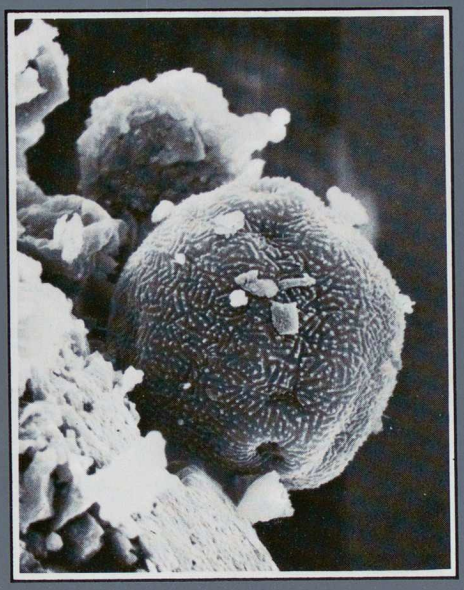
Beskrivningar av



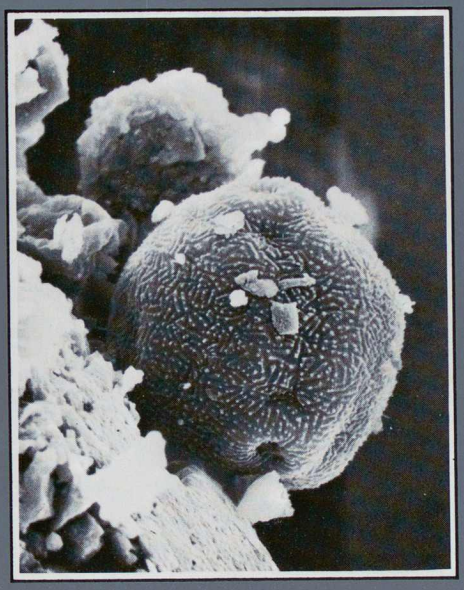
ALLERGI

/överkänslighet

Expertbilaga till allergiutredningens betänkande

SOU 1989:77

Beskrivningar av



ALLERGI

/överkänslighet

Expertbilaga till allergiutredningens betänkande

SOU 1989:77

104

Statens offentliga utredningar
1989:77
Socialdepartementet

Expertbilaga

Beskrivningar av ALLERGI / överkänslighet

— Medicinska och miljömedicinska kunskapssammanställningar

Expertbilaga till allergiutredningens betänkande
Stockholm 1989

Allmänna Förlaget har utgivit en bibliografi över SOU och DS som omfattar åren 1981—1987. Den kan köpas från förlagets Kundtjänst, 106 47 STOCKHOLM. Best.nr 38-12078-X.

Beställare som är berättigade till remissexemplar eller friexemplar kan beställa sådana under adress:
Regeringskansliets förvaltningskontor
SOU-förrådet
103 33 STOCKHOLM
Tel: 08/763 23 20 Telefon 8^{10}—12^{00} (externt och internt)
08/763 10 05 12^{00}—16^{00} (endast internt)

Omslagsbild:
Björkpollen (*Betula*) med luftföroreningar. Partiklarna innehåller bl.a. kisel, kalium, kalcium och fosfor. SEM × 4700
— Palynologiska laboratoriet,
Naturhistoriska riksmuseet
Foto: Rolf Nybom, Stockholm

Produktion Allmänna Förlaget 104 9 005
Omslag AD Göran Durgé
ISBN 91-38-10410-5
ISSN 0375-250X
Svenskt Tryck Stockholm 1989 934281

Förord

Allergi och annan överkänslighet omfattar många delområden. Det finns ett brett kunnande och en aktningsvärd kompetens inom dessa olika grenar. Allergiutredningen har vänt sig till en rad experter för kunskapssammanställningar inom för utredningen väsentliga delområden. Huvudsyftet har varit att ta fram underlag för utredningens ställningstaganden. Utredningen ser det också angeläget att redovisa den medicinska kunskapsbas som utredningen står på. Det är dessutom en glädje att ge spridning åt ett mycket värdefullt material som vi tror har intresse för en bred läsekrets.

De medicinska kunskapssammanställningarna har tagits fram i samarbete med utredningens expert docent Nalle Lindholm, Astma- och Allergisektionen, Medicinska kliniken, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg. Den miljömedicinska kunskapsredovisningen har sammanställts av Institutet för miljömedicin, Karolinska institutet och utredningens expert från institutet professor Thomas Lindvall. Materialet har värderats av Institutet för miljömedicin ur miljömedicinsk synvinkel i en sammanfattning som också redovisas. Rapporten om förekomsten av allergisk sjukdom som lett till sjukvårdskontakt i en landsbygdsbefolkning är resultatet av ett samarbete med professor Björn Smedby, Socialmedicinska institutionen, Uppsala universitet.

Varje författare är ansvarig för sin del av innehållet i detta expertdokument.

Till samtliga medverkande experter framför jag allergiutredningens tack för värdefullt arbete.

Gunnar Nilsson
Ordf. i allergiutredningen

Läsanvisning

Som experter i utredningen fick professor Thomas Lindvall och undertecknad tidigt uppgiften att ge i uppdrag till ett antal kliniskt verksamma allergiläkare och forskare att sammanställa dagens kunskaper om allergi och annan överkänslighet. Totalt presenteras nu 14 från varandra mycket olika bidrag i denna expertbilaga. De kan läsas var för sig och tillsammantagna ger de en god bild av våra nuvarande kunskaper inom området. Samtidigt framstår hur mycken kunskap som fortfarande saknas.

De medarbetare jag samarbetat med för den rent medicinska kunskapsdelen har valts — efter förfrågan — av berörda specialistföreningar inom Svenska Läkarförbundet. Detta borgar för en god förankring inom läkarkåren. Deras uppgift har varit att beskriva sjukdomarna, deras symtom, diagnostik, prognos, behandling och forskningsbehov. Ansvaret för innehåll och utseende ligger på de resp. namngivna författarna.

Vid Institutet för miljömedicin, Karolinska institutet, (tidigare Statens Miljömedicinska Laboratorium, SML) samlades en forskargrupp för att ur teoretisk och praktisk synvinkel lämna miljömedicinska aspekter på allergi och annan överkänslighet. Institutet har därefter som myndighet gjort en sammanfattning av den miljömedicinska gruppens faktaunderlag samt bedömningar.

Gränsen mellan den "medicinska" och "miljömedicinska" gruppen är oskarp. De teoretiska avsnitten i den miljömedicinska gruppens arbeten är en helt nödvändig bakgrund för förståelsen av de mera medicinskt inriktade författarnas arbeten. Innehållsförteckningen gör det möjligt för läsaren att själv välja den tågordning han vill följa för att öka sina kunskaper i det stora breda ämnet!

Vi skall också vara medvetna om att vissa av de kunskaper som i dag läggs fram som fastlagda "sanningar" kommer att modifieras och förändras efter hand. Forskningsfronten som beskrivs i de olika bidragen gäller det svenska forskningsläget. Kunskaper om och forskning kring allergi och annan överkänslighet är emellertid i högsta grad internationell. Framsteg och genombrott av utländska forskargrupper kan i dagens informationssamhälle — efter bekräftande studier — mycket snabbt överföras till svenska förhållanden och i bästa fall utnyttjas inom vår egen sjukvård. Utredningen har för övrigt initierat en mera omfattande genomlysning av aktuell svensk forskning samt forskningsbehovet inom

området. Denna framställning ges ut i Folksams vetenskapliga serie, betitlad Att förebygga ALLERGI/överkänslighet genom forskning, nuläge och behov.

Det är en stor kunskapsmassa som läggs fram i denna expertbilaga. Något liknande finns inte tidigare i svensk tappning. Skulle alla inom vården ha dessa kunskaper skulle situationen för allergiker och patienter med annan överkänslighet vara mycket annorlunda. Det är min förhoppning att dessa kunskaper på olika sätt kan spridas ut i den svenska sjukvården så snabbt som möjligt. Då kommer vården och omvårdnaden av denna stora patientgrupp att bli kraftigt förbättrad parallelt med de nödvändiga förebyggande insatserna, som nu har påbörjats.

Nalle Lindholm
Docent, expert i allergiutredningen

Innehåll

Allergisk sjukdom hos barn

av Bengt Kjellman

Överkänslighet innebär att man reagerar med sjukdom vid kontakt med ämnen som normalt ej ger symtom.

Allergi är en undergrupp av överkänslighet, nämligen den överkänslighet som förmedlas av reaktioner inom kroppens immunsystem.

Överkänslighet är sålunda ett överordnat och allergi ett specificerat begrepp. Hos barn och ungdomar dominerar den allergi som förmedlas av speciella allergiantikroppar (IgE-antikroppar) dvs. typ I-allergi medan de andra allergityperna är mindre vanliga.

Ordet *atopi* används ofta men med något olika innebörd. Ordet förstås bäst som ärftlig benägenhet att utveckla typ I-allergi.

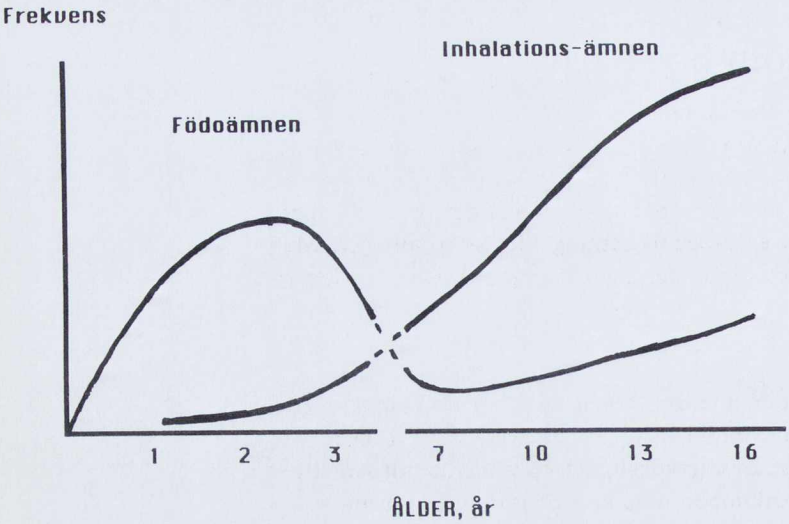
Då man ofta hos barn finner sådan allergi vid t. ex. astma och böjveckseksem brukar dessa sjukdomar kallas atopiska även om barnet ej utvecklat en allergi. Ofta används t. ex. ordet atopiskt eksem i stället för namnet böjveckseksem.

Till barnaålderns atopiska sjukdomar hänförs böjveckseksem (atopiskt eksem), astma, allergisk snuva (hösnuva), allergiskt nässelutslag (urticaria) och anafylaktisk chock. Hit förs även andra symtom som utlöses av typ I-allergi t. ex. symtom från mag- och tarmkanalen.

Orsaker till allergi hos barn

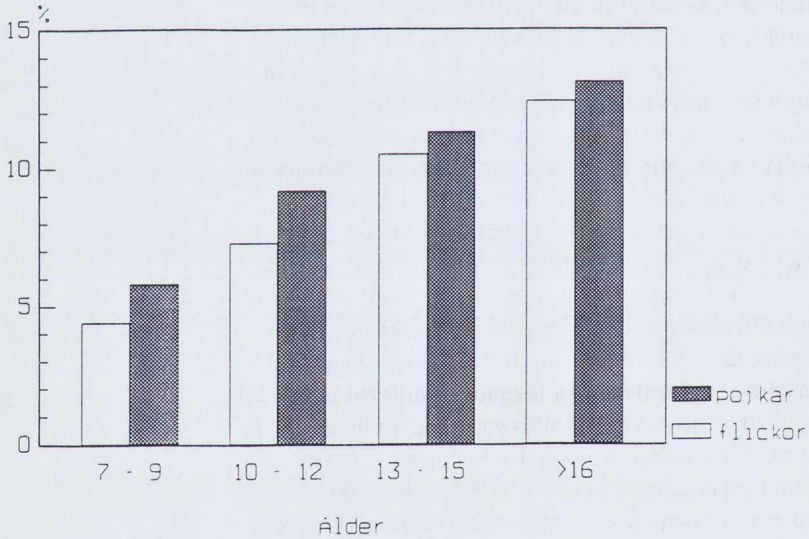
Benägenheten att reagera allergiskt ärvs. Ca 20 % av människorna i vårt samhälle har denna benägenhet. Risken att få ett barn med allergiska symtom är sålunda ganska stor. Icke allergiska föräldrar har ca 10 % risk att få barn med atopisk/allergisk sjukdom medan risken hos barn till föräldrar där bägge har allergisk sjukdom ökas 4—5 gånger.

För att bli allergisk mot bestämt ämne (allergen) fordras kontakt med ämnet och hos barn med atopisk konstitution utlöser kontakten bildning av IgE-antikroppar vilka riktas mot ämnet dvs. barnet *sensibiliseras* (blir allergiskt). Vi känner ej alla faktorer som styr en sensibilisering. Sensibilisering mot luftburna allergen, t. ex. pälsdjursepitel och pollen uppkommer hos barnet vanligen först efter flera års kontakt medan allergi mot födoämnen t. ex. ägg och mjölk oftast utvecklas redan under första levnadsåret. Dessa födoämnesallergier försvinner efter några år hos de flesta av barnen (fig. 1).



Figur 1. Förekomsten av allergi mot födoämnen (t. ex. ägg, mjölk och frukter) och inhalationsämnen (t. ex. material, pollen, pälsdjur och kvalster) i olika åldrar.

Tiden för kontakten och intensiteten i kontakten tycks sålunda spela stor roll för att en luftvägsallergi skall utvecklas mot luftburna allergen. Sålunda finner man att i takt med ökat antal upplevda vårar och somrar frekvensen av den allergiska näs-ögonkatarren ökas (fig. 2).



Figur 2. Förekomsten av allergisk näs-ögonkatarr i olika åldrar enligt en svensk enkätundersökning som omfattade alla skolbarn i ett helt län. Observera den tydliga övervikten för pojkar i de lägre åldrarna och den utjämning mellan könen som sker så småningom.

En sensibilisering mot födoämnen sker däremot ofta redan under de allra första levnadsmånaderna och sådan sensibilisering är ej ovanlig även under full amning. Här räcker tydligen några månaders kontakt

med de små mängder av kroppsfrämmande protein barnet med atopisk konstitution får i sig via bröstmjölken.

Barn med atopisk konstitution reagerar onormalt kraftigt i hud och luftvägar vid kontakt med retande ämnen. Tobaksrök och förkylningar kan utlösa så kraftig irritation i luftvägarna att astmabesvären uppkommer. Irritation från blöjorna utlöser lättare blöjeksem hos spädbarn med atopisk benägenhet än hos andra spädbarn. Ofta är det svårt att avgöra om symtomen utlöses av en ospecifik retning eller av ett allergen. Man räknar med att ca hälften av barnen med atopiskt eksem även har en födoämnesallergi.

Frekvenser och debutåldrar

Varierande kriterier för diagnosen allergi och atopi används ofta och vid lättare symtom är gränsdragningen mot vad som är normalt svår. Helt naturligt är det därför omöjligt att ange exakta siffror över symtomens vanlighet. Vid tolkning av olika frekvenssiffror är det väsentligt att hålla isär om siffrorna anger den ansamlade (kumulativa) eller den aktuella frekvensen.

Frekvensen av de olika sjukdomarna och av de olika allergierna är åldersberoende och när aktuella frekvenser anges måste de sålunda alltid relateras till barnets ålder. I tre svenska studier har visats att frekvenserna är något högre hos stadsbarn jämfört med barn som bor på landet. Högre frekvenser finner man även hos barn i norra Sverige jämfört med barn i södra Sverige. Orsaken till skillnaderna är oklar.

Det atopiska eksemet är oftast barnets första symtom på atopisk sjukdom. Debuten sker vanligen under första levnadsåren och frekvensen är då ca 10 %. Frekvensen anses minska med åren men tillförlitliga prospektiva långtidsstudier avseende det atopiska eksemets naturalhistoria från födelsen till vuxenåldern saknas.

Framför allt hos barn med utbrett och svårt atopiskt eksem finner man ofta under de första levnadsåren födoämnesallergi, vilken vanligtvis är riktad mot vissa basfödoämnen såsom ägg, komjölk och ibland ceralier. I förskole- och skolåldern är sådan allergi mindre vanlig som uttryck för att sjäva allergin har läkts ut.

Astma börjar också oftast under de första levnadsåren. Barn under 2 års ålder har vanligen ej hunnit utveckla luftvägsallergi utan de får i allmänhet sina astmaattacker vid förkylning och när de utsätts för andra luftvägsirriterande ämnen, t. ex. tobaksrök.

Luftvägarnas diameter hos barn i 0—3 års ålder är så mycket mindre än i de högre åldrarna och även små svullnader i luftrören kan då orsaka astmasymtom. Luftvägarnas motstånd är nämligen omvänt proportionellt mot fjärde potensen av radien. De minskningar i luftrörens diameter som en luftvägsinfektion utlöser kan därför ge astmasymtom (astmatisk bronchit) även hos barn som ej är atopiker. Barn med atopisk konstitution och därmed ökad benägenhet att överreagera i luftvägarna har dock större risk att få astmasymtom i anslutning till luftvägsinfektioner.

Om barnet ofta reagerar med astmasymtom vid infektion är detta sålunda uttryck för barnets atopiska benägenhet och diagnosen astma används då. Gränsen sättes vanligen vid den tredje astmatiska bronchiten, vilken då kallas för astma.

Astmatisk bronchit förekommer ofta under småbarnsåldern men bara ca hälften av barnen har astma i egentlig mening och får inga framtida besvär.

Under skolåldern är astmafrekvensen mellan 3 och 5 %. Frekvensen är lägre hos flickor men könsskillnaden utjämnas så småningom. De lägre frekvenssiffrorna finner man vid enkätundersökningar och de högre när därutöver ytterligare undersökningar görs och man därmed får med barn med milda symtom.

Flertalet skolungdomar med astma har hunnit utveckla allergi av betydelse för astmasjukdomen. De vanligaste allergierna är riktade mot luft burna allergen framför allt pälsdjursepitel, pollen och kvalster. Pälsdjursallergi finns hos över hälften av skolbarnen med astma.

I de övre tonåren och i ung vuxen ålder tycker ofta ungdomarna med astma att deras tidigare allergier minskar i styrka men vid pricktestning eller i blodprov (s. k. RAST) finner man oftast att allergin kvarstår.

Allergisk snuva ökar med stigande ålder (fig. 2). Den är i lågstadiet ca 5 %, i mellan- och högstadiet ca 10 % och i de övre tonåren ca 15 %. De vanligaste allergenen är även här pollen och pälsdjursepitel. Ofta finner man en kombination av både allergi mot pälsdjur och pollen. Vid kvalsterallergi finner man ej sällan en besvärlig nästäppa förekommande hela året och utan påtaglig säsongvariation.

Allergiskt nässelutslag (urticaria) är vanlig under barnaåldern. Exakta frekvenssiffror kan ej anges då urticaria av allergisk natur är svår att avgränsa mot icke allergisk urticaria. Urticaria kan nämligen utlösas av olika infektioner och även av annan överkänslighet än allergi.

Den allergiska urticarian utlöses i allmänhet av födoämnen. Den är då ofta förenad med svullnader i huden vanligtvis i ansiktet (s. k. Quinckeödem).

Allergi mot födoämnen kan ge många olika symtom, t. ex. förvärrning av ett böjveckseksem, nässelutslag, kräkningar, kolik, astma eller allergisk snuva och ibland svåra allmänsymtom (allergisk chock). I spädbarns- och småbarnsåldern dominerar allergi mot vissa basfödoämnen framför allt ägg och komjölk medan i skolåldern allergi mot nötter, frukter och fisk är vanligt. Många av barnen med allergisk snuva mot björkpollen ådrar sig via sin björkpollenallergi en överkänslighet mot sten- och kärnfrukter samt nötter. Oftast är denna överkänslighet lindrig med klåda i halsen men ibland är den kraftig och kan ge upphov till anafylaktisk chock. Detta ser man framför allt vid nötallergi. Födoämnesallergier diskuteras mer ingående i särskilt kapitel.

Allergi mot pälsdjur ökar med levnadsåren. Sådan allergi är sällsynt före två års ålder men förekommer hos 5—10 % av svenska skolbarn och unga vuxna. Den kan yttra sig både som allergisk snuva och astma när kontakt med pälsdjur sker.

Allergi mot kvalster kan yttra sig både som allergisk snuva och astma. Exakta siffror på vanligheten av kvalsterallergi finns inte men hos barn med astma räknar man med att 10 % har sådan allergi. Allergin är vanligare i Syd- och Västsverige än i Mellansverige och Norrland beroende på det fuktigare klimatet i de södra och västra delarna av landet. Denna allergi har observerats mera de senaste åren mycket beroende på att kvalster är vanligare i fuktskadade hus och i hus med dålig ventilation.

Sammanfattningsvis kan sägas att den ansamlade frekvensen av atopisk sjukdom/allergi hos svenska högstadieelever är 25—30 % och att den aktuella förekomsten är minst 15 %. Inom dessa siffror ryms då både barn med mycket svår sjukdom och barn med milda symtom.

Diagnostik

Vanligen är det inte svårt att ställa diagnosen astma, allergisk snuva eller böjveckseksem. Hos späda och små barn är symtomen ibland mindre typiska och svårbedömda varför förbiseenden eller överdiagnostik kan ske.

Det är ofta betydligt svårare att värdera bakomliggande faktorers betydelse för symtomen t. ex. miljöfaktorer och kost. Grunden för diagnostik och senare behandling är en noggrann sjukhistoria, kritiskt granskad och värderad i samarbete mellan läkare och föräldrar.

För att fastställa en allergi används framför allt pricktestning och bestämning av allergiantikroppar (IgE-antikroppar) i blodet (s. k. RAST). Tekniken vid pricktestning är enkel men bedömningen av testresultatet måste ske i förhållande till övriga sjukdomsdata och kräver därför kunnighet och erfarenhet. Falskt negativa och falskt positiva testutfall erhålls ibland.

S. k. provokationsförsök, dvs. tillförsel av misstänkta allergen i syfte att framkalla sjukdomssymtom används nu mer ganska sällan.

Vid födoämnesallergi får man ofta tillgripa kostförsök utsträckta under lång tid och under medverkan av dietist.

Vid astma är det lämpligt att försöka värdera graden av luftrörens försnävning. Detta kan göras med lungfunktionsprover men sådana prover är svåra att genomföra hos små barn som ej kan medverka.

Behandling

Då de allergiska sjukdomarnas bakgrund är komplex måste många och olika behandlingsåtgärder ofta tillgripas. Stolparna i behandlingsschemat för astma illustrerar detta (tabell 1). En allmän sanering av astmabarnets miljö innebär avlägsnande av sådana ämnen som är irriterande på slemhinnorna i luftvägarna. Härvidlag bör man beakta tobaksrök, starka dofter och hög dammhalt. Heltäckningsmattor bör undvikas i hemmamiljön. Saneringsåtgärder krävs ofta även i de institutionella miljöer barnet vistas i, dvs. förskolor, fritidshem och skolor. Även här anses av

experterna att heltäckningsmattor är olämpliga. Översyn av husets ventilation kan även behövas.

Tabell 1. Schema som visar stolparna i behandlingen av astma

INFORMATION

- **Miljöåtgärder**
  - allmänna, t. ex. ventilation, rökning
  - riktade, t. ex. mot pälsdjur
- **Mediciner**
  - luftrörsvidgande; inhalation, tabletter,
  - mixturinflammationshämmande, inhalation
- **Immunbehandling** (hyposensibilisering)
- **Sjukgymnastik** enskilt och/eller i grupp
  - konditionsträning
  - andningsträning
- **Psyko-sociala** åtgärder

Den riktade saneringen innebär att från barnets miljö avlägsna de ämnen mot vilka barnet är allergiskt eller löper risk att utveckla en allergi mot. Då pälsdjursallergi är en vanlig orsak till astmabesvär bör pälsdjur inte förekomma i hem med astmasjuka barn eller i förskolor och skolor.

De senaste årens utveckling på läkemedelsområdet har inneburit ökade möjligheter till behandling med mer effektiva och tämligen biverkningsfria medel. Målet med den medicinska behandlingen är att barnet så mycket som möjligt skall deltaga i familjens och kamraternas aktiviteter. Den medicinska behandlingen av barn med astma skall därför vara aktiv och syfta till att långtgående hålla barnet fri från astmabesvär.

Liksom hos vuxna används i första hand mediciner med avslappnande effekt på luftvägarnas muskler t. ex. Bricanyl, Ventoline och/eller Teofylliner. Om barnets ålder och medverkan tillåter tillföres medicinerna medelst inhalation som spray eller som pulver. Ofta tillgrips både tillförsel med tabletter eller mixtur och spray.

Hos barn med astma används också ofta inhalationer med Lomudal som har en förebyggande effekt vid allergisk astma. Det senaste årets effektiva kortisonpreparat för inhalation har låg biverkningsgrad och används även hos barn. Hos några barn behövs periodvis långtidsbehandling med flera olika mediciner och hos andra behöver man blott ge tillfällig medicinering t. ex. i samband med förkylningar och före gymnastik och idrott.

Immunbehandling tillgrips understundom även hos barn. Sådan behandling kräver stor erfarenhet hos den behandlande läkaren.

Sjukgymnastisk behandling ges bl. a. vid behandling av akut astma på sjukhus samt vid besvärsfria perioder i form av avslappningsövningar, andningsträning eller allmän konditionsträning. Träning i smågrupper prövas ofta och med framgång.

Informationen till barnet och till dess föräldrar samt från föräldrarna

och barnet till läkaren är väsentlig. Informationen berör inte bara konkreta förebyggande eller behandlingsmässiga åtgärder utan också allmän information om sjukdomens natur. Informationen ges vid flera tillfällen och en betydande del av behandlingstiden måste användas till detta.

Förebygga allergi

Ökad risk att utveckla allergi kan med viss sannolikhet förutsägas hos barn. Det är barn vars båda föräldrar eller en förälder och ett syskon har atopisk allergisk sjukdom som framför allt är i riskzonen — s. k. högriskbarn. Möjligheten att förutsäga risk för allergi utifrån halten IgE i navelsträngsblod har prövats men befunnits alltför otillförlitlig för att rekommenderas till allmän användning.

Till familjer med högriskbarn kan vi med stor bestämdhet rekommendera att pälsdjur och rökning ej skall förekomma i hemmet. Vi rekommenderar också att amning sker under de första sex levnadsmånaderna även om den förebyggande effekten av amning ännu ej är bevisad. Det är ej heller säkert visat att modersmjölksersättning som ej innehåller komjölk är att föredra framför de vanliga komjölksbaserade ersättningarna, men ofta rekommenderas sådana komjölksfria ersättningar till högriskbarn om amningen upphör före sex månaders ålder.

Inför val av skollinje och inför slutgiltigt yrkesval måste barnet med allergisk sjukdom ta hänsyn till hur olika yrken kan inverka på sjukdomen. Ett rätt yrkesval är sålunda förebyggande av framtida symtom.

Det är här väsentligt att veta att de allra flesta barn med förvärvad pollen- eller pälsdjursallergi behåller sin allergi till vuxen ålder även om tillfällig skenbar minskning i allergin tycks ske.

Vidare bör barnet som har eller haft atopiskt eksem känna till att dess hud är särskilt ömtålig och att ett framtida jobb med våtarbete eller frekvent hudkontakt med hudretande ämnen kan ge uppblossande av det tidigare eksemet t. ex. ett besvärligt handeksem.

Prognos

De flesta födoämnesallergier som barnet utvecklat under spädbarnsåret brukar minska i styrka eller försvinna helt efter något år. Allergierna mot luftburna ämnen t. ex. mot pälsdjur och frömjöl kvarstår ofta i varierande styrka under större delen av livet. Allergi mot nya ämnen kan tillkomma långt in i vuxen ålder.

Böjveckseksemet minskar vanligen med tiden och det tycks som om det läker ut före vuxen ålder hos de flesta av barnen. En hel del av barnen får dock behålla besvärande eksem hela livet.

Astman har en klar tendens att minska i svårighet i tonåren men de flesta behåller sjukdomen även under puberteten. På sikt tycks prognosen vara god enligt olika efterundersökningar och sammanställningar av sjukhusmaterial.

Framtidsutsikterna för flertalet allergibarn har förbättrats. Den moderna forskningen har tillfört ökade kunskaper om sjukdomarnas natur och lagt grunden till säkrare diagnostik, behandling och i viss mån förebyggande åtgärder. Nya mer effektiva och mer biverkningsfria läkemedel har tillkommit. Denna utveckling har i stora delar kunnat tillvaratas genom barnhälsovårdens och barnsjukvårdens kapacitetsökning. Den ökade kunskapen om allergi hos allmänheten och hos personal som har med barn att göra t. ex. personal inom förskolan och skolan har haft betydelse.

Fortfarande finns dock många exempel på bristande kunskaper om och alltför elementär handläggning av det allergiska barnets behov inom hälso- och sjukvård, förskola—skola och hos föräldrar.

Forskning

Även om alla behov tillgodoses för barn med allergisk sjukdom finns det de som har det mycket besvärligt därför att det ej finns någon mer behandling att tillgripa. Forskning inom olika områden såsom immunologi, farmakologi, fysiologi, sociologi och klinisk allergologi har här stora och konkreta uppgifter.

Hela denna bredd behövs och det är i nuläget svårt att säga inom vilket område nästa stora upptäckt sker vilken ger en språngartad ökning i kunskaperna och förståelsen av de komplicerade sammanhangen.

Referenser

Rylander I: Allergibarn (medicinsk granskning Foucard T) Riksförbundet mot Astma och Allergi. Grafisk Press AB. Stockholm 1982.

De allergiska barnen i samhället. Socialdepartementet Ds S 1983:3.

Kjellman B: Allergi bland svenska skolbarn vanligt men graden av besvär varierar. Läkartidningen 84:3372, 1987.

Svenonius E: Allergiundervisning hjälper barnen klara vardagen. Läkartidningen 84:3374, 1987.

Strannegård I-L: Medicinsk studie och yrkesorientering till skolelever med allergiska sjukdomar. Läkartidningen 84:3377, 1987.

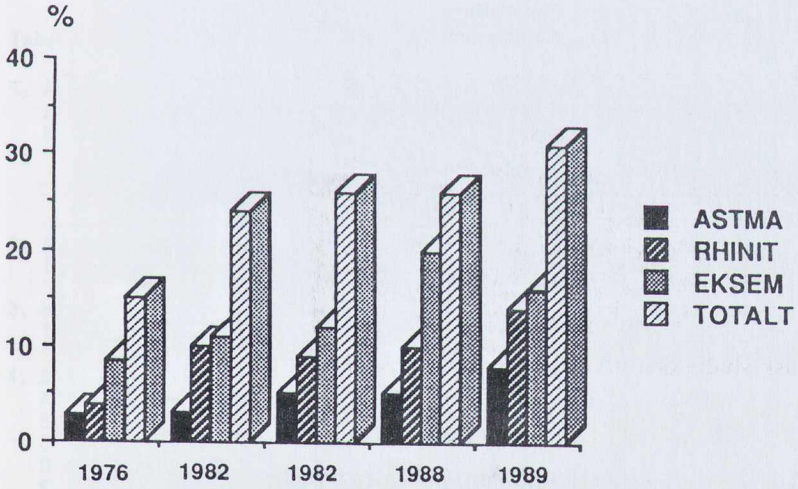
Foucard T, Högman C: 20 år med IgE — En central upptäckt för allergologin. Läkartidningen 85:4177, 1988.

Hattevig G, Kjellman B: Amningen skyddar inte barnet helt mot sensibilisering mot födoämnen. Läkartidningen 86:2448, 1989.

Miljöfaktorers betydelse för uppkomst av allergisk sjukdom hos barn

av Bengt Björkstén och N-I Max Kjellman

Rapporter från många industrialiserade länder under senare år tyder på att förekomsten av allergiska sjukdomar ökar (Nelson 1985, Taylor o.a. 1984). Orsakerna till detta är inte klarlagda. Den s. k. ackumulerade förekomsten av allergiska sjukdomar hos barn och ungdomar har nått ca 30 % (fig. 1). Närmare en tredjedel av barnen har alltså vid något tillfälle haft allergiska symtom. Figuren sammanfattar resultaten av epidemiologiska undersökningar på barn som gjorts i Sverige under de senaste 15 åren. Det bör understrykas att figuren sammanfattar olika undersökningar med vissa skillnader i metodik. Trots detta antyder resultaten klart att frekvensen av allergi har ökat under perioden. En ökande frekvens av allergisk sjukdom har också rapporterats från andra industrialiserade länder.



Figur 1. Kumulerade förekomsten av atopiska sjukdomar enligt M. Kjellman 1976, B. Kjellman o.a. 1982, N. Åberg o.a. 1982, S. Andrae o.a. 1988 och S. Croner o.a. 1989.

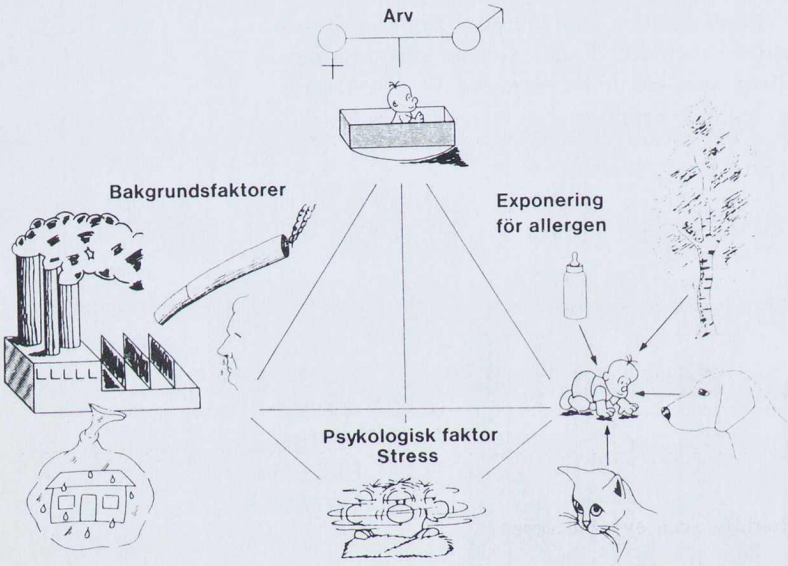
Förhållandena förefaller vara likartade i utvecklingsländer. Övertygande data på detta har presenterats från studier i Papua Nya Guinea där en mycket markant ökning av allergisk astma har påvisats hos den vuxna

befolkningen under det senaste decenniet (Turner o.a. 1988). Ökningen förklaras åtminstone delvis av ändrade levnadsvanor där speciellt exposition för husdammskvalster spelar en stor roll.

Utveckling av allergisk sjukdom påverkas både av ärftliga faktorer och av miljön. Eftersom människans arvsmassa inte har förändrats nämnvärt under de senaste århundrandena är det rimligt att anta att förklaringen till den ökande frekvensen allergi står att finna i en förändrad livsmiljö.

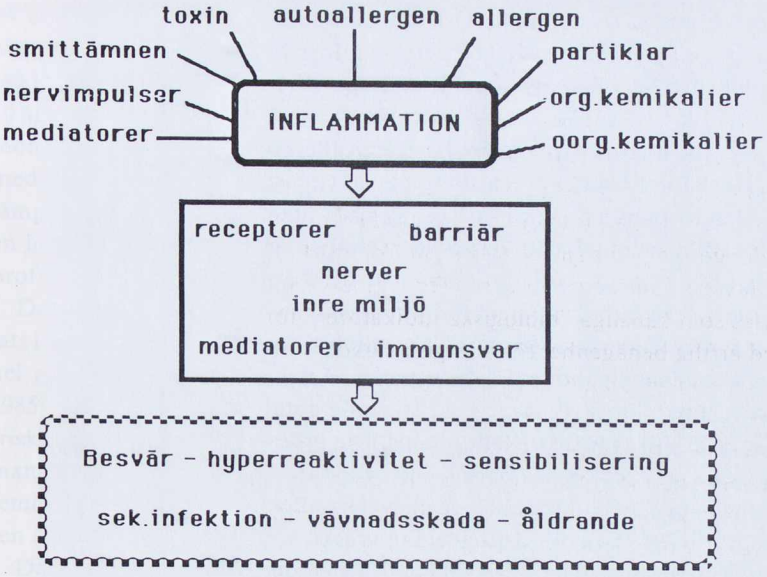
Särskilt hos barn förefaller de allergiska sjukdomarna att öka i omfattning. Barn är i allmänhet betydligt känsligare än vuxna för miljöfaktorer och kan i viss mån betraktas som känsliga "biologiska indikatorer" för miljöförorening. Barn med ärftlig benägenhet för allergisk sjukdom utgör härvid en specialgrupp med starkt ökad känslighet för omgivningsfaktorer.

Sjukdom är därför resultatet av ett samspel mellan en ärftlig benägenhet för allergiutveckling, exponering för allergen (ålder vid exponering, exponeringens styrka och duration) och samtidig exponering för ospecifika irritanter som underlättar uppkomst av sensibilisering (fig. 2).



Figur 2.

