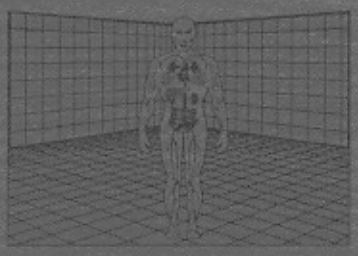
NR 3. DESEMBER 1993. ÅRGANG 3.

NORSK EPIDEMIOLOGI



Norsk Forening for Epidemiologi

Norwegian Journal of Epidemiology

Tema:
ASTMA EPIDEMIOLOGI

NORSK EPIDEMIOLOGI

MEDLEMSBLAD FOR NORSK FORENING FOR EPIDEMIOLOGI
Nr 3. Des. 1993. Årgang 3.

Redaktør:
Espen Bjertness
Statens institutt for folkehelse, Avd. for samf.med, Seksjon for epidemiologi, Geitmyrsveien 75, 0462 Oslo 4. Tlf. 22 042200. Telefax (22) 042351.

Redaksjon:
Per Magnus og
Sekretær Liv Stene-Larsen
Statens institutt for folkehelse. Avd. for samf. med.,Seksjon for epidemiologi, Geitmyrsveien 75, 0462 Oslo 4. Telefon 22 042200. Telefax (22) 042351

ABONNEMENT:
Medlemsbladet sendes medlemmer av Norsk forening for epidemiologi og utvalgte biblioteker. Abonnement oppnås ved innmelding i foreningen (se side 4)

FAGLIGE BIDRAG:
Faglige bidrag og tips sendes redaktøren.

ISSN 0803-2491
Opplag: 350
Trykk: Lobo Grafisk a.s
Grafisk design: Redaktøren

INNHOLD

Redaktørens spalte 2

TEMA: ASTMA EPIDEMIOLOGI
Innledning, Johny Kongerud og Jacob Boe 3
Astma - en epidemiologisk utfordring, Johny Kongerud og Jacob Boe 5
Obstruktive lungesykdommer hos voksne, Amund Gulsvik og medarbeidere 8
Diagnostisering og klassifisering av astma i epidemiologiske studier, Turid Lingaas Holmen 12
Utbredelse og arvelighet av astma blant norske tvillinger, Per Magnus, Jennifer R. Harris og Kristian Tambs. . 15
Barns tobakksrøykeksponering in utero og i de første leveår, Per Nafstad 18
A model to estimate exposure to traffic pollution, a basis for studying its possible contribution to asthma, Jocelyne Clench-Aas og Steinar Larsen. 23
Barn sykelighet og miljøet, Liv Belsby og Liv Grøtvedt 29
Epidemiologiske undersøkelser av astma hos barn, Kjell Aas 35
Utbredelse av astma, høysnue og atopisk eksem blant skole barn i Nord-Norge, Roald Bolle. 40
Forekomst av atopisk sykdom, Jan Holt og Roald Bolle 42
Astma hos skolebarn i telemark, Jon Steen-Johnsen og medarbeidere. 44
Forekomst av astma og atopirelaterte plager i en skolebarnspopulasjon i Oslo, Inger Johanne Skarpaas 47

ANDRE FAGARTIKLER
Heterogenitet i forløpsanalyse, Harald M. Johnsen 49

SEMINAR
Seminar om forskningens tilgang til og bruk av taushetsbelagte data, Ingeborg Rossow 54
Pseudonyme helseregistre - fordeler og ulemper for epidemiologisk forskning, Per Magnus 56

NESTE NUMMER AV *NORSK EIPDEMIOLOGI*: TEMA: DIABETES EPIDEMIOLOGI
FRIST FOR INNLEVERING
2. MARS

Redaktørens spalte

Norges forskningsråds budsjett for 1994 sender Område for medisin og helse på en voldsom nedtur. Denne nedturen vil epidemiologiske miljøer kjenne på kroppen, da nettopp dette område er en viktig finansieringskilde for epidemiologisk forskning. Hvor lang tid vil det ta før gresset begynner å vokse igjen når vanningen er såpass redusert? Regjeringen har, med sitt budsjettforslag, sviktet Norges forskningsråd, og Område for miljø og helse har tapt en intern kamp mellom de seks ulike områdene. Arvid Stordahl, direktør for Medisin og helse, uttaler blant annet at vi må synliggjøre norsk, medisinsk forskning og forskningsresultater for politikere og folk flest. Jeg tolker denne uttalelsen som en direkte oppfordring til å presentere forskningsresultater i massemedia. Men, vær varsom, les "Etiske retningslinjer for epidemiologisk virksomhet" (Norsk Epidemiologi, Mai 1993, side 37-39). Norsk Epidemiologis redaksjon vil i fremtiden være aktive i å formidle forskningsresultater fra medlemsbladet til pressen. Forøvrig får vi følge Førdes råd om å brette opp skjorteermene!

Temanummeret tar denne gang for seg astma epidemiologi. Det diskuteres blant annet om astma øker i antall og alvorlighetsgrad, noe som virker sannsynlig, men ikke sikkert. Imidlertid er det helt klart en mangel på ensartede kriterier for astma diagnose, som kan benyttes i epidemiologiske studier. Det er nærliggende å foreslå en consensus konferanse.

Send inn artikler til medlemsbladet. Alle innsendte artikler vil bli referee vurdert. Fra og med neste utgivelse vil vi gi artiklene en mer enhetlig form. det er derfor viktig at du leser "Veiledning for forfattere av fagartikler", side 60.

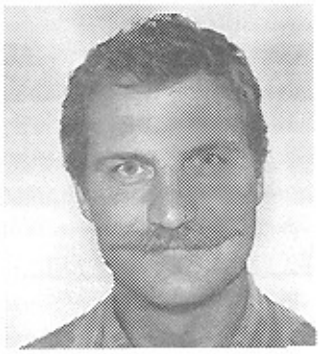
Hold av dagene 2-3 Juni 1994 i anledning Den fjerde norske epidemiologikonferansen som skal arrangeres i Oslo (se side 53).

Espen Bjertness

Tema:

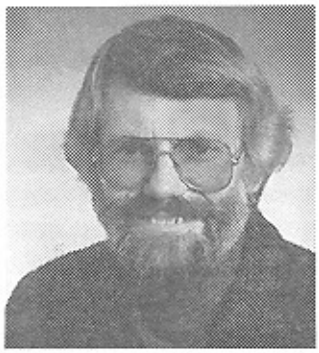
ASTMA EPIDEMIOLOGI

Johny Kongerud og
Jacob Boe:



Overlege Johny Kongerud. Senter for yrke- og miljørelaterte lungesykdommer, Lungeavdelingen, Rikshospitalet

"Forskningsmiljøene må bli enige om valide kriterier for astma"



Professor Jacob Boe Senter for yrke- og miljørelaterte lungesykdommer, Lungeavdelingen, Rikshospitalet

I USA viser dødlighetsstatistikker at obstruktive lungesykdommer som dødsårsak stadig øker. I Norge og en rekke andre industriland tyder flere undersøkelser på at astma øker både i antall og i alvorlighetsgrad i befolkningen. Det er derfor gledelig å registrere at norsk epidemiologisk forskning har tatt dette problemet på alvor, noe bredden og omfanget av astmaartikler i dette temanummeret vitner om. Undersøkelser blant barn dominerer innholdsfortegnelsen, men vi vet at det har vært gjort og gjøres omfattende epidemiologiske studier av obstruktiv lungesykdom blant voksne i Hordaland og tidligere i Oslo.

Flere av artiklene i dette nummeret omtaler vanskelighetene vedrørende diagnostikk og terminologi i relasjon til obstruktiv lungesykdom. At to av våre nestorer innen astmaforskning, Professorene Kjell Aas og Amund Gulsvik, tar opp disse problemstillingene, indikerer at det er behov for å klargjøre begrepene og at epidemiologiske forskningsmiljøer bør bli enige om presise og operasjonelle kriterier for astma og annen obstruktiv lungesykdom. Det er et sentralt krav innen all forskning at man vet hvilket fenomen man studerer, og at studier kan reproduseres. De reservasjoner som fremkommer med hensyn til endring i forekomst av astma, tyder på at epidemiologiske miljøer ikke har vært flinke nok på dette feltet.

Epidemiologisk astmaforskning har i hovedsak dreid seg om tversnittstudier. Flere av artiklene berører således problemene knyttet til denne studiedesignen. Ikke minst vil kartlegging av risikofaktorer som infeksjoner, aktiv og passiv røyking og annen forurensning måtte gjøres retrospektivt, og de fleste studier vil ikke ha resurser til inngående eksponeringskarakterisering. Dette vil i stor grad øke misklassifiseringen og svekke mulighetene for å finne asso-

siasjoner mellom eksponering og effektvariablene. Case-control undersøkelser vil egne seg bedre da både sykdoms- og eksponeringklassifisering vil være mindre resurskrevende. Enda bedre er sannsynligvis case-control i prospektive kohortstudier (nested case-control) der viktige risikofaktorer kan kartlegges ved inklusjon av kohorten. Ved opptreden av sykdom kan tidligere noterte risikofaktorer oppdateres og nye registreres. Systematiske feilklassifiseringer av risikofaktorer som vel som effektvariabler vil på denne måten kunne reduseres.

Selv med et slikt forsøksopplegg vil særlig kartlegging av luftforurensning være vanskelig og forbundet med kvalitative og kvantitative usikkerheter. Tradisjonelle målemetoder som stasjonære eller personbårne målere, som kun gir indirekte estimater på eksponering av målorganet, vil kunne bli avlost av biomarkorer med relasjon til effekten man studerer. En slags "molekylærbiologisk epidemiologi" er kanskje fremtidens metodikk?

Bortsett fra studier av røykeavvenning er det gjort svært få intervensjonsstudier i relasjon til astma og annen obstruktiv lungesykdom. Tross alt har vi ikke ubetydelige kunnskaper om disse sykdommers risikofaktorer, og en utfordring for norsk epidemiologi vil være å gjennomføre denne typen studier.

Epidemiologiske forskningsmiljøer som studerer obstruktive lungesykdommer, herunder astma, har en jobb å gjøre i relasjon til standardisering av metoder for å bedre validiteten av effekt og eksponeringsvariablene. Moderne studiedesign bør anvendes og forbedres, og nyere biomedisinsk kunnskap må i større grad tas i bruk. Likeledes er det viktig å anvende vår nåværende viten i primær og sekundær profylakse.

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
Samfunnsmedisinsk forskningssenter
Neptunvn. 1
7650 Verdal

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

ASTMA - EN EPIDEMIOLOGISK UTFORDRING

Johny Kongerud og Jacob Boe
Lungeavdelingen, Rikshospitalet

Astma er en kronisk sykdom som kan opptre i alle aldre. De senere år har det vært registrert en økning i forekomst (1) og dødlighet av astma (2), samt at graden av sykelighet har forverret seg. Men svikt i bruk av standardiserte metoder, forskjell i oppfatning av diagnostiske kriterier og fraværet av en sensitiv og spesifikk astmamarkør har ført til ulike oppfatninger om graden av sykdomsendring (3). Det er av slike grunner vanskelig å tolke studier av sykdomsutvikling, årsaker, risikofaktorer og sykdomsutfall. Noen er av den oppfatning at endringer i sykdomsforekomst og sykdomsgrad ikke er reell, men kan forklares av endring i kliniske og epidemiologiske metoder (4).

Definisjon

Mangel på klare og veldefinerte operasjonelle kriterier har gjort seg gjeldende i mange år. Inntil nylig har astma vært definert ut ifra symptomer og lungefysiologiske variabler. Men forståelse av sykdomsmekanismer og utvikling av metoder for å undersøke vevsprøver av luftveiene, har ført til at astma nå fremstår som en inflammatorisk (betennelses) sykdom i luftveiene (5). Økt forekomst av "inflammatoriske celler" som mastceller og eosinofile celler kan påvises i vevsprøver. Hos ømfintlige individer forårsaker denne inflammasjonen symptomer som er assosiert med en utbredt og variabel forsnevring av luftveiene, som oftest er reversibel enten spontant eller ved behandling. Samtidig foreligger som regel en økt reaktivitet i luftveiene mot en rekke luftveisirritanter og fysiologiske stimuli (kald luft, anstrengelse) (5).

Diagnostikk

Ved astma opptrer det symptomer på åndenød, samtidig med hørbare pipelyder i brystet. Symptomene opptrer typisk anfallsvis, gjerne med forverrelser om natten eller tidlig på morgenen og kan også ledsages av hoste og økt slimdannelse i luftveiene. Mange astmapasienter har høy terskel for registrering av symptomer, og objektive målinger av lungefunksjonen for å påvise forsnevring av luftveiene er nødvendig. Det finnes også metoder for å påvise den økte reaktiviteten i luftveiene. Sammen med allergitester og undersøkelse av celler i slim fra luftveiene kan man få støtte for diagnosen.

Prevalens

I norden har det gjennom de siste 30-40 år blitt gjennomført flere befolkningsstudier for å kartlegge forekomsten av astma (6). Det er imidlertid vanskelig å gjøre sammenligninger da studiene har anvendt forskjellige kriterier for sykdom og forskjellige frekvensestimater. I Oslo fant Gulsvik i en spørreskjemaundersøkelse at prevalensen av astma i den voksne befolkningen var 1.6% (7). I en populasjonsundersøkelse i Hordaland med de samme diagnostiske kriterier for astma, fant Bakke at prevalensen i Hordaland 1985-88 var 2.4% (8). Offisielle helsestatistikker viser at prevalensen av obstruktiv lungesykdom er høyere i Oslo enn i Bergen, og resultatet fra Hordalandundersøkelsen tyder på at det har vært en signifikant økning i prevalensen av astma i fylket siste 10-15 år. I en oversikt av Bylin(1990) anslår han at prevalensen for astma blant voksne i Sverige er 2-3% (9). I Danmark er prevalensen anslått til 3-4%, mens den laveste prevalens i Norden finner man antagelig i Finland med 1-2% (6). En viktig undersøkelse som støtter inntrykket av at det har skjedd en økning av astmaprevalens i de nordiske land kommer fra Finland. Blant militære rekrutter var forekomsten av astma stabil fra 1926-61 (0.02-0.08%), fra 1966 til 1989 økte prevalensen gradvis fra 0.29 til 1.79% (10). Forfatteren mener at vesentlige metodologiske eller diagnostiske

endringer ikke har skjedd som kan forklare endringen.

En annen studie som underbygger en reell økning i astmaprevalens blant voksne er fra Nord-Sverige der Bo Lundbäck rapporterer en signifikant økning i astmaprevalens fra 5.7% til 6.7% fra 1986 til 1992 (11). Undersøkelsen ble gjennomført med de samme spørreskjemaer og innen samme populasjon hver gang.

I de studier av direkte eller indirekte (legemiddelforbruk, sykehusinnleggelser eller død) mål på astmaforekomst er validitetsproblemene av en slik størrelsesorden at man ikke kan trekke sikre konklusjoner med hensyn til endring i forekomst, og spesielt ikke i hvilken størrelsesorden denne er.

Sykdomsdeterminanter

Astma er en multifaktoriell sykdom der det synes å foreligge et genetisk substrat for å kunne utvikle tilstanden. I noen tilfelle kan man også finne helt klare eksterne årsaksfaktorer til astma. Derfor opptrer astma hos noen individer utelukkende i forbindelse med eksponering for luftveisallergener (pollen, dyrepithel, vegitabilske allergener, kjemikalier) (12). Luftforurensning har vært vist å gi forverrelse av eksisterende sykdom (13), men det er enda ikke enighet om hvorvidt luftforurensning kan indusere astma hos et tidligere friskt individ. Noen yrkesallergener som isocyanater (isolasjonsmateriale), kolofonium (brukes i lodding), metalldamp, allergener fra næringsmidler har imidlertid en sikker sykdomsfremkallende evne (14). Røyking synes ved enkelte former for yrkesastma å øke risikoen for å få sykdom (15).

Generelt er det ikke mer astma blant røykere enn ikke-røykere (16). Dette kan være en friskhetseffekt - de lungesyke vil i mindre grad enn lungefriske begynne å røyke. Om røyking og annen forurensning generelt kan fremskynde sensibilisering er fortsatt uklart.

Av andre risikofaktorer kommer middallergi høyt opp på listen for astma hos barn (3), men økt forekomst av antistoff er ikke spesifikt for astma. Tidlig sensibilisering antas å forsterke middallergi som en risikofaktor (17).

Virale infeksjoner synes å øke den bronkiale reaktivitet og kan føre til økt pustebesvær hos astmatikere (18). Om virusinfeksjoner hos barn øker risikoen for å få astma er ikke tilstrekkelig belyst.

Forhold under graviditeten som mors røyking, ernæringstilstand eller fødselstidpunkt kan ha innflytelse på forekomst og sykelighet både for astma og allergi (19).

Diett, spesielt innholdet av proteiner, fiskefett, vitaminer og elektrolytter kan ha innflytelse på utvikling og sykdomsmanifestasjon av astma, men resultatene er usikre og har vært vanskelig å reprodusere (20).

Psykosososiale faktorer kan påvirke forløpet av astma gjennom flere mekanismer, og intervensjon med vekt på den psykososiale omsorgen for astmapasienter har hatt positiv innflytelse på forløpet (21).

Prognose

Astma kan være en alvorlig sykdom og dødsfall i forbindelse med astmaanfall observeres, men majoriteten av astmatikere kan leve et tilnærmet normalt liv. For å bedre astmapasienters livskvalitet og redusere faren for alvorlige anfall, er det nødvendig med opplæring i egenomsorg og kjennskap til hvilke faktorer som forverrer sykdommen (5). Etterutdannelse av helsepersonell er også viktig i denne sammenheng. Nye medikamenter er effektive til å redusere den inflammatoriske respons i luftveiene og sannsynligvis påvirke sykdomsutviklingen (5).

Forskning og utvikling

Hva innebærer en morfologisk astmadiagnose for den epidemiologiske forskning? I basal astmaforskning er det mulig å studere forandringer på cellenivå med hjelp av endoskopisk teknikker, men i epidemiologiske studier er det vanskelig å tenke seg at astmadiagnosen kan stilles på bakgrunn av vevsprøver. Indusert sputum er en alternativ metode for å hente opp celler fra luftveiene, men sensitivitet og spesifisitet er enda ikke tilfredsstillende. Nåværende astmadefinisjon er derfor lite anvendelig i epidemiologisk forskning. En av de viktigste utfordringer i fremtidig epidemiologisk astmaforskning er å oppnå konsensus om en operativ astmadiagnose. Hvilke symptomer eller symptomkomplekser, omfanget av den klinisk undersøkelse og lungefunksjonsundersøkelser som bør inngå, må avklares. Først om dette oppnås kan det gå an å

gjøre valide sammenligninger mellom forskjellige undersøkelser.

Bo Lundbeck (11) hevder i sine studier fra Sverige at det kan være tilstrekkelig med spørsmålet: "Har du nå, eller tidligere hatt astma?" - for å studere astmaprevalens. Men oppfatningen blant leger og legfolk om hva som er astma vil sannsynligvis endre seg over tid, og trolig vil det være forskjell mellom land og landsdeler i kriteriene som legges til grunn for diagnosen. Om et slikt enkelt spørsmål skulle være anvendlig må nasjonale og internasjonale validitetsundersøkelser gjennomføres med jevne mellomrom for å sikre sammenlignbarhet.

Vi har de siste 10 år observert en dramatisk økning av legemiddelkostnadene for obstruktive lungesykdommer (22). Inhalasjonssteroider for behandling av astma er idag noen av Norges dyreste legemidler. Det vil være en epidemiologisk utfordring å evaluere kost-nytte effekten av den utstrakte medikamentelle behandlingen ved obstruktiv lungesykdom.

I fremtidige epidemiologiske studier av astma vil det være en utfordring å styrke det tverrfaglig samarbeid mellom lungeklinikere, allergologer, immunologer, epidemiologer, mikrobiologer, ernæringsfysiologer, psykologer, ingeniører, kjemikere og biokjemikere.

Fortsatt har vi begrenset kunnskap om astmaepidemiologi, og overvåking av sykdomsforekomst og studier på årsaksfaktorer bør fortsatt prioriteres høyt. Sykdomsforverrende faktorer er godt dokumentert, og det vil være en utfordring i en helsepolitisk strategi å gjennomføre intervensjonsstudier med f.eks. miljøforebyggende tiltak, som på sikt kan bety bedring av astmaomsorgen for barn og voksne.

Litteratur

1.Burney PG, China S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. Br Med J 1990;300:1306-10.

2.Sears MR. Worldwide trends in asthma mortality. Bull Int Union Tubere Lung Dis 1991;66:79-83.

3.Woolcock AJ. Epidemiology of asthma. Am Rev Respir Dis 1992;146:5:1358-9.

4.Magnus P, Kongerud J, Bakke JV. Har vi en astmaepidemi? Tidsskr Nor Lægeforen 1991:11:972-5.

5.International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. Eur Respir J 1992;5:601-641.

6.Frosig A, Johnsen CR, Pedersen BV, Taudorf E. Effects of Low-Level Air Pollution on Asthma and Chronic Bronchitis in Nordic Cities. Research Report, The Nordic Council of Ministers, 1993:564.

7.Gulsvik A. Obstructive Lung Disease in an Urban Population. Methodological aspects and prevalence estimates of a cross-sectional survey, and some possible risk factors in Oslo, Norway. Universitetet i Oslo, 1979. (Doktoravhandling).

8.Bakke PS. Obstructive airway diseases and occupational airborne exposure. Prevalences and risk factors in a Norwegian community. Universitetet i Bergen, 1991. (Doktoravhandling).

9.Bylin G. Luftförorenigars betydelse för allergi och asthma. Naturvårdsverket. Rapport 1990:3810.

10.Haahtela T, Lindholm H, Björksten F, Koskenvuo K, Laitinen LA. Prevalence of asthma in Finnish young men. Br. Med. J. 1990;301:266-268.

11.Lundbäck B. Astma, chronic bronchitis and respiratory symptoms: Prevalence and important determinants. Universitetet i Umeå, 1993. (Doktoravhandling).

12.Anto JM, Sunyer J, Rodrigues-Roisin R, Suarez-Cervera M, Vazquez L. Community outbreaks of asthma associated with inhalation of soybean dust. New Engl. J. Med. 1989;320:1097-1102.

13.Castellsague J, Sunyer M, Saez JM. Effect of urban pollution on emergency room admissions for asthma in Barcelona. Eur Respir J 1993;6:Suppl. 17:411s.

14.Kongerud J, Naalsund A. Yrkesrelatert astma. Tidsskr Nor Lægeforen 1992, 112, 892-897.

15.Kongerud J. Occupational exposure and asthma. An epidemiologic study of aluminium potroom workers. Universitetet i Oslo, 1991. (Doktoravhandling).

16.Vesterinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Prospective study of asthma in relation to smoking habits among 14,729 adults. Thorax 1988;43:534-539.

17.Sporik R, Holgate T, Platts-Mills T, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. New Engl. J. Med. 1990;323:502-507.

18.Horn MEE. Reed SE, Tayolor P. Role of viruses and bacteria in acute wheezy bronchitis in childhood: a study of sputum. Arch. of Dis. in Childhood 1979;54:587-592.

19.Warner J, Price J. House dust mite sensitivity in childhood asthma. Arch. of Dis. in Childhood 1978;53:710-713.

20.Burney P. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. In: Anticholinergic therapy in obstructive airways disease.Ed.: Gross NG. Franklin Scientific Publications 1993:18-32.

21.Knapp TJ, Wells LA. Behavior therapy for asthma: a review. Behav Res Ther 1978;16(2):103-05.

22.Nordic Statistics on Medicine. Respiratory System. R03 Anti asthmatics 1987-89:80-81.

OBSTRUKTIVE LUNGESYKDOMMER HOS VOKSNE -FOREKOMST OG ÅRSAKSFAKTORER

Amund Gulsvik, Per S. Bakke, Sjur Humerfelt, Ernst Omenaas, Geir Egil Eide
Lungeavdelingen, Universitetet i Bergen

Obstruktiv lungesykdom er hyppig i Norge, og offisiell dødsstatistikk gir holdepunkter for en økende forekomst. Faktorer i miljøet (sigarettrøyking, yrkesbetinget støv- og gassekspositisjon) og arv (protease-inhibitor-type ZZ) er entydig assosiert med sykdommen. Forebyggelse må rette seg mot de miljøfaktorene som kan endres og først mot de faktorene som betyr kvantitativt mest for sykeligheten i befolkningen.

Astma er en folkelig fellesbetegnelse for en rekke sykdommer med varierende årsaksforhold, sykdomsforløp og behandling. Et fellestrekk for alle astmatiske lungesykdommer er at pasientene har mer eller mindre varierende grad av tung pust. Det skyldes trange luftveier og de astmatiske lungesykdommer blir derfor i medisinsk litteratur samlet under betegnelsen obstruktiv lungesykdom. Ved vanlig klinisk undersøkelse differensierer man vanligvis mellom bronkial astma og kronisk obstruktiv lungesykdom. Pasienter med bronkial astma gir opplysninger om anfall med åndenød og piping i brystet, men er stort sett frisk mellom anfallene. Kronisk obstruktiv lungesykdom blir diagnostisert ved kronisk hoste, oppspytt ved hoste, åndenød og dessuten respirasjonsfysiologiske tegn på trange luftveier. Inkludert er pasienter med kronisk obstruktiv bronkitt og emfysem. Uoverstemmelse mellom studier i registrering av forekomst og årsaker til obstruktive lungesykdommer kan bl.a. skyldes den uenighet som hersker i bruken av de diagnostiske betegnelser. I klinisk praksis blir ofte den diagnostiske merkelappen astma hengt på yngre atopiske individer med piping i brystet, mens betegnelsen kronisk obstruktiv lungesykdom anvendes hos middelaldrende røykere som hoster (1).

Epidemiologiske studier ønsker enkle, valide og presise indekser for sykelighet. Respirasjonsfysiologiske målinger av irreversibel og variabel luftstrømsobstruksjon, nedsatt diffusjonskapasitet i lungene og forstyrrelser i de arterielle blodgasser kan redusere risikoen for diagnostisk feilklassifisering ved kartlegging av obstruktive lungesykdommer. Slike registreringer kan muligens i større grad enn ved bruk av kliniske diagnoser tillate valide sammenligninger av hyppigheten av obstruktive lungesykdommer i forskjellige populasjoner ulike steder i landet og under ulike klimatiske forhold.

Forekomst

Obstruktiv lungesykdom er en vanlig sykdom i Norge og ut fra tverrsnittsestimater vil nærmere 200.000 personer ha en manifest sykdom. Statistisk Sentralbyrås offisielle statistikk om dødsårsak i Norge viser en økning av obstruktiv lungesykdom fra ca. 500 dødsfall/år i 1950-årene til ca. 1.300 dødsfall/år i 1990-årene. I aldersgruppen 5 - 35 år har det imidlertid vært liten endring i dødeligheten siden slutten av 1960-årene. I 1973-74 hadde 5.5% av befolkningen i Oslo i alderen 16 til 69 år obstruktiv lungesykdom, mens forekomsten i 1987-88 var 7.8% i Bergen og 11 omliggende kommuner for aldersgruppen 18-73 år. Forekomsten av obstruktiv lungesykdom varierte lite mellom kjønnene. Bronkial astma tenderer til å avta i hyppighet med økende alder, mens kronisk obstruktiv lungesykdom tiltar i hyppighet med alderen. Forekomsten av spirometrisk luftstrømsobstruksjon har samme relasjoner til alder og kjønn som den kliniske diagnosen kronisk obstruktiv lungesykdom. Mellom by og land i Hordaland er det ingen signifikante forskjeller i forekomsten av obstruktiv lungesykdom. Bronkial hyperreaktivitet overfor metacholin var langt hyppigere hos kvinner enn

hos menn. Tar man imidlertid hensyn til at det dynamiske lungevolum er lavere hos kvinner enn hos menn, så er det minimale forskjeller i bronkial reaktivitet mellom kjønnene (2).

