling til om befolkningsundersøkelser skal gjennomføres slik vi gjør det for Føllings sykdom. Uansett hvilken aktivitet vi har innen genetisk epidemiologi i Norge, må vi ta stilling til ny kunnskap fra forskning i andre land.

Etiske problemer i gjennomføringen av genetisk epidemiologiske studier

Forskning er en underlig prosess. Lite forutsigbar. Detaljerte protokoller og prosjektbeskrivelser lages. Velsignelser fra forskningsråd, etiske komitéer og datatilsyn innhentes. Men sluttproduktet blir sjelden det vi planla.

Nye ideer kommer i analysefasen. Studier i andre land kan ha dreid forskningsfronten. Ens eget materiale blir uinteressant hvis det ikke tas hensyn til nye erkjennelser. Kanskje må nye faktorer i det innsamlede biologiske materialet studeres. Kanskje har en kollega innen biokjemi eller molekylærgenetikk en glimrende ide som må utforskes. Ikke minst dukker det nå ofte opp såkalte kandidatgener for mange sykdommer.

Enkelte vil mene at når nye problemstillinger tas opp skal man gå tilbake til den enkelte deltaker for å spørre om tillatelse på nytt. For at deltakernes autonomi skal ivaretas har det også vært hevdet at kobling av opplysninger mellom forskningsregistre og sentrale helseregistre skal godkjennes av den enkelte. Hvor går grensen mellom hva som smaker av "etisk" prinsipprytteri og hva som er nødvendig respekt for deltagernes medbestemmelsesrett?

Når vi ber mennesker om å hjelpe oss i epidemiologisk forskning må vi kanskje på forhånd gjøre det klarere at man ved å donere en blodprøve til forskning må akseptere at man ikke kan føre detaljkontroll med dens skjebne.

Etter min mening vil det være meningsløst og bare til plage for deltagerne om de skal måtte ta stilling til nye forskningsformål så lenge man befinner seg innenfor samme forskningsområde. Men et sted finnes en grense. Det må være rimelig å forespørre den regionale etiske komite i tvilstilfelle.

Det heter i offentlige tillatelser til forskningsvirksomhet at man må søke om nye tillatelser dersom et materiale skal benyttes til andre formål enn de opprinnelig tiltenkte. Hvordan defineres "andre formål" i noe som er, og må være, en såpass flytende prosess som forskning?

Informasjon til deltakerne om sykdomsrisiko

La oss si at man i en case-control studie av brystkreft påviser en kraftig assosiasjon til et bestemt gen. Har vi da etisk plikt til å informere alle kontrollene som er genbærere om deres risiko? I en bestemt mindre undersøkelse vil alltid spørsmål om validitet og usikkerhet på grunn av utvalgets størrelse gjøre resultatene usikre. Skal man vente til resultatene er bekreftet av andre?

Personer som er villig til å delta i forskningsprosjekter har ikke nødvendigvis sagt seg villig til å få all verdens informasjon om potensiell sykdom og død. Det kan tenkes situasjoner der det kan være galt å informere om forskningsresultater. Kanskje man som ledd i forhåndsinformasjonen til deltagerne skal be dem krysse av for følgende alternativer: "Ja, jeg ønsker å bli fullt informert om alle resultater som kan bety noe for min framtidige helse" - eller - "Nei, jeg ønsker under ingen omstendighet å bli informert om framtidig sykdomsrisiko"?

I forlengelse av denne problemstilling bør det også pekes på at genetisk epidemiologi i tillegg gir informasjon om slektningers sykdomsrisiko. Det går an å hevde at dette er ikke særlig forskjellig fra kunnskap om miljøeksponering som kan være opphopet i familier eller naboskap. Men genetisk epidemiologi aksenturer nok enkelte etiske problemer fordi assosiasjonene som måles ofte er langt kraftigere enn for miljøeksponering og fordi forventningene til slektningers sykdomsrisiko er lettere å beregne.

Etiske retningslinjer for norske epidemiologer

Kanskje det er på tide at norske epidemiologer setter ned på papiret noen etiske retningslinjer for gjennomføringen av epidemiologiske studier. Dette kan gjelde primærinformasjon til deltagere, konfidensialitetsspørsmål, varighet av personidentifikasjon, informasjon om resultater til deltagerne, men også tolkning, publisering og omtale i media av resultatene. Diskusjonen om en "vær varsom" plakat for epidemiologer, som ble startet på det siste årsmøtet i Norsk forening for epidemiologi, er aktuell i denne sammenheng.

SEMINAR

Sponsored by Norwegian Society of Epidemiology & Centre of International Health, Univ. of Bergen

"EPIDEMIOLOGICAL STUDIES IN DEVELOPING COUNTRIES"

Friday, November 13, 1992, 0900-1600, Auditorium, X-ray Department, Central Building, First Floor

0900 Introduction

0910 Nutrition related blindness in Bangla-Desh (Akhtar Hussein)

0945 Magnetic bead assays for detection of circulating schistosomal antigens: New tolls in tropical epidemiology (Svein Gunnar Gundersen)

1030 Sampling nomads: The difficulties of survey sampling of ethnically, spatially and temporally heterogenous and variable populations (Jon Pedersen)

1115 Natural history of HIV infection in pregnancy, infancy and early childhood in Zambia (Helvi Holm Samdal)

1200 Lunch

1245 Assessing the HIV prevalence in Northern Tanzania: methodological issues (Knut-Inge Klepp)

1330 A population-based study of HIV and STD in Kilimanjaro, Tanzania (Elise Klouman Bekken)

1415 HIV/AIDS-related risk behavior, knowledge and attitudes among school children in Northern Tanzania: Evaluation of a school-based educational program (S.S. Ndeki)

1500 Panel discussion: Is there a need for/What are the opportunities for Norwegian epidemiologists working in Third World countries? (Gunnar Kvåle & Aksel Schreiner)

1600 Closing of seminar

This seminar is open to everyone interested and is free of charge. Lunch can be purchased at a near-by cafeteria.

Responsible for seminar planning is Knut-Inge Klepp, Centre for International health (CIH).
For questions or comments regarding this seminar, please contact CIH at telephone 05-97 49 98 80 or fax 05-97 49 79

PERSONVERNDEBATTEN

Georg Apenes, Datatilsynet:

Borgeren som forskningsobjekt: Myndig eller myndling ?

Behovet for å samle, ordne, lagre og bruke viten om Borgeren er stort - og vokser videre. Et ordnet, demokratisk samfunnsfelleskap som det norske hviler blant annet på myten av rasjonalitet i de politiske og administrative prosesser. Vår slekt av det aristokratiske *zoon politicon* forutsetter f. eks. å være i stand til å samle og analysere data og konkludere forstandig ut fra et avveiet hensyn av egeninteresser og fellesinteresser når det opptrer som velger.

Man kan saktens ha sine tvil om denne evnens resultater når man ser hen til demokratienes historie, men det er lite realistisk å regne med at denne grunnforestillingen som et liberal, demokratisk rettsstat arbeider ut fra, står for fall. Hva ville i så fall være alternativene ?

For å kunne forvalte og forbedre levekår og institusjoner, må vi altså ha viten on hverandre. Vi trenger statistisk viten, og vi trenger individualiserte kunnskaper om enkelt-individer. Vi er avhengige av persondata for å kunne påberope positiv viten som grunnlag for handling, hva enten vi er barnevernskonsulent, lege eller saksbehandler i Lånekassen.

Eller forsker.

Den norske filosofen Jon Lundstøl ga i 1970 ut sin magistergradsavhandling i en bok han kalte "Det myndige menneske" der han gjorde seg tanker om hvilket menneskebilde som vil være det ønskelige utgangspunkt for politisk utvikling i fremtiden. Som boktittelen antyder, argumenterer han for et bilde av en rakrygget, fri, selvstendig og ansvarlig person - en person som både skal *vises* og *avkreves* individuelt ansvar. Et "myndig menneske" er et menneske som respekterer *fordi* det respekteres.

Etterkrigstiden var preget av en bred og vedvarende tillit til mulighetene av å planlegge Det Gode Liv i Det Gode Samfunnet. Det møtte få innvendinger.

Det eksisterte derfor en velmenende villighet til å gi fellesinteressene prioritet og forkjørsrett vis-a-vis den enkeltes mer eller mindre ideosynkrastiske reservasjoner. Paternalismen ble dessuten ideologisk og etisk armert med den omforente forestilling at til syvende og sist var det den enkeltes egen interesse som lå der badet i sollyset ved enden av tunnelen!

Norske sosialdemokrater i alle partier har sympatisk nok alltid avslått å betrakte formynderi som noe annet enn en midlertidig løsning - en provisorisk anordning - en nødvendig omvei!

Hverken den revolusjonære, franske menneskerettighetserklæringen eller FNs fra vår tid, betrakter det som noen naturlig oppgave å forholde seg til spørsmålet om hvem som har eiendomms- eller råderett over persondata. Men ut over i 60- og 70-årene hadde så

mange lest og hørt om kybernetikken og dens fasinerende anvendelsesmuligheter, at man fant at tiden var moden for å gi disse teknologiske betingede mulighetene politisk seletøy på i håp om å kunne styre den mot gagn og glede for individ og fellesskap, og unngå ubehag og grøftekanter for begge.

Vi fikk etterhvert Lov om personregistre og fra 1980 et direktorat som forvalter lovene og forskriftene - Datatilsynet.

Det er mitt inntrykk og erfaring at både lovene og Tilsynet har god oppslutning både i og utenfor det politiske miljø. Dette er imidlertid ikke til hinder for at standpunkter som inntas i administrasjon eller styre vekker diskusjon. Det er således en ikke uvanlig påstand at Datatilsynet i behandlingen av enkelte konsesjonssøknader som knytter seg til opprettelse av nye personregistre for forskningsformål, har vanskeliggjort tilegnelsen av ny viten, ja rett ut sagt forsinket diagnostiske eller terapeutiske fremskrid!

Enkelt og kort sammenfattet kan friksjonsmomentent formuleres slik at Datatilsynet er tilbøyelig til å anbefale informert samtykke, oftere enn mange forskere synes nødvendig.

Det er vår erfaring at begeistringen ikke alltid er øredøvende - hverken for informasjon eller samtykket:

- Vi kan jo ikke gjøre noe *med* informantene; bare *for* dem.... sier forskeren.

-Kan det være nødvendig å bruke tid, arbeid og penger på å forklare formål, konsekvenser og be om lov når kunnskapen allerede foreligger og en omvei om samtykke dessuten kan engste og uroe ?

Vi har da de beste hensikter og ønsker å tjene Det Gode!

I den utstrekning det er mulig å antyde tendenser i europeisk personvern-tenkning, går de bl. a. i retning av å ville bygge ut og forsterke informasjonsplikten. Direktivutkastet fra EF-kommisjonen er ett, klart eksempel. (Status pr. september 1992.)

Alt tyder på at interesseavveining vil forbli Datatilsynets hovedbeskjeftigelse også i overskuelig fremtid. Stortingets årlige mulighet for å debattere og korrigere Tilsynets oppfatning av rimelig balansepunkt gjennom behandlingen av Datatilsynets årsmelding, er en forsikring om at personvern i praksis nyter alminnelig politisk tilslutning i rimelig utstrekning.

Tilbake etter 80-årenes undertiden ytterliggående individualisme og liberalisme ligger igjen erkjennelsen av hvor nødvendig det er å behandle og betrakte individet som myndig og ansvarlig.

Vi vil diskutere hvor den private sfære skal begynne og slutte, men den tid er forbi da det er mulig å bestride dens eksistens.

NYTT NUMMER !

Tema for neste nummer av medlemsbladet vil være
"KRONISKE NEVROLOGISKE SYKDOMMERS EPIDEMIOLOGI"
med innleveringsfrist for bidrag 12. januar 1993.

ENDA ET NYTT NUMMER !

Deretter vil påfølgende nummer vies
"HJERTE- OG KARSYKDOMMERS EPIDEMIOLOGI"
med innleveringsfrist i april 1993.

CONOR
COHORT OF NORWAY

Kristian Tambs, Folkehelsa:

Ungdomsundersøkelsen under CONOR - en foreløpig skisse

Ideen om et "ungdoms-CONOR" synes å ha oppslutning i sentrale kretser rundt planene om CONOR. Mange viktige avgjørelser om prosjektgjennomføringen gjenstår, og hva slags informasjon som bør innhentes er langt fra detaljplanlagt. I det følgende gis noen synspunkter på valg av hovedlinjene for gjennomføringen av ungdomsundersøkelsen. Noen av disse hovedlinjene er avklart i styringsgruppen, mens andre ikke har vært tilstrekkelig drøftet, og må stå for undertegnedes egen regning.

Forskningen om barn, ungdom og deres kår florerer som aldri før i Norge. Slik sett er ikke den planlagte ungdomsundersøkelsen ved CONOR spesielt original og kan muligens oppfattes som et ukritisk forsøk på å surfe i vei på barnebølgen, uten å oppnå annet enn dobbeltarbeid og sløsing med ressurser. Særlig to større norske undersøkelser kan kanskje synes å overflødiggjøre det planlagte "ungdoms-CONOR". NAVF/Ungforsk, ved Lars Wickstrøm (se dette nummer av Norsk Epidemiologi), vil i løpet av 1992 ha innhentet data fra et omfattende spørreskjema som blir sendt ut til 9 000 ungdommer fra 14 til 20 år. Det dekker et vidt spekter av psykologiske og psykososiale funksjoner, og er detaljert på atferd og levesett, men ikke på somatisk, og bare i liten grad på mental helse. Torunn Nøvik ved Statens senter for barne- og ungdomspsykiatri er i gang med en undersøkelse av 3 000 ungdommer i alderen 11-18 år bosatt i Oslo og Nordland. Hovedformålet ved undersøkelsen er å estimere prevalensen av atferdsproblemer. Av øvrige pågående prosjekter om ungdoms helse kan nevnes Øyvind Bergwitz's undersøkelse av 4000 ungdommers boforhold, vennemiljø m.m., inkludert en indikator for psykisk helse. To nylig avsluttede ungdomsundersøkelser er Torill Hammers studie av arbeidsledighet, rusmisbruk og psykiske helse ved UiO/Ungforsk og Willy Pedersens studie av rusmisbruk, kriminalitet og psykiske helse (Ungforsk).

Men selv om alle disse, og sikkert flere lignende prosjekter har bidratt eller vil bidra med verdifulle resultater, kan de ikke gi samme type informasjon som den påtenkte CONOR-undersøkelsen. Ingen av dem fokuserer direkte på et bredt spekter av somatiske helseproblemer, i hvert fall ikke somatisk helse. Bare CONOR vil kunne gi førstehånds informasjon av samme eller lig-

nende type om foreldre og ungdommene selv. Og bare ved CONOR er det så vidt jeg vet planlagt regelmessige oppfølgingsstudier over en lang tidsperiode. Likevel vil resultatene og de praktiske erfaringer fra de nevnte prosjektene kunne komme til nytte ved planleggingen av ungdomsundersøkelsen ved CONOR.