Allergen och irritanter kan var för sig eller tillsammans utlösa en inflammation i vävnaden som underlättar för fortsatt sensibilisering mot nya allergen och fortsatta besvär. På så vis skapas förutsättningar för s. k. onda cirklar. Inflammationen leder till hyperreaktivitet för olika retande faktorer, t. ex. dammpartiklar eller retande gaser i vår omgivning. Inflammation kan startas genom ett flertal retande faktorer och mekanismer (fig. 3).



Figur 3. Faktorer som kan utlösa inflammation och inflammationens följder.

Identifiering av riskindivider

Identifiering av individer med ökad benägenhet för allergiutveckling kan göras på flera sätt (tabell 1).

Tabell 1. Metoder för att finna spädbarn med hög risk för allergiutveckling.

1. Ärftlig bakgrund
   A. familjens sjukhistoria/allergi
   B. blodprover på familjemedlemmar
      a. IgE-nivå i serum
      b. IgE-antikroppar i serum mot allergen
      c. IgG-antikroppar mot komjölk i mors serum

2. Amnionvätska
   IgE-(IgD) nivå

3. Moderns bröstmjölk
   IgA-antikroppar mot komjölk (och ev. födoämnen)

4. Blodprover på det nyfödda eller späda barnet
   A. IgE nivå i serum
   B. IgE-antikroppar mot allergen
   C. T-cellsmarkörer eller funktionella T-cells test
   D. IgA nivå i serum
   E. Alfa-1-antitrypsin nivå
   F. Blodgruppering
   G. Fosfodiesteras i vita blodkroppar
   H. Eosinophila blodkroppar
   I. Trombocyter

5. Hudtest på det nyfödda eller späda barnet

6. Symtomövervakning (mag-tarmbesvär, hudbesvär, bronkit m.m.)

Att ta reda på i vilken utsträckning säkerställd allergisk sjukdom förekommer eller har förekommit hos föräldrar och syskon ger god information om riskerna för allergibesvär under barnets första levnadsår. Allergisk sjukdom förekommer således 4—5 gånger oftare om ett barn har två allergiska familjemedlemmar (s. k. högriskbarn) än hos barn utan allergiärftlighet (Kjellman 1976). Dock förekommer tidiga allergibesvär endast hos hälften av barn med allergi i familjen men hos 10 % av barn utan ärftlighet. Att noga penetrera alla eventuella allergibesvär i familjen är tidsödande och säker diagnos kan ofta inte ställas vid samtal med enbart en familjemedlem. Dessutom ger en aldrig så noggrann familjesjukhistoria bara upplysning om den allmänna risken för allergisk sjukdom hos barnet men föga information om den blivande svårighetsgraden på sjukdomen. Besvären hos barnet börjar dock tidigare med stigande antal nära släktingar med allergi. På grund av ärftlighetens relativt låga precision för att förutsäga allergiska sjukdomar hos barn (sensitivitet 43 %, dvs. av barn med allergi hade bara 43 % vid födelsen en eller flera allergiska familjemedlemmar; specificitet 75 %, dvs. ärftlighet fanns även hos 25 % av barnen som inte utvecklade allergi) har man sökt andra metoder för att ev. kunna precisera riskerna för allergiutveckling.

Många individer som senare under barndomen utvecklar svår allergisk sjukdom utvecklar kliniska symtom sammanhängande med den ärftliga allergibenägenheten redan tidigt i livet. Exempel på sådana symtom hos spädbarn är eksem och pipande andning (bronkit) i samband med förkylning. Men sådana symtom är vanliga även utan allergiärftlighet och det prediktiva värdet är begränsat. Sålunda utvecklas astma endast hos 25 % av barn som fordrat sjukhusvård på grund av bronkit i späd ålder. Dock kan man genom att kombinera information om ärftlighet och vissa laboratorieprover (se nedan) hos ett barn med bronkit få större precision i förutsägelserna och därmed ha bättre grund för råd om förebyggande åtgärder gällande hemmiljön, infektionsexponering m. m.

Olika laboratorietester kan användas för att förutsäga allergisjukdomar. Av dessa är egentligen bara bestämning av IgE-antikroppar för närvarande tänkbar i större skala. Förhöjda nivåer av IgE-antikroppar är karaktäristiskt för den atopiska individen. En ökad nivå av sådana antikroppar i blodet föregår inte sällan de kliniska sjukdomssymtomen. Barn som utvecklar allergi har inte sällan förhöjda nivåer redan vid födelsen eller tidigt under spädbarnsåret. Risken för blivande allergisjukdom är 10 gånger högre hos ett till synes friskt barn om det har högt IgE under spädbarnsåret än om motsvarande värde ligger inom normalspridningen (Kjellman 1976). Detta kan användas för att identifiera riskbarnen.

I en studie av ursprungligen 1 701 nyfödda barn i Linköping analyserades nivån av IgE i navelsträngsblodet och relaterades till senare utveckling av allergisk sjukdom genom upprepade frågeformulär och kliniska undersökningar av utvalda barn. Ett förhöjt IgE hos det nyfödda barnet ledde i nära 85 % till allergiska sjukdomsyttringar före 10 års ålder och dessa inträffade i regel tidigt i livet. Specificiteten på IgE-testet var hög,

94 %. Med detta menas att endast 6 % av de individer som inte utvecklade allergi hade förhöjt värde vid födelsen. Sensitiviteten var emellertid låg (40 % för allergisjukdom före 7 års ålder och 25 % för allergisjukdom före 10 års ålder). Endast 40 resp. 25 % av de individer som utvecklade allergi inom de båda tidsperioderna hade alltså kunnat identifieras vid födelsen med hjälp av testet. Denna sensitivitet är alltför låg för att testet skall lämpa sig för allmän screening. Det lämpar sig däremot väl för att finna en högriskgrupp när man vill utvärdera effekten av miljöfaktorer eller profylaktiska åtgärder.

Det prediktiva värdet av förhöjt IgE i nyföddhetsperioden har bekräftats i ett flertal studier, bl. a. i Danmark (Høst o.a. 1988), Frankrike (Michel o.a. 1980), Italien (Businco o.a. 1983) och Canada (Chandra o.a. 1985). Studierna bekräftar alltså att förhöjda IgE-värden hos en till synes frisk individ talar för att denne kommer att utveckla allergi. T. ex. fann man i en dansk undersökning att risken för IgE-förmedlad sjukdom var femfaldigad hos ett nyfött barn om det hade förhöjd IgE-nivå vid födelsen (Høst).

Det prediktiva värdet av IgE-tester kan ytterligare ökas genom att i stället för totalnivån påvisa specifika IgE-antikroppar riktade mot vanliga allergen. I en prospektiv svensk studie av 86 nyfödda flickor som följts under 7 år med upprepade läkarundersökningar och blodprovstagningar fann man att förekomst av IgE-antikroppar mot komjölk eller hönsäggvita hos ett till synes friskt spädbarn mycket starkt talade för att barnet skulle utveckla allergisk sjukdom senare under barndomen (Hattevig o.a. 1984; 1987 a). Det rörde sig då om olika former av allergi bl. a. i luftvägarna och inte nödvändigtvis födoämnesallergi. Barnen hade alltså redan tidigt i livet en onormal benägenhet för att utveckla IgE-antikroppar mot ämnen i omgivningen. På liknande sätt var förekomst av IgE-antikroppar mot luftvägsallergen, exempelvis djurepitel, kvalster och pollen hos till synes friska småbarn och skolbarn starkt prediktiva för uppkomst av symtomgivande allergi (Hattevig o.a. 1987 och Hattevig o.a. 1989).

Som framgår av tabell 1 har också andra laboratorietester använts för att identifiera allergiriskbarn. Dessa är användbara i olika vetenskapliga sammanhang men är för komplicerade för närvarande för kliniskt rutinbruk. De har emellertid betydelse som pusselbitar i sökandet efter den bakomliggande orsaken till att vissa individer har en benägenhet för utveckling av allergisk sjukdom.

Sammanfattningsvis finns i dag flera metoder att identifiera individer med ökad risk för allergiutveckling och som därigenom är särskilt känsliga för miljöfaktorer som ytterligare ökar risken. Ingen av dessa metoder är dock tillfredsställande för rutinbruk i större skala, främst genom att den diagnostiska effektiviteten dvs. relationen mellan sensitivitet och specificitet är låg. Detta beror i sin tur främst på att sensitiviteten är låg och att därför många individer som kommer att utveckla allergisk sjukdom inte kan identifieras.

Exponering för allergen

Det är en självklarhet att en individ för att utveckla en allergi måste exponeras för allergenet i fråga. Risken för sensibilisering ökar om exponeringen är omfattande. Sålunda har man i epidemiologiska studier funnit att fler individer utvecklar pollenallergi under år då pollentalen i luften är stort än under regniga år med låga pollental (Björkstén o.a. 1980). På liknande sätt har man i danska och amerikanska studier funnit att det tycks behövas en kritisk mängd husdammskvalster för att sensibilisering skall äga rum (Korsgaard, 1983; Platts-Mills, 1989). Överskrids detta tröskelvärde, motsvarande ca 100 djur per gram damm, så ökar risken för allergiutveckling betydligt. När man sedan väl är sensibiliserad behövs i allmänhet betydligt lägre doser för att utveckla allergiska symtom.

Det tycks finnas en period i den tidiga barndomen under vilken sensibilisering kan ske särskilt lätt hos den disponerade individen. Sålunda har barn som föds under våren i våra trakter lättare att utveckla pollenallergi än barn som föds under hösten (Björkstén oa., 1980; Croner & Kjellman, 1986). Dessa senare barn har i stället lättare att utveckla allergi mot inomhusallergen såsom hundepitel och kvalster. I USA har man på motsvarande sätt funnit att individer födda i augusti och september lättare utvecklar allergi mot ragweedpollen än sådana som fötts vid andra tider på året (Hagy & Settipane, 1979). En brittisk studie har bekräftat att barn födda på hösten lättare utvecklar allergi mot kvalster jämfört med barn födda på våren (Morrison-Smith & Springett, 1979). Bland barn med hög IgE i nyföddhetsperioden födda i april eller maj utvecklades dubbelt så ofta atopiska sjukdomsyttringar före 7 års ålder som hos barn med högt IgE födda i november (Croner & Kjellman, 1986). Däremot fanns inga påtagliga skillnader i detta avseende mellan barn med lågt IgE i nyföddhetsperioden födda på våren eller på hösten. Detta bekräftar att högriskbarn är särskilt mottagliga för miljöeffekter.

Barn som har katt hemma under de första sex levnadsmånaderna utvecklar tecken på kattallergi i tonåren oftare än om de exponerats för hund senaste åren (Suoniemi o.a., 1981).

Ospecifika miljöfaktorer

Sensibilisering mot ett allergen underlättas av många olika ospecifika miljöfaktorer (tabell 2). Infektioner, tobaksrök, luftföroreningar, boendemiljö, läkemedel och sjukdomar är exempel på sådana.

Vissa epidemiologiska studier talar för att sensibilisering lättare sker om individen exponeras för ett allergen i samband med en luftvägsinfektion (Frick o.a., 1979). Denna observation har också djurexperimentellt stöd. Orsaken kan vara att infektionen leder till en lokal inflammation som i sin tur underlättar för allergenet att tränga in genom slemhinnan, att infektionen leder till en tillfällig rubbning i det normala immunförsvaret, att vissa smittämnen stimulerar immunförsvaret att tillverka IgE-

Tabell 2. Miljöfaktorer som eventuellt underlättar uppkomst av allergi.

Faktorer av bekräftad betydelse
Typ av uppfödning under spädbarnsåret
Moderns och i någon mån faderns rökning
Fuktskadade hus (orsaker i dessa hus okända)
Att bo i område med luftförorenande industri
Pälsbärande husdjur i hem med spädbarn
Riklig förekomst av husdammskvalster
Faktorer av sannolik betydelse
Uppväxt i "industrialiserat" samhälle
Att bo intill en stor motortrafikled
Att bo i tätort jämfört med att bo i glesbygd
Viss medicinering under graviditet (effekt på fostret)
Städning
Luftföroreningar

antikroppar, eller en kombination av dessa möjligheter. Av särskilt intresse är kikhosta. Kikhostetoxin har i djurförsök visats kraftigt stimulera IgE-antikroppsbildningen mot samtidigt tillförda allergen (Pauwels o.a., 1983). Det förefaller som om också kikhostevaccin kan ha en liknande effekt. IgE-antikroppar mot kikhostetoxin är vanligt förekommande hos barn och vuxna som har kikhosta och hos barn som vaccinerats med kikhostevaccin (Hedenskog o.a., 1989). Om vaccinering under exempelvis våren ökar risken för uppkomst av allergi är inte känt. Uppenbarligen är detta en viktig fråga att belysa i en vetenskaplig studie.

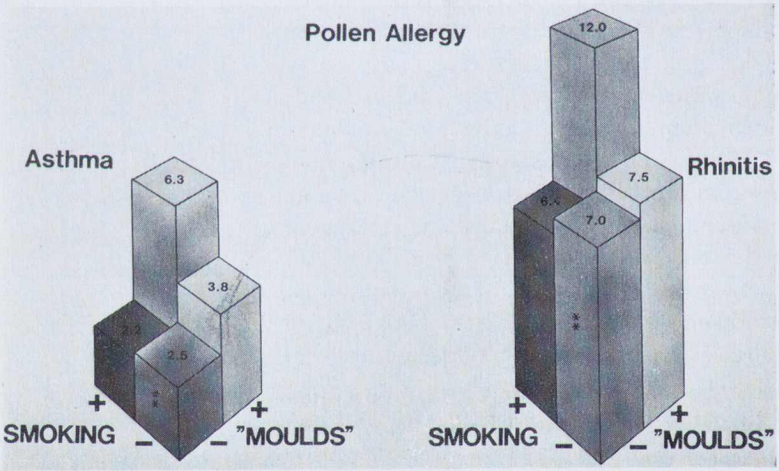
Av luftföroreningar är tobaksrök den utan jämförelse viktigaste både med hänsyn till koncentration i luften och till hur vanligt förekommande tobaksrökning inomhus är. Hos vuxna är tobaksrökning ofta förenad med ökade halter av IgE i serum och med ökad risk för utveckling av yrkesallergi. Man har sålunda funnit att sjuksköterskor som röker lättare utvecklar allergi mot läkemedel som de hanterar jämfört med icke rökande sköterskor som utför samma arbete. På liknande sätt har man funnit att arbetare på ett kafferosteri som röker lättare utvecklar yrkesallergi mot allergen i kaffebönsäckarna än arbetare med samma arbete men som inte röker (Zetterström o.a., 1981).

Inte bara egen tobaksrökning utan också s. k. passiv rökning kan vara förenad med ökad risk för allergiutveckling. Detta är av särskild betydelse för barn. Sålunda hade barn till föräldrar som rökte mer än 20 cigaretter per dag hemma en fem gånger högre risk för utveckling av obstruktiv bronkit än om föräldrarna inte alls rökte. Om föräldrarna rökte cirka 10 cigaretter per dag var risken ungefär tre gånger högre. Flera andra studier har bekräftat fyndet. Djurexperimentella studier har bekräftat de kliniska observationerna (Zetterström o.a., 1985). Orsaken är sannolikt att den irriterande röken ger upphov till en lokal inflammation i slemhinnorna. Denna underlättar i sin tur för olika luftburna allergen att tränga in genom slemhinnorna och påverka immunförsvaret.

Rökning kan möjligen ha ett samband med allergiutveckling också på ett annat, mera indirekt sätt. Man har nämligen nyligen funnit att nyfödda barn till mödrar som röker under graviditeten har högre IgE-nivå i navelsträngsblodet än barn till icke-rökare (Magnusson, 1986). Förklaringen till detta fynd, som dock inte kunnat bekräftats i en annan studie (Johnson o.a., 1989), är okänd.

På liknande sätt tycks, åtminstone i djurexperimentella studier, olika luftföroreningar underlätta sensibilisering mot olika allergen. Exempel på sådana luftföroreningar är ozon, svaveldioxid och kväveoxid. Försöksdjur (råttor, möss, kaniner) som exponeras för allergen och samtidigt för dessa gaser blir lättare sensibiliserade och utvecklar kliniska överkänslighetsreaktioner oftare än djur som enbart exponeras för allergenet i fråga (Osebold o.a., 1980; 1985, Rieger o.a., 1989).

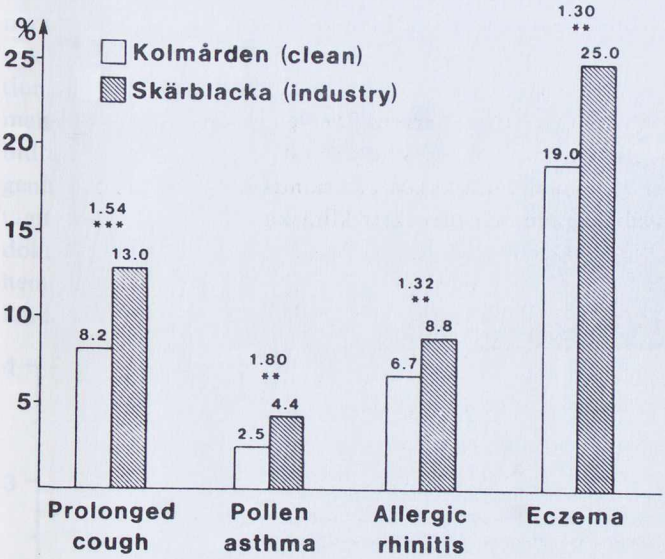
I en nyligen genomförd, ännu ej helt avslutad studie av sambandet mellan allergiutveckling hos barn och olika miljöfaktorer framkom ett samband mellan boende och allergiutveckling (Andrae o.a., 1988). Studien omfattade alla 5 300 barn i åldrarna 1—16 år i Skärblacka och Kolmårdens kommundelar i Norrköpings kommun. Man fann en betydligt högre förekomst av allergiska besvär (t. ex. allergi mot björkpollen med besvär från näsa eller luftrör) och "känsliga luftrör" (dvs. långdragen hosta vid förkylning och hosta i samband med t.ex. ansträngning) hos barn som bodde i fuktskadade hus. Förekomsten var ännu högre om föräldrarna dessutom rökte (fig. 4).



Figur 4. Förekomst av pollenallergi (angivet i %) hos barn i relation till om föräldrarna röker (smoking) och till bostadsförhållanden. Med begreppet "Moulds" avses hus med förekomst av fuktskada. Begreppet innebär inte att just mögel är att betrakta som den avgörande riskfaktorn i bostäderna.

Vid en jämförelse mellan de två kommundelarna förelåg högre frekvens allergiska besvär hos barnen i Skärblacka än i Kolmården (fig. 5). I Skärblacka finns en pappersmassefabrik som periodvis har höga utsläpp av luftföroreningar, medan det i Kolmården inte finns någon lokal luftförorenande källa. Vid ytterligare analys av data befanns risken för allergi vid

boende i fuktskadat hus vara högre i Skärblacka än i Kolmården. Uppenbarligen kan olika miljöfaktorer som var för sig har en måttlig effekt tillsammans ytterligare öka risken för allergiutveckling.

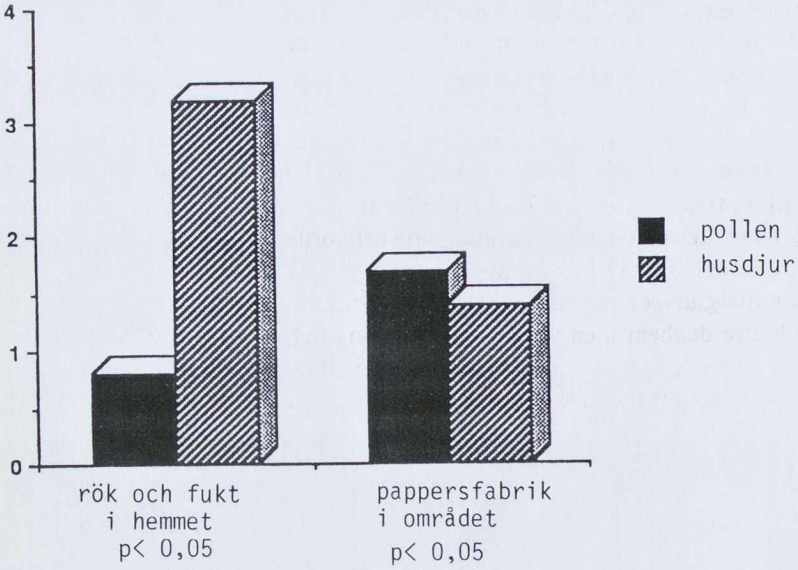


*Figur 5. Frekvens av hyperreaktivitet (långvarig hosta), pollenallergi och eksem i Skärblacka (med pappersmassefabrik) och i Kolmården (utan någon lokal luftförorenande källa). Siffrorna över staplarna anger % värden och relativa risker för symtom i Skärblacka i jämförelse med Kolmården. ** anger statistisk signifikans, p mindre än 0,01 och *** mindre än 0,001.*

Effekten på allergiutveckling av alla dessa tre faktorer, nämligen boende i fuktskadat hus, passiv rökning och boende i kommundelen med lokal luftförorening var särskilt uttalad hos barn i familjer där någon annan medlem också var allergisk. Miljöfaktorerna spelade alltså en särskilt stor roll i den grupp av individer som hade en ärftlig benägenhet för allergiutveckling.

En ytterligare analys av data visade att effekten av att bo i fuktskadat hus med rökande föräldrar var särskilt påtaglig när det gäller allergi mot husdjur, alltså allergen som man främst exponeras för inomhus. I motsats till detta var effekten av att bo i Skärblacka i jämförelse med Kolmården särskilt påtaglig för pollenallergi som ju främst är ett utomhusallergen (fig. 6, Andrae 1988). Dessa fynd kan tala för att den ospecifika "irritation" som resp. miljöfaktorer förefaller utgöra har störst betydelse för sensibilisering just mot allergen i den miljön.

Detaljstudier har gjorts i ett urval av husen med angiven fuktskada i Norrköpingsstudien, varvid man har bekräftat föräldrarnas rapporter om skadan. Man har också funnit att allergiframkallande husdammskvalster förefaller vara vanligare i dammet i de fuktskadade husen än i hus utan känd fuktskada. Likaså har analyserna antytt att vissa arter av mögelsvampar är vanligare i fuktskadade hem. Fynden stöds av preliminära resultat från en pågående Stockholmsundersökning där höga kvals-



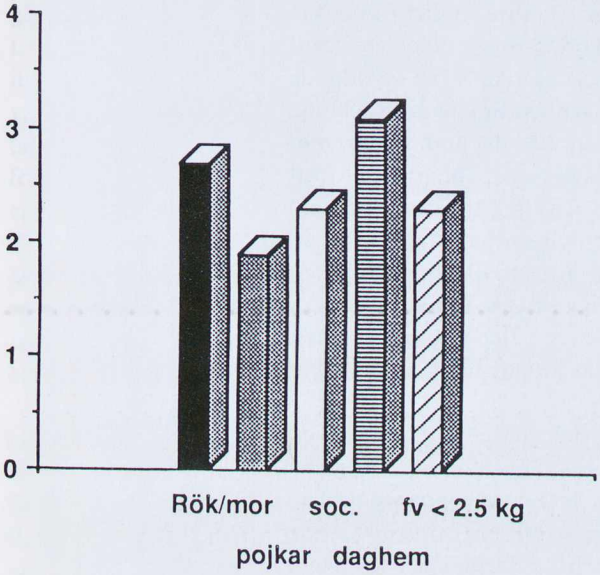
Figur 6. Relativ ökning av risken för allergi mot pollen och husdjur för barn som bor i fuktskadade hus med rökande föräldrar jämfört med dem utan någon av dessa riskfaktorer (vänstra panelen) och barn bosatta i Skärblacka jämfört med dem i Kolmården (högra panelen).

terhalter påträffades särskilt i hus med hög fukthalt (Nordvall o Wickman, pers. medd.). Bland de fuktskadade enfamiljshusen finns sannolikt många hus med dåligt dränerade bottenplattor och hus med dålig ventilation.

Det framgår av omfattande danska studier att kvalster trivs i varm och fuktig miljö och att kvalster dör ut vid låg relativ fuktighetshalt (ca 40 %). Emellertid kan kvalsteravföring som innehåller ett koncentrat av kvalsterallergenet finnas kvar under lång tid och utlösa besvär. "Ospecifika faktorer" t. ex., vad beträffar kvalster, en hög fukthalt, kan således ha betydelse genom att gynna förekomsten av direkt allergiframkallande miljöfaktorer och kan ju dessutom verka genom att påverka våra slemhinnebarriärer och eventuellt vårt immunförsvar.

Under senare år har noterats hög förekomst av ospecifika slemhinnesymtom (torra slemhinnor, hosta, snuva, m. m.) hos framför allt personal på daghem. Det har kommit att anses naturligt att späda och små barn som är daghemsplacerade har fler dagar med snuva eller hosta än dagar utan sådana symtom. Öroninflammationer och bronkiter har i studier bl. a. från Malmö (Ingvarsson o.a., 1986) klart visats vara överrepresenterade hos spädbarn som är inskrivna på daghem jämfört med barn som vårdas i små grupper i hem eller familjedaghem. Koncentrationen till daghem av många barn i en infektionsbenägen ålder har ansetts vara den viktigaste faktorn men man har även misstänkt att inomhusmiljöfaktorer har betydelse. Stora kostnader har på vissa håll lagts ner för att göra förbättringar i konstruktion och ventilation medan andra kommuner

inte fått upp ögonen för problemets betydelse. Vid inspektion av daghem och speciellt deras ventilationsanläggningar finner man överraskande många fel. Ofta vistas betydligt fler i lokalen än lokalen ursprungligen dimensionerats för. Ventilationen är således från början underdimensionerad. Luftintaget är placerat invid en större parkeringsplats, filter saknas ofta helt, återvinningsaggregat är felkopplade, smutsen i ventilationstrummorna imponerar. Ofta har dessutom fläktar stängts av. Sammantaget är inomhusmiljön i många daghem klart undermålig och torde bidra till många barns ospecifika besvär från slemhinnorna, deras benägenhet för infektioner och allergiutveckling. Det är glädjande att man tagit fram en modell för bättre daghem men ytterligare forskning och dokumentation över samband mellan besvär och miljöfaktorer på daghemmen behövs sannolikt innan daghemsförbättringar prioriteras i hela landet.



Figur 7. Riskindex för luftvägsobstruktiva besvär ("wheezing") hos spädbarn i förhållande till barnets födelsvikt och kön, exponering för tobaksrök, dåliga sociala betingelser och daghemsvistelse (modifierad efter Bisgaard, 1987). Riskindex 3 innebär en trefaldig ökning.

Även skolmiljön är betydelsefull för uppkomsten av ospecifika symtom. I en fortsatt studie av sambandet mellan luftvägssymtom och miljö undersöktes samtliga nybörjare i Norrköpings skolor. Störst symtombelastning fann man i en skola där det förekom både heltäckande mattor och fuktproblem medan skolor som hade endera av dessa hälsorisker hade mera måttliga symtom och en skola utan vare sig fuktproblem eller heltäckande mattor gav minst besvär (Andrae o.a., opubl.).

Det finns alltså flera epidemiologiska studier som talar för att många olika miljöfaktorer på ett ospecifikt sätt kan underlätta uppkomsten av allergisk sjukdom, både hos barn och vuxna. Identifiering och elimine-

ring av sådana miljöfaktorer är därför angeläget för att minska redan uppkomna symtom (sekundär prevention). Ännu bättre vore att förebygga uppkomsten av allergi/hyperreaktivitet genom primär prevention. Detta kräver emellertid betydande insatser av samhället och enskilda i avsikt att förbättra vår miljö.

Allergiprofylax

Under senare år har intresset för allergiprofylaktiska åtgärder ökat. Som en konsekvens av detta har man i flera studier utvärderat effekten av sådana åtgärder hos barn.

Amning under de första 4—6 månaderna ingår som en rekommendation i alla förebyggande råd. Värdet av amning som skydd mot allergiutveckling är emellertid inte odiskutabelt. Flera undersökningar under de senaste åren har ifrågasatt värdet medan man i andra studier funnit belägg för en skyddseffekt (Björkstén, 1983). Förklaringen till de varierande resultaten kan vara flera. För det första tycks amning ha en skyddande effekt enbart hos spädbarn med ärftlig benägenhet för allergiutveckling, medan betydelsen för andra barn är minimal. För det andra tycks moderns diet ha betydelse. Det är sålunda välkänt att spädbarn via bröstmjölken kan sensibiliseras mot födoämnen, t. ex. komjölk och ägg som modern äter under amningsperioden. Helt nyligen har man funnit att dietbehandling av ammande mödrar till allergiriskbarn kan fördröja utvecklingen av allergi hos barnen (Hattevig o.a., 1989). Det bör dock påpekas att dietbehandling av ammande mödrar (eller spädbarn) måste åtföljas av adekvata stödåtgärder eftersom det annars finns en uppenbar risk för att näringsintaget inte blir fullgott.

En tredje orsak till att frågan om amning och allergiskydd inte enkelt kan besvaras är att moderns immunitet tycks påverka effekten. Det gäller både om modern via navelsträngen överför IgG-antikroppar mot olika proteiner eller om IgA-antikroppar mot dem överförs via bröstmjölken.

I nu gällande rekommendationer från Svenska Barnläkarföreningens sektion för barnallergologi avråds också från att ge barnen någon annan föda än bröstmjölk under de första fyra levnadsmånaderna och från att tillföra högallergena födoämnen som fisk eller ägg under de första tolv månaderna.

Bland allergiförebyggande åtgärder i barnaåldern intar undvikande av tobaksrök en central plats. Ett flertal studier under senare år visar klart att barn till föräldrar som röker hemma har en ökad risk för utveckling av allergi och av lungsjukdom. Passiv rökning torde för närvarande vara den viktigaste enskilda riskfaktorn för allergiutveckling.

Tidig exponering för allergen har visat sig öka risken för allergiutveckling hos känsliga spädbarn. Som en konsekvens av detta bör man avråda familjer med allergi i den närmaste släkten från att ha pälsbärande husdjur i hemmet under spädbarnsåret.

Behov av forskning

Eftersom inte alla individer är lika känsliga för miljöföroreningar när det gäller uppkomst av allergi är det angeläget att korrekt identifiera riskindividerna för att på dem koncentrera eventuella allergiprofylaktiska åtgärder. Sådana studier syftar till att utveckla metoder för att enkelt och billigt testa många individer, eventuellt till att utveckla metoder för allergiscreening av t.ex. nyfödda, inför yrkesval eller vid anställning inom vissa yrken.

Man känner i dag till flera miljöfaktorer som förstärker risken för sensibilisering och allergiutveckling. Den viktigaste av dessa är tobaksrökning, men även luftföroreningar från industrin såsom SO_2, NO_2 och O_3 är sannolika faktorer. Betydande forskningsinsatser behövs för att klarlägga hur kända riskfaktorer i miljön fungerar och för att fastställa hygieniska gränsvärden, över vilka risken för sensibilisering ökar. Detta gäller både ospecifika irritanter som ovan exemplifierats och allergen, t. ex. acceptabla nivåer av kvalsterantigen i husdamm. De acceptabla nivåerna ligger med all sannolikhet betydligt lägre än nu gällande gränsvärden för toxicitet. Fastställande av sådana gränsvärden för olika irritanter ovanför vilka risken ökar för sensibilisering mot vanliga i miljön förekommande allergen kräver detaljerade djurförsök och noggranna epidemiologiska studier.

Det finns anledning att anta att moderna byggnader i flera avseenden är olämpliga ur allergisynpunkt. Det kan gälla ventilation, byggnadsteknik, byggnadsmaterial, m. m. Stora forskningsinsatser behövs för att analysera hur bostäder, skolor och daghem lämpligen skall byggas för att husen skall kunna anses vara en sund miljö även ur allergisynpunkt.

Även om man lägger ihop allt vårt kunnande i dag om faktorer som kan gynna uppkomst av allergisk sjukdom kan vi bara förklara en mindre del av den ökning av de allergiska sjukdomarna som tycks ske på de flesta håll i världen. Det är därför angeläget att genomföra omfattande studier av tänkbara miljöfaktorers betydelse. Sådana studier kan bedrivas dels epidemiologiskt dels djurexperimentellt. För att med rimliga insatser epidemiologiskt studera miljöföroreningarnas betydelse för uppkomst av allergi bör studierna inriktas på definierade riskpopulationer av barn. Anledningen är att just dessa genetiskt predisponerade individer är särskilt känsliga för miljön och att man genom en noggrann analys av sådana individer därför lättare kan identifiera riskfaktorerna. Av samma anledning är det särskilt angeläget att studera barn eftersom dessa ännu inte hunnit utveckla symtom. Barnen är känsligare för miljön än vuxna och de har inte heller hunnit utsättas för lika många andra faktorer. Barn med allergisk benägenhet utgör därför en känslig "bioindikator" för allergiriskfaktorer i miljön.

Referenser och ytterligare läsning

Andrae S, Axelson O, Björkstén B, Fredriksson M, Kjellman N-I M: Symptoms of bronchial hyperreactivity and asthma in relation to environmental factors. Arch Dis Child 1988;63:473–478.

Bisgaard H, Dalgaard P, Nyboe J: Risk factors for wheezing during infancy. Acta Paediatr Scand 1987;76:719–26.

Björkstén F, Suoniemi I, Koski V: Neonatal birch-pollen contact and subsequent allergy to birch pollen. Clin Allergy 1980;10:581–591.

Businco L, Marchetti F, Pellegrini G, Perlini R: Predictive values of blood IgE levels in "at-risk" newborn babies and influence of type of feeding. Clin Allergy 1983;13:503–508.

Casimir G, Duchateau J: Neonatal serum IgE concentrations as predictor of atopy. Lancet 1983;i:413–414.

Chandra RK, Puri S, Cheema PS: Predictive value of cord blood IgE in the development of atopic disease and role of breast-feeding in its prevention. Clin Allergy 1985;15:517–522.

Croner S, Kjellman N-I M, Eriksson B, Roth A: IgE screening in 1701 newborn infants and the development of atopic disease during infancy. Arch Dis Child 1982;57:364–68.

Frick LK, German DF et al: Development of allergy in children. J Allergy Clin Immunol 1979;63:228–241.

Hagy GW, Settipane GA: Prognosis of positive allergy skin tests in an asymptomatic population. A three year follow-up of college students. J Allergy Clin Immunol 1971;48:200–211.

Hansen LG, Høst A, Østerballe O et al: IgE screening in 2814 newborn infants. Abstract 116, Montreux 1988. N Engl Reg Allergy Proc 1988;9:277.

Hattevig G, Kjellman B, Björkstén B, Johansson SGO: The prevalence of allergy and IgE antibodies to inhalant allergens in Swedish school children. Acta Paediatr Scand 1987;76:349–355.

Hattevig G, Kjellman B, Björkstén B: Clinical symptoms and IgE to common food proteins and inhalants in the first 7 years of life. Clinical Allergy 1987;17:571–578.

Hattevig G, Kjellman B, Johansson SGO, Björkstén B: Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins in atopic and healthy children. Clinical Allergy 1984;14:551–559.

Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, Björkstén B, Kjellman N-I M: Maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation. In press. Clin Exp Allergy, 1989.

Hedenskog S, Björkstén B, Blennow M, Granström G, Granström M: Immunoglobulin E response to pertussis toxin in whooping cough after

immunization with a whole cell and an acellular pertussis vaccine. In press. Int Arch Allergy and Appl Immunol, 1989.

Johnson C, McCullough J, Block S et al: An epidemiological study of parental smoking and cord blood IgE and IgD. J Allergy Clin Immunol 1989, abstract 380, p 266.

Kjellman B, Pettersson R, Hyensjö B: Allergy among school children in a Swedish county. Allergy 1982:37, suppl 1: 5—6.

Kjellman N-I M, Croner S: Cord blood IgE determination for allergy prediction. A follow-up to seven years of age in 1651 children. Ann Allergy 1984; 53: 167—71.

Kjellman N-I M: Atopic disease in seven-year old children. Incidence in relation to family history. Acta Paediatr Scand 1977;66:465—471.

Kjellman N-I M: Atopic disease in seven-year-old children. Acta Paediatr Scand 1977;66:465—71.

Kjellman N-I M: Immunoglobulin E and atopic allergy in childhood. Linköping University Medical Dissertations No 36 (Ed: the Dean of the Medical Faculty), Linköping, 1976.

Kjellman N-I M: Predictive value of high IgE levels in children. Acta Paediatr Scand 1976;65:465—71.

Korsgaard J: Mite asthma and residency. A case-control study on the impact of exposure to house dust mites in dwellings. Am Rev Respir Dis 1983;128:231.

Magnusson CGM: Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD levels and increases the risk for subsequent infant allergy. J Allergy Clin Immunol 1986;78:898.

Michel F, Bousquet J, Greillier P, Robinet-Levy M, Coulomb Y: Comparison of cord blood immunoglobulin E concentrations and maternal allergy for the prediction of atopic disease in infancy. J Allergy Clin Immunol 1980;65:422—430.

Morrison Smith J, Springett VH: Atopic disease and month of birth. Clin Allergy 1979;9:153—157.

Nelson HS: The atopic diseases. Ann Allergy 1985;55:441—447.