Forskjellen i forekomst av obstruktiv lungesykdom mellom Oslo i 1973-74 og i Bergen 1987-88 kan bety at det har skjedd en økning i sykdomshyppighet. Økende innleggelsesrater i sykehus pga obstruktiv lungesykdom er også et indirekte mål på økt forekomst. Større tilgang på helsetjenester, bedret informasjon og endrete diagnostiske kriterier og mer fokusering på astma fra samfunnets side gjør at resultatene må tolkes med forsiktighet. Det bør gjennomføres gjentatte studier hvor representative utvalg fra samme befolkning undersøkes med identiske metoder. I Norge peker det seg ut å gjenta Oslo-undersøkelsen fra 1973-74. Nordiske tverrsnittsundersøkelser med identiske metoder viser stor overensstemmelse i prevalens av luftveissymptomer i Danmark, Sverige og Norge, men samtidig er det betydelige forskjeller i forbruk av astmatiske legemidler (3).

Risikofaktorer

Årsaksfaktorer til obstruktiv lungesykdom er påvist både i miljø og i arv. Sammenhengene er ofte komplekse. Fortsatt er det nok mange uidentifiserte faktorer som påvirker risikoen for obstruktiv lungesykdom. Svært meget av kunnskapen om ytre årsaksfaktorer kan vi takke grove epidemiologiske studier.

Individuelle årsaksfaktorer

Familiær opphopning av obstruktive lungesykdommer er dokumentert i flere undersøkelser. Dette er naturligvis ikke noe bevis for en arvelig årsak til sykdommen da en rekke ytre faktorer (luftforurensning, røyking og luftveisinfeksjoner) liksom en høy prevalens av sykdommen kan forklare dette funnet.

Mangel eller redusert mengde av serum proteinet alfa-1-antitrypsin er siden begynnelsen av 1960-årene en kjent årsaksfaktor for kronisk obstruktiv lungesykdom. Den genetiske disposisjon er nøye kartlagt ved den såkalte protease inhibitor typing. Befolkningsundersøkelser i Norge viser at personer med heterozygot defekt, ca. 5% av befolkningen, ikke har noen økt risiko for luftveisobstruksjon, mens de homozygote med en hyppighet av 6 pr. 10.000 har en økt risiko (4). Foreløpige ukontrollerte studier har imidlertid ikke entydig vist at i.v. substitusjon med alfa-1-antitrypsin hindrer utviklingen av kronisk luftveisobstruksjon hos de med homozygot defekt.

Atopi er karakterisert som evnen til å danne antistoffer mot vanlige inhalasjonsallergener. Denne egenskapen er delvis genetisk betinget. I den voksne befolkningen i Norge har 7-8% antistoffer mot bjørkepollen, timotei, katt, muggsopp eller husstovmidd. personer med antistoffer mot husstovmidd har noe trangere luftveier og mere reaktive bronkiale slimhinner enn dem som ikke danner slike antistoffer (E. Omenaas 1993, personlig meddelelse). I barnealderen er atopi samtidig med astma assosiert med en tidligere debut og en alvorligere grad av sykdommen enn når astmaen ikke faller sammen med atopi. Bronkial astma er 3-4 ganger hyppigere blant dem med høysnue enn dem uten.

Ytre årsaksfaktorer

Tobakksrøyking

En rekke studier i Norge har vist at sigarett- og piperøyking gir obstruktiv lungesykdom med trange luftveier og luftveissymptomer. Personer som røyker har nærmere 30% raskere fall i lungekapasiteten sammenlignet med aldrirøykere. I et kontrollert forsøk i en generell befolkning fant S. Humerfelt (1993, personlig meddelelse) at informasjon til røykere om at de hadde nedsatt lungefunksjon bare gav en marginal positiv effekt på røykestopp etter ett år.

Tverrsnittsundersøkelser i den generelle befolkningen har vist liten assosiasjon mellom røykevaner og bronkial astma. Bronkial hyperreaktivitet overfor metacholin er også bare marginalt assosiert med sigarettrøyking. En diagnostisk bias såvel som seleksjonsbias kan være medvirkende årsak til disse funnene. Diagnosen kronisk obstruktiv lungesykdom kan anvendes hos røykere hvor det samme sykdomsbildet gir diagnosen bronkial astma hos ikke-røykere. De som i utgangspunktet har irritable luftveier vil ikke ta opp røykevanen fordi det vil gi ytterligere

plagsomme luftveissymptomer. En hypotese er at tobakksrøykere i utgangspunkt er personer i befolkningen med lite reaktive bronkiale slimhinner og de vil først bli hyperreaktive etter mange års røyking. Denne hypotesen kan bare testes i langvarige oppfølginsstudier. Den er ikke uten videre i overensstemmelse med klinisk erfaring.

Barn med foreldre som røyker har noe mer irritable luftveier overfor uspesifikke irritamenter. Studier fra Boston (1) viser at barn utsatt for passiv røyk har mindre vekst av lungene enn barn uten røykende foreldre.

Yrkesbetinget støv, gass og dampeksposisjon.
Støv- og gasseksposisjon i yrket er hyppigere blant norske røykere enn aldri røykere og eksponeringen øker med økende sigarettforbruk. Studier i Bergen og omliggende kommuner viser at yrkesbetinget støv- og gasseksponering er en risikofaktor (odds ratio 2.5 med 95% konfidensintervall 1.1 - 5.9) for obstruktiv lungesykdom. Eksponering for spesifikke stoffer som kvarts, metalldamper og aluminium og for arbeidsprosessen sveising er korrelert til obstruktiv lungesykdom (2).

Ut fra et sykdomsforebyggende synspunkt er det ikke nok å kjenne til sammenhengen mellom en eksponering og en sykdom, det er også av betydning å vite hvor stor andel av sykdomsforekomsten i befolkningen som kan tilskrives den aktuelle eksponering. Tverrsnittsstudier antyder at 11-19% av forekomsten av luftveissymptomer og astma i Hordalands befolkning kan tilskrives yrkeseksponering for støv eller gass (2). Til sammenligning kan 40-60% av symptomforekomsten tilskrives sigarettrøyking.

Oppfølging av lungefunksjonen hos menn i Bergen viser at de med eksponering for mange lungeskadelige stoffer i yrket har ett raskere fall av det forserte ekspirasjonsvolum etter et sekund enn de uten slik eksposisjon. Spesielt arbeidsprosesser med eksponering for svoveldioksydgass og metalldamper som platina, krom og nikkel gir et raskere fall i lungefunksjonen (S. Humerfelt 1993, personlig meddelelse).

Generell luftforurensning
Det har vært vanskelig å gi noe entydig svar på spørsmålet om luftforurensning påskynder utviklingen av obstruktiv lungesykdom. Forekomsten av obstruktiv lungesykdom varierte ikke mellom personer bosatt i eller utenfor Bergen i Hordaland. Studier i Grenland, Telemark i 1988 viste at endringer i luftforurensning samvarierte med selvrapporterte luftveissymptomer, men ikke med registreringer av forsert toppstromshastighet (5). Andre nordiske studier har ikke påvist forskjell i hyppighet av obstruktiv lungesykdom mellom luftforurensede og luftrene områder. Alle disse studiene har imidlertid vært tverrsnitts studier og man kan tenke seg at personer bosatt i luftforurensete områder og som utvikler sykdom flytter til renere områder.

Forverrelse av astmatiske symptomer og akutte sykehusinnleggelser for astma korrelerer med luftforurensninger av svoveldioksydgass og sulfatpartikler. Personer med tungt kroppslig arbeid er disponert for mer luftveissymptomer når de samtidig inhalerer uren luft.

Lunge- og luftveisinfeksjoner
Virusinfeksjoner i luftveiene og lungene er hyppigere hos de med redusert lungefunksjon enn hos de med normal lungefunksjon. Den bronkiale reaktivitet er også større hos personer med serologiske tegn på gjennomgått virusinfeksjon (E. Omenaas 1993, personlig meddelelse). Det foreligger imidlertid ikke entydige epidemiologiske data som viser at virale luftveisinfeksjoner induserer bronkial astma hos tidligere lungefriske personer.

Hos barn innlagt i sykehus for krupp og bronkiolitt viser oppfølgingsstudier etter 5-10 år en økt forekomst av klinisk astma og bronkial hyperreaktivitet overfor metacholin (6). Immunologiske studier har dokumentert forbigående økning av IgE nivå etter viral luftveisinfeksjon hos barn. Dersom de virale infeksjoner korrelerer med andre markorer av atopi, så kan virale luftveisinfeksjoner være en viktig miljofaktor for utvikling av atopi.

Lungeskader i tidlig alder
Modre som røyker får spedbarn med mindre lunger. Spedbarn

med trange luftveier er disponert for virus og andre infeksjoner i lunger og luftveier. En rekke studier i USA og Storbritannia har vist at en mindre enn forventet dynamisk lungefunksjon er en sterk prediktor for mindre lungevekst hos unge og for et raskere fall i dynamisk lungevolum med økende alder hos voksne. En sterk prediktor for hyperreaktive bronkiale slimhinner er luftveienes diameter som hos lungefriske er en funksjon av lungenes størrelse. En initial luftveisobstruksjon er i seg selv av avgjørende betydning for om luftveiene skal bli enda trangere ved inhalasjon av metacholin eller histamin som anvendes eksperimentelt ved måling av bronkial reaktivitet. Store lunger og vide luftveier i tidlig voksen alder er en god garanti for at vedkommende person ikke vil utvikle luftveisobstruksjon i alderdommen. I Bergen har vi observert at unge storrøykere med tegn til luftveisobstruksjon har et raskere fall i lungefunksjonen over 25 år enn unge storrøykere med normal lungefunksjon (S. Humerfelt 1993, personlig meddelelse).

Sosio-økonomi

Tverrsnittstudier viser at kortvarig skolegang er assosiert med hyppigere luftveissymptomer og obstruktiv lungesykdom, og lav lungefunksjon (P. Bakke 1993, personlig meddelelse). Høyt forbruk av alkohol og salt er også korrelert med henholdsvis lavt forsert ekspiratorisk volum etter ett sekund og økt bronkial reaktivitet overfor metacholin. Kortvarig skolegang er assosiert med dårlige og overbefolkede boliger, dårlig bekledning og feilernæring. Epidemiologiske undersøkelser bør prioriteres hvor man tester hypotesen om at obstruktive lungesykdommer er en senfølge av dårlige oppvekstvilkår. Her kan det være muligheter for gevinster ved forebyggende tiltak.

Konklusjon

De astmatiske lungesykdommer hos voksne er et alvorlig helseproblem og de er i prinsippet uhelbredelige. Medikamentell behandling kan gi forbigående bedring, men det foreligger foreløpig ingen studier som viser at disse hindrer utviklingen av den irreversible obstruksjonen. Det forebyggende arbeid må rette seg mot de årsaksfaktorer i det ytre miljøet som betyr mest nemlig sigarettrøyking og yrkesbetinget luftforurensning. Betydningen av virale infeksjoner og nytten av vaksinasjon mot virus og bakterier må kartlegges nøyere. Ved introduksjon av nye anti-astmatiske legemidler bør offentlige kontrollerende instanser kreve at disse legemidlene hindrer utviklingen av irreversibel luftstrømsobstruksjon og ikke bare hindrer den variable luftstrømsobstruksjon.

Litteratur

1. Weiss ST, Speizer FE. Epidemiology and natural history, i Weiss EB, Stein M. Bronchial asthma. Mechanisms and therapeutics. Little, Brown Co. Bed. Boston 1993, 15-25.

2. Bakke PS. Obstructive airway disease and occupational airborne exposure. Thesis ISBN 82-91166-00-05. Bergen LOBO Grafisk AS, 1991.

3. Janson C et al. Respiratory symptoms and the use of asthma medication in 6 Nordic areas. Allergy, 1993, 48, 96.

4. Gulsvik A. Obstructive lung disease in an urban population. Thesis, Oslo. Reprografisk Industri A/S. 1979.

5. Norsk institutt for luftforskning. Statens Institutt for Folkehelse, Kortidsstudie av sammenhengen mellom luftforurensninger og helsevirkninger i Grenland, Lillestrøm: Norsk institutt for luftforskning 1991.

6. Carlsen KH. The relationship of respiratory virus infections to obstructive airways disease among children. Thesis. Oslo, Lobo Grafisk 1988.

DIAGNOSTISERING OG KLASSIFISERING AV ASTMA I EPIDEMIOLOGISKE STUDIER

Turid Lingaas Holmen
Samfunnsmedisinsk forskningssenter, Verdal

Astma er en kronisk sykdom som varierer fra lette til svært alvorlige former. Det er en av de hyppigste årsakene til funksjonshemning hos barn. Hyppigheten og alvorligheten synes å ha okt i flere land (1-4). Det er viktig med gode epidemiologiske data, slik at forandringer over tid, og geografiske forskjeller kan måles. Mye litteratur fra mange land er tilgjengelig når det gjelder prevalensundersokelser. En felles akseptert definisjon på astma for epidemiologisk bruk finnes imidlertid ikke. Det er derfor vanskelig å sammenligne resultatene fra de ulike undersokelsene.

Sporreskjema

Sporreskjema er den enkleste måten å måle prevalens av astma i en stor populasjon (5). Metoden er billig og ressursvennlig og er uavhengig av tidsbestemte situasjoner som infeksjoner, temperatur, tid på året og oyeblikksbehandling. Dette har stor betydning for en sykdomsgruppe som astma, hvor symptomer og utlosende årsaker varierer fra individ til individ og fra tidspunkt til tidspunkt.

Sporreskjema har helt frem til i dag vært det hyppigst brukte måleinstrumentet for prevalens av astma, og for 1980 var denne metoden nærmest enerådende. Tatt dette i betrakning er det forbausende at man hverken for barn eller voksne er kommet fram til et felles standardisert sporreskjema som er internasjonalt akseptert.

I 1950-årene utarbeidet British Medical Research Council et sporreskjema (MRC questionnaire) beregnet på kronisk bronkitt (6). Dette er fremdeles vidt akseptert for denne problemstillingen. Flere senere sporreskjemaer med astma som målgruppe har hatt dette skjemaet som utgangspunkt. I Amerika utarbeidet The American Thoracic Society (ATS) i samarbeid med The Division of Lung Diseases (DLD) of the National Heart, Lung and Blood Institute i 70-årene et sporreskjema spesielt beregnet på epidemiologiske studier med henblikk på bronkial astma (ATS-DLD-78-Questionnaire) (6). I Europa i 80-årene utarbeidet The International Union against Tuberculosis (IUAT) sitt sporreskjema (IUATLD Bronchial Symptoms Questionnaire) (7). Dette skjemaet er oversatt til flere språk, validert og sammenliknende undersokelser er gjort (8).

For barn har Verdens helseorganisasjon (WHO Questionnaire), American Thoracic Society (ATS-DLD Childrens Questionnaire) og EF Kommisjonen (CEC Questionnaire) utarbeidet sporreskjema (6). Valideringen har ikke vært så omfattende som for sporreskjemaene for voksne.

Til tross for alle disse forsok fra storre instituasjoner på å lage et felles sporreskjema har svært mange prevalensundersokelser brukt egenproduserte sporreskjema. Ikke alltid har disse vært validert. De to store prevalensundersokelsene som er utfort for astma hos barn i de senere år (Oslo og Nordland/Troms og Telemark), har for eksempel brukt ulike sporreskjemaer. Stadig utvikles det nye sporreskjema.

Denne mangel på enheltlige sporreskjemaer gjor det svært vanskelig å sammenlikne forskjellige undersokelser, og man har da også funnet stor variasjon i prevalens (9).

I internasjonal litteratur etterlyses det initiativ fra storre institusjoner om å bringe sammen grupper som arbeider med epidemiologiske undersokelser for å prove å enes om felles sporreskjema som kan aksepteres i mange land (10).

I okende grad er man blitt oppmerksom på at svar på sporre-

skjema er subjektive og blir influert av kulturelle, psykologiske og sosiologiske faktorer. Dette har ikke minst stor betydning hos en sykdomsgruppe som astma hvor symptomatologien varierer, uten a noen enkelprøve kan fastslå at man har sykdommen, slik som for eksempel blodsukker ved diabetes. I England er det funnet stor overensstemmelse mellom de som svarer på spørreskjema at de har astma og de som i virkeligheten har astma (legediagnostisert) (8) Men et stort antall, særlig barn, vet ikke at de har astma og mange ville fått diagnosen om de hadde vært undersøkt av lege.

Det er imidlertid stor forskjell i legenes diagnostikk av astma. Mange leger har liten lyst til å sette merkelappen astma på lettere episoder med tung pust. Dette varierer fra kultur til kultur og har også variert opp igjennom tidene. Diagnosen astma settes nok raskere i dag enn for en del år tilbake, i hvertfall hos barn. For å unngå dette problemet er det nå vanlig å spørre om symptomer i tillegg til diagnose. Ved å spørre om symptomer er det også lettere å sammenligne undersøkelser som er gjort til forskjellige tidspunkt. Men heller ikke dette er helt uproblematisk. Ikke alle kan forventes å oppfatte symptomer og kroppslige signaler likt. Hovedsymptomet på astma er pipende tung pust med forlenget ekspirasjon (utpusting). I engelsktalende land er begrepet "wheezing" svært dekkende. På norsk og mange andre språk har man ingen oversettelse for dette. På norsk har det vært vanlig å bruke "pipende, tung pust i brystet" relatert til forskjellige aktiviteter som for eksempel anstrengelse, i kontakt med dyr osv. Slike språknyanser i forskjellige land vanskeliggjør også sammenlikningen av skjemaer (8).

I New Zeland er det utarbeidet et videosporreskjema som demonstrerer symptomene (11). I dette materialet var det større reliabilitet enn ved bruken av bare et skriftlig spørreskjema.

Undersøkelser som har sammenliknet intervjuform og selvutfylt form av spørreskjema har i de fleste tilfeller ikke funnet signifikante forskjeller på de to utfyllingsformene.

Fysiologiske lungefunksjonsmål

På grunn av usikkerhetene og for validering av spørreskjema er det også i epidemiologiske studier behov for et mer objektivt mål på astma.

Bronkial hyperreaktivitet er en del av sykdomsbildet ved astma. Den kan måles ved bronkial provokasjon med histamin eller metacholin, eller med anstrengelse og kald luft. I løpet av de siste ti år er det utviklet prosedyrer for dette som er enklere enn tidligere, og som også brukes utenfor sykehus (12). Metoden krever aktiv medvirkning fra pasienten, og er dermed vanskelig å bruke for barn under skolealder med mindre man har spesialapparatur. Denne metoden gir et objektivt mål på forandringer i luftveiene, men brukt alene er den hverken tilstrekkelig sensitiv eller spesifikk som en test for astma. Bronkial hyperreaktivitet er for eksempel vanliv hos røykere uten astma. Men man kan også finne bronkial hyperreaktivitet ved provokasjon hos personer uten kliniske symptomer. Personer med kliniske symptomer på astma kan dessuten ha en normal bronkial hyperreaktivitet i en symptomfri periode. Dette sees spesielt hos barn.

I dag brukes mål på bronkial hyperreaktivitet som en "gullstandard" i de fleste arbeider hvor spørreskjema har vært evaluert. Men siden astma er en klinisk diagnose, er det ved valideringen også viktig å inkludere pasientdagbøker og klinisk vurdering av en erfaren lege.

Hva ønsker vi å registrere?

Sykdomsgruppen astma spenner over alt fra svært lette til svært alvorlige former. Det er derfor viktig også å registrere alvorlighetsgraden av sykdommen. Særlig er dette viktig i undersøkelser av barnepopulasjonen. Hva karakteriserer en populasjon med klinisk viktig astma?

En artikkel fra Australia introduserer begrepet "current asthma", påvist bronkial hyperreaktivitet sammen med symptomer de siste 12 måneder, som den beste definisjonen for å måle prevalens av klinisk viktig astma (13).

Det kan også være viktig å definere alvorlighetsgrad i forhold til pasientens funksjonshemning (fravær fra arbeid, skole, aktivitetsinnskrenkning osv.). Det er heller ingen enighet om hvordan man skal definere alvorlighetsgrad av astma. Dette har vært gjort på ulike måter i forskjellige undersøkelser. Det er vanligst å bruke varighet og hyppighet av symptomer kombinert med medikamentbruk, enkle lungefunksjonsmålinger og mål på bronkial hyperreaktivitet.

Konklusjon

Vi står i dag uten en enhetlig definisjon på astma og alvorlighetsgrad av astma for epidemiologiske undersøkelser. Prevalens vil i svært stor grad avhenge av hvordan de enkelte studier velger å definere astma.

Det er planlagt flere studier av prevalens og årsakssammenhenger i Norge. Det er nå viktig at de forskjellige miljøer i Norge som arbeider med dette kan diskutere et felles grunnlag for sporreskjemaer, slik at undersøkelser kan sammenliknes mellom geografiske områder og over tid. Sporreskjema som brukes må valideres.

Litteratur

1. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. Archives of Disease in Childhood 1989; 64: 1452-6.

2. Haahtela R, Lindholm H, Björkstén F, Kostenvuo K, Laitinene LA. Prevalence of asthma in Finnish young men. Br Med J 1990;301:266-8.

3. Burney PGJ, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and Growth 1973-86. Br Med J 1990;300:1306-10.

4. Weitzman M, Gortmaker SI, Sobol AM, Perrin JM. Recent trends in the prevalence and severity of childhood asthma. JAMA 1992;268:19:2673-7.

5. Burr ML. Diagnosing asthma by questionnaire in epidemiological surveys. Clinical and Experimental Allergy 1992;22:509-10.

6. Florey C du V, Leeder SR. Methods for cohort studies of chronic airflow limitation. WHO Regional Publications, European Series No. 12. 134 pp.

7. Burney P, Chinn S. Developing av new questionnaire for measuring the prevalence and distribution of asthma. CHEST 1987; 91:79S-83S.

8. Burney PGJ, Laitinen LA, Perdrizet S, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn S, Poisson N, Heeren A, Britton JR, Jones T. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) bronchial symptoms questionaire: an international comparison. Eur Respir J 1989;2:940-5.

9. Usherwood TP. Factors affecting estimates of the prevalence of asthma and wheezing in childhood. Family Practice 1987;4:4:318-21.

10. Venables KM, Farrer N, Sharp L, Graneek BJ, Newman Taylor AJ et al. Respiratory symptoms questionnaire for asthma epidemiology: validity and reproducibility. Thorax 1993:48:214-9.

11. Shaw RA, Crane J, Pearce N, Burgess CD, Bremner P, Woodman K, Beasley R. Comparision of a videoquestionnaire with the IUATLD written questionnaire for measuring asthma prevalence. Clinical and Experimental Allergy 1992;22:561-8.

12. Yan K, Salome C, Woolcock AJ. Rapid Method for measurement of bronchial responsiveness. Thorax 1983;38:760-5.

13. Toelle BG, Peat JK, Salome CM, Mellis CM, Woolcock AJ. Toward a definition of asthma for epidemiology. Am Rev Respir Dis 1992;146:633-7.

Original artikkel:

UTBREDELSE OG ARVELIGHET AV ASTMA BLANT NORSKE TVILLINGER MELLOM 18 OG 25 ÅR

Per Magnus, Jennifer R. Harris, Kristian Tambs
Seksjon for epidemiologi, Statens institutt for folkehelse

Det er mange som mener at det er en genetisk disposisjon for utviklingen av allergiske tilstander, men at typen og forekomsten av allergiske reaksjoner, for eksempel astma i barneårene, er betinget av påvirkninger fra miljofaktorer.

Det er to temmelig ulike forskningstilnærminger som benyttes for å forstå den genetiske disposisjon bedre. Det ene er å studere familier der astma er spesielt hyppig, og der sykdommen synes å segregere på en måte som er forenlig med enkeltgenarv. I slike familier identifiserer man kandidatgener ved hjelp av molekylærgenetiske teknikker og benytter sannsynlighetsregning i koblingsanalyse for å se om sykdommen segregerer sammen med kandidatgenet. Hvis man finner høyt lod (log odds) score for segregasjon av genet sammen med sykdommen mot hva som er forventningen under uavhengig segregering, kan man konkludere med at kandidatgenet selv eller gener i nærheten på samme kromosom er viktige for den genetiske disposisjon. For tiden er det uenighet internasjonalt om betydningen av et område på kromosom 11 og tendensen til atopiske sykdommer (1,2). Fordi utvalget av familier kan være lite representativt for alle familier i befolkningen der astma forekommer, er det vanskelig å generalisere sykdommens arvelighet fra slike studier.

Den andre måten å studere arvelig disposjon på er ved å teste modeller om genetiske og miljømessige årsaker til variasjon mot datasett fra befolkningen der sykdomsopphopning i familier er målt. Hvis man bare studerer kjernefamilier er det vanskelig å avgjøre om positiv korrelasjon skyldes effekter av gener eller effekter av familiebetingede miljofaktorer. Studier av halvsosken, adopterte barn eller tvillinger egner seg bedre. Den genetiske komponent kan være rent additivt polygen, men kan også inneholde avvik fra enkle additive effekter. For eksempel kan interaksjoner mellom alleler på samme locus (dominans) eller mellom alleler på ulike loci (epistasi) gi opphav til variasjon. Heritabiliteten av astma er et tall som sier hvor stor andel av befolkningens variasjon i tendens til å utvikle astma som kan tilskrives genetiske faktorer, dersom forutsetningene i de underliggende modeller er gyldige.

Hensikten med denne artikkelen er å beregne heritabiliteten av astma for personer i alderen 18 til 25 år, samt å få et estimat for forekomsten av astma, i et befolkningsbasert utvalg tvillinger.

Materiale og metode

Utvalget inkluderte alle 5078 tvillingpar født i Norge i årene 1967-1974. For 3996 tvillingpar fantes det bostedadresse i folkeregisteret på begge tvillingene i 1992. I november 1992 ble det sendt ut et 3-siders spørreskjema som omhandlet en rekke helserelevante emner. Tilsammen var det 2570 par der begge svarte, og 724 par der en av tvillingene svarte, som gir en samlet individsvarprosent på 73 %.

Zygositet for de likekjønnede parene ble bestemt ved hjelp av en algoritme basert på spørsmål om likhet i barneårene, som har vært utviklet og utprøvd på et annet norsk tvillingmateriale (3).

Spørsmålene i skjemaet om sykdomsforekomst (der astma var en av flere sykdommer det skulle krysses av for) lød: "Har du, eller har du hatt noen av følgende sykdommer eller helseproblem? Hvis ja, husker du hvor gammel du var ved første tegn på sykdom eller plager? Hvis du ble frisk eller kvitt pla-

gene, ved hvilken alder skjedde det?"

Statistisk metode

Alle svar ble analysert samlet (uansett tvillingstatus) for å beregne forekomst av sykdom. Den parvise avhengighet i observasjonene øker usikkerheten i estimatene av sykdomsforekomst. Konfidensintervallene blir allikevel små på grunn av det store utvalget. Punktprevalens av astma i ulike aldre ble beregnet ved hjelp av dataene om varighet av sykdom. Graden av samvariasjon mellom tvillinger ble beregnet som parvis konkordansandel (andelen tvillingpar der begge er syke dividert på alle par der en eller begge er syke) og som tetrakoriske korrelasjoner som kan tolkes som graden av samvariasjon for den underliggende og antatt normalfordelte tendens til å utvikle astma. Beregning av arveligheten ble gjort ved å teste de tetrakoriske korrelasjonene mot forventninger under en modell med additive polygene effekter, effekter av dominans og effekter av ikke-familiære miljofaktorer, ved hjelp av programmet LISREL (4).

Resultater

Av de 5864 personer som svarte på skjemaet var det 333 (5,7 %) som rapporterte at de hadde eller noen gang hadde hatt astma. I denne gruppen var det 33 personer som ikke hadde gitt opplysninger om startpunkt eller sluttpunkt for sykdommen, og de er ikke inkludert i tallene i tabell 1. Tabellen viser punktprevalens av astma i prosent etter alder. Det er en jevnt stigende andel som har astma etter som alderen øker. I 16-18 årsalderen er det over 3 % som har astma, mens det i grunnskolealderen (7-15 år) er en stigning fra 1,7 til 2,9 %. Insidensen av forstegangsastma er også vist i tabellen. Tallet skal tolkes som antall nye tilfeller av astma per 100 personår i den aktuelle alder.

Blant de 2570 parene der begge tvillinger hadde svart, var det 944 monozygote (MZ) og 1626 dizygote (DZ) par. Det var 23 MZ par der begge oppga å ha hatt astma noen gang og 58 der bare en hadde hatt astma; konkordansandel 0,28. Blant DZ par var det 11 konkordante og 162 diskordante par som gir en konkordansandel på 0,06. Når man studerer bare tvillinger med nåværende astma, blir konkordansandelen for 0,30 (18/61) MZ par og 0,06 (7/112) for DZ par.