En stor del av dataene til CONOR vil bli hentet fra oppfølgingen av Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT). Samtidig vil HUNT høyst sannsynligvis seile videre under eget flagg, med et bredere program enn det som vil inngå i CONOR. Det eksisterer planer om en ungdomsundersøkelse både ved HUNT og ved CONOR. Det er stort sett de samme personene som har lansert ideen og arbeidet med planene ved begge prosjektene. Samtidig er det planer om en oppfølging av ungdomsundersøkelsen i Tromsø. Det er nylig innledet et samarbeid med Tromsøgruppen, som har lang erfaring i forskning på ungdom. Det er selvsagt mulig å integrere også andre undersøkelser og miljøer (f.eks fra Hordaland). Programmet ved ungdoms-CONOR må være felles for Tromsø, HUNT og eventuelle andre bidragsytere. Den følgende skissen av et mulig program må forstås som et subjektivt forslag til et bredt sett av mulige variable. Mitt eget engasjement i planene for ungdomsundersøkelsen ved HUNT har nok påvirket valget av disse variablene. Bare en del av dem vil kanskje til syvende og sist utgjøre det minste felles multiplum mellom bidragsyterne som skal defineres som ungdoms-CONOR. Forhåpentligvis vil ungdomsundersøkelsen ved HUNT dekke en noe større del av det foreslåtte programmet.

Selv om den planlagte undersøkelsen av ungdommer er blitt omtalt som et eget delprosjekt ved CONOR, kan den like gjerne ses som en ren utvalgsutvidelse av moderprosjektet. Mange av spørsmålene må imidlertid stilles annerledes til ungdom enn til voksne, og en del spørsmål og problemstillinger vil bare være relevant enten for voksne eller ungdom. Det kan derfor være praktisk å definere en egen ungdomsundersøkelse. Relativt til annen sykelighet er f.eks. psykososiale problemer viktigere hos ungdom enn hos voksne. Like fullt må et overordnet hensyn være maksimal sammenliknbarhet mellom data fra voksne og ungdom, noe som medfører at en del særtegn ved ungdoms-HUNT/CONOR er gitt i utgangspunktet. Det forutsettes at SHUS er hovedansvarlig for datainnsamlingen både for ungdom og voksne. SHUS's screeninger følger visse hovedretningslinjer som bør gjelde også for ungdomsundersøkelsen, herunder at hele befolkningen innenfor bestemte aldersgrenser inviteres, at programmet er relativt kort og at undersøkelsen i størst mulig grad føles nyttig for hver enkelt av deltakerne. Ved at deltakerne "får noe igjen" i form av en meningsfull medisinsk undersøkelse uten at innsatsen er avskrekkende vil forhåpentligvis deltakelsen bli høy. I tillegg til det medisinske programmet bør ungdommene i likhet med øvrige deltakere besvare ett eller to spørreskjema.

Datafilene vil altså være forholdsvis "høye og smale", og m.a.o. omfatte flere subjekter og et mer begrenset antall indikatorer enn de fleste sammenliknbare undersøkelser. Dette er ikke uten videre noen uønsket datastruktur, siden de fleste psykiatriske, psykososiale eller andre typer "myke" epidemiologiske studier har en omvendt struktur. Alt for ofte er nemlig antallet indikatorer og nær beslektede variable unødvendig høyt i forhold til en styrke som er begrenset av moderate utvalgsstørrelser. Mens slike undersøkelser ofte er nyttige for å teste hovedeffekter, vil utvalgene fort bli for små til å avdekke kompliserte multivariate forhold og statistisk interaksjon. Trass i det begrensede sett av forholdsvis grove indikatorer vil derfor HUNT/CONOR kunne komplettere tidligere resultater. Det litt magre informasjonstilfanget kan dessuten delvis bøtes ved at data fra andre kilder, i første rekke sosioøkonomiske og demografiske variable fra folketellingene/Det sentrale personregister kobles på (hvoretter personnummer fjernes fra filene). Slike data bør inkludere informasjon om slektskap, som for ungdomsutvalgets del muliggjør påkobling av screening-data fra søsken, foreldre og andre slekt-

ninger.

Alt taler for at CONOR-undersøkelsen vil bli fulgt opp med jevne mellomrom. Ungdommene som undersøkes første gang vil ved neste oppfølging være voksne. Hvis ungdomsundersøkelsen viser seg nyttig bør det overveies å undersøke nye ungdomskull ved oppfølgingene.

Litt om metode og aktuelle problemstillinger

Målsetningene med undersøkelsen kan grovt deles i to typer, for det første en *beskrivelse av helseforhold* og sykdomsutbredelse i et sett ungdomskohorter, for det andre *kartlegging av årsaksfaktorer* ved bruk av metoder fra epidemiologi og samfunnsforskning.

Beskrivelse av helseforhold
For enkelte helsevariable kan det gis pålitelige estimater av utbredelse fordi forventet oppslutning vil være høy og målingene nøyaktige. Dette vil i første rekke gjelde de medisinske målingene (blodtrykk mm.). Derimot vil en del av informasjonen fra spørreskjema om sykdom og helseproblemer neppe kunne konkurrere med andre ungdomsundersøkelser for dette formålet, fordi presise målinger ville kreve forholdsvis mange og detaljerte spørsmål. Ved forsøk på en nøyaktig beskrivelse av fordelingen av en bestemt sykelighetsvariabel i en populasjon vil manglende samsvar mellom den "sanne" variabelen og indikatorvariabelen lett forvrenge resultatene. Et par nøkkelord er her regresjon mot gjennomsnitt og forholdet mellom antall falske positive og falske negative. Særlig kan estimatene fordreies hvis graden av samsvar varierer systematisk over ulike verdiområder av en kontinuerlig variabel (heteroscedasitet). Beregninger av utbredelse av mange "myke" helseproblem som psykiatriske plager eller spesifikke skoleproblemer gjøres fortrinnsvis med standardiserte psykometriske redskaper, som er for omfattende for ungdoms-CONOR. Selv om myke data fra denne undersøkelsen ikke vil være spesielt velegnet for beregninger av insidens og prevalens i noen absolutt forstand, vil de likevel ha verdi ved sammenlikninger mellom populasjoner så lenge måleprosedyrene er identiske (f.eks. mellom by og land eller mellom Nord-Trøndelag og Tromsø). Likeledes vil de være velegnet for beskrivelse av tidstrender ved sammenlikning med resultater fra oppfølgingene.

Ved siden av å estimere utbredelsen av sykelighet, vil det selvsagt ha interesse å beregne utbredelse av risikofaktorer. En oversikt over typer helseproblemer og risikofaktorer som kan være aktuelle å måle skal gis senere.

Kartlegging av årsaksforhold
Materialets størrelse og antatte representativitet inviterer til å undersøke sammenhenger mellom risikofaktorer og helseforhold. Ved tverrsnittsundersøkelser vil materialet peke seg ut ved utførlig informasjon om sosial bakgrunn, i første rekke fra folketellingene/Det sentrale personregister, fordi direkte informasjon fra og om foreldre vil være tilgjengelig. Slik informasjon omfatter foruten foreldres yrke, utdannelse og inntekt, nøyaktige opplysninger om sivilstandsendringer. Videre kan opplysninger fra fødselsregistret gi viktig kunnskap om forhold ved fødsel som øker risiko for senere helseproblem. Foreldres selvrapport om helse, levesett og livshendelser kan også være relevante for barnas helseforhold, og endelig kommer informasjon om helseprediktorer fra ungdommene selv. At målepresisjonen ikke vil være den aller beste for alle selvrapporterte variable er ikke kritisk for kausalanalysene. Generelt finnes det relativt mindre evidens om årsaksforhold enn om utbredelse, og resultater om årsakssammenhenger vil ha stor verdi selv om presisjonsnivået ikke er perfekt. I motsetning til beregninger av utbredelse, er estimatene fra kausalanalyser ganske robuste mot, og kan lettere korrigeres for målefeil.

Mulighetene for ulike årsaksanalyser vil være mangfoldige både for tverrsnittsdata og oppfølgingsdata. Når det gjelder tverrsnittsstudier, kunne et mer eller mindre tilfeldig valgt eksempel der datasettets familiestruktur utnyttes, dreie seg om angstproblemer. Prediktor-kandidater for angst hos unge vil kunne være mål for psykisk helse hos foreldre,

foreldres alkoholforbruk, opplysninger om livshendelser, familieaktiviteter og sosialt nettverk rapportert av foreldre og skilsmisse mellom foreldre. I tillegg kommer relevante forhold rapportert av ungdommen selv, slik som fritidsaktiviteter, sosialt nettverk, skoleforhold og eventuell arbeidsledighet. Et av materialets største fortrinn ved en slik analyse vil være de nøyaktige målene direkte tilgjengelig fra foreldrene, særlig foreldrenes egen angst. Hvis angst overføres fra foreldre til barn, enten ved genetisk overføring eller via miljøforhold, vil det lett oppstå spuriøse sammenhenger. Eksempelvis kunne en tilsynelatende effekt av skilsmisse på barns angstnivå tenkes å skyldes at nervøse personer skiller seg hyppigere enn andre. Samtidig og uavhengig av skilsmisse overfører de sin egen angst til barna. Uten muligheter for å observere angst og andre viktige faktorer hos foreldrene kunne disse faktorene virke som confoundere eller føre til uoppdagede spuriøse sammenhenger mellom skilsmisse og ungdoms angstnivå.

Tverrsnittsstudier gir i alminnelighet ikke sikre holdepunkter for å bestemme årsaksretninger, men kan bare avdekke statistiske sammenhenger. Derfor vil ungdomsmaterialet øke betydelig i verdi ved tilførsel av oppfølgingsdata. Longitudinelle epidemiologiske data som spenner over ungdomsårene vil tillate kartlegging av eventuelle sen-effekter av forhold i ungdommen. For eksempel kunne faktorer som ungdomsarbeidsløshet eller foreldres skilsmisse tenkes å predikere helse senere i livet. Det store materialet er spesielt velegnet til å estimere effekter av interaksjoner, både mellom ulike variable målt i ungdomsalder og mellom forhold i ungdommen og forhold senere i livet. Et tenkt eksempel på sistnevnte kunne være en effekt av fedme i ungdommen på hypertensjon senere i livet, men bare under bestemte betingelser, som manglende mosjon i voksen alder.

At materialet vil få meget stor verdi for prospektive studier er kanskje innlysende uten å gå i særlig detalj. Dette gjelder selv uten noen annen oppfølging enn oppdaterte koblinger med døds- og sykdomsregistrene. Like innlysende bør det være at observasjoner i de "formative år" i ungdommen er av spesielt viktige for å forstå senere utvikling. For forskere som arbeider innen tradisjonell epidemiologi er det kanskje ikke fullt så innlysende at materialet også vil egne seg meget godt for populasjonsgenetiske og andre typer genetiske analyser. Ved å sammenlikne data fra ulike slektninger kan den relative betydningen av gener og miljø estimeres for bestemte sykdommer eller trekk. Dette kan gjøres også med data bare fra den voksne populasjonen. En utvidelsen til også å omfatte ungdom vil likevel øke utvalgsstørrelsen betydelig for enkelte slektskapsforhold, i første rekke annengrads slektskap, som krever identifikasjon av slektskap over tre generasjoner (For å identifisere eksempelvis søskenbarn, kreves først identifikasjon av foreldre og barn, som igjen muliggjør identifikasjon av barn med samme foreldre som søsken. Deretter identifiseres barn av hver av søsknene).

Som øvrige epidemiologiske studier kan også populasjonsgenetiske studier klassifiseres som tverrsnittsstudier eller longitudinelle (prospektive/retrospektive). Longitudinelle data fra ungdom og deres slektninger vil kunne avdekke mulige aldersspesifikke gener som "skrus av eller på" ved puberteten, senere i ungdomsalderen eller tidlig i voksen alder. Alternativt kan eksponeringsforhold i eller utenfor familien virke som avtrekker for bestemte aldersspesifikke fenotypiske uttrykk. Også for stabilitet og endring kan altså populasjonsgenetiske analyser separere genetisk effekt fra effekten av eksponeringsforhold knyttet til familien, noe som er vanskelig ved tradisjonelle epidemiologiske studier.

Deltakere

Alle personer i en bestemt aldersgruppe bør inviteres til å delta i ungdomsundersøkelsen. Øvre aldersgrense blir etter all sannsynlighet 19 år. Det er ikke avgjort hvor langt ned i alder man bør gå, men det er enighet om at grensen bør ligge et sted mellom 12 og 14 år. Informert samtykke må innhentes fra foreldrene til deltakere under 18 år. Det er

bosatt ca. 15 000 personer i alderen 12-19 år i Nord-Trøndelag og ca. 6 000 i Tromsø.

Kandidater for helseforhold som kan inngå i programmet

Friheten til å velge data er sterkt begrensede ved CONORs undersøkelse av voksne fordi Tromsø og HUNT må samordnes mht. datavalg. Samtidig bør det i de to undersøkelsene, som begge er oppfølginger av tidligere undersøkelser, velges variable og måleprosedyrer som i hovedsak er identiske med de opprinnelige. Valgfriheten er noe større for ungdomskohortene, som ikke er blitt undersøkt tidligere. Likevel er valgmulighetene begrensede også her, først og fremst av hensynet til sammenliknbarheten med voksnes data i tverrsnitts-sammenheng og hensynet til senere oppfølginger.

Spørreskjema

Skjemaene for voksne deltakere vil antakelig i hovedtrekk likne dem som ble brukt ved HUNT i 1984-86 og i Tromsø. Det er som nevnt ennå uklart hvilke av opplysningene som eksklusivt tilfaller de pågående undersøkelsene i Nord-Trøndelag og Tromsø og hvilke som vil inngå i CONOR's "databank". Skjemaene omfatter eventuell syke- og behandlingshistorie knyttet til hjerte/kar og andre sykdommer, sosial bakgrunn, livsstil, trivsel og mental helse. Enkelte av disse opplysningene kan utelates for ungdom, mens andre typer opplysninger som ikke innhentes fra voksne har høy prioritet blant ungdom, og er kandidater for å komme med i ungdomsskjemaet. Totalt antall spørsmål ved ungdoms-HUNT bør kunne utvides noe i forhold til de opprinnelige skjemaene ved HUNT 1984-86, som neppe avskrekker mange i kraft av sin lengde (to skjema med 58 korte spørsmål over tilsammen fire sider). Nedenfor følger en liste med helseproblemer (i mer eller mindre prioritert rekkefølge) med relativt høy utbredelse blant ungdom.

1) Mental helse, målt som angst, depresjon, og muligens psykosomatiske symptomer. En versjon av Hopkins Symptom Check-List (SCL) med 25 korte spørsmål har vist god reliabilitet for ungdom fra 16 år ved SSB's helseundersøkelse 1985. Det finnes flere andre alternativer, men SCL-25 vil bli foreslått innlemmet i programmet til oppfølgingsstudiet ved HUNT. Hvis den tas inn i hele undersøkelsen av voksne, bør den også velges for ungdommene. Hvis nedre alder for deltakelse blir lav, f.eks. 12 år, kan en kortversjon av SCL med ca. fem spørsmål som antas å passe også for denne aldersgruppen, erstatte SCL-25. Kortversjonen kan eventuelt suppleres med spørsmål fra spørreskjema utviklet spesielt for barn og unge.