Osebold JW, Greshwin LJ, Zee YL: Studies on the enhancement of allergic lung sensitization by inhalation of ozone and sulphuric aerosol. J Environm Pathol Toxicol 1980;3:221—234.

Pauwels R, Van der Straeten M, Platteau B, Bazin H: The non-specific enhancement of allergy. I. In vivo effects of Bordetella pertussis vaccine on IgE synthesis. Allergy 1983;38:239—246.

Platts-Mills TE: Mite allergy. A world-wide problem. In press. J Allergy Clin Immunol, 1989.

Rieger C: Personligt meddelande.

Suoniemi I, Björkstén F, Haahtela T: Dependence of immediate hypersensitivity in the adolescent period on factors encountered in infancy. Allergy 1981;36:263–268.

Taylor B, Wadsworth J et al: Changes in the reported prevalence of childhood eczema since the 1939–45 war.

Taylor B, Wadsworth J, Wadsworth M, Peckham C: Changes in the reported prevalence of childhood eczema since the 1939–45 war. Lancet 1984;i:1255–57.

Turner KJ, Stewart GA, Woolcock AJ, Green W, Alpers MP: Relationship between mite densities and the prevalence of asthma comparative studies in two populations in the Eastern Highlands of Papua New Guinea. Clinical Allergy 1988;18:331.

Zetterström O, Nordvall SL, Björkstén B, Ahlstedt S, Stelander BA: Increased IgE antibody responses in rats exposed to tobacco smoke. J Allergy Clin Immunol 1985;75:594–598.

Zetterström O, Osterman K, Machado L, Johansson SGO: Another smoking hazard. Raised serum IgE concentration and increased risk of occupational allergy. Br Med J 1981;283:1215.

Åberg N, Engström I, Lindberg U: Incidence of atopic disease in Swedish school children. Allergy 1982;37, suppl 1:5.

Allergisjukdomar och överkänslighetsreaktioner i övre luftvägarna

Allergisk och vasomotorisk rinit

av Anders Änggård

Definitioner

Överkänslighetsbesvär från näsan har allergiska eller icke allergiska orsaker. Med **allergisk rinit** avses immunologiskt orsakad överkänslighet i nässlemhinnan och antikroppar riktade mot det ämne man är överkänslig för kan påvisas med olika testmetoder. Hos en stor grupp patienter kan dock trots omfattande utredning några antikroppar ej påvisas, utan patientens besvär hänföres till gruppen icke allergisk överkänslighet, s. k. **vasomotorisk rinit.** I denna grupp kan särskiljas patienter vilka exempelvis reagerar för vissa läkemedel med överkänslighetsbesvär i nässlemhinnan eller där ospecifika irriterande ämnen som tobaksrök eller starka dofter utlöser besvären.

Klinisk bild

Nästäppa, snuva och nysningar är huvudsymtomen vid överkänslighet i nässlemhinnan, och förekommer som enskilda besvär eller i kombination. Besvären kan vara säsongsbundna som vid "hösnuva" (pollenallergi) och är då oftast kombinerade med näsklåda och ögonirritation. Hösnuva kan vid kraftiga besvär dessutom ge trötthet och ibland även feber. Allergiska besvär kan även pågå året om och har då ofta ett mer smygande förlopp och det är härvid svårare för såväl läkaren som patienten att fastställa vad som utlöser symtomen. Numera finns dock säkra testmetoder för att påvisa allergi i luftvägarna och dessutom vilket ämne som orsakar allergibesvären.

Vid vasomotorisk rinit är besvären likartade dem som ses vid allergisk rinit. Näsklåda och ögonirritation saknas dock oftast. Hos patienter med vasomotorisk rinit är nästäppa ett dominerande symtom och för de flesta föreligger en ökad känslighet för olika slag av irriterande ämnen. De har svårare att klara arbeten, som medför exposition för starka dofter och damm, samt de ökande luftföroreningarna i vår miljö. Vid långvariga besvär utvecklas ej sällan även polyper från slemhinnan i näsans bihålor åtföljt av komplikationer med upprepade bihåleinfektioner. Det bör påpekas att i dessa fall föreligger även besvär av astma hos 20—30 % av patienterna, vilket understryker det nära sambandet mellan besvär i övre och nedre luftvägarna.

Hur vanliga är besvären?

Under 1970-talet har det påvisats en oroande ökning av förekomsten av allergisk rinit. Om man jämför värnpliktiga som åren 1971 och 1981 undersökts vid mönstring har visats att det är dubbelt så många som har besvär av hösnuva år 1981. Samma ökning har setts i Finland där 21 % av alla i åldern 15—20 år hade allergisk rinit varav 11 % hade hösnuva. Ökningen ses i Sverige framför allt i norra delarna av landet och i storstäderna och ca 10 % av alla 20-åringar har besvär av hösnuva. Den allergiska snuvan dominerar i yngre åldrar medan icke allergiska orsaker till rinit blir vanligare med stigande ålder. Patienter med symtomdebut efter 40 års ålder har således sällan en allergisk orsak till sina besvär utan oftare besvär av vasomotorisk rinit. Hur vanligt det är med besvär av vasomotorisk rinit är dock svårt att få en uppfattning om då symtomen är mer ospecifika och klara diagnostiska kriterier och tester saknas för att fastställa diagnosen. Uppskattningsvis har 5 % av alla vuxna besvär av vasomotorisk rinitkaraktär. En speciell grupp som ofta har långvariga och svåra besvär är de som ej tål acetylsalicylsyra och andra likartade s. k. icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). Hos 1 % av dem som söker för misstänkta allergibesvär från näsan är en sådan intolerans den troliga orsaken till symtomen. I dessa fall har det stora flertalet (70 %) besvär med näspolyper.

Orsaker

Under 1 dygn passerar ca 12 m^3 luft genom näsan. Under passagen genom näsan uppvärms, anfuktas och filtreras inandningsluften och på detta sätt skyddas de nedre luftvägarnas slemhinna från skadliga ämnen i miljön. Normalt styr olika reflexmekanismer dessa funktioner. Irritation av känselnerver i nässlemhinnan utlöser nysreflexer med åtföljande nästäppa och ökad sekretion. Dessa skyddsreflexer aktiveras såväl vid allergisk som icke allergisk överkänslighet. Allergen, dvs. de ämnen som har en benägenhet att framkalla allergibesvären, är vid allergisk rinit framför allt pollen, djurepitel, damm och mögel varvid pollen är det vanligaste allergenet.

Pollen

Man har uppskattat att vi genomsnittligt inhalerar 30 000—100 000 pollen under en pollensäsong, vilket bara motsvarar 0,1—0,3 µg allergen totalt. Stora individuella skillnader finns dock men det är ändock en tillräcklig mängd pollen för att svårt invalidisera en pollenallergiker. Störst betydelse har härvid frömjöl från lövträd och gräs, medan en hel del örtpollen som inte sprids med vinden utan via insekter spelar en mindre roll ur allergisynpunkt. Pollenkornens storlek och ytskiktets struktur har också en viss betydelse. Björkallergen är kraftigt allergiframkallande och frisätts snabbt genom porer i pollenskalet efter kontakt med fuktig slemhinna. Barrträdspollen saknar däremot porer. Detta förhind-

rar allergenet att tränga ut och orsakar därför sällan allergibesvär. Många allergiker reagerar dessutom mot andra mycket närbesläktade allergen. Exempelvis medför allergi mot björk ofta även besvär vid kontakt med hassel och al samt klåda i mun och svalg vid förtäring av t. ex. nötter, äpplen och körsbär sannolikt beroende på gemensamma allergena faktorer.

Djurepitel

Allergier mot pälsbärande djur, framför allt hund och katt tycks ha ökat avsevärt på senare år. Det är i huvudsak hudavskrap, så kallat stöv och hår från djuren som är allergiframkallande, men även urin och saliv kan orsaka allergiska besvär. Även allergener från husdjur, särskilt häst har en stark benägenhet att orsaka allergi.

Damm

Patienter med allergi mot husdamm kan vara allergiska mot ett flertal allergen som finns i dammet. De viktigaste allergenen i husdamm är dock djurepitel och produkter från små spindeldjur, s. k. kvalster. Dessa trivs bäst i fuktig och varm miljö och finns då företrädesvis i våra sängar. Det har visat sig att det framför allt är exkrementerna från kvalstren som har betydelse som allergen. Dessa virvlar upp tillsammans med annat damm, inhaleras och kan ge upphov till sensibilisering.

Mögel

Allergier mot mögel är en ovanlig orsak till allergisk rinit, men är möjligen vanligare än vad som i dag kan påvisas. Detta beror sannolikt på svårigheten att framställa diagnostiska mögelextrakt av tillfredsställande kvalitet. Mögel trivs liksom kvalster i fuktig miljö. Genom en effektiv tätning av husen kan ventilationen ibland försämras och betingelserna för mögeltillväxt öka.

Intolerans

Man använder begreppet intolerans för att beteckna reaktioner som uppstår till följd av rubbningar i ämnesomsättningen, t. ex. laktosintolerans vid brist på enzymet laktas i tarmarna. I luftvägarna kan olika läkemedel som acetylsalicylsyra, indometacin, bensoesyra och olika färgämnen ge upphov till besvär och dessa patienter hänföras till gruppen vasomotorisk rinit. Såväl salicylater som bensoesyra är sedan länge förbjudna som tillsatser i livsmedel, men förekommer naturligt i vissa födoämnen och är därför svåra att undgå trots stränga dietföreskrifter.

Samverkande faktorer

Genom en inflammation i nässlemhinnan framkallad av infektioner, luftföroreningar, tobaksrök eller allergen kan en slemhinneskada uppstå. Slemhinnans skyddsbarriär förändras härigenom så att olika inhale-

rade ämnen lättare penetrerar med risk för kraftig irritation eller allergisk reaktion. Exempelvis har obehandlade hösnuvepatienter en större känslighet vid pollenexposition mot slutet av pollensäsongen. Vidare kan luftföroreningar i koncentrationer som normalt inte framkallar besvär utlösa nysningar, ökad snuva och nästäppa. Starka dofter från parfymer och blommor, formaldehyd från lim i spånplattor eller från tryckfärgen i färska tidningar kan liksom SO_2 föroreningar ha betydelse.

Infektioner som drabbar patienter med besvär av såväl allergisk som icke allergisk överkänslighet förvärrar ytterligare symtomen. Dessutom kan den inflammatoriska reaktionen vid långvariga besvär bli så uttalade att det bildas näspolyper från näsans bihålor. Svullnad i nässlemhinnan och näspolyper ger i sin tur ökad risk för bihåleinfektioner och ytterligare besvär. Vidare kan näsdeformiteter, exempelvis sned nässkiljevägg hos den överkänsliga patienten accentuera nästäppa orsakad av slemhinnesvullnad.

Profylax

Möjligheterna att genom tidiga åtgärder under barnaåren förhindra utvecklingen av allergiska besvär bör framhållas. Tidig kontakt med allergena substanser bör undvikas hos barn med ärftlig belastning för allergiska sjukdomar. Sanering av den allergiska individens närmiljö är dessutom en av de viktigaste terapeutiska åtgärderna och kan ofta bidra till att de allergiska symtomen helt försvinner eller avsevärt lindras. Exempelvis har visats att tobaksrökning i barnets närmiljö ökar risken att utveckla allergibesvär. Samma gäller för vuxna där i yrkeslivet har visats att rökare har större risk att utveckla allergi mot allergena substanser i dammet i vissa industrier jämfört med icke rökare. Den ökade förekomsten av allergisk rinit som setts under 1970-talet och då framför allt i storstäder och i norra delarna av landet kan möjligtvis förklaras av förändringar i inomhusklimatet till följd av försämrad ventilation i samband med de energisparande åtgärder som vidtagits under perioden. Ökad forskning krävs dock för att klarlägga vilka faktorer som lett till den observerade ökningen av allergier i samhället samt för att klarlägga orsakerna till den icke allergiska överkänsligheten.

Behandling

Miljösanering

Detta är som ovan nämnts en mycket viktig del i behandlingen av den allergiske individen. Det förtjänar att påpekas att saneringsåtgärder inte enbart bör riktas mot den allergiska patientens närmiljö utan även allergenförekomst på arbetsplats, skola och daghem bör beaktas. Framför allt är det viktigt att vidta saneringsåtgärder mot potenta allergiframkallare som pälsbärande djur. Tobaksrök, luftföroreningar, starkt doftande äm-

nen som parfymer och sprayer, starka lukter och gaser från lösningsmedel verkar dessutom starkt retande på luftvägarnas slemhinnor och kan vålla stora besvär hos såväl den allergiskt som icke allergiskt överkänsliga individen. Sanering av närmiljön är därför ur denna synvinkel synnerligen viktig.

Läkemedel

Utvecklingen under de sista 10 åren av nya effektiva läkemedel för behandling av såväl allergisk rinit som vasomotorisk rinit har betytt ett mycket stort framsteg för den enskilda patienten. Den stora gruppen av patienter med säsongsbundna besvär av hösnuva bör här speciellt framhållas. Behandlingen med läkemedel ger hos dessa patienter mycket god symtomlindring. De läkemedel som härvid haft stor betydelse är de lokalt verkande cortisonpreparat som utan biverkan i kroppen för övrigt ger symtomlindring i ca 80 % av fallen med hösnuva. Dessa preparat har dessutom haft mycket god effekt i många fall av icke allergisk överkänslighet (vasomotorisk rinit). Behandlingen kan här tyvärr på grund av sjukdomens kroniska förlopp bli långvarig. Natriumkromoglikat ett annat preparat har hos yngre individer visat sig ge god lindring vid allergiska besvär i luftvägarna. Preparatets verkningsmekanismer är oklara men då några biverkningar ej finns rapporterade för detta preparat och man vid behandling av barn med allergiska besvär känner viss tvekan till att använda lokala cortisonpreparat har natriumkromoglikat här sitt användningsområde. Antihistaminer som tidigare var det enda behandlingsalternativet vid allergiska sjukdomar har dessutom utvecklats och numera finns preparat med god effekt men utan tidigare preparats olägenhet att ge trötthet.

Trots att det är en stor grupp individer i befolkningen som besväras av hösnuva under en viss tid av året kan sjukvården med nuvarande behandlingsmetoder ge god lindring till det stora flertalet av dessa personer. Det stora flertalet kan behandlas i primärvården då den typiska sjukhistorien ger god vägledning till att ställa rätt diagnos och behandlingen med läkemedel ger mycket god symtomlindring. I svårare fall bör patienterna hänvisas till specialistvård och ställningstagande till vidare utredning och behandling samt ev. immunoterapi.

Immunoterapi

Immunoterapi eller s. k. hyposensibiliseringsbehandling innebär att man genom att injicera det symtomgivande allergenet i optimal dos medverkar till att allergikerna utvecklar ökad tolerans mot allergenet i fråga. Indikationerna för immunoterapi har minskat med utvecklingen av effektiva läkemedel. Vid hösnuva sker numera immunoterapi i stort sett endast i de fall där annan behandling haft dålig effekt eller sjukdomen kompliceras av astma. Dessutom bör behandlingen övervägas i de fall då patienten har uttalade besvär under lång tid. Det känns här otillfredsställande att binda patienten till en kanske livslång medicinering. Det bör

dock framhållas att även immunoterapi är en långtidsbehandling som bör pågå ca 3—5 år och kräver under denna tid månatlig kontakt mellan läkare och patient. Hos patienter med hösnuva ernås en god effekt av immunoterapin hos ca 80 %, vilket bör jämföras med en spontanförbättring hos 30—40 % av obehandlade kontrollfall. Det bör även påpekas att behandling med moderna extrakt med högt allergeninnehåll medfört ett ökat antal biverkningar. En framgångsrik och säker immunoterapi kräver därför goda kunskaper om de allergiska sjukdomarna och om de komplikationer som kan uppstå samt kvalificerade resurser för att häva eventuella om än sällsynta allvarliga komplikationer.

Prognos

Även om överkänslighetssjukdomar inom de övre luftvägarna jämfört med astma sällan är av så allvarlig natur att de har dödlig utgång eller påverkar livslängden så utgör de i många fall ett påtagligt handikapp för den drabbade. För patienter med pollenallergi blir sommaren ofta en svår prövotid i stället för en tid av rekreation. Det är härvid viktigt att påpeka att allergisk rinit är en systemsjukdom och att kraftig allergenexposition kan utlösa allvarliga allmänsymtom. Vid allergisk rinit som pågår året om eller vid vasomotorisk rinit innebär en försämrad näsfunktion dessutom att näsans skyddsfunktion för de nedre luftvägarna försämras. Bland personer med allergisk rinit är det således dubbelt så vanligt med astmabesvär jämfört med normalbefolkningen. Som tidigare nämnts sker det en viss spontan förbättring av de allergiska rinitbesvären med tiden och vid undersökning med olika testmetoder finner man med stigande ålder färre antal allergiskt positiva individer. I dag kan vi dock ej säga om detta återspeglar en spontanläkning med stigande ålder eller är följden av att tidigare generationer ej utsattes för risken att utveckla allergier i den omfattning som setts hos dagens unga generation.

Den vasomotoriska rinitens normalförlopp och prognos är även svårbeskriven. Våra kunskaper är här ofullständiga vad gäller sjukdomens orsaker. Sannolikt rör det sig här om en multifaktoriell sjukdom. Det stora flertalet fall debuterar i medelåldern. Sjukdomen får obehandlad ett kroniskt förlopp. Bland de svåraste fallen särskiljer sig en grupp som kompliceras av utvecklingen av näspolyper och återkommande infektioner i näsa och bihålor. I dessa fall föreligger i en tredjedel av fallen även svåra besvär av astma. Dessa fall kräver ett kvalificerat omhändertagande med ofta en kombination av kirurgiska och medicinska åtgärder samt samarbete mellan ÖNH-läkare och lungläkare. Gemensamt för de flesta av dessa patienter med vasomotorisk rinit är en lokal överkänslighet i nässlemhinnan för alla slag av irriterande ämnen. De har svårare att klara arbeten, som medför exposition för kemikalier och irriterande ämnen, liksom de ökande luftföroreningarna i vår miljö.

Åtgärder och framtidsvisioner

Vi har i dag en ganska god uppfattning om vilka ämnen som är de viktigaste allergenen vid allergisk rinit. Våra kunskaper vad gäller vilka faktorer som bidragit till den under senare år påvisade ökningen av allergisk rinit pekar på att olika faktorer i vår miljö ökar risken för att vi drabbas av överkänslighetsbesvär från luftvägarna. Ärftlig disposition är här av betydelse men i stort sett alla individer kan vid massiv exposition och ogynnsamma förhållanden utveckla en allergi. Ett exempel där man på senare år påvisat en tidigare okänd allergenkälla är allergi mot förrådskvalster. Sedan man lyckats framställa extrakt av dessa kvalster har man kunnat visa att luftvägsallergier hos lantbrukare och personer som handskas med lantbruksprodukter i hög frekvens utlösas av förrådskvalster.Säkerligen kan det även finnas andra allergenkällor som vi ännu ej lyckats avslöja. Det är därför viktigt att fortlöpande utveckla diagnostiska metoder för att påvisa och följa ev. allergen i vår miljö. Vidare är det synnerligen viktigt att följa vilka miljöfaktorer i övrigt, exempelvis i vad mån luftföroreningar i vår miljö bidrar till den ökade risken att utveckla en allergisk eller icke allergisk överkänslighet. En ökad information via massmedia är härvid viktig för att öka patienternas förståelse för sin sjukdom samt upplysningar om riskerna av luftföroreningar och utvecklingen av allergibesvär. Exposition för tobaksrök är exempelvis en faktor som visats öka risken för att utveckla allergibesvär, varför upplysning om rökningens skadeverkningar i detta sammanhang är av stor betydelse.

Våra bristande kunskaper om orsakerna till och förekomsten av vasomotorisk rinit (icke allergisk överkänslighet) i befolkningen gör det angeläget med såväl grundforskning som klinisk forskning för att studera dessa förhållanden. Utvecklingen kan härvid förhoppningsvis ge riktlinjer för preventiva åtgärder samt möjligheter till förbättrade behandlingsmetoder. Man kan förvänta sig att ökade kunskaper om de immunologiska mekanismerna skall kunna omsättas i en mer effektiv och säker immunoterapi. Ökad kunskap om de basala mekanismerna vid överkänslighetssjukdomar ger förhoppningar om att kunna hjälpa patienten på ett mer definitivt sätt, till skillnad från dagens situation, då man oftast får nöja sig med att dämpa de olika symtomen.

Aktuell forskning

Svensk forskning som berör näsans och bihålornas fysiologi, samt patofysiologin vid allergi och andra överkänslighetssjukdomar är av hög kvalitet och ligger inom många områden internationellt i forskningsfronten. Vid flertalet av de medicinska fakulteterna finns forskningsgrupper med utvecklade tekniker och program vilka syftar till att belysa patofysiologin vid allergiska och icke allergiska överkänslighetssjukdomar i luftvägsslemhinnan. Den klart visade ökningen av allergiska sjukdomar inom övre luftvägarna inger stor oro och den bristande kunskapen om bakomliggande orsaker till icke allergiskt orsakade överkänslighetssjuk-

domar och förekomsten av dessa sjukdomar i befolkningen kräver fördjupade och intensiva studier. Ett fortsatt och riktat stöd till denna forskning samt ökade möjligheter till tvärvetenskapliga kontakter vore av största värde. Grundforskning och klinisk forskning bör härvid syfta till ett klarläggande av utlösande faktorer och patofysiologiska mekanismer samt försöka utveckla diagnostiska kriterier för att definiera och identifiera dessa sjukdomar i befolkningen.

FoU-behov

- Studier vilka belyser varför överkänslighetssjukdomar som allergisk rinit ökar i samhället.
- Prevalensstudier av allergisk och vasomotorisk rinit, för att följa ev. ökning i befolkningen av dessa sjukdomar.
- Grundforskning och klinisk forskning gällande patofysiologin vid allergisk, vasomotorisk rinit och näspolypos.
- Utveckling av diagnostiska metoder för vasomotorisk rinit.
- Studier vilka belyser värdet av och indikationerna för immunoterapi vid allergisk rinit.
- Utveckling av kirurgiska tekniker och indikationer för behandling av komplikationer av infektioner och näspolyper vid allergisk och vasomotorisk rinit.

Referenser

Mygind N. och Weeke B. Eds. Allergic and Vasomotor Rhinitis; Clinical Aspects. Munksgaard, Copenhagen 1985.

Mygind N. och Pipkorn U. Eds. Allergic and Vasomotor Rhinitis; Pathophysiological Aspects. Munksgaard, Copenhagen 1987.

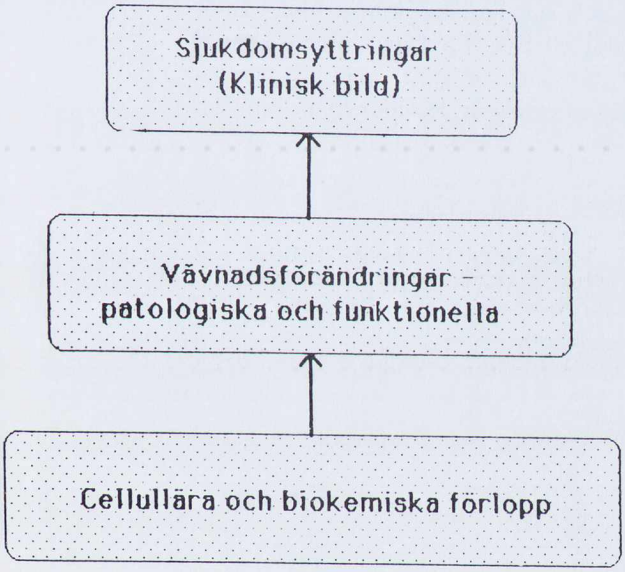
Mygind N. Essential Allergy. Backwell Scientific Publications, Oxford 1986.

Astma Bronkiale

av Olle Zetterström

Inledning — definition av en sjukdom

De flesta sjukdomar kan karakteriseras eller beskrivas från flera olika utgångspunkter — t. ex. kliniska, fysiologiska, patologiska eller immunologiska — eller efter olika nivåer, som i figur 1, där nivåerna (basal nivå, vävnadsnivå resp. hela organismer) också speglar stadierna i sjukdomsutvecklingen.



Figur 1. Stadierna i sjukdomsutvecklingen.

Biokemiska reaktioner och aktivering eller hämning av celler utgör livsnödvändiga anpassningar till krav och förändringar i miljön. Det är bara när sådana reaktioner blir överdrivna och leder till inflammation och vävnadsskador eller funktionella rubbningar som förutsättningar för sjukdom föreligger. Mångfalden av möjliga förändringar i de grundläggande förloppen motsvaras av ett mer begränsat antal förändringar i vävnader på organnivå. Funktionsnedsättningen i organen brukar leda

till ett ännu sparsammare panorama av kliniska sjukdomssymtom.

Ett enkelt exempel kan vara turistdiarré. Orsaken till den kan vara bakterier, virus eller gifter i maten. Dessa skapar inflammation av varierande typ i tarmen och en förändrad funktion. Patienten upplever trötthet, smärtor, illamående m. m. enligt ett visst tidsförlopp. Detta utgör den kliniska bilden i vilken oftast ett eller ett par symtom dominerar.

Graden av vår kunskap avgör om vi kan ställa diagnosen "magsjuka" eller specifikt definiera mikroorganismen eller giftet från födoämnet.

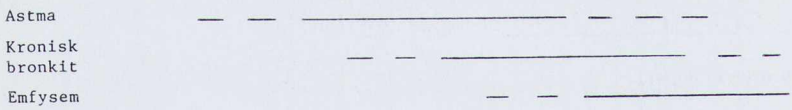
Den enklaste formen av definition eller karakterisering av en sjukdom bygger således på den kliniska bilden. Ju mer vår kunskap ökat desto djupare i orsakskedjan kan vi komma och desto precisare blir vår diagnos.

Att kunna ställa diagnos och identifiera sjukdomar är av betydelse både för forskning om sjukdomen t. ex. av förekomst och orsaker och för behandling i det enskilda fallet.

Definition av astma

En definition har här haft sin största praktiska betydelse när det gäller att skilja astma från två andra sjukdomar med liknande klinisk bild, nämligen emfysem och kronisk bronkit eller luftrörskatarr. Sjukdomarna drabbar delvis olika delar av luftvägen men det är helt klart att avgränsningen mellan dem i enskilda fall kan vara svår. Relationen mellan dem framgår schematiskt av figur 2.

	Övre luftväg	Stora luftrör	Små luftrör	Lungvävnad
	Nästäppa	Tydliga rhonchi	Fina rhonchi	Inga biljud
	Nysningar	← Hosta →		
Blodets syrehalt	Oförändrad	Lätt sänkt	Lätt sänkt	Sänkt
Blodets kolsyrehalt	Oförändrad	Oförändrad	Förhöjd	Oförändrad



Figur 2. Obstruktiva luftvägssjukdomar. Symtom och lokalisation

Emfysem innebär en skada i själva lungvävnaden med förstorade lungblåsor vilket i sig självt ger en minskad syreupptagningsförmåga. Dessutom föreligger en minskning av lungans elastiska vävnad vilket leder till att särskilt de små luftrören faller ihop eller förträngs. Detta bidrar också till en försvårad andning.

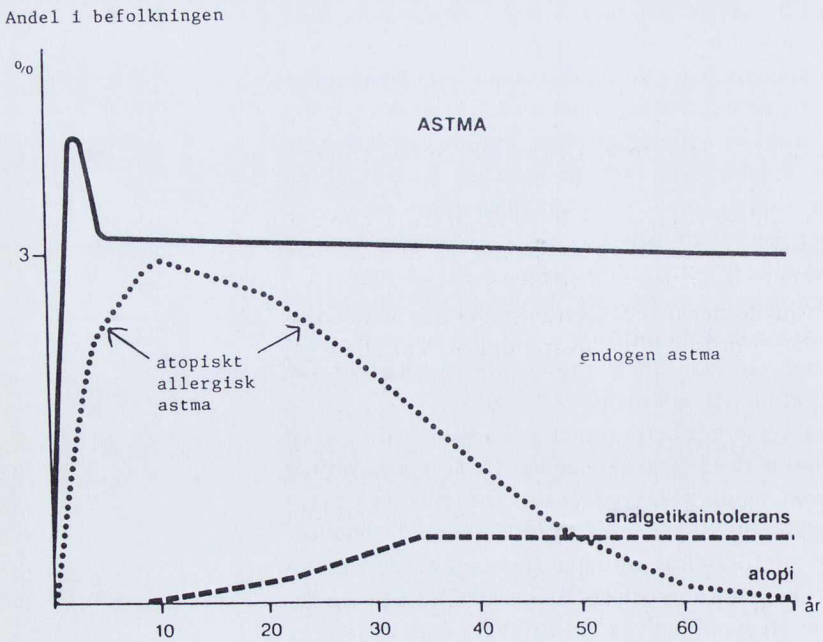
Kronisk bronkit beror huvudsakligen på rökning även om inhalation av andra skadliga ämnen kan bidra till symtomutvecklingen. Exponeringen för de kemiska ämnena leder till en inflammation i slemhinnan särskilt i de små luftrören. En ökad benägenhet för infektioner med vanliga luftvägsbakterier bidrar till inflammationen. Retningen i luftvägen ger också en ökning av slemkörtlarna i luftrören och en ökad slembildning. Sekretet är oftast gråaktigt, ibland infekterat men oftast inte så segt. De flesta personer som röker får en ökad hosta vilket bör tolkas som ett normalt försvar på en skadlig exponering. Hos vissa rökare, kanske 15—20 %, kompliceras sjukdomen av en kronisk, långsamt tilltagande förträngning av de små och medelstora luftrören. Andningen kan bli kraftigt försvårad och ibland kan man höra "pip" i bröstet. Den kliniska bilden kan här bli mycket lik den hos en kronisk astma.

Astma. Den allmänt accepterade definitionen är klinisk. "Astma är en sjukdom som karakteriseras av en ökad känslighet i trachea och bronker för skilda stimuli och som manifesteras (yttrar sig) genom andningssvårigheter orsakade av en allmän förträngning av luftvägarna. Denna förträngning är dynamisk och förändras antingen spontant eller på grund av behandling." (U S National Tuberculosis Assoc. 1967). I Sverige angavs nyligen: "Astma är ett symtomgivande tillstånd, kännetecknat av luftvägsobstruktion som varierar i betydande grad under kort tid. Variationen kan uppträda spontant eller till följd av behandling. (Sven Larsson i Astma hos vuxna, 1986).

Vår ökade kunskap om sjukdomen och insikten att en speciell typ av inflammation i luftvägen ligger bakom de flesta kliniska manifestationerna har lett till försök till nya definitioner på vävnadsnivå. Man har föreslagit "Recidiverande eosinofil deskvamativ bronkit, Kronisk eosinofil bronkit" (Ronald Dahl, Peter Barnes, 1988) eller på svenska "Kronisk eller återkommande luftrörsinflammation av allergisk typ".

Till en basal definition räcker inte våra nuvarande kunskaper. De biokemiska och cellullära förlopp som ligger bakom inflammationen och förändringarna i luftvägens funktion är bara delvis kända. Allergiska mekanismer kan identifieras hos ca hälften av patienterna. Hur den allergiska-immunologiska reaktionen leder till bronkförändringar är inte i detalj känt. Man vet t. ex. inte varför vissa patienter får snuva och ögonsymtom medan andra också får astma. Hos den andra hälften av astmapatienterna där allergi inte föreligger dvs. vid endogen astma är de basala mekanismerna i stort okända. Hos vissa av dem, kanske 10—20 %, kan astmaattacker utlösas av en del inflammationshämmande läkemedel. Det gäller patienter med s. k. magnecylastma eller analgetikaintolerans. Detta tyder på att symtomen hos dem kan bero på en förvärvad defekt i inflammationsmekanismen.

Bakgrundsfaktorernas relativa betydelse för astmasjukdomen varierar i patientgrupper av olika ålder, figur 3.



Figur 3. Fördelningen mellan atopi, analgetikaintolerans och helt okänd bakgrund vid astma i relation till patientens ålder.

Prognos och behandlingsmöjligheter skiljer sig delvis för patienter där olika grundläggande mekanismer kan identifieras. Därför kan det vara av värde att precisera diagnosen så långt man kan. Det gäller både vid allergisk astma, vid vilken enskilda allergenkänsligheter och deras betydelse skall bedömas och för endogen astma där det kan vara viktigt att identifiera en analgetikaintolerans och även att värdera andra förvärrande faktorer.

Förekomst

Astma är en vanlig sjukdom och frekvensen är ökande. Prevalenssiffrorna i vuxen ålder angavs till 2,5—3 % på 1960- och 1970-talen. I de senaste studierna från Norrbottens län anges siffror omkring 5 %. Det har också nyligen visats att ökningen av allergier och astma varit större i de kallare delarna av landet. Den vanligaste insjuknandeåldern är småbarnsåldern men man kan insjukna i astma hela livet. Möjligen sker en viss minskning i insjuknandefrekvensen i tidiga tonåren. Detta i förening med att en del patienter självläker i denna ålder gör att förekomsten då är något lägre. Frekvensen stiger långsamt från 20—30 års ålder. Bortsett från en hög frekvens av astmaliknande symtom i spädbarnsåren och i de tidigaste barnaåren är emellertid förekomsten märkligt likartad över de olika åldersgrupperna. Detta särskilt med tanke på att bakgrundsfaktorerna ju ändrar sig över livet. En approximativ prevalens av astmasymtomen i befolkningen framgår av figur 3.

Klinisk bild

Symtomen vid astma är välkända. De utgörs av hosta, segt slem, biljud vid andningen, s. k. rhonchi, "pip i bröstet" och andfåddhet.

Hostan brukar ofta inleda sjukdomsutvecklingen. Det är då en hosta av rethostetyp med bara lite segt expektorat. Hostan kan komma i attacker och vara förenad med en kittlande känsla i halsen som gör den nästan ohejdbar. I extrema fall kan en sådan attack likna kikhosta. Symtomen uppträder ofta på natten eller tidigt på morgonen och gör att patienten vaknar. Ibland kommer hostan i samband med ansträngning eller exponering för kall luft. När sjukdomen utvecklas framträder den mera typiska andnöden och biljuden i bröstet efter hostretningen. Vid allergiskt utlösta symtom kan ett typiskt förlopp vara följande: klåda i ögonen, nysningar, snuva och ibland nästäppa efter några minuter, efter ytterligare 5—10 minuter tillstöter hosta och sedan uppträder ökande andnöd och "pip i bröstet". Vid stark exponering för allergen kan naturligtvis förloppet gå mycket snabbt och vid låg exponering kan enbart astmasymtom uppträda efter timmars exponering.

Det upphostade slemmet är segt och ofta vitt eller gulfärgat beroende på den eosinofila inflammationen. I enstaka fall har man mera dominerande slemutsöndring men ofta kan slemmet torka in och sätta sig som klumpar eller proppar i luftrören. Det kan då hostas upp som små klumpar. Vid riktigt svår och livshotande astma är det kanske det intorkade och sega slemmet i luftrören som är det farligaste hindret för andningen.

Patienten har ofta själv märkt att det piper lite i bröstet — det kan låta som kattungar ibland. Biljuden är lätta att avlyssna med stetoskop. Ibland kan det också höras av anhöriga som då berättar om detta vid läkarbesöket. Tydligast framträder biljuden vid utandningen.

Andnöden kan yttra sig som en allmän nedsättning av konditionen men ofta kommer andfåddheten mera i attacker eller korta perioder t. ex. i samband med exponering för avgaser, kall luft eller vid hastig andning, skratt eller ansträngning. Andnöden brukar komma några minuter efter att man börjat den fysiska ansträngningen. Typiskt för astma är den stora växlingen i symtomintensitet över tiden. Andra lung- eller hjärtsjukdomar som leder till andnöd har mycket mindre variabilitet.

Variationerna i andningsfunktionen kan numera lätt mätas av patienten själv i hemmet med enkla s. k. PEF-mätare. Genom att föra dagbok över kortare och längre perioder kan man få en god uppfattning om sjukdomens svårighetsgrad.

Variabiliteten i lungfunktionen hos den enskilda patienten är också korrelerad till den vid astma karaktäristiska ökade känsligheten i luftrören — den bronkiella hyperreaktiviteten. Retbarheten eller känsligheten i luftvägarna gör att astmaattacker utlöses även av låga koncentrationer av irriterande ämnen som rök, avgaser, vistelse i sjuka hus eller fuktig luft.

Det kan vara av värde att särskilja de kliniska fynden vid akuta försämringar och attacker och de kliniska följderna av det kroniska sjukdomstillståndet.

Vid akuta astmaanfall är den kliniska bilden ofta lätt att känna igen. Patienten är ansträngd, orolig och allmäntillståndet kan bli påverkat med en påtaglig lufthunger.