***Tabell 1** Punktprevalens (prosent) og insidens (antall nye tilfeller per 100 personår) av astma basert på spørsmål til 5864 18 til 24 år gamle tvillinger.*

Alder	Prevalens	Insidens
0	0,62	0,49
1	1,15	0,52
2	1,30	0,25
3	1,44	0,18
4	1,58	0,30
5	1,67	0,21
6	1,68	0,12
7	1,79	0,27
8	1,91	0,16
9	1,89	0,09
10	2,39	0,53
11	2,36	0,13
12	2,64	0,22
13	2,65	0,09
14	2,83	0,27
15	2,95	0,31
16	3,14	0,29
17	3,21	0,22
18	3,24	0,15

For nåværende astma blir den tetrakoriske korrelasjon 0,78 (SE 0,06) for MZ par og 0,30 (SE 0,10) for DZ par. Testing av disse observasjonene mot en modell med additive genetiske effekter og individspesifikke miljøeffekter gir en god tilpasning (X^2=1,22, 1 d.f., p=0,88). Estimatet på heritabilitet blir 0,78 (SE 0,13), mens resten av variansen 0,22 (SE 0,11) forklares av miljøeffekter. Fordi MZ-korrelasjonen er mere enn dobbelt så stor som DZ-korrelasjonen er det rimlig å anta at dominanseffekter spiller en rolle. Derfor testet vi en modell som også inkluderte dominanseffekter. Den eksakte løsning for estimatene er 0,41 for additive genetiske effekter, 0,37 for dominanseffekter og 0,22 for individspesifikt miljø. For denne løsningen er heritabiliteten summen av additiv genetisk varians og domiansvarians. Denne summen har samme verdi som heritabiliteten fra den første modellen, 0,78.

Diskusjon

Spørsmålene om debut av astma er retrospektive og det er rimeligvis unøyaktigheter i angivelsene. Den høye insidens ved 10-årsalder er det grunn til å tro er en nummerpreferanse. Utvalget i denne studien som altså var 18 til 24 år gamle i 1992 var 6 til 12 år rundt 1980. Skarpaas og Gulsvik (5) fant en prevalens på "current asthma" på 1,6 % i aldersgruppen 7 til 15 år i en undersøkelse i Oslo som ble gjennomført skoleåret 1980-81, som er i rimelig overenstemmelse med det foreliggende datasettet. Tallene i denne undersøkelen passer også bra med prevalensen av rapportert astma blant 7-15 år gamle barn i Statistisk sentralbyrås helseundersøkelser, der man spør om intervjuobjektet har en kronisk sykdom eller har vært syk de siste 14 dagene. I 1975 var prevalensen 1,5 % og i 1985 2,4 % (6).

I en svensk studie fra slutten av 1960-tallet av omtrent 7 000 tvillingpar som var over 40 år gamle, svarte 3,5 % ja på et spørsmål om de noen gang hadde hatt astma (7). Konkordansandelene i den svenske studien var 0,19 for monozygote par og 0,05 for dizygote. Dette er en noe lavere samvariasjon for eneggete tvillinger enn i vår studie og kan tyde på at astma i høyere alder er mindre genetisk betinget.

I Australia er det et tvilling register basert på frivillige par i alderen 18 til 88 år (medianalder 32 år). I 1980-82 svarte 3808 par på et spørreskjema der sykdomsspørsmålet var "How often have you had any of the following?" hvor en av sykdommene var "asthma or wheezing" og svarmulighetene var "never", "only as a child", "rarely" og "quite often". Det var 13,2 % av alle respondentene som krysset av for ett av de tre siste alternativene (7). De tetrakoriske korrelasjonene som ble oppgitt i den studien var 0,76 for MZ par og 0,19 for DZ par. Selv om prevalensen av astma er betydelig høyere i den australske studien er altså arvelighetsestimatene ganske like.

Beregninger av forekomst av astma er svært følsom for hvordan spørsmålene er formulert og en del av ulikhetene i rapportert astmahyppighet må tilskrives måten å spørre på. Men det ser ut som man er enige om at det er en høy grad av arvelighet. Videre forskning i den genetiske epidemiologi av astma krever nytenking i design og utnyttelse av molekylærgenetiske data (8).

Litteratur

1.Sandford AJ, Shirakawa T, Moffatt MF et al. Localization of atopy and beta subunit of high-affinity IgE receptor (FceRI) on chromosome 11q. Lancet 1993;341:332-334.

2.Hizawa N, Yamaguchi E, Ohe M et al. Lack of linkage between atopy and locus 11q13. Clin Exp Allergy 1992; 22:1065-1069.

3.Magnus P, Berg K, Nance WE. Predicting zygosity in Norwegian twins born 1915-1960. Clin Genet 1983;24:103-112.

4.Jöreskog, KG og Sörbom, D. LISREL 7. A guide to the program and applications. 2. utgave. 1989, Chicago: SPSS Inc.

5.Skarpaas IJK, Gulsvik A. Prevalence og bronchial asthma and respiratory symptoms in schoolchildren in Oslo. Allergy 1985;40:295-299.

6.Magnus P, Kongerud J, Bakke JV. Har vi en astmaepidemi? Tidskr Nor Lægeforen 1991;111:972-975.

7.Edfors-Lubs ML. Allergy in 7000 twin pairs. Acta Allergologica 1971;26:249-285.

8.Duffy DL, Martin NG, Battistutta D et al. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. Am Rev Respir Dis 1990;142:1351-1358.

9.Hopper JL. The epidemiology of genetic epidemiology. Acta Genet Med Gemellol

Original artikkel:

BARNS TOBAKKSRØYKEKSPONERING IN UTERO OG I DE FØRSTE LEVEÅR

Per Nafstad
Seksjon for epidemiologi,
Statens Institutt for folkehelse

Gode mål for tobakksrøykeksponering er vesentlig for å kunne studere assosiasjonen mellom eksponering og helseeffekter. Metoder for å måle eksponering hos barn presenteres og diskuteres i lys av erfaringer fra egne prosjekter hvor barns tobakksrøykeksponering er sentral. En ny lovende metode er måling av nikotin fra hårprøver.

Eksponering for tobakksrøyk er blitt satt i sammenheng med flere helseeffekter hos barn. I United States Environmental Protection Agencies rapport: Respiratory Health Effects of Passive Smoking fra 1992 (1) nevnes nedre luftveisinfeksjoner, mellomøreaffeksjoner, irritasjon i øvre luftveier, reduksjon i lungefunksjon, økt alvorlighetgrad av astmasymptomer hos barn med astma og nye tilfeller av astma hos barn uten tidligere symptomer. I rapporten nevnes også plutselig spebarnsdød. I Tobakk og Barn (2), nevnes også en rekke andre helseeffekter. I prosjektet Miljø og Barneastma (3, 4) vil assosiasjonen mellom barns eksponering for tobakksrøyk og utvikling av bronkiale obstruksjoner bli studert. Prosjektet er en kohort studie hvor nyfødte barn (foreløpig antall 3799) vil bli fulgt i minst 2 år. En mulig assosiasjon vil bli belyst bl.a. ved hjelp av en "nested" casekontroll studie. Ikke differensiell misklassifisering kan føre til utvisking av assosiasjonen mellom eksponering og helseeffekt. Valide opplysninger om tobakksrøykeksponering er derfor avgjørende.

I fosterlivet er det gjennom mors blod barnet kan eksponeres for tobakksrøyk. Under amming vil barnet kunne eksponeres for tobakksrøyk gjennom omgivelsesluft og morsmelk. Etter at ammeperioden er over vil omgivelsesluften være den eneste kilden til tobakksrøykeksponering inntil barnet eventuelt blir aktiv røyker.

I litteraturen skilles det mellom hovedstrømsrøyk: den røyken den aktive røykeren inhalerer, og sidestrømsrøyk: den røyken som kommer fra den glødende enden av sigaretten (1). Forskjeller i sammensentningen av hoved- og sidestrømsrøyk vil ikke bli diskutert. Begrepet passiv røyking tilsvarer det engelske begreper environmental tobacco smoke og skulle omfatte all tobakksrøykeksponering hvor en ikke selv er aktiv røyker. I norsk dagligspråk oppfattes passiv røyking oftest som den tobakksrøyken en som ikke aktivt røyker, blir eksponert for gjennom luft. I denne artiklen vil ordet tobakksrøykeksponering bli brukt.

I denne oversikten presenteres de mest sentrale metodene for estimering og validering av tobakksrøykeeksponering. Det legges vekt på en diskusjon av de spesielle forhold eksponering hos barn fører med seg.

Målemetoder

Svangerskap

Spørreskjema

Et fosters eksponering for tobakksrøykkomponenter vil være gjennom placenta. Den vanlige måten å beregne fosterets tobakksrøykeksponering har vært å registrere mors røykevaner og hennes eksponering for passiv røyking gjennom spørreskjema. Dette forutsetter valide spørreskjemaopplysninger og at det foreligger en nær sammenheng mellom fosterets tobakksrøyk-

eksponering og morens eksponering.

Biomarkorer
Biomarkorer er stoffer eller nedbrytningsprodukter av stoffer i tobakksroyk som kan måles i kroppsvæsker, utåndingsluft og annet. Diverse biomarkorer har vært forsokt brukt til å måle tobakksroykeksponering eller til å validere sporreskjemaopplysninger (1, 5, 6, 7, 8). Cotinin, et nedbrytningsprodukt av nikotin, er den mest noyaktige biomarkoren (5, 7). Nesten all menneskelig eksponering for nikotin er gjennom tobakksroyk (6). Med halveringstid angitt fra 6-54 timer gir konsentrasjonen av cotinin målt i forskjellige kroppsvæsker et bilde på eksponeringen de siste dagene (7, 9). Thiocyanat er en annen biomarkor. Med en halveringstid på 14 dogn egner den seg for å måle gjennomsnittlig tobakksroykeksponering (7, 10). Problemet med thiocyanat er at tobakksroyk ikke er den eneste kilden til eksponering. En kan også eksponeres for thiocyanat gjennom kosten (7, 10). Nivået av biomarkorer i navlestrengsblod er blitt brukt som mål for eksponering og som valideringsmål for sporreskjemaopplysninger om royking i svangerskapet (10, 11, 12). Noen studier har funnet hoy korrelasjon mellom cotinin og thiocyanat i navlestrengsblod og mors blod (13, 14). Flere studier har vist mindre avvik mellom nivåer av biomarkorer i navlestrengsblod og mors blod (13, 14, 15). Cotinin har ogsa vært målt i amnionvæske hvor det er påvist til dels hoye nivåer (15).

Omgivelsesluft

Sporreskjema
Sporreskjemaopplysninger om roykevaner i familie og i omgivelsen er den vanligste måten å beregne tobakksroykeksponering hos ikke roykere. For barn vil royking i hjemmet og hos dagmamma/barnehage være de mest vanlige kilder til tobakksroykeksponering. Forhold som storrelse på rom, ventilasjon, royking inne eller ute, og hvor barnet oppholder seg i forhold til eksponeringskildene, vil kunne redusere presisjonsnivået for sporreskjemaopplysninger.

Biomarkorer
Cotinin er den mest brukte biomarkoren for måling av tobakksroykeksponering hos ikke roykere (1, 6). Et lavere nivå av cotinin i kroppsvæsker hos passive roykere enn hos aktive roykere gjor det vanskeligere å bruke cotinin som mål for eksponering og i validering av sporreskjemaopplysninger for passiv eksponering. Individuell variasjon og endring av cotininets halveringstid med alder (9) sammen med praktiske og metodiske problemer med taking av blod- og urinprove hos små barn kan komplisere bruken av cotininmålinger hos denne aldersgruppen.

Passive målere
Passive målere som måler nikotin og 3-ethenylpyridin fra tobakksroyk er utviklet (16). Disse kan stasjonært måle nivåene i forskjellige mikromiljoer. Ved hjelp av dagbokforing og målinger i alle aktuelle mikromiljoer barnet oppholder seg, skulle det være mulig å lage et mål for tobakksroykeksponeringen. Målerne kan også brukes som portable målere. Erfaringer fra bruk på barn finnes så vidt vites ikke ennå.

Hår prover
Om måling av tobakksroykkomponenter i hår skal kalles passiv måling eller biomarkormåling, er uklart. I litteraturen omtales målinger av cotinin eller nikotin som måling av biomarkorer (17, 18, 19). Det er uenighet om forekomsten av nikotin i hår skyldes adhesjon til håret fra omgivelsesluft eller binding til håret etter eksponering gjennom blodet (17, 18). Hvis håret opptrer som et passivt dosimeter, blir nikotin i hår en indikator på tobakksroyknivået i innåndingsluft. Studier har vist at det er forskjeller i nikotinnivåene i hår hos roykere og ikke royker. Det er også påvist forskjeller mellom ikke roykere som mener å ha vært eksponert for tobakksroyk og ikke roykere som mener de ikke har vært eksponert (17, 18, 19). Erfaringer med målinger på barn er begrenset.

Amming

Sporreskjema
Sporreskjemaopplysninger om tobakksroykeksponering i omgivelsesluft kan samles inn som angitt ovenfor. Hvis mor royker, kompliserer dette beregningen av eksponeringen fordi komponenter fra tobakksroyk går over

i morsmelk (2, 20) Tiden mellom røyking og amming kan også vise seg å ha innflytelse på konsentrasjonen av biomarkorer i morsmelk.

Biomarkorer

Biomarkører i ammende barns kroppsvæsker kan brukes på samme måte som for ikke ammende barn. Nikotin- og cotininkonsentrasjonen i morsmelk har vært benyttet som et eksponeringsmål og brukt til sammenligning med barns urincotininnivå og mors røykeopplysninger (20).

Måling av Tobakkrøykeksponering i Miljø og Barneastma

Spørreskjemaopplysninger om røykevaner fra hele kohorten vil bli innhentet ved fødsel og når barnet er 6, 12 og 24 mnd gammelt. Det vil bli registrert om mor og far er ikke røykere, om de røyker daglig eller av og til, og om de røyker hjemme. Videre registreres for daglig røykende mødre og fedre antallet sigaretter de røyker per dag i hjemmet og totalt. De samme opplysningene blir registrert for andre som bor i barnets hjem. Eventuell røykeeksponering i barnehage vil også bli registrert. Foreldrene blir også spurt om det gjøres tiltak for å redusere barnets tobakksrøykeksponering. Tabell 1 viser røykevanene ved fødsel for 3799 familier som fikk barn i Oslo 1992-93. Blant daglig røykende mødre var median antall sigaretter per dag 10 (spredning: 1-60). For fedre var antallet 12 (spredning: 1-50) og for andre daglige røykere som bodde i barnets hjem 10 (spredning: 1-60). Det ble røkt i 44.5% av hjemmene til deltakerne i kohorten.

Tabell 1 Røykevaner registrert ved spørreskjemaopplysninger ved fødsel for 3799 familier i barneastmakohorten

	Daglig	Av og til	Aldri	Ukjent
Mor	566 (14.9%)	356 (9.4%)	2867 (75.7%)	10 (0.3%)
Far, eller annen person som bor sammen med mor	1024 (27.0%)	300 (7.9%)	2412 (63.6%)	63 (1.6%)

I den planlagte case-kontroll studien på barn med gjentatte episoder av bronkial obstruksjon vil opplysninger om røykeeksponering fra sporreskjemaene for barnet ble sykt, bli brukt.

En valideringsstudie av røykeopplysningene fra sporreskjema ved fødsel er utført. I et utvalg på 202 fødsler har opplysningene fra sporreskjema om røyking blitt analysert mot resultatet av cotinin- og thiocyanatnivåene i navlestrengsblod. 96% av barn av ikke røykende mødre hadde cotinin konsentrasjon lavere enn 14 ng/ml mot 6% av barn av daglig røykere. 40% av barn til av og til røykende mødre hadde cotininnivå lavere enn 14 ng/ml. Overensstemmelsen for thiocyanat var lavere. Det var ingen målbar forskjell i biomarkorer i navlestrengsblod mellom barn som hadde mødre som oppga å ha ektefelle eller andre som bodde i hjemmet som røkte og barn fra hjem hvor det ikke ble røkt. Korrelasjonen mellom antall sigaretter mor røykte pr. dag og cotinin og thiocyanat er relativ lav (korr. = 0.4 og 0.5).

I en studie ved Aker sykehus av 28 mødre hvorav 25 var røykere, fant vi høy korrelasjon mellom cotinin- og thiocyanat konsentrasjonene i navlestrengblod og i blod fra moren tatt rett etter fødsel (korr. = 0.94 og 0.88). Det ble påvist gradienter over placenta. Cotininnivået var gjennomsnittlig 24% høyere i navlestrengsblod enn i mors blod og thiocyanatnivået var 47% høyere i mors blod enn i navlestrengsblod

I en annen studie har 94 barn og deres mødre fått undersøkt nivået av nikotin i hår. Sammen med en helsesøster fylte de også ut et sporreskjema om røykeeksponering likt det som ble brukt i prosjektet Miljø og Barneastma. Alle barna og deres mødre hadde målbare nikotinnivåer i hår. Aktivt røykende mødre hadde en median nikotinverdi på 20 microg/g hår, mens barn som av sporreskjema ble registrert som eksponert for tobakksrøyk hadde 4.2 microg/g hår og de ikke eksponerte 0.9 microg/g hår. Cotininkonsentrasjonen i

urinen ble også målt på barna. Her var det også signifikante forskjeller mellom de av barna som foreldrene antok var eksponerte barn og de ikke eksponerte, men forskjellen var mindre enn for nikotin i hår.

Diskusjon

Nivået for tobakksrøykeksponering hos barn varierer sterkt avhengig av om det er in utero, gjennom amming eller bare ved innånding eksponeringen foregår. Oftest er det effekten av tobakksrøykeeksponering på lunger en ønsker å studere. For effekter på respirasjonsorganene er det mulig at det ikke er total dose målt ved biomarkører som er det viktige, men hva som pustes inn gjennom lungene. Nivåene av biomarkører etter passiv røyking er lave sammenlignet med nivået etter aktiv røyking. I vår studie av navlestrengsblod fant vi ingen økning i biomarkører når moren oppga at hun hadde vært utsatt for passiv røyking. Det er mulig at det er spesielle faser i barnets liv, pre eller postnatalt hvor tobakksrøykeksponering har størst helseskadelig effekt. For å kunne bruke epidemiologiske studier til å finne ut når slike eksponering har størst effekt, må det være registrert endringer over tid i tobakksrøykeksponeringen av barna som studeres. Dette vil i praksis si at foreldrene må endre sine røykevaner. Innsamlingen av data i prosjektet Miljø og Barneastma vil gjøre det mulig å fange opp slike endringer.

Eksponering i svangerskapet

Eksponering i svangerskapet skjer utelukkende gjennom mors eksponering. For at opplysninger om mors røykevaner skal kunne utrykke fosterets eksponering, må det være en sterk sammenheng mellom nivået av biomarkører i navlestrengsblod og mors opplysninger om tobakksrøykeksponering. I vår studie ved Aker sykehus av 28 modre, fant vi høy korrelasjon mellom cotinin- og thiocyanatkonsentrasjonen i navlestrengsblod og blod fra mor tatt ved fødsel. De påviste gradientene har neppe betydning ved beregning av eksponering in utero. Dvs. at en for praktiske formål kan bruke mors eksponering som utrykk for fosterets eksponering. Hvilken betydning de høye cotininverdiene i amnionvæske (15) kan ha for fosteret er uklart.

I vår valideringsstudie ble det funnet god overensstemmelse mellom cotininnivå og daglige røykere og ikke røykere. For de som oppga å røyke av og til, skilte nivåene av biomarkører dem verken ut som røykere eller ikke røykere. Egenskaper ved cotinin kan forklare dette. Det gjennomsnittlige nivået av cotinin for denne gruppen tyder på at dette er en gruppe med lav eksponering. Korrelasjonen mellom antall røyk og biomarkører er relativ lav. Måten å røyke på, sigarettmerket og individuelle forskjeller i nedbrytningstid i kroppen av røykeprodukter kan forklare dette.

Avhengig av hvilke stoffer en snakker om utgjør eksponeringen hos en ikke røyker noen få prosent av tobakksrøykeksponeringen til en aktiv røyker (1). Svært mange forhold kan spille inn på en ikke røykers eksponering for tobakksrøyk i innåndingsluft. Avstanden fra eksponeringskilden, størrelsen på rommet, ventilasjonen, om det er ute eller inne er noen slike forhold. At et spørreskjema brukbart for epidemiologiske studier skal kunne fange opp alle slike forhold virker usannsynlig. Spørreskjemaer vil bare kunne gi grov klassifisering av eksponering, og misklassifisering kan føre til at en overser helseeffekter.

Cotinin er så langt den mest egnede av biomarkørene til å måle tobakksrøykeksponering. Med den relativt korte halveringstid vil cotininnivået bare si noe om eksponeringen de siste dagene. Med alle de faktorer som kan spille inn på eksponeringen av tobakksrøyk i innåndingsluft, vil det være rimelig å anta at det er stor variasjon i barns eksponering fra dag til dag. Halveringstiden for cotinin endres med alderen hos små barn. Taking av både blod- og urinprøve byr ofte på vanskeligheter. Disse forhold gjør cotininmålinger mindre egnet som metode for måling av tobakksrøykeksponering hos barn. Resultatene i vårt studie av 94 barn tyder på at forholdene nevnt over kunne ha influerte på resultatene. Vi klarte bare å får urinprøve fra 78 % av deltagerne. Foreldrene måtte på forhånd informeres om hvorfor vi ønsket urinprøve. Særlig ville en tro at røykende foreldre ville forsøke å redusere barnets tobakksrøykeksponeringen i

dagene for urinproven ble tatt.

Nikotinnivåene i hår viste større overensstemmelse med røykeeksponeringen registrert i sporreskjemaet enn cotinin nivået i urin. Målingen skal representere eksponeringen den sist måned og er derfor mindre utsatt for variasjoner i tobakksrøykeksponering fra dag til dag. Metoden virker lovende som indikator og dosimeter for nikotininnholdet i omgivelsesluft.

Stasjonære passive eller aktive målere kan måle konsentrasjoner i mikromiljøer og sammen med dagbokregistreringer skulle en kunne lage beregninger for en persons eksponering. Dette vil kreve mye ressurser og effekten av slike opplegg vil kunne være at personer endrer røykevaner i den perioden målingene foregår. Passive portable målere vil kunne fjerne behovet for dagbokføring og forenkle opplegget, men vil ikke forhindre eventuelle endringer i røykevaner under måleperioden.

Under amming kan barnet bli eksponert for tobakksrøykprodukter gjennom morsmelk og gjennom innånding. Validering av opplysningene ved hjelp av biomarkører i kroppsvæske, vil ikke kunne skille mellom disse typer eksponeringer. Bidraget fra morsmelk hos røykende modre vil dominere nivået av biomarkører i barnets kroppsvæske. Målinger av tobakksrøykkomponenter i innåndingsluft vil ikke fange opp eksponering gjennom amming. Fosterets eksponering gjennom morsmelk vil være avhengig av mors røykevaner og avstanden i tid fra røykeeksponeringen og ammingen. I prosjektet Miljø og Barneastma har vi ikke gjort spesielle tiltak for å validere røykeeksponeringen under amming. Siden vi studerer helseeffekter på respirasjonsorganene, kan det vise seg at det er tobakksrøykeksponeringen gjennom innåndingsluft som er den viktigste.

Konklusjon

Foreldre som deltar i barneastmaprosjektet synes å gi valide opplysninger om røykevaner. Selv med korrekte opplysninger om røykevaner i hjemmet kan dette bare bli et grovt mål for barns eksponering for tobakksrøyk. Det hadde vært ønskelig med bedre estimater for barns eksponering. De eksisterende biomarkører for tobakksrøykeksponering har alle sine begrensninger. Nikotin målinger i hår er en lovende metode for å måle gjennomsnittlig tobakksrøykeksponering fra innåndingsluft.

Litteratur

1. EPA/600/6-90/006F. Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders.

2. Sanner T (red.) Tobakk og Barn 1992. Statens tobakksskaderåd.

3. Nafstad P. Miljø og Barneastma. Norsk Epidemiologi 1992; 2: 15-6.

4. Nafstad P, Oie L, Kongerud J, Botten G. Exposure assessments in the Oslo Environment and Childhood Asthma Study. Proceedings of Indoor Air'93; 1: 809-14.

5. Jarvis MJ, Tunstall-Pedoe, Feyerabend C, Vesey C, Salloojee Y. Comparison of tests used to distinguish smokers from nonsmokers. Am J Public Health 1987; 77: 1435-8.

6. Jarvis MJ, Tunstall-Pedoe, Feyerabend C, Vesey C, Salloojee Y. Biochemical markers of smoke absorption and self reported exposure to passive smoking. J Epid Comm Health 1984; 38:335-9.

7. Waage H, Silsand T, Urdal P, Langård S. Discrimination of smoking status by thiocyanate and cotinine in serum, and carbon monoxide in expired air. Intl J Epid 1992; 21: 488-493.

8. Haley NJ, Colosimo SG, Axelrad CM, Harris R, Sepkovic DW. Biochemical validation of self-reported exposure to environmental tobacco smoke. Environmental Research 1989;49:127-35.

9. Collier AM, Goldstein GM, Shrewsbury RP, Davis SM, Koch GG, Zhang CA, Benowitz NL, Lewtas J, Williams RW. Cotinine elimination following ETS exposure in young children as a function of age, sex and race. Proceedings of Indoor Air'93; Vol.1:669-74.

10. Bottoms SF, Kuhnert BR, Kuhnert PM, Reese AL. Maternal passive smoking and fetal thiocyanate levels. Am J Obstet Gynecol 1982; 144: 787-91.

11. Ownsby DR, Johnson CC, Peterson EL. Maternal smoking does not influence cord serum IgE or IgD concentrations. J Allergy Clin Immunol 1991; 88: 555-60.

12. Oryszczyn MP, Godin J, Annesi I, Hellier G, Kauffmann F. In utero exposure to parenteral smoking cotinine measurements, and cord blood IgE. J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 1169-74.

13. Luck W, Nau R, Hansen R, Steldinger R. Extent of nicotine and cotinine transfer to the human fetus, placenta and amniotic fluid of smoking mothers. Dev Pharmacol Ther 1995; 8: 384-395.

14. Sorsa M, Husgafvel-Pursiainen K. Assessment of passive and transplacental exposure to tobacco smoke. IARC Sci Publ 1988; 89:129-32.

15. Mochizuki M, Maruo T, Masuko K, Ohtsu T. Effects of smoking on fetoplacental-maternal system during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1984; 149: 413-20.

16. Ogden MW, Davis RA, Maiolo KC, Stiles MF, Heavner DL, Hege RB, Morgan WT. Multiple measures of personal ETS exposure in a population-based survey of nonsmoking women in Columbus, Ohio. Proceedings of Indoor Air'93; 1: 523-8.

17. Zahlsen K, Nilsen OG. Gas chromatographic analysis of nicotine in hair. Environmental Technology 1990; 11: 353-364.

18. Kintz P. Gas chromatographic analysis of nicotine and cotinine in hair. J Chromato 1992; 580: 347-353.

19. Li Y, Cheng L. Analysis of nicotine in hair as a biological marker for ETS exposure. Proceedings of Indoor Air'93; Vol.1:687-92.

20. Woodword A, Grgurinovich N, Ryan P. Breast feeding and smoking hygiene. J Epid Comm Health 1986; 40:309-15.

A MODEL TO ESTIMATE EXPOSURE TO TRAFFIC POLLUTION, A BASIS FOR STUDYING ITS POSSIBLE CONTRIBUTION TO ASTHMA

Jocelyne Clench-Aas and Steinar Larsen
Norsk Institutt for luftforskning

There is much discussion in the media today on the possible role of ambient air pollution on the development or aggravation of the chronic disease asthma. The most prevalent air pollution source in cities in Norway is traffic pollution, and it is therefore natural to focus on the possible role of this source. However, scientific evidence is lacking today that conclusively, causally connects traffic pollution to asthma. Ongoing research should, however, shed light on this issue.

What is traffic pollution?
The main health related pollutants from traffic are lead, carbon monoxide, nitrogen oxides, particulates and hydrocarbons, including both PAHs and VOCs. With the introduction of non-leaded gasoline in addition to reduction of the lead content in leaded gasoline, the importance of lead as a pollutant in Norway has been reduced substantially. Exposure to CO from traffic in Norway, in addition to occasionally reaching levels that can lead to health problems, can be used as a marker for exposure to traffic pollution in general.