Mål for selvfølelse generelt og problemer med selvfølelse knyttet til skole, sosiale forandringer og seksualitet kan inngå som separate indikatorer på mental helse.

Selvmord er et økende problem blant unge. Et spørsmål om suicidaltanker inngår i SCL-25. Hvis SCL-25 ikke tas med, er det aktuelt å inkludere et slikt spørsmål.

2) Opplysninger om bruk av rusgift, fortrinnsvis både alkohol og narkotika kan innhentes gjennom 5-6 spørsmål.

Opplysninger om følgende problemområder kan hentes ved hjelp av ett eller noen få spørsmål hver:

3) Ulykker, særlig knyttet til idrett eller rus.

4) Astma og allergi.

5) Spiseproblemer, fedme, anorexi, bulemi.

6) Problemer knyttet til sexualatferd. Kjønnssykdommer, uønsket graviditet.

7) Underlivsproblemer og problemer i tilknytning til menstruasjon.

8) Infeksjoner, særlig i mage.

9) Skoleproblemer, spesifikke (dysleksi etc.) eller mer generelle problemer med atferd eller prestasjoner.

Det er også ønskelig å hente informasjon om en del bakgrunns- eller årsaksforhold:

1) Opplysninger om sysselsetting/arbeidsløshet.

2) "Sosialt nettverk". Antall

og kvalitet av vennskap, søskenforhold, forhold til foreldre. Eventuelt kjæresteforhold og varighet og nærhet i forholdet.

3) Aktiviteter: hobbies, idrett, kulturinteresser, foreningsvirksomhet osv.

4) Gruppepress, forventninger og verdier blant jevnaldrende, særlig knyttet til narkotika, sex, kriminalitet, utdannelse og arbeid.

5) Skoleprestasjoner og ambisjoner, selvbilde, følelse av vellykkethet eller sprik mellom ambisjoner og prestasjoner.

6) Holdninger og vaner knyttet til mat (anorexi, bulemi, fedme). Persepsjon av egen kropp.

7) Risikoatferd, "sensation seeking" er viktig i forhold til ulykker, men vil kanskje kreve for mye plass (minst 8-10 spørsmål).

8) En kortversjon av en generell personlighetstest er ønskelig. Eysenck's EPQ har versjoner både for personer over og under 16 år, og gir et mest mulig generelt mål av personlighet målt over bare to dimensjoner (ekstraversjon og nevrotisisme). Testen kan kortes ned til 8-10 spørsmål.

I forhold til det sannsynlige voksenprogrammet, kan spørreskjemaene for ungdom særlig forenkles m.h.t. syke- og behandlingshistorie knyttet til hjerte/kar, som stort sett vil være irrelevant for ungdom. Livsstils-spørsmålene bør dels forandres og kan dels reduseres.

Medisinsk undersøkelse

Selv om hjerte- og karsykdommer ikke representerer noe betydelig helseproblem blant ungdom, bør risikofaktorer som blodtrykk og kolesterol måles fordi de må antas å predikere lidelser senere i livet. Tilbakemelding om slike målinger kan muligens ha en viss verdi for enkelte av deltakerne, som ved melding om høyt blodtrykk og kolesterol (I alle fall i teorien) vil ha anledning til å kompensere for slik risiko ved sunn livsførsel. Selv om det neppe er realistisk å regne med noen virkelig betydelig preventiv effekt, vil antakelig tilbakeføring av denne helseinformasjonen føles meningsfull for mange av de yngre deltakerne. De medisinske målingene vil likevel ha størst verdi for forskningsformål, ikke minst i prospektive studier der prediksjonsverdien av slike mål for senere sykdom estimeres. Som for voksne, bør blodprøver tas av ungdommene også for lagring av blod. Høyde og vekt vil bli målt.

Påkoblede opplysninger fra SSB og ulike registre

Som nevnt vil det være ønskelig å koble registerinformasjon fra folketellingene og Det sentrale personregisteret til CONOR-undersøkelsen. Informasjonen som gjør det mulig å identifisere barn og foreldre parvis vil være særlig viktig for ungdomsundersøkelsen. Ved hjelp av denne informasjonen kan det genereres informasjon om søskenforhold, og, i sin tur, om annengrads slektskap (besteforeldre, søskenbarn o.s.v.). Andre data fra SSB med betydning for ungdomsundersøkelsen er bakgrunnsdata (inntekt, utdannelse, yrke, boligforhold) og sivilstand / sivilstandsendringer for foreldrene. Enkelte av disse dataene stammer riktignok fra folketellingen 1990, og finnes ikke for alle personer i alle kommuner, men noen av de viktigste, som utdannelse, inntekt og sivilstatus oppdateres fortløpende. Data fra Det medisinske fødselsregister kan kobles til ungdomsmaterialet (og til den delen av øvrige CONOR-deltakere som omfattes av MFR, dvs. personer født 1967 eller senere). Slik informasjon vil kunne bidra til å avdekke betydningen av forhold ved fødselen for senere utvikling. Som nevnt tidligere, vil det være naturlig å koble på data fra Kreftregisteret, andre sykdomsregistre og, etter noen år, Dødsårsaksregistret.

Gjennomføringen av ungdoms-CONOR blir langt fra gratis. Men allerede fra starten av vil dette materialet danne grunnlag for mange årsverk av verdifull forskning. Etter hver oppfølging vil verdien av det opprinnelige ungdomsmaterialet bare stige. Alt i alt bør dette være en god langtidsinvestering. Det påtrengende problem blir nå å overbevise de potensielle investorer.

Et igangsatt longitudinelt forskningsprosjekt til nytte ved planlegging av "Ungdoms CONOR":

Lars Wichstrøm, NAVFs Program for ungdomsforskning (UNGFORSK):

Ung i Norge

UNG I NORGE er så langt den største satsingen innen samfunnsvitenskapelig ungdomsforskning i Norge. Pr. i dag har man liten faktakunnskap om ungdoms dagligliv. De fleste undersøkelser er regionale. De nasjonale undersøkelser som finnes, er rettet inn mot klart avgrensede felter så som organisasjonsdeltaking (Grue, 1985), tilpasning til arbeidsmarkedet/rusbruk (Hammer & Vaglum, 1990) eller alkohol- og stoffbruk (SIFA). Målsettingen med UNG I NORGE er dels å gi deskriptiv informasjon som både er landsdekkende og representativ om svært mange sider ved de unges liv, dels å beskrive ulike ungdomsgruppers kjennetegn og sist å kunne predikere endring i ungdoms atferd og personlige utvikling.

Grovt sett kan en si at UNG I NORGE dekker følgende temaområder:

- Vanlige somatiske plager
- Fysisk pubertetsutviling
- Kroppsopplevelse
- Spiseforstyrrelser
- Psykisk helse/livskvalitet
- Ensomhet
- Selvbilde
- Sosialt nettverk
- Seksualatferd
- Selvmordsforsøk
- Kriminalitet/asosialitet
- Alkohol- og rusmiddelbruk
- Venners involvering i ulovlig atferd
- Bruk av fritid og organisasjonsdeltakelse
- Yrkesaspirasjoner/egne og foreldres holdning til utdannelse
- Kjønnsrolleidentitet
- Ungdomssentrisme/voksensentrisme
- Foreldres opddragelsesstil
- Holdning til skolen
- Holdninger til aktuelle samfunnsspørsmål

Prosjektet finansieres med midler fra Barne- og familiedepartementet, Kirke-, utdannings- og forskningsdepartementet og Norsk Kulturråd. I tillegg er det vist interesse for prosjektet fra en rekke andre statlige instanser som vil kunne støtte det økonomisk.

Metode og design

Utvalg og prosedyre

Om lag 10.000 ungdommer fra og med 7. klasse til og med 3. klasse på videregående skole svarer på et spørreskjema. En clusterteknikk er benyttet der enheten er skole. 67 tilfeldig valgte skoler inngår i undersøkelsen, stratifisert på landsdel, skoletype (videregående skole) og skolestørrelse (ungdomsskole). Trekksannsynligheten for skolen er proporsjonal med antall elever på skolen.

Informert samtykke blir innhentet, og elever under 15 år har i tillegg godkjennelse fra foresatte. En kodenøkkel som forbinder elevens kodenummer med navn og adresse blir oppbevart på den enkelte skole uten tilgang fra forskerne. Slik blir undersøkelsen i praksis anonym. På hver skole finnes det en "kontaktlærer" som står for alt det praktiske arbeidet rundt datainnsamlingen. Utfyllingen av spørreskjema foregår i to tilstøtende skoletimer. Alle aktuelle elever på skolen gjennomfører undersøkelsen på samme tid.

Metoder

Jeg skal her gå nærmere inn på enkelte metoder som vil kunne være av interesse for et epidemiologisk miljø. Enkelte foreløpige reliabilitetstall (alpha) for de første 1200 innkomne skjemaene vil bli gitt.

Fysiologisk modning (pubertetsutvikling)

To størrelser synes å ha betydning for sosial og psykologisk utvikling, nemlig "timing" - hvorvidt man opplever at man er/var senere eller tidligere ute enn sine jevnaldrende - og "status" - dvs. pubertetsstatus i øyeblikket. En 5-items skala (noe forskjellig for gutter og jenter) viser seg å være godt overensstemmende med direkte målinger foretatt av lege/helsesøster (Pubertal Development Scale: Petersen, Crockett, Richards & Boxer, 1988). Timing måles godt ved kun ett spørsmål, nemlig hvorvidt man opplever at man var tidligere eller senere ute enn sine jevnaldrende (7-delt) (Petersen & Crockett, 1985).

Spiseforstyrrelser
En 12 items forkortet utgave av Eating Attitude Test (Garner, Olmsted, Bohr & Garfinkle, 1982) er tidligere utprøvd på et begrenset materiale i Oslo/Akershus av Lavik et al. (Lavik, Clausen & Pedersen, 1991). EAT er et av de mest benyttede, hvis ikke det mest benyttede, instrument for å fange opp spiseforstyrrelser i en normalpopulasjon. Instrumentet synes å ha god spesifisitet. Foreløpige analyser synes å delvis bekrefte Lavik et al.s 3-delte faktorstruktur: "dieting", "bulemia and food-preoccupation" og "oral control - anorexia".

Fysisk helse
En 12-items utgave av SCL-25 er benyttet. 10 av itemene utgjør en kortversjon av SCL-25 anvendt av Hammer og Vaglum (1990) som synes å ha gode psykometriske egenskaper. De 10 itemene ble plukket på bakgrunn av faktorladningen og faktorskårekoeffisientene en analyse av 16 -24 åringene i Helseundersøkelsen 1985 (SSB, 1987) med tanke på en enfaktor løsning. I tillegg er 2 items inkludert fra Kandel's 6-items mål på depresjon i ungdomstiden (Kandel, 1982). Kandels skala er basert på en analyse av SCL-90. Hennes øvrige 4 item innebefattes i Hammer og Vaglums skala. Foreløpig synes en 1-faktor løsning best (1. faktor 42.1 % av variansen). Alpha=.88.

Utagerende/asosial atferd
Skala basert på Olweus' skala for utagerende atferd (Olweus, 1991) samt de fleste kriminalitets-items som er relevant for norske forhold fra den store National Longitudinal Study of Youth (USA) (Windle, 1991). 22 items. Fire dimensjoner: utagerende atferd/opposisjon ("voldsom krangel med lærer"), kriminalitet (innbrudd, alvorlig hærverk, brukt våpen i kamp), "vagabondering" (skoleskulk, borte om natten uten lov) og narkotikabruk.

Familieforhold
Faktisk familiesammensetning: hvem man bor sammen med (mor, far, nye samboere, fosterforeldre etc.) samt hvor lenge man evt. har bodd sammen med kun en av foreldrene. Parent Bonding Instrument (Parker, Tupling & Brown, 1976) tapper to dimensjoner: foreldres overbeskyttelse ("protection") og positiv tilknytning ("care"). Instrumentet er mye brukt og en rekke internasjonale arbeider rapporterer gode psykometriske egenskaper. Opprinnelig er den brukt for voksnes retrospektive vurdering av sine foreldres atferd gjennom oppveksten; en 10-item for hver av foreldrene. Den synes imidlertid også å fungere godt også for ungdommer (Lavik, Clausen & Pedersen, 1991). I UNG I NORGE spørres det om en samlet vurdering av foreldrene samlet (10 items). Foreløpig bekreftes faktorstukturen for denne foreldre-versjonen og reliabiliteten synes brukbar (alpha .72, 5 item).

Foreldres tilsyn med den unge ("monitoring") er hentet fra Olweus (Alsaker, Olweus & Dundas, 1991). Eksempel: "Foreldrene mine pleier å vite hvor jeg er og hva jeg gjør i helgene". God reliabilitet (alpha .82).

Sosialt nettverk
Et sett med spørsmål er lagd, modellert etter Duane Buhrmesters Friendship and Intimacy Inventory (Buhrmester, 1990) og Wim Meuus skala for sosial støtte (Meuus, 1989). Dog med viktig forskjell: Det spørres etter de tre personene en helst ville gått til. Disse rangeres fra en til tre (1. plass, 2. plass, 3. plass). Eksempel: "Tenk deg at du hadde et personlig problem og følte deg utafor og trist. Hvem ville du snakket med, søkt hjelp hos?"

Voksenkontakt
Det spørres etter hvor ofte en har vært sammen med ulike voksenpersoner (naboer,

trenere, slektninger etc.) løpet av de siste 7 dager.

Venner/kamerater
Antall venner, hvor ofte en har vært sammen med venner siste uke, intimitet ("betro seg til"). Venners bruk av narkotika, tobakk og deres involvering i kriminalitet.

Følelse av ensomhet
UCLA Loneliness Scale (Revised) (Russell, Pelplau Cutrona, 1980). Mest brukte mål på opplevd ensomhet. En "ultrakort" versjon foreslått av Franzoi & Davies (1985) er benyttet (4 items).

Ego-identitet
EOM-EIS-2 (Bennion & Adams, 1986). EOM-EIS er det mest brukte instrument til å måle ego-identitet i tråd med Erik H. Eriksons formuleringer. 4 av 8 skalaer er med, nemlig politikk, arbeid, vennskap og fritid. Kun "identity achievement" og "moratorium" er tatt med. Diffusion har en ikke klart å skille fra moratorium, statistisk sett, "foreclosure" er utelatt da flere ungdommer i pre-testen reagerte negativt på selve spørsmålsformuleringene (de går hovedsakelig på om de følger foreldrenes bestemmelser/råd om hva slags livsstil de har "valgt").