Fysiologiskt

Den grundläggande defekten vid astmaattacken är den försvårade andningen beroende på en förträngning av luftvägen och ökat motstånd mot ventilation. Motståndet för luftutbyte mellan alveolerna och näsa-mun är huvudsakligen beroende på diametern på luftvägarna. Luftstrupen delar sig ju ett tjugotal gånger i allt mindre luftvägar innan den når alveolerna. Det ökande antalet mindre luftvägar gör dock att den sammanlagda tvärsnittsytan av luftvägarna blir större och luftströmmens hastighet minskar ju längre mot periferin man kommer. Detta förklarar varför man i normalfallet endast har ca 10 % av luftvägsmotståndet i de små perifera luftvägarna. Luftvägen stabiliseras av brosk och av spiralformad muskulatur och stödjevävnad. Den huvudsakliga kraft som håller bronkerna utspända är den elastiska dragningen från vävnaden i den omgivande lungan som genom det svaga negativa trycket i lungsäcken hålls utklistrad mot bröstkorgsväggen. Den stödjande vävnaden är mindre i de små luftvägarna. Därför blir också den relativa betydelsen av den elastiska återfjädringen från lungvävnaden större ju längre perifert man kommer i luftvägen. Om man får en tendens till förträngning av luftvägen i synnerhet om den finns perifert så kan man genom att höja andningsmedelläget göra lungorna större och på så sätt öka den elastiska dragningen i bronkväggen, vilket utvidgar luftvägarna.

Eftersom det är så tungt att andas på detta sätt får man en ökad syrekonsumtion, ökad puls och också tendens till pulmonell hypertension. Eftersom vissa delar av lungan har en tendens att vara underventilerade trots ansträngningen leder detta till en ojämn fördelning av blodflödet i lungan. Om denna ojämnhet får kvarstå någon längre tid så har den också svårt för att gå tillbaka och man kan få långvariga förändringar i fördelningen mellan ventilation och genomflödning i lungan.

Patologiskt

Som en grundläggande orsak till sjukdomen ligger en kronisk eller återkommande inflammation i luftvägens slemhinna. Inflammationen har vissa typiska drag. Slemhinnan har en tendens att lossna från underlaget och de inflammatoriska cellerna utgörs inte som vid vanlig infektion, huvudsakligen av neutrofila granulocyter (vita blodkroppar) utan det finns också ett karaktäristiskt inslag av eosinofila granulocyter, vilka ger ett gulaktigt, segt bronksekret. Dessutom förekommer naturligtvis svullnad och vätskeökning i luftvägarnas slemhinna. Sekundärt får man också förändringar av genomblödningen både till slemhinnan och till större lungavsnitt. Inflammationen gör slemhinnan känsligare för irriterande

luftburna ämnen och skapar en retbarhet i nervändar som kan ge den reflexmässiga krampen i muskulaturen och leda till hypertrofi av muskellagret och så småningom tilltagande förträngning av luftvägarna.

De enskilda patologiska förändringar som ligger bakom har högst olika tidskonstanter.

Sek.-min.	1)	Kramp av bronkernas glatta muskulatur. Så småningom uppträder också hypertrofi (ökning) av luftvägarnas muskellager.
Min.-dagar	2)	Svullnad och vätskeökning i luftvägarnas slemhinna (5). (Detta kan delvis bero på ökat läckage från små blodkärl och kan kanske vara av större betydelse i de små perifera luftvägarna.)
Dagar-mån.		Så småningom uppträder en förtjockning av slemhinnans basala membran.
Tim.-veckor	3)	Ökad mängd segt och förändrat sekret i luftvägarna.
Min.-mån.	4)	Sekundära förändringar av genomblödning till olika delar av lungan. Dessa kan komma snabbt men långtstående förändringar kan ta månader för att gå tillbaka (6).
Dagar-år	5)	Hyperreaktivitet, dvs. en ökad retbarhet eller känslighet i luftvägarna. Graden av hyperreaktivitet är kopplad till variationen i luftvägsmotståndet. Ofta är andningsfunktionen sämre på morgnarna och bättre på eftermiddagarna.

Prognos och behandling

Eftersom astmasymtomen är uttryck för en återkommande eller långvarig inflammation i luftrören och eftersom en del av de patofysiologiska förändringarna har långsamma tidsförlopp är det naturligt att sjukdomen har en kronisk karaktär även om symtomen kan variera under långa perioder under patientens liv. Sådan kommer också situationen att förbli så länge vi inte genom ökad kunskap kan lära oss att påverka de grundläggande sjukdomsmekanismerna eller radikalt minska den allergiska inflammationen. Hos unga patienter med allergiska orsaker bakom symtomen förekommer dock inte sällan — kanske hos 30—40 % — att sjukdomen läker ut i tonåren. Hos en del av dem återkommer emellertid symtomen senare i livet.

I enstaka fall av endogen — icke allergisk — astma händer också att symtomen går tillbaka. Symtomfrihet eller läkning är dock mycket ovanlig hos patienter med svår och uttalad astma.

Försämringsperioder med stora dagliga svängningar i lungfunktionen eller regelrätta astmaattacker förekommer med hög frekvens och med livshotande svårighetsgrad hos en del patienter kanske mest typiskt hos dem med analgetikaintolerans och mera sällan hos andra med lindrigare sjukdom. Om ett sådant anfall får utveckla sig kan det leda till utmatt-

ning, syrebrist och så stora fysiologiska förändringar att det blir omöjligt att häva även med hjälp av respirator och patienten avlider antingen i en ren astmaattack eller på grund av att andra sjukdomar nedsatt motståndskraften. I Sverige avlider 500—600 personer årligen där astma angetts som huvudorsak och ytterligare 600—700 där astma varit en bidragande dödsorsak. Flera analyser av dödsfallen har gjorts. En del patienter har haft en mycket svår sjukdom men i de flesta fall har det rört sig om patienter som inte haft tillräcklig sjukdomsinsikt och i en del fall har den behandlande läkaren inte insett astmans svårighetsgrad. Huvuddelen av dessa dödsfall (i en undersökning angavs 80—90 %) kunde således ha undvikits om akutbehandling hade satts in i tid eller om adekvat förebyggande behandling givits.

Även frånsett risken för livshotande attacker utgör den stora känsligheten i luftvägarna och den dagliga risken för exponering för allergen eller andra luftvägsirritanter att försämringsattacker hela tiden hotar.

Detta leder till sociala problem och inskränkningar i livsföringen som kan bli betydande och ge en kraftig minskning av livskvalité.

Här finns således möjligheter att göra stora förbättringar om astmavården kunde organiseras bättre och kunskap effektivare förmedlas till patienter och till behandlande läkare och annan personal. Detta gäller särskilt sjukvårdsinrättningar som inte har specialkunskap eller intresseinriktning mot astma-allergi. Eftersom patientantalet är så stort måste en övervägande andel av patienterna behandlas i distriktsvården eller på icke specialiserade mottagningar.

Hur skall man då se på behandlingen?

Genom den ökade medicinska förståelsen av astmasjukdomen som vi här har skisserat och som väsentligen har utvecklats de sista tio åren, har grunden också lagts för en mer rationell klinisk behandling. Att bara kortvarigt lindra krampen i luftrören med vanliga astmasprayer ger ingen bestående effekt. Terapeutiskt gäller det att försöka minska den eosinofila inflammationen i bronkslemhinnan och de sekundära förändringarna. Eftersom tidsförloppen för en del av dessa — där kanske den viktigaste är den bronkiella hyperreaktiviteten — är mycket långsamma är varje behandling ett projekt på *flera års sikt!* Under hela denna tid kan försämringsperioder (attacker) t. ex. på grund av infektioner, upprepad allergen-, rök- och köldexponering lätt försämra astmatillståndet — och återföra det till utgångsläget. Därför måste patienten under hela vårdperioden ha en god kontakt (vårdrelation) med en kunnig läkare och övriga medlemmar i ett behandlingsteam med intresse för astma-allergisjukdomar.

Ett gott behandlingsresultat fordrar också att patienten får kunskap om sin sjukdom och att hon/han aktivt deltar i behandlingen. Denna aspekt är mycket viktig och på många håll har nu också inrättats astmaskolor med gott resultat. Lärare i dessa är specialintresserade sjuksköterskor, sjukgymnaster, kuratorer och läkare.

Förutom kunskap och patientens eget engagemang fordras också i svårare fall att patienterna har möjlighet att dagligen kontrollera sitt astmaläge med hjälp av enkla PEF-mätare och "astmadagböcker". En sådan egenkontroll har i en del fall kunnat leda till mycket stora förbättringar.

Principerna för behandlingen innefattar naturligtvis undvikande av allergen — även låga doser — vid allergisk astma. För alla astmapatienter gäller det att snabbt behandla infektioner och minska betydelsen av andra utlösande faktorer och även förebygga kortvariga försämringar. Betydelsen av att undvika sådana ger starkt stöd för socialmedicinska åtgärder med förändringar i livsföringen och yrkeslivet men också underlag för att använda vanliga astmasprayer — bronkdilaterare, antikolinergika — samt kromoglykater på ett förebyggande sätt.

Utvecklingen av lokalt verksamma, potenta kortisonpreparat, väl ägnade att minska inflammationen i luftvägen, har inneburit ett enormt framsteg inom astmavården det senaste decenniet. Dessa preparat liksom det mildare antiallergiska och antiinflammatoriska medlet kromoglykat har en effekt på sjukdomens grundläggande faktorer. Genom att studera olika läkemedelseffekter på snabba och sena allergiska reaktioner och studera hur inflammationen påverkas har man fått ett underlag för att välja medicinering så att man får effekt på lång sikt.

Man har också de senaste åren kunnat visa att patienter med etablerad astma som kontinuerligt underhållsbehandlas med förebyggande och antiinflammatoriska mediciner och som strikt försökt undvika utlösande faktorer (bl. a. sluta röka, undvika luftvägsirritanter m. m.) fått en allt mindre känslighet i luftvägarna. I en studie av Woolcook där egenkontroll hade stor betydelse kunde astmatillståndet långsamt minskas och en del patienter har kunnat bli symtomfria eller praktiskt taget "botade".

En vårdmodell som är organiserad på så sätt skulle kunna medföra mycket stora förbättringar och en nästan revolutionerande livssituation för många astmapatienter.

Forskning och framtid

Allergins ökning

Det har de senaste åren blivit uppenbart att främst IgE-förmedlade luftvägsallergier blivit allt vanligare. Prevalenssiffror på över 20 % har nämnts. En kartläggning av ökningen och studier i vilka miljöer den sker och studier av eventuella orsakande miljöfaktorer är viktiga. I Sverige pågår sådana studier, bl. a. i Linköping, Göteborg, Stockholm och Boden.

Studier inom yrkesallergi som görs bl. a. i Lund och Stockholm kan också ge värdefulla bidrag när det gäller att identifiera miljöfaktorer som bidrar till att allergier utvecklas.

Teoretiska överväganden ger vid handen att kanske 40—50 % av befolkningen har en ärftlig benägenhet att kunna bli allergiska och att un-

der således ogynnsamma förhållanden ända upp till denna procentandel av befolkningen skulle kunna få problem.

När de faktorer identifierats som underlättar allergiutveckling blir det sjukvårdens och samhällets sak att försöka förebygga sjukdomen genom att minska deras inverkan. Exempel på sådant är fukt i bostäder, exponering för tobaksrök och andra irritanter inomhus och kanske också luftföroreningar utomhus.

Sambandet mellan den ökade känsligheten i luftvägarna och bakomliggande sjukdomsprocesser

Frågan om hur den allergiska inflammationen i luftvägarna uppstår och hur den i sin tur kan bidra till en ökad känslighet i slemhinnan är en central medicinsk fråga. Forskning får här främst inriktas på grundläggande biokemiska processer och studier av mediatorer. Men även kliniska studier av bl. a. den allergiska inflammationen är av värde. Dessa grundläggande reaktioner har studerats både i Uppsala, Lund och Stockholm. Stockholm har genom upptäckten av de viktiga mediatorsubstanserna, leukotrienerna, ett försteg och forskningen på Karolinska institutet ligger i främsta ledet i världen. Utvecklingen av läkemedel av praktisk betydelse lär emellertid dröja åtskilliga år.

Mekanismer bakom den icke allergiska astman och snuvan

Den enda form av icke allergisk astma där man experimentellt kan utlösa symtomen är den s. k. "Magnecyl-astman" eller överkänslighet för cyklooxygenashämmare. En viss forskning som också har samband med grundforskningen om mediatorer pågår i Sverige. Vi står emellertid långt ifrån något genombrott som lovar kliniska förbättringar inom detta område.

Astmans behandling

På basen av de senaste årens forskning har man utvecklat ett nytt behandlingskoncept vid astma och snuva som bygger på ett accepterande av den eosinofila "allergiska" inflammationen som huvudsaklig orsak till symtombilden. Behandlingskonceptet innebär således att man inriktar sin behandling på inflammationen och att behandlingen blir mycket långsiktig. Behandlingseffekten dokumenteras delvis av patienterna själva med egen kontroll med PEF-mätare. Behandling efter dessa riktlinjer har givit mycket lovande resultat. Resultaten måste dock verifieras i ytterligare klinisk forskning och behandlingen skall utvärderas och spridas till sjukvårdens olika områden och behandlingsnivåer.

Detta är en process som kommer att ta några års tid. Om denna är lyckosam bör den också kunna medföra en betydande minskning av astmadödligheten. Dessutom bör man kunna erhålla en klart förbättrad livskvalitet för de allra flesta astmapatienter. För att få behandlingsfor-

men att slå igenom måste man bygga ut den patientorienterade vården med astmaskolor, specialutbildade sjuksköterskor på både distriksläkarnivå och på länslasarett och även ge en fortsatt vidareutbildning av läkarna.

I nära samband med konceptet om astmans behandling står också frågan om rehabilitering. Möjligheten att med ny form av astmabehandling kunna uppnå rehabilitering av svårt sjuka patienter fordrar kliniska försök och en vidareutveckling av vår kliniska kunskap i området. En del studier i denna riktning har redan gjorts bl. a. på Åre sjukhus och ytterligare satsning på denna forskning under åtminstone 4—5 års tid för att kunna värdera möjligheten till rehabilitering behövs.

Konklusion

Om de nya principerna för astmabehandling får allmän spridning och resultaten är lika lovande som de initialt verkar och om vi dessutom inom 5—10 år kan utveckla ytterligare effektiva astmaläkemedel (t. ex. genom leucotrienantagonister) och vi slutligen också kan minska utvecklingen av sjukdomsfrekvensen genom att minska de faktorer som underlättar allergiutveckling tycker jag att det finns mycket goda förutsättningar för närvarande att hela sjukligheten i astma kan vändas i en positiv riktning.

Stora och allomfattande sjukdomar, (som t. ex. TBC), har ju tidigare snabbt kunnat vändas i en mycket positiv riktning när samhällsinsatser och medicinska framsteg samverkar.

Referenser och ytterligare läsning

1. Ed. Larsson, S. & Lindholm, N. Astma hos vuxna. AB Draco/Almqvist & Wiksell. Lund 1986.

2. Barnes, PJ. The changing face of asthma. Q J Med 1987; 63:359—365.

3. Irnell L, Kiviloog J. Bronchial asthma and Chronic Bronchitis in a Swedish Urban and Rural Population. Scand. J. Resp. Dis. Suppl. 66, 1968.

4. Åberg, N. Allergic Diseases in Childhood and Adolescence. Thesis, Göteborg 1988.

5. Persson, CGA. Role of plasma exsudation in asthmatic airways. Lancet 1986; ii:1126—1128.

6. Wagner, PD, Hedenstierna G, Bylin G. Ventilation-perfusion inequality in chronic asthma. Am Rev Respir Dis 1987; 136:605—612.

7. Fragas E, Gleich GJ. The eosinophil and the pathology of asthma. JACI 1986; 77:527—537.

8. British Thoracic society. Death from asthma in two regions in England. Br Med J 1982:285—1251.

9. Strunk RC. Identification of the fatality — prone subject with asthma. JAC I 1989:83—477.

10. Woolcock AJ, Yan K, Salome CM. Effect of theraphy on bronchial hyperresponsiveness in the long-term managment of asthma. Clin Allergy 1988; 18:165—176.

Psykosociala faktorer vid astma

av Alf Tunsäter

Astma är en sjukdom med multifaktoriell etiologi. Orsaken till anfallen och astmans svårighetsgrad, avgörs av en mängd ifrån varandra fristående trigger-faktorer. Bland dessa finns psykosociala faktorer. Trots att man varit medveten om dessa sedan länge så är kunskapen om dess betydelse till stora delar outforskad.

Astmatikerns sjukdomsbeteende

På 1940-talet var det vanligt att man betraktade astma som en nervös sjukdom och man försökte finna en typisk astmapersonlighet (1). Resultaten från dessa undersökningar var svårvärderade. Numera undersöker man i stället hur patientens förmåga att handskas med stress (coping) påverkar sjukdomsförloppet. Detta gör man genom att studera patientens sjukdomsbeteende. Beteendet kan påverkas av känslor och attityder till sjukdomen. Patienten kanske inte accepterar sin sjukdom och dess eventuella konsekvenser. Detta medför att ordinationer inte alltid följs, att inhalationstekniken negligeras, att skillnaden mellan bas och behovsmedicinering ifrågasätts och att eventuella saneringsråd nonchaleras. Även omgivningens känslor och attityder till astmasjukdomen påverkar patientens beteende. En vanlig emotionell reaktion vid upprördhet är en ökad andhämtning. Denna s. k. hyperventilation hos en astmatiker kan ge en ökad exponering för köld, allergener och luftvägsirritanter. Känslor, attityder och emotionella reaktioner kan på så sätt samverka med somatiska faktorer till en ond cirkel där det ibland kan vara svårt att avgöra vilken faktor som är viktigast vid den speciella situationen.

Ängslan kan påverka astmaförloppet

Sjukdomsbeteendet påverkas av ängslan som är en normal reaktion vid en astma-attack. Hur ängslig patienten blir beror givetvis på astma-attackens svårighetsgrad, men också på individens benägenhet att reagera på detta sätt vid fara. Personlighetsmässigt är vi också olika ängsliga. Hur dessa egenskaper, symtombunden och personlighetsmässig ängslan, kan påverka astmaförloppet har studerats av en forskargrupp i USA under ledning av G. Dirks och R. Kinsman (2). De fann bl. a. att de patienter

som hade hög grad av symtombunden och medelhög grad av personlighetsmässig ängslan hade en god prognos. Dessa uppmärksammade sina symtom i god tid, samtidigt som de hade tillräckliga resurser för att i tid vidtaga lämpliga åtgärder. Patienterna med stark ängslan av båda typerna riskerar däremot att bli handlingsförlamade på grund av sina svaga egoresurser. Detta trots att patienterna mycket väl kan uppmärksamma symtomen och inse att de måste behandlas. Den allra sämsta prognosen har, enligt forskargruppen, de som kombinerar ett outvecklat symtommedvetande med en hög ängslighet. Denna kombination hindrar nämligen patienten från att sätta in adekvata åtgärder. Forskargruppen fann även att läkare bedömde de ängsligaste patienterna som mer sjuka än de som var mindre ängsliga.

Inadekvat sjukdomsbeteende

Sjukdomsbeteende vid astma har även studerats av Kaptein som undersökte en grupp på 49 astmatiker i Holland (3). Av sin studie drar han bl. a. den slutsatsen att stark ängslan och även skamkänslor i förhållande till astmasjukdomen reflekterar inadekvat sjukdomsbeteende, som i sin tur är associerad med längre sjukhusvistelse än genomsnittet och en ökad sannolikhet att åter inläggas på sjukhus.

Teiramaa, i Finland (4) fann hos en grupp på 100 vuxna astmatiker att de som hade lättast att anpassa sig till stressiga situationer hade ett mer positivt sjukdomsförlopp än de som hade svårt att anpassa sig. Mest ogynnsam utveckling av astma hade patienter med tvångsneuroser, omogen personlighet och alkoholproblem.

Livskvalitet

På senare år har livskvalitetsmätningar vid sjukdom tilldragit sig ett allt större intresse. Ett exempel på detta är McSweeny och medarbetare (5) som undersökte 230 patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom, således ej bara astmatiker. Kontrollgruppen var 73 friska frivilliga. De uppmärksammade speciellt patientens känsloliv, sociala roll, daglig aktivitet och fritiden. Undersökningen visade att patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom hade sämre livskvalitet genomgående vid jämförelse med kontrollgruppen. Den vanligaste emotionella störningen var depression. Författarna drar den slutsatsen att det bästa terapiresultatet skulle nås om man integrerade de psykosociala aspekterna i ett brett rehabiliteringsprogram, där såväl fysiologiska som psykologiska faktorer beaktas.

Avslappning och psykoterapi

Flera behandlingsformer har använts för att påverka astmasjukdomen då man ansett psykosociala faktorer varit uttalade. Ofta har metoderna

gått ut på att minska patientens muskelspänningar. Då det är uppenbart att psykiska konflikter ligger bakom ett spänningstillstånd som ogynnsamt påverkar astman är det viktigt att om möjligt angripa dessa. Lika väl som det är självklart att man skall sanera en miljö som anses ge allergiutlöst astma skall man vara vaksam på psykosociala faktorers betydelse och räkna in dessa i saneringsarbetet. I de allra flesta fall är det inte indicerat med någon psykoterapeutisk intervention. I de fall det är motiverat kan psykoterapeutiska metoder komplettera den medicinska behandlingen. Flera sådana har med varierande resultat provats vid behandlingen av astma (6).

De psykiska faktorerna vid astma måste alltid ses i sitt multifaktoriella sammanhang. Den psykiska faktorn kan vara mer eller mindre framträdande lika väl som vilken annan triggerfaktor som helst kan vara det. Vårt mål bör vara att lära oss identifiera denna samt bedöma dess relevans för astmans svårighetsgrad. Utan hänsyn till de psykosociala faktorernas betydelse kan man inte göra någon god helhetsbedömning av astmatikerna.

Sammanfattning

Astma är en multifaktoriell sjukdom. Bland alla faktorer som avgör graden av invaliditet finns de psykosociala faktorerna. Intresset för dessa har de senaste åren varit inriktade på astmatikers sjukdomsbeteende som är beroende av förmågan att handskas med stress. Fortfarande är dock området till stora delar outforskat. För att öka kunskaperna om dessa faktorer är det av stor betydelse att de studeras förutsättningslöst. Detta är nödvändigt för att kunna göra en allsidig bedömning av astmatikerna och därmed kunna erbjuda en adekvat behandling.

Referenser

1. French, Thomas M. and Alexander, Franz, Psychogenic Factors in Bronchial Asthma. Psychosom. Med. Monogr. II 1 and 2, and IV, 1941.

2. Dirks, J.F., Kinsman, R.A., Staudenmayer, H., Kleiger, H., Panicfear in asthma. Symtomatology as an index of signal anxiety and personality as an index of resources. J Nerv Ment Dis 1979, Oct 167 (10):615—619.

3. Kaptein, A.A., Illness behavior of patients with asthma 1982, 121 p.

4. Teiramaa, E., Psychosocial factors in the onset and course of asthma. A clinical study on 100 patients. Oulu University Library 90100 Oulu 10, Finland, 1977, 136 p.

5. McSweeny, A.J., Grant, I., Heaton, R.K., Adams, K.M., Timms, R.M., Life quality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med. 1982:142 473—478.

6. Knapp, T.J., Wells, L.A., Behavior therapy for asthma:a review. Behav Res Ther 1978:16 (2):103—105.

Födoämnesöverkänslighet

av Tony Foucard

Kostens betydelse som utlösande eller bidragande orsak till sjukdomssymtom av olika slag har sannolikt varit föremål för diskussion sedan urminnes tider. Mat och dryck intar ju en central plats i våra liv och utgör inte bara en livsnödvändighet utan även en viktig del i vårt sociala umgängesliv. Vi konsumerar dagligen 1—2 kg fast föda och dryck och magtarmkanalen är därför den del av kroppen som dagligen konfronteras med störst mängd kroppsfrämmande ämnen. Årtusendens erfarenheter har gallrat bort sådan föda som ger gift- eller skadeverkningar och många förväntar sig därför att vi utan problem ska kunna konsumera även stora mängder av sådant som betraktas som ofarligt. Många födoämnen innehåller dock små mängder av potentiellt symtomgivande ämnen men om konsumtionen ej blir onormalt stor eller den individuella känsligheten ej är onormalt hög bör inga symtom uppstå. Som exempel kan nämnas att jordgubbar innehåller histaminfrisättande ämnen och ost, tomat, choklad, apelsin och banan innehåller aminer som kan ge besvär.

Att utseendet skiljer en person från en annan är en självklarhet. Däremot förvånas många över att vi också skiljer oss något från varandra i olika enzymsystem och andra kontrollfunktioner i kroppen, vilket kan medföra att vi utan att vara sjuka tål mindre mängder än andra av vissa födoämnen. Födoämnesreaktioner måste därför alltid bedömas med hänsyn till typ och dos av förtärt födoämne i relation till den individuella känsligheten. Av detta framgår att gränsdragningen mellan normalvariant och sjukt blir speciellt svår när det gäller födoämnesreaktioner och frekvenssiffror måste därför alltid bedömas med försiktighet.

I denna redogörelse kommer ej gifteffekter och normala farmakologiska effekter av födoämnen att behandlas. Redogörelsen begränsas till det som i allmänhet uppfattas som allergi eller annan överkänslighet men även här föreligger svåra gränsdragningsproblem.

Symtom

Symtom på överkänslighet efter intag av föda kan uppträda från flera olika organ och organsystem. Man förväntar sig kanske att symtom i

första hand bör uppträda i munhåla, svalg, magsäck eller tarm eftersom koncentrationen av det ämne man ej tål blir högst där. Så enkelt är det dock inte. Visst förekommer sådana symtom men mag-tarmkanalen har utvecklats för att hantera kroppsfrämmande ämnen och förmågan till kompensatoriska mekanismer och andra skyddsåtgärder kan därför förväntas vara större i tarmen än i andra organ och vävnader. Späda och små barn, som ännu inte nått full mognad i sin mag-tarmkanal, har sannolikt inte samma förmåga till kompensatoriska mekanismer och symtom från mag-tarmkanalen är därför relativt sett vanligare i denna åldersgrupp än senare. Vanliga symtom hos spädbarn är därför kräkningar, kolikbesvär och diarréer. Symtomen uppträder ofta inom 10—30 minuter och efter förtäring av små mängder. Ibland räcker det med de små mängder av t. ex. komjölk eller ägg som överförs till det ammade barnet via bröstmjölken. Vid kort tidsintervall mellan intag och symtom är det som regel ganska lätt att inse sambandet. Betydligt svårare är det om symtom uppträder först många timmar efter intaget eller kanske först efter en längre tids regelbunden konsumtion av födoämnet. I dessa fall brukar symtomen från mag-tarmkanalen också vara mindre påtagliga och mestadels märkas i form av gasbildning, uppspänd buk och diarrébenägenhet.

Vid björkpollenallergi upplever ungefär 50 % av patienterna en typisk födoämnesöverkänslighet med klåda i mun och svalg samt ibland läppsvullnad när de äter nötter, vissa frukter som t. ex. äpplen, päron, plommon, persika eller vissa rotfrukter som rå morot eller potatis. Det är sällan de rapporterar symtom från magsäck eller tarm, vilket kan bero på att allergenerna i dessa frukter och rotsaker är känsliga för värme och kemisk påverkan och därför snabbt inaktiveras i mag-tarmkanalen. Nötallergenerna är mer stabila och brukar även kunna ge mag-tarmsymtom.

När födoämnet brutits ned till enkla beståndsdelar och tagits upp i kroppen via tarmväggen transporteras de via blodet till olika delar av kroppen. Utanför mag-tarmkanalen uppträder symtom på födoämnesöverkänslighet vanligen i huden och i luftvägarna. Har en person eksem och en annan astma är det sannolikt att den förra kommer att uppleva eventuella födoämnesreaktioner huvudsakligen som hudsymtom i form av klåda, nässelutslag eller en försämring av eksemet och den senare i form av ökade astmabesvär. Man får som regel symtom där man har en svag punkt. Ju känsligare man är i sin hud resp. i sina luftvägar desto större är sannolikheten att symtom kommer att märkas där. Denna regel får dock ej övertolkas, många undantag finns. En och samma person kan mycket väl få nässelutslag av t. ex. nötter och astma av fisk.

Blir den allergiska reaktionen omfattande och frisättningen av histamin och andra kärlvidgande ämnen betydande kan den mest fruktade allergireaktionen — den allergiska chocken — utvecklas. Kärlbädden vidgas då så mycket att blodtrycket ej kan upprätthållas med risk för syrebristskador i känsliga organ, t. ex. hjärna eller njurar. Detta är en sällsynt komplikation och drabbar äldre oftare än unga, sannolikt beroende på att äldre personer har stelare kärl och därför svårare att motver-

ka den kärlvidgande effekten av de ämnen som frisätts vid den allergiska reaktionen.

Nästäppa, nysningar och rinnsnuva är andra tämligen vanliga symtom orsakade av födoämnen medan ögonkatarr, ledbesvär eller symtom från njurar och urinvägar är mindre vanliga.

Det har varit mycket omdiskuterat om psykiska förändringar som trötthet, koncentrationssvårigheter eller hyperaktivitet, irritabilitet kan orsakas av födoämnen. Att sådana symtom ibland kan förekomma tillsammans med andra mer klassiska överkänslighetssymtom är nog accepterat, men om de kan förekomma som enda symtom är däremot fortfarande oklart. Från vetenskaplig synpunkt är det svårt att genomföra invändningsfria studier med denna frågeställning dels på grund av svårigheten att mäta dessa subjektiva symtom, dels på grund av problemet att genomföra en dubbel-blind studie eftersom symtomen ofta anges uppträda först efter en tids regelbunden förtäring av födoämnet i fråga.

Sammanfattning: Symtom från mag-tarmkanalen, hud och luftvägar är vanligast. Symtom från andra organ, organsystem eller vävnader förekommer men är sannolikt ovanliga.

Frekvens

Födoämnesreaktioner rapporteras förekomma hos ca 20 % av alla barn upp till 3 års ålder. Flertalet uppges endast reagera på enstaka födoämnen. När man provocerat med angivna födoämnen har man funnit att endast en dryg tredjedel av påstådda födoämnesreaktioner stämmer med föräldrarnas uppgifter. Detta kan ge intryck av ovederhäftiga föräldrar men så behöver inte vara fallet. Födoämnesreaktioner under de första barnaåren har nämligen en mycket god prognos och även ganska uttalad allergi kan läka ut på kort tid. Den provokation med negativt utfall som sker många månader efter den initiala reaktionen kan således vara uttryck för att tolerans hunnit utvecklas och ej nödvändigtvis att den ursprungliga reaktionen misstolkats. Dessutom verkar det som om det vid provokation med födoämnen betydligt oftare än vid provokation med inhalationsallergen utvecklas symtom vid ett tillfälle, men att samma dos vid ett annat tillfälle tolereras bra. Detta har sannolikt med tarmens varierande genomsläpplighet och större möjligheter till kompensatoriska mekanismer att göra i kombination med en varierande känslighet i det drabbade organet. Enligt finska studier har ca 8 % av barn i 6-årsåldern någon form av födoämnesöverkänslighet. Samtliga dessa kunde verifieras vid provokation. Man skulle kanske förmoda att siffran sedan fortsätter att minska men så är ej fallet. Under skolåren debuterar många pollenallergier. Hälften av alla med björkpollenallergi får de typiska födoämnesallergier mot nötter, vissa frukter och råa morötter som beskrivits ovan. Intervjuer av närmare 1 000 medicine studerande talar för att ca 15 % i 25—30 års ålder har någon form av födoämnesöverkänslighet. Hur vanliga födoämnesreaktioner är senare i livet är svårt att säga. Litteraturen ger mycket varierande uppgifter, från några få procent till

43 %. Flertalet av dessa reaktioner torde dock vara lindriga och knappast utgöra något medicinskt eller socialt problem.

Sammanfattning: Födoämnesöverkänslighet förekommer hos ca 20 % bland barn upp till 3 års ålder, 8 % bland 6-åringar, ca 15 % bland unga vuxna och är sannolikt lika vanlig även i högre åldrar.

Orsaker

IgE-förmedlad allergi

Mekanismerna vid reaktioner på födoämnen är endast delvis kända. Den klassiska allergin med påvisbara IgE-antikroppar i hud eller blodprov och med påtagliga symtom inom en timme efter förtäring av födoämnet i fråga är dock välkänd. Hönsäggvita är sannolikt det vanligaste födoämnesallergenet följt av komjölk, nötter, fisk och skaldjur. Om något av dessa födoämnen ges till späda eller små barn, vars tarm är mer genomsläpplig för allergent protein än senare i livet, bildar det atopiska barnet även IgE-antikroppar mot proteinet som ett led i det normala antikroppssvaret vid kontakt med ett främmande protein. Om man väntar med att tillföra födoämnet till efter ett eller ett par års ålder minskar risken för ett kliniskt betydelsefullt IgE-svar. Vid uttalad atopisk benägenhet utvecklas ändå ett sådant svar. Blir koncentrationen av IgE-antikroppar hög är risken för klinisk allergi stor oberoende av ålder. Man kan dock mycket väl ha påvisbara IgE-antikroppar mot ett allergen utan att märka några allergiska symtom. Utöver antikroppar behövs nämligen också en känslig vävnad eller ett känsligt organ, s. k. chockorgan. Vid mycket hög känslighet i chockorganet räcker det med endast en lindrig allergisk reaktion för att ge symtom. Är känsligheten i chockorganet låggradig måste den allergiska reaktionen vara kraftigare för att lika svåra symtom ska uppstå.

Andra tämligen vanliga födoämnesallergen är soja, ärtväxter, ris och våra vanliga sädesslag. Sådan allergi förekommer dock ytterst sällan utan samtidig allergi mot något eller några av de vanliga födoämnesallergenen såsom ägg eller mjölk. Allergi mot kött förekommer relativt sällan. I massmedia berättas ibland om patienter som endast tål älgkött och potatis. Det kan ge intryck av att älgkött är mindre allergiframkallande än nötkött eller fläsk. Så är sannolikt ej fallet. Allergi utvecklas mot de proteiner som ingår i kosten och speciellt gäller detta proteiner som ingår i kosten under spädbarnsåret. Skulle älgkött ges oftare och i större mängd än nötkött till spädbarn skulle älgköttsallergi sannolikt vara vanligare än nötköttsallergi. Att älgkött ej så ofta ger upphov till allergi beror på att barnet är äldre när det kommer i kontakt med detta nya protein och därmed också mindre benäget att bilda IgE-antikroppar mot födoämnesprotein. Att allergenpanoramat delvis bestäms av hur kosten ser ut under tidiga barnaår framgår av att risallergi är vanligare i Japan än i Sverige och allergi mot majs och jordnöt är vanligare i USA. Den ökade användningen av sojaprotein i vår kost, som skett under det senaste de-

cenniet, har sannolikt bidragit till en ökad incidens av sojaallergi.

Vissa allergena strukturer tycks vara gemensamma för olika växter och den som utvecklar en björkpollenallergi löper därför risk att även reagera allergiskt för nötter, äpplen, päron, persika och närbesläktade frukter samt mot rå morot och rå potatis. Denna allergi förekommer hela året men blir något mer uttalad under björkpollensäsongen. En viss koppling finns också mellan gråboallergi och allergi mot vissa kryddor samt mot selleri.

Icke IgE-förmedlad allergi

Här rör det sig om andra immunologiska mekanismer om vilka våra kunskaper är starkt begränsade. Glutenöverkänslighet kan tas som ett typexempel för gruppen. Sådan överkänslighet finns hos ca 1/700 svenskar. Aktiverade lymfocyter och gluten-antikroppar av IgA- och IgG-typ kan påvisas men endast lymfocyterna har sannolikt betydelse för uppkomst av den tarmskada som är typisk för sjukdomen. En ärftlig benägenhet för sjukdomen är nödvändig, vilket avspeglas i att friska släktingar till glutenöverkänsliga personer kan utveckla samma typ av tarmskada om de får äta tre gånger så mycket gluten som normalt. Har man väl fått en skada räcker det ofta med små doser för att underhålla skadan. Detta är säkert inte unikt just vid glutenöverkänslighet utan gäller för överkänslighetsreaktioner generellt. Samtidigt belyser exemplet dosens betydelse. En hög dos av ett födoämne vid ett tillfälle kan avslöja en svaghet som fortsättningsvis ger sig till känna redan vid tämligen små doser. På samma sätt kan en normal dos vid ett tillfälle då tarmbarriären på grund av skada är mer genomsläpplig än normalt åstadkomma samma situation.

Liknande tarmskada som den som åstadkoms av gluten kan sällsynt också orsakas av proteiner i komjölk, soja eller hönskött.

Annan överkänslighet

Framför allt vid eksem märker patienten ofta en ökad klåda och hudrodnad efter förtäring av tomat, citrusfrukter och i något mindre omfattning av choklad, kryddor, färgämnen (speciellt de gula och röda) och konserveringsmedel. Nästan aldrig kan IgE- antikroppar påvisas mot dessa ämnen och mycket talar för att organiska syror och aminer orsakar symtomen utan att några immunologiska mekanismer är inblandade. Därmed finns ej heller någon möjlighet att använda immunologiska metoder för diagnostik av sådan överkänslighet. Samma förhållande gäller många andra bär, frukter och grönsaker och på samma sätt som för ovan nämnda färgämnen verkar röda, orange och gula färger vara värst även när de förekommer som naturliga färger i naturen.