Traffic is not only the primary source of air pollution in most cities and towns, it is noisy and unaesthetic and is a major and continuous source of annoyance to many people.

Exposure to traffic pollution
In order to relate specific health outcomes to exposure levels, or to set air quality guidelines, it is necessary to know in detail what concentrations of pollutants individuals are in reality exposed to. Population subgroups differ very much as to their pollution exposure. Children, for example, are often outdoors more hours in the day than adults. In Telemark, children were outdoors 6.5% of time in the winter and 23% in the summer, as compared to 1% and 3% in adults women and 4% and 19% in adult men (Clench-Aas et al., 1991). Some playgrounds are situated near roads with heavy traffic. Pollution inside a car may be higher than on the sidewalk. Inside a car, indoors at home, work or school, outdoors on a sidewalk are all different microenvironments. Pollution concentrations also vary substantially with time, due to variations in source strength (i.e. traffic flow) and dispersion (e.g. wind velocity). In order to define a person's exposure to pollution during a day, it is therefore necessary to know when and how long the person has been in each microenvironment, in addition to the concentration of each pollutant in each microenvironment.

In the later years, a method has been developed to estimate exposure to air pollutants that is called the diary method (Duan, 1982). In this method an individual keeps a diary for a preset length of time. The individual fills out the diary with information about location and health which is recorded chronologically, measurements of air pollutants are made outdoors and in different microenvironments.

Levels of air pollution differ considerably between microenvironments. Levels indoors are higher in areas where traffic pollution is high. In a study on carbon monoxide exposure in Oslo using portable carbon monoxide monitors, indoor values in buildings facing Rådhusgata (a busy street) were clearly higher than in those facing a courtyard. This was especially noticeable in shops at the ground level were the main door was frequently opened (Clench-Aas et al., 1989). Modern buildings where measures to improve air quality have been introduced, have reduced pollution concentrations indoors.

Dose is the concentration of a pollutant that has crossed a membrane in the body (Figure 1). It is influenced by many physiological parameters. It is this dose that potentially damages health. It is therefore important to quantify it correctly. The most common way is to measure values of various compounds, such as carbon monoxide, in blood. Other biological media, urine and expired air, can also be used to reflect body burden of air pollutant compounds.

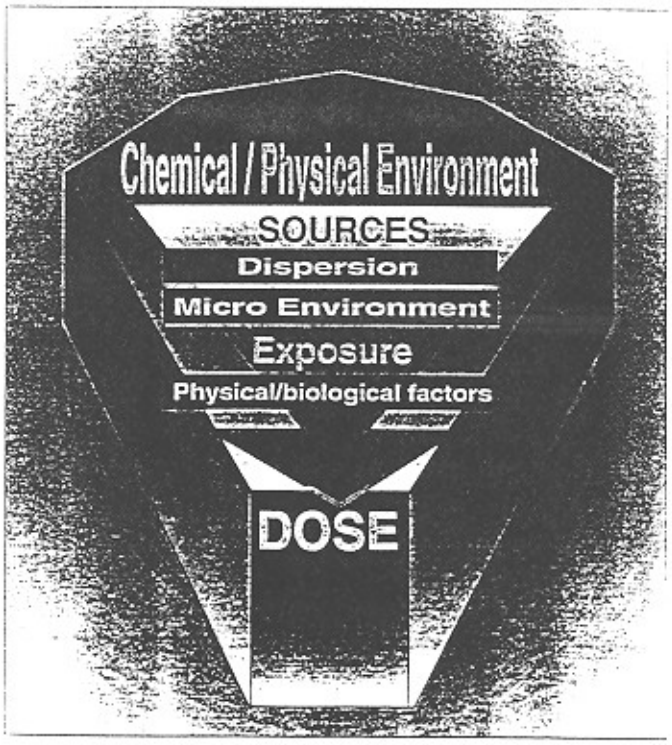


Figure 1: Schematic progression from the chemical and physical environment to dose.

Concentrations of pollutants in outdoor air

The method most often applied to measure population's exposure to pollution has been to set up one or several stationary pollution measuring stations in pertinent locations.

Measurements at a station at a fixed site in general do not represent the pollutant concentrations people are exposed to for reasons explained above (Figure 2).

Since it is expensive to do outdoor measurements, it is not possible to measure at a sufficient number of stations to get a complete picture of personal exposure. Therefore, dispersion modelling has become more and more used, to refine estimates of individual exposure.

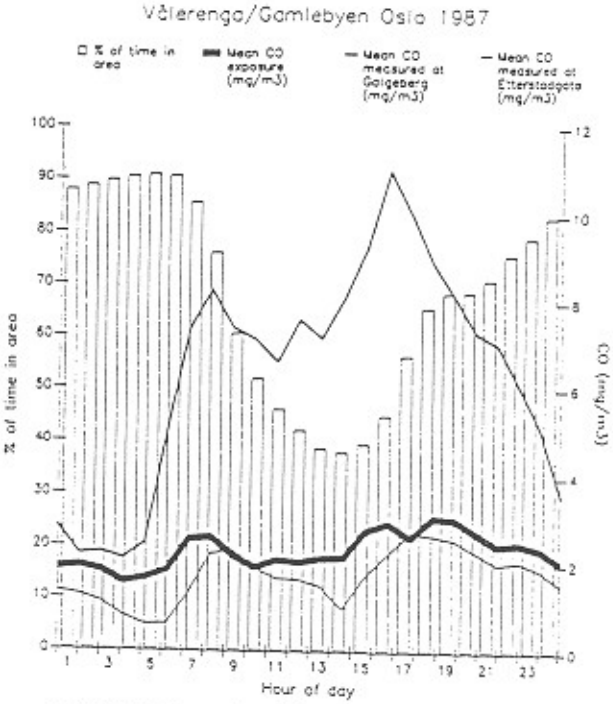


Figure 2: Outdoor concentrations of CO measured at Etterstad and Galgeberg in the Vålerenga area Oslo, as compared to hourly exposure estimates for the entire population. The percent of the population present at a given time in the Vålerenga area is depicted in the background.

Table 1 shows maximum short term and average concentrations of CO, NO_2, black smoke and PM10 (inhalable particles) measured at stations placed along the main road through a heavily populated area in the city of Oslo (Vålerenga). The heavy traffic

on the main roads of the area resulted in high air pollution levels which, during periods of poor dispersion, exceeded recommended air quality guidelines. The maximum short term concentrations (1-24 hour averages) exceeded air quality guidelines in a belt along this and the other main roads. The highest measured NO_2 concentration exceeded the guideline by a factor of almost 3, while the highest particle (PM10) concentrations exceeded the WHO guideline by a factor of about 6, and the US Primary Standard for PM10 by a factor of 3.

As an example of air quality in the area, results of continuous measurements (hourly average) of CO at a curbside station are shown in Figure3 (20 October-20 November 1987). The figure shows the typical variations in air pollutant concentrations due to daily traffic variation and variations in dispersion conditions. The study period included distinct air pollution episodes with very poor dispersion and high concentrations in the entire area.

Table 1: Maximum and average air pollutant concentrations measured near the main road (Strømsveien) through the study area.

	MONITORING STATIONS			Air quality guideline[1]
	Galgeberg (Curbside station)	Malerhaugen (25 m from road)	Ellerstadgt. (50 m from road)	
CO (mg/m³)				
Max. hourly average	29		19	25
Max. 8-hour average	20		15	10
NO2 (µg/m³)				
Max. hourly average		211	263	200
Max. 24-hour average	220	196	156	100
3 month average		63	56	75[2]
Black smoke (soot) (µg/m³)				
Max. 24 hour average		289	181	100
3 month average		61	42	40
PM_{10} (µg/m³)				
Max. 24 hour average	450		156	70[3]
3 month average			49	150[4]

1) Recommended air quality criteria for Norway.
2) 6 month average guideline.
3) WHO preliminary recommended guideline.
4) US Primary Air Quality Standard.

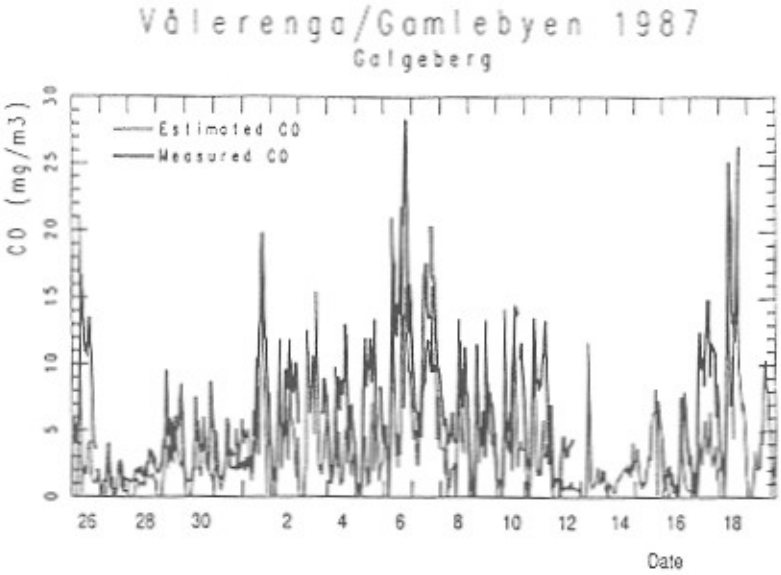


Figure 3: Measured and calculated hourly CO-concentrations at station Galgeberg for a one-month period in October-November, 1987.

A model for car exhaust exposure

Exposure estimates are based on calculations of air pollution concentrations in time and space by means of an air pollution dispersion model (Tonnesen, 1990) and the time/location information in the diaries. In this way it is possible to assign an exposure value to each person in a study, either as an index for his home, or as an actual concentration hour-by-hour. The estimates given by the dispersion model can be compared to the actual measurements made at several sites (as shown in Figure 3), whereas exposure estimates from the exposure model can be compared to measurements made by personal monitors.

The dispersion model used here is a modified version of the USEPA HIWAY2 model, modified to account for the dispersion effects of the relatively low traffic speed (generally less than 60 km/h).

The air pollution concentrations are calculated as shown in Figure 4.

The procedure is as follows:

* The receptor points (participant's home address and other

places of visit in the area during the study, (given by the diary) are positioned within a grid system. The receptor point for each address is defined as the midpoint of the facade facing the nearest street, 2 m above ground.

* The road system is partitioned into straight line road segments, and each segment's endpoints are positioned within the same grid system.

* The exhaust emissions for each road segment (g/m s) are calculated from traffic data (number of cars, speed, light/heavy duty) and emission factor data.

* The dispersion model then gives concentrations at each receptor point, either as index values for certain defined traffic and wind/dispersion conditions, or as actual hourly concentrations, based on actual traffic and dispersion data hour-by-hour.

* The chemical submodel for NO to NO_2 conversion takes account of the NO-NO_2-O_3 reaction scheme.

*The background pollution level, representing other sources inside and outside the area, is estimated. For NO_2, the estimate is based on regional ozone measurements.

*To calculate indoor exposure, a separate outdoor/indoor transfer model was devised, taking account of height above ground, whether the apartment faces the street or the backyard and the quality of the windows.

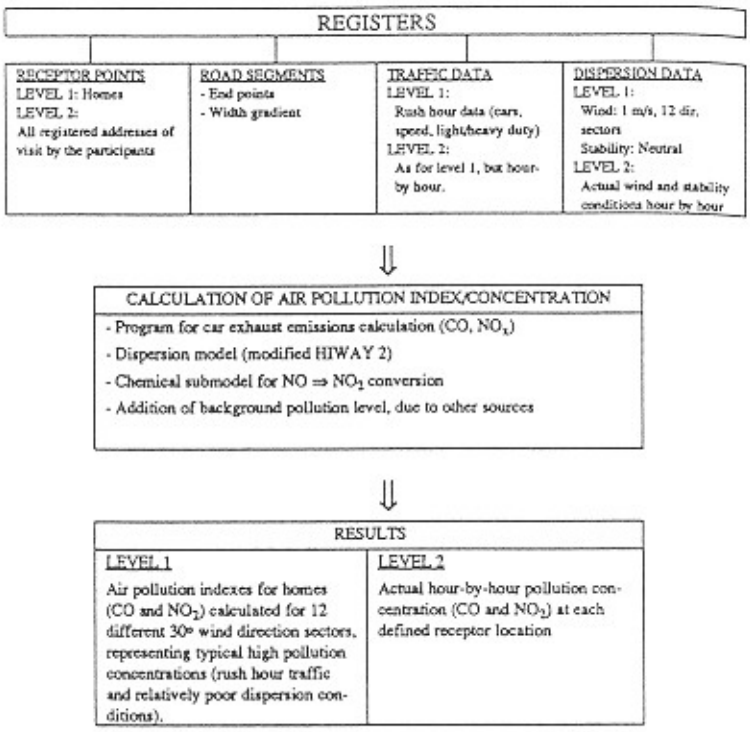


Figure 4: Diagram showing the principles of the calculation of air pollution exposure (outdoor concentrations) as an index (level 1) or as hourly averages (level 2).

*Air pollution exposure indices are calculated for CO and NO_2 that represent rush hour conditions and relatively poor atmospheric dispersion conditions. The highest actual concentration to be expected will occur for much poorer dispersion conditions, and will be a factor 2-3 larger than the calculated indices.

*Exposure estimates are also calculated hourly for CO and NO_2 that represent the actual pollution level experienced at each defined receptor location hour-by-hour throughout the diary period of each participant. The hourly values can be aggregated to also provide an average and maximum exposure for each participant in addition to each individual's 75th and 90th percentile of air pollution exposure.

Comparison between calculated and measured exposure

During the field campaign of the health study in Vålerenga in Oslo, continuous measurements of air pollution were carried out at two fixed monitoring stations (Larssen et al., 1993).

Figure 3 shows as an example results of measured CO concentrations (1-hour averages) at the stations "Galgeberg" versus those calculated by the exposure model. The figure shows that the main features of the variation in air quality is

accounted for by the model. The correlation coefficient between calculated and measured hourly concentrations at Galgeberg station was 0.702, for the entire measurement period.

"Galgeberg" is a curbside site of the main road through the area (Stromsveien, which at that time had about 35 000 annual average daily traffic, of which about 15% was heavy duty diesel), and was situated about 75 m away from a busy street crossing with traffic lights.

A further possibility of checking the quality of the exposure estimates was provided by the measurements with personal CO monitors carried by 10 of the participants for 24 hours each.

Figure 5 shows, as examples, measured versus calculated CO concentrations (1-hour averages) for three of the participants carrying personal monitors. These three examples were selected because their diaries were completely filled out.

Figure 5 shows measured versus calculated CO concentrations (1-hour averages) for three of the participants carrying personal monitors.

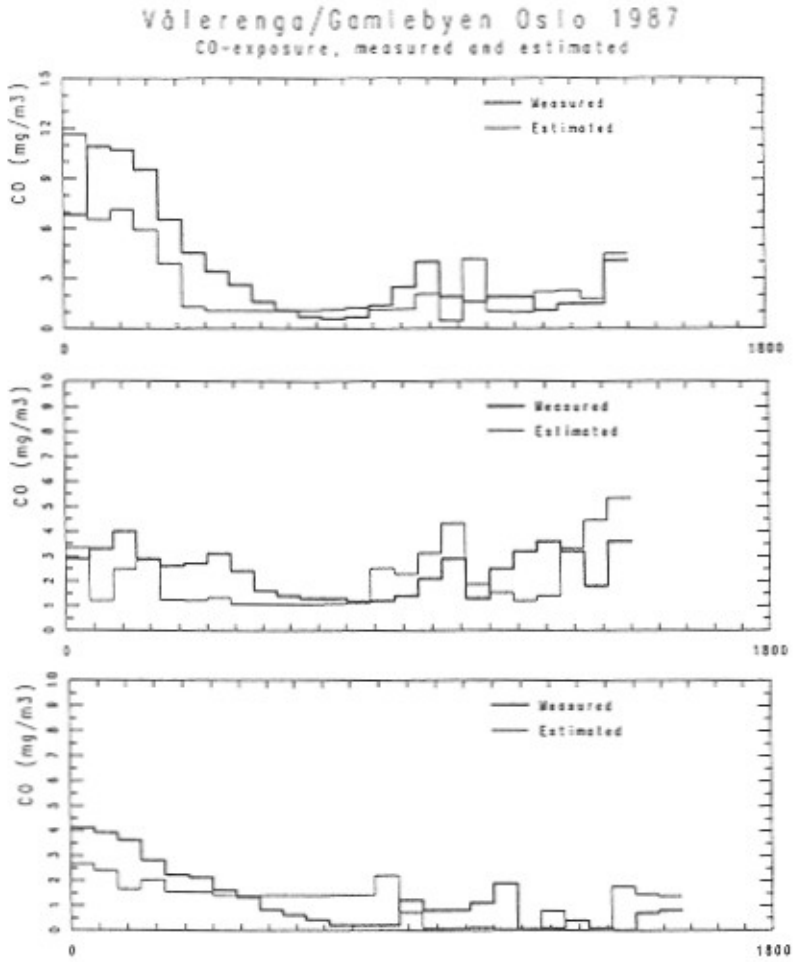


Figure 5: Comparison between CO exposure with personal monitors, and that calculated by the exposure model, for 3 individuals, over 24-hour periods.

In the three selected examples there is agreement in level and variations between measured and estimated personal exposure. Discrepancies are found for these and the other seven participants, due to e.g. 1) smoking and exposure to passive smoking, which is not taken into account in the calculations, 2) periods of movement in the area where accurate filling out of diary is difficult, and 3) work place exposure which is not accounted for in the calculations.

Future study on the possible effect of traffic pollution on asthma symptoms in school age children.

The diary method of exposure estimating will be used in a diary study of school age children that begins this winter (93/94). Children (1st to 6th grades) will fill out a daily diary of health symptoms including those of the upper and lower airways and information necessary to calculate exposure over a 6 week period.

This study will be carried out concurrently with a cohort study of 180 school age children showing signs of chronic obstructive lung disease. This latter study is part of a European study being performed in 10 countries in both eastern and western Europe during the winter 93/94.

In the European study, information from a diary, and peak expiratory flow (PEF) values measured twice a day will be related to concentrations of SO_2,

NO_2 and PM10. Some indoor measurements of NO_2 will be included.

The Norwegian part is a co-operative study between the Norwegian Institute of Air Research (NILU) and Ullevål hospital.

References

1.Clench-Aas, J., Myhre, K., Krognes, T., Bartonova, A., Johnsrud, M. and Neslein, I.L. (1989) Carbon monoxide exposure in individuals working along Radhusgata, Oslo, Norway, 1987. Norsk institutt for luftforskning, Lillestrom (NILU OR 44/89).

2. Clench-Aas, J., Larssen, S., Bartonova, A., Aarnes, M. J., Myhre, K., Christensen, C.C., Neslein, I.L., Thomassen, Y., and Levy, F. (1991) The health effects of traffic pollution as measured in the Vålerenga area of Oslo - summary report. Norsk insitutt for luftforskning, Lillestrom (NILU OR 7/91).

3. Duan, N. (1982) Models for human exposure to air pollution. Environ. Internat., 8, 305-309.

4. Larssen, S., Tonnesen, D., Clench-Aas, J., Aarnes, M.J., and Arnesen, K (1993) A model for car exhaust exposure calculations to investigate health effects of air pollution. Sci. Tot. Environ., 134, 51-60.

5.Tonnesen, D. (1990) Kartlegging av trafikkbidrag til timevise konsentrasjoner av CO og NOx. Modellbeskrivelse. Norsk insitutt for luftforskning, Lillestrøm (NILU OR 19/90).

NorAge
Nordic Society for Research in Brain Aging

Nordic Society for Research in Brain Aging (NORAGE)

The purpose of the society is to promote development of basic and clinical research and education in the brain's ageing and its diseases. This means that the society shall organize conferences, workshops and symposia in these areas. NORAGE shall also function as a referral body for all the Nordic countries and the society is working to establish a collaboration with the Nordic Council.

The society is open to Nordic citizens who either work actively or do research within the field of the brain's ageing and its diseases.

The society was constituted in the spring of 1991 and the first congress of NORAGE was held in October, 1992 in Copenhagen. Planned activties for 1994 are the second congress of NORAGE in October 14-15, 1994 in Oslo, Norway.

Application for membership is paying the annual due of SEK 100. Inquires of NORAGE can be directed to the Secretariat in Umeå.

NORAGE	Dept. of Geriatric Medicine University of Umeå S-901 87 Umeå Sweden	or	Ph. +4690101840 Ph. +4690158778 Fax +4690130623

Original artikkel:

SAMMENHENGEN MELLOM BARNS SYKELIGHET OG MILJØET

Liv Belsby og Liv Grøtvedt
Statistisk Sentralbyrå

Statistisk Sentralbyrå's (SSBs) helseundersøkelser fra 1968, 1975 og 1985 viser en øket forekomst av allergiske sykdommer generelt og eksem spesielt hos barn. For årene 1968, 1975 og 1985 var det hhv. 4.8, 6.9 og 13.5 prosent barn i alderen 0 - 17 år som hadde allergi. Tilsvarende tall for eksem i denne aldersgruppen var 3.0, 4.4 og 9.4. Rapporter om barns helse har ofte fokusert på økningen i astma og andre luftveissykdomer og noen ganger satt dette i forbindelse med miljøforurensning, (1-4). Den tekniske utvikling de siste tiårene har ført til innemiljøforhold med tettere hus, høyere temperatur og høyere luftfuktighet. En viktig faktor som påvirker innemiljøet er tobakksrøyking, og man har funnet at passiv røyking hos barn gir overhyppighet av luftveisinfeksjoner, mellomørebetennelser og bronkitter (5-8).

På grunn av den registrerte økningen i allergiske lidelser hos barn i helseundersøkelsene, er hensikten her å belyse hvilke faktorer som har sammenheng med slik sykdom. På bakgrunn av rapporter om mulige påvirkningsfaktorer for luftveissykdommer og allergier vil vi teste ut spesifikke hypoteser om sammenhengene mellom barns helse og ulike miljøindikatorer (fysisk og psykososialt miljø og økonomi). Vi har benyttet data fra Helseundersøkelsen 1985, som er den mest omfattende av de tre undersøkelsene. Sammen med andre studier som er gjort av 1985-undersøkelsen vil denne studien kunne bedre grunnlaget for å samle inn mest mulig relevante data - også om barn - i neste helseundersøkelse i 1995.

Materiale

Utvalget til Helseundersøkelsen 1985 ble trukket i to trinn etter Statistisk senteralbyrås utvalgsplan. Dataene ble samlet inn ved intervju med personene i de utvalgte husholdningene, voksne skulle svare for barn under 16 år. Det ble oppnådd intervju med 10576 personer i 4333 husholdninger, etter frafall på 21.3% av personene. Nettoutvalget hadde 2480 barn under 16 år. Intervjuene ble i hovedsak gjennomført i oktober - november 1985.

Indikatorer på sykelighet

Kriterier for sykdom, skade eller lidelse var nedsatt aktivitet i daglige gjøremål, kontakt med lege/sykepleier eller bruk av medisin i 14-dagersperioden eller syketilfelle som var medfødt eller varig og som ikke ble registrert under de tre første kriteriene. Det skulle i tillegg leses opp fra et kort der mange vanlige sykdommer var listet opp. Nærmere beskrivelse av materialet er publisert av Statistisk sentralbyrå (9).

Allergisk sykdom er definert ved diagnosene eksem og/eller elveblest og/eller astma og/eller høysnue. Astma er også benyttet som en selvstendig indikator på sykelighet. Luftveissykdom er definert som alle typer av luftveissykdommer, både allergiske og ikke-allergiske som forkjølelse og halsbetennelse. Infeksjonssykdom omfatter alle typer betennelsessykdommer, uavhengig av hvilken diagnosegruppe sykdommen tilhører (betennelser i øret- mellomøret, betennelse i øye eller øyelokk, hudinfeksjoner, forkjølelse, bronkitt, blærekatarr etc). Luftveisinfeksjon er en avgrensning av gruppen infeksjonssykdommer, og består av de ikke- allergiske luftveisinfeksjonene. Ørebetennelser er inkludert i denne gruppen. Hudsykdom omfatter både allergiske og ikke-allergiske hudsykdommer, og eksem utgjør en stor del av denne sykdomsgruppen. Sykdomsgruppen varig sykdom er tenkt å fungere som en indikator på barns helse generelt. Syketilfelle med

enkelte spesielle diagnoser ble i Helseundersøkelsen 1985 alltid regnet som varig, mens andre tilfelle ble regnet som varige hvis de hadde vart i 6 måneder eller mer, (10). Variabelen kan også nærmest oppfattes som en kontroll som bør være med i analysen i tillegg til mer spesifikke sykdomsvariable.

Sykdomsgruppene som er brukt i denne analysen er tildels overlappende. Dette gjelder i høy grad gruppene allergi og hudsykdommer. Rundt halvparten av luftveissykdommene hos barn er dessuten allergiske og av infeksjonssykdommene vil en mindre del registreres som luftveissykdommer.

Miljøfaktorer og økonomi

Det fysiske miljøet er målt ved daglig røyking hos voksne i husholdningen, grad av tettbygdhet, antall bomiljøplager i/ved boligen som støy, støv, røyk og lukt, og type vei i nærheten av bostedet. Det psykososiale miljøet er søkt målt ved gjennomsnittsverdi for psykisk tilstand hos mor basert på flere spørsmål, der høy verdi indikerer dårlig psykisk helse. Morens arbeidstid kan sees som en erstatning for opplysning om barnet går i barnehage eller ikke, som vi ikke hadde tilgjengelig i vårt datasett. Familiens sosiale kontaktnett er målt ved hvor ofte familien er sammen med venner eller slekt utenom husholdningen i fritiden. Alkoholforbruket til de voksne er tenkt å indikere grad av stress og psykisk belastning for barna. Økonomiske forhold er målt ved husholdningens inntekt gitt i antall tusen kroner pr år. Av målehensyn har vi benyttet husholdingens økonomi også som indirekte mål for sosioøkonomiske forhold. Vi har med en variabel for ekteskapelig status, for på den måten å kunne skille mellom separerte/skilte og andre foreldre. En variabel for familietype skiller mellom par med barn og enslige med barn.

Avhengighet mellom barn fra samme husholdning

Standard analyse forutsetter at observasjonene er uavhengige. Barn innen samme husholdning vil som regel ha de samme biologiske foreldre og dermed arvemessige likheter. De vil dessuten stort sett ha det samme miljøet. Derfor er det rimelig å forvente en viss likhet når det gjelder helseproblemer. Dette tilsier avhengighet når det gjelder sykdom mellom barn fra samme familie. Denne eventuelle avhengigheten er det tatt hensyn til i analysen.

Statistisk metode

Modelltestinger er gjort utelukkende på tobarnsfamilier. Uttrykt matematisk, er formålet med undersøkelsen å finne sannsynligheten

(a)

$$\Pr(Y = 1 \mid x_1, \ldots x_p),$$

hvor Y=1 når barnet har den aktuelle sykdommen og Y=0 når barnet ikke har sykdommen, $x_1, \ldots x_p$ er settet med de påvirkende variablene. Vi ønsker å finne ut hvilke miljøfaktorer som påvirker denne sannsynligheten på en signifikant måte og i hvor stor grad de påvirker sannsynligheten. En fordel ved å benytte en slik matematisk modellering er at effekten av miljøet lett kan testes ut simultant.

Denne situasjonen beskrives, under forutsetning om uavhengighet mellom observasjonene, av en logistisk regresjonsmodell (11). Antagelsen om uavhengighet betyr i denne situasjonen at gitt at et barn for eksempel er allergisk, så skal ikke det påvirke sjansen for at et annet barn i utvalget er allergisk. Dersom utvalget var trukket på personnivå og ikke inkluderte andre husholdningsmedlemmer ville denne forutsetningen sannsynligvis vært oppfylt. Utvalget til helseundersøkelsen er imidlertid trukket på husholdningsnivå, og antakelsen om uavhengighet er ikke oppfylt mellom søsken. Det viser sannsynlighetene, estimert på bakgrunn av tobarnsfamilier,

$$\Pr(\text{Allergisk} \mid \text{et søsken allergisk}) = .22,$$

mens

$$\Pr(\text{Allergisk}) = .11.$$

Dvs at gitt at et søsken er allergisk, er det langt større sannsynlighet for at barnet er allergisk enn den generelle risikoen, estimert til .11 i utvalget. Derfor er forutsetningen om uavhengighet opplagt ikke oppfylt. Tilsvarende sannsynligheter for varig syk er .34 og .25, dvs også en tydelig avhengighet.