Selv-bilde
The Self-perception Profile for Adolescents (Harter, 1988). Bakgrunnen for denne skalaen er det etter hvert allment aksepterte syn at selv-bildet er tema-spesifikt. Skalaen måler følgende dimensjoner med 5 items for hver dimensjon: skolekompetanse, sosial akseptering, sportslig kompetanse, utseende, romantisk/seksuell appell, intimitet i vennskap, global selv-aktelse. To skalaer er utelatt: behavioral conduct og job competence. I denne skalaen beskrives to ungdommer en som gjør/mener noe (f.eks. "noen ungdommer har lett for å få venner") og en som ikke gjør dette ("andre ungdommer synes det er vanskelig å få gode venner"). Oppgaven er å velge hvilken av ungdommene man likner mest, dernest om beskrivelsen passer "godt" eller "nokså godt". Pretesten viste at mellom 10-20% måtte ha hjelp for å forstå instruksjonen, allikevel fylte mellom 5-10% ut på feil måte. 90% av ungdommene fyller derfor ut en modifisert versjon, der kun det første utsagnet presenteres og ungdommene krysser av langs en fire-delt skala fra "passer svært godt" til "passer svært dårlig". I de resterende 10% gis den opprinnelige utgaven. Foreløpige reliabilitetsundersøkelser antyder brukbar reliabilitet (alpha .75 til .81) for den reviderte utgaven.

Bem Sex Role Inventory (Bem, 1974) (short version). Bems inventorium for sex rolle identitet er det suverent mest brukte til å måle dette forhold. Består av 20 adjektiver som man skal avgjøre om passer på en selv som person eller ikke, f.eks. "Varm", "selvhevdende". To dimensjoner: maskulinitet og femininitet. Den opprinnelige 7-delte skalaen er redusert til en 5-delt (på grunn av kompleksiteten).

Kroppsopplevelse
Body Area Satisfaction Scale (Brown, Cash & Lewis, 1989) måler opplevelse og tilfredshet med ulike deler av kroppen. Kortverjon, 7 items.

I tillegg er en 8-items kortversjon av Marlowe-Crowne Social-Desirability Scale (Crowne & Marlowe, 1964) utarbeidet av Schuessler (1982) inkludert.

Status presens / foreløpige erfaringer

Første datainnsamling vil være avsluttet innen november 1992. Erfaringene fra den første 1/3 av ungdommene er meget gode. Svarprosent ligger i overkant av 95. Rapportene fra kontaktlærerne viser entydig at elevene tok undersøkelsen alvorlig og at det har vært arbeidet konsentrert. Selv de aller fleste 7. klassingene synes å ha rukket å svare på alle spørsmålene. En personlig gjennomlesning av de første 1000 skjemaene tyder på svært lite fleip og tull i svarene.

Referanser

Alsaker, F. D., Dundas, I. & Olweus, D. (1991, March). A growth curve approach to the study of parental relations and depression in adolescence. Paper presented at the Biennal Meetings of the Society for Research in Child Develop-

ment, Seattle, USA.

Bem, S. L. (1974). The measurement of psychological androgyny. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 42, 634-643.

Bennion, L. D. & Adams, G. R. (1986). A revision of the Extended Version of the Objective Measure of Ego-identity Status: An identity instrument for use with late adolescents. Journal of Adolescent Research, 1, 183-198.

Brown, T. A., Cash, T. F. & Lewis, R. J. (1989). Body-image disturbances in adolescent female binge-purgers: A brief report of the results of a national survey in U.S.A. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 30, 605-613.

Buhrmester, D. (1990). Intimacy of friendship, interpersonal competence, and adjustment during preadolescence and adolescence. Child Development, 61, 1101-1111.

Crowne, D. P. & Marlowe, D. (1964). The Approval Motive. Studies in Evaluative Dependence. New York: John Wiley & Sons, Inc.

Franzoi, S. L. & Davis, M. H. (1985). Adolescent self-disclosure and loneliness: private self-consciousness and parental influences. Journal of Personality and Social Psychology, 48, 768-780.

Garner, D. M., Olmsted, M. P., Bohr, Y. & Garfinkle, P. E. (1982). The Eating Attitudes Test: psychometric features and clinical correlates. Psychological Medicine, 12, 871-878.

Grue, L. (1985). Bedre enn sitt rykte. En undersøkelse av ungdoms fritidsbruk. Oslo: Statens Trykksaksekspedisjon.

Hammer, T. & Vaglum, P. (1990). Initiation, continuation or discontinuation of cannabis use in the general population. British Journal of Addiction, 85, 899-909.

Harter, S. (1988). Manual for the Self-Perception Profile for Adolescents. University of Denver.

Kandel, D. B. (1982). Epidemiology of depressed mood in adolescents. An empirical study. Archives of General Psychiatry, 39, 1205-1212.

Lavik, N.J. , Clausen, S. E. & Pedersen, W. (1991). Eating behaviour, drug use, psychopathology and parental bonding in adolescents in Norway. Acta Psychiatrica Scandinavica, 84, 387-390.

Meuus, W. (1989). Parental and peer support in adolescence. In K. Hurrelmann & U. Engel (Eds.), The social world of adolescents. International perspectives (pp. 167-183). Walter de Gruyter: Berlin.

Olweus, D. (1991). Bully/victim problems among school children: basic facts and effects of a school based intervention program. In D. Pepler and K. Rubin (Eds.), The development and treatement of childhood aggression (pp. 411-448). Hillsdale, N. J.: Lawrence Erlbaum.

Parker, G., Tupling, H. & Brown, L. B. (1979). A parental bonding instrument. British Journal of Medical Psychology, 52, 1-10.

Petersen, A. C., Crockett, L., Richards, M. & Boxer, A. (1988). A self-report measure of pubertal status: reliability, validity, and initial norms. Journal of Youth and Adolescence, 17, 117-133.

Petersen, A. C. & Crockett, L. (1985). Pubertal timing and grade effects on adjustment. Journal of Youth and Adolescence, 14, 191-206.

Russel, D., Peplau, L. A. & Cutrona, C. E. (1980). The Revised UCLA Loneliness Scale: concurrent and dicriminant validity evidence. Journal of Personality and Social Psychology, 39, 472-480.

Schuessler, F. F. (1982). Measuring Social Life Feelings. San Fransisco: Jossey Bass.

Windle, M. (1990). A longitudinal study of antisocial behavior in early adolescence as predictors of late adolescence substance abuse: gender and ethnic groups differences. Journal of Abnormal Psychology, 99, 86-91.

Bør undersøkelser av barn inngå i en CONOR-ramme:

Anne Inger H. Borge, Folkehelsa:

Utviklingspsykopatologi

"Går det over, doktor?" Bekymrede foreldre som opplever at barna har avvikende atferd sammenlignet med jevngamle, spør ofte helsepersonell hvordan forløpet vil bli og om problemene forekommer hos andre barn. I mange tilfelle vil svarene være usikre fordi forskningsbasert kunnskap mangler. Riktignok har tverrsnittsstudier gitt innsikt i hva som er karakteristisk for barns utvikling og atferd på ulike alderstrinn, men det er vanskelig på dette grunnlag å predikere hvilken retning avvikene vil ta. Tverrsnittsstudier gir heller ikke innsikt i hvilke tiltak og prosesser som bidrar til bedring og optimale utviklingsmuligheter. I denne artikkelen introduseres ett forskningsfelt som er egnet til å gi ny viten om forandringer og prosesser i barns psykologiske utvikling.

Studiet av aldersforandringer er avhengig av gjentatte målinger av de samme barna over år. Svært få studier har fulgt barns psykologiske utvikling fra tidlig skolealder til ungdomsalder. De fleste oppfølgingsstudier til nå har studert utvikling og forløp hos spædbarn og småbarn. Derfor vet vi lite om hvilke prosesser i omgivelsene og hos de individuelle barna som bidrar til god utvikling og eventuelle forbedring i atferd i ungdomsalder. Vi vet heller ikke om problemer i skolealder henger sammen med problemer i voksen alder.

Utviklings-psykopatologi kan karakteriseres ved at man er interessert i å analysere barns tilpasning på ett alderstrinn for så å følge opp utviklingen for å se på framtidig tilpasning. Et eksempel kan bidra til belyse feltet. Alvorlige, depressive lidelser forekommer sjelden i småbarnsalderen og i tidlig skolealder. Likevel kan man spørre seg om tidlige atferdsmønstre hos barn, som for eksempel hyppig gråt, irritabilitet og ekstrem innadvendthet kan være forløpere for depresjon i ungdomsalderen. Dersom vi hadde hatt noen svar på slike spørsmål, kunne vi få et bedre grunnlag for forebyggende tiltak.

Et annet kjennetegn ved utviklings-psykopatologi er at man er opptatt av individets utvikling i et sosialt miljø. For eksempel kan barn vise tegn til hyperaktivitet i spesielle situasjoner, men ikke i andre. Hva karakteriserer de situasjoner som utløser psykopatologisk atferd? Vil hyperaktiv atferd være stabil over tid selv om de sosial omgivelser forandres eller er det slik at tidlig hyperaktiv atferd går over i andre ytringsformer som for eksempel antisosial atferd?

Utviklings-psykopatolgi som et relativt nytt felt har mange teoretisk og metodiske problemer. Barn som vokser forandrer seg hele tiden. Området mangler måleinstrumenter (intervju, sjekkliste o.l.) som er rettet inn mot longitudinelle design der hensikten er at målinger på ett alderstrinn søker å ta hensyn til målinger av framtidig utviklingsnivå. I dag er man stort sett henvist til måleinstrumenter som er brukt i tverrsnittsstudier på barn i ulike aldersgrupper. Det er også en ulempe at instrumentene er utviklet i andre land. Det normative grunnlag for hva som er avvik er forskjellig i ulike kulturer.

Tolkning av resultater av denne type forskning medfører også stor usikkerhet. For eksempel, dersom man finner høy stabilitet av problemet ekstrem tilbaketrukkenhet på to ulike alderstrinn, 7 og 15 år, hvordan kan man vite om det samme fenomen man har målt? Og er det nødvendigvis et patologisk avvik å være ekstrem innadvent

ved skolestart? Kan det være slik at tilbaketrukken atferd ved skolestart har en annen betydning enn tilsvarende atferd vil ha i ungdomsalder? Det er innlysende at det er vanskelig å finne metoder som kan måle en underliggende depressiv dimensjon i barns utvikling fordi ytringsformene er ulike på de forskjellige alderstrinn og fordi de sosiale omgivelser får økende betydning med alder.

Som en oppsummering kan man si at de to perspektivene, utvikling og psykopatologi, tilsammen vil spre nytt lys over gamle problemstillinger. Utviklingsperspektivet belyser aldersforandringer, alder for forbedring/tilbakefall og om det er kontinuitet eller diskontinuitet i avvik. Psykopatologiperspektivet bidrar med vurderinger av hva som er avvik eller normalt ved ulike aldersstrinn og om avvikene kan sies å være miljøbetinget eller gjennomgående intraindivduelt.

Norsk epidemiologiske miljøer har gode forutsetninger for å stimulere til prosjekter innen dette området. Norge har sammenlignet med andre land, et fortrinn når det gjelder å unngå frafall i oppfølgingsstudier fordi familiene flytter relativt lite og er mulig å oppspore. Det longitudinelle design innebærer også et potensiale for å studere beskyttelsesfaktorer mot avvik. Ved å sammenligne barn som er tilpasningsdyktige i ulike sosiale situajoner opp gjennom oppveksten, med barn som viser permanente, varige avvik, kan ny kunnskap hentes om mestring og beskyttelsesfaktorer mot problemer.

Det er en utfordring for norske epidemiologiske miljøer å gjøre et longitudinelt studie i store kohorter. Mindre oppfølgingsstudier kan bidra med verdifull validering av instrumenter som man kan bruke i større studier.

Referanser

Rutter, M. (1988). Epidemiological approaches to developmental psychopathology. Archives of General Psychiatry, vol. 45.

Robins, L & Rutter, M. (1990). Straight and devious pathways from childhood to adulthood. Cambridge University Press.

Werner, E.E. (1985). Stress and protective factors in children's lives. I (Ed.), Nicol, A.R. Longitudinal studies in child psychology and psychiatry. Chichester: John Wiley & sons.

Bjarne K. Jacobsen, Inst. for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø:

Hjerte/kar-epidemiologi i CONOR - noen strøtanker

Norsk hjerte/kar-epidemiologi står kvalitetsmessig ikke noe tilbake fra den som drives i mange andre land, særlig om vi tar landets størrelse i betrakting. Likevel: Med alle forbehold, og med stor fare for å fornærme mange: Norske studier av hjerte/kar-sykdommenes epidemiologi de siste ti åra har stort sett vært karakterisert av mye bra fingerarbeid, men lite grunnleggende nytt. Kaffe-kolesterol sammenhengen og forsøk med fiskefett er nesten de eneste unntakene som rinner meg i hu. Og meg bekjent var også kaffe-funnet mest et resultat av en "fisketur", og ikke noen hypotese.

Vitenskapelig arbeid er jevt over å legge nye små brikker til et puslespill; det å aldri gjøre et grensesprengende funn er en skjebne som de fleste av oss kommer til å lide. Spørsmålet er om skattebetalerne og skraplodd-kjøperne kanskje kunne vente litt mer av et helt miljø i løpet av en tiårsperiode? Det får bli et ubesvart spørsmål, men om så svaret skulle være nei, så forhindrer det ikke oss i å vurdere hvordan vi kan gjøre det enda bedre i framtida.

Så kommer CONOR og gir oss nye store muligheter. Nå skal det bli mulig å samle virkelig store materialer fra flere steder i landet. Skal dette bli et skikkelig puff for norsk kardiovaskulær epidemiologi? I det videre forutsetter jeg at CONOR blir bestående av en permanent kjernedel med feltteam og evt. spørreskjema, samt flere større og mindre tidsavgrensede tilleggsprosjekter som kan knyttes til CONOR på ulike tidspunkt, også når det ikke foregår en screening.

Det er i alle fall tre vilkår for at CONOR skal bli til velsignelse for norsk (kardiovaskulær) epidemiologi. Mange vil si at et vilkår er gode hypoteser. Dernest er det samarbeid slik at også forskere utenfor de institusjoner som er direkte involvert i innsamling av data kan komme med sine hypoteser og være med å høste. Det tredje er at CONOR bygges opp slik at epidemiologer av flere avskygginger (noen interesser seg for mer enn en sykdom eller organ!) føler ansvar og interesse for den. Dette må imidlertid ha noen begrensinger som diskutert under.

La meg si noen ord om hypoteser først. Et eksempel: Det er ikke lenger nok å vise at kolesterol, hypertensjon og røyking er risikofaktorer for hjerteinfarkt blant middelaldrende menn. Det har vært vist i så store cohorter at finurligheter som multippel regresjon (logistisk eller ikke) er unødvendig. Det vi fremdeles mangler nok data om, er hvordan relasjonene er blant eldre og blant kvinner. Dessuten trenger vi å vite mer om effekten av intervensjon overfor risikofaktorene i ulike aldersgrupper. Et annet spørsmål er hvorfor de klassiske risikofaktorene er risikofaktorer, altså mer om mekanismene. Patologene vet kanskje noe om det. Epidemiologer flest er likevel ikke (og bør vel ikke bli) overbevist før vi har et mål på (la oss si) oksydert LDL og kan relatere det til hjerteinfarkt-insidensen. Og vi trenger å vite hva det er i sigarettrøyken og maten (antar jeg!) som påvirker oksydasjonen av LDL - hvis det er problemet.