Acetylsalicylsyra, färgämnen och konserveringsmedel kan hos personer med astma, känslig näsa eller känslig hud ge andningsbesvär, nästäppa och nysningar eller nässelutslag utan att några immunologiska mekanismer tycks vara inblandade. Det förefaller som om dessa ämnen påver-

kar nedbrytningen av fettsyran arachidonsyra så att det bildas en större mängd av vissa nedbrytningsprodukter som orsakar symtomen.

Även klassiska allergen som ägg och mjölk kan sällsynt ge symtom från mag-tarmkanal, hud eller luftvägar utan att några immunologiska mekanismer kan påvisas. I enstaka fall har man fått hållpunkter för att symtomen utlöses av förändringar inom arachidonsyraomsättningen.

Modern livsmedelsindustri använder tillsatser av olika slag för att förbättra hållbarhet, smak, färg eller konsistens. Det har länge varit känt att t. ex. vissa färgämnen, framför allt det gula färgämnet tartrazin samt konserveringsmedel kan ge astma, nässymtom eller nässelutslag hos vissa personer. Dessa problem blev uppmärksammade i Sverige i början av 1970-talet och ledde fram till en lagstiftning som har medfört en betydande restriktion i användandet av onödiga färgämnen och andra tillsatser. Trots detta förekommer i viss utsträckning besvär orsakade av tillåtna färgämnen. På senare år har man även uppmärksammat att konserveringsmedlet natriumbisulfit och olika antioxidationsmedel kan ge astma eller hudsymtom.

Till denna grupp får också räknas de reaktioner som personer säger sig få av spårmängder av besprutnings- och gödningsmedel på bär, grönsaker och rotfrukter av olika slag. Eftersom laboratoriediagnostiska metoder saknas måste sådan överkänslighet fastställas genom provokation med lämpliga kontroller och under sådana former att varken försöksperson eller försöksledare vet vad som är prov- resp. kontrollmaterial. Det är därför svårt att avgöra om och i vilken omfattning sådan överkänslighet föreligger. I ett upprop till samtliga läkare i landets allergiföreningar ombads kollegerna skicka in uppgifter om patienter, som uppger sig reagera på besprutade livsmedel, för att dessa personer skulle kunna provoceras under vetenskapligt acceptabla former. Inte ett enda svar erhölls, vilket talar för att sådan överkänslighet i den mån den förekommer sannolikt inte är något stort problem.

Ännu svårare är det att bedöma sanningshalten i uppgifterna att en omläggning av kosten till vegetarisk eller vegantyp efter en tid kan ha gynnsamma effekter på symtom som astma eller eksem. Generellt sett är det mer problem med födoämnen hämtade från växtriket än från djurriket, vilket dock inte utesluter möjligheten av gynnsamma effekter via andra mekanismer. Ett ändrat kosthåll påverkar naturligtvis tarmens bakterieflora. Vi härbärgerar i vår tarm fler bakterier än det finns celler i hela människokroppen. I vilken omfattning ändringar i sammansättningen av denna bakterieflora påverkar vår hälsa är i stort sett okänt.

Profylax

Genom att helt undvika ett födoämne undgår man naturligtvis besvär. Det är dock inte säkert att man undgår att bli sensibiliserad. Sensibilisering innebär att man utvecklar ett immunsvar med antikroppsbildning och immunaktiva lymfocyter. Ett sådant immunsvar bör ses som en del i kroppens försvar mot främmande ämnen. Antikroppar binder sig till det

främmande ämnet och gör att det får svårare att tränga in i kroppen och om så skulle ske kan komplexet antigen-antikropp förhållandevis lätt oskadliggöras. På samma sätt kan immunaktiva lymfocyter bidra till att eliminera främmande ämnen och därigenom förhindra att de kan åstadkomma skada. En alltför kraftig antikroppsbildning eller aktivering av lymfocyter kan dock under vissa omständigheter leda till skada i vävnader och organ i kroppen. Det är därför fördelaktigt från individens synvinkel om immunapparaten ej aktiveras av sådana främmande ämnen som man kommer i kontakt med dagligen, t. ex. födoämnen. När immunapparaten ej längre aktiveras av ett ämne talar man om immunologisk tolerans. Denna är ofta men ej nödvändigtvis förenad med klinisk tolerans, det vill säga att man tål ämnet i fråga. Förklaringen till detta är oftast att många födoämnesreaktioner ej utlöses via immunologiska mekanismer. Den biologiska variationen gör att vi olika lätt reagerar med ett immunsvar på en och samma dos antigen. Dessutom är tarmens genomsläpplighet för olika födoämnen och födoämneskomponenter variabel och den dos antigen som immunapparaten utsätts för varierar därför. Flera olika faktorer påverkar tarmens genomsläpplighet. Hit hör t. ex. ålder och slemhinneskador, t. ex. vid vissa typer av magsjuka eller vid glutenöverkänslighet. Under de första levnadsmånaderna är tarmen mer genomsläpplig än senare för makromolekyler. Det innebär att upptaget av födoämnesantigen är större under de första levnadsmånaderna och om barnet då exponeras för t. ex. komjölk eller ägg utvecklas också förhållandevis lätt ett antikroppssvar. Som tidigare beskrivits bildar det atopiska barnet även antikroppar av IgE-typ i ett sådant immunsvar. Om denna antikroppsbildning blir tillräckligt omfattande utvecklas som regel kliniskt allergiska besvär. Ett sätt att förebygga allergi är därför att till barn med atopisk läggning senarelägga introduktionen i kosten av sådana födoämnen som är kända för att lätt inducera ett immunsvar, t. ex. ägg, komjölk och fisk. Barnallergisektionen rekommenderar att barn med hög allergirisk ej bör få ägg och fisk före ett års ålder och ej komjölksbaserat tillägg före tre månaders ålder. Vid uttalad allergibenägenhet kan en senarelagd introduktion av ägg och fisk kanske inte förhindra sensibilisering men symtomdebuten blir senarelagd och symtomen kanske lindrigare än om barnet börjat få ägg och fisk tidigare. Barn med mer måttlig allergibenägenhet kanske kan undgå sensibilisering och i stället utveckla tolerans om starka allergen inte ges före ett års ålder.

Efter spädbarnsåret är möjligheterna till profylaktiska åtgärder sämre. Å andra sidan medför tarmens mognad att toleransutveckling som regel är den normala reaktionen på ett nytt födoämne. Djurexperimentella studier och vissa observationer på människa talar för att en hög dos av ett födoämnesantigen lättare inducerar tolerans och en låg dos sensibilisering. Om skademekanismen primärt inte är immunologisk kan dock en hög dos lättare än en låg dos orsaka symtom. Erfarenheten talar för att en hög dos kan avslöja en svaghet hos individen med symtom som följd och när skadan väl har inträffat kan den som regel underhållas med betydligt lägre doser än den som primärt orsakade skadan. Om man är medveten

om någon svaghet, t. ex. genom att det i familjen finns personer med viss typ av födoämnesöverkänslighet, kan det därför vara klokt att ej konsumera onormalt stora mängder av dessa födoämnen.

Diagnostik och behandling

Behandlingen vid födoämnesöverkänslighet går ut på att identifiera de födoämnen som ger reaktioner och därefter i möjligaste mån eliminera dessa ur kosten. Detta låter enkelt men är i många fall mycket svårt. Om symtomen kommer inom några minuter eller timmar efter intag av ett födoämne, som man endast sporadiskt äter, är varken diagnos eller behandling något problem. I dessa fall är dessutom allergitester i hud eller blodprov ofta positiva. Om däremot symtomen kommer först många timmar efter förtäringen och dessutom är subjektiva och svårvärderade är risken för feldiagnos stor, speciellt som allergitester i dessa fall sällan är positiva. Svårigheterna ökar ytterligare om det rör sig om överkänslighet mot flera olika födoämnen eller tillsatser som ingår i den dagliga kosten eller om det krävs en längre periods regelbunden förtäring av ett visst födoämne innan symtom börjar uppträda. Eftersom tillförlitliga laboratorietester i stort sett saknas för de svårbedömda fallen är man i stor utsträckning hänvisad till en systematisk kostutprovning. Har patienten dagliga eller frekventa symtom innebär en sådan kostutprovning att patienten får en mycket sträng diet under en period på 1—3 veckor. Dieten väljs så att man tar bort allt sådant som man erfarenhetsmässigt vet ofta kan ge besvär och dessutom sådant som sjukhistorien antyder kan vara av betydelse. I praktiken innebär detta, att patienten under en period endast får äta kokt potatis eller ris, kokt nötkött, salt och vatten samt eventuellt någon grönsak, t. ex. välsköljd sallad eller kokt broccoli. Märker patienten ingen förbättring under dietperioden blir slutsatsen att kosten sannolikt inte är av någon betydelse för symtomen eller att man haft otur vid utformningen av dieten och inkluderat något födoämne patienten ej tål. Blir patienten däremot påtagligt förbättrad under dietperioden finns det anledning att misstänka att kosten bidragit till symtomen. För att fastställa vilket eller vilka födoämnen som ger symtom måste de provas i tur och ordning. Principen bör vara att man provar ett nytt födoämne i taget med några dagars intervall och att man i första hand väljer sådana födoämnen som är viktiga beståndsdelar i vår kost, t. ex. bröd och mejeriprodukter. Det är viktigt att under denna utprovningstid använda så rena livsmedel som möjligt och inga halvfabrikat. Vid svåra besvär av t. ex. eksem eller astma kan en sådan kostutprovning antyda att patienten är känslig för det mesta utöver den ovan nämnda baskosten. Om man kan identifiera de födoämnen som mest bidrar till symtomen och eliminera dessa födoämnen ur kosten brukar patientens symtom förbättras. Man finner då ofta att vissa födoämnen, som patienten tycktes reagera på initialt, nu tolereras bättre när symtomen ej längre är så svåra. Ovanstående utredningsgång förutsätter ett gott samarbete mellan patient, läkare och eventuellt dietist för att bli framgångsrik. Det är vik-

tigt att man efter verkställd utredning ser till att patientens kost blir fullvärdig såväl kvantitativt som kvalitativt.

Farmakoterapi är vanligtvis mindre aktuell vid födoämnesöverkänslighet. Patienten bör naturligtvis utrustas med lämpliga läkemedel mot de symtom som brukar uppträda vid en födoämnesreaktion. Hos ett litet fåtal patienter kan Lomudal GI vara av värde. Detta preparat har en stabiliserande effekt på mast-cellerna i tarmen och minskar därmed upptaget genom tarmväggen av allergent protein. Ett regelbundet intag av Lomudal GI kan för vissa personer med svår och multipel födoämnesallergi innebära, att de kan äta något mer av sådana födoämnen de visat sig inte riktigt tåla. Med detta profylaktiska medel behöver deras diet sålunda inte vara fullt så sträng. Vi har dock ännu inte lärt oss identifiera de patientgrupper som har nytta av denna profylaktiska behandling.

Prognos

Prognosen bestäms av många olika faktorer som t. ex. patientens ålder, vilket eller vilka och hur många födoämnen som ger besvär, vilka mekanismer som utlöser besvären samt hur uttalade symtomen är.

De födoämnesreaktioner som utvecklas under spädbarnsåret har som regel en mycket god prognos och även vid svår allergi kan barnet som regel tåla måttliga mängder av födoämnet vid några års ålder. Anledningen till den goda prognosen är sannolikt den utmognad av tarmfunktion och immunsystem som sker det första levnadsåret och som medför att toleransutveckling därefter lätt sker. Vid senare debut av födoämnesöverkänslighet är prognosen inte fullt lika god. Allergi mot nötter och skaldjur består därför under lång tid, ibland hela livet. De födoämnesreaktioner som är kopplade till en björkpollenallergi och som regel debuterar under skolåren får man räkna med blir bestående så länge man är pollenallergisk och om man bortser från de allra lindrigaste fallen innebär detta några decennier. Vid multipel IgE-förmedlad födoämnesallergi tar det som regel betydligt längre tid innan toleransutveckling sker jämfört med om barnet endast reagerar på ett eller ett fåtal födoämnen. Hudkänslighet för citrusfrukter, tomat och liknande med tidig debut uppvisar också en god prognos medan känslighet för mjölk eller mjöl med övervägande tarmsymtom och negativa allergitest tenderar att bli bestående längre tid än en äkta allergi mot samma födoämnen.

Födoämnesöverkänslighet som utvecklas i vuxen ålder kan visserligen förbättras och till synes försvinna men man kan ej räkna med att förbättringen ska bli bestående. Efter att ha ätit det misstänkta födoämnet flera gånger utan reaktion kan man en senare gång oväntat reagera på nytt. Är symtomen av potentiellt allvarlig natur bör man därför framgent undvika sådana födoämnen.

Åtgärder

Vilka ytterligare åtgärder kan man vidta för att förbättra situationen och minska risken för uppkomst av födoämnesöverkänslighet? Förbättrade kommunikationer, kyltekniker och förvaring har gjort att kosthållet blivit mycket internationellt. Även den ökade invandringen har bidragit till detta. Livsmedel som man tidigare endast läst om från exotiska länder är nu tillgängliga i många vardagsbutiker. Detta innebär självklart att många tidigare i vårt land okända födoämnesöverkänsligheter nu ger sig till känna. Men att vi skulle sluta importera t. ex. sojaprotein eller kiwifrukter för att dessa kan orsaka besvär hos en minoritet är knappast rimligt såvida de inte skulle visa sig ge svåra allergier betydligt oftare än de livsmedel som tidigare använts i stället. Några hållpunkter för detta finns dock ej. Tvärtom så toppas listan över viktiga allergen fortfarande av hönsäggvita och komjölk. Eftersom spädbarn lättare än andra kan reagera på födoämnesprotein och olika tillsatser är det angeläget att inte i onödan använda olika proteinblandningar och tillsatser i spädbarnskosten. Barnmatsindustrin har här ett stort ansvar. Den har glädjande nog visat god lyhördhet för problemen samt i möjligaste mån löst dem i samråd med lämplig expertis. Några stora förbättringar kan därför knappast förväntas härifrån.

Tillsatser till livsmedel misstänkliggörs ofta när födoämnesöverkänslighet diskuteras i olika sammanhang. Vilka tillsatser som får användas och hur dessa ska deklareras är väl reglerat i svensk lag. Livsmedelsverket bestämmer även till vilka livsmedel och oftast i vilka mängder tillsatser får användas. Tack vare denna tidigt genomförda och väl genomarbetade lagstiftning är våra medicinska problem orsakade av tillsatser betydligt mindre än i flertalet andra länder. Den som har en känd överkänslighet för olika tillsatser kan i den varudeklaration som måste finnas på livsmedel se om varan innehåller något av de ämnen som han/hon ej tål. Olika tillsatser finns i varudeklarationen angivna som E-nummer och kodnyckel kan gratis hämtas på apotek. Även om situationen är tillfredsställande betyder det inte att problem saknas. Den som är extremt överkänslig kan få besvär av sammansatta livsmedel. Någon ingrediens i dem kan nämligen innehålla små mängder tillsatser utan att detta redovisas. För en mycket liten och extremt känslig grupp skulle det möjligen vara önskvärt med än mer utförlig information. Kodnumret E 322 anger förekomst av antioxidationsmedlet lecitin. Lecitiner framställs från olika källor, ofta används sojabönor. Huruvida det kan finnas symtomframkallande spårmängder av sojaprotein i lecitiner har ej säkert kunnat visas men möjligheten kan ej uteslutas och därmed ej heller möjligheten att en extremt känslig sojaallergiker skulle kunna reagera. Den botaniska släktskapen skulle möjligen vara av värde att påpeka i några fall. Det torde vara få som vet att emulgeringsmedlen E 410, fruktkärnmjöl, som härstammar från johannesbröd och E 412, guarkärnmjöl, båda är ärtväxter och att den som är extremt känslig för ärtor och bönor skulle kunna få symtom av dessa emulgeringsmedel. Något vanligt eller stort medicinskt problem torde sådan överkänslighet dock ej vara.

Framtidsvision

Det går ej att med säkerhet säga om födoämnesöverkänslighet blivit vanligare de senaste decennierna. Däremot har man tydligt kunnat se en ökning av allergisk snuva, astma och eksem. Eftersom vi knappast förändrats genetiskt under en generation torde ökningen bero på att immunsystemet av någon anledning lättare aktiveras jämfört med tidigare. Orsaken till detta är okänd men man har spekulerat kring den ökade kemiska nedsmutsningen av vår miljö som en bidragande orsak. Även inflammatorisk tarmsjukdom och barn- och ungdomsdiabetes har visat en tydlig ökning de senaste decennierna. Båda dessa sjukdomar anses ha en immunologisk orsak. Speciellt vid Crohn's sjukdom, som är en lokaliserad inflammation i tunntarm eller grovtarm, har man spekulerat kring det ändrade kosthållets betydelse som förklaring till ökningen. Det har nämligen visat sig, att ökningen i olika länder gått parallellt med införandet av modern livsmedelshantering. Om något kausalsamband föreligger eller ej har man dock aldrig kunnat visa. Enligt färska rapporter verkar det som om ökningen av denna sjukdom nu avstannat. En färsk rapport om patienter med nefrotiskt syndrom, en sjukdom som bland annat innebär stora äggviteförluster via njurarna, visar att de kan bli dramatiskt förbättrade på sträng diet och åter försämras när kosten vidgas. I en annan studie, där man avsåg att visa att kosten saknade betydelse för migrän hos barn, fann man till sin förvåning att nästan alla förbättrades när de ställdes på sträng diet och att flertalet återfick sina besvär när kosten åter breddades. Resultat från dessa och andra liknande studier kan tolkas på olika sätt. En tolkning är att dessa individer har en specifik födoämnesöverkänslighet som orsakar sjukdomssymtomen men att vi ännu så länge saknar metoder för att i blodprov eller hud påvisa sådan överkänslighet. En annan och mer rimlig tolkning är att mycket av det vi dagligen konsumerar i form av mat och dryck har farmakologiska effekter, som den som är frisk ej märker av. Är man däremot i obalans i något organ eller kontrollsystem kan dessa effekter bli mer eller mindre tydligt framträdande genom att utlösa eller förvärra symtom men de torde knappast vara orsaken till sjukdomen. I framtiden kommer vi sannolikt att betydligt bättre lära känna sambandet mellan kost och sjukdomssymtom och detta gäller säkert en betydligt större grupp av sjukdomar än som i dag innefattas i begreppet födoämnesöverkänslighet.

Aktuell klinisk forskning

Våra kunskaper om kost och överkänslighet är mycket bristfälliga beroende på flera olika faktorer. Mag-tarmkanalen är svårtillgänglig för undersökning, goda funktionstester saknas, stora mängder kroppsfrämmande ämnen av varierande sammansättning tillförs dagligen, tarmens permeabilitet varierar liksom immunapparatens och chockorganens reaktivitet. Vårt stora dagliga behov av mat och dryck gör det många gånger svårt att testa olika samband mellan enskilda födoämnen och ohälsa

på ett vetenskapligt acceptabelt sätt. Det går relativt bra om ett födoämne ger snabbt insättande och lätt värderade symtom men är mycket svårt, om det krävs en längre tids exposition innan symtom börjar uppträda. Vårt behov av forskning och utveckling inom ämnesområdet är därför stort. Behovet gäller såväl grundforskning som klinisk forskning. En ganska betydande forskning pågår på bred front men utvecklingen hämmas av bristen på metoder för att studera enskilda födoämnens nedbrytning, upptag via tarmväggen samt kroppens reaktioner på det upptagna ämnet. Metoder finns för att studera immunologiska reaktioner men ett problem är att få en inblick i skeendet i det sjuka organet. Vanligtvis får man nöja sig med att studera antikroppar, antigen-antikroppskomplex och aktiverade lymfocyter i blodcirkulationen och hoppas att den bild man får överensstämmer med den i det sjuka organet.

Immunologisk toleransutveckling är nödvändig för att en allergi ska läka ut. Forskning kring optimala metoder för att inducera tolerans i olika åldrar är därför mycket angelägen.

Beträffande födoämnesreaktioner, som ej är av immunologisk natur, saknar vi i stor utsträckning kännedom om de mekanismer som utlöser besvären. Också här är behovet av grundforskning stort och en förutsättning för att utveckla diagnostiska metoder och sannolikt även specifik behandling.

Lämplig litteratur för kompletterande studier

Food sensitivity. Nutrition Reviews vol. 42, nr 3, March 1984.

3rd International Symposium on Immunological and Clinical Problems of Food Allergy. Annals of Allergy vol. 59, nr 5, November (part II) 1987.

Food allergy and intolerance. Eds Brostoff and Challacombe, Baillière, Tindall, London 1987. (1032 pages).

Kost och överkänslighet. Findus Nutrition nr 1, 1986.

Läkartidningen 76: 2457—2471, 1979. Temanummer med följande rubriker: Livsmedelsverket och allergikern, Livsmedelsverkets tillsatsregister — hjälp för allergiläkare och patienter, Födoämnesallergier och livsmedelsmärkningar, Medicinsk enkät om födoämnesöverkänslighet, Klinik och diagnostik vid födoämnesöverkänslighet, 3-månaderskolik och födoämnesintolerans, Rekommendationer för att minska nickelintaget hos nickelallergiska patienter.

Överkänslighetsreaktioner i huden

Kontakteksem och atopiskt eksem

av Jan E Wahlberg

Flera typer av allergiska och andra överkänslighetsreaktioner kan lokaliseras till huden och vanligast är kontakteksem (allergiska och icke-allergiska) och atopiskt eksem.

Frekvens

Prevalensstudier över förekomst av hudallergier och annan överkänslighet i svenska befolkningen saknas, vilket är en stor brist. Det har däremot publicerats analyser av patientmaterial som sökt olika typer av hudmottagningar och på basis av lapptestresultat har redovisats vilka som är de vanligaste orsakerna ("topplista" fig. 1) till allergiskt kontakteksem.

I en dansk epidemiologisk studie (1) analyserades läkarbesök för hudsjukdom en viss dag och eksemsjukdomar visade sig vara den vanligaste åkomman (27 %). Av dessa utgjordes 20—40 % kontakteksem och 16—20 % atopiskt eksem. Det beräknades att dagligen sökte 49 personer per 100 000 innevånare i Danmark för eksem.

I södra Skåne var prevalensen handeksem ca 1 % i slutet av 1960-talet (2). I Göteborg har nyligen utförts en prevalensstudie med avseende på handeksem av B Meding (personligt meddelande). Frågeformuläret tillställdes 20 000 göteborgare och enligt preliminära resultat angav 10 % att de under det senaste året — före frågetillfället — haft handeksem. Fördelningen mellan de olika eksemtyperna var: Irritativt kontakteksem 35 %, atopiskt handeksem 22 %, allergiskt kontakteksem 19 % och övriga handeksem 24 %. Arbetarskyddsstyrelsens statistikavdelning (ISA) registrerar antalet fall av yrkeshudsjukdom och årligen anmäls ca 2 000 *nya* fall. Flertalet av dessa utgörs av allergiska kontakteksem.

Kontakteksem

Kontakteksem uppstår på kontaktstället, där de skadliga ämnena eller materialen varit i kontakt med huden. Man brukar särskilja å ena sidan det allergiska kontakteksemet, där immunologiska faktorer är inblandade och å andra sidan det icke-allergiska (traumiterativa, irritativa, toxiska) kontakteksemet. Det går inte att med blotta ögat avgöra om ett kon-

takteksem är av allergisk eller icke-allergisk natur. I den kliniska verksamheten ser man ofta blandformer, där allergiska och icke-allergiska faktorer samverkar.

Symtom

Det symtom som framför allt får patienten att söka läkarvård är klåda. Denna kan vara svår och störa nattsömnen och ge koncentrationssvårigheter i arbetet och vid studier. Man befarar att man är smittsam, man känner sig iakttagen av omgivningen med flytande övergång till rent kosmetiska aspekter.

Orsaker

Kontakteksemet orsakas huvudsakligen av kemikalier och denna bild (fig. 2) ger en uppfattning om antalet kemikalier i miljön. I grova tal kan man ange att det finns 5—7 milj. kemiska ämnen beskrivna. Varje år tillverkas ca 100 000 nya ämnen, men flertalet av dessa hittar man ingen praktisk användning för eller de är giftiga, men man räknar ändå med att ca 500—1 000 kommer ut på marknaden varje år. Vi kan där träffa på dem i fritidsmiljön eller i arbetsmiljön och det kan vara banala saker såsom ett nytt fönsterputsmedel, en olja vi har till bilen eller ett schampo för hunden. År 1978 angav man att 63 000 kemikalier var i bruk i västvärldens industri, ensamma eller i blandningar.

För vissa ämnen behövs det belysning med ultraviolett ljus (solljus) för att en hudreaktion skall uppkomma (fototoxiskt eller fotoallergiskt eksem).

Allergiskt kontakteksem

I en nyutkommen bok (3) anges att det finns 2 800 kontaktallergen (allergiframkallande ämnen) beskrivna. Det kan inte bekräftas att alla dessa ämnen håller för en detaljerad vetenskaplig granskning beträffande allergiframkallande förmåga, men de ger ändå en uppfattning om problemets storlek. Vid våra patientutredningar och vid förhandstestning på försöksdjur upptäcks ett antal *nya* allergen varje år.

Diagnostik

Diagnosen allergiskt kontakteksem ställs på basis av uppgifter om exponering för olika kemikalier och produkter (enstaka, upprepad exponering, tid, koncentration m. m.) klinisk bild, förlopp och resultat av *lapptestning*. Denna metod beskrevs redan år 1896 och innebär kortfattat att man lägger de misstänkta ämnena i olika koncentrationer på huden under häfta och sedan avläser eventuell uppkommen eksemreaktion efter 72—96 timmar.

I en standardtest ingår ca 30 ämnen, som är utvalda bland de 2 800 som är beskrivna som kontaktallergen. Detta är således ett ganska grovmaskigt nät och på grundval av sjukhistorien får man även testa med patien-

tens egna material eller produkter som han eller hon exponerats för före insjuknandet. Man riktar således testen efter expositionen och en damfrisörska testas med schampo, hårfärger, toningsvätskor etc. och den unga flickan med ögonlockseksem testas med sina olika ögonkosmetika, mascara, eyeliner etc. På basis av testresultaten med de s. k. 30 standardämnena brukar vi göra upp "tio i topp"-listor (fig. 1). En sådan topplista redovisar frekvensen av olika kontaktallergier och vi kan följa utvecklingen via årliga sammanställningar av testresultat. En frekvensökning kan motivera kraftigare motåtgärder och vi kan också avläsa resultaten av olika profylaktiska åtgärder, t. ex. tillsats av järnsulfat till cement för att inaktivera den allergiframkallande kromat-jonen.

Nickelallergi

Nickelallergin är den vanligaste kontaktallergin i den kvinnliga befolkningen, ökar i frekvens och är typexempel på hur samhället trots vissa åtgärder ej lyckats bemästra situationen.

Den förvärvas via kontakt med olika nickelhaltiga föremål i miljön och den vanligaste kontakten torde vara i samband med håltagningen i öronen.

Håltagning i öronen

I en undersökning utförd vid yrkesdermatologiska mottagningen på regionsjukhuset i Örebro lapptestades skolflickor för nickel. Som framgår av fig. 3 var medelfrekvensen av nickelallergi i denna population 9 % och det framgår också att den steg med stigande ålder. När man sedan delade upp materialet i de som låtit göra hål i öronen resp. de som inte låtit göra hål i öronen framkommer en markant skillnad (fig. 4). 13 % av dem som låtit göra hål i öronen var nickelallergiska, medan endast 1 % av dem utan hål. Den viktigaste slutsatsen av denna studie är således att håltagning i öronen är en av de vanligaste orsakerna till att nickelallergi uppstår och det är framför allt mot denna procedur de profylaktiska åtgärderna måste sättas in. Man måste således helt frångå nickelhaltiga material vid håltagning och vid insättning av stift, ringar etc. i de hål som åstadkommits.

I fortsatta studier testades unga pojkar i samband med värnpliktsmönstring. Som framgår av fig. 5 var frekvensen nickelallergi avsevärt lägre: endast 1,4 % i en population av 216 individer. Även här framkom att de som låtit göra hål i öronen hade högre frekvens.

Vid jämförelse mellan de 15-åriga skolflickorna och de 18-åriga värnpliktsmönstrande ser man återigen skillnaden i frekvens nickelallergi, 12 % hos flickorna mot 1 % hos pojkarna.

Andra nickelkällor

Andra exempel på hur nickelallergi kan förvärvas är t. ex. av knappar och nitar i jeans som ligger an mot magen, via nitar i skor, klockarm-

band, halskedjor. Fig. 6 är ett utdrag ur den rådlapp vi delar ut till våra nickelallergiska patienter vid min klinik.

Nickelallergi, handeksem och arbetsmiljö

Så länge de nickelallergiska individerna har eksem enbart på en örsnibb är det knappast handikappande och föranleder ingen speciell åtgärd förutom information om att undvika nickelhaltiga föremål.

Erfarenhetsmässigt vet vi tyvärr att en hög frekvens (ca 40 %) förr eller senare utvecklar handeksem och det blir då ett arbetsmiljöproblem (fig. 7).

I vårt patientmaterial har vi framför allt noterat att det är de som exponeras för nickel och samtidigt har våtarbete, som är speciellt i riskzonen och några vanliga yrken framgår av fig. 8. Erfarenhetsmässigt är det således damfrisörskor som har uppvisat den högsta frekvensen av nickelallergi. Under ett år undersöktes 35 damfrisörskor, som remitterats till vår klinik och 40 % av dem var nickelallergiska. Medelåldern i gruppen var 21 år och de hade endast arbetat kort tid som elever resp. damfrisörskor innan nickelallergin uppstod.

Vi ser även att vissa kontorsanställda så småningom utvecklar handeksem på basis av nickelallergi, men nickelkontakterna är här torra och risken avsevärt lägre jämfört med den andra ytterligheten — damfrisörskorna. Sjuk- och tandvårdspersonal kommer i kontakt med nickelhaltiga instrument och har dessutom våtarbete. Snabbköpskassörskorna kommer i kontakt med tusentals mynt per dag etc.

Som framgår av fig. 6 över vanliga nickelkontakter i vår miljö rör det sig inte om några konstiga eller udda produkter, utan sådana som vi alla kommer i kontakt med — mer eller mindre. Detta medför att den som en gång blivit nickelallergisk har svårt att hitta lämpliga arbetsmiljöer när det blir aktuellt med omskolning (fig. 7). Rent allmänt kan sägas att verbala yrken är bättre än manuella yrken, men alla kontorsarbetsplatser innebär trots allt en viss kontakt med nickelhaltiga föremål som sax, gem, brevöppnare, blanka delar på kontorsmaskiner etc.

Frekvens nickelallergi

Diagnosen nickelallergi ställs med lapptestning. Resultatet från yrkesdermatologiska kliniken på Karolinska sjukhuset år 1987 visar att nickel ligger på en definitiv förstaplats på topplistan (fig. 1) över de vanligaste kontaktallergenen i vår miljö med 16,7 % positiva reaktioner (25,7 % hos kvinnor och 2,5 % hos män). Statistik från föregående år visar att en gradvis stegring ägt rum: 11,0 % positiva år 1969, 12,2 % positiva år 1977 och 16,4 % positiva år 1983. Från hudkliniken i Malmö rapporteras i uppgång i frekvens hos kvinnor från 7 % år 1966 till 22 % år 1982, medan frekvensen hos män legat konstant 2—3 % under samma tid.

En topplista för hela Sverige för år 1986, där ca 5 300 svenskar lapptestats, visade att även här ligger nickel på en definitiv förstaplats med frekvenssiffran 14,1 %, varav 19,7 % hos kvinnor och 3,4 % hos män.

Problemets omfattning

Problemets stora omfattning framgår av fig. 9. På våra sjukhusmottagningar, där vi testar eksempatienter, ligger således frekvensen nickelallergi omkring 20 % hos kvinnor. I olika delar av världen har man gått ut och lapptestat en s. k. normalbefolkning, dvs. individer utan eksem, men boende i ett visst kvarter eller anställda på en viss arbetsplats och då har man både i Finland, Danmark och USA funnit att ungefär 10 % av den kvinnliga befolkningen är nickelallergisk. Gör man sedan kalkylen att det finns 4 milj. kvinnor i Sverige, så skulle det innebära att 400 000 är nickelallergiska. Erfarenhetsmässigt vet man att 40 % utvecklar handeksem och detta skulle innebära att ca 150 000 svenska kvinnor har handeksem där kontakt med nickel bidragit till uppkomsten.

Icke-allergiskt kontakteksem — "Annan överkänslighet"

Begreppet "annan överkänslighet" har hittills inte vunnit gehör bland hudläkare och inom den dermatologiska forskningen utan man använder i stället omväxlande begreppen icke-allergiskt, irritativt eller traumiterativt kontakteksem. De vanligaste orsakerna är vatten och rengöringsmedel (våtarbete), desinfektionsmedel, syror, baser och andra laboratoriekemikalier, oljor, lösningsmedel samt mekanisk irritation (friktion). (Fig. 10.)

I fig. 11 redovisas några miljöer där denna eksemform ofta uppstår.

Det saknas kliniska eller laboratoriefynd att basera diagnosen på och det rör sig således om en uteslutningsdiagnos (fig. 12). Sannolikheten för att rätt diagnos ställts är således avsevärt lägre jämfört med vid allergiskt kontakteksem.

Dessa icke-allergiska faktorer nedsätter hudens barriärfunktion och banar väg för att kontaktallergenen skall tränga in i huden och därmed ge upphov till kontaktallergi (fig. 13). I det profylaktiska tänkandet måste vi således inte enbart varna för exponering för kontaktallergenen utan likaväl varna för exponering för de hudirriterande och penetrationsbefrämjande ämnena!

Atopiskt eksem — böjveckseksem

Denna eksemform är nära förknippad med de andra atopiska manifestationerna, som berörs i andra kapitel. Det brukar vara det första tecknet på en atopisk disposition och debuterar i regel vid några månaders ålder i samband med avvänjningen. Klådan är svår och de hudförändringar som kan iakttas är ofta resultat av intensiv rivning. Eksemet har olika lokalisation under första åren, men så småningom brukar det koncentreras i böjvecken, armvecken, knävecken, vrister och handleder och det är det som har betingat dess svenska namn. Det brukar uppvisa en säsongvariation och flertalet har det besvärligast vinterhalvåret och ganska bra sommarhalvåret, speciellt om de kan sola och bada. Man brukar också säga att eksemet lugnar ner sig med åren och är svårast under förskoleål-

dern. Det finns ett stort antal försämrande faktorer och förutom mat, infektioner, klimat, stress brukar man också nämna kemikalier och då speciellt våtarbete. Vi anser att de som har ett atopiskt eksem har en sämre kvalité på sin hud och tål mindre av våra vardagliga kontakter, t. ex. tvättning med tvål och vatten och våtarbete och därmed lättare drabbas av icke-allergiska reaktioner i huden.

En annan viktig aspekt på om en hudskada skall uppstå vid kemikaliekontakt är individens disposition (fig. 14). Arvet kan vi inte göra något åt — vi kan inte välja våra föräldrar — och vi får acceptera vissa defekter och handikapp t. ex. en sämre kvalité på huden. Det som vi däremot kan påverka är miljön och vi har alla en mycket hög målsättning att den skall vara så bra och så riskfri som möjligt. Men vi lever samtidigt under begränsade ekonomiska förhållanden och vi når inte ända fram i våra försök att skapa en helt riskfri miljö.

Om man i en olycksfallssituation råkar få koncentrerad svavelsyra på en arm, så får man en hudskada och detta oberoende vilken ärftlig uppsättning man har. Det är därför miljöfaktorerna, som är streckade, avgör till 100 %.

Beträffande det atopiska eksemet, så vet vi att det huvudsakligen är ärftligt betingat, men att det finns vissa miljöfaktorer som bidrar. Beträffande det atopiska handeksemet så anses miljöfaktorerna spela större roll, varför det streckade området här är större.

Behandling av eksemsjukdomar

Med utredning (testning, blodprov, provokation m. m.) avser man att påvisa orsaken till patientens eksem och därefter informera samt varna för all kontakt (sanering och elimination). Exempel på rådlapp vid nickelallergi ges i fig. 6.

Hudförändringarna och klådan behandlas med olika cortisonbaserade salvor och krämer, mjukgörande preparat utan cortison, bad, ultraviolett ljus samt klådstillande tabletter (antihistaminer). I svårare fall får man tillgripa cortison i tablettform eller i injektion. Vid kroniska handeksem har man funnit att PUVA-behandling (Psoralen + Ultraviolett ljus A) har gynnsam effekt.

Miljöbyte, sol, bad i Medelhavet etc. har ofta gynnsam men temporär effekt på patienter med kroniskt eksem.

Av topplistan (fig. 1) framgår också att parfymerna ligger ganska högt och man kan ifrågasätta den rikliga parfymanvändningen i hudpreparat. Vi anser att parfymallergierna oftast är sekundära till ett eksem av annan orsak, dvs. individerna har blivit sensibiliserade för något annat ämne och sedan applicerat parfymhaltiga hudkrämer, tvålar och kosmetika på den skadade huden och därvid sekundärt blivit parfymallergiska.