Avhengigheten mellom søsken gjør at vi ikke kan bruke den

vanlige logistiske modellen. Sannsynlighet (9) modelleres i stedet med en betinget logistisk modell. Den enkleste modellen å estimere, er hvor søskenets tilstand er lagt inn som er 0-1 forklaringsvariabel i modellen. I modellen for allergi vil denne dikotome variabelen være 1 hvis søskenet også er allergisk og 0 ellers. Modellen for varige sykdommer formuleres tilsvarende. Av estimeringshensyn begrenser vi oss til et datasett, som bare består av tobarnsfamilier, se Rosner (12), for denne og den mer generelle modellen for vilkårlig antall barn i familiene. Utvalget til Helseundersøkelsen 1985 har 548 tobarnsfanilier. Modellen for det j'te barnet i den i'te familien skrives

(b)

$$Pr(Y_{ij}=1)=\frac{e^{(\beta_0+\beta'x^0_{ij}+\gamma'\chi^1_{ij}+\alpha z_{ij})}}{1+e^{(\beta_0+\beta'\chi^0_{ij}+\gamma'\chi^1_{ij}+\alpha z_{ji})}}$$

hvor χ^0 og χ^1 er settene med forklaringsvariable spesifikke for henholdsvis familie og person. Videre er z_{ij} ''søskenutfallet''. Modellen estimeres med en prosedyre for vanlig logistisk regresjon.

Resultater

Modellen viser at barn som bor i kommuner med flere enn 20 000 innbyggere har større sannsynlighet for å ha allergi enn barn i mer spredtbygde strøk og at hvis søskenet har allergi har barnet selv også økt sannsynlighet for å bli allergisk (tabell 1) Effekten er statistisk signifikant (5% nivå) også kontrollert for husholdningsinntekt og miljofaktorer (røyking, støy, støv, lukt, type vei i nærheten av bostedet). Det var ingen korrelasjon mellom voksne i samme husholdning i allergi forekomst. Det kan tyde på at det er den genetiske likheten som er viktigst for avhengighet mellom barna. Sannsynligheten for allergi ble estimert til 13 prosent for barn uten allergisk søsken og 27 prosent for barn med allergisk søsken i bostedsstrøk med 20 000 eller flere innbyggere, (tabell 1). Hos voksne var allergiforekomsten 6%.

Tabell 1. Estimert betinget sannsynlighet for barn i gruppen 0-15 år, gitt søskenets tilstand for tettbygde og spredtbygde strøk (2-barnsfamilier)

	Antall innbyggere på bostedet	
Søskenets tilstand	Færre enn 20 000	Flere enn 20 000
Ikke allergisk	.09	.27
Allergisk	.31	.37

For astma var det ingen sammenhenger med noen av de miljofaktorene vi har med i analysen. For luftveissykdommer ble det funnet søskenavhengighet. Vi finner at jo flere timer moren arbeider, jo mindre er sannsynligheten for at barnet har infeksjonssykdommer. Sannsynligheten for å få en luftveisinfeksjon avtar med alderen. Det er også signifikant sammenheng mellom arbeidsledighet og luftveisinfeksjoner, slik at det var mer infeksjoner i familier som var rammet av permisjoner eller arbeidsledighet. For denne sykdomsgruppen er det også avhengighet mellom søsken. Vi finner ingen sammenheng mellom barnas passive røyking og luftveisinfeksjoner (inkludert mellomørebetennelser) slik andre studier viser. (5-8)).

For hudsykdommer er søskenavhenigighet og antall timer mor arbeider begge signifikante faktorer. Gitt at søskenet har en hudsykdom, så er sjansen for at barnet selv også har en hudsykdom større. Økende antall timer moren jobber gir også øket sjanse for hudsykdommer.

For gruppen varige sykdommer er også tettbygdhet og søskenavhengighet signifikante faktorer (tabell 2).

Tabell 2. Estimert betinget sannsynlighet for varig sykdom blant barn i gruppen 0-15 år, gitt søskenets tilstand for tettbygde og spredtbygde strøk (2-barnsfamilier)

	Antall innbyggere på bostedet	
Søskenets tilstand	Færre enn 20 000	Flere enn 20 000
Ikke varig sykdom	.22	.27
Varig sykdom	.31	.37

Modelltestinger er gjort utelukkende på tobarnsfamilier.
Tabell 3 viser hyppigheter for en del utvalgte helse-indikatorer etter grad av tettbygdhet for hele materialet.

Tabell 3. Forekomst av sykelighet i prosent for barn i gruppen 0-15 år i bostedsstrøk med varierende grad av tettbygdhet

	Antall innbyggere på bostedet				
Indikator	Spredt-bygd	200-1 999	2 000-19 999	20 000-99 999	100 000-og flere
Allergi	11.3	10.7	10.2	15.5	13.9*
Astma	1.5	3.3	2.5	2.1	2.0
Infeksjonssykdommer	14.0	14.3	15.6	16.3	15.9
Luftveisinfeksjoner	12.4	10.7	11.7	14.5	13.7
Hudsykdommer	11.0	8.9	9.7	12.8	15.1
Varige sykdommer	26.1	25.2	22.0	29.3	29.0*
Antall barn	621	551	590	290	410

* $p < 0.05$

Diskusjon

For allergiske sykdommer blir fysiske miljofaktorer som luftforurensning i inne eller uteluft eller kontakt med kjemiske stoffer tillagt betydning, (11). Luftveissykdom og betennelsessykdom blir også ofte satt i forbindelse med ulike typer forurensning fordi forurensing generelt antas å gi nedsatt motstandskraft mot sykdommer og dermed en økt tendens til infeksjoner. Fra biltrafikk får vi for eksempel nitrogendioksid som kan gi økt mottakelighet for luftveisinfeksjoner og andre lungesykdommer hos barn, (21). Flere undersøkelser finner sammenhenger mellom luftforurensninger og helse, men med andre sykdomsmål som symptomer fra luftveiene (13) eller symptomer som muskelsmerter, tretthet og hodepine (14). I en undersøkelse av sammenhenger mellom trafikkbelastning og virkninger bl. a. på befolkningens helse i Vålerenga/Gamlebyen i Oslo fant (15) sammenhenger mellom selvrapportert forekomst av åndedretts- og luftveisplager og luftforurensningsnivå. Spørsmålene som ble brukt i Vålerengaundersøkelsen er delvis sammenlignbare med spørsmålene i Helseundersøkelsen 1985. I Vålerenga/Gamlebyen var det så mange som 20 prosent som oppga at de hadde allergi (uspesifisert). En undersøkelse av barn i Telemark fra 1991 delte områdene inn etter forurensningsgrad på samme måte som det var blitt gjort i Grenlandsundersøkelsen, (13). Man fant her ingen overhyppighet av astma, eksem eller andre allergiske sykdommer i de mer forurensede områdene (Jon Steen-Johnsen, Roald Bolle og Jan Holdt). Se dette nummeret av Norsk Epidemiologi.

Våre resultater viser at grad av tettbygdhet ser ut til å ha betydning for barns fysiske helse. For allergi og varige sykdommer er det signifikant større sannsynlighet for å bli syk i tettbygde strøk. Hudsykdommer er også hyppigere i tettbygde enn i spredtbygde strøk, (tabell 3), men gir ikke signifikant utslag i modellen. Tabell 3 viser at det for alle sykdomsmålene, bortsett fra for astma, er en mer eller mindre utpreget tendens til høyere hyppighet i byer og tettbygde strøk. Denne konsistens i dataene gjør at vi har grunn til å tro at den forskjellen mellom spredtbygd og tettbygd som vi finner i modellen for allergi og varige sykdommer er en virkelig forskjell.

Grad av tettbygdhet kan oppfattes som et mål på det fysiske miljøet, og da spesielt den generelle luftkvaliteten. Nærhet til sterkt trafikkert vei har imidlertid ingen viktig betydning, selv om en skulle tro at husholdninger som ligger mindre enn 25 meter fra en hovedvei med stor trafikk ville være mer utsatt for luftforurensning både i og utenfor boligen enn andre. Det er litt overraskende at et relativt objektivt stilt spørsmål som dette ikke gir utslag på noen av sykdomsmålene.

Det er også klart at grad av tettbygdhet kan skjule mange

andre forskjeller enn luftkvalitet og fysisk miljø. Eventuelle forskjeller i inntekt, arbeidstid eller røykevaner har vi riktignok korrigert for. Målet for tettbygd-spredtbygd kan likevel være korrelert med kausale faktorer som vi ikke har fått med i modellen.

For alle typer sykdommer vi har sett på, bortsett fra for astma, er søskenavhengigheten positiv og signifikant. Det betyr at det er en opphopning innen familien. Det kan bety at den genetiske avhengigheten er sterk, eller at det er variable som påvirker familiens miljø og som har sterk betydning for de sykdommene vi har sett på og som helseundersøkelsen ikke måler. Umålte faktorer i ute- eller inneluft kan ha betydning for risikoen for disse sykdommene. Muggsopp, støv eller dyrehold kan for eksempel tenkes å ha betydning. Søskenavhengigheten kan altså delvis tolkes som resultat av et måleproblem. For de smittsomme sykdommene luftveissykdommer, luftveisinfeksjoner og infeksjonssykdommer kan søskenavhengigheten også skyldes smitte mellom barn i samme husholdning. Både for astma og for andre allergiske sykdommer har man funnet genetisk avhengighet, (3). For allergi generelt finner vi søskenavhengighet, men altså ikke for astma alene. Det at vi ikke finner slik avhengighet for astma, kan henge sammen med at antallet barn med astma er for lite til at avhengigheten kan estimeres (n = 31).

For voksne er forskjeller i kronisk sykelighet (varig sykdom) mellom ulike sosiookonomiske grupper dokumentert i flere undersøkelser, (17-19). Det ble i Helseundersøkelsen 1975 funnet små forskjeller i kronisk sykelighet mellom barn i arbeiderfamilier og barn i familier med høyere funksjonær som hovedinntektstaker. Forskjellen så ut til å gjelde særlig for medfødt sykdom, (20). Kristofersen (21,22) har tidligere med data fra Helseundersøkelsen 1985 vist at barn av aleneforeldre har mer langvarig sykdom enn barn som bor sammen med gifte eller samboende foreldre. I vår analyse ga ikke faktorer som husholdningsinntekt, antall personer pr. rom, ekteskapelig status eller familietype noen sterk målbar virkning på barnas fysiske helse.

Konsekvenser for senere arbeid - konklusjoner

En slik analyse som dette bør også brukes til å vurdere endringer i type data som bør innsamles ved nye SSB helseundersøkelser. Det er mulig at miljøfaktorene ikke er tilstrekkelig godt nok målt i helseundersøkelsen. Nærhet til sterkt trafikkert vei eller røyking i husholdningen er eksempler på forhold som kan forandres dersom sykdom oppstår i en familie. Familier som får allergiske barn vil kanskje slutte å røyke inne i boligen eller flytte fra et sterkt trafikkbelastet område. Helseundersøkelsen er tverrsnittsdata, med liten mulighet til å få opplysninger om helserelevant atferd i tiden forut for undersøkelsen. Spørsmål om tidligere atferd, som for eksempel grunn til flytting, eller om når intervjuobjektet sluttet å røyke daglig kunne imidlertid forbedre dataene noe. En annen mulig svakhet ved spørsmålene om røyking er at det bare blir spurt om røyking generelt (daglig røyking), og ikke om det røykes sammen med barna og/eller i boligen.

Siden analyseresultatene fra denne og andre undersøkelser tyder på at byene er spesielt utsatt, bør kanskje utvalget utvides og stedfestes i byene, i hvert fall ned på bydel (23) har tidligere påvist store forskjeller i dødelighet mellom bydelene i Oslo med høyere dødelighet i Oslo øst, indre by. Det kan også være god grunn til å fokusere sterkere på barns sykelighet. Muligens reagerer barn mer omfintlig på ulike faktorer i miljøet rundt seg enn voksne. Den registrerte økningen i hudsykdommer og allergier i SSBs helseundersøkelser var sterkere for barn enn for voksne, og sterkere for små barn enn for større barn.

Litteratur

1. Carlsen KH, Lødrup KC, Carlson O, Mowinckel P. Sykelighet og dødelighet av obstruktiv lungesykdom hos barn i Norge. Tidsskrift for den Norske Lægeforening 1990;110:2068-2071

2. Melsom R. Hyppigere innleggelser av barn på grunn av astma. Tidsskrift for den Norske Lægeforening 1990;110:3219-3221

3. Magnus P, Kongerud J, Bakke, JV. Har vi en astmaepidemi? Tidsskrift for den Nor-

ske Lægeforening 1991; 111: 972-975

4. Statens forurensningstilsyn. Virkninger av luftforurensning på helse og miljø. Anbefalte grenseverdier. Rapp. 92:16, SFT. 1992

5. Helsedirektoratet. Handlingsplan for barn og unge med allergi/overfølsomhet, astma og andre kroniske lungesykdommer. Helsedirektoratets utredningsserie 2/91. 1991

6. Colley JRT, Holland WW, Corkhill RT. Influence of Passive Smoking and Parental Phlegm on Pneumonia and Bronchitis in Early Childhood. Lancet 1974;11:1031-1034

7. Bonham GS, Wilson RW. Children's health in families with cigarette smokers. Am J Public Health 1981;71:290-293

8. Kraemer MJ, Richardson MA, Weiss NS, Furukawa CT, Shapiro GG, Pierson WE, Bierman W. Risk Factors for Persistent Middle-Ear Effusions. Otitis Media, Catarrh, Cigarette Smoke Exposure, and Atopy. JAMA 1983;249:1022-1025

9. Statistisk sentralbyrå. Helseundersøkelse 1985. Norges offisielle statistikk B 692, Oslo-Kongsvinger. 1987

10. Carlson O. Arkivkatalog for Helseundersøkelsen 1985. Interne notater 87/7, Statistisk sentralbyrå. 1987

11. McCullagh P, Nelder JA. Generalized linear models, 2nd Edition. Chapman and Hall London. 1989

12. Rosner B. Multivariate Methods in Ophtalmology with Application to Other Paired-Data Sitiation. Biometrics 1984; 40: 1025-1035

13. Clench-Aas J, Bjerknes Haugen G. Korttidsstudie av sammenhengen mellom luftforurensninger og helsevirkninger i Grenland. Hovedrapport. Norsk institutt for luftforskning, Statens institutt for folkehelse og Norsk regnesentral. NILU OR 58/91. 1991

14. Clench-Aas J, Larssen S, Bartonova A, Aarnes MJ, Myhre K, Christensen CC, Neslein IL, Thomassen Y, and Levy F. The Health Effects of Traffic Pollution as Measured in The Valerenga Area of Oslo. Summary report. Norsk institutt for luftforskning OR 7/91. 1991

15. Hjorthol R, Kolbenstvedt M, Klæbu R, Nondal T. Bytrafikk, bomiljø og helse. Rapport 0073, Transportøkonomisk institutt, Oslo. 1990

16. Botten G. Genetics and asthma. Norsk Epidemiologi 1992;3:16-20

17. Elstad JI. Kroniske lidelser og sosial klasse. Arbeidsnotater nr. 170, Institutt for sosiologi, Universitetet i Oslo. 1981

18. Andersen AS, Kristiansen JE, Skarstad O, Wilse HP. Inntektsfordeling og levekår. Samfunnsøkonomiske studier 46, Statistisk sentralbyrå, Oslo. 1980

19. Statistisk sentralbyrå. Levekårsundersøkelsen 1980. Norges offisielle statistikk B320, Oslo-Kongsvinger. 1982

20. Hansen A, Andersen AS. Barns levekår. Statistisk sentralbyrå, Statistiske analyser 53, Oslo - Kongsvinger. 1984

21. Kristofersen LB. Helseforhold blant barn og unge. Helse i Norge; Sykdom, livsstil og bruk av helsetjenester. Torbjørn Moum (red.), Gyldendal. 1991

22. Kristofersen LB. Recent Trends in Socio-economic Differential Mortality in Norway in: Socio-economic Differential Mortality in Industrialized Societies. INED, INSEE, CICRED. Paris 7. 1991

23. Kristofersen LB, Borgan JB, Moe Christie V. Speilbilder av helsetilstanden i storby. Sosioøkonomiske forskjeller i dødelighet i regioner i Norge og Oslo 1970-1985. Norsk institutt for by- og regionforskning. NIBR-notat 131. 1989

EPIDEMIOLOGISKE UNDERSØKELSER AV ASTMA HOS BARN
Noen hjertesukk - og noen forslag

Kjell Aas
Forskningsinstitutt for pediatrisk allergologi, lungemedisin og miljø (FIRPALM) og Voksentoppen, Røde Kors' og statens sykehus for allergi og astma

Hvor mange barn har astma? Hva er insidens, årsprevalens og kumulativ prevalens ved forskjellige alderstrinn? Hvor alvorlig er problemet - dvs hvordan fordeler dette seg mellom mild, middels alvorlig, alvorlig og meget alvorlig? Hvilke konsekvenser har dette for det enkelte individ, familien og samfunnet? Øker insidens og årsprevalens, og hvor betydelig er en eventuell økning? Hvilke forhold betyr noe for utvikling av astma?

Dette var viktige spørsmål for utarbeidelsen av "Handlingsplan for barn og unge med allergi/overfølsomhet, astma og andre kroniske lungesykdommer" (1) - og umulig å besvare på en presis måte. Til og med sykehus-innleggelser og konsultasjoner har vært mangelfullt registrert. Det vitenskapelige grunnlag for å bedømme storrelsen av astmaproblemet er såre mangelfullt. Usikkerheten omkring tidligere epidemiologiske undersøkelser er behorig kritisert av Magnus et al i en artikkel i Tidsskr f den norske lægeforening (2), men forfatterne bygger selv på statistikk fra den norske helseundersøkelsen (3) som heller ikke er egnet til å besvare våre spørsmål.

De tidlige publikasjoner som man bygger på i spørsmålet om astma øker, kan ikke rettes opp eller suppleres med relevante data. Det er synd, for det betyr at vi i all fremtid må være usikre på i hvilken grad forekomst og årsaksforhold har endret seg de siste 50 årene. Det er nå gjennomfort epidemiologiske undersøkelser i Nord-Norge (4) og Telemark (5). Vi venter på publikasjonene slik at vi kan ta standpunkt til i hvilken grad disse gir svar på noen av de spørsmålene vi har.

Tiden er overmoden for å legge et brukbart vitenskapelig grunnlag for de spørsmål som stilles i fremtiden, og som politikerne trenger svar på for å gjøre de rette valg i vanskelige prioriteringsspørsmål. Det trenges ensartede diagnostiske kriterier både for diagnosen astma og for alvorlighetsgrad av sykdommen, standardiserte metoder og standardiserte spørre- og registreringsskjema. For å kunne sammenlikne oss med andre land og vurdere eventuelle endringer over tid trenger, vi å folge enhetlige standarder, men de mangler! Uten sikre diagnostiske kriterier og oversikt over fordelingen av milde og alvorlige tilfeller kan vi heller ikke utrede sykdommens konsekvenser for individ, familie og samfunn på noen meningsfylt måte, og vi får ikke noe dokumentert grunnlag for kostnads-overslag, prioritering av tiltak og konsekvensanalyser (1).

Diagnostiske kriterier for astma
Hos barn som er store nok til å samarbeide i lungefunksjons- og provokasjonstesting, kan diagnosen langt på vei sikres gjennom utvalgte undersøkelser. Hit hører undersøkelser som kan bekrefte eller avkrefte bronkial obstruksjon, om obstruksjonen er reversibel og om det foreligger bronkial hyperreaktivitet og/eller bronkial allergi (jfr definisjonen av astma (6)). Objektive undersøkelser er også viktige for vurdering av alvorlighets-grad. Både hos barn og voksne pasienter er egenpersepsjonen av sykdommens aktivitet ofte meget dårlig (7, 8).

For små barn er man mer overlatt til klinisk skjønn med flere feilkilder for diagnosen asthma bronchiale. I praktisk klinikk gjelder regelen at barn som har hatt obstruktive (astmatiske) episoder tre eller flere ganger

skal ha diagnosen astma og behandles i henhold til det inntil noe annet er bevist (9, 10).

Verdien av epidemiologiske underokelser som bygger bare intervjuer, avhenger også i stor grad av skjonn - både hos intervjueren og den intervjuede. Det samme gjelder undersokelser som bygger på sporreskjema. For diagnosen astma er det ingen enkeltkarakteristikk som er avgjorende. Diagnosen stilles på en kombinasjon av mer eller mindre karakteristiske symptomer, kliniske funn og eventuelle spesialundersokelser (Tabell 1). Forskjellige undersokere vektlegger de enkelte kriterier forskjellig. For eget bruk anvender jeg selv f.eks. vekttall som angitt i tabell 1, og forlanger en sum > 20 for en sikker diagnose. Ved en sum 10 - 19 regner jeg diagnosen for meget sannsynlig, og ved lavere summer er diagnosen lite sannsynlig eller svært usikker. Andre vil vektlegge annerledes.

Tabell 1. Diagnostiske kriterier for astma:

Symptom/funn	Vektall
Reversibel bronkial obstruksjon	
(Farmadiagnostikk med adrenergika) klinisk (observasjon og stetoskopi, PEF)	5
Lungefysiologisk (mer enn 20% bedring av FEV_{1s})	8
Bronkial hyperreaktivitet (BHR)	
Klinisk anamnese: obstruksjon ved eksponering for forskjellige irritanter	4
Anstrengelsestest bedomt klinisk	5
Anstrengelsestest med lungefysiologi	8
Bronkial provokasjon m/metakolin e.l med lungefysiologi	8
Bronkial provokasjon med adekvat allergenpreparat i lav dose	8
3 eller flere episoder av "astma" hos småbarn uten atopi	8
2 eller flere episoder av "astma" hos småbarn med atopi	8
Episoder utlost av forskjellige forhold (virusinfeksjon, IgE-allergi, irritanter anstrengelser, kulde)	4
Atopisk eksem og/eller hoysnue siste år	4
Nattlige anfall/morgenobstruksjon	3
Hoste og "pip" i brystet ved anstrengelser	3
Atopi + astma i nær familie	2
Astma i nær familie	1
Ekspiratorisk hvesende dyspne i hvile	4
Presset og forlenget eksspirium	2
Følelse av "tethet" i brystet	1
Hoste	1
Seigt ekspektorat	1

Diagnosen astma er sikker ved sum 20 eller mer, meget sannsynlig ved sum 10 - 19, usikker ved lavere summer.

Gradering av astma alvorlighet (severity)

Det er stor forskjell på å ha mild astma og alvorlig astma, og dette er viktige forskjeller ikke bare for tilrettelegging av behandlingen, men også for vurderingen av hvilke samfunnsmessige og samfunnsokonomiske konsekvenser sykdommen har (1). Om det er en okning av forekomsten, gjelder okningen mest de milde tilfeller eller er det også en tendens til flere tilfeller av alvorlig astma? Tall for mortalitet og sykehusinnleggelser kan tolkes forskjellig. Vi trenger kriterier for å angi hvor alvorlig de registrerte tilfellene av astma er. Det finnes flere forskjellige modeller for dette. Bare i Nor-

den brukes minst 4 forskjellige (6, 9 - 13). For undersøkelser i praksis og intervju/sporre-undersøkelser må graderingen bygge på enkle kliniske kriterier. Det var bakgrunnen for den den såkalte "Aas score" (12,14). Denne modellen har sine svakheter som alle andre graderinger av astma, men den har vært evaluert (14), er mye anvendt i internasjonal litteratur og har vist god korrelasjon med lungefysiologiske parametre og reversibilitet av bronkial obstruksjon (14), eosinofil inflammasjon av bronkialvev (15), makrofagaktivitet i bronkial lavage(16) og med spontan-release av 15-HETE fra bronkialt epitel (17). Endret praksis i bruk av inhalerte kortikosteroider siden dette systemet ble introdusert, har gitt behov for en beskjeden endring av ordlyden (Tabell 2), men prinsippet er uendret.

Bruken av et felles system for epidemiologiske og andre undersøkelser vil kunne bedre dokumentasjonen og lette vurderinger og sammenlikninger. Det bør ligge til grunn for utarbeidelsen av sporre- og registreringsskjema. Felles diagnostiske kriterier er viktige forutsetninger for å undersøke sammen-henger mellom astma og kost, miljø, livsstil og andre fenomener. I dette trenges også bedre epidemiologiske oversikter over aktuelle årsaksforhold der det må skilles klart mellom provoserende faktorer (provokasjon) og forhold som fører til astmasykdommens gjennombrudd (induksjon av bronkial hyperreaktivitet, sensibilisering av

Tabell 2. Forskjellige alvorlighetsgrader av astma (Aas 1981, 1993)

Grad	Beskrivelse
1.	Mindre enn 5 episoder med astma årlig (*,**). Symptomene og nedsatt aktivitet varer mindre enn 1 uke hver gang og ellers lange symptomfrie perioder med normal lungefunksjon.
2.	Fem til ti episoder med astma årlig (*,**). Symptomene og nedsatt aktivitet varer mindre enn 1 uke hver gang. Ellers lange symptomfrie perioder med normal lungefunksjon. Hvis det er symptomer og tegn på mer langvarig obstruksjon ("tetthet i pusten") eller stum astma, skal pasienten en grad opp (til grad 3).
3.	Flere enn ti episoder med astma i løpet av 12 måneder (*,**). Symptomer og nedsatt aktivitet varer under en uke hver gang. Eller: Mer langvarige perioder (totalt 3 - 4 mndr.) med astmasymptomer eller nedsatt lungefunksjon. Lange symptomfrie perioder med normal lungefunksjon innimellom. Hvis det er symptomer og tegn på obstruksjon ("tetthet i pusten") eller stum astma i mer enn 4 måneder pr. år, skal pasienten en grad opp (til grad 4). Astma som tilsvarer grad 1 og 2 med bruk av kortisonpreparat til inhalasjon i vanlige doser.
4.	Mer enn 5 episoder med langvarig obstruksjon (astma, "tetthet i pusten") med nedsatt lungefunksjon i 6 måneder eller mer i året. Astma som tilsvarer grad 3 tross kontinuerlig bruk av kortisonpreparat til inhalasjon i vanlige doser eller krever langvarig institusjonsbehandling.
5.	Kronisk funksjonshemmende astma med alvorlige, akutte forverrelser til tross for kontinuerlig bruk av medisiner inklusive kortison til inhalasjon. Astma som krever bruk av kontinuerlig høydoser av kortison til inhalasjon eller periodevis kortison i tabletter for å oppnå grad 3 eller 4.

(*) Korte episoder med anstrengelsesutløst astma teller ikke forutsatt at pasienten kommer seg raskt og fullstendig med hvile og/eller en enkel dose medisin mot astma.

(**) Ved 1 særlig alvorlig (livstruende) anfall siste år settes grad 4, ved flere alvorlige anfall settes grad 5.

bronkial allergi etc). Det er ønske om et nordisk samarbeid i dette (18, 19).
Interesserte forskere og erfarne klinikere bør komme sammen og etablere et felles vekttallsystem for diagnosen astma hos barn og gjøre et valg mellom alternativene for alvorlighetsgradering.

Referanser

1. Helsedirektoratet: Handlingsplan for barn og unge med allergi/overfølsomhet, astma og andre kroniske lungesykdommer. Helsedirektoratets utredningsserie 2:91. Oslo 1991.

2. Magnus P, Kongerud J, Bakke J V: Har vi en astmaepidemi? Tidsskr Nor Lægeforen 1991; 11: 972 - 5

3. Statistisk Sentralbyrå: Helseundersøkelse 1985. Statistisk sentralbyrå Oslo/Kongsvinger 1987.

4. Bolle R, Holt J: Prevalence of atopic diseases; a survey of schoolchildren in a subarctic population. Paediatric Respiratory Disease Conference in Oslo 1993, Abstract 122, 1993.

5. Steen Johnsen J, Benan K, Bolle R, Holt J: Atopic diseases among schoolchildren in polluted and non-polluted areas of Telemark county. Paediatric Respiratory Disease Conference in Oslo 1993, Abstract 20, 1993

6. International Asthma management Project: International consensus report on diagnosis and management of asthma. Allergy 1992; 47: (13) Suppl.

7. Fritz G K, Klein R B, Overholser J C: Accuracy of symptom perception in childhood asthma. J Dev Behav Paediatr 1990; 11: 69 - 72.