Mange interessante og viktige epidemiologiske funn har vært gjort uten at forskerne har hatt veldig klare hypoteser på forhånd, det gjelder ofte bare å vite litt om hvor man bør lete. Likevel tror jeg at miljøer trenger å sette seg sammen og ut fra litteraturen tenke ut to eller tre nye gode hypoteser som vi har spesielt gode forutsetninger for å få svar på. Fruktene av dette arbeidet kan bli mange, også mange vi ikke hadde ventet! Når disse hypotesene plukkes ut bør man ha i tankene at eksposisjonsdata samlet med et slikt utgangspunkt også bør kunne brukes for å teste hypoteser innen for eksempel kreft-forskningen.

Jeg tror derfor at vi bør ha mer samarbeid med basalforskere og menge oss med personer som ikke legger avgjørende vekt på om de vet forskjell på insidens og prevalens. Så får det bli vår oppgave i dette samarbeidet å gjøre basalforskernes funn og ideer om til epidemiologisk forskbare problemstillinger. Kanskje det blir nødvendig å slappe litt av på basalforskernes krav til metodenes reproduserbarhet for å få verdifulle data. Vi må ikke la det beste bli det godes fiende.

Dette fører meg til punktet om samarbeid med alle relevante miljø i landet. Det er en fare for at CONOR blir et opplegg for og av de som er tilknyttet spesielle institusjoner/ universitet. Det bør det ikke bli selv om data samles i kohortene utvalgte steder i landet. Muligheten for å gjøre noe kvalitativt nytt øker om vi samler kreftene og klarer å samarbeide.

Hovedhensikten med kjernedelen i CONOR må være å samle biologisk materiale, særlig blodprøver. Det er årsaken til at man har et feltteam, hvis ikke kunne man like godt sendt ut spørreskjema, det er billigere. Alle de problemstillinger som er knyttet til kjernedelen bør derfor være knyttet til biologisk materiale. Det er også naturlig å tenke på hypoteser knyttet til f.eks. kreft-etiologi i denne sammenheng, men hjerte/kar-epidemiologien bør altså bli i hjertet av CONOR!

Det er et åpenbart problem at slik som interessene nå er i departementene, synes det lettere å få penger til CONOR om man demper vektleggingen av hjerte/kar-delen og selger undersøkelsen som en undersøkelse av det ytre miljø,

problemer som (trolig) fører til relativt lite sykdom. Dette må ikke få stor betydning for vinklingen av CONOR. Min bekymring i denne sammenheng må likevel ikke tolkes dithen at andre aspekter av sykdomspanoramaet enn det kardiovaskulære bør ekskluderes fra CONOR. Tvert i mot, f.eks. svakere forskningsfelt som muskel/skjelett-problemer, allergi/overfølsomhet og ulykker er alle viktige forskningsområder som etter min mening fortjener større oppmerksomhet, men ikke i kjernedelen av CONOR.

CONOR kan bli et problem for norsk epidemiologi ved at mye ressurser blir bundet opp slik at andre forskningsområder blir sulteforet. Dette betyr at den forskning som drives i CONOR-regi må være god for å rettferdiggjøre den store ressursbruken. Det betyr også at ledelsen for CONOR må være lydhøre for å innpasse prosjekter ved siden av kjernedelen i programmet. Hvis ikke kan CONOR, for å bli i den kardiovaskulære terminologi og overdrive litt, bli tromben som fører til et invalidiserende eller endog fatalt infarkt for norsk epidemiologi.

"But we do not yet know how to tell which childhood problems, assessed in what manner, during which developmental periods, are precursors of which adult disorder"

T.M. Achenbach (1990)

Hva kan bidra til en god respons rate i CONOR:

Kari Bjerke Karlsen, Statens helseundersøkelser:

Hvorfor kommer folk til hjerte- og karundersøkelsene og hva påvirker frammøtet?

Innledning

Høsten - 91 og våren - 92 ble det foretatt intervjuer av de frammøtte til hjerte og karundersøkelsen i Oppland, Østfold, Rogaland og Østfold. Bakgrunnen for undersøkelsen var at frammøtet har hatt en tendens til å avta i den senere tid. Hensikten var å få nærmere innsikt i hvilke motiver folk har for å delta i undersøkelsen og hvilke vurderinger de har av vårt tilbud. Vi har også forsøkt å finne ut hva slags forestillinger folk har om helse og sykdom, og hva slags tanker de har omkring sin egen risiko og hva de eventuelt gjør eller mener de burde ha gjort for å sikre helsa si.

Vi benyttet semistrukturerte spørreskjemaer (intervjuguide). Skjemaene er en del endret underveis og nye spørsmål har også blitt trukket inn. De innhentede dataene er altså litt forskjellig avhengig av hvilke fylke vi har vært i. På denne måten er det noe vanskelig å gjøre systematiske kvantifiseringer og sammenlikninger. Undersøkelsen er av kvalitativ art hvor hensikten er å kartlegge tendenser, typologisere og skaffe økt kunnskap om et fenomen. Tilsammen er 360 personer i alder 40-42 år ble intervjuet umiddelbart etter at de hadde avsluttet screeningen. Dataene er i hovedsak presentert ved typiske utsagn/sitater fra intervjuobjektene.

Umiddelbare reaksjoner

N = 300

86% syntes at det å få tilbud om å bli med i en hjerte og karundersøkelse var flott og positivt. Mange mente at dette er noe man ikke sørger for på egen hånd og at det gjerne er et tiltak å komme seg til legen når man føler seg frisk. Enkelte nevnte også at det er positivt at "noen bryr seg om oss". Majoriteten av de spurte syntes undersøkelsen gikk fort og greit. Et gjennomgående utsagn var f.eks.

"Dette er et flott tiltak for oss i risikosonen".

Blant de som ikke var helt fornøyde med undersøkelsen (14%) var uttrykk som *"samlebåndsfølelse"*, *"var dette alt"*, *"hva skjer med oppfølgingen?"* og *"hvordan kan de undersøke*

meg på det lille her", typiske utsagn fra denne gruppen.

Hvorfor møter folk fram?

N=300

Hovedinntrykket vårt er at det synes å være en meget motivert og helsebevisst gruppe av befolkningen man kommer i kontakt med. De viktigste grunnene for at folk møter fram er den betydningen de mente undersøkelsen har for egen helse, at de selv mente de var i risikosonen og/eller at de hadde hjerte og karlidelser i familien. Sykdom, risikopreget livsførsel, 40-års-krisa og tidlig død blant familie og bekjente syntes å oppta svært mange (72%), f.eks.:

"Jeg kommer fordi det er viktig for helsa! Egentlig er det 4 ting som opptar meg; Alder, arv, arbeid og vekta".

Felles for mange var at de enten hadde personlige erfaringer når det gjaldt hjerte og karproblematikk eller de hadde en nær slektning som hadde dødd av hjerteinfarkt i meget tidlig alder (før fylte 55 år). Dette belyser bl.a. betydningen av at selvopplevde hendelser skaper bevissthet overfor egen livssituasjon, og at motivasjon og vilje til å handle/endre atferd er sterkt tilknyttet dette aspektet. At folk de kjenner får hjerte/karproblemer når de har levd sunt, syntes også å være uforståelig og forvirrende for mange.

Omtale og "snakk"

Svært mange hadde snakket om undersøkelsen til familie og bekjente (62%). "Snakket" har omhandlet det å bli invitert, at det er viktig å passe på helsa si, og om folk som lever usunt klarer å legge om livsstilen. Noen var blitt rådet av andre til å "komme seg av gårde" (23%), f.eks.:

"Kona mi sa jeg burde gå siden jeg hadde en far som døde 49 år gammel".

66% hadde lagt merke til omtale av undersøkelsen i lokalmedia. Kun 7% av disse mente at mediaomtalen hadde endret deres oppfatning om å gå. De andre mente at det kun var en påminnelse og at de hadde allerede bestemt seg på forhånd. Mange mente likevel at det burde skapes mer blest om undersøkelsen på forhånd, slik at folk kunne prate om det i sitt sosiale nettverk. Det er også viktig å formidle til nølerne at det hverken er vondt eller "farlig" å bli med, mente flere. Andre vektla at en vanlig undersøkelse hos lege ville kostet mye mer. Prat og "snakk" omkring helse og livsstil i lokalmiljøet synes å være av betydning for at flere kommer. At det er viktig å få vite om undersøkelsen i god tid på forhånd, var også understreket.

Ønske om andre undersøkelser

I Oppland og Østfold (N=230) ønsket 68% at også andre medisinske undersøkelser skulle inngå i tilbudet. Deres viktigste og spontane ønsker var skjermbilde (31%), mammografi (27%) livmorhalsundersøkelse (21%) og ulike blodanalyser og E.K.G. (19%). Folk ønsket å bli undersøkt så "dypt og bredt" som det lot seg gjøre, slik at de kunne få vite hvordan "stå'a er". Vi oppdaget også at folk har en diffus oppfatning av hva skjermbilde er ment å avdekke (på folkespråket: "full gjennomlysning"). Blant denne gruppen visste kun 3 av 49 personer at det var ment å avdekke tuberkulose, ikke lungekreft eller annen "skjult sykdom", f.eks.

"På skjermbilde kan man vel se om noe er galt, f.eks. lungekreft. Jeg røyker så det hadde vært fint å få det undersøkt".

På spørsmål om de hadde målt blodtrykk og kolesterol andre steder i løpet av det siste året, ville 85% ha møtt fram uavhengig av tidligere/nylige målinger. M.a.o. var folk flest opptatt av å dobbeltsjekke seg, slik at de kunne forebygge sykdom i god tid.

Hvorfor møter ikke alle?

I Rogaland (N=70) ble alle spurt om hva de trodde kunne være årsaken til at andre ikke møter. 47% mente at folk er redde og engstelige over å få avdekket sin egen helsetilstand og sin dårlige samvittighet. 22% mente at folk var for likegyldige og at helse ikke har noen verdi

før de føler på kroppen at noe er galt. 30% nevnte andre årsaker som *"glemt det"*, *"redd for formaning"*, *"er nylig undersøkt"* og *"vet ikke"*.

Risikovurderinger

Når det gjaldt rogalendingenes vurderinger av sin egen fare for å få hjerte- og karsykdom, anså 84% sin risiko i forhold til arv, kjønn og livsstil. 92% mente de visste nok om hvordan de kunne sikre helsa si, mens 45% mente de ikke gjorde nok. Røykeslutt og mer mosjon syntes å være hovedutfordringene, dernest kost, alkohol og stress.

"Jeg må finne meg noen gode venner å trimme med. Det å gjøre det aleine er kjedelig".

De som vurderte sin risiko som relativ høy (30%), synes å falle inn i to grupperinger; 1) De som hadde en slått seg til ro med *"slik vil jeg leve"* holdning, og 2) De som ønsket å gjøre noe med det, men visste ikke hvor de skulle få det siste puffet fra.

Hva er det som synes å påvirke fremmøtet?

For å få opp frammøtet er det viktig å skape så mye blest om undersøkelsen som mulig. Det er trolig viktig at markedsføringen påbegynnes i god tid før undersøkelsen kommer i gang, slik at budskapet blir spredd i uformelle, sosiale nettverk. Et grundig forarbeide vil derfor være nødvendig. En viktig del av forarbeidet vil være å etablere kontakt med lokale journalister. Mediaomtalen bør være slik at folk føler seg personlig berørt. En idé kan være å intervjue deltakere fra forrige undersøkelse, særlig de "risiko-oppdagede" som det har gått bra med.

Videre bør den aktuelle Fylkeskomiteen for helseopplysning, de kommunale helseopplysningsutvalgene (der de er etablert) og frivillige organisasjoner mobiliseres. Skolen kan med fordel også trekkes inn, ved f.eks. å forsøke å igangsette temadager om helse og livsstil blant elevene. Videre kan det etableres samarbeid med lokale kjøpmenn, samt kafé- og restauranteiere på stedet. Man kunne f.eks. arrangere spesielle "hjertedager" i tilknytning til undersøkelsen. Kjøpmennene kunne bidra med tilbud og demonstrasjoner av sunn mat, mens lokale spisesteder kunne sørge for en tilrettelagt meny i sakens anledning. Sportssentre og lokale idrettslag/trimsentre kunne også involveres. Plakater om hjerte- og karundersøkelsen bør slås opp på steder der hvor folk ferdes. Det er også viktig å spre informasjon om undersøkelsen på arbeidsplasser.

Det er ingen fast oppskrift på hvordan man kan øke frammøte til screening-undersøkelser, men det er likevel viktig å ta hensyn til den lokale kultur, normer og verdier når målsettingen er å motivere folk til å gjennomføre en handling eller atferdsendring. Når folk stilles overfor ulike valgsituasjoner i hverdagen, er det ofte ulike faktorer som opererer og påvirker samtidig. Å ta seg tid til å gå til en hjerte/karundersøkelse er plutselig mye mer viktig hvis skoleklassen som sønnen din går i skal ha "stands" i undersøkelseslokalet. Tid til samtale og at hver person føler at de "får noe igjen", vil trolig motvirke enkelte frammøttes følelse av "samlebåndsbehandling" og man unngår kanskje utsagn som *"var dette alt?"* En screening-undersøkelse bør gjøres til en lokal begivenhet som nører opp under folks basale nysgjerrighet, personlige engasjement og sosiale virketrang.

HEMIL - KONFERANSE

23. og 24. november 1992
Soria Moria kurs- og konferansesenter,
Voksenkollveien 60, Oslo

Arrangør:
Rådet for medisinsk forskning (RMF), NAVF

Konferansen vil trekke opp status for HEMIL, og vil rette søkelyset mot en del av de resultater som er oppnådd i løpet av den 5-årsperioden HEMIL har vært satsingsområde. Konferansen vil også rette oppmerksomheten mot perspektiver på en videreføring av HEMIL-forskningen.

Skal Norsk forening for epidemiologi arbeide for "epidemiologi som egen spesialitet":

SPESIALITETSDEBATTEN

Knut-Inge Klepp, Senter for internasional helse, UiB:

Epidemiologi som spesialitet: Uff nei !

Utvalget som vurderte utdannings- og profesjonsspørsmålet for Norsk forening for epidemiologi (NOFE) ga det råd til foreningen "at den arbeider for at ethvert foreningsmedlem med tilstrekkelig bakgrunn kan spesialisere seg i epidemiologi, og at foreningen igangsetter et spesialiseringsprogram snarest mulig." Utvalget ga ingen begrunnelse for dette rådet. Selv har jeg store problem med å se behovet for at slikt spesialiseringsprogram, og jeg tror foreningen kan satse sine knappe ressurser på mer konstruktive aktiviteter i årene framover.