Topplistan åskådliggör också frekvensen av olika kontaktallergier och när man skall diskutera profylax, är det mot dessa ämnen man i första hand skall sätta in sina åtgärder.

Prevention

Samhället

I listor från kemikalieinspektionen och från arbetarskyddsstyrelsen (Hygieniska gränsvärden) anges de vanligaste kontaktallergenen i vår miljö (ca 100 st.). Det är således långt kvar till de 2 800 som finns beskrivna (fig. 2), men nya allergen tillförs listorna allteftersom tillförlitlig dokumentation framläggs. Genom förhands-(prediktiv) testning av kemikalier och produkter *före* introduktionen i miljön kan vi förhindra att hudskadande ämnen lanseras. Testerna utförs på marsvin och vi kan med stor säkerhet förutsäga ett ämnes allergiframkallande förmåga (potential). Genom parallella studier på människa har det visats att det går att översätta resultat erhållna på marsvin till människa. Det finns dock problem kring denna typ av djurtester och de kan ifrågasättas ur etisk synpunkt. Det är svårt att efterlikna alla olika steg i sensibiliseringsprocessen i provrör ("in vitro") och inom forskningsvärlden är man pessimistisk beträffande möjligheten att utveckla en sådan alternativ metod för prediktiv allergitestning.

Individen — atopiskt eksem

Svårigheter föreligger om och hur man skall råda föräldrarna till barn som har atopiskt eksem. Vi vet erfarenhetsmässigt att de har en sämre prognos i vissa yrken och är de dessutom belastade med ärftlighet, handeksem före inträdet i arbetslivet, astma, hösnuva etc. så måste de bedömas som riskindivider (fig. 15). Bland riskmiljöerna anges framför allt våta, blöta och smutsiga arbeten (fig. 16) som kräver mycket rengöring och bäst brukar dessa individer klara torra, rena arbeten av typen kontor, men där kommer i stället stressfaktorerna in och vi vet av erfarenhet att många med atopiskt eksem försämras vid stress.

Vi lever i ett fritt samhälle och var och en får sikta mot det drömyrke han eller hon vill och att det är samhällets uppgift att ställa upp när någon misslyckas. Vi kan således aldrig förbjuda någon att påbörja utbildning eller ett arbete, det vi däremot kan göra är att informera och ge råd, men det slutliga ställningstagandet får individen göra själv. Enda arbeten som vi direkt avråder ifrån är livsmedelsarbete och vissa sjukvårdsarbeten på vårdavdelningar, då vi är rädda att de med öppna atopiska handeksem skall sprida infektioner vidare till livsmedel och till patienter som vårdas, "risk för tredje man".

Skolhälsovården har under senare år engagerat sig när det gäller att informera barn med atopi och deras föräldrar beträffande yrkesvalet (medicinsk SYO) och vi hoppas att detta skall ha en gynnsam effekt och reducera antalet fall av handeksem under utbildning och i arbetet.

Individen — Företagshälsovården

Avsikten med nyanställningsundersökningen är bl. a. att förhindra att individer med tidigare kända sjukdomar ånyo exponeras för utlösande agens och därmed får recidiv. Denna undersökning kan och har uppfat-

tats som en sortering i A- och B-lag och har kritiserats av fackliga företrädare.

Målsättningen bör vara att alla arbetsplatser är så sanerade att även allergikern skall kunna arbeta utan risk för recidiv, men det kommer att ta både tid och resurser innan detta uppnåtts. Genom saklig information i samband med nyanställningsundersökningen kan man uppnå att ett avrådande från anställning sker med hänsynstagande till allergikerns förutsättningar och ej av andra orsaker.

Personliga skydd: skyddshandskar, barriärkrämer m. m. Varmvatten, dusch, bastu, allergenfria rengöringsmedel, ventilation, hygien, städning etc.

Prognos

Kontakteksem

Prognosen vid kontakteksem är beroende på om utlösande ämnen och produkter säkert kan identifieras och sedan undvikas. Det gäller att undvika både kontaktallergen och de irritativa faktorerna, som banar väg för allergenens hudpenetration (fig. 13).

Vissa allergen, t. ex. nickel och krom förekommer rikligt i vår miljö (fig. 6) och är nästan omöjliga att undvika, vilket kan förklara kroniciteten vid dessa kontaktallergier. Det är vid dessa fall som omplacering, omskolning och t. o. m. förtidspension måste tillgripas. Andra allergen har en begränsad eller exklusiv användning och prognosen blir därför avsevärt bättre.

Atopiskt eksem

I en doktorsavhandling (4) har Rystedt följt upp ett stort material på närmare tusen individer med atopiskt eksem, som på 1950-talet sköttes i sluten och öppen vård på Karolinska sjukhuset. Hon har efterundersökt dem 25—30 år senare och sett hur det gått för dem och hur de klarat sin utbildning och sina arbetsuppgifter. Ett viktigt fynd är att läkningsfrekvensen vid atopiskt handeksem är låg. Man kan således inte utlova att vederbörande läker ut om de byter arbete, men de blir bättre, eksemet blir lindrigare, lägre sjukskrivningsfrekvens och mindre behov av cortisonsalvor. Man kan identifiera riskyrken (fig. 16) och riskindivider (fig. 15).

Framtidsvisioner

Med alla de åtgärder samhället och myndigheterna vidtagit eller planerar att vidtaga, såsom ytterligare listning av kontaktallergenen (kemikalieinspektionen, arbetarskyddsstyrelsen), deklaration av kosmetiska produkter, utvidgad arbetsmiljölagstiftning, krav på och tillförlitligare metoder för förhandstestning av kemiska produkter, ökad information av allmänheten, t. ex. om risken för nickelallergi vid håltagning i öronen,

utbildning av personal inom företagshälsovården borde rimligtvis antalet nya fall av kontakteksem minska.

Antalet arbetande i yrken med hög frekvens kontakteksem (verkstadsindustri, byggnadsindustri) är i sjunkande och genom automatisering, robotar etc. har kemikalieexponeringen reducerats. Antalet arbetande i kontorsmiljö är i stigande, men denna ger mer sällan upphov till hudallergier medan hudirritation är ett allt vanligare klagomål.

Många yrken kommer dock att behålla sin hantverkskaraktär, t. ex. sjukvård, damfrisörska, snickare, reparatör och automatisering är där ej möjlig. Inom dessa områden är det speciellt angeläget att man använder riskfria produkter och adekvat hudskydd. Det stora antalet individer i Sverige med atopi och atopisk konstitution gör dock att de med rätta kan kräva att hänsyn tas till deras handikapp vid planering av arbetsplatser och vid val och inköp av kemikalier och produkter.

Aktuell forskning

I tabell 1 redovisas pågående forskningsprojekt gällande huden. De avser att klarlägga orsaker, belysa uppkomstmekanismer, ge säkrare diagnostik samt anvisa och värdera olika förebyggande åtgärder. De yttre faktorerna — miljön och exponeringen — är lättare att åtgärda än de konstitutionella "ärftliga" faktorerna.

Utöver vad som redovisas i tabell 1 kan, utan inbördes rangordning, följande anses utgöra *angelägna* forskningsprojekt gällande huden:

- Prevalensstudier gällande allergi och annan överkänslighet
- Diagnostik av kontaktallergi i provrör (in vitro)
- Diagnostik av "annan överkänslighet" i huden
- Hudens barriärfunktion
- Prevention: Metoder för förhandstestning

Referenser

1. Christophersen, J. Hudsydomme i Danmark. Köpenhamn: Dansk Institut for klinisk epidemiologi, 1984. Akad. avh.

2. Agrup, G. Hand eczema and other hand dermatoses in south Sweden. Lund: Hudkliniken, 1969. Akad. avh.

3. De Groot AC. Patch testing. Test concentrations & Vehicles for 2 800 allergens. Amsterdam-New York-Oxford: Elsvier, 1986.

4. Rystedt, I. Hand eczema and long-term prognosis in atopic dermatitis. Stockholm: Karolinska institutet, 1985. Akad. avh.

Ämne	% Positiva Totalt	Män	Kvinnor
1. Nickelsulfat	16,7	2,5	25,7
2. Fragrance-mix (parfymblandning)	6,9	6,5	7,2
3. Kolofonium	5,2	2,0	7,2
4. Kobolt	4,2	3,0	5,0
Perubalsam	4,2	3,5	4,7
6. Kaliumbikromat	3,1	4,5	2,2
7. Kathon (konserveringsmedel)	2,5	1,0	3,4
8. Carba-mix (gummikemikalier)	2,3	2,5	2,2
9. Thiuram-mix (gummikemikalier)	1,9	-	3,1
Neomycin (antibioticum)	1,9	2,0	1,9
11. Epoxi	1,3	2,0	0,9
Caine-mix (lokalbedövningsmedel)	1,3	1,5	1,3
13. Primin	1,2	-	2,1
14. Amerchol (lanolinersättning)	1,0	-	1,6

Figur 1. Topplista
över de vanligaste kontaktallergierna diagnosticerade år 1987 vid yrkesdermatologiska kliniken, Karolinska sjukhuset med lapptestning (521 eksempatienter)

Beskrivna	5 000 000 - 7 000 000
Syntetiseras varje år	100 000
Introduceras varje år	500 - 1 000
I bruk år 1978	63 000
Kontaktallergen	2 800

Figur 2. Kemikalier i miljön

Ålder	Antal	Ni-allergi %
8	285	8
11	304	9
15	371	12
Totalt	960	9

Figur 3. Nickelallergi hos skolflickor

Ålder	Ni-allergi %	Ni-allergi %
8	16	1
11	11	3
15	13	0
Totalt antal	87	4
%	13	1

Figur 4. Med hål n = 687 Utan hål n = 273

Ålder	Antal	% med hål	% med nickel-allergi
15 (flickor)	371	90	12
18 (pojkar)	216	22	1

Figur 5. Nickel-allergi. Jämförelse flickor—pojkar

KAROLINSKA SJUKHUSET, Yrkeshudkliniken

Du är allergisk för nickel. För att möjliggöra läkning av eksemet och för att förhindra återfall bör Du undvika långvarig eller ofta upprepad kontakt med föremål som kan innehålla nickel. Byt i görligaste mån ut föremål av metall mot dylika av annat material. Föremål som ej kan undvikas eller bytas ut kan målas över (med t.ex. saponlack eller Metall Glitsa) eller dras över med plast eller tejp. Vattenkranar kan förses med plastskydd (finns i järnhandeln). Nycklar kan avförnicklas i förnicklingsverkstad. Bär gärna ett par tunna handskar eller vantar när Du handskas med pengar. Rostfritt stål (t.ex. diskbänk) synes ej innebära någon risk för eksemet. Nedan följer en uppräkning av föremål som ofta är förnicklade eller nickelhaltiga.

I klädesplagg:
- Spännen av metall i skärp och underkläder (strumpeband, bh)
- Tryckknappar, hyskor, knappar och blixtlås
- Använd i stället dylika tillbehör av plast, plastöverdrag eller målad metall eller av annat material.

Smycken:
- Halsband, lås i halsband, armband, örhängen och ringar
- Rent guld brukar oftast tålas.

Andra personliga föremål:
- Armbandsklocka och armband
- Läppstiftshylsa, puderdosa
- Lås i väska, portmonnä och necessär
- Cigarettändare, cigarettetui
- Rakhyvel, rakapparat
- Kam, hårspännen, hårklämmor
- Metalldelar på glasögon
- Fickkniv, pennor
- Nycklar, nyckelring

I hemmet och på arbetsplatsen:
- Sax, fingerborg
- Stickor, nål (sy-, knapp-, virk-, säkerhets-)
- Symaskinsdelar av metall
- Vattenkran
- Kedja till vask, diskho, badkar, ventiler
- Handtag, lås och beslag på lådor, skåp, dörrar, fönster
- Köksredskap, brödrost
- Metalldelar på tvättmaskin, diskmaskin, dammsugare
- Tvättmedel
- Telefonnummerskiva
- Metalldelar på barnvagn och bil
- Krokar, skruvar, gem
- Skrivmaskinsdelar
- Häftapparat, hålslagapparat
- Instrument, verktyg, metalldelar på apparater på sjukhus, tandläkarmottagningar, laboratorier, verkstäder etc.
- Musikinstrument (munspel)
- Cement
- Mynt

Figur 6. Råd till patient överkänslig för NICKEL

- Nickelallergin förvärvas utanför arbetsmiljön.
- Vissa utvecklar handeksem i arbetet.
- Relativa betydelsen av arbets- resp. fritidsmiljön?
- Hudirritation, t. ex. våtarbete föregår och underlättar allergiutvecklingen.
- Problem vid arbetsbyte och omskolning.
- Var och hur finna miljöer med låg nickelexponering?

Figur 7. Nickelallergi och handeksem

Vanliga yrken	Ovanliga yrken
Damfrisörskor	Servitriser
Sjukvårdspersonal	Förnicklare
Tandvårdspersonal	
Kassörskor	
Kontorister ?	

Figur 8. Förekomst av nickelallergi i olika yrken

Sjukhusmottagning - eksempatienter	20-25 %
Normalbefolkning	10 %
I Sverige 4 milj. kvinnor	10 % = 400 000
Utvecklar handeksem	40 %
Har handeksem där nickelkontakter bidrar	150 000

Figur 9. Frekvens nickelallergi hos kvinnor

Vatten + rengöringsmedel (våtarbete)
Lösningsmedel
Emulgerade skärvätskor
Syror, baser

Reduktions - oxidationsmedel
Växtsafter
Glas - mineralull
Mekanisk irritation (friktion, slitage)

Figur 10. Vanliga orsaker till icke-allergiskt kontakteksem

Lokalvård, städning, diskning, rengöring
Sjukvård
Damfrisering
Laboratorium

Kök
Verkstadsindustri
Bilverkstad
Byggnadsindustri

Figur 11. Exempel på miljöer där icke-allergiskt kontakteksem uppstår

Diagnosen baseras på:

I Noggrann kännedom om exponeringen

Kemikalierna
Koncentration
Engångs- resp. upprepad
Duration

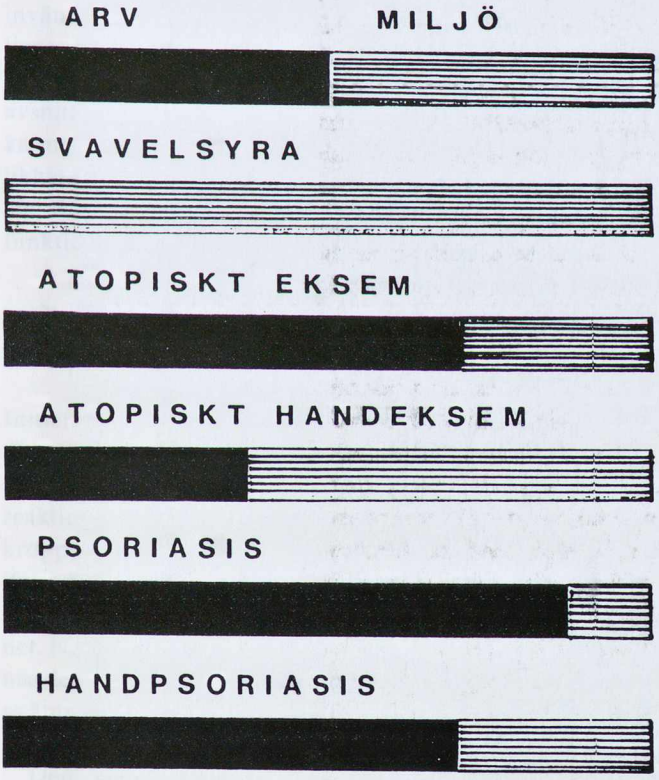
II. Negativ lapptest

Uteslutningsdiagnos!

Figur 12. Icke-allergiskt kontakteksem

Exempel:	Våt cement pH 12	-	kromat
	Aminhärdare	-	epoxi
	Schampo m.m.	-	nickel

Figur 13. Hudirritation banar väg för kontaktallergin — nedsätter hudens barriärfunktion



Figur 14. Samspel arv — miljö

Ogynnsamma faktorer

Handeksem i barndomen
Kvarstående eksem på kroppen, spec. böjvecken
Kvarstående torr/kliande hud
Svårt eksem i barndomen

Kvinnligt kön
Ärftlighet för atopiskt eksem
Samtidig astma/snuva

Figur 15. Atopiskt handeksem

Damfrisörska
Tandsköterska
Sjukvårdsbiträde
Kallskänka

Lokalvårdare
Bilmekaniker
Verkstadsarbetare (olja, lösningsmedel)

Figur 16. Exempel på riskyrken för dem som har eller har haft atopiskt eksem

Tabell 1. Pågående forskning — HUDEN

1. Nickelallergi	L Widström, Örebro
2. Prevalensstudie handeksem	M Meding, Göteborg
3. Kontaktallergi för konserveringsmedel	B Gruvberger, Lund
4. Kontaktallergi för fenolhartser	M Bruze, Lund
5. Kontaktallergi för akrylater	B Björkner, Malmö
6. Allergi hos försöksdjurspersonal	G Agrup, Lund
7. Lapptestning	T Fischer, Uppsala
8. Allergen i kolofonium	A-T Karlberg, Stockholm
9. Kontaktallergi för fotokemikalier	C Lidén, Stockholm
10. Hudallergi, uppkomstmekanismer, immunologi	A Löfström, Stockholm
11. Hudresorption, accelererande och retarderande faktorer	A Boman, Stockholm
12. Förhandstestning, hudallergi	J E Wahlberg, Stockholm
13. Förhandstestning, hudirritation	J E Wahlberg, Stockholm
14. Skyddshandskar, permeation, databas	G Mellström, Stockholm
15. Skyddshandskar, kontakturticaria m.m.	K Wrangsjö, Stockholm

Allergi och annan överkänslighet — några definitioner

av Lars E Gustafsson och S G O Johansson

Inledning

Hud och slemhinnor (ögon, andningsvägar, magtarmkanal och urinvägar) utgör vår kontaktyta mot omvärlden och utsätts kontinuerligt för främmande ämnen. Vissa av dessa ämnen är så retande att de orsakar irritation hos alla människor, därför att de antingen har nått onormalt höga halter i miljön eller därför att de normalt inte skall förekomma i miljön. Om en människa reagerar med onormalt ökad känslighet från ett eller flera organsystem i kroppen på ett ämne som normalt förekommer i miljön så talar vi om överkänslighet. Begreppet är svårt att definiera invändningsfritt (se vidare Lindholm 1983, Simonsson 1983), då bakomliggande orsaker delvis är okända (Scadding 1976, O'Connor et al. 1986). Den angivna definitionen är att betrakta som ett förslag. I de följande två avsnitten skall främst behandlas överkänslighet där olika inflammatoriska mekanismer är involverade i vävnadsreaktionen. Inflammation är i likhet med överkänslighet ett svårdefinierat begrepp men karaktäriseras klassiskt på klinisk nivå av rodnad, svullnad, värme, smärta och ändrad funktion. På cellbiologisk nivå fokuseras intresset mer till

- initiering av reaktionen
- mediering av reaktionsbilden i vävnaden
- samspel mellan reaktionsbild och vävnadsfunktion.
  (Se även fig. 1).

Initiering av den inflammatoriska reaktionen kan ske genom definierbara immunologiska mekanismer (se kapitel om immunologiska mekanismer). Det är då överkänslighetsreaktionen betecknas som en allergisk reaktion. Den allergiska reaktionen kan betraktas som en reaktion där kroppens immunologiska försvarssystem försöker eliminera ett ämne utifrån. Samtidigt med detta sker en vävnadsskadande inflammation. Ämnen i miljön som kan reagera med kroppens immunsystem kallas antigener. När de ger upphov till allergiska inflammatoriska reaktioner betecknas de allergener. Vävnadens överkänslighet, ökade reaktivitet, mot dessa ämnen beror vid allergiska reaktioner på att immunsystemet sensibiliserats mot allergenet.

Den inflammatoriska vävnadsreaktionen kan även induceras genom ej immunologiska mekanismer och denna typ av överkänslighet beteck-

nas som icke-allergisk överkänslighet. De faktorer som kan inducera icke-allergisk överkänslighet kan vara olika kemiska ämnen (t. ex. läkemedel) men även fysikaliska (t. ex. kyla) och mekaniska faktorer.

En viktig del i den inflammatoriska vävnadsreaktionen är de olika signalsubstanser (mediatorer) som frisätts för att rekrytera serumfaktorer och inflammatoriska celler (vita blodkroppar) till vävnaden men som även påverkar lokala vävnadsceller (t. ex. muskelceller och kärlväggsceller). Det är samspelet mellan dessa mediatorer, rekryterade celler och olika lokala vävnadsfaktorer som är avgörande för den slutliga utformningen av vävnadsreaktionen och den förändrade funktionen på klinisk nivå. De mediatorer som frisätts kan dels komma från olika inflammatoriska celler lokalt men även från olika kaskadsystem i blodet (t. ex. komplementsystemet, kallikreinsystemet). Under senare år har även mediatorer (neuropeptider) från lokala nervceller visats påverka vävnadens reaktivitet. Detta komplexa samspel ger förutsättningar för en stor variabilitet i vävnadens reaktivitet mot olika yttre faktorer. Den cellbiologiska/biokemiska förklaringen till den ökade vävnadsreaktiviteten vid icke-allergisk överkänslighet är ännu ej klarlagd men förutsättningarna för multifaktoriell bakgrund är stor.

Den komplexa utformningen av vävnadsreaktionen vid överkänslighetsreaktioner med såväl immunologiska som icke-immunologiska initieringsmekanismer och samspel mellan en mängd olika faktorer och celler gör att den slutliga förändringen av vävnadsfunktionen och därmed den kliniska bilden kan variera stort. Ett bra exempel på detta är astmasjukdomen (andnöd på grund av reaktion i luftvägar) där man kliniskt kan se dels en snabb fas beroende på en reaktion i vävnaden, en senreaktion efter rekrytering av inflammatoriska celler och en hyperreaktivitet (ökad känslighet) som följd av en förändrad funktion i vävnadens reaktivitet.

Som en översikt följer här några definitioner i korthet:

Definitioner

Överkänslighet

är ett tillstånd där känsligheten för normala signaler (stimuli) är sjukligt förhöjd i ett eller flera organ i kroppen. Den ökade känsligheten beror antingen på immunologiska eller på icke-immunologiska mekanismer. Den immunologiskt betingade överkänsligheten kommer vi i fortsättningen att hänföra till begreppet allergi, och den icke-immunologiska överkänsligheten kommer vi att kalla icke-allergisk överkänslighet (fig. 1).

Allergi

är således en överkänslighet förorsakad av specifika definierbara immunologiska mekanismer. Man säger att individen blivit sensibiliserad mot ett allergen. För typer, se kapitel om immunologiska mekanismer.

Antigen

är ett ämne som uppfattas som kroppsfrämmande och som därför ger upphov till ett immunsvar.

Allergen

är ett antigen som orsakar ett immunsvar med allergisk reaktion.

Astma

är ett symtomgivande tillstånd, kännetecknat av luftvägsobstruktion som varierar i betydande grad under relativt kort tid. Variationen kan uppträda spontant eller till följd av behandling.

Om besvären är knutna till en viss årstid eller en viss miljö kan det tala för allergi (ett immunologiskt betingat tillstånd), men i flertlet fall finner man ingen sådan förklaring. Viktigaste tillståndet att särskilja astma från är kronisk bronkit (periodvis slemproducerande hosta, vanligen med andningsbesvär). Vanligaste orsaken till kronisk bronkit är tobaksrökning med återkommande luftvägsinfektioner. Symtom och behandling vid kronisk bronkit skiljer sig betydligt från astma (se Larsson & Lindholm 1986, Gertz 1982, 1986).

Atopi

är en ärftlig benägenhet att bilda en hög koncentration av IgE-antikroppar mot antigener (allergener) som förekommer naturligt i mycket små mängder i miljön. Symtom vid atopi kan vara allergisk rhinit (hösnuva), rhinokonjunktivit (snuva med ögonsymtom), astma, atopisk dermatit (hudbesvär). Observera att de här symtomen också kan förekomma vid icke-allergisk överkänslighet och då är det alltså inte fråga om atopi.

Anafylaxi

Anafylaxi och anafylaktoid reaktion är en akut insättande systemreaktion. Orsaken kan vara immunologisk (anafylaktisk reaktion) eller icke-immunologisk (anafylaktoid reaktion), t. ex. vid vissa läkemedelsreaktioner, och leder till en rikhaltig symtombild ofta av livshotande karaktär (se Lindholm 1983). Ett väsentligt delfenomen är ett plasmaläckage från små blodkärl (sannolikt venoler), ledande till svullnad i flera organ och cirkulationskollaps. Ofta kan man identifiera utlösande agens till reaktionen, vilket också är viktigt för att undvika en ny exponering. De exakta orsakerna till reaktionen och att den blir uttalad är ofta oklara (exempelvis vid reaktion på antiinflammatoriska läkemedel typ acetylsalicylsyra), varför vissa begrepp inom området anafylaxi i framtiden kan behöva omdefinieras.

Mediator

Mediator är något ämne som stimulerar målcellen för överkänslighetsreaktionen. Mediatorn förmedlar alltså signalen från t. ex. den allergiska reaktionen till den slutliga svarsreaktionen i målorganets/målorganens celler. Mediatorer är biologiskt mycket aktiva substanser med vanligen specifika effekter. En överkänslighetsreaktion omfattar flera olika särskiljbara delsvar som förmedlas av olika mediatorer.

Hyperreaktivitet

är en ökad vävnadskänslighet för olika stimuli, t. ex. fysikaliskt-kemiska faktorer. Den uppträder ofta i luftvägarna (bronkerna, bronkiell hyperreaktivitet). Den förekommer såväl vid icke-allergisk som allergisk överkänslighet, och har tilldragit sig särskilt intresse då kunskap om dess orsak också skulle kunna antyda uppkomstmekanismerna för den icke-allergiska överkänsligheten.

Referenser

Gertz, I., 1982. Behandling av respiratorisk insufficiens vid kronisk lungsjukdom. Läkartidningen 79:44. 4059—4063.

Gertz, I., 1986. Astma eller kronisk bronkit? — Bättre kunskaper krävs om obstruktiva lungsjukdomar. Läkartidningen 83:42, 3485—3486.

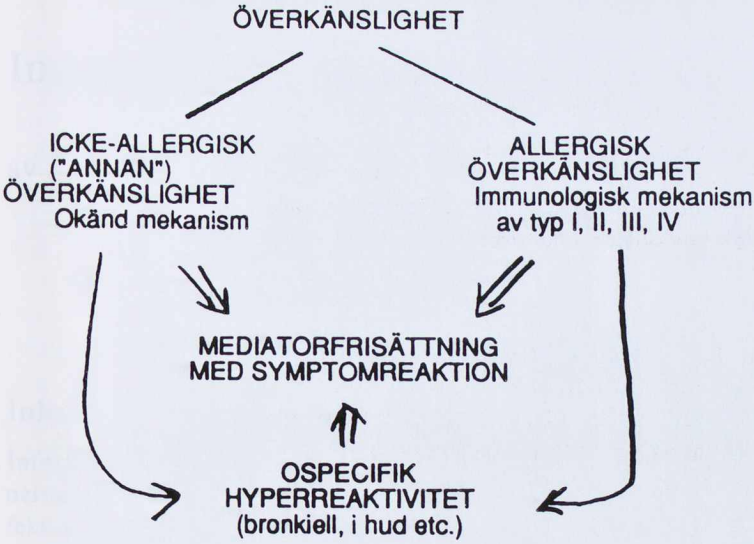
Lindholm, N., 1983. Definition av aktuella begrepp. Ur: Allergi och annan överkänslighet. Sprirapport 136. pp 1—7.

Larsson, S. & Lindholm, N.(red.) Astma hos vuxna. AB Draco/Almqvist & Wiksell, 1986.

O'Connor, G.T., Weiss, S.T. & Speizer, F.E. The epidemiology of asthma. Ur: Bronchial asthma. Principles of diagnosis and treatment. Gershwin, M.E. (ed). Grune & Stratton, Orlando 1986. pp 3—18.

Scadding, J.G. Definition and clinical characterization. Ur: Weiss, E.B. & Segal. M.S. (eds) Bronchial Asthma. Mechanisms and therapeutics. Little, Brown and Co, Boston 1976. pp 19—30.

Simonsson, B.G., 1983. Patofysiologi vid "icke-allergisk överkänslighet" i bronkträdet. Ur: Allergi och annan överkänslighet. Sprirapport 136. pp 58—71.



Figur 1. Överkänslighet, indelning och relation till hyperreaktivitet

Referenser

Ohrtz, L., 1982: Behandling av respiratorisk insufficiens vid kronisk lungsjukdom. Läkartidningen 79 (4), 4839 – 4843.

Ohrtz, L., 1988. Astma eller kronisk bronkit? – Bättre kunskaper krävs om obstruktiva lungsjukdomar. Läkartidningen 85 (42), 3435 – 3436.

Lindholm, N., 1983. Definition av aktuella begrepp. Ur: Allergi och annan överkänslighet. Spirapport 138, pp 1 – 7.

Larsson, S. & Lindholm, N. (red.) Astma hos vuxna. AB Ordens Alm gnant & Wiksell, 1986.

O'Connor, G.T.; Weiss, S.T. & Speizer, F.E. The epidemiology of asthma. Ur: Bronchial asthma. Principles of diagnosis and treatment. Gershwin, M.E. (ed). Grune & Stratton, Orlando 1986. pp 3 – 18.

Scadding, J.G. Definition and clinical characteristics. Ur: Weiss, E.B. & Segal, M.S. (eds) Bronchial Asthma. Mechanisms and therapeutics. Little, Brown and Co. Boston 1976. pp 19 – 30.

Simonsson, B.G., 1982. Patofysiologi vid "icke-allergisk överkänslighet" i bronkriket. Ur: Allergi och annan överkänslighet. Spirapport 136. pp 58 – 74.

Immunologiska reaktioner

av S G O Johansson

Inledning

Infektioner anses vara drivkraften för utvecklandet av immunreaktionerna då individer utan ett välfungerande immunsystem drabbas av infektionssjukdomar och ofta ej uppnår fertil ålder. Immunreaktionerna kan betraktas som mekanismer där "främmande" substanser och mikrober snabbt identifieras och elimineras innan de hinner skada individens vävnader. Typiskt för immunreaktionerna är inte enbart att de specifikt kan identifiera främmande substanser utan att de dessutom är inducerbara och förstärks efter upprepade kontakter med substanserna. Det är detta fenomen som benämnes "immunologiskt minne" och är den teoretiska bakgrunden till användandet av vaccinationer för att förebygga infektioner. De substanser som inducerar reaktioner från de immunkompetenta cellerna (lymfocyter) benämnes antigen.

I detta försvarssystem kan lymfocyter specifikt reagera med antigen och eliminera dessa på två principiellt olika sätt. Lymfocyterna kan bilda och frisätta lösliga proteiner, s. k. antikroppar i det humorala immunsvaret, som känner igen och specifikt binds till det antigen som inducerat reaktionen. Dessutom kan lymfocyterna vidareutvecklas till celler, s. k. "mördarceller" i det cellförmedlade immunsvaret, som reagerar med vävnadsceller som har det främmande antigenet på ytan.

Människans komplexa uppbyggnad med olika vävnader och organsystem gör att det ställs olika biologiska krav på infektionsförsvarets utformning i olika delar av kroppen. Det gäller, dels att hindra en invasion genom kroppens ytor (hud och slemhinnor), dels att genom mer aggressiva reaktioner eliminera de antigener som passerat den yttre barriären och kommit in i vävnaden. I inflammationens första snabba, vaskulära fas ökar kärlpermeabiliteten varvid olika serumfaktorer får tillträde till den inflammatoriska härden. I den senare cellulära fasen rekryteras olika inflammatoriska celler (granulocyter och monocyter) och immunkompetenta celler (lymfocyter) till härden.

Naturligt vävnadsförsvar

Det naturliga vävnadsförsvaret är av stor betydelse för att hindra främ-

mande antigener att komma in i vävnaden och engagera andra försvarsmekanismer.

Normalt skall det ej ske någon transport av substanser genom huden och ett intakt hornlager utgör en effektiv barriär för passage av antigener. Dessutom bildas från olika hudkörtlar faktorer som ger miljön ett lågt pH och som är direkt toxiska för olika mikrober. I motsats till förhållandet i huden utgör epitelcellerna i slemhinnorna inte en absolut barriär mot den yttre miljön vilket tvingat fram andra mekanismer för att upprätthålla barriärfunktionen i infektionsförsvaret.

I likhet med förhållandena i huden finns på slemhinnorna kemiska och biologiska faktorer som är viktiga i det naturliga försvaret av vävnaden. Lysozym, ett bakteriedödande enzym, och magsäckens låga pH är exempel på viktiga faktorer som förhindrar invasion av sjukdomsframkallande mikrober i vävnaden. Dessutom har den normala bakteriefloran i tarmen en viktig skyddande funktion genom att konkurrera med sjukdomsframkallande bakterier om näringsämnen och utrymme.

Immunsystemet

Det är när det "naturliga vävnadsförsvaret" ej klarar av att hålla undan för mikrober och främmande substanser som immunreaktioner och inflammatoriska reaktioner krävs för att upprätthålla vävnaden intakt. Basen i dessa nya försvarsmekanismer är de s. k. inflammatoriska cellerna (granulocyter och monocyter/makrofager) som direkt eller indirekt genom frisättande av olika faktorer kan avdöda/eliminera mikrober och främmande substanser.

Immunreaktionerna samverkar med de inflammatoriska reaktionerna genom att identifiera de främmande substanserna. Samverkan kan betraktas som en vidareutveckling och effektivisering av kroppens försvarssystem där eliminationen och inflammationen riktas specifikt mot de främmande substanserna. Immunsystemets igenkänning och bindning av de främmande substanserna (antigenen) sker dels genom antikroppar som frisätts från antigenaktiverade lymfocyter, dels genom igenkänningsstrukturer (antigen-receptorer) på ytan av aktiverade lymfocyter. Därefter initieras en elimination av antigenen. Utformningen av den immunologiska och inflammatoriska reaktionen i vävnaden varierar beroende på vilken vävnad som engagerats och vad som utgör den främmande substansen.

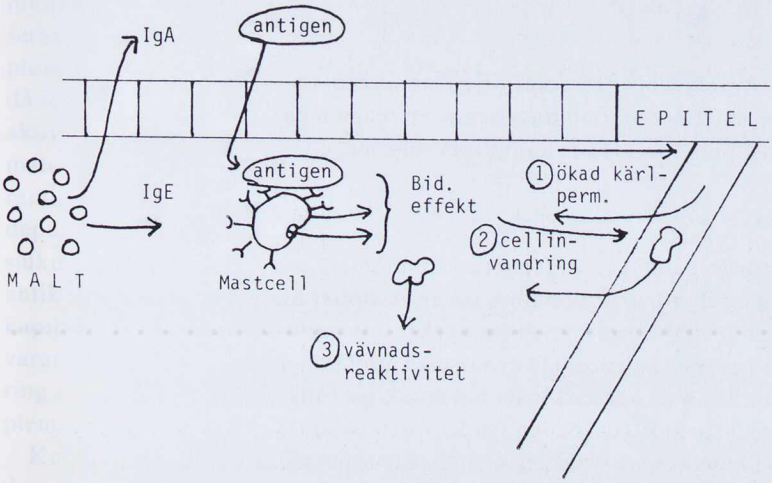
Försvar av kroppens ytor

Slemhinneförsvar

Under epitelcellerna i slemhinnor (andningsvägar, mag/tarmkanal och urinvägar) finns lymfocyter och antigenpresenterande celler ansamlade till en lymfoid vävnad som framför allt bildar antikroppar av IgA- och

IgE-klass. Detta lymfoida system benämns MALT (slemhinneassocierad lymfoid vävnad) och fungerar som en enhet skild från regionala lymfkörtlar som dränerar vävnader och mjälten som filtrerar blodet. Lymfkörtlar och mjälte bildar antikroppar framför allt av IgE- och IgM-klass. Informationen att bilda IgA- och IgE-antikroppar mot olika antigener sprids med lymfocyter i blodbanan till hela MALT-systemet. Detta innebär att en immunologisk reaktion som har initierats i andningsvägarna kan vid ett annat tillfälle utlösas i tarmslemhinnan.

IgA-antikroppar som bildas i MALT transporteras ut till ytan på slemhinnan genom en aktiv process och fungerar där som ett antigenspecifikt "filter" för de olika antigen som ytan exponeras för. IgA-antikroppen är den viktigaste skyddande antikroppen på slemhinnornas ytor.



De IgE-antikroppar som frisätts från MALT har, i motsats till andra immunglobulinklasser, en unik förmåga att binda sig till specifika receptorer på ytan av en speciell typ av inflammatorisk cell, mastceller, och basofila granulocyter som finns lokaliserade strax under epitelcellerna i slemhinnorna. Detta innebär att dessa inflammatoriska celler beväpnas med IgE-antikroppar som kan fånga upp antigener som diffunderat igenom slemhinnan och som IgA inte lyckats filtrera bort. För att aktivera mastcellerna krävs att ca en tusendel av cellens 300 000 receptorer engageras och att antigenet binder ihop närliggande IgE-molekyler på cellens yta. Detta innebär att antigen som skall kunna aktivera mastcellerna dels måste vara vattenlösliga för att kunna diffundera in i vävnaden, dels måste vara relativt stora (flera bindningsställen) för att kunna bindas till minst två IgE-antikroppar. När antigenet bundits till mastcellen sker en kraftig metabolisk aktivering av cellen vilket resulterar i en frisättning av olika faktorer. De två viktigaste frisättningsmekanismerna är:

1. Syntes av fosfolipidprodukter som t. ex. leukotriener (LT), prostaglandiner (Pg) och trombycytaggregerande faktor (PAF).