8. Kendrick A H, Higgs C M B, Whitfield M J, Laszlo G. Accuracy of perception of severity of asthma: patients treated in general practice. Brit Med J 1993; 307: 422 - 4.

9. Langhammer A, Holmen T L: Bronkial astma hos barn og unge. Handlingsprogram for allmennpraksis. Lillehammer: Tano 1991.

10. Skandsen A, Bolle R, Rød T: Retningslinjer for utredning og behandling av barn og unge med astma. Østerås: Fisons Norway 1991.

11. Kraepelien S: The frequency of bronchial asthma in Swedish school children. Acta Paediatrica Scand 1954; 43 (Suppl 100): 149 - 53.

12. Aas K: Heterogeneity of bronchial asthma; subpopulations or different stages of one disease? Allergy 1981; 36: 3 -

13. Svensk förening för allergologi: Rekommendationer: Klassifikation av astma 1992. Personlig kommunikasjon.

14. Godard P, Chanez P, Horst V, Clauzel A M, Michel F B, Bousquet J: Evaluation of a symptom-medication score for chronic asthma. J Allergy Clin Immunol 1989; 83: 175.

15. Bousquet J, Chanez P, Lacoste J Y et al: Eosinophilic inflammation in asthma. N Engl J Med 1990; 323: 1033 - 40.

16. Cluzel M, Damon M, Chanez P., et al: Enhanced alveolar cell luminoldependent chemiluminescence in asthma. J Allergy Clin Immunol 1987; 80: 195 - 201

17. Campbell A M, Chanez P, Vignola A M, Bousquet J, Couret I, Michel F B,. Godard P H: Functional characteristics of bronchial epithelium obtained by brushing from asthmatic and normal subjects. Am Rev Resp Dis 1993; 147: 529 - 34.

18. Nordiska samarbetsnämnden för medicinsk forskning (NOS-M): Undersökning av allergi och annan överkänslighet. Nordisk konsensuskonferens november 1992. SPRI tryck 230, Spri, Stockholm 1992, p 29 - 31.

19. Frøsig A, Johnsen C R, Pedersen B V, Taudorf E: Effects of low-level air pollution on asthma and chronic bronchitis in nordic cities. Research Report 1993:564, Nordic Council of Ministers, Copenhagen, 1993, p

NorAge '94

Second Congress of the
Nordic Society for Research
In Brain Aging

Organic and Functional Brain Disorders in the Elderly - Causes, Treatment and Caring

October 14-15, 1994,
Royal Christiania, Oslo, Norway

Program:
The program will consist of 2 days with scientific sessions including lectures and free communications with platform and poster sessions. Scientists, doctors, nurses, psychologists, sosial workers, physical therapists, occupational therapists and other with interests in basic or clinical research and education in brain aging are encouraged to participate in the congress and to submit abstracts. Main topics will be:

- Caring and Confusion
- Risk Factors and Causes of Dementia
- Treatment of Depression in the Elderly
- Treatment strategies of Dementia

Language:
Oral communication may be performed in English or the Nordic languages. Abstracts, audiovisual material and posters must be prepared in English.

Further information:
'Second announcement' with call for abstracts will be distributed in January 1994. Abstracts must be received by the NORAGE '94 by April 1, 1994. Registration fee is NOK 1600. For futher information please contact the congress secretariat:

Secretariat of NORAGE '94,
INFO-banken,
Granli senter, N-3170 Sem
Tel. Nat. 33 33 25 66
Int. + 47 33 33 25 66
Fax + 47 33 33 21 53

FIRST ANNOUNCEMENT

NORAGE:
Gösta Bucht, Umeå, Sweden (President)
Per Kragh Sørensen, Odense, Denmark (Vise President)
Per Olof Sandmann, Umeå, Sweden (Secretary)

Local Organizing Committee:
Knut Engedal, Oslo, Norway
A. L. Mina Bergem, Oslo, Norway
Espen Bjertness, Oslo, Norway
Arnfinn Eek, Tønsberg, Norway
Per Kristian Haugen, Norway
Randi Nord, Oslo, Norway

makrobemid AUROREX® Roche

Ferrosan Fluvoksamin FEVARIN®
FRONTLINJEN MOT DEPRESJON

For second announcment:

Please send me second announcement, NORAGE' 94

Secretariat of NORAGE' 94
INFO-banken
Granli senter
N-3170 SEM

Name:

Adr:

UTBREDELSE AV ASTMA, HØYSNUE OG ATOPISK EKSEM BLANT SKOLEBARN I NORD-NORGE

- en kort oversikt over aktuelle undersøkelser i landsdelen med noen data fra Tromsø og Finnmark

Roald Bolle
Barneavdelingen, Regionsykehuset i Tromsø

Atopiske sykdommer utgjor en stor del av en barneavdelings arbeidsoppgaver. For å få oversikt over omfanget og typen av slike problemer samt mulige årsaksforhold, blant annet med tanke på framtidige ressursbehov i helseregion V, ble det i 1985 startet en undersokelse i et samarbeid mellom barneavdelingene i Nord-Norge (Regionsykehuset i Tromso v/ Roald Bolle og Nordland Sentralsykehus v/ Jan Holt). Samme metode er senere benyttet i et fåtall undersokelser andre steder i Norge (se artikler i dette nummer av "Norsk Epidemiologi"). Dette gir muligheter for sammenligninger . Særlig interesse knytter det seg til sporsmålet om noen av disse sykdommene er okende.

Metode

Et fire siders sporreskjema ble utarbeidet spesielt med tanke på å fram den kumulative prevalens av astma, hoysnue og eksem. Eksempelvis stilles seks sporsmål med ulike vinklinger om astma. Et ledsagerskriv omtaler nærmere hva hoysnue og atopisk eksem er. I tillegg finnes sporsmål om hereditære forhold, allergier og miljofaktorer, bl.a. vedrorende inneklima og royking.

En målsetting var også å undersoke om det kunne påvises forskjeller i noen av sykdomsgruppene eller årsaksfaktorene mellom ulike klimasoner. Ved hjelp av meteorolog ble Nord-Norge inndelt i tre klimasoner - innland, kyst og en mellomliggende "fjordsone".

Målgruppen var skolebarn (grunnskolens 1. - 6. klasse, dvs. 7 - 12 år). I alt fikk vel 11.000 elever i Nordland, Troms og Finnmark, ca. 1/3 av samtlige skolebarn i Nord-Norge i denne aldersgruppen, i 1985 utdelt sporreskjemaet via helsesoster.
Besvarelsen skjedde hjemme av foreldre/pårorende, evt. i samarbeid med eleven.

Fordi et utvalg av astmatikere og friske kontroller over hele landsdelen senere skulle undersokes i en fase II-studie (klinikk, kutantest, blodprover, miljo), kunne en av praktiske grunner ikke foreta randomiseringen på individnivå. Kommuner kunne heller ikke benyttes, fordi en og samme kommune kan inneholde flere klimasoner. Randomiseringen ble derfor foretatt på skolekretsnivå (flere skolekretser i hver kommune) innen hver av klimasonene.

I 1992 er samme sporreskjema brukt i Sor-Varanger (1), hos samtlige elever i 1. - 6. klasse, ialt 575.

Resultater

Resultatene fra Nordland er beskrevet i egen artikkel (2).
I Troms og Finnmark ble det ved undersokelsen i 1985 funnet at den kumulative prevalens for astma var 8.1 %, for hoysnue 16.7 % og for atopisk eksem 12.6 % uten signifikante forskjeller mellom klimasonene.
I Sor-Varanger var forekomsten i 1992 henholdsvis 12.,3, 20.6 og 23.6. Et annet viktig funn var den påfallende høye forekomst av tobakksroyking i familiene med atopiske barn, over 63 %.

Diskusjon

Særlig det siste tiåret er det i flere studier pekt på en bekymringsfull okning av astma og overfølsomhetstilstander.
En oversikt over dette med forslag til tiltak finnes i "Handlingsplan for barn og unge med allergi/overfolsomhet, astma og andre kroniske lungesykdommer" (3).

Resultater fra epidemiologiske studier av astma og atopiske sykdommer er vanskelig å sammenligne på grunn av at metodene er forskjellige og resultatene angis på ulike måter. Dertil kommer problemene med å definere sykdommene. Det finnes for eksempel ingen metoder for å stille en sikker astmadiagnose i større epidemiologiske studier. Det blir et spørsmål om å angi resultater utfra veldefinerte kriterier i hver enkelt studie, og at flest mulige studier blir utført på samme måte.

I undersøkelsene fra Nord-Norge er det benyttet samme spørsmål. Dessuten er det hos et utvalg av barna foretatt kliniske, lungefunksjons-, laboratorie- og kutantest-undersøkelser samt en del miljø-undersøkelser i hjem og skoler. Analyse av resultatene fra disse undersøkelsene sammen med pågående studier vil tillate nærmere konklusjon om validiteten av spørreskjemaet.

Publiserte undersøkelser fra Norden kan gi inntrykk av at atopiske sykdommer øker jo lengre nord en kommer (4). De høgste forekomstene av atopiske sykdommer som hittil er påvist, er nå fra Nord-Norge (Sør-Varanger) (1,5), igjen med reservasjon for metodikken. Undersøkelsen fra Telemark i 1991 (6) gir litt høyere tall enn undersøkelsen i Nord-Norge i 1985. Dersom det imidlertid virkelig har skjedd en økning i den mellomliggende perioden, kunne en undersøkelse i Nord-Norge i 1991 gitt høyere verdier enn Telemark-undersøkelsen samme år. En ny undersøkelse fra Nord-Norge med samme metodikk, feks. 10 år etter den første, ville være ønskelig for å kunne si mer om evt. forandringer i forekomsten av astma og andre atopiske sykdommer.

Årsaken til en økning av astma og overfølsomhetstilstander må først og fremst søkes i miljøet. Miljøfaktorer i grensenære områder mot Russland er i så måte særlig interessante. I tillegg til forhold ved inneklimaet i nord, som har vært postulert som en viktig årsak til økende astma/allergi, finnes her også andre forurensingsfaktorer som kan tenkes å bidra. Mens konsentrasjonen av S02 i uteluften ellers i landet har vært fallende de senere år, er det tildels fortsatt høye konsentrasjoner i Sør-Varanger.
Forurensinger med tungmetaller er også av interesse. Sør-Varanger-undersøkelsen tyder på at flere eksembarn enn forventet er sensibilisert med nikkel (7).
I den forbindelse er også følgende relevant: Det er påvist at pollenallergier øker mest i trafikktette områder. Pollen er også bærere av tungmetaller. I en 2-års studie har vi nylig påvist høyere konsentrasjoner av bl.a. nikkel på pollenkorn i Sør-Varanger enn i et referanseområde i Trondelag (8). Hvorvidt dette betyr noe for sensibiliseringen med pollen, er foreløpig uklart. Den mest nærliggende forklaring er at irritanter i inhalasjonsluften forårsaker slimhinneskade som i neste omgang gir gunstigere forhold for sensibilisering.

De beskrevne studiene er eksempler på hvordan kombinasjon av epidemiologiske og kliniske studier kan gi funn som staker ut veien for basalforskning.
I Barentsregionen med høy forekomst av astma og atopiske sykdommer, forurensinger og nordområdenes inneklima, burde forholdene ligge spesielt godt til rette for denne type forskning. Våre studier tyder på at fortsatte undersøkelser i Nord-Norge, ikke minst lengst i nord, bør få høy prioritet.

Henvisninger

1. Dotterud, L.K., Kvammen, B., Falk, E.S., Bolle, R. A survey of atopic diseases among school children in Sor-Varanger community - possible effects of subarctic climate and industrial pollution from Russia. Acta Dermatovenerologica (Accepted).

2. Holt, J., Bolle, R.Forekomst av atopisk sykdom. En spørreundersøkelse blant skolebarn i Norland. Nor Epidemiol 1993; 3: 41-42

3. Helsedirektoratet: Handlingsplan for barn og unge med allergi/overfølsomhet, astma og andre kroniske lungesykdommer. Helsedirektoratets utredningsserie 2/91. Helsedirektoratet, Oslo, 1991.

4. Åberg, N. Allergic disease in childhood and adolescence in relation to background factors. Akademisk avhandling, Göteborg Universitet, Göteborg 1988.

5. Diskusjon ved postersesjon om astma- og allergi-epidemiologi, XVIII Nordiska Allergikongress, Lund, 07.-09.1993.

6. Steen Johnsen, J. Astma hos skolebarn (7-13 år) i Telemark. Nor Epidemiol 1993; 3: 43-45

7. Dotterud, L.K. Personlig meddelelse.

8. Bolle, R., Ramfjord, H. A comparative study of pollen from polluted and presubably clean areas - preliminary results. Nordic Aerobiology, Roros, 24.-26.09.1993. (Abstract).

Original artikkel:

FOREKOMST AV ATOPISK SYKDOM.

En spørreskjemaundersøkelse blant skolebarn i Nordland

Jan Holt og Roald Bolle
Nordland sentralsykehus og regionsykehuset i Tromsø

Atopisk dermatitt, allergisk rhinoconjunctivitt og astma bronchiale er sykdommer som forekommer i økende hyppighet også i vår nordlige landsdel. Vi ønsket å undersøke hvor hyppig disse sykdommene forekom blant skolebarn i barneskolealder, og hvilke faktorer i klima og miljø som kunne tenkes å ha betydning for forekomsten. Spesielt var vi opptatt av klimaets eventuelle betydning.

Metode

Det ble utarbeidet et sporreskjema på 4 A-4 sider som ble distribuert til elever i tilfeldig utvalgte barneskoler i Nordland vinteren 1985. Sporreskjemaene var lagt i konvolutter som også inneholdt returkonvolutter påtrykt "Til helsesoster", og ble utdelt til elevene av helsesoster. Skjemaene skulle fylles ut av foreldre/foresatte, eventuelt av eleven selv. Helsesoster samlet inn de besvarte skjemaene og sendte nye skjemaer til foreldre som ikke svarte på forste utsendelse.I sporreskjemaet ønsket vi bl a å få opplysninger om forekomst av atopiske sykdommer i familien, boligforhold, husdyrhold, røyking og opplysninger om symptomer som kunne tyde på at eleven hadde eller hadde hatt atopisk dermatitt, allergisk rhinoconjunctivitt eller astma bronchiale.

Fylket ble delt i 3 klimasoner: Kyst- , midt- og en innlandssone ut fra tilgjengelige meterologiske data. Fra hver av disse sonene ble det tilfeldig trukket ut skolekretser. I alt 5134 elever ved 87 skoler deltok. Antall elever varierte fra 2 til 391 ved de enkelte skolene. Tilsammen var det dette året 21.417 barneskoleelever i Nordland fordelt på 317 barneskoler.

Resultater

Av i alt 5134 spurte, besvarte 4870 (94.9%) spørreskjemaet. Gjennomsnittsalderen for barna var 10.3 år (6.4 - 14.9 år).

Det ble stilt spørsmål vedr. symptomer fra nedre luftveier, symptomer på allergisk rhinoconjunctivitt og atopisk dermatitt.

Tabell 1. Fordelingen av "Ja" svar fra de enkelte klimasonene var slik (%):

Spørsmål:	Kyst-	Midt-	Innland
Har eleven hatt astma?	4.4	4.7	4.3
Har eleven hatt perioder med tetthet og piping i brystet og/heller anfall med tung pust uten at dette har vært oppfattet som astma?	14.5*	12.1	12.3
Har eleven hatt perioder med hoste uten å være forkjølt?	15.6	15.4	12.3**
Har eleven hatt anfall med tung pust?	10.8	9.2	10.2
Får eleven piping i brystet eller blir han/hun mer tungpusten enn jevnaldrende ved anstrengelser eller i rå, kald luft?	5.4	5.2	5.2
Får eleven piping i brystet, perioder med hoste eller anfall med tung pust (astma) på grunn av ytre faktorer?	6.1	6.6	5.4
Har eleven hatt "HØYSNUE" (Perioder med plager fra nese og/eller øyne som f.eks renning fra nesen, nesetetthet, nysing, kløe i nese/øyne, hovne øyne, "røde øyne")?	17.5*	15.2	14.2
Har eleven hatt utslett som har vart mer enn 4 uker; hvis: ja: mye/lite kløe; typisk/atypisk lokalisasjon?	11.1	9.5	10.2

* = p < 0.025 ** = p < 0.01

Vurdering

Vi har oppfattet et positivt svar på første eller siste spørsmål vedr. symptomer fra nedre luftveier som tydende på at eleven har eller har hatt astma bronchiale("Lifetime" prevalens). Totalt var det 7.2% som svarte "Ja" på minst 1 av disse to spørsmålene (kyst = 7.4%, Midtsone = 7.6%, Innland = 6.5%). Det var ingen signifikante forskjeller i andelen positive svar fra de enkelte klimasonene.

Andelen av positive svar på spørsmålet om eleven hadde hatt "høysnue" var signifikant høyere fra kystsonen sammenlignet med svarene fra midt- og innlandssonen. Totalt angav 15.8% av skolebarna at de hadde hatt høysnueplager.

Det er vanskelig å kartlegge forekomsten av atopisk dermatitt med spørreskjema. Vi valgte å anta at barn med utslett som hadde vart mer enn 4 uker og som i tillegg enten klødde mye med ikke-typisk lokalisasjon eller klødde lite med typisk lokalisasjon hadde hatt atopisk dermatitt. Der var ingen forskjell i forekomsten fra de 3 klimasonene.

Det er vanskelig å måle den sanne forekomsten av astma bronchiale. Til dette er sykdommen altfor heterogen både hva gjelder symptomer, alvorlighetsgrad og forløp. Det er derfor vanskelig å sammenligne prevalenstall fra forskjellige spørreskjemaundersøkelser så lenge spørsmålene er stillet på forskjellig måte. I en undersøkelse blant skolebarn i Oslo 1980-81 (1) svarte 9% at de hadde hatt piping (wheezing) i brystet og 4% at de hadde hatt anfall med tetthet og piping (breathlessness) i brystet de siste 3 årene.

En undersøkelse fra Sverige (1979-80) blant 7,10 og 14 år gamle skolebarn (2) konkluderte med "cumulativ incidens" for astma 5.1%, allergisk rhinoconjunctivitt 9.0% og eksem 7.8%.

Undersøkelser (3,4) fra andre deler av verden de siste årene har vist høyere tall, og mange mener at forekomsten av atopiske sykdommer er økende. Kanskje er dette tilfelle også i Norge. På denne bakgrunnen ville det vært fristende å gjenta vår epidemiologiske undersøkelse med samme spørreskjema til de samme skolene om noen år.

Referanser

1. Skarpaas IJK, Gulsvik A. Prevalence of Bronchial Asthma and Respiratory Symptoms in Schoolchildren in Oslo. Allegy 1985;40:295-9.

2. Åberg N, Engström I, Lindberg U. Allergic Diseases in Swedish School Children. Acta Pædiatr Scand 1989;78:146-52.

3. Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. BMJ 1992;304:873-5.

4. Barry DM, Burr ML, Limb ES. Prevalence of asthma among 12 years old children in New Zealand and South Wales: a comparative survey. Thorax 1991:405-9.

Pris

NSD utdeler hvert 3. til 5. år Stein Rokkan-prisen til en yngre forsker som på fortjenestefull måte har gjort bruk av NSD-data. Prisen har tidligere vært tildelt Tore Hansen og Tom Colbjørnsen. På vegne av NSD utdelte Asbjørn Aase i år prisen til Anders Todal Jenssen ved Universitetet i Trondheim.

Original artikkel:

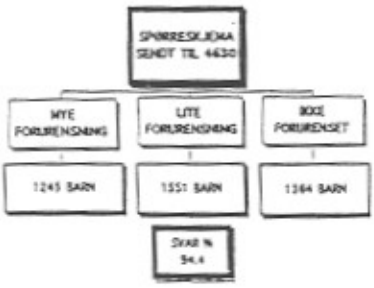
ASTMA HOS SKOLEBARN (7-13 ÅR) I TELEMARK

Jon Steen-Johnsen, Karin Benan, Elise Tollefsen, Grete Gonsholt
Barneavdelingen, Telemark Sentralsykehus

Det er en relativt vanlig oppfatning både ved landets barneavdelinger og i kontakt med primærhelsetjenesten at flere barn enn for plages med pustebesvær ledsaget av bronko-pulmonal obstruksjon (BPO). Dagens definisjon av astma hos barn som 3 eller flere episoder med BPO (1) har nok i noen grad bidratt til at sykdomsbildet i storre grad blir diagnostisert som astma nå enn tidligere. En rekke undersokelser fra utlandet (2,3) og Norge (4,5) synes derimot å dokumentere en okning i prevalens av barneastma, sannsynligvis er det også en okt alvorlighetsgrad.

En undersokelse fra Telemark i 1979 (6) viste en mulig okt forekomst av astma hos barn i forurenset område. I 1988 ble en omfattende undersokelse over sammenheng mellom forurensing og helsetilstand utfort i Grenlandsområdet i Telemark som et samarbeide mellom NILU og Folkehelsa (7) Grenlandsområdet har moderat industriforurensning. Undersokelsen viste ved okt forurensning en okt forekomst av subjektive plager, men ingen sammenheng med lungefunksjon hos astmatikere.

Vi onsket å kartlegge omfanget av astma hos barn i Grenland og andre områder av Telemark. Det finnes ikke relevante data fra tidligere til sammenlikning for å vurdere eventuell okning av astma, men vår undersokelse vil tjene som en basis for en oppfolgende studie. I 1985 ble det gjennomfort en storre sporreundersokelse om atopisk sykdom i Tromso (8) og (9). Vi har benyttet et helt identisk sporreskjema og samme metodikk i vår undersokelse i Telemark, som muliggjorde en sammenlikning av forskjellige geografiske områder.



Figur 1. Atopisk sykdom hos skolebarn (7-13 år) i telemark

Metode

Fase I (1991)

Det benyttede spørreskjema på 4 sider (utarbeidet av Bolle/Holt) omfattet familiebelastning for atopi, boforhold, miljø, opplysninger om astma, høysnue, eksem og andre atopiske plager. Det ble trukket ut 4630 barn (7-13 år) fordelt på 3 geografiske områder med mye (A), lite (B) og ikke (C) (fig 1). Områdene ble valgt ut i samråd med SFT på bakgrunn av målinger av ytre forurensing. Sporreskjemaer ble

Lungesykdommer:

	JA	NEI
Har eleven hatt astma	☐	☐
Har eleven hatt perioder med tetthet og piping i brystet og/eller anfall med tung pust uten at dette har vært oppfattet som astma	☐	☐
Har eleven hatt perioder med hoste uten å være forkjølet	☐	☐
Har eleven hatt anfall med tung pust	☐	☐
Får eleven piping i brystet eller blir han/hun mer tungpusten enn jevnaldrende ved anstrengelser eller i rå, kald luft	☐	☐
Får eleven piping i brystet, perioder med hoste eller anfall med tung pust (astma) på grunn av ytre forandringer	☐	☐

Hvis JA, kryss av: Dyr ☐ Gress ☐ Infeksjoner ☐ Værforandringer ☐ Matvarer ☐ Andre ☐

Har eleven noen gang vært behandlet av lege eller innlagt i sykehus for annen sykdom enn ovenfor nevnt i b ronchier eller lunger, f.eks. bronkitt eller lungebetennelse	☐	☐

Figur 2. Astmadelen av sporreskjemaet

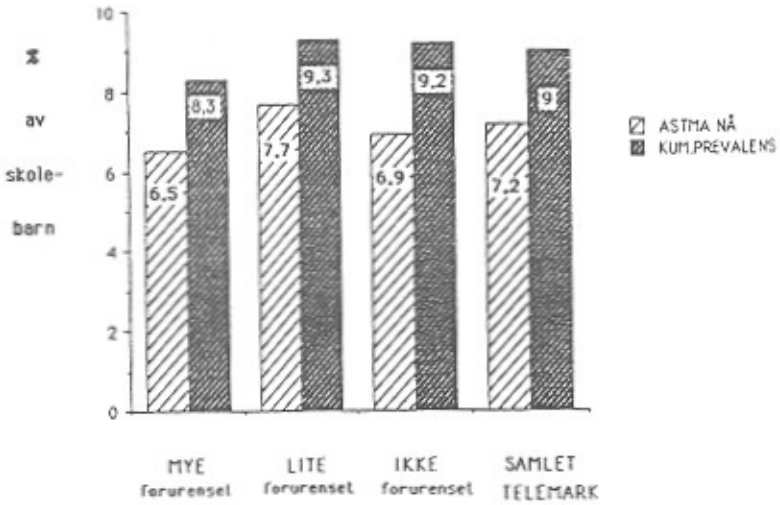
fordelt på 36 randomiserte skoler i 10 kommuner (totalt 40% av grunnskolebarn i Telemark). Helsesostre sorget for innsamling av skjema og nodvendige purringer. Astmadelen av sporreskjemaet består av 7 sporsmål (fig 2). Som i Nord Norge undersokelsen (8.9) (1985) ble kumulativ prevalens av astma definert som positivt svar på sporsmål 1 og eller 6. Databehandling ble utfort i samarbeid med Universitetet i Tromso (R. Bolle).

Fase II (1993)

For å validere svar på sporreskjema valgte vi under opptelling i Fase I ut fortlopende 125 astma barn fra Grenlandsområdet (A og B) og 125 control barn (påfolgende barn av samme kjonn i samme klasse). Et tilfeldig utvalg på 60 astma barn og 40 control barn ble i 1993 innkalt til undersokelse hos samme undersoker (JSJ) med strukturert intervju, klinisk vurdering, lungefunksjonstest, allergitesting og karakterisering av sykdommens alvorlighetsgrad i relasjon til definerte kriterier (1). Sensiviteten og spesifisiteten var henholdsvis 98% og 88%.

Resultater

Undersokelsen hadde en oppslutning på 94%. Det ble funnet en samlet kumulativ prevalens av astma på 9.0% for hele Telemark. Dette er signifikant hoyere enn i Nord-Norge : 7.6%, ($p<0.005$). Det var ingen forskjell i kum. prevalens av astma mellom det mest forurensede område (A=8.3%), og det minst forurensede område (C: 9.2%) ($p=0.17$) (fig 3). Prevalenstall

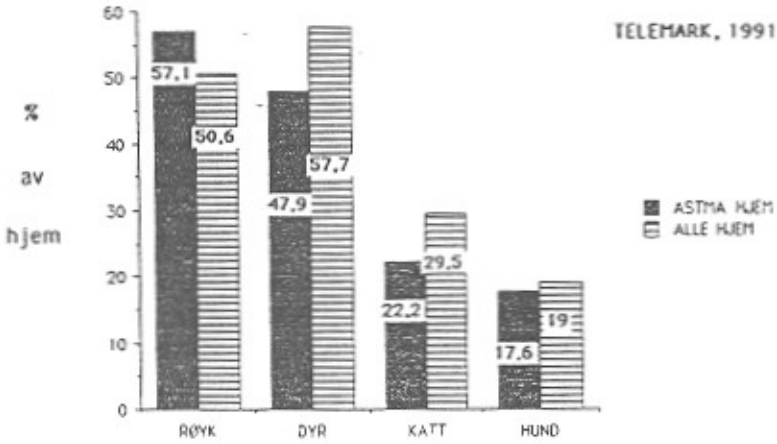


Figur 3. Astma prevalens (7-13 år) i Telemark fylke, 1991, i områder med ulik grad av forurensning

for "current astma" baserer seg her på positivt svar bare på sporsmål 6 (fig 2). En sammenlikning på geografisk nivå innen Telemark viste en signifikant forskjell mellom fjellkommuner (6.2%) og kystkommuner (10.2%) ($p<0.001$). Undersokelsen avslorte at det i en meget stor del av hjem med astmabarn røykes og at mange har kjeledyr (fig 4)

Alvorlighetsgrad

Alvorlighetsgraden av astma (1) var som folgende: Mild 65.5%, (av disse 16% med bare anstrengelsesutlost astma),



Figur 4. Forekomst av trigger faktorer for astma, basert på astma hjem og alle hjem

Moderat 30.0%, Alvorlig 4.3%.