Som nevnt har jeg problem med å se behovet og hensikten med et spesialitetsprogram i regi av NOFE. Jeg går ut i fra at en eventuell spesialitet kan ha lønnsmessige konsekvenser for en del av NOFEs medlemmer. Spørsmålet må i så fall tas opp innen de ulike fagforeningene medlemmene er tilsluttet (f.eks. Den norske lægeforeningen, Den norske tannlegeforening osv.). NOFE er ikke og kan ikke bli en fagforening for medlemmer med så ulike faglig og lønnsmessig bakgrunn som det vi i dag har.

Etter min mening bør NOFE i første rekke arbeide for å styrke grunnutdanningen i epidemiologi gjennom samarbeid med universitetene og høyskoler. Foruten å styrke grunnutdanningen bør en også arbeide for å styrke epidemiologi-utdanningen innen eksisterende fagspesialiteter (slik som f.eks. allmennmedisin og periodonti). Jeg er også enig i utvalgets råd om at foreningen til en viss grad kan drive egen kursvirksomhet.

NOFEs første år har vist at behovet for en tverrfaglig epidemiologisk møteplass i Norge er stort. Foreningen må prioritere mellom en rekke interessante og viktige arbeidsområder for å fremme epidemiologien i årene framover. I et slikt perspektiv må diskusjonen om et svært ressurskrevende spesialitetsprogram komme langt ned på listen. Ønsker vi at NOFE også i årene framover skal avspeile bredden i norske fagmiljø som arbeider med epidemiologiske problemstillinger, er spesialitetspørsmålet en ikke-sak!

Harald M. Eriksen, Det odontologiske fakultet, UiO:

Epidemiologi og klinisk odontologi

Den odontologiske yrkeskulturen er utpreget individuell. I lov om tannleger understrekes plikten til å ta hånd om de pasienter som søker vår hjelp på best mulig måte og i tannlegens etiske regler står det at pasientens helse er overordnet alle andre hensyn. Denne holdningen preger også den kliniske undervisningen ved våre læresteder.

Yrkets egenart gjør det naturlig at individuelle mål preger planlegging og behandling, særlig innen privat praksis som inkluderer det aller meste av

tannhelsetjeneseter for voksne. Men, gir summen av alle individuelle prioriteringer i pasient/terapeut-forholdet en tilsvarende samlet gevinst for samfunnet og tannlegestanden?

Det er ikke automatisk gitt at summen av individuelle fordeler adderes opp til en samlet kollektiv gevinst. Sosiologer og økonomer har pekt på en lang rekke forhold hvor individuelle goder ikke nødvendigvis gir et tilsvarende kollektivt utbytte dersom det fordeles til mange. Et klassisk eksempel er bruk av privat bil. Priviligiet ved å være en blant noen få bilister er noe helt annet enn å oppleve privatbilismen som livsform i amerikanske storbyer. Det samme resonnementet er valid for bruk av kunstgjødsel i landbruket, antibiotikabehandling i medisin og odontologi og for en lang rekke andre samfunnsforhold.

Har dette noen relevans til odontologisk klinikk? Etter min mening, ja! Den individorienterte behandlingen dominerer og det kollektive perspektivet fanger liten interesse ut over deler av offentlig tannpleie, blant enkelte forskere og planleggere.

Tannhelsen i befolkningen som helhet er ikke nødvendigvis et resultat av summen av alle individrettede tiltak innenfor tannhelsesektoren. Det er heller ikke sikkert at "klinisk skjønn" basert på en subjektiv oppsamling av egne erfaringer samsvarer med det som faktisk blir det kollektive resultat av det vi gjør. Ønsker en samlet informasjon som et korrektiv til egen virksomhet må en legge den kollektive dimensjonen til grunn for datainnsamling og -vurdering.

Epidemiologisk dokumentasjon og innsikt er nødvendig for en bredere forståelse av våre individuelle anstrengelser. Epidemiologisk forståelse er også en forutsetning for å forstå det multidimensjonale i oral helse og sykdom og unngå å låse seg fast i forenklede monokausale betraktninger. Det kollektive perspektivet er et nødvendig supplement til det individuelle. Epidemiologisk metode er nøkkelen til slik innsikt. Men i lys av spørsmålet om epidemiologi som mulig spesialitet vil det etter min mening være riktigere å arbeide for en inkorporering av epidemiologisk tankegang i grunn- etter- og videreutdannelsen enn å skille fagområdet ut som egen spesialitet innen odontologi.

Første kunngjøring:

Den tredje norske epidemiologikonferansen, Trondheim 1993

Hold av dagene onsdag 26. (kveld) - fredag 28. mai 1993!

"Er effekten av medikamentell blodtrykksbehandling i stor skala en gigantisk bløff?"

-Resultater fra epidemiologiske studier og intervensjonsstudier - motstridende slutninger.

"Kvinner lever lengst, men er det verdt det?"

-Om risikofaktorer for osteoporose: Hva vet vi fra epidemiologisk forskning? Konsekvenser for screening programmer og profylakse.

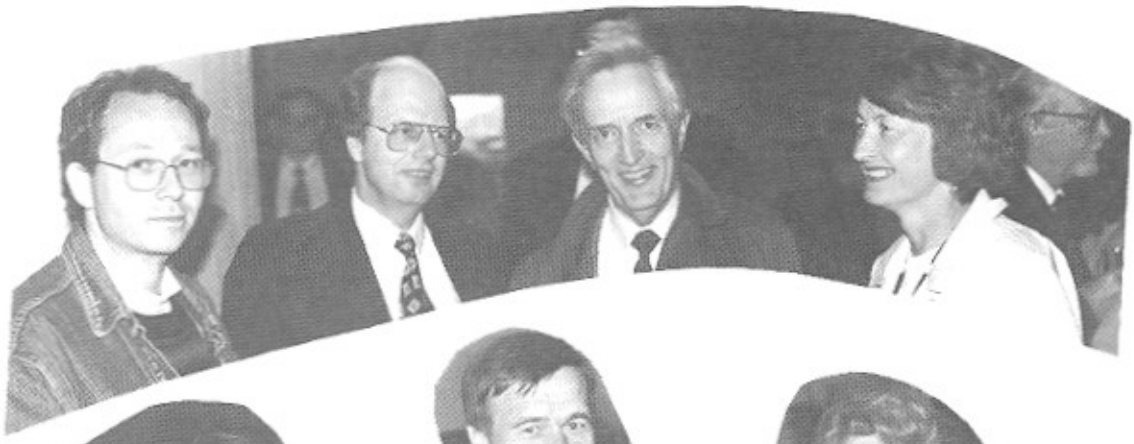
Epidemiologikonferansen skal vise bredden og mangfoldet i norsk epidemiologisk forskning. Vi ønsker derfor mange frie foredrag. Frist for innsending av abstract vil bli 1. mars 1993.

Nærmere kunngjøring og orientering om påmelding til konferansen vil komme senere.

Kontaktpersoner:
Berit Schei og Øystein Krüger, Med.tekn.senter, Trondheim, Jostein Holmen, Folkehelsa, Boks 234, 7651 Verdal.

Den andre norske epidemiologi-konferansen Tromsø 1992

Konferansen var vellykket, både faglig og sosialt. Det var en mengde spennende foredrag som tilsammen viste den store bredden i norsk epidemiologi, og enkeltvis også dybden. Arrangørene sørget med dyktighet for en knirkfri gjennomføring. "Norsk Epidemiologi" vil i en senere utgave komme tilbake til ulike epidemiologers synspunkter på konferansen.



DOKTORGRAD

Vinjar Fønnebø, Inst. for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø:

Den sunne tro. Helseundersøkelser blant norske Syvende-dags adventister

Avhandling forsvart for den medisinske doktorgrad 28. april 1992.

Tidligere undersøkelser av Syvende-dags adventister i USA, Nederland og USA har påvist lavere dødelighet av hjerte-kar sykdom og kreft. Deres livsstil kjennetegnes av avholdenhet fra alkohol, tobakk, koffein og "urent" kjøtt. Vegetarisme er anbefalt og en generelt konservativ kristen livsstil praktiseres av de fleste. Studiene fra utlandet var basert på et volontært utvalg av medlemsmassen.

De foreliggende undersøkelser er basert på 98% av registrerte norske adventister pr. 1/1-61 og senere. Hensikten var å studere graviditetsutfall, risiko for sykdom, kreftinsidens og total dødelighet blant over 7000 adventister med registeroppfølging på tilnærmet samtlige individer. Data på adventistene ble koblet til Fødselsregisteret, Statens Helseundersøkelser, Kreftregisteret og Dødsårsakregisteret.

Av resultatene kan nevnes:

1. Barn født av adventistmødre var i gjennomsnitt 0,3 cm lenger og 100 gram tyngre sammenlignet med kontrollbarn.

2. Serum kolesterol var ca. 15% lavere blant adventistmenn sammenlignet med kontroller og 10% lavere blant adventistkvinner. Det var små forskjeller i blodtrykk. De personer med størst grad av etterfølgelse av "reglene" mht. røyking og kaffebruk hadde det laveste kolesterolnivå. Tidligere adventister hadde en klart høyere risikoprofil sammenlignet med nåværende.

3. Total kreftinsidens var ikke signifikant lavere blant adventister sammenlignet med befolkningen som helhet. Respiratorisk cancer var signifikant lavere og uterin corpuscancer signifikant høyere i aldersgruppen under 75 år. Personer som ble adventister etter 35 år hadde høyere insidens enn de som ble adventister tidligere i livet. For gastrointestinal og mammacancer var det imidlertid en høy insidens også blant de som ble medlem tidlig i livet.

4. Total dødelighet var signifikant lavere blant adventistmenn sammenlignet med den generelle befolkning. For kvinner var det kun en liten ikke-signifikant forskjell i samme retning. Forskjellen i dødelighet blant menn kunne nesten i sin helhet tilskrives en vesentlig lavere hjerte/kar-dødelighet, særlig blant de som ble adventister i tenårene og i ung voksen alder.

For de som ble adventister tidlig i livet viste også kvinnene en vesentlig lavere hjerte/kar-dødelighet. Forventet levealder ved oppnådd 20 år er forlenget med 5 år for begge kjønn i denne gruppen.

Resultatene i undersøkelsen tyder på at en "sunn livsstil" bør etableres allerede i barndom eller ung voksen alder. Kreftrisikoen, med unntak av respiratorisk cancer, er lite påvirket av den adventistiske livsstil. Årsakene til cancer i det norske samfunn bør kanskje derfor søkes etter på andre områder enn der hvor adventister skiller seg ut. Den adventistiske livsstil har derimot stor påvirkning på senere risiko for hjerte/kar-sykdom.

Det ligger mer bak en doktorgrad enn man kan ane:

Syv scener fra en stipendiats liv

1. scene
1987. NAVF stipend innvilget. Prospektiv studie av risikofaktorer for AIDS-utvikling, Oslo HIV kohort studien. Samarbeidsprosjekt mellom fire store helseinstitusjoner i Oslo - som ikke kan samarbeide. Mer enn ett år går.

2. scene
1988. Oslo HIV kohort studien starter etter utallige møter. HIV smittede blir etterhvert inkudert i studien. Nye forskningsrapporter viser at inkubasjonstida til AIDS er lenger en først antatt, i gjennomsnitt minst 10 år. Det er 2 år igjen av min stipend-tid. Jeg må finne nye prosjekter å ta fatt på: Riskofaktorer for HIV og hepatitt-smitte i et datamaterialet jeg hadde jobbet med før jeg fikk stipend (for å gjøre noe annet).
1989. Jeg har fødselspermisjon og deler tida hjemme mellom barnet og PC-en. Ett år går med uttallige analyser og tredve artikkelutkast. Den første referee-uttalelsen foreligger: *"No point in reinventing the wheel"*. Jeg legger prosjektet innerst i en skuff.

3. scene
1990. Vel to år er igjen av min stipendtid (ett års tillegg takket være nytt barn). Jeg har ingen ting gjort som er synlig. NAVF etterlyser resultater. Innholdsløs framdriftsrapport skrives. Oslo HIV kohort studien tikker og går. Ingen får AIDS. Og hva kan man studere når den avhengige variabelen uteblir? Møter blir avholdt med noen av Norges ledende klinikere og immunologer om mulige sub-prosjekter. Liten interesse.

Jeg tar igjen fatt på nye prosjekter etter eviglang ventetid på konsesjoner. Jeg får rådatafiler mellom hendene. Må lære meg å bruke nye programvarer. Prøver og feiler. Prøver og feiler. Prøver og feiler. Prøver og feiler. Feiler. - Prøver -. Sender avgårde det tyvende utkastet til ny artikkel. Den aksepteres. Riktignok ikke i det mest prestisjetunge tidskriftet (jeg har forstått at slikt har betydning), men alikevel. Ny framdriftsrapport: En artikkel.

4. scene
Jeg flytter sammen med veilederen til nytt hjem. Det er slutten, eller begynnelsen på alt jeg hadde vært opptatt av det siste året - alle år - . Det kjennes slik ut.

5. scene
Hvor blir det av resultater fra Oslo HIV kohort studien? NAVF vil ha valuta for pengene. Ingen forståelse for vanskelighetene med å studere en sykdom som det tar minst ti år å utvikle, innenfor en ramme på to-tre år. NAVF-bevilgningene til studien inndras. Den holdes flytende av midler fra annet hold.

1991. Jeg lager filer, analyserer, skriver, skriver og skriver. "Skriv streng prosa", sier veilederen hvis han sier noe - om dette. Jeg er nede i ti utkast pr. artikkel - de artiklene som ikke legges bort for godt.

6. scene
Dårlig økonomi, legevaktkjøring annenhver helg, klesvask, matlagig, barnehager, syke barn, bilkræsj og PC-kræsj. Tre måneders arbeid blir borte i et elektronisk villniss. To nye artikler blir akseptert på visse vilkår. Ti år gamle blodprøver blir lett fram og analysert. Tida går, men det lykkes. Mer prestisjetunge tidsskrift denne gangen.
Jeg skriver, skriver og skriver. Skjermen flimrer, øynene blir røde, magen vokser. Nytt barn. Sammendrag på midlertidige lønnsmidler. Hva skal jeg ha lest av 90 000 publiksjoner om HIV-epidemien? Fødselen nærmer seg. Jeg må visst stå opp av senga i dag også.

7. scene
1992. 1. april: Nysatsing på Oslo HIV kohort studien. En

statistiker ansettes.
20. april: Den syvende arikkel er ferdig fra min hånd.
25. april: Jeg får fast jobb i staten.
29. april: Nydelig jentebaby!

Anne Eskild, Folkehelsa

"Tre glade epidemiologer"

En dags kurs:

Sekvensielle statistiske metoder i klinisk forskning

Bruk av sekvensielle statistiske metoder muliggjør en løpende evaluering av resultatene med mulighet til å stoppe forsøket straks tilstrekkelig sikre konklusjoner kan trekkes. Derved kan utvalgsstørrelsen reduseres, noe som innebærer både etiske og økonomiske fordeler. Kurset vil omfatte design og analyse av slike forsøk, med praktiske øvelser på PC. Foreleser vil være professor John Whitehead, Department of Applied Statistics, University of Reading. Professor Whitehead anses i dag for å være en av verdens ledende innen planlegging og analyse av sekvensielle studier.