2. Frisättning av olika granulebundna faktorer som t. ex. histamin och kemotaktiska faktorer för eosinofila (ECF) och neutrofila granulocyter (NCF).

De biologiska konsekvenserna av dessa faktorer kan uppdelas i två grupper. Dels påverkar faktorerna vävnaden vilket leder till ökad kärlpermeabilitet, sammandragning av glatta muskelceller och ökad utsöndring från slemkörtlar vilket är bakgrunden till de kliniska symtom som ses vid IgE-medierad astma, hösnuva och nässelfeber. Dessutom förändras sammansättningen av inflammatoriska celler i vävnaden genom att eosinofila och neutrofila granulocyter samt makrofager ansamlas i målorganet.

Vävnadsförsvar

När främmande antigen passerat IgA och IgE i den yttre slemhinnebarriären eller epidermis i huden gäller det för immunsystemet att reagera på ett sådant sätt att antigenen elimineras genom andra mekanismer.

Intravaskulärt (blodsystemet)

IgM-antikroppar bildas i likhet med IgG-antikroppar framför allt av lymfoid vävnad i lymfkörtlar och mjälten. I relation till antikroppar av andra immunglobulinklasser är IgM-antikroppen en mycket stor proteinmolekyl (fem grundstrukturer) och kan normalt ej passera kapillärväggar ut till vävnaden. IgM-antikroppen har därför sin huvudsakliga funktion i blodbanan men kan passera ut till vävnaden om kärlpermeabiliteten ökar som t. ex. vid en inflammatorisk reaktion. Genom sin uppbyggnad med fem grundstrukturer och tio antigen-bindande ytor är den mycket väl anpassad till att effektivt binda sig till olika antigen. Denna egenskap underlättar en bindning även av antigen, t. ex. mikrober, som ej passar lika bra till antikroppens bindningsställe som det antigen som från början inducerat bindningen. Detta är en stor biologisk vinst då det i blodbanan gäller att snabbt identifiera främmande mikrober och substanser som kan spridas i kroppen.

IgM-antikroppar förmedlar elimination av antigenet genom att aktivera komplementsystemet som är ett biologiskt kaskadsystem i blodbanan likt koagulationssystemet. Aktivering av komplementsystemet leder till flera inflammationsbiologiska effekter varav direkt avdödning av celler och mikrober samt underlättandet (opsonisering) för inflammatoriska renhållningsceller (neutrofila granulocyter och makrofager) att äta upp de främmande antigenen/mikroberna utgör de centrala funktionerna.

En annan viktig funktion för immunsystemet i blodbanan är att eliminera lösliga antigen så att de ej sprids i kroppen. När IgG-antikroppar binds till lösliga antigen bildas immunkomplex vars fysikaliska och biologiska egenskaper varierar beroende på det relativa innehållet av anti-

gen och antikroppar. Grovt brukar tre olika typer av immunkomplex särskiljas:

— extremt antigenöverskott
— måttligt antigenöverskott
— antikroppsöverskott.

Vid extremt antigenöverskott bildas små immunkomplex som ej orsakar inflammation och som har i stort samma löslighetsegenskaper som IgG-antikroppar ej bundna till antigen. Denna typ av immunkomplex ger ingen vävnadsskada, men är ett uttryck för en ineffektiv elimination av antigenen.

När antikroppskoncentrationen ökar vid immuniseringen efter antigenexpositionen bildas immunkomplex i måttligt antigenöverskott. Komplexen innehåller flera antikroppar men antigenet dominerar. Immunbiologiskt är komplexen intressanta då de kan hålla sig lösliga i serummiljö vid 37° C och därmed sprida sig med blodbanan. Om komplexen hamnar extravaskulärt har de en tendens att falla ut, precipitera, då lösligheten är lägre i denna miljö. Genom komplexens komplementaktiverande förmåga initieras en inflammation och ansamling av inflammatoriska celler som kan ge upphov till en vävnadsskada. Dessa cirkulerande lösliga immunkomplex, som kan inducera en inflammation när de deponeras i vävnaden, anses vara av stor betydelse vid immunkomplexsjukdomar. Även andra faktorer i blodbanan än relationen antigen och antikropp är av betydelse för att förhindra dessa komplex att precipitera i kapillärbäddar. Lösliga immunkomplex har en tendens att aggregera till varandra och därmed tillväxa i storlek och precipitera. Denna aggregering av immunkomplex och precipitation kan förhindras genom att komplementfaktorer byggs in i komplexen.

Komplementfaktorerna bundna till immunkomplexen underlättar dessutom vidhäftning till lever- och mjältmakrofager som renar blodet från immunkomplex. Under senare år har påvisats att komplementreceptorer hos röda blodkroppar kan fånga upp immunkomplex och transportera dessa till makrofager i lever och mjälte. Detta visar att komplementsystemet, röda blodkroppars komplexbindande förmåga och makrofagsystemet är viktiga faktorer för att avgöra immunkomplexens immunbiologiska betydelse. Defekter i samtliga dessa system har påvisats vara associerat till immunkomplexsjukdomar.

När antikroppsbildningen är kraftig och immunkomplex bildas i ett extremt antikroppsöverskott dominerar antikropparna i komplexen. Dessa komplex är mycket stora och har en låg löslighet i vävnaden och precipiterar på den plats de bildats. Detta innebär att någon spridning med blodbanan ej sker men en lokal inflammation på bildningsplatsen kan ske.

Extravaskulärt (vävnadsförsvar)

IgG-molekylen är mindre än IgM och består av en enda grundstruktur och kan därför i motsats till IgM-antikroppen passera kapillärväggen till

vävnaden utanför blodbanan. IgG-antikroppen är därför den antikropp som har störst biologisk betydelse i den extravaskulära vävnaden. IgG-antikroppen kan betraktas som en igenkänningsmolekyl för främmande antigen där andra cellulära och lösliga faktorer skall förmedla eliminationen. IgG-molekylen kan liksom IgM aktivera komplement, men ej lika effektivt, då det krävs många bundna IgG-molekyler till antigenet men endast en IgM-molekyl för att komplementsystemet skall aktiveras. Detta kan ses som ytterligare en anpassning av IgM-molekylen för att effektivt och snabbt avdöda och eliminera mikrober i blodbanan.

IgG-molekyler som bundits till antigen kan dock, förutom att aktivera komplementsystemet, även eliminera antigenet genom att andra delar av molekylen (Fc-delen) binds till receptorer på olika inflammatoriska effektorceller. Dessa celler eliminerar antigenet genom att äta upp det (fagocytos) eller genom att frisätta celltoxiska substanser (antikroppsberoende cytotoxisk reaktion).

Extravaskulärt har även mördarcellerna, effektorceller i det cellförmedlade immunförsvaret, en funktion att eliminera förändrade vävnadsceller, t. ex. infekterade celler eller tumöromvandlade celler. Antigen typiska för de förändrade vävnadscellerna fångas upp och presenteras av makrofager för immunkompetenta lymfocyter i lymfkörtlar. Genom inverkan av olika "immunhormoner" (interleukiner) från såväl makrofager som från lymfocyter expanderar den lymfocytpopulation som har igenkänningsstrukturer (antigenreceptorer) för det antigen som startat reaktionen. I den aktiverade lymfocytpopulationen finns dels s. k. cytotoxiska lymfocyter (mördarceller), dels aktiverade lymfocyter som frisätter olika faktorer (lymfokiner) som påverkar inflammatoriska celler (framför allt makrofager) men även fibroblaster. Detta innebär att den expanderade lymfocytpopulationen dels eliminerar förändrade vävnadsceller, dels även påverkar den inflammatoriska reaktionen i vävnaden i samspel med makrofager och fibroblaster.

Reaktionsmönster

Av ovanstående beskrivning framgår att inflammationen och immunreaktionerna är aggressiva försvarsreaktioner som under vissa omständigheter kan skada den kroppsegna vävnaden. Normalt finns ett reaktionsmönster (toleransutveckling) i immunsystemet som skall förhindra en immunreaktion mot kroppsegna antigen. Med detta som bakgrund kan vi grovt beskriva tre reaktionsmönster från det immunologiska systemet:

1. *Immunreaktioner:* Leder till elimination av främmande substanser. Ett antigen som inducerar en immunreaktion benämns immunogen.
2. *Allergisk reaktion:* Leder till en elimination av främmande substanser men samtidigt sker en vävnadsskada. Ett antigen som inducerar en allergisk reaktion benämns allergen.
3. *Toleransutveckling:* Leder till en reaktion där kroppsegna substanser

skyddas mot immunologisk elimination. Ett antigen som inducerar toleransutveckling benämns tolerogen.

I det följande avsnittet skall de olika reaktionstyper beskrivas som kan ge upphov till allergiska reaktioner. Av tradition indelas dessa i typ I till typ IV-reaktioner där de immunologiska reaktionsmönstren i sig har en positiv fysiologisk funktion för att bevara vävnaden intakt men där de under vissa betingelser kan resultera i vävnadsskada när antigenet skall elimineras. Sannolikt förekommer vid de flesta allergiska tillstånd inslag av samtliga typ-reaktioner men för att förenkla framställningen beskrivs endast den typ som dominerar.

Allergiska reaktioner

Typ I. Atopisk allergi

En stor grupp individer har en ärftlig benägenhet att bilda en hög koncentration av IgE-antikroppar mot antigener (allergener) som förekommer naturligt i mycket små mängder i miljön. Dessa individer betecknas som atopiker eller i vardagligt tal "allergiker". Ett fåtal allergener dominerar, varierande mellan olika geografiska områden, som utlösande orsak. I Skandinavien svarar pollen (björk, gräs, gråbo) för två tredjedelar av allergierna. Övriga vanliga allergener är kvalster i damm och olika djurepitel. Denna typ av allergi har sedan lång tid tillbaka påvisats genom provokationstester i hud ("pricktest"), andningsvägar och ögon/nässlemhinnor där de IgE-beväpnade mastcellerna aktiveras och den efterföljande, snabbt insättande, inflammatoriska reaktionen registreras som en positiv reaktion. Upptäckten av IgE och dess betydelse vid atopisk allergi samtidigt med utvecklandet av känsliga radioimmunologiska tekniker har gjort det möjligt att direkt i ett blodprov påvisa förekomsten av allergenspecifika IgE-antikroppar (t. ex. RAST). Denna typ av antigenspecifik inflammatorisk reaktion från mastceller och basofila granulocyter, oftast lokaliserad till slemhinnor, är orsaken till snabba allergiska reaktioner. De kliniska symtomen debuterar vanligen inom 15—30 minuter efter exposition för det utlösande allergenet. Atopisk allergi mot olika miljöallergener och följdreaktioner kopplade till detta utgör, med de kunskaper vi har i dag, det största humanmedicinska problemet vid allergier.

Under senare år har stort intresse riktats mot:

- de komplicerade reaktioner (senreaktion) från målorganet, som inträffar efter den snabba fasen och
- den ökade reaktiviteten i slemhinnan (hyperreaktivitet) mot olika ospecifika faktorer (t. ex. rök, kyla och starka dofter) som uppträder hos patienter med IgE-medierade reaktioner.

Dessa reaktioner har sin största medicinska betydelse i samband med astmasjukdomen och liknar reaktionsmönstret hos patienter med astma utan känd allergisk orsak (endogen astma). Den cellulära fasen, efter den

snabba vaskulära fasen, i den IgE-medierade inflammationen karakteriseras av en rekrytering av eosinofila och neutrofila granulocyter till målorganet från blodbanan. Senare i förloppet uppträder monocyter/makrofager. Även trombocyter har sedan länge ansetts ha en viktig betydelse i astmasjukdomen. Samtliga dessa celler kan vid aktivering generera olika inflammationsmediatorer. Eosinofiler, makrofager och trombocyter har dessutom bindningsstrukturer (ytreceptorer) för IgE-antikroppar. Reaktiviteten hos dessa celler anses vara en viktig delförklaring till senreaktionen och hyperreaktivitet vid astma.

Typ II. Läkemedelsallergi (cytotoxiska antikroppar)

Den biologiska funktionen för IgG- och IgM-antikroppar i typ II reaktioner är sannolikt att skydda oss mot bakteriella infektioner. Normalt skall det ej föreligga IgG- eller IgM-antikroppar mot kroppsegna vävnadsstrukturer. Den nedre molekylviktsgränsen för att en substans skall fungera som antigen brukar sättas till 5 000, vilket delvis beror på att små molekyler snabbt elimineras från kroppen genom njurarna. Många lågmolekylära substanser i vår miljö har affinitet för olika vävnadsstrukturer och får då en funktionell molekylvikt långt över 5 000 och kan därmed ge upphov till en immunreaktion. Dessa lågmolekylära substanser brukar betecknas haptener och den vävnadsstruktur de binds till betecknas "bärare". Om haptenerna, oftast olika former av läkemedel, kommer in i blodbanan fastnar de på blodceller och när immunsystemet försöker eliminera haptenmolekylen elimineras även blodcellen varvid en anemi, leukopeni eller trombocytopeni kan uppstå. När läkemedlet utsättes försvinner även haptenmolekylerna från ytan på blodcellerna som därmed klarar sig.

Om motsvarande haptenreaktioner sker extravaskulärt reagerar immunsystemet med en typ IV reaktion (cellförmedlat immunsvar) och ej typ II.

Typ III. Immunkomplexsjukdomar

Betydelsen av cirkulerande immunkomplex som orsak till allergiska reaktioner är oklar men har föreslagits vid olika reaktioner efter infektioner och vid överkänslighetsreaktioner mot olika farmaka. Flera möjliga mekanismer finns med tanke på de olika biologiska system som är av betydelse för immunkomplexens elimination.

Immunkomplexbildning i antikroppsöverskott har föreslagits som en viktig mekanism till den inflammatoriska reaktion som erhålles i alveolarrummet (allergisk alveolit) vid överkänslighetsreaktion mot olika luftburna biologiska substanser.

Typ IV. Kontaktallergi

Denna typ av immunreaktion är främst typisk för allergiskt kontakteksem i huden. I hudens epitellager finns en makrofagliknande cellpopulation. Langerhans celler, som fångar upp antigener som läckt igenom

epitellagret och fastnat på olika vävnadsstrukturer. Antigener som kan ge upphov till denna reaktion är liksom vid typ II reaktionen oftast av haptenkaraktär. De Langerhanska cellerna transporterar antigenet till regionala lymfkörtlar varvid en expansion av lymfocytpopulationen induceras lokalt i huden. Genom frisättning av olika lymfokiner från dessa lymfocyter uppkommer en inflammatorisk reaktion främst karakteriserad av lymfocyter och makrofager. Reaktionen kan testas genom att applicera allergen på huden och avläsas som en positiv reaktion efter 24—48 timmar (fördröjd överkänslighetsreaktion).

Aktuella problemställningar inom forskning/utveckling

Ca 15 % av befolkningen i Skandinavien söker läkarvård på grund av överkänslighetsreaktioner. Kvantitativt sett är IgE-medierade reaktioner utan jämförelse det största problemet. Problemställningarna kommer att beskrivas utifrån de reaktionstyper som beskrivits ovan. I motsats till typ I reaktionen är det vid typ II—IV reaktioner ofta möjligt att eliminera det allergen (t. ex. läkemedel, mikrob, nickel) i miljön som orsakar reaktionen.

Typ I. Atopisk allergi

1. Prevention

Ett viktigt och aktuellt forskningsområde inom allergologin är försöken att karakterisera den immunbiologiska bakgrunden till benägenheten att utveckla IgE-medierade allergiska reaktioner. Detta delvis för att identifiera riskpopulationer men också för att utveckla immunmodulerande, förebyggande terapiformer. För att nå det långsiktiga målet är det angeläget att öka kunskapsuppbyggnaden om:

- hur IgE-svaret induceras och regleras samt samspelet med andra antikroppsklasser
- hur allergenexposition i olika skeden i livet påverkar utvecklandet av allergier
- hur andra miljöfaktorer (t. ex. rökning, infektioner och miljöföroreningar påverkar inducering av IgE-antikroppar mot olika antigen
- identifiera och karakterisera nya allergen i särskilda miljöer som yrkesmiljön (t. ex. förrådskvalster hos lantbrukare).

2. Senreaktion och hyperreaktivitet

Senreaktioner och hyperreaktivitet är de komplikationer som ofta föranleder astmasjuka att söka sjukvården. Ökad kunskap om dessa reaktioner är viktig för att ge bättre möjlighet att förebygga reaktionerna och välja rätt terapiform. Det är därför angeläget att:

- studera mekanismerna bakom reaktionerna och identifiera relevanta exogena och endogena faktorer

— studera hur rekryteringen av inflammatoriska celler sker till slemhinnor i luftvägar
— hur olika celltypers reaktivitet regleras.

3. Terapi

Hyposensibilisering har sedan många år använts som en immunmodulerande behandling vid IgE-medierad allergi. Någon säkerställd immunbiologisk förklaring till bakomliggande mekanismer i de fall behandlingen har en klinisk positiv effekt finns ej. Ökade kunskaper i IgE-svarets reglering och koppling till efterföljande inflammatorisk reaktion bör öka förutsättningarna för förbättrad immunmodulering och farmakologisk terapi vid atopisk allergi och efterföljande senreaktion/hyperreaktivitet.

Typ IV. Kontaktallergi

Cellförmedlade allergiska reaktioner är främst ett kvantitativt problem i huden. Vad gäller hudens reaktion på miljöfaktorer är det viktigt att dels klargöra det naturliga vävnadsförsvaret samt de inflammationsimmunologiska reaktionsmekanismerna. Detta är väsentligt för att förstå skillnaden mellan irritativa faktorer (toxisk effekt) och reaktioner initierade genom en immunologisk mekanism (allergi). Dessutom är det angeläget att öka kunskapen om skademekanismerna för de faktorer som frisättes från lymfocyter rekryterade till målorganet och hur denna frisättning regleras och därmed kan moduleras terapeutiskt.

Typ III. Immunkomplexsjukdomar

Immunkomplex har föreslagits vara en viktig faktor till vissa former av allergisk alveolit men alternativa teorier finns där lymfocyter, autoantikroppar och komplementsystem angivits ha en patogenetisk betydelse. Detta gör det angeläget att i likhet med studier av huden som målorgan för toxiska faktorer och allergener studera alveolarrummets naturliga vävnadsförsvar och inflammationsimmunologiska reaktionsmekanismer. Detta för att förstå hur olika inflammatoriska och immunkompetenta celler kan rekryteras från blodbanan till alveolarrummet och därefter initiera en fibrosutveckling.

Typ II. Läkemedelsallergi

Läkemedelsallergi är ett stort kliniskt problem som är mycket litet utforskat. Forskningssatsning på såväl basal som klinisk nivå behövs.

Övrigt

Kunskapen om många reaktioner mot olika läkemedel och födoämnen, som ej omfattas av ovanstående, är bristfälliga och därmed svårklassificerade enligt typreaktionerna. Några generella, angelägna forskningsområden är svårt att ange utan kunskapsuppbyggandet bör styras utifrån de enskilda faktorerna som orsakar reaktionen.

Mediatorer och utlösande substanser

av Lars E Gustafsson

Sammanfattning

Såväl allergisk som annan överkänslighet innebär att en utlösande faktor (allergiskt eller icke-allergiskt stimulus) påverkar en reaktiv cell. Denna cell kan vara en blodkropp, en mastcell eller en nervcell. Denna cell frisätter kemiska ämnen av olika typ, s. k. mediatorer, och som utlöser en rad reaktioner i det organ som är målet för överkänslighetsreaktionen. Mediatorerna finns dels lagrade i blåsor i reaktiva celler (exempel är histamin och ATP i mastceller), dels nybildas de i den reaktiva cellen vid överkänslighetsreaktionen (exempel är syreradikaler, leukotriener och PAF). Mediatorernas effekter kan indelas i omedelbara effekter såsom muskelsammandragning i luftvägar (bronker), blodkärlsvidgning och vätskeläckage från kärl ut i vävnaden ledande till svullnad, samt fördröjda effekter såsom vandring av vita blodkroppar från blodkärl ut i vävnaden. De omedelbara effekterna förklarar uppkomsten av symtom såsom luftvägsförträngning eller akuta nässelutslag. Den samlade verkan av omedelbara och fördröjda effekter följer mönstret vid inflammation, och kan troligen förklara sådana fenomen som hyperreaktivitet och senreaktioner vid astma.

Forskningen kring mediatorer är i ett expansivt inledningsskede. Många av de nämnda mekanismerna kan i dag beskrivas som sannolika men obevisade. Helt klart känner vi endast till en minoritet av de inblandade mediatormekanismerna, men bl. a. svensk världsunik forskning har skapat en grund för fortsatt kunskapsuppbyggnad. Det är väsentligt att just denna forskningspotential utnyttjas, eftersom det är rimligt att tro att den kommer att ge oss möjligheter att mäta förekomst av mediatorer i kroppsvätskor och därigenom möjligheter till bättre förståelse av de olika typerna av reaktionsmönster vid allergi. Eftersom en stor del av överkänslighetsproblemen än så länge måste hänföras till den icke-allergiska gruppen med okända orsaker, men där mediatorer kan ha en viktig roll, är det viktigt för vår förståelse av just denna problematik att satsa på forskning kring mediatorer. Detta kan förhoppningsvis också leda till en tidigare och förbättrad diagnostik av såväl allergisk som icke-allergisk överkänslighet. Sådan kunskap är också nödvändig för att på sikt kunna förebygga allergi och annan överkänslighet. Naturligtvis ger förståelse

av allergimekanismer även bättre förutsättningar för utveckling av behandlingsmetoder vid dessa tillstånd, vars förekomst är en realitet vi har att räkna med för överskådlig framtid.

Bakgrund

De allergiska reaktionerna kan som nämnts tidigare indelas i fyra olika typer. Jag kommer i detta kapitel framför allt att diskutera den första typen, typ I, där det kroppsfrämmande ämnet (allergenet) reagerar med antikroppar av IgE-typ som sitter på cellväggen (cellmembranet) hos reaktiva celler, vanligen s. k. mast-celler (fig. 1). Anledningen till att vi i första hand håller oss till typ I-reaktionen är att det är framför allt för denna som det finns omfattande studier gjorda över mediatormekanismer. Emellertid så är flertalet modeller för allergiska svar sådana att de samtidigt med typ I-reaktionen återspeglar flera andra typer av immunologisk reaktion, och därför måste en hel del av de slutsatser som dras beträffande typ I-reaktionen anses gälla också de andra typerna av reaktioner. Vi kommer också att diskutera den allergiska reaktionen som ett uttryck för ett inflammatoriskt svar, då senare års forskning har visat att många av de processer som försiggår vid inflammation också förekommer vid allergisk reaktion. I själva verket är det sannolikt att dessa processer i många avseenden kan likställas.

Symtom vid allergi
Indelning i tidig och sen reaktion

Vid den allergiska reaktionen sker en immunologisk reaktion där antikroppar (äggviteämnen med uppgift att koppla sig till kroppsfrämmande ämnen, s. k. antigener) eller celler med förmåga att känna igen kroppsfrämmande ämnen reagerar med det främmande ämnet. Syftet med reaktionen är att oskadliggöra det främmande ämnet. Därvid behövs ett flertal reaktioner som syftar till att öka genomströmningen av blod i det aktuella vävnadsavsnittet, att öka läckage av blodäggviteämnen (inkl. antikroppar) från blodkärlen, så att ytterligare antikroppar tillförs och kan angripa det främmande ämnet (fig. 2). Befinner vi oss i en slemhinna i t. ex. näsan eller ögat, eller i en luftväg i lungan (en bronk) så är det bra om det kan bildas mera slem från slemhinnan, därför att detta slem kan "svepa in" det kroppsfrämmande ämnet så att det inte når slemhinnan och så att det i stället kan transporteras bort (hostas upp, snytas ut etc.). Slutligen innebär reaktionen att det bildas ämnen med förmåga att dra till sig ("kalla på") vita blodkroppar, vilket resulterar i en cellinvandring i vävnadsområdet. Sådana ämnen brukar sägas ha kemotaktisk förmåga. Syftet med cellinvandringen kan vara att till platsen få "utvilade" reaktiva celler med ytterligare förmåga att fortsätta och avsluta reaktionen. Denna process liknar mer den typ av mönster som ses vid allergisk reaktion typ III, som ju har inflammation som en påtaglig del av reaktionsmönstret, men som är en IgG-beroende reaktion.

En väsentlig anledning till intresse för inflammationsmekanismer vid den IgE-beroende allergiska reaktionen (typ I) är alltså att man allt mer uppmärksammat att den allergiska reaktionen ofta sker i två faser: en initial snabb reaktion efter 10—15 minuter med maximum efter 1/2—1 timme, samt en fördröjd fas, den s. k. sena fasen med maximal effekt tidigast efter 6—8 timmar. I huden yttrar detta sig genom att den initiala fasen med nässelutslagsliknande reaktion följs av en återigen tilltagande svullnad och förtjockning av huden, som nu också ömmar mer. I luftvägarna yttrar det sig som en ånyo insättande luftvägsobstruktivitet efter att den initiala besvärsfasen avklingar (fig. 3). I huden har man kunnat visa att den sena fasen åtföljs av en invandring av inflammatoriska celler (olika typer av vita blodkroppar), sannolikt kapabla till fortsatt mediatorfrisättning. Ytterligare forskning behövs för att studera om senreaktionen i luftvägarna också beror på inflammation med cellinvandring.

Den sena fasen kräver inte fortsatt närvaro av allergen. En möjlighet är att dess omfattning framför allt beror på omfattningen av den snabba reaktionen (fig. 2 och 3). Emellertid förekommer allergiska reaktioner som antingen saknar den tidiga eller den sena fasen av reaktionen. Symtomförloppet med en tydligt urskiljbar tidig och sen reaktion (fig. 3) är vanligen tydligt skönjbart endast vid experimentell provokation för allergen. Symtomen i den tidiga fasen kan påverkas av antihistaminika och betastimulerare, dvs. en patient kan vanligen själv medicinera effektivt mot dessa besvär. Det är troligt att de besvär som leder till störst problem för patienten och som föranleder läkarbehandling ofta är orsakade av den sena reaktionen, antingen på grund av att den är ovanligt uttalad eller på grund av att den ej vill avklinga (streckad linje i fig. 3). Framför allt corticosteroider och i viss mån teofyllin kan motverka den sena fasen av astmareaktionen.

Mediatorbegreppet

För att ombesörja detta händelseförlopp med sina distinkta reaktioner så använder sig kroppen av reaktiva celler som nämnts ovan. I dessa celler så omformas det immunologiska svaret till flera signaler med specifik uppgift att starta de olika svarsreaktionerna. För detta ändamål så har de reaktiva cellerna kemiska processer som bildar flera olika mediatorämnen (fig. 4, tabell 1). Dessa mediatorämnen frisätts från de reaktiva cellerna och påverkar målceller i vävnaden vilka svarar med de nämnda reaktionerna kärlläckage, muskelsammandragning, slembildning, cellinvandring etc. (tabell 2 och fig. 4—5).

Dessa reaktioner är helt normala och adekvata hos de flesta individer, men hos vissa av oss sker de i förstärkt form, och utan att till synes "bromsas" när det kroppsfrämmande ämnet borde vara omhändertaget, och dessutom startas reaktionen vid mycket låga halter av de kroppsfrämmande ämnena, eller vid måttliga fysikaliska stimuli. Då sägs en överkänslighet föreligga. Man kan tänka sig att överkänsligheten beror på att för mycket av de speciella antikropparna av IgE-typ bildats, men

även icke-allergiska orsaker måste beaktas. Helt klart kan vi vid flertalet överkänslighetsreaktioner inte påvisa förhöjda nivåer av IgE eller andra immunologiska mekanismer, och vi hänför sådan överkänslighet till icke-allergisk överkänslighet vilken bildar den största gruppen (se särskilt kapitel om definitioner). Det vore av intresse att lära sig så mycket som möjligt om vilka mediatorsubstanser som är ansvariga för de olika reaktioner som ingår i det allergiska svaret. Detta skulle vara av värde av flera skäl. Dels så skulle det kunna ge oss möjligheter att mäta bildningen av mediatorsubstanser eller deras nedbrytningsprodukter, så att vi skulle kunna få ett sätt att kunna påvisa hos vilka individer som en allergisk reaktion har startat samt kanske också vilken omfattning den har. Vidare skulle det mycket sannolikt kunna ge oss möjligheter att stoppa effekterna av den allergiska reaktionen och därigenom ge oss nya och effektiva möjligheter att behandla allergiska tillstånd. Det är i dag svårt att objektivt kunna påvisa förekomst eller omfattning av allergiska reaktioner trots att patienten klagar över besvär. Det är rimligt att anta att mediatormekanismer spelar en avgörande roll även vid den stora gruppen icke-allergisk överkänslighet. Möjligheten till förbättrad kartläggning och diagnostik även av denna grupp genom mediatorstudier förefaller därför särskilt intressant.

Hyperreaktivitet

Vid allergisk astma men även vid annan överkänslighet förekommer en ökad känslighet i luftvägarna för retande ämnen, s. k. ospecifik (bronkiell) hyperreaktivitet. Denna yttrar sig som ökade andningsbesvär och också påvisbar minskning i lungventilationsförmågan vid exponering för ett flertal miljöagens typ irriterande gaser (exempelvis NO_2, SO_2), damm, kyla etc. Hyperreaktivitet kan även iakttas i andra vävnader. Orsaken till denna ospecifika hyperreaktivitet är oklar. Möjligen ingår en ökad retbarhet i känselnerver i luftvägarna, så att ett miljöagens ger upphov till en nervreflex som orsakar glatt muskelsammandragning, slemhinnesvullnad och slemsekretion i luftvägarna. En orsak till denna överkänslighet skulle kunna vara att mediatorämnen stimulerar känselnerver i luftvägarna och gör dem mer känsliga för ospecifikt retande ämnen. En annan förklaring skulle kunna vara att luftvägarnas slemhinnor på något sätt är skadade så att de är mer genomsläppliga för ("läcker in") främmande ämnen, vilket observerats vid elektronmikroskopiska studier. Ett liknande läckage, fast ut ur blodkärl, ses vid inflammatorisk reaktion, och inflammation i luftvägarna med påverkan på slemhinnebarriären skulle alltså kunna vara en förklaring till ospecifik hyperreaktivitet. Ospecifik hyperreaktivitet är vanligt förekommande bland personer med luftvägsbesvär, och en ökad kunskap om mediatormekanismer vore därför också här av stort värde.

Som nämndes ovan så föreligger stora likheter mellan inflammation och allergisk reaktion. Ökade kunskaper om mediatorer vid allergi skulle därför i framtiden också kunna ge ett bidrag till förståelsen av främman-

de kroppsreaktioner såsom vid vävnadsproteser, sårskador och transplantationer.

Mediatorklasser

Ett sätt att indela mediatorer är att klassa dem efter var de bildas. Man talar därför om mast-cellsmediatorer, mediatorer från andra celler, samt komplement (äggviteämnen från blodplasma). Ett annat sätt är att indela mediatorerna efter vilken typ av kemiska ämnen de tillhör. Jag har valt denna senare indelning därför att t. ex. mediatorer bildade från fettsyran arakidonsyra kan frisättas från flera olika celltyper samtidigt.

Hur mediatorer bildas och frisätts

Den väsentligaste bildningskällan för mediatorer i samband med snabba allergiska reaktioenr är sannolikt mastcellerna. Vidare kan vita blodkroppar av s. k. basofil typ (i blodet eller efter utvandring i vävnader) liknas vid mastceller och har förmåga att frisätta i stort sett samma mediatorer. Dessutom sker vid den snabba reaktionen en invandring av s. k. neutrofila vita blodkroppar. Även dessa frisätter mediatorer, t. ex. i samband med att de passerar kärlväggen ut i vävnaden.

Vid ospecifik hyperreaktivitet (mycket vanligt hos astmatiker) bidrar som nämnts ovan sannolikt också nerver i luftvägsslemhinnan. Liknande nerver finns i huden. Dessa nerver uppvisar reflexer som förmedlas av en till nervsystemet inåtledande trådtyp, och som innehåller det korta äggviteliknande ämnet substans P. Vid nervaktiveringen frisätts också substans P från de andra av den aktiverade nervtrådens inåtledande grenar. Substans P ger en svullnad och rodnad lokalt i vävnaden, samt irritation. Det är mycket sannolikt att t. ex. den irriterande effekten av tobaksrök till påtaglig del medieras på detta sätt.

Sammanfattning av mediatoreffekter

Som framgår av fig. 4 bildas eller frisätts vid allergisk och annan överkänslighet en rad mediatorer. De orsakar en serie effekter som mycket liknar inflammatorisk reaktion. Häri ingår muskelsammandragning i luftvägar kärlläckage med vävnadssvullnad, cellinvandring samt aktivering av nervfibrer. Reaktionsmönstret har urskiljbart tidig och sen fas som sammanfaller med utveckling av tidiga och sena besvär hos patienten. Den uppkomna inflammatoriska reaktionen innebär också en ökad känslighet för, och genomsläpplighet för andra ämnen än det primärt utlösande agens. Det är därför sannolikt att den inflammatoriska reaktionen kan förklara den ökade känslighet för andra stimuli (hyperreaktivitet) som ses vid allergi och annan överkänslighet (Kay et al. 1984, Wasserman 1986). Se även fig. 2 och 5 samt tabell 2. För en detaljerad beskrivning hänvisas till Dahlén 1987, Kay et al. 1984, Wasserman 1986.

FoU-behov

Ökade kunskaper om mediatorsubstanser är nödvändigt dels för förbättrad förståelse av överkänslighetsbesvär av allergisk och icke-allergisk typ, såväl som för ospecifik hyperreaktivitet, dels för förbättrad diagnostik. Den sammantagna effekten härav skulle leda till förbättrade förebyggande åtgärder. Vidare skulle bättre möjligheter erhållas för utveckling av behandlingsmetoder vid redan etablerad sjukdom, en realitet vi har att räkna med för överskådlig framtid.

Forskning kring mekanismer vid allergi och överkänslighet måste bedrivas dels med grundläggande kemisk och immunologisk forskning, dels med modeller för astma och allergisk inflammation på människa och djur. Det finns i dag unik kompetens i Sverige i samtliga dessa områden. Som exempel kan nämnas att svenska forskare identifierat och sedan framställt en rad leukotriener och att dessa prövas i flera modeller för astma och inflammation.

Referenser

Cross, C.E. Pathogenic mechanisms in asthma. Ur: Bronchial asthma. Principles of diagnosis and treatment. Gershwin, M.E. (ed). Grune & Stratton, Orlando 1986. pp 39—69.

Dahlén, S.E. Leukotrienes and related lipoxygenase products. Ur: Asthma: Basic mechanisms and clinical management, Barnes, P.J., Rodger, I.W. and Thomson, N.C. (eds). Academic Press, London 1988.

Dunhill, M.S. Problems in the pathology of asthma. Clin Resp Physiol 22, Suppl 7, 9—11.

Fundenberg, H.H., Stites, D.P., Caldwell, J.L. & Wells, J.V. Basic & Clinical Immunology, 3rd ed. Lange Medical Publications, Los Alton 1980. pp 513—531.

Hargreave, F.E. and Woolcock, A.J. (eds). Airway responsiveness: measurement and interpretation. Astra Pharmaceuticals Canada Ltd, Mississauga, Ontario 1985.

Kay, B.A. Austen, K.F. and Lichtenstein, L.M. (eds). Asthma, Physiology, immunopharmacology and treatment, Academic Press, London 1984.

Kerrebijn, K.F. and Eiser, N.M. (eds). Cellular basis of bronchial hyperresponsiveness. Clin Resp Physiol, vol. 22, suppl 7 1—232. 1986

Machado, M.L. Early and late, allergen-incuced bronchial reactions. Thesis, Uppsala 1984.

Nicholson, A., Fearon, D.T. and Austen, K.F. Complement. Ur: Vane, J.R. and Ferreira, S.H. (eds). Inflammation., Handb Exp Pharm vol. 50:1. pp 425—463. Springer, Berlin 1978.

Pauwels, R. and van der Straeten, M. (eds). Inflammation and neural reflexes in asthma. European J Resp Dis, vol. 68, suppl 144. 1—265. 1986.

Pauwels, R. and van der Straeten, M. (eds). The role of mediators in the pathogenesis of bronchial asthma. European J Resp. Dis, vol. 64, suppl 129, 1—176. 1983.

Simonsson, B.G. Patofysiologi vid "icke-allergisk överkänslighet" i bronkträdet. Ur: Allergi och annan överkänslighet. Spri-rapport 136. 1983. pp 58—71

Szczeklik, A. Analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ur: de Weck, A.L. and Bundgaard, H. (eds). Allergic reactions to drugs. Handb Exp Pharm 63, 277—298. Springer, Berlin 1983.