Diskusjon

Undersokelsen hadde en hoy oppslutning (94%), i samsvar med Nord-Norge undersokelsen i 1985 (8.9) validiteten av astma diagnosen basert på sporreskjemaene i fase 1, var hoy, med en sensivitet og spesifisitet på hhv 98% og 88% Ulike undersokelser av astma hos barn viser store variasjoner i prevalens. I 1993 er det rapportert fra Sheffild, UK, av legediagnostisert astma på 18% hos skolebarn på 8-9 år og 29 % av disse hadde "wheesing" siste år (10). Vår undersokelse i Telemark kan ikke si noe om okning av astma, men viser en kumulativ prevlaens av astma hos grunnskolebarn i 1991 som er signifikant hoyere enn i Nord-Norge i 1985. Om dette kan forklares ved at astma i Norge har okt fra 1985 til 1991 er tvilsomt. Mere relevant kan det synes at det er endrede diagnostiske kriterier og forskjellen i geografi og klima som gjor utslag. Det er tidligere vist fra både Sverige og Finland (11) at prevalens av astma hos barn er hoyere mot nord, noe som er i kontrast til våre funn. At den okte hyppighet i Telemark skulle skyldes forurensing lyder lite sannsynlig, også fordi tendensen over lavere forekomst av astma i det moderat forurensede Grenlandsområdet. Hvorvidt dette kan skyldes at risikofamilier har flyttet ut av området, eller har latt være å bosette seg der de tror det er farlig, er ubesvart. Det er av interesse å merke seg mere astma i kystkommunene enn i fjellområder.

Det er tenkelig at innemiljo med nyere, tettere hus i noe varmere og fuktigere klima forer til dårligere innemiljo - særllig middeksposisjon. Vår undersokelse viser at det roykes i nesten 60% av astma-hjem, som er mere enn i andre hjem. Videre at dyrehold er utrolig utbredt også der hvor man har astmabarn. Særlig uheldig er dette når vi fastslår at over 2/3 av disse barna er reaginallergikre.

Undersokelser viser at 1/3 av astmabarn har moderat til alvorlig sykdomstilstand. Dette omfang vil svare omtrent til det man for ca 20 år siden regnet med var prevalensen av astma hos barn (ca 3%). Kanskje kan dette indikere at en mulig astma-okning i realiteten er betinget av endrede diagnostiske kriterier.

Konklusjon

Kumulativ prevalens av astma hos barn på 9 % er det hittil hoyeste registrerte i et storre område i Norge.

Det er ikke mere astma i industriforurenset/trafikkforurenset Grenland enn i ytre Telemark.

Det er mere astma i kyststrok.

2/3 av den registrerte astma er av type MILD.

Det var mere astma hos skolebarn i Telemark enn i Nord-Norge.

Litteratur

1. Red. Skandsen A. Retningslinjer for utredning og behandling av barn med astma. Utarbeidet av NBF interessegruppe for pediatrisk allergologi. FISONS, 1991

2. Mitchell EA.et al. International trends in hospital admission rates of astma. Arch Dis Childh. 1985,60,376

3. Fleming DM.et al. Prevalence of astluna and hay fever in England and Wales Brit.Med.J, 1987,294,279-83

4. Carlsen KH. Epidemiology of Childhood Astluna. Proc. Paediatric Resp. Disease, Oslo, 1993,63

5. Carlsen KH et al. Sykelighet og dodelighet av obstruktiv lungesykdom hos barn i Norge. Tdlfn 1990,110,2068-71

6. Siem H, Skogvold OF. Helseundersokelsen i Grenland 1979 - En sammenlikning av luftforurensning og helse i Porsgrunnsområdet og Larviksområdet. Lillestrom, 1981, NILU OR 34/81.

7. Samuelsen SO, Bjerknes-Haugen G et al. Virkninger av luftforurensinger på objektive helseparamere. Kap.12 i Hovedrapport av Korttidsstudie av sammenhengen mellom luftforurensinger og helsevirkninger i Grenland. NILU OR 58/91

8. Bolle R, Holt J. Prevalence of atopic diseases: A survey af schoolchildren in a subarctic population. Proc. Paediatric Resp. Disease, Oslo 1993, 122

9. Holt J, Bolle R. Prevalence of atopic diseases: A survey of schoolchildren in a Norwegian County Proc. Paediatric Resp. Disease, Oslo, 1993, 49.

10. Powell CVE, Pranhak RA. The prevalence of recurrent Respiratory symptoms in 8-9 year olds. Proc. Paediatric Resp. Disease, Oslo 1993,50

11. Åberg N. Allergic Diseases in childhood and adolescens in relation to background factors. Thesis Gøteborgs Universitet 1988

FOREKOMST AV ASTMA OG ATOPIRELATERTE PLAGER I EN SKOLEBARNSPOPULASJON I OSLO - SPØRRESKJEMAUNDERSØKELSE 1980 - 1981

Inger Johanne Skarpaas
Lungeavdelingen, Ullevål sykehus

I slutten av 1970-årene ble min interesse for forekomst av astma og atopirelaterte plager vekket ved stadige utsagn som astma forekommer hos 1 av 4 nordmenn - 1 million nordmenn lider av allergi osv. I litteraturen fant jeg ingen nøyaktige data over forekomst av astma - luftveissymptomer eller atopirelaterte plager blant barn. Det forelå en skolebarnsundersøkelse fra Bergen v/Eilertsen (1) hvor det var observert astma hos 1.8% av 7 år gamle skolebarn. I en landpraksis på Vestlandet v/Robberstad (5) var det referert astmaforekomst på 2% hos barn mellom 0 og 7 år, men det fremgikk ikke av disse publikasjonene om det dreide seg om punktprevalens eller kumulativ prevalens og hvilke diagnostiske kriterier som var brukt. Fra en stor undersøkelse i Oslo i 1970-årene visste vi at legers diagnoser av obstruktiv luftveissykdom var gjort hos 5.5% av den voksne befolkning i Oslo (4).

Det ble derfor i skoleåret 1980 - 1981 gjort en sporreskjemaundersøkelse blant skolebarn i Oslo for å forsøke å måle forekomst av legers diagnose av astma og likeledes forsøke å registrere symptomer forenlig med astma som piping og anfall av tungpustenhet i hvile eller ved eksposisjon for pollen, dyr eller ved anstrengelser. Vi forsøkte også å måle forekomst av atopirelaterte plager som eksem, høysnue og elveblest.

På sporreskjema med 21 spørsmål basert på American Thoracic Society-sporreskjema (4), Medical Research Concil's sporreskjema av 1976 (4) og sporreskjema brukt ved Oslo-undersøkelsen i 1973 (3) ble så utarbeidet.

Det ble først gjort en pilot-studie i en ungdomsklasse, og de opprinnelige spørsmålene ble justert noe etter kommentarer fra skolebarna her.

Respons-raten var på 95%. Antall jenter og gutter på hvert klassenivå som deltok i undersøkelsen varierte mellom 76 og 113 barn.

Resultater

Forekomst av legers diagnose av nåværende astma hos skolebarn i Oslo mellom 7 og 15 år var 1.6%, men ifølge sporreskjemaet hadde 3.1% av skolebarna på ett eller annet tidspunkt vært hos lege pga. astma, 48% av disse hadde ikke nåværende symptomer. 2/3 av de med nåværende astma brukte ikke regelmessig astmamedikasjon.

Symptomer forenlig med luftveisobstruksjon slik som piping i brystet av og til, anfall av tungpustenhet eller begge, ble rapportert henholdsvis 9%, 4% og 2% av barna. Forekomst av piping og tung pust ved eksposisjon for pollen eller dyr eller under løp og lek var 4.5%, 3.1% og 5.5%.

Atopirelaterte plager som eksem, høysnue eller feber som hadde ført til legekontakt ble rapportert av i alt 17% av skolebarna. Eksem var hyppigere enn høysnue og elveblest, henholdsvis 8% og 5%.

Diskusjon

Ordet astma brukes for å beskrive en tilstand av luftveisobstruksjon som varierer, spontant eller som følge av behandling. Tallrike publikasjoner har pekt på at bare å spørre om barna har hatt astma kan gi betydelige feilkilder og det synes å være en betydelig underdiagnostisering av astma hos barn. Forskjeller i bruk av kriterier for astmadiagnosen gjør at det er svært vanskelig å sammenligne tall fra forskjellige undersøkelser.

I vår undersøkelse fant vi også en høyere kumulativ prevalens hos barn under 12 år enn de over 12 år, dette kan skyldes dårlig hukommelse og at den kumulative prevalensraten er minimumsverdi. Vår undersøkelse

viste altså at 1.6% av skolebarn i Oslo hadde fått diagnosen nåværende astma av lege, og at 68% av disse barna igjen brukte astmamedisiner reglemessig. Punktprevalensraten av legers diagnose av astma hos europeiske barn varierer fra 1.4 - 3.6% (2). Våre funn er således i god overenstemmelse med de til da publiserte undersøkelser om forekomst av astma blant barn i Skandinavia. Når det gjelder forekomst av symptomer som er forenlig med astmadiagnosen, nemlig piping i brystet og anfall av åndenød var disse tallene, som ventet, imidlertid betydelig høyere enn legers diagnose av nåværende astma. Gutt/jente-forholdet mellom forekomst og diagnose av nåværende astma var 3.6%, mens kjønnsratioen for piping, anfall av åndenød i hvile og etter anstrengelse var henholdsvis 1,1, 1,4 og 1,0. Dette kan antyde at det er noe mer alvorlige former av astma hos gutter enn hos jenter, eller at en større gruppe av jenter med astma ikke fikk medisinsk behandling i Oslo. Ellers så er den høyere risiko for astma hos gutter enn hos piker en bekreftelse på tidligere observasjoner i Norge og også i overensstemmelse med undersøkelser i internasjonal litteratur (2).

Litteratur

1. Eilertsen E. Incidence of asthma. Tidskr Nor Lægeforen, 1954, 74, 322-324

2. Gregg I. Epidemiological aspects. In Clark TJH & Godfrey S (eds): Asthma, Chapman and Hall, London, 1983, 242-284

3. Gulsvik A. Obstructive lung disease in an urban population, Reprografisk Industri A/S, Oslo, 1979, 147-171

4. Medical Research Council: Questionnaire on respiratory symptoms, Publications group, medical Research Council, 20 Park Cresent, London WIN 4AI.

5. Robbestad T. The incidence of allergy in the first seven years of life. Tidsskr Nor Lægeforen, 1978, 98, 572-574

Bokanmeldelse

Bakketeig LS, Magnus P. Epidemiologi og prosjektplanlegging. 109s, tab, fig. Oslo: Ad Notam Gyldendal, 1993. Pris NOK 128.

Leiv S Bakketeig og Per Magnus er henholdsvis leder for Avdeling for samfunnsmedisin og Seksjon for epidemiologi ved Statens institutt for folkehelse (Folkehelsa). De har begge bygget opp epidemiologimiljøet ved Folkehelsa, vært ansvarlige for- og vurdert en rekke epidemiologiske prosjekter, samt publisert et betydelig antall artikler innen epidemiologi.

Med sin erfaring og faglige tyngde har forfatterne maktet å lage en velskrevet og lettlest bok om to emner, som griper inn i hverandre: epidemiologi og prosjektplanlegging. Boken er inndelt i avsnitt med delikate titler som for eksempel "Kan vi stole på resultatene?" og "Kan vi stole på forskerne?" Titlene gjør boken innbydende, og det er nok ingen tilfeldighet i valget av disse, fordi under kapittel "Protokoll" gjør forfatterne nettopp et poeng ut av hvor viktig det er å velge en fengende prosjekttittel. Boken er beregnet for studenter innen helsefag og videreutdannelseskandidater, men må sies å være egnet for alle som ønsker innsikt i epidemiologisk tenkning, da den beskriver alt fra forskningsideen, via forskbarheten og prosjektplanlegging til den endelige vitenskapelige rapporten med tolkning av resultater. Ulike design og metoder beskrives, men formler er så og si helt utelatt og det er gitt en rekke pedagogiske eksempler. Norske ord er benyttet der hvor det ville ha vært lettvint å bruke "fornorskede engelske uttrykk": Med andre ord, boken er lettlest. For litt mer erfarne epidemiologer, er kapittelet "Protokoll" meget nyttig lesning. Her får man en påminnelse om fallgruver ved planlegging og gjennomføring av prosjekter.

Forfatterne legger vekt på epidemiologi som årsaksforskning. Det er derfor nesten litt rart at det ikke er et eget kapittel om kausalitet. Det er å håpe på at en fremtidig utgave gir plass for en diskusjon omkring dette viktige tema. Forfatterne kunne kanskje også ha gitt henvisninger til orginalstudiene de trekker frem som eksempler, for det er helt klart at boken er en appetittvekker som inviterer til videre lesning.

Espen Bjertness

HETEROGENITET I FORLØPSANALYSE

Harald M Johnsen
Avd. for klinisk kjemi, Regionsykehuset i Trondheim

Heterogenitet mellom individer i en populasjon forvrenger det som observeres i forlopsanalyse (overlevelsesanalyse) og kan føre til feilaktig slutning om det som foregår på individplan. Det kan være nødvendig å modellere denne heterogeniteten og ta den eksplisitt med i betraktning i selve analysen.

Innledning

Det er et velkjent fenomen i biologi og epidemiologi at individer er forskjellige. Konsentrasjonen av diverse bestanddeler i biologiske væsker varierer fra person til person, og det samme er tilfelle med det naturlige forløp av en sykdom eller responsen på en behandling. Individer reagerer forskjellig på ytre risikofaktorer. Noen er mer robuste enn andre og har mindre sannsynlighet for å pådra seg sykdom, eller de kan forventes å ha lengre levetid. Det er stor variasjon i fertiliteten blant kvinner, og enkelte blir ikke gravide i det hele tatt. Alle slike ulikheter mellom individer sammenfattes gjerne i det felles begrepet biologisk variasjon, som ofte er den største kilden til variasjon i biomedisinske observasjoner og forsøk der enhetene er individer fra en heterogen populasjon. Det har vært vanlig å se på denne variasjonen som en "plage" eller kilde til støy som ikke tas i betraktning separat. Således vil en i det typiske kliniske forsøk dra konklusjoner bare om gjennomsnittlig effekt av en behandling uten å kunne si noen ting om hvordan effekten eventuelt varierer fra person til person, og i analyse av levetidstabeller tas det ikke hensyn til heterogenitet innen kohorter (1).

Vi kan til en viss grad ha kontroll over heterogenitet ved å trekke inn observerte kovariater så som alder, kjønn og diverse risikofaktorer. Men det er ikke mulig å inkludere alle relevante risikofaktorer, dels fordi estimeringsoppgaven da ville bli umulig, og dels fordi vi ikke kjenner verdien på faktorene, eller om de det hele tatt eksisterer. I praksis må vi derfor se bort fra en rekke potensielle kovariater, og i standard populasjonsstudier tar vi kun med alder og kjønn. Det vil derfor alltid gjenstå noe uforklart residual etter tilpasningen av en statistisk modell.

Implisitt i analyse av forløpsdata (overlevelsesanalyse) ligger det at justert for eventuelle observerte kovariable er populasjonen å betrakte som homogen. Dette er en streng forutsetning som ofte ikke er innfridd. Individer reagerer forskjellig på ytre faktorer, og de minst robuste vil dø først. På denne måten får vi etter hvert en seleksjon av de mest robuste individer. Dette fører til at den observerte dødeligheten ikke er representativ for det enkelte individ, men er fordreid grunnet seleksjonseffekten. Derfor er heterogenitet av interesse ikke bare som isolert fenomen, men først og fremst fordi den påvirker det som faktisk observeres (2).

Modell for heterogenitet

Vi skal se på en enkel og mye brukt modell for heterogenitet (2,3). Vi observerer tiden til en hendelse (f.eks. død). Hvert individ i populasjonen har sin egen *intensitet* for at hendelsen skal inntre. Lar vi $S(t)$ være overlevelsesfunksjonen, og $f(t)$ den tilhørende tetthet, kan intensiteten $h(t)$ defineres som

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)}.$$

Intensiteten uttrykker hastigheten som hendelse inntrer med på tid t gitt overlevelse fram til t. Merk at intensiteten ikke er en sannsynlighet. Det finnes flere synonymer for intensitet, alt etter hvilken fagdisiplin som representeres, eller matematisk tilnærmelse. Således kan man bl.a. støte på begrepene *sviktintensitet* (failure rate), *hasardfunksjon* (hazard rate), eller *overgangsintensitet* (force of transition). Den betingede sannsynlighet for at hendelse skal inntre i intervallet $[t,t+\Delta t)$ gitt overlevelse fram til tid t, kan approksimeres til $h(t)\Delta t$. Intensiteten til et individ i en populasjon modellerer vi som $Z\lambda(t)$, der Z er en ikke-negativ stokastisk variabel over populasjonen og som kan kalles en blandingsvariabel (mixing variable). Den uttrykker det individu-

elle nivå, mens $\lambda(t)$ er en fast funksjon av tiden og felles for alle individer. Forelopig tar vi ikke med kovariater. Vi antar at forventningen til Z er 1. Derved blir $\lambda(t)$ på en måte gjennomsnittet av individenes intensitet, en basisintensitet. Variabiliteten til Z bestemmer graden av heterogenitet mellom individene. Det vi observerer i populasjonen, er ikke den individuelle dødsintensiteten, men nettoresultatet for et antall individer med forskjellig verdi for Z. Gitt Z kan overlevelsesfunksjonen skrives som

$$S(t|z) = \exp(-z\Lambda(t))$$

der $\Lambda(t)$ er integrert (kumulert) basisintensitet. Gitt Z har vi uavhengige overlevelstider. Den ubetingede overlevelsesfunksjonen fås ved å integrere ut Z(ta forventningen m.h.p.Z).

Valg av blandingsvariabel

Det klassiske valg av Z er en gammafordeling med forventning 1 og varians δ (2). Dette gir overlevelsesfunksjonen

$$S(t) = (1 + \delta\Lambda(t))^{-\frac{1}{\delta}}$$

og populasjonsintensiteten

$$\mu(t) = \frac{\lambda(t)}{1 + \delta\Lambda(t)}.$$

Vi ser umiddelbart at $\delta=0$, dvs. homogen populasjon, fører til at $\mu(t)=\lambda(t)$. Altså er populasjonsintensiteten i en homogen populasjon, som ventet, lik basisintensiteten.

Basisintensitet

Fra et sett forlopsesdata kan vi generelt estimere populasjonsintensiteten $\mu(t)$. Vi kan ikke uten videre samtidig estimere δ og $\lambda(t)$. Først må vi bestemme oss for den funksjonelle form på $\lambda(t)$. Det enkleste er å anta konstant basisintensitet $\lambda(t)=\lambda_0$. Det enkelte individ får nå en konstant, men ukjent intensitet $Z\lambda$. Hvert individ får derved eksponensialfordelt levetid, noe som innebærer at sannsynligheten for at hendelse skal inntre er uavhengig av hvor lenge individet har vært under risiko. Populasjonsintensiteten blir da

$$\mu(t) = \frac{\lambda_0}{1 + \delta\lambda_0 t}.$$

Vi ser at populasjons intensiteten, og dermed den observerte intensitet, avtar med tiden, til tross for at den individuelle intensitet er konstant. Populasjonen har ikke eksponensialfordelt levetid, selv om det enkelte individ har det. Basert på det som observeres, kan vi derfor i et slikt tilfelle ledes til den feilaktige påstand at individets dødsrisiko avtar med tiden.

En mer fleksibel modell for individuell levetid er å anta at den er Weibullfordelt. Basisintensiteten kan da uttrykkes som

$$\lambda(t) = at^k$$

der a er en positiv konstant og k en konstant større enn -1. Denne modellen rommer både økende og avtakende dødsintensiteter, og konstant intensitet fås når k=0 (Fig.1).

Kumulert intensitet blir

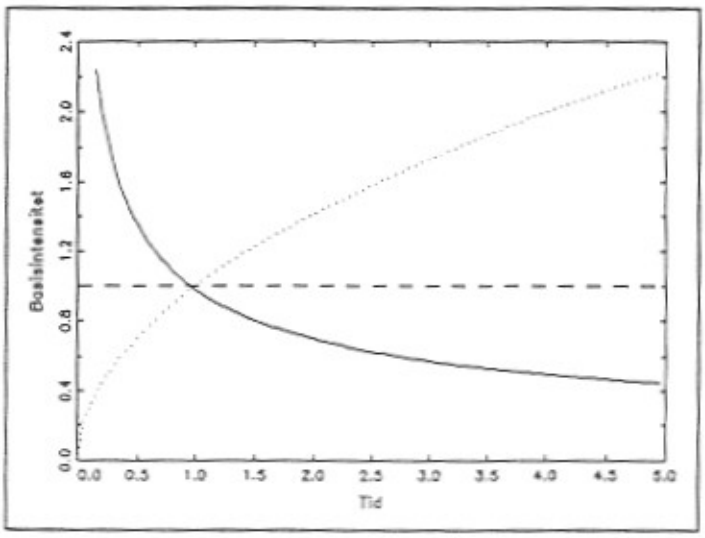
$$\Lambda(t) = \frac{a}{k+1} t^{k+1}.$$

Dette gir overlevelsesfunksjonen

$$S(t) = \left(1 + \frac{\delta a}{k+1} t^{k+1}\right)^{-\frac{1}{\delta}}$$

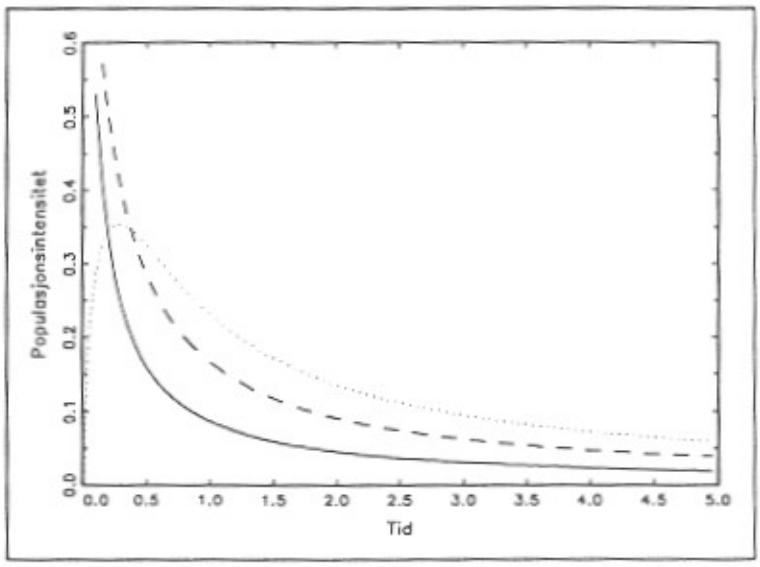
og populasjonsintensiteten

$$\mu(t) = \frac{at^k}{1 + \frac{\delta a}{k+1} t^{k+1}}.$$



Figur 1. Basisintensitet at^k med a=1. Helbrukket linje: k=-0,5. Stiplet linje: k=0. Prikket linje: k=0,5.

For $k>0$ er dette til å begynne med en økende funksjon i t som senere avtar. For $k\leq 0$ er funksjonen monotont avtakende (Fig.2).



Figur 2. Populasjonsintensitet med basisintensitet at^k der a=1 og gammafordelt blandingsvariabel med varians δ=5. Heltrukket linje: k=-0,5. Stiplet linje: k=0. Prikket linje: k=0,5.

Basisintensiteten, og følgelig den individuelle intensitet, er imidlertid monotont økende, voksende, eller konstant. Vi kan således observere en avtakende intensitet i populasjonen, mens intensiteten til det enkelte individ er økende, voksende eller konstant etter som tiden går.

Regresjonsmodell

Modellen ovenfor kan utvides til også å inneholde kovariater. Vi antar at disse har en multiplikativ effekt på intensiteten, og individintensiteten kan da modelleres som

$$Z\lambda(t)\exp(\beta^T x).$$

Her er $\lambda(t)$ en basisintensitet felles for alle individer, β er en vektor av regresjonsparametre, og x er en vektor av observerte kovariater for hvert individ.

Sluttkommentar

Hensikten med denne artikkelen har vært å gi en idé om hva heterogenitet kan føre til i forløpsanalyser, og at man skal være forsiktig med å trekke konklusjoner på indvidplan ut fra observasjoner fra en heterogen populasjon. Det rent tekniske med modellvalg og tilpasning er bare så vidt berørt. Det finnes blandingsfordelinger som er svært fleksible og som dekker mange tenkelige former for heterogenitet (4, 5, 6), men en nærmere utdypning medfører matematiske teknikaliteter som det ikke er rimelig å ta med her. Estimeringen av parametre i modellene for heterogenitet kan gjøres ved maksimum likelihood og bruk av EM-algoritmer. De vanlig brukte statistikkpakkene kan ikke gjøre dette uten videre. Det er nødvendig med programpakker som kan behandle matematiske oppgaver av mer generell natur.

Referanser

1. Vaupel WV, Manton GM og Stallard E. The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality. Demography 1979; 16; 439-54.

2. Aalen OO. Heterogeneity in survival analysis. Statistics in medicine 1988; 7; 1121-37.

3. Follman DA og Goldberg MS. Distinguising heterogeneity from decreasing hazard rates. Technometrics. 1988; 30; 389-396.

4. Hougaard P. Survival models for heterogeneous populations derived from stable distributions. Biometrika 1986; 73; 387-96.

5. Hougaard P. A class of multivariate failure time distributions. Biometrika 1986; 73; 671-8.

6. Aalen OO. Modelling heterogeneity in survival analysis by the compound Poisson distribution. Ann. Statist. 1992; 2; 951-72.

Hipp - hurra og gratulerer med 50 - års dagen

Den epidemiologiske bamsen Statens helseundersøkelser (SHUS), ble feiret med et jubileumsseminar den 25. oktober. Stort og smått var møtt frem, og de reiste seg en etter en og holdt sin tale, for å hylle SHUS på denne store dagen.

Gjestene holdt hele 23 taler og de hadde alle benyttet seg av SHUS' eldorado for epidemiologisk forskning. Den store faglige bredden i innleggene både fra SHUS' egne - og andre forskere, viste at den store bamsen umulig kan ha ligget i dvale til noe tidspunkt. Vi må håpe at bamsen heller ikke vil sovne slik at festen aldri blir over.

Helseminister Werner Christie var den første som reiste seg og åpnet jubileumsseminaret. Ministeren og SHUS' administrative overlege, Kjell Bjartveit la fram SHUS' historie og deskriptive epidemiologi. Den analytiske epidemiologen ble presentert under overskrifter som: Det er ikke ett fett hva du spiser; Er kaffe farlig? ; Lårhalsbrudd - lønner det seg å være tynn eller tykk, høy eller lav? ; -eller lønner det seg å være exrøyker?

En del konklusjoner ble trukket av foredragsholderne, bl. a:

Det lønner seg å være exrøyker i forhold til å være dagligrøyker når det gjelder risiko for lårhalsbrudd; øket risiko for lårhalsbrudd blant magre og høye (mindre polstring over hoften og lang femur hals?); overdødeligheten av diabetikere er lavere nå enn for 20 år siden (positiv utvikling av diabetesomsorgen?) ; øket forekomst av kronisk bronkitt ved heltidsarbeid i landbruket i forhold til deltidsarbeide; sigarett-røyking var den viktigste ytre risikofaktor for et akselererende fall i lungefunksjon hos menn; kjente risikofaktorer for hjertekarsykdom kan delvis virke gjennom homocystein; Kokekaffe gir øket risiko for hjertekar sykdommer; Omega - 3 fettsyrer synes ikke å beskytte norske kvinner mot brystkreft, og det er fortsatt uklart hvordan omega-3 fettsyrer best kan utnyttes for å beskytte mot hjertekarsykdommer; redusert kolesterolnivå i blodet kan forklare 40% redusert hjerteinfarkt risiko fra 1974 til 1990 i Finnmark; tilhørlighet til bestemte fødselsårganger er mer bestemmende for risikoadferd enn tobakkspolitiske tiltak slik de har vært gjennomført hittil; høye personer får hyppigere tykktarmskreft enn lave og kreft i magesekken forekommer hyppigere hos tynne enn tykke; kvinner som har lavere kroppshøyde pga suboptimalt kaloriinntak i oppveksten har lavere risiko for brystkreft enn kvinner som ikke har opplevd slik kalorirestriksjon; hvis alle var fysisk aktive, ville infarktdødeligheten i aldersgruppen 35 - 49 år bli redusert med 31%, og dersom ingen røkte ville antall dødsfall reduseres med 57%, og hvis alle var aktive og ingen røkte, ville det være 66% færre dødsfall; lavt blodtrykk øker risiko for død, men det ser ut til å være en indirekte sammenheng; svært lave kolesterolverdier gir øket risiko for ikke-kardiovaskulære sykdommer; det er store regionale forskjeller innen fylkene mht nivå av risikofaktorer.