Målgruppe: Leger, veterinærer og biostatistikere med interesse for kliniske forsøk. Kurset vil bli lagt på et praktisk nivå med liten vekt på matematiske formler etc. Kjennskap til elementær statistisk metodikk vil likevel være en forutsetning.

Språkform: Engelsk
Tid: Mandag 16. november 1992, kl. 08.45-17.00
Kurssted: Preklinisk bygg, Gaustad, Universitetet i Oslo
Antall deltakere: Maks 30.

Litteratur: Støttenotater vil bli utdelt. Spesielt interesserte henvises til John Whitehead: The design and analysis of sequential clinical trials. Ellis Horwood, 1992.

Kursledelse og påmelding:
Kurset er et samarbeid mellom Matematisk institutt, UiO, v/ førsteamanuensis Eva Skovlund; Medstat Research v/ statistiker Stig Larsen; Seksjon for medisinsk statistikk, UiO v/ professor Petter Laake; Norges veterinærhøgskole v/ førstemanuensis Rolf Bjerke Larssen

Skriftlig påmelding innen 1. november til Rolf Bjerke Larssen, Norges veterinærhøgskole, Inst. for stordyrsjukdommer, Seksjon for forebyggende helsearbeid, Postboks 8146 Dep., 0033 OSLO 1, Tlf: 02-964940, Fax: 02-565704

Kursavgift: Maks kr 500.-. Den blir lavere hvis søknad hos NAVF blir imøtekommet.

Program: Kl. 0845 - 1700
- Introduksjon og bakgrunn for sekvensielle studier
- Testobservator
- Design, overvåking og analyse av sekvensielle studier
- Øvelser og eksempelgjennomgang

Jon B. Reitan, Statens institutt for strålehygiene og Det norske Radiumhospital:

Strålingsepidemiologi og spredning av radioaktive stoffer

Avd. overlege Jon B. Reitan var hovedforedragsholder under Den andre norske epidemiologikonferansen i Tromsø, 1992.

Helsen kan påvirkes av ioniserende stråling på mange vis. Kunnskap om sammenhengen mellom stråledoser og somatiske helseeffekter er basert dels på strålebiologisk kunnskap, dels på analytisk epidemiologisk forskning. Viktige materialer som danner basis for våre risikoestimater er blant andre atombombeofrene i Japan og forskjellige bestrålte pasientkategorier. Stort sett dreier det seg om mennnesker som har vært utsatt for ekstern bestråling. Beregningsgrunnlaget av stråledose ut fra strålemiljø er rimelig godt etablert for ekstern stråling.

Når det gjelder intern bestråling ved inntak av radioaktive stoffer benytter man såkalte dosekonversjonsfaktorer for å regne om fra radioaktivitetskonsentrasjoner til doser. Ved store doser er disse faktorene rimelig godt bestemt, ihvertfall for de mere alminnelige nuklider som 131I og 137Cs. Til vanlig benyttes det samme risikoestimat for slike interne doser som for ekstern stråling. Det direkte erfaringsmaterialet for hva små radioaktivitetsmengder over lang tid kan medføre er imidlertid sparsomt. Tsjernobylulykken og andre hendelser med spredning av radioaktivitet representerer derfor viktige forskningsfelt innen strålingsepidemiologi.

Helseeffekter av Tsjernobylulykken

Ved Tsjernobylulykken ble radioaktive stoffer spredt i nærområdet i Ukraina, Hviterussland og Russland, men også i overraskende store konsentrasjoner i Skandinavia. Det oppsto stor engstelse og uro over hva ulykken ville bety, og den medførte betydelige sosiale endringer med flytting av store befolkninger i nærområdet. Men også i fjernområder som i Norge har vi blandt annet fått driftsendringer innen deler av reindriften og landbruket. Sett i lys av f. eks. WHO's helsebegrep har man sett effekter både innen den psykiske, den fysiske og den sosiale dimensjon.

Epidemiologisk oppfølging etter ulykken har dels vært som direkte deskriptive studier, dels analytiske studier med dose/effekt-regresjoner. Det kan være svært vanskelig å skille mellom hvilke helseeffekter som skyldes strålingen direkte, og hvilke som skyldes psykososiale forhold. Generelle endringer fra tidligere helseforhold vil også virke inn, og endel tidligere statistikk er mangelfull. F. eks. må eventuelle endringer i spebarnsdødeligheten holdes opp mot at den i 1987 i Ukraina var 14,5/1000 og i Hviterussland 13,4/1000, mot i 1988 i Norge 8,3/1000 og i Tyrkia 65/1000.

Ut fra tidligere kunnskap om somatiske helseskader ventet man at Tsjernobylulykken skulle medføre et større eller mindre antall krefttilfelle etter en latenstid på flere tiår. Mulighet for genetiske skader og fosterskader regnet man også med, men ingen av disse effektene ventet man å kunne registrere statistisk. Eventuelle andre helseeffekter var stort sett ikke forventet. Man bør fortsatt ta alle opplysninger med en viss skepsis, men det er rapportert endel forhold fra nærområdene:

Medfødte misdannelser

Det er noe motstridende opplysninger. Kirillova & al. (1990) fant økt antall utviklingsanomalier hos induserte aborter i forurensede deler av Hviterussland. Lazyuk & al. (1990) fant økning på omlag 50% av

misdannelser også hos fullbårne i samme områder, men de angitte frekvenser passer mindre godt med forventningsverdier ut fra vestlige tall. Lazyuk leder forøvrig det hviterussiske medisinske fødselsregister som har vært drevet siden før ulykken. Det er ellers referert misdannelser hos dyr, hvor dosene imidlertid er høyere (Hellebostad & al. 1990).

Svulster
Det er ikke sett noen sikker økning i svulster hos voksne. Det refereres tildels økning av "leukose" uten at kriterier er definert, og det er usikre data vedrørende en mulig leukemiøkning hos barn (Hellebostad et al. 1990). Det har de par siste år i følge det hviterussiske kreftregister vært en sikker økning av den sjeldne lidelse thyreoideacancer hos barn, i Gomelske oblast fra tidligere gjennomsnittlig 1 pr. år til 23 i 1991 (Okeanov 1992). Hos dyr er referert økning av svulster og med kort latenstid (Serkiz & al. 1991).

Generell sykelighet
Hos barn i forurensete områder i Ukraina har Bugaev & al. (1991) observert en økning i totalmorbiditet, særlig av respiratoriske lidelser men også av fordøyelsessykdommer, jernmangelanemi og psykiske lidelser. Økt registeringseffektivitet kan ikke utelukkes. Tuberkulose øker i områdene dels av statistiske årsaker (utflytting) men spesiellt med incidensøkning hos barn og unge (Dvoirin & al. 1990, Kalechitz & Alkimovich 1990). Fordelingen mellom fokale og mer destruktive former er forrykket i negativ retning og det rapporteres svakere immunrespons. Et særlig problem er vansker med å gjennomføre skjermbilledundersøkelser på grunn av befolkningens frykt for stråler. Det er funnet forbigående "nedsatt immunitet" hos barn, hos enkelte varig "pseudo-AIDS" (Titov 1991). Forbigående euthyreotisk struma ble observert hos inntil 40% av barna i affiserte områder, men det har foreligget endemisk struma tidligere og kriteriene synes usikre (Hellebostad & al. 1990).

Helseeffekter i fjernområder
I Østerrike er det grunn til å anta at det har oppstått visse kromosomskader (Pohl-Rüling & al. 1991). Også i Norge er det gjort enkelte studier av mulige helseeffekter på grunn av Tsjernobylulykken. Medfødte misdannelser er ikke sikkert observert (Lie & al. 1992). Det pågår studier av eventuelle kromosomforandringer og immunologiske effekter hos utsatte grupper.

Annen spredning av radioaktivitet

Det viser seg å ha vært en rekke alvorlige ulykker i det tidligere Sovjetunionen, spesiellt ved de store nukleære anlegg i og nær Ural (Tsjeliabinsk, Khystym m.v.). Epidemiologiske data skal visstnok delvis foreligge, men kvaliteten er ukjent. Etter atomprøvesprengninger har det vært både nærnedfall og mere globalt nedfall relatert til nedbør. Nærnedfallsområder bl.a. i Utah og globalt nedfall i arktiske områder har vært fokusert, men epidemiologien er usikker.

Strålingsepidemiologisk metode

Rene deskriptive frekvensstudier vil sjelden være tilfredsstillende for strålingsepidemiologiske forhold. Stråling er en av de faktorer som kan måles med rimelig nøyaktighet. De fleste aktuelle strålingseffekter viser samvariasjon med dosene, selv om det kan debateres om sammenhengen er lineær. Det bør derfor tilstrebes analyser ut fra en dose-responstankegang, samtidig som man må være åpen for at hittil ukjente effekter kanskje kan oppstå, og at positiv korrelasjon ikke alltid behøver å foreligge. Endel forskning på fagfeltet bærer preg av at epidemiologene har hatt for dårlig kjennskap til stråling, og studier foretatt av strålingskyndige har av og til vært primitive sett ut fra epidemiologisk synsvinkel. Målinger kan gi meget nøyaktige doseverdier, men ofte kan man se at de refererte verdier er irrelevante for den foretatte dose-effektregresjon. At kunnskap om relevansen av strålingsforhold er viktig fremgår for eksempel av den norske studie om medfødte misdannelser: For et bestemt endepunkt, som forøvrig ut fra annen kunnskap neppe skyldes strålingen, finner man ved bruk av doseverdier for intern matvarebasert dose

en insignifikant positiv korrelasjon (p=0,23). Ved bruk av summen av ekstern dose og intern dose finner man en marginalt signifikant negativ korrelasjon (p=0,03) (Lie & al. 1992).

Strålingsepidemiologien står overfor store utfordringer i det tidligere Sovjetunionen. Trolig vil norske fagmiljøer bidra til studier blandt annet i nordområdene. Det er å håpe at det vil la seg gjøre å etablere fruktbare samarbeidsforhold mellom generelle epidemiologer, strålingsmedisinere og -fysikere, og norsk registerkompetanse.

Referanser

Bugaev & al.: V Ak Med Nauk SSSR 8:12,1991

Dvoirin & al.: Probl Tuberk 11:12,1990

Hellebostad & al.: SIS-rapport 1990:7

Kalechitz & Alkimovich: Probl Tuberk 11:14,1990

Kirillova & al.: Zdravoohranenie Belorussii 6:53,1990

Lazyuk & al.: Zdravoohranenie Belorussii 6:55,1990

Lie & al.: Am J Epidemiol, in press 1992

Okeanov: Personlig meddelelse

Pohl-Rüling & al.: Mut Res 262:209,1991

Serkiz & al.: Radiobiologiia 31:654,1991

Titov: Personlig meddelelse

Camilla Stoltenberg, Folkehelsa og Endokrinologisk seksjon, Rikshospitalet:

Type 2 diabetes epidemiologi - en oversikt

I skyggen av HIV/AIDS epidemien, koleraepidemien og andre katastrofer utvikler det seg en epidemi av ikke smittsomme sykdommer i den 3. verden, det såkalte metabolske syndrom. Det består av lipidforstyrrelser, høyt blodtrykk, type 2 diabetes, og overvekt, og leder blant annet til hjerte- og karsykdommer. Dette er ikke lenger et europeisk og nordamerikansk fenomen. Syndromet rammer nå først og fremst befolkningsgrupper i land som gjennomgår rask økonomisk utvikling fra fattigdom til større materiell rikdom, fra tradisjonelle bondesamfunn til industrialiserte eller turistifiserte samfunn. Dessuten rammer det lavere sosiale klasser, innvandrere og minoriteter i I-land (1).

Prevalens

Siden 1976 er det gjennomført en serie store epidemiologiske undersøkelser over hele verden for å kartlegge prevalensen av type 2 diabetes. De befolkningsundersøkelser som har benyttet Verdens helseorganisasjons (3) kriterier for diagnostikk av type 2 diabetes er nylig samlet (1) og omfatter tilsammen mer enn 150 000 personer som har gjennomgått glukosebelastning. Disse representerer 75 befolkningsgrupper i 32 land og forekomsten av diabetes og nedsatt glukosetoleranse hos voksne mellom 30 og 64 år er kartlagt.

Studien viser at diabetes er sjelden (< 3%) i noen tradisjonelle samfunn i utviklingsland (Masaiene i Tanzania, Mapuche-indianerne og ikke-austronesiske grupper på Papua New Guinea).
I europeiske befolkninger varierer prevalensen av diabetes fra 3 til 10%.
Noen arabiske grupper, innvandrere fra Pakistan og India, samt latinamerikanske grupper i USA, har høye forekomster mellom 14 og 20%.
Høyeste forekomst finnes hos Pima/Papago indianerne i Arizona i USA der 50% lider av diabetes.
Forekomsten av diabetes hos Pima - indianerne ble kommentert første gang før den annen verdenskrig av Joslin som fant at den var meget lav. I løpet av en generasjon endret Pimaenes levemåte seg dramatisk. De ble overvektige og utviklet verdens høyeste kjente forekomst av type 2 diabetes.

Den australske diabetes-epidemiologen Zimmet anslår at det var 60 millioner voksne

med type 2 diabetes i U-landene og i nylig industrialiserte land i 1990, og at det vil være 120 millioner i år 2000. I 1990 regnet man med at det samlete antall mennesker med kjent diabetes i verden var mer enn 100 millioner og at antallet ikke diagnostiserte diabetikere var minst like høyt (2).

Diabetes rammer begge kjønn. I enkelte befolkninger er tilstanden vanligere hos kvinner, i andre grupper er den mere utbredt hos menn (1). Det ser ikke ut til at forskjellene mellom kvinner og menn kan forklares av biologiske faktorer, og de kan derfor sannsynligvis tolkes som et interessant utrykk for forskjeller i livsstil og levekår.

Urbanisering og migrasjon
Det er påvist store forskjeller i forekomst av diabetes mellom folk på landsbygda og i byer. For eksempel er det i Sør-India en forekomst på ca 3% på landsbygda mot ca 12% i byen Madras.
Det er fremdeles bare noen få gode undersøkelser som sammenlikner forekomsten av diabetes i utvandrergrupper og befolkningen i opprinnelseslandet. Den tradisjonelle oppfatningen er at utvandrerne har høyere forekomst av diabetes enn befolkningen i opprinnelseslandet, og dette understøttes av de fleste av de studier som finnes.
Kinesiske menn har en forekomst på 1,6% i Kina, 6,9% i Singapore og 16% på Mauritius. Indiske kvinner fra landsbygda har en forekomst på 1,7%, mot 9,9% i Tanzania, og 20,8% i Sør-Afrika.