Turner-Warwick, MK. (ed). Inflammation: its clinical relevance in airway diseases. European J Resp Dis. vol. 69, suppl 147. 1.345. 1986.

Wasserman, S.I. The pathophysiology of mediators in asthma. Ur: Broncial asthma. Principles of diagnosis and treatment. Gershwin, M.E. (ed). Grune & Stratton, Orlando 1986. pp 19—37.

Weibel, E.R. The pathway for oxygen. Harvard university press. London 1984. pp 272—301.

Tabell 1 Mediatorklasser

aminer

- fr.a histamin
- hos vissa djurslag även serotonin
- acetylcholin vid ansträngningsastma

arakidonsyraderivat

- prostaglandiner
  - PGF_2, PGD_2
- leukotriener
  - LTC_4, LTD_4, LTE_4, LTB_4

korta äggviteprodukter (peptider)

- substans P
- kemotaktiska peptider, t. ex. ECF-A

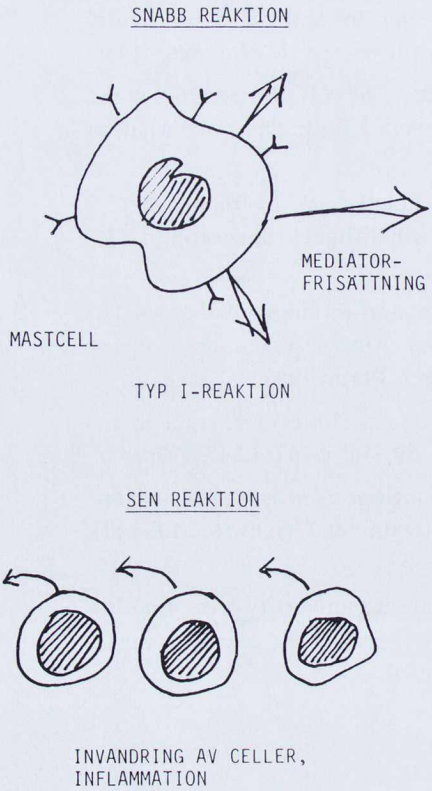
Tabell 2 Effekter av mediatorer på målorganet

1. Sammandragning (kontraktion) i bronkernas glatta muskulatur smalare luftväg försvårad andning

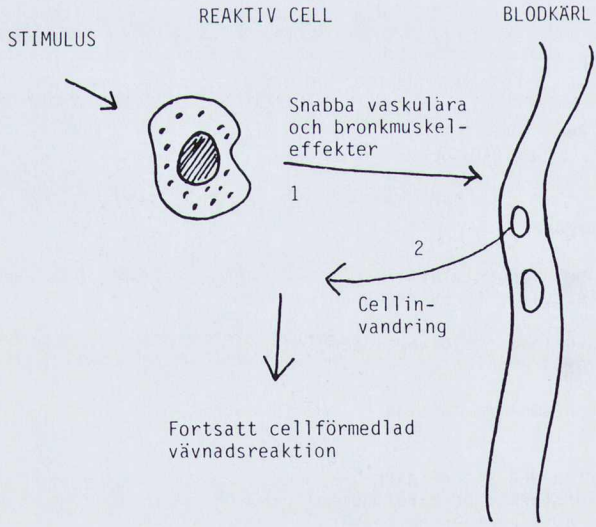
2. Vätskeläckage från blodkärl svullnad tjockare slemhinna smalare luftväg försvårad andning

3. Slembildning ökas slemproppar smalare luftväg försvårad andning

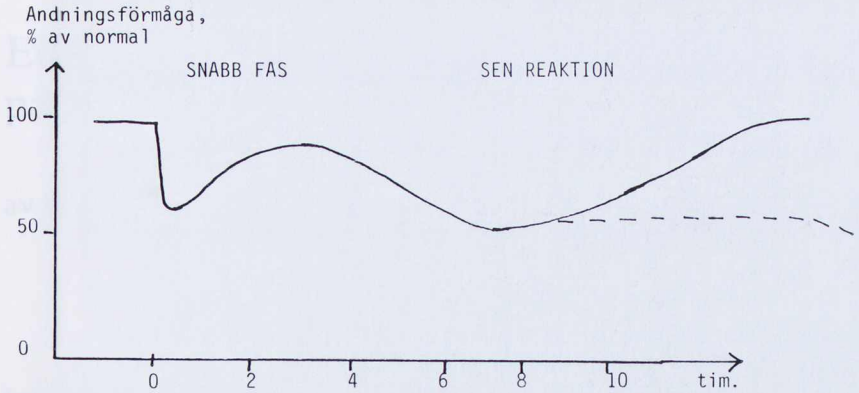
4. Cellinvandring förlängd reaktion med ytterligare mediatorfrisättning förstärkta primäreffekter (1-3) samt en andra fas av accentuerade besvär, s. k. senreaktion (?)



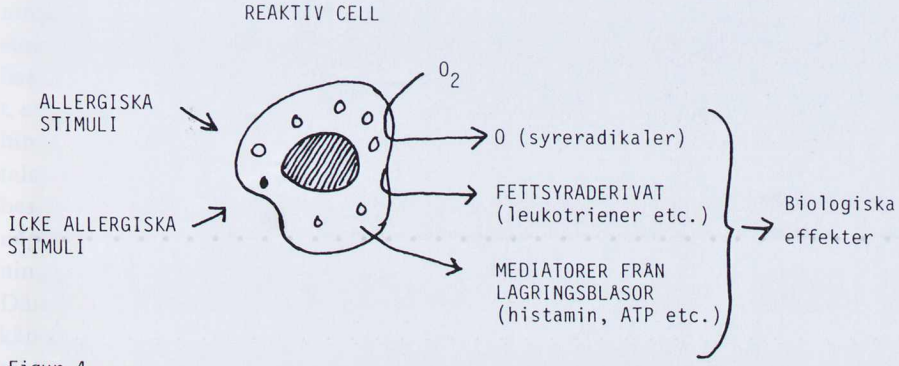
Figur 1.



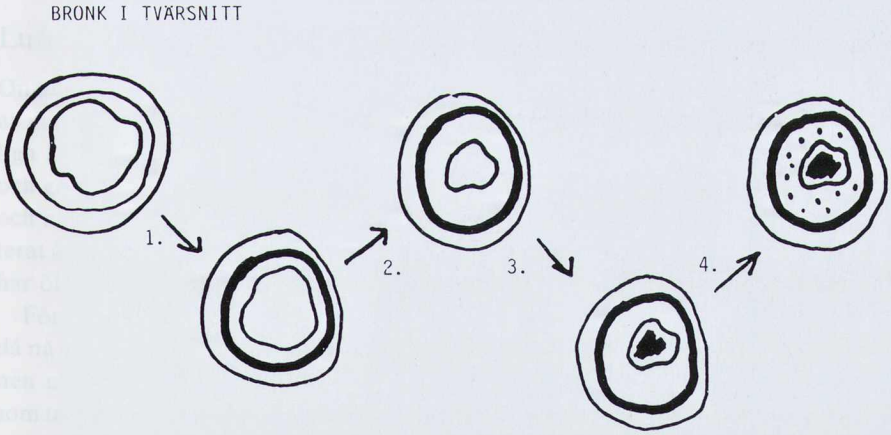
Figur 2.



Figur 3.



Figur 4.



Figur 5.

Effekter av allmänna luftföroreningar på luftvägarna

av Gunnar Bylin

Inledning

Det är sedan lång tid känt att episoder med höga halter av luftföroreningar kan orsaka "epidemier" av astma och andra besvär från luftvägarna. Det har även föreslagits att exponering för ökande halter av luftföroreningar skulle vara en möjlig orsak till den ökade frekvens av allergier, som enligt flera rapporter ägt rum de senaste decennierna i den industrialiserade delen av världen. Vidare har i laboratorieförsök exponering för t. ex. ozon givit en övergående ökning av känsligheten i luftrörens slemhinna, som liknat tillståndet vid astma. Det finns därför flera skäl som talar för ett samband mellan luftföroreningar å ena sidan och luftvägsbesvär och allergi å den andra. I det följande presenteras först kortfattat något om förekomsten av de i Sverige viktigaste allmänna luftföroreningarna samt vilken typ av hälsoeffekter, som de kan ge upphov till. Därefter belyses varför personer med astma och/eller allergi är särskilt känsliga i detta sammanhang. Slutligen redovisas kortfattat några av de viktigaste luftföroreningarnas effekter på luftvägarna med tonvikt lagd på att belysa dos-effektsamband och att även beröra den eventuella förekomsten av interaktionseffekter.

Luftföroreningssituationen

Omgivningsluften tillförs olika kemiska ämnen både från naturliga och av människan skapade (antropogena) källor. Föroreningarna från naturliga källor stammar från t. ex. växter, skogsbränder och vulkanutbrott och ger upphov till en naturlig bakgrundsnivå, som varierar geografiskt och med väderförhållandena. Antropogen förorening av luften har existerat åtminstone så länge som människan kunnat använda elden, och den har ökat mycket snabbt i takt med industrialiseringen.

Föroreningar i utomhusluft kan spridas från en punktkälla och brukar då nå ut över ett mindre, lokalt område. Oftast är luftföroreningssituationen utomhus en blandning av föroreningar från mer utspridda källor som trafik och uppvärmning och från punktkällor som industrier. Bidrag kan också tillföras genom regional och långdistanstransport. De viktigaste allmänna luftföroreningarna i utomhusluft och Sverige är svavel-

dioxid (SO_2), partiklar, kväveoxider (NO_x), ozon (O_3), kolväten (HC), kolmonoxid (CO) samt bly (Pb). I det följande diskuteras framför allt de föroreningar som är kända för att framför allt orsaka irritation av luftvägarna, nämligen SO_2, partiklar, NO_x och O_3. I inomhusluft tillkommer andra föroreningar som t. ex. tobaksrök och formaldehyd, och dessa föroreningars hälsoeffekter kommer även att beröras.

Svaveldioxid och partiklar

Svaveldioxid bildas vid förbränning av svavelhaltiga bränslen samt vid vissa industriella processer som bearbetning av svavelhaltiga malmer, framställning av pappersmassa och oorganiska baskemikalier. Bildning av SO_2 från naturliga källor uppskattas i Europa, där den vulkaniska aktiviteten är liten, uppgå till ca 10 % av de antropogena utsläppen. Utsläppen av SO_2 fördubblades i Sverige från år 1950 till 1970 (från 480 000 till 925 000 ton) och har sedan minskat kraftigt (år 1985 272 000 ton), vilket medfört sjunkande SO_2-koncentrationer i omgivningsluften. Årsmedelvärdena i relativt opåverkad landsbygdsmiljö ligger numera omkring 5 μ/m^3 (1980—1985), medan vinterhalvårsmedelvärdena i svenska tätorter ligger ungefär fyra gånger så högt (14—33 μ/m^3). Dygnsmedelvärden har vid enstaka tillfällen överskridit 150 μ/m^3 i Stockholm, Göteborg och Malmö. Vid den luftföroreningsepisod som inträffade i början av februari 1987 uppmättes dock i Malmö timmedelvärden kring 600 μ/m^3.

Partiklar, som antingen kan vara fasta eller förekomma i vätskeform, kan delas upp dels i fina partiklar som bildas vid förbränningsprocesser (t.ex. sot) samt atmosfärskemiska reaktioner, dels i grövre partiklar som bildas genom uppvirvling, damning och i vissa processutsläpp.

Totalmängd av svävande stoft (TSP, Total suspended particulate matter) har under 1980-talet legat mellan 30-70 μ/m^3 (vinterhalvårsmedelvärden) i några av våra större städer. Motsvarande värden för sot, dvs. svarta partiklar från förbränningsprocesser, har legat på ca 1/5 därav.

Kväveoxider

Kväveoxider bildas huvudsakligen vid förbränning av fossila bränslen. Förbränningsluften innehåller kväve och syre som vid höga temperaturer bildar kväveoxider och ett visst kväveoxidbidrag kan även komma från kvävehaltiga bränslen. Primärt bildas framför allt kvävemonoxid (NO) som sedan successivt oxideras till kvävedioxid (NO_2), vilken är den mest toxiska kväveoxiden. NO_x brukar användas som samlande beteckning för både NO och NO_2.

Utsläppen av kväveoxider i Sverige år 1985 uppskattades till 305 000 ton (räknat som NO_2) och denna nivå har varit tämligen konstant sedan år 1970. Bildning av kväveoxider från naturliga källor (åskväder, biologisk aktivitet) har för nordvästra Europas del uppskattats till 15 % av den antropogena produktionen.

NO_2-koncentrationen i landsbygdsmiljö ligger omkring 5 μ/m^3 (års-

medelvärden 1982—1985), medan vinterhalvårsmedelvärden i svenska tätorter ligger mellan 25 och 50 μ/m^3. Maximala 1-timmesmedelvärden kan uppgå till 200-400 μ/m^3 i orter med tät trafik och ogynnsamma betingelser (kyla, topografi som försvårar utvädring av avgaser) och i bostäder med gasspis kan temporärt koncentrationer på 1 000—2 000 μ/m^3 NO_2 uppkomma.

Ozon

Ozon bildas genom fotokemiska (ljusberoende) reaktioner i atmosfären mellan kväveoxider och kolväten och ozonbildningen blir därför i Sverige störst sommartid kring tätorter med stark trafik. Episoder med höga ozonhalter kan uppträda sommartid vid långvariga högtryckssituationer med höga halter över hela norra Europa från södra delarna av Tyska Förbundsrepubliken upp till de mellersta delarna av Norden. Ozonkoncentrationerna kan vid sådana episoder uppgå till 200—400 μ/m^3 (1-timmesmedelvärden).

Bakgrundskoncentrationerna av ozon, 30—80 μ/m^3, ligger mycket nära de halter vid vilka skadliga effekter på växter och människa kan uppkomma. Ozonhalten i den lägre atmosfären har ökat med ca 2 % per år sedan 1950-talet enligt mätningar gjorda på några mätplatser i norra Europa.

Effekter av luftföroreningar

Typ av effekter som kan uppkomma

Luftföroreningar i de halter som finns i omgivningsluften kan orsaka olika effekter på hälsan: luktstörningar, slemhinneirritation och akuta och kroniska toxiska effekter inkluderande carcinogena effekter. Denna framställning kommer enbart att behandla icke-carcinogena effekter, och då framför allt påverkan på luftvägarna, som är det organsystem som i första hand drabbas av skador av luftföroreningar.

Olika luftföroreningar kan utöva sin effekt på olika nivåer i luftvägarna. Gasformiga luftföroreningar som är lätt lösliga i vatten (t. ex. SO_2) angriper framför allt slemhinnan i de övre luftvägarna, medan mindre vattenlösliga gaser (t. ex. NO_2, ozon) kan nå långt ner till de fina luftrören och alveolerna. På liknande sätt fastnar stora partiklar ofta i de övre luftvägarna medan små partiklar kan nå alveolerna.

Luftföroreningars påverkan på de övre luftvägarna kan orsaka irritation av nässlemhinnan med snuva, nysningar och nästäppa som följd. Nära förbundet med sådana besvär brukar vara retning av ögats bindhinna och ibland svalgirritation. Påverkan av de nedre luftvägarna omfattar hostretning, ökad slemproduktion, tryckkänsla över bröstet och vid markerade besvär även andningspåverkan, eventuellt med pip i bröstet. Vidare kan luftvägarnas infektionsförsvar försämras och det har även diskuterats att exponering för luftföroreningar kan orsaka en ökad risk för utveckling av allergi.

Grupper med ökad luftvägskänslighet

Det finns olika typer av överkänslighet som kan orsaka symtom från luftvägarna. De vanligaste och bäst kända är allergi och ospecifik hyperreaktivitet.

Med allergi avses immunologiskt betingad överkänslighet, och den överretbarhet som föreligger hos en person med allergi kallas specifik hyperreaktivitet.

Det finns därtill en ospecifik hyperreaktivitet, som är av icke-allergisk natur, och det är denna som avses när termen "hyperreaktivitet" används utan närmare bestämning. Vid ospecifik hyperreaktivitet föreligger ingen ökad känslighet för t. ex. pollen eller djur, men väl mot olika agens som rök, damm, kemikalier, parfymer, kyla, fukt m. m. Det är denna ospecifika hyperreaktivitet som anses medföra en ökad känslighet för luftföroreningar. Personer med allergi har ofta, förutom sin specifika hyperreaktivitet, en ospecifik hyperreaktivitet också. Individer med allergi har därför liksom personer med enbart ospecifik hyperreaktivitet en ökad känslighet för luftföroreningar. Antalet personer med astma och kronisk bronkit uppgår till över 500 000 i Sverige och adderas personer med rinit så uppgår antalet känsliga individer till uppskattningsvis 1,2—1,5 miljoner.

Effekter av specifika luftföroreningar

Kunskap om hälsoeffekter av luftföroreningar i de relativt låga koncentrationer som finns i omgivningsluft har vunnits framför allt under de senaste decennierna. Även om hälsoeffekter finns dokumenterade för vissa luftföroreningar i de högre omgivningskoncentrationerna (t. ex. SO_2, ozon) så föreligger fortfarande stora osäkerheter beträffande dos-effekt- och dos-responsförhållanden för dessa liksom för flera andra luftföroreningar. Kunskapen om luftföroreningars effekter vinns från tre områden: 1) djur- och vävnadsstudier 2) kontrollerade exponeringsförsök med människa och 3) epidemiologiska studier. Djur- och vävnadsstudier lämpar sig väl för att belysa verkningsmekanismer och exponeringsförsök kan pågå under lång tid och om önskvärt med höga koncentrationer. Svårigheter förligger dock vid överföring av resultaten till människa. Vid exponeringsförsök på människa kan dos- effekt- och dos-responsförhållanden studeras liksom den kombinerade effekten av olika luftföroreningar. Begränsningar i metoden består i att exponeringskoncentrationerna måste vara låga, exponeringstiden kort (timmar till dagar) och effekterna övergående. Försiktighet måste också tillämpas vid överföring av laboratorieresultaten till verkliga förhållanden i det dagliga livet. I epidemiologiska studier erhålles den samlade effekten av luftföroreningar och meteorologiska förhållanden och långtidseffekter kan uppskattas. Problemet är bl. a. så kallad confounding factors som rökvanor, socialgrupp m. m. och därtill är precisionen i dosuppskattningen ofta låg, vilket kan leda till att eventuella effekter underskattas. I praktiken måste bedömningen av en luftförorenings eventuella effekter

på luftvägarna ofta bygga på en sammanvägning av data från djur- och vävnadsstudier, kontrollerade exponeringsförsök på människa och epidemiologiska studier.

Svaveldioxid och partiklar

Hälsoeffekterna av SO_2 värderades av Ericsson och Camner 1983, vilken bedömning ligger till grund för följande sammanfattning.

I djurstudier har akut exponering för SO_2 i koncentrationer ned till 600—900 μ/m³ visat påverkan på lungfunktionen i vissa studier. Det förefaller som om en mindre fraktion av djuren (upp till 10 %) är mer känsliga än övriga.

I humanförsök har ökat motstånd i luftrör och näsa samt påverkan på slem-flimmerhårstransporten setts hos friska försökspersoner vid exponering för 3 000 μ/m³ SO_2. Försökspersoner med astma som exponerades för 700—1 400 μ/m³ SO_2 under samtidig fysisk ansträngning fick förhöjt luftvägsmotstånd, som ett uttryck för en ökning av deras astmabesvär.

Epidemiologiska studier har visat en mortalitetsökning vid SO_2-koncentrationer på 900 μ/m³ vid samtidig förekomst av höga halter sot, och en ökning av akuta besvär från luftvägarna har setts vid episoder med SO_2-halter kring 310—430 μ/m³. SO_2-exponering under lång tid kan ge påverkan på lungfunktionen och besvär från andningsvägarna vid koncentrationer kring 100 μ/m³ (årsmedelvärden) hos såväl barn som vuxna.

Data om exponeringsförsök med partiklar finns enbart för svavelsyreaerosoler, sulfater och inerta aerosoler. Hos astmatiker under fysiskt arbete har halter ned till 100 μ/m³ av sura sulfater visats påverka lungfunktionen. Långtidseffekter på lungan har setts i nivåer omkring 100 μ/m³ av TSP (årsmedelvärde), och påverkan av lungfunktionen hos barn har setts vid dygnsmedelvärden av TSP omkring 280 μ/m³.

Kväveoxider

Akut exponering (timmar) av försöksdjur för halter av NO_2 som finns i omgivningsluft, eller för koncentrationer som varit något högre än så, har visat biokemiska förändringar som förändrad prostaglandinmetabolism, ökning av enzymhalt i lungan (som kan tala för cellskada) och förändring av fettsyror i luftvägsepitelets cellmembraner. Betydelsen av dessa förändringar är oklar, men de kan vara tidiga tecken på cellskada.

Vid långtidsexponering av försöksdjur har emfysemliknande lungförändringar uppkommit efter kontinuerlig exponering för 190 μ/m³ med pålagrade toppar på 1 880 μ/m³ under två timmar varje dag under sex månader. Ökad infektionskänslighet har setts efter sex månaders exponering för 940 μ/m³.

Vid exponeringsförsök på lungfriska försökspersoner gav exponering för 4 700 μ/m³ NO_2 (2 timmar) en påtaglig nedsättning av lungfunktionen. Personer med kronisk bronkit exponerade för ca 3 000 μ/m³ NO_2 fick även en försämring av lungfunktionen. I koncentrationsområdet 0—1 000 μ/m³ har lungfunktionen inte påverkats signifikant hos vare sig

personer med astma eller personer utan lungsjukdom i vila. Däremot har försökspersoner med astma som exponerats för 560 μ/m³ NO_2 under intermittent arbete fått en övergående lungfunktionssänkning. Vidare har vissa studier visat att personer med astma som exponerats (1/2—1 tim.) för koncentrationer av NO_2 mellan 200 och 910 μ/m³ i vila fått en lätt ökad bronkiell reaktivitet mätt med histamin- eller metakolintest. Andra forskargrupper har dock inte funnit någon förändring av den bronkiella reaktiviteten hos försökspersoner med astma efter exponering för NO_2-koncentrationer upp till nästan 8 000 μ/m³. Orsaken till dessa starkt divergerande resultat är okänd, och det finns i dag inte underlag för att säkert bedöma de akuta effekterna av exponering för NO_2 i koncentrationsområdet 0—1 000 μ/m³. Effekterna av lång tids exponering för NO_2 i halter som kan finnas i omgivningsluft är ofullständigt kartlagda på grund av osäkra och fåtaliga epidemiologiska studier. De studier av lungfunktionens utveckling hos barn som bor i hem med gasspis, i vilka NO_2-koncentrationen temporärt kan bli mycket hög, har dock inte visat någon säker påverkan av NO_2. För utförligare beskrivning hänvisas till Lindvall (1985).

Ozon

Ozon har starka oxidativa egenskaper och utövar sin effekt huvudsakligen genom oxidering av enzymers, proteiners och peptiders sulfhydrylgrupper och aminosyror samt genom oxidering av fleromättade fettsyror till fettsyreperoxider. Både proteiner och lipider ingår i cellmembranet, vilket framför allt tycks påverkas av ozon. Vid korttidsexponering ses effekter med ögonirritation vid ozonhalter omkring 200 μ/m³ och symtom från bröstet och övre luftvägarna kan ses vid något högre koncentrationer under fysisk ansträngning, särskilt hos känsliga individer (barn, personer med astma). Exponering för 1 000 μ/m³ ozon under en timme ger påtagliga besvär från luftvägarna hos friska.

Epidemiologiska studier har visat lungfunktionsnedsättning hos barn vid ozonkoncentrationer omkring 220 μ/m³. Barn som exponerades i 2 1/2 timme för 240 μ/m³ ozon med intermittent fysisk ansträngning fick en övergående lungfunktionsnedsättning. För utförligare beskrivning se Lindvall (1985).

Formaldehyd

Formaldehyd absorberas vid inandning huvudsakligen i de övre luftvägarna på grund av dess höga vattenlöslighet, men absorberad till mindre partiklar kan formaldehyd även nå de nedre luftvägarna.

Ögonirritation och irritation av näsa och svalg är de tidigaste tecknen på påverkan av formaldehyd, och ca 20 % av befolkningen beräknas få lätt irritation av 300—600 μ/m³ formaldehyd. Känsliga personer kan reagera redan vid ca 10 gånger lägre halter med ögon- och näsirritation (riktvärdet för bostäder är 600 μ/m³). Det misstänks att formaldehyd i koncentrationer som kan uppkomma i bostäder även kan orsaka astma-

besvär. Detta torde dock vara ovanligt enligt studier i vilka såväl personer med som utan astma exponerats för halter kring 2 400 μ/m^3 under samtidig fysisk ansträngning utan påverkan på lungfunktionen.

Tobaksrök

Tobaksrök i miljön, som innehåller ett stort antal irriterande gaser och därtill respirabla partiklar, kan orsaka irritation av ögats bindhinna och näsans, svalgets och luftrörens slemhinna, vilket kan medföra obehag för många människor. Tobaksrök i miljön kan även orsaka luftvägssjukdomar hos barn. Barn till föräldrar som röker behöver oftare vårdas på sjukhus för bronkit och lunginflammation än barn till icke-rökande föräldrar. Vidare har barnen till rökande föräldrar oftare luftvägsinfektioner och långdragen hosta med slem än de barn vilkas föräldrar inte röker. Barnen till rökande föräldrar har även små nedsättningar i lungfunktionen jämfört med andra barn. Denna lungfunktionsnedsättning är så liten att den inte orsakar några symtom, men denna påverkan kan öka risken för uppkomst av obstruktiva luftrörsbesvär senare i livet. En lätt lungfunktionsnedsättning kan även ses hos lungfriska vuxna som under lång tid exponerats för tobaksrök i miljön men denna påverkan torde inte ha någon klinisk betydelse. Personer med astma däremot kan få både hosta och andningsbesvär vid exponering för tobaksrök.

Samverkande faktorer

En luftförorening förekommer sällan ensam i omgivningsluften, vilket innebär att hälsoeffekter kan orsakas av flera samverkande föroreningar. Härvid kan starkare effekter tänkas uppkomma, t. ex. vid samtidig exponering för en gas och partiklar, än vad som skulle framträda vid exponering för de båda ämnena var för sig. Luftföroreningarnas effekt på människan bestäms dessutom av ett samspel mellan faktorer som temperatur, luftfuktighet, pollen- och mögelförekomst, grad av fysisk aktivitet och luftvägsinfektioner. De biologiska effekterna av en viss luftförorening kan därför variera hos en och samma individ mellan olika årstider och orter vid en och samma exponeringsdos.

Dos-responssamband

Det vore önskvärt att för varje luftförorening kunna konstruera en dos-responskurva som visar hur många i en population som reagerar för exponering för en bestämd dos. Med kunskap om en sådan fördelningsfunktion skulle man kunna beräkna vid vilken koncentration av ett visst ämne de känsliga grupperna reagerade och vilken ökning av koncentrationen som krävs för att t. ex. 50 eller 75 % av populationen skulle reagera. Tyvärr kan säkra dos- responskurvor inte konstrueras för någon enskild luftförorening ännu eftersom vår kunskap både om dos och respons är otillräcklig. Vi vet inte vilka effekter som är mest relevanta att studera i relation till en viss förorening. Dosen i epidemiologiska studier härrör ofta från enstaka mätpunkter i ett område som endast bristfälligt kan

spegla de olika individernas exponering. Det kan även finnas olika fördelningsfunktioner för ett och samma ämne beroende på temperatur, luftfuktighet, grad av fysisk ansträngning osv.

Sammanfattande bedömning

Allmän bedömning

Den helt dominerande källan till de ökade halterna av luftföroreningar är mänsklig aktivitet i form av industri, trafik och uppvärmning. Trots att ansträngningarna i Sverige för att minska halterna luftföroreningar på vissa områden givit effekt (t. ex. SO_2), så beräknas koncentrationerna av andra föroreningar (t. ex. NO_2) inte minska väsentligt under den kommande 20-årsperioden. Därtill kommer att ämnen från byggnadsmaterial och möbler (t. ex. formaldehyd) och från tobaksrök bidrar till föroreningsbilden. Problemet med tämligen höga halter av luftföroreningar torde därför bestå under överskådlig tid.

Kunskapen om luftföroreningars hälsoeffekter är ännu mycket ofullständig men vissa slutsatser kan dras.

1. De forskningsresultat som redan föreligger visar att de halter av luftföroreningar som kan uppkomma i vår miljö kan akut påverka luftvägarna hos känsliga grupper (t. ex. personer med astma, barn). De akuta effekterna hos normalt känsliga personer tycks vara obetydliga enligt vad som för närvarande är känt. Reservation måste dock göras för vad samtidig exponering för luftföroreningar och klimatfaktorer som fukt och kyla kan medföra eftersom detta är föga studerat. Effekterna av lång tids exponering för luftföroreningar, hos friska såväl som hos personer med astma, är mycket bristfälligt kända.

2. Vid fastställande av gränsvärden för allmänna luftföroreningar är det viktigt att ta hänsyn till känsliga grupper. Med utgångspunkt från t. ex. den lägsta koncentration vid vilken en medicinsk effekt påvisats brukar man genom att använda en säkerhetsfaktor från två till fem beräkna ett gränsvärde. Det är dock i dag inte möjligt att bedöma om dessa säkerhetsfaktorer (2—5) på ett rimligt sätt skyddar känsliga grupper eftersom skillnaden i befolkningen inte är tillräckligt känd.

3. Den framförda hypotesen att det är ökade halter av luftföroreningar som orsakat en stegrad frekvens av allergi är fruktbar för dagens forskning och debatt. En mekanism har föreslagits som innebär att luftföroreningarna orsakar en inflammation i luftvägarnas slemhinna och därigenom underlättar att allergen kan penetrera slemhinnan och stimulera ett antikroppssvar. Men luftföroreningarnas roll för allergiernas ökning är ändå fortfarande hypotetisk och det fordras väsentligt ökad kunskap för att bevisa detta misstänkta samband.

FoU-behov

- Adekvata dosbestämningar saknas vanligen i epidemiologiska studier i dag. Användande av individrelaterade dosberäkningar med personburen mätutrustning eller biologiska indikatorer på exponering bör stimuleras genom metodutveckling.
- Det är angeläget att studera eventuella samband mellan förekomst av luftvägssjukdomar som astma och rinit å ena sidan och exponering för luftföroreningar å den andra. På liknande sätt bör IgE-halter i befolkningen resp. bronkiell reaktivitet och lungfunktion relateras till luftföroreningsexponering.
- Forskning beträffande luftföroreningars effekter var bakgrunden till laboratorieförsök med ozonexponering av luftvägarna hos försöksdjur, varvid en hypotes för den bronkiella reaktivitetens uppkomst har utvecklats. Den kan skisseras som inverkan av inflammatorisk stimulans (ozon) på epitelceller i luftvägarna, frisättning av kemotaktiska faktorer (leukotrien B^4) från epitelcellerna, invandring av neutrofila vita blodkroppar, aktivering av neutrofilerna och inflammation som via ett ännu inte känt steg orsakar hyperreaktivitet. Forskning beträffande sambandet mellan inflammation och hyperreaktivitet kommer att öka kunskapen både om luftföroreningarnas effekter och om astmasjukdomens patofysiologi.
- Barn utgör en känslig grupp och det är angeläget att de ägnas särskild uppmärksamhet i epidemiologiska studier.
- Ett problem är att de förväntade akuta effekterna av luftföroreningar vanligtvis är små, vilket ställer speciella krav på försöksuppläggningen. Hit hör att den spontana variationen i t. ex. lungfunktion (över dygnets timmar, mellan veckodagar) bör vara väl känd så att denna variationsorsak kan kontrolleras. Studien av spontan variabilitet beträffande effektvariabler i luftföroreningsstudier bör därför stimuleras.

Epidemiologiska undersökningsmetoder — en kunskapssammanställning

av Göran Pershagen

Inledning

I epidemiologiska undersökningar studeras förekomsten av olika sjukdomar i befolkningen och faktorer som påverkar eller styr denna förekomst. Metodiken är dock inte begränsad till studier av sjukdomar utan kan även tillämpas på mindre allvarliga tillstånd såsom irritationseffekter och besvärsreaktioner. Syftet är ofta att relatera sjukdomsförekomsten till olika exponeringar eller egenskaper hos grupper av individer, och härigenom klarlägga orsakssamband.

Epidemiologiska studier motiveras framför allt av två skäl. För det första utgör de den enda möjligheten att studera samband mellan miljöfaktorer och allvarliga sjukdomstillstånd hos människa. Vid djurexperimentella undersökningar föreligger alltid en osäkerhet då resultaten extrapoleras till människa. För det andra ger epidemiologiska undersökningar möjligheter att uppskatta utbredningen av en viss exponering och härtill kopplade hälsoeffekter i befolkningen. Kunskaperna rörande omfattningen av rökningens påverkan på folkhälsan baseras exempelvis i allt väsentligt på resultat från epidemiologiska undersökningar.

Epidemiologiska undersökningar genomförs i allmänhet utan att undersökaren har möjlighet att styra exponeringen hos de ingående individerna, exempelvis för att åstadkomma en experimentell undersökningssituation. Detta medför att risken för uppkomst av systematiska fel ökar, vilket bl. a. kan leda till att tolkningen av orsakssamband försvåras. Insikter i olika typer av systematiska fel och dessas konsekvenser är därför av central betydelse inom epidemiologin.

I det följande ges en kortfattad beskrivning av epidemiologisk undersökningsmetodik, med speciell inriktning på olika felkällor som kan vara av betydelse för tolkningen av epidemiologiska data. Tillämpade exempel ges huvudsakligen inom området allergier/överkänslighetsreaktioner. Avsikten är dock inte att ge en översikt av epidemiologiska undersökningsresultat inom detta område. För mer omfattande genomgångar av modern epidemiologisk metodik hänvisas till nyare läroböcker, exempelvis av Miettinen (1985), Rothman (1986) och Norell (1987).

Undersökningstyper

Med utgångspunkt från syftet med en studie brukar man skilja på tre typer av epidemiologiska undersökningar. Med *deskriptiva* undersökningar avses studier där man i första hand vill beskriva sjukdomsförekomsten, t. ex. i olika områden eller över tiden. Det kan exempelvis vara fråga om att svara på frågan om förekomsten av allergiska besvär ökat i befolkningen. I *analytiska* undersökningar söker man belysa orsakssamband genom att studera samband mellan olika exponeringar och sjukdomstillstånd. I vårt exempel skulle man även studera tänkbara orsaksfaktorer till allergier. Med *interventiva* studier menas undersökningar där man påverkar exponeringen och därefter studerar huruvida sjukdomsförekomsten ändras. Av etiska skäl innebär detta i allmänhet att man reducerar exponeringen för något skadligt agens eller ökar exponeringen för någon nyttig faktor. Man skulle som exempel kunna tänka sig att man sanerar vissa allergenrika miljöer och kartlägger huruvida förekomsten av allergier ändras. Förenklat kan man säga att man i deskriptiva studier och interventiva studier fäster störst vikt vid sjukdomsförekomsten resp. exponeringen. I analytiska studier väger dessa båda faktorer lika tungt, vilket i allmänhet är den effektivaste modellen om orsakssamband skall belysas.

Man kan även dela in epidemiologiska undersökningar med utgångspunkt från huruvida de hänför sig till en tidpunkt eller är utsträckta i tiden. Vid *tvärsnittsundersökningar* studeras förhållandena vid en given tidpunkt, t. ex. andelen astmatiker i en viss population. *Longitudinella undersökningar* förutsätter däremot observationer vid minst två tidpunkter. Man kan exempelvis vara intresserad av antalet nyinsjuknade med astma i befolkningen under en viss tidsperiod. Longitudinella studier är i allmänhet mer informativa än tvärsnittsstudier. Tvärsnittsstudier används dock ofta för *screening*, dvs. man söker i en befolkningsgrupp identifiera individer med speciella karakteristika, exempelvis tidiga tecken på sjukdom.

En väsentlig indelningsgrund baseras på den enhet som studeras. I *ekologiska* undersökningar utgör observationsenheten grupper av individer. Man skulle exempelvis kunna vara intresserad av att jämföra dödligheten i obstruktiva lungsjukdomar inom olika områden med genomsnittliga halter av vissa luftföroreningar i samma områden. Även om man skulle finna en korrelation är det i hög grad osäkert om detta speglar ett orsakssamband. Andra faktorer som rökvanor och yrkesmässiga exponeringar kan ligga bakom det observerade sambandet. Ofta föreligger svårigheter att kontrollera för sådana bakomliggande faktorer på grund av att data saknas.

Ekologiska studier motiveras främst med att de inte är särskilt resurskrävande då data ofta finns tillgängliga i register. Om man vill klarlägga orsakssamband är dock denna undersökningsuppläggning olämplig. Olyckligtvis har ekologiska data ibland övertolkats vilket bidragit till att ge epidemiologiska studier i allmänhet ett dåligt rykte. Analytiska stu-

dier, där orsakssamband skall belysas, har oftast en annan uppläggning. Här baseras undersökningen på data rörande exponering och sjukdom för varje enskild individ.