SHUS har gjennom 50 år fått en unik kilde for epidemiologisk forskning:

Abstract v/ Kjell Bjartveit:

Statens helseundersøkelsers hovedoppgave er forebyggende helsearbeid gjennom landsomfattende befolkningsundersøkelser. SHUS gir kommunehelsetjenesten tilbud på områder hvor den selv ikke har kapasitet. Aktivitetene forutsetter imidlertid tett medvirkning av primærhelsetjenesten og fylkeslegene, og dette samarbeid har i alle år fungert utmerket. På denne måten er det bygget opp nasjonale strategier rettet mot sentrale helseproblemer. Likeverdig tilbud blir gitt til alle, uavhengig av bosted og betalingsevne. Befolkningsundersøkelsene har vært gjennomført etter strengt standardiserte metoder, og alle resultater er blitt nøye registrert. Dermed blir det et flersidig formål med de landsomfattende programmer:

1. Forebygelse ved høyrisikostrategi. SHUS utfører screeningen og primærhelsetjenesten følger opp personer med tegn på sykdom eller høy risiko. Resultatene taler for at denne gruppen har hatt nytte av undersøkelsene.

2. Forebyggelse ved masse-

strategi. Kommunehelsetjenesten utnytter publisiteten rundt undersøkelsene til økt helseopplysning, ofte i samarbeid med frivillige helseorganisasjoner. SHUS bistår med kurs for helsepersonellet, materiellproduksjon, rådgivning m.v.

3. Overvåking. Etter hver runde sendes omfattende statistiske rapporter til kommune- og fylkeshelsetjenesten, og resultatene benyttes til å følge utviklingen og gir beslutningsgrunnlag for nye tiltak.

4. Epidemiologisk forskning. Verdien av materialene fra undersøkelsene er økt ved at undersøkelsene er supplert med tallrike lokale epidemiologiske tilleggsprosjekter, som fylkes-/kommunehelsetjenesten eller ulike forskningsinstitusjoner har stått for.

For tiden arbeider SHUS med tre nasjonale programmer: forebygging av hjertekarsykdommer (40-åringsprogrammet), støvlungesykdommer og tuberkolose. Alle fylker er nå med. Et screeningprogram mot livmorhalskreft er under utvikling - i samarbeid med andre institusjoner. Nye områder kan bli tatt opp i fremtiden.

I samarbeid med andre forskningsmiljøer har SHUS dessuten gjennomført feltarbeidet for store epidemiologiske forskningsprosjekter.

Gjennom årene har vi således fått en unik kilde for epidemiologisk forskning. Materialene kan følges opp på tallrike måter, som jubileumsseminaret vil vise. I 1993 består forskningsmaterialet samlet av følgende antall undersøkelser.

Tuberkoloseunders.	
Skjermbilder	7.500.000
Høyde/vektmålinger	2.100.000
Hjerte- karunders.	
Fylkesu.s. (Finnm., Sogn & Fj., Oppl.)	193.000
40-42 -åringsunders.	241.000
65 - 67 åringsunders. (Nord-Trøndelag Møre og Romsdal)	13.500
Støvlungeunders.	
Bedriftsunders.	191.000
Telemarkus.1982-83	21.500
Hordalandsus. 1989-90	70.000
Andre store epidemiol. u.s.	
Bergen blodtr. 1950-51	21.100
Bergen blodtr. 1963-64	72.100
Tromsø 2+3 79-80, 86-87	38.600
Nord-Trøndelag 1984-86	75.000
Landbruksus. 1991-92	8.700

FØRSTE ANNONSERING

Norsk forening for epidemiologi inviterer til

Den fjerde norske epidemiologikonferansen

Oslo 2-3 juni 1994 (uke22)

NB! uforglemmelig sosialkulturelt evenement om kvelden onsdag 1 juni er under planlegging!

Åpningssesjon med paneldebatt

Tema: ***Etiske dilemmaer i genetisk epidemiologi***

* Håndtering av genetiske data
* Bruk av prediktiv testing og screening

Hovedinnlegg ved *Dr Julian Peto*

Garantert spennende og utbytterikt foredrag

Communicating Science

ved *Elisabeth Heseltine*

Sesjoner basert på frie foredrag

Send inn ditt bidrag

Årets gjesteforedrag

Hemmelig overraskelse

Vær med å bidra til at konferansen kan vise bredden og mangfoldet i norsk epidemiologisk forskning

Abstractfrist 8. april 1994

Nærmere orientering kommer i februar

Vennlig hilsen
Arrangementskomiteen

Inger Stensvold og Kari Bjerke Karlsen (SHUS), Tore Tynnes (STAMI), Alf Rønneberg (Kreftregisteret), Espen Bjertness og Anne O. Olsen (Statens Institutt for Folkehelse).

Kontaktperson: Anne O. Olsen, Seksjon for epidemiologi, Folkehelsa, Geitmyrsveien 75, 0462 Oslo, tlf. 22 04 22 00 / 22 04 23 97

SEMINAR OM FORSKNINGENS TILGANG TIL OG BRUK AV TAUSHETSBELAGTE DATA

Ingeborg Rossow
Statens institutt for alkohol- og narkotikaforskning

Den 20. og 21. september i år arrangerte NSD (Norges Samfunnsvitenskapelige Datatjeneste) et seminar om forskningens tilgang til og bruk av taushetsbelagte data. Seminaret samlet 106 deltakere fra medisinsk og samfunnsvitenskapelig forskning, forskningsadministrasjon og forvaltningsorganer. Utgangspunktet for seminaret var en erkjennelse av at hensynet til personvernet på den ene siden, og hensynet til forskning og monitorering av medisinske og samfunnsvitenskapelige områder på den annen side, ofte vil representere et dilemma når det gjøres bruk av sensitive eller taushetsbelagte data. Seminaret var organisert i 5 hovedbolker eller temaområder med inviterte innledere og diskusjon i plenum.

Etisk dilemma

Fredrik Engelstad innledet til temaet omkring etiske dilemma ved bruk av registerdata. Han definerte etikk som "en sammenfatning av intuisjoner om hva som er riktig og galt til et mest mulig konsistent sett av normer" som i neste omgang gir opphav til en etisk teori. En etisk vurdering vil i en gitt situasjon gjøres på grunnlag av individuelle rettigheter og velferdsmessige konsekvenser. De ansvarlige parter vil være forskerne og de forskningspolitiske organene, og de berørte parter vil være de "utforskete", oppdragsgivere, andre forskere, myndigheter, og offentligheten. De grunnleggende hensyn til enkeltindividet vil være frihet og autonomi, beskyttelse mot skade og overvåkning, og hensynet til privatlivets fred. Engelstad påpekte at det påligger forskerne å så langt som mulig å informere om forskningen, og at man utviser særlig hensyn til individets selvrespekt vis-a-vis fanger, barn, psykisk utviklingshemmete, senil demente, osv. Forskerene har også et ansvar for å gjøre gjenbruk av data, både av ressurshensyn og hensyn til respondentene. Det ble også reist spørsmål om kravet til informert samtykke vs. faktssk samtykke og resymert samtykke ved gjenbruk av tidligere innsamlete data, ved bruk av offentlig innsamlete data, og ved registerkoplinger.

Personvernets ombudsmenn

Tre offentlige organer fungerer som personvernets "ombudsmenn" i forhold til bruk av taushetsbelagte data; Datatilsynet, Rådet for taushetsplikt og forskning, og Rådet for persondataarkivering. Disse var representert ved hhv Georg Apenes, Eivind Smith og Jan Fr. Bernt. Datatilsynet gir konsesjoner for personregistre, Rådet for taushetsplikt og forskning vurderer dispensasjoner fra taushetsplikten (Forvaltningsloven § 13d), mens Rådet for persondataarkivering ivaretar kontroll av datainnsamling og arkivering.

Datakvalitet

Statistikkprodusentene og dataleverandørene var representert ved Svein Longva fra Statistisk Sentralbyrå og Frøydis Langmark fra Kreftregisteret. Begge disse institusjonene samler kontinuerlig inn nasjonale data som grunnlag for egen statistikk, dvs tallfestete opplysninger om en gruppe eller et fenomen. De foretar også egen forskning på sine innsamlete data, og de leverer data til andre brukere, både innen forskning og administrasjon. For begge institusjoner er kravet til datakvalitet av stor betydning, og for Kreftregisterets vedkommende innebærer dette at diskrepanser og endringer av diagnoser forutsetter at data ikke er krypterte. Betydningen av å bruke forløpsdata, hvilket forutsetter personidentifisering eller en entydig kryptering, ble også påpekt av både Longva og Langmark.

Motsetninger

Erfaringer fra to større prosjekter som er basert på data fra offentlige registre, ble presentert av Bjørn Hvinden og Asbjørn Aase. Hvindens KIRUT-

prosjekt bygger på en kopling av offentlige registre for å følge individers bevegelser mellom ulike typer av offentlige økonomiske ytelser og inntektsgivende arbeid. Hvinden diskuterte mulighetene for "bakveis" identifisering av klientene, og han argumenterte for at sikkerhetsrutinene i samarbeid med Datatilsynet innebar at forskningsprosjektet utgjorde en svært liten trussel mot personvernet. Asbjørn Aase beskrev et dødsårsaksanalysesystem for studier av geografisk variasjon. Dette bygger på Helsedirektoratets dødsårsaksregister med data på aggregert nivå, og er spesielt velegnet for dynamisk epidemiologisk forskning. Bruken av disse dataene har vært grunnlaget for et forskningsmiljø i vekst og med internasjonal anerkjennelse, og den var i utgangspunktet godkjent av Helsedirektoratet. Adgangen til å bruke data ble seinere opphevet av Helsedirektoratet i påvente av konsesjon, hvilket nylig er meddelt ikke å ha blitt innvilget. Aase reiste spørsmålene om hvorvidt disse dataene var å anse som taushetsbelagte i henhold til forvaltningsloven, om hvorvidt dataene var følsomme utover helt marginale forhold, og i hvilken grad det kunne være fare for personidentifisering. Denne historien om tilgangen til og bruk av dødsårsaksopplysninger synes å være et eklatant eksempel på eksisterende motsetninger mellom forskningens og helsetjenestens interesser på den ene side, og personvernets interesser, representert ved kontrollinstansene, på den annen side. Aase etterlyste også et møtested med kontrollinstansene for å diskutere muligheter og evt løsninger, og han framkastet muligheten av å trekke inn andre instanser som Forskningsrådet og NSD i vurderinger av saken.

"Midt på treet"

Fra et epidemiologisk synspunkt ble nok seminarets "clue" allikevel den siste bolken, hvor Personvernutvalgets (Boe-utvalgets) innstilling ble skissert av utvalgets to sekretærer; Ingvild Mestad og Per Magnus. Førstnevnte presenterte utvalgets mandat, som var å vurdere behov for eksisterende og nye helseregistre for aministrasjon og forskning. Videre skulle utvalget utforme retningslinjer for registre og se på økonimiske og aministrative konsekvenser. Utvalgets grunnleggende hensyn har vært personvernet, folkehelse og forskning. I personvernhensynet har man lagt vekt på retten til å være i fred og selvbestemmelse, og i hensynet til forskning har man lagt vekt på å kunne foreta en entydig identifikasjon av individet ved bruk av pseudonym. Utvalget foreslår en lov om helseregistre med hjemmel til å sette i gang en prøveordning. Man forslår å opprette et nasjonalt sykdoms- og skaderegister basert på 5 regionale registre med irreversible pseudonym. Registeret skal kunne brukes av autoriserte brukere til forskning eller administrativeoppgaver. Per Magnus framhevet at en slik løsning må ansees som en pragmatisk "midt-på-treet"-løsning som innebærer at epidemiologisk overvåkning og forskning kan foregå innenfor flere medisinske områder, man vil få en større grad av brukerstyring ved å gi autorisasjon til bruk av registeret, og man vil øke mulighetene for registerkopling. Bruk av entydige pseudonymer vil også sikre bruk av livsløpsregistre. Presentasjonen av Boe-utvalgets innstilling utløste mange reaksjoner. Argumentene som ble reist mot innstillingen knyttet seg i første rekke til datakvaliteten i det tenkte nasjonale register; opprettelsen av 5 regionale registre virker urealistisk med tanke på å bygge opp den nødvendige kompetanse i flere miljøer i et så lite land som vårt; det var en utbredt skepsis til kvaliteten på poliklinikk-data; og en pseudonymisering innebærer at man ikke kan gå tilbake og endre en diagnose i registeret slik man ofte gjør i klinikken.

NSD skal ha ros for å ha arrangert et seminar omkring et såvidt motsetningsfylt, men også viktig og engasjerende tema. NSD planlegger en rapport om seminaret, og diskusjoner omkring temaet vil forhåpentlig fortsette både i forskningsmiljøer og andre relevante fora.

PSEUDONYME HELSEREGISTRE - FORDELER OG ULEMPER FOR EPIDEMIOLOGISK FORSKNING

Per Magnus
Seksjon for epidemiologi, Statens institutt for folkehelse

Som delsekretær gjennom mer enn tre år i personvernutvalget har jeg lyst til å gi en kortfattet oppsummering av hovedpunktene i innstillingen (NOU 1993: 22) med spesiell vekt på fordeler og ulemper for epidemiologisk forskning.

Hva er personvernutvalget?
Etter ønske fra Stortingets sosialkomite ble personvernutvalget nedsatt i 1989, fordi mange mente at man ikke skulle opprette nye landsomfattende helseregistre før hensynet til personvern var grundig utredet. Den konkrete impuls for dette var nok at Datatilsynet hadde satt bakfoten ned for opprettelsen av et sentralt pasientinformasjonssystem med personnummer som identifikasjon, slik det var foreslått fra Statens institutt for folkehelse. Fordi forslaget om et slikt register har ligget i bunnen av diskusjonene i utvalget er løsningsforslaget i første rekke tilpasset dette.

Personvernutvalget hadde medlemmer som var jurister (Eirik Akerlie, Erik Boe (leder), Tove Grønn, Rune Voll), medisinere (Erik Enger, Olav Helge Førde, Paul Hellandsvik, Britt-Ingjerd Nesheim), filosof (David Doublet) og representanter for pasientsiden (Anne Ording Haug, Ann-Marit Sæbønes). Hovedsekretær var juristen Ingvild Mestad.

Hva er hovedpunktene i innstillingen?
Innstillingens hovedkonklusjon, som legges frem som et forslag til lov, er at konflikten mellom personvern på den ene side og forskning og helseadministrativt arbeid på annen side kan løses best ved en pragmatisk mellomvei; pseudonyme registre.
Et mindretall i utvalget (Voll og Doublet) anbefaler at det ikke opprettes slike helseregistre.

Med et pseudonymt register menes at den enkeltes identitet er ivaretatt gjennom et personentydig kodenummer, som skal benyttes til koblinger og oppdatering av informasjon, men som ikke skal gis ut fra registeret. På vei fra datakilden (for eksempel sykehuset) til registeret skal dataene gjennom en sikkerhetssentral som bytter ut personnummeret med pseudonymet. Samme person vil alltid få samme pseudonym. Utvalget foreslår at denne sentralen skal være todelt og at Datatilsynet skal ha ansvaret for den ene delen.

Av personvernhensyn ønsker utvalget at et sykehusbasert pasientinformasjonssystem ikke skal ha den samlede datamengde lagret på ett sted, men spredt regionalt. Gjennom et nasjonalt spørre- og svareprogram og gjennom et utbygget linjenett skal en autorisert bruker fra sin egen datamaskin kunne koble de regionale registre og få frem aggregerte data, statistikk, eller i enkelte tilfeller, anonyme filer som består av enkeltrecords på individnivå. Antakelig vil de helseadministrative brukere i større grad ha behov for å ta ut aggregerte data, mens helsetjenesteforskere, kliniske forskere og epidemiologer i noen situasjoner har behov for individbaserte datasett.

Informasjonen om en pasient i informasjonssystemet skal bestå av et minimum data sett som i tillegg til kjønn, alder, bostedskommune, hoveddiagnoser og bidiagnoser bare skal ha noen administrative data. Alle diagnoser skal benyttes. Opplysninger om enkeltgener tillates ikke, mens sykdomsdiagnoser som er basert på genetisk disposisjon kan inkluderes. Alle andre opplysninger (for eksempel eksponeringsdata) må være knyttet til spesielle forskningsprosjekter der dataene sendes inn i registeret gjennom sikkerhetssentralen og kobles ved hjelp av pseudonymene for anonymiserte filer kan leveres tilbake.

Hvis dette skal kunne fungere

må det være så høy datakvalitet som mulig. I alle fall må kvalitetsgraden være kjent og dokumentert gjennom dybdestudier av mindre utvalg. Kodearbeidet skal overvåkes av en kyndig person på hvert sykehus, og legene skal i så stor grad som mulig bruke tiden på diagnostikk og presisering av sykdomstypen i vanlig medisinsk terminologi og overlate kodearbeidet til koderne.
Det må være en høy grad av standardiserte kode- og datahandlingsrutiner på ulike sykehus og i de ulike regionale registre. De teknologiske løsninger er bare skissert i innstillingen. Derfor anbefaler flertallet at det skal fremmes en forsøkslov, med en evaluering av systemet etter en viss tid. Forsøket bør gjennomføres i to regioner. De etablerte helseregistre skal være med i forsøket på en slik måte at man får erfaringer med fordeler og ulemper med pseudonymiseringen.

Hvis forsøket er vellykket bør alle nasjonale helseregistre knyttes sammen i et nasjonalt spørre- og svareprogram. Dette innebærer ikke samlokalisering av institusjoner eller samling av data andre steder enn de er idag, men at tilgjengeligheten økes.

Fordeler for epidemiologisk forskning

Det er fire hovedfordeler. For det første vil det opprettes et lenge etterlyst effektregister. Alle sykdommer skal inkluderes, også sykdommer som har vært oppfattet som sensitive slik som psykiatriske diagnoser. I Norge har vi ofte måttet nøye oss med diagnoser i dødsårsaksregisteret som endepunkt. Mange kroniske sykdommer er som kjent dårlig registrert på dødsmeldingene.

For det andre innebærer forslaget at de nasjonale helseregistre omdannes til brukervennlige databasesystemer med muligheter for analytisk kjøring fra egen PC. Så langt som mulig må systemet gjøres maskinstyrt med hjelpefunksjoner som gir god dokumentasjon av datakvalitet og forståelse for innholdet i den enkelte variabel. Bare når man står fast skal man få hjelp fra den nasjonale serviceinstans som må operere systemet.

For det tredje innebærer forslaget at mye av kostnadene og byråkratiet rundt forskningen kan reduseres. Er man en autorisert bruker blir det unødvendig å få tillatelse fra Datatilsynet for å koble sentrale helseregistre og det blir unødvendig å få tillatelser fra etiske komiteer og fra de enkelte sykehus eller Helsedirektoratet for å gjøre analyser av data i registersystemet.

For det fjerde innebærer systemet større konkurranse om problemstillinger og datasett og dermed en bedre utnyttelse av dataene. Ulike forskere vil studere de samme dataene fra ulike vinkler og kanskje med ulike metoder, slik at den feilkilde i epidemiologisk forskning som ligger i enkeltforskerens skjeve syn og metodefiksering blir mindre.

Ulemper for epidemiologisk forskning

Det vil bli vanskeligere å kontrollere data på individnivå etter at pseudonymisering er skjedd. Derfor må kvalitetskontrollen gjøres før koblinger, og data i de eksisterende livsløpsregistre (registre over kreft, tuberkulose og blindhet) må ha særordninger for å sikre kvaliteten. Det vil bli vanskeligere (men ikke umulig) å gjennomføre trekking av case til case-kontroll studier basert på pasientinformasjonssystemet.

Pseudonyme helseregistre kan ikke brukes i saksbehandling om navngitte personer. Dette kan tenkes å ha ulemper for en kliniker som ønsker verifikasjon av diagnoser i tilfeller hvor lokal informasjon er gått tapt.

Forøvrig er ulempene vanskelig å vurdere før forsøket har gått. Innstillingen er et hopp ut i en teknologisk fremtid, og NOUen bør sees på som en prinsipiell løsning på en verdikonflikt.

Konklusjon

Etter min mening inneholder flertallets forslag mange interessante muligheter, samtidig som personvernet ivaretas. Selv om innstillingen er omfangsrik håper jeg at så mange som mulig leser de delene som er av størst interesse for epidemiologisk forskning, tar stilling til forslagene og bidrar i den nødvendige debatt som må gå forut for Stortingets behandling av en eventuell proposisjon.

NORGES ASTMA-OG ALLERGIFORBUND

Norges Astma- og Allergiforbund (NAAF) er en interesseorganisasjon som arbeider for deg som er berørt av astma, allergi, eksem eller annen overfølsomhet. Forbundet har idag nærmere 30.000 medlemmer, fylkeslag i 19 fylker og ca. 150 lokalforeninger spredt over hele landet. NAAF's sekretariat ligger i Oslo og NAAF har fylkeskontorer med ansatte fylkessekretærer i de fleste fylker.

NAAF arbeider for å:

- spre informasjon om astma/allergi, eksem og overømfintlighet
- fremme forskning om astma og allergi
- skaffe bedre undersøkelses- og behandlingsmuligheter for astma/allergi- og eksempasienter
- påvirke tiltak av sosial og trygdemessig art
- skape et nødvendig økonomisk grunnlag for å kunne gjennomføre og eventuelt øke sine aktiviteter

Som medlem i Norges Astma- og Allergiforbund vil du få:

- nyttig informasjon om dine rettigheter: Økonomisk, behandlingsmessig og sosialt.
- kunnskap om "allergivennlige" produkter og matvarer .
- tidskriftet Astma Allergi fritt tilsendt 6 ganger i året.
- treffe andre i samme situasjon som deg selv, kunne utveksle erfaringer.
- delta på medlemsmøter og andre arrangementer i ditt lokalmiljø.
- delta på subsidierte helse- og behandlingsopphold i inn- og utland
- delta på rimelige kurs og konferanser

NAAF eier Geilomo Barnesykehus på Geilo, et sykehus for barn i alderen 2-15 år.
NAAF eier og driver Det Norske Helsesenter på Gran Canaria.

Husk: Du trenger ikke være syk for å være medlem i NAAF.
Det viktigste er at du ønsker å støtte vår sak!

HOVEDKONTOR
Norges Astma og Allergiforbund
Industrigata 36, 0357 Oslo
Telefon: 22 46 06 13

Ved henvendelse til NAAF, oppgis telefonnummer til våre fylkeslag.

APROPOS BUDSJETTET OG JULEN

Kommer julenissen til deg i år, da? Nei vel, ikke det. Det er jo trist. Du har kanskje ikke vært tilstrekkelig snill? Forsøkt så godt du kan, sier du. Følte at han var tilstede under doktormiddagen din i fjor, og det syntes du var hyggelig, ja. Seks publikasjoner i år, også en i New England Journal of Medicine og en i The Lancet, da gitt! Og en i Norsk Epidemiologi! 20.00-02.00 er en fin tid. Ja da koser man seg, leser bøker, aviser og.., ja du vet, kona.. det vil vel ingen gå glipp av! Er det da du skriver artiklene og planlegger nytt prosjekt!? Ikke hver eneste dag, du er ikke dum, sier du! Å ja, jeg forstår, du er nødt til å bruke dagtiden til å administrere prosjekter, diskutere analyser, veilede stipendiaten din, og så har du mye studentundervisning. Finnes det så mange komiteer, da? Har du sagt ja til å holde litt for mange foredrag, sier du. Noen av de er heldigvis i helgene, det er jo fint... Konstant dårlig samvittighet fordi du ser kone og barn for lite, det forstår jeg. Hjem fra jobben halv seks-seks. Ja, du må spise middag, du også, og legge ungene, ja selvfølgelig, og så på jobb igjen, og tilbake igjen før du skal på jobb om morgenen klokken syv, huff. Nådde ikke opp, sier du? Hva mener du? Men, det er jo fint at det var **støtteverdig**. Ingen lønn fra nyttår, det var trist, den enes død, den andres brød... Er Norges forskningsråd heldig, sier du? Har "Medisin og helse" både vann og brød, og de må kun skaffe litt pålegg! Ja, men det må vel være flott... Har du alt fått gode råd og trøst? Å, så fint at råd kan være enkle, ja du synes det er lett å brette opp skjorteermene,... for det har du alltid gjort, og derfor vil du råde andre som er i samme situasjon som deg til å kneppe opp mansjettknappene når de er i ferd med å brette opp skjorteermene i øre-nivå! Flott!

Vi ønsker alle våre lesere en

god jul

og

et godt nyttår

☆☆☆

Du oppfordres til å publisere i NORSK EPIDEMIOLOGI

"Norsk Epidemiologi" er registrert som periodika (tidsskrift) med eget ISSN. Tidskriftets leserkrets er stadig økende da foreningens styre og redaksjonens aktive arbeid mot biblioteker og enkeltpersoner har gitt positive utslag. Alle innsendte original arbeider vil i tidskriftet påføres merknad om dette: "Original artikkel". Samtlige innsendte bidrag vil bli referee vurdert. Tidsskriftets relativt uformelle stil vil kunne beholdes ved at vi tar imot leserinnlegg, prosjektbeskrivelser og kurs- konferanserapporter som tidligere.

For å få en mer enhetlig form på innsendte bidrag, bør du studere denne veiledning

Veiledning for forfattere av fagartikler

Manuskripter sendes til redaktøren. Manuskriptet skal være på norsk eller engelsk og bør videre være så kortfattet som mulig. Det skal være skrevet med dobbel linjeavstand og med bred marg, og sendes inn med én kopi. Send også med manuset på en diskett - helst DOS, WordPerfect. Manuskripter som har vært holdt som foredrag/ forelesning må være omarbeidet slik at den muntlige form unngås. Faglige artikler bør ha følgende oppsetting:

Tittelsiden skal ha tidsskriftets navn skrevet i høyre hjørne. Den skal også inneholde forfatterens fulle navn og artikkelens tittel. Navn og adresse på den forfatter som skal ha korrektur og annen korrespondanse, føres opp etter referanser på siste side. Eventuell tilknytning til vitenskapelig el. annen institusjon bør også fremgå.

Sammendrag av artikkelen bør ikke overstige 150 ord.

Overskriften skal være kort og klar og dekke artikkelens problemstilling.

Hovedavsnittene i artikkelen bør deles opp med overskrifter, ev undertitler, helst ikke i mer enn tre forskjellige grader. Forkortelser skal ikke ha punktum, eksempelvis etc, stk, ev, osv.

English summary, med overskrift, kreves til alle artikler. Det bør ikke overskride én side.

Referanser i teksten skal nummereres fortløpende. Tallene angis i parantes. Referanselisten skal arrangeres i nummerrekkefølge, og listen må bare inneholde publiserte arbeider. Upubliserte henvisninger angis i parentes i tekstenForfatterens etternavn uten punktum mellom initialene. Komma settes mellom forfatterens navn. Deretter angis artikkelens tittel. Tidsskriftets navn angis og forkortes i henhold til index Medicus. Så følger år, volum, første og siste side.

Eksempler:

Bjertness E. Publiser dine artikler i Norsk Epidemiologi. Nor J Epidemiol 1993; 2:97-101.

Rødseth T. Kvinnene i arbeidsmarkedet. En oversikt over noen økonomiske problemstillinger. I: Rødseth T, Titlestad KD, red. Kvinner i arbeid. Oslo: Universitetsforlaget, 1984.

Referanselisten bør ikke inneholde mer enn 15 nummer.

Illustrasjoner benevnes Fig og omfatter tegninger, diagrammer og fotografier. De nummereres fortløpende med arabiske tall i det nedre venstre hjørnet. På baksiden angis forfatternavn og figurens orientering. Hver illustrasjon skal ha figurtekst som skrives på eget ark og nummereres fortløpende. Alle illustrasjoner må planlegges slik at de kan tilpasses tidskriftets spaltebredde eller sidebredde. Fotografier i sort/hvitt eller farge kan benyttes.

Tabeller skal nummereres med arabiske tall, og hver tabell skal ha egne overskrifter som gir mening uten å lese teksten. Tabellen må ha en utforming som tilsvarer tidskriftets format. Dobbeltdokumentasjon tillates ikke.

Forkortelse utføres i henhold til International List of Periodical Tide World Abbreviation, 1970 og Système International d'Unités (SI).

Korrektur vil bli sendt forfatterne. Den returneres til redaksjonen snarest mulig.