Ulike etniske grupper i samme miljø - Eksempelet Mauritius
Øya Mauritius i det indiske hav er et fristende epidemiologisk laboratorium. Innbyggertallet er ca 1 million. Befolkningen er multietnisk med tre dominerende grupper: en indisk, en kinesisk og en creolsk. På slutten av 80-tallet ble det gjennomført en studie av kroniske sykdommer og risikofaktorer for disse. Man fant overraskende lik og høy forekomst (> 10%) av diabetes i de tre folkegruppene. Svært mange av diabetikerne hadde hjerte- karsykdommer, hypertensjon og hyperlipidemi. Undersøkelsen fra Mauritius viser tydelig hvordan ulike etniske grupper i tilnærmet samme miljø nærmer seg hverandre når det gjelder hva slags sykdommer de utvikler, og forekomsten av sykdommene.

Risikofaktorer

Gener
Holdepunktene for en genetisk basis for type 2 diabetes er meget sterke. Det er tilnærmet 100% konkordans hos eneggete tvillinger. Mer enn 30% av søsknene til type 2- diabetikere har nedsatt glukosetoleranse. Stamtavler hos Pimaene og Nauruene viser en arvegang forenlig med autosomal dominant arv. Likevel er genet eller genene som gir disposisjon for type 2 diabetes ikke funnet. Mulige kandidater er blant annet insulin-genet, insulinreseptorgenet og et glukose transportgen.
Kanskje er det slik at det ikke er en spesifikk genotype som gir disposisjon for diabetes, men snarere et sett av miljøfaktorer som kan utløse diabetes hos en rekke ulike genotyper.

Miljø
De viktigste metodene for kartlegging av miljøfaktorenes betydning er:
1. studier av effekten av velstandsøkning/urbanisering på befolkninger over tid
2. studier av samme etniske gruppe i tradisjonelle samfunn - bønder og nomader - og i urbane samfunn
3. sammenligning av forekomster i migrantgrupper med befolkningen i opprinnelseslandet og med befolkningen i vertslandet
4. sammenligning av ulike etniske grupper i samme miljø.

Eksempler på disse tilnærmingsmåtene er gjennomgått her. Selv om metodene er grove peker alle resultater i samme retning, og de samsvarer med resultatene fra tilsvarende studier om hjerte- og karsykdommer, hypertensjon og dyslipidemier.
De miljøfaktorer som har en selvstendig påvist betydning for økt forekomst av type 2 diabetes i en befolkning er: økende overvekt, mengden og kanskje typen mat, og redusert fysisk aktivitet. Hvordan disse faktorene virker inn er omdiskutert.

Selv om den nøyaktige sammenheng mellom overvekt og diabetes ikke er kartlagt er den

entydig og overbevisende. Omkring 80% av pasientene er overvektige når de får diagnosen, og forekomsten øker med økende grad av overvekt. Det er spesielt abdominal fedme som er assosiert med diabetes (6).
Det er mulig at tendensen til fedme er bestemt av en genetisk faktor som også er koblet til glukosetoleranse. Både diabetes og fedme kan tenkes å være forårsaket av hyperinsulinemi, og altså ikke ha noe årsak-virkningsforhold seg imellom.

Intervensjonstudier viser at fysisk aktivitet spiller en selvstendig rolle, i tillegg til den rolle fysisk aktivitet har for kroppsvekten. Fysisk aktivitet ser ut til å bedre insulin-følsomheten og gir dermed en normalisering av glukose-stoffskiftet.

Det totale energiinntaket er viktig, men det er ikke påvist at enkelte kostfaktorer eller kostens sammensetning er avgjørende for utviklingen av diabetes.

Hypoteser

Den fremste hypotesen de senere årene har vært at insulinresistens og derav følgende hyperinsulinemi er nøkkelen til hele det metabolske syndrom (eller syndrom X). I flere befolkninger er det vist at insulinresistes og kompenserende hyperinsulinemi hos personer med normale glukoseverdier etter belastning forutsier utvikling av nedsatt glukosetoleranse, mens lave insulinnivåer forutsier diabetes hos personer som allerede har utviklet nedsatt glukosetoleranse.

Nylig er hypoteser om underernæring i fosterlivet og tidlige barneår tatt opp igjen som forklaring på høy forekomst av hjerte- karsykdom, høyt blodtrykk, og diabetes. Hales, Barker og medarbeidere har vist at risikoen for type 2 diabetes er 8 ganger så høy hos de voksne som hadde lavest fødselsvekt og lav vekt ved 1 års alder, og som senere har blitt overvektige, som hos de med normal vekt ved fødsel og senere (4). Det farligste er altså å være født tynn og fattig og så bli fet og rik senere i livet.

På stillehavsøya Nauru var befolkningen kronisk underernært inntil man begynte å utvinne fosfat i gruver etter 2. verdenskrig. Dette ledet til en brå velstandsøkning, og en minst like brå økning i forekomsten av det metabolske syndrom, og spesielt diabetes. "Rekrutteringen" til diabetes har flatet ut, og man har tenkt seg at dette skyldes en slags uttømming av det genetiske reservoar. Med utgangspunkt i Hales' funn er det foreslått at det snarere skyldes at fostre og barn i neste generasjon har vært tilstrekkelig godt ernærte slik at de kan tåle økte insulinkrav senere i livet bedre enn deres foreldre gjorde.

Hales' hypoteser innebærer altså en ytterligere understreking av miljøets betydning som årsaksfaktor.

Hales tenker seg at fostre og barn med dårlig ernæring utvikler liten beta-celle mengde og nedsatt beta-celle funksjon. Med økende alder, kroppsvekt og insulinresistens kreves økende insulinproduksjon. Dette kravet forsøker beta-cellene i bukspyttkjertelen å tilfredstille ved å arbeide på spreng. Etterhvert sliter de seg ut og klarer ikke tilfredstille insulinbehovet, pasienten får insulinmangel og manifest diabetes. Hales hevder at type 2 diabetes er en insulinmangelsykdom, og at den hyperinsulinemi som finnes hos folk som er i ferd med å utvikle diabetes er tilsynelatende og skyldes at dårlige beta-celler lager mye proinsulin og spaltningsprodukter som vanlige metoder for måling av insulin ikke er istand til å skille fra ekte insulin.
Teorien kan bidra til å forklare hvorfor man i noen U-land og nylig industrialiserte land finner ekstremt høy forekomst av diabetes og andre lidelser som inngår i det metabolske syndrom.
I en lederartikkel i British Medical Journal (5) ble teorien betegnet som et mulig vitenskapelig paradigmeskifte når det gjelder vår forståelse av livsstilsykdommene. Svarene på spørsmålene de nye hypotesene reiser er interessante, og de er viktige for valget av forebyggende strategier mot diabetes. Vi kan vente en sterk oppblomstring i debatten om arvelige og genetiske faktorer ved det metabolske syndrom i tiden som kommer.

Referanser

1. World Health Organization Ad Hoc Diabetes Reporting Group: Global Estimates for Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Adults. Diabetes Care MS No. 91-142

2. Alberti KGMM, Melander A, Serrano-Rios M: Guest Editors' introduction: An Update on NIDDM. IDF Bulletin Vol. XXXV number 3: 2.

3. World Health Organization : Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. WHO Geneva 1985 (Tech. Rep. Ser., no 727).

4. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, Cox LJ, Fall C, Winter PD: Fetal and Infant Growth and Impaired Glucose Tolerance at Age 64. British Medical Journal 1991; 303: 1019-22.

5. Robinson RJ: Is the child father of the man? British Medical Journal 1992; 304: 789-790.

6. McKeigue PM, Bela Shah, Marmot MG: Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. Lancet 1991; 337: 382-386.

...forts. fra side 68

4. King H, World Health Organization Ad Hoc Diabetes Reporting Group: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. Diabetes Care No. 91-142.

5. Johnstone, FD, Nasrat AA, Prescott RJ. The effect of established and gestational diabetes on pregnancy outcome. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1990, Vol. 97, pp 1009 - 1015.

6. Dale PO, Moe N, Jervell J. Graviditetsdiabetes. Svangerskapsforlop, perinatal morbiditet og mortalitet. Tidsk Nor Lægefor nr.32, 1988; 108: 2971-3.

7. Baird JD. Pregnancy and diabetes. In The Diabetes Annual 6. Elsevier 1991;219-55.

Camilla Stoltenberg, Folkehelsa og Endokrinologisk seksjon, Rikshospitalet:

Graviditetsdiabetes hos pakistanske kvinner i Norge

- et igangsatt prosjekt

Graviditetsdiabetes er diabetes mellitus og nedsatt glukosetoleranse som oppstår eller blir oppdaget i svangerskapet (1). Forekomsten av tilstanden i ulike befolkninger varierer sterkt og er avhengig av forekomsten av diabetes hos den ikke-gravide befolkning. I europeiske befolkninger antar man at forekomsten ligger mellom 1 og 5%, men de undersøkelser som er utført er i liten grad sammenlignbare på grunn av ulike diagnostiske rutiner og kriterier. EASD - the European Association for the Study of Diabetes - har nylig foreslått nye kriterier for diagnostikk av graviditetsdiabetes (2). Grensen for diagnosen er satt slik av EASD at 5% av europeiske kvinner vil ha GDM ved glukosebelastning i uke 28 i svangerskapet. EASDs diagnostiske kriterier vil antakelig bli retningsgivende i store deler av Norge.

Type 2 diabetes er meget utbredt hos pakistanske innvandrere over hele verden (3,4). Det er grunn til å tro at prevalensen av diabetes i den voksne pakistanske befolkningen i Norge ligger mellom 10 og 25%. Dette vil avspeile en høy forekomst av graviditetsdiabetes.

Idag brukes urinundersøkelse med stix som screening for diabetes i svangerskapet, og omkring 5% av de pakistanske gravide i Oslo behandles for gravditetsdiabetes. Til sammenligning behandles mindre enn 0,5% av de norske gravide i Oslo for tilstanden (beregnet ut fra antall kvinner som er behandlet ved Aker sykehus). Det er sannsynlig at lidelsen er underdiagnostisert både i den norske og den pakistanske befolkningen i Norge, men diskusjon om hvor stor betydning for dette har for utfallet av svangerskapene.

Graviditetsdiabetes fører til høyere perinatal mortalitet og morbiditet hvis tilstanden ikke behandles, eller behandles dårlig (5). Fordi sykdommen oftest kommer sent i svangerskapet gir den sannsynligvis ingen økning i risikoen for misdannelser, men den gir økt risiko for makrosomi (høy fødselsvekt) og mikrosomi (lav fødselsvekt) samt forbigående hypoglykemi og hyperbilirubinemi (6). Graviditetsdiabetes kan sies å være mindre farlig for mor og barn enn diabetes som er kjent før svangerskapet innledes. Tilstanden er likevel interessant av flere grunner:

1. Graviditetsdiabetes varsler senere diabetes hos moren (7).

2. GDM leder til makrosomi (høy fødselsvekt) og sannsynligvis også mikrosomi (lav fødselsvekt).

3. Barn av mødre som har hatt GDM utvikler oftere (type 2) diabetes enn barn av kvinner som får diabetes etter graviditeten (7).

4. GDM hos mor ser ut til å kunne lede til overvekt hos barnet senere i livet.

5. Kvinner med diabetes mister sitt "fortrinn" framfor menn når det gjelder hjerte- og karsykdommer. Man kan derfor si at det er spesielt mye å vinne ved å hindre diabetes hos kvinner! De fleste som har hatt graviditetsdiabetes utvikler diabetes senere i livet. Man kan tenke seg at det er mulig å forsinke eller kanskje unngå deres diabetes ved å sette inn forebyggende tiltak spesielt for denne gruppen.

Undersøkelsen

Det er en undersøkelse igang i regi av Rikshospitalet for å kartlegge forekomsten og karakterisere graviditetsdiabetes hos pakistanske kvinner i Norge.

Høsten 1991 og våren 1992 ble det utført en pilotundersøkelse der 40 pakistanske kvinner gjennomgikk kliniske undersøkelser, intervjuer og glukosebelastning i uke 17 og uke 30 i svangerskapet. Det ble utført tilsvarende undersøkelser av 40 norske kvinner.

Av de pakistanske kvinnene som gjennomgikk glukosebelastning hadde 17 av 27 graviditetsdiabetes etter WHOs kriterier og 7 (26%) av 27 etter EASD kriterier. Av de norske kvinnene hadde 10 av 22 graviditetsdiabetes etter WHOs kriterier, og 3 (14%) av 22 etter EASD kriterier. Blant de 60 pakistanske kvinnene som var invitert til å delta var det 3 av de som ikke møtte til undersøkelsen som utviklet graviditetsdiabetes. Det vil si at et minimums-estimat for forekomsten av graviditetsdiabetes (EASD) i den pakistanske gruppen er 10 av 60, altså 17%. Estimatene for forekomsten av graviditetsdiabetes er meget usikre på grunn av det lille utvalget. Trass i dette er det sigifikante forskjeller mellom gruppene i insulinnivåer under glukosebelastning. Den pakistanske gruppen viser en svær hyperinsulinemi sammenliknet med den norske. Dette passer med med at de pakistanske kvinnenes nedsatte glukosetoleranse er forbundet med type 2 diabetes med hyperinsulinemi og insulinresistens.

Fra høsten 1992 setter vi igang en tverrsnitts-undersøkelse der alle pakistanske gravide i Oslo blir innkalt til glukosebelastning i uke 30 i svangerskapet. Planen er å undersøke 210 pakistanske og 420 norske kvinner i løpet av et år.

Hovedhensikten med undersøkelsen er:

1. kartlegge forekomsten av graviditetsdiabetes hos pakistanske og norske kvinner i Oslo

2. karakterisere de pakistanske kvinnenes graviditetsdiabetes med tanke på å finne årsaksfaktorer (overvekt/vektoppgang, lite fysisk aktivitet, insulinresistens /hyperinsulinemi eller insulinmangel).

De sentrale hypotesene er at:

(a) gravide pakistanske kvinner har en blodukkerfordeling som er forskjøvet mot det "diabetiske" området sammenlignet med norske gravide

(b) graviditetsdiabetes hos pakistanske kvinner karakteriseres av insulinresistens, ikke av svikt i insulinsekresjonen.

I tillegg til data som skal brukes til å belyse de sentrale hypotesene blir kvinnene intervjuet om kroppsvektshistorie, kroppsidealer og kroppsoppfatning. Konsekvensene av graviditetsdiabetes for svangerskapet, fødselen og det nyfødte barnet kartlegges gjennom fødejournalene. Undersøkelsen vil også kunne si noe om nytten av screening av gravide med glukosebelastning.

Referanser

1. World Health Organization : Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. WHO Geneva 1985 (Tech. Rep. Ser., no 727).

2. Lind T: A prospective multicentre study to determine the influence of pregnancy upon the 75g oral glucose tolerance test. In: Sutherland HW, Stowers JM, pearson DWM (Eds), Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn, Vol IV, p. 209, Springer-Verlag, London 1989.

3. Stoltenberg C: Type 2 diabetes epidemiologi - en oversikt.Norsk Epidemiologi nr 3 oktober 1992.

(forts. side 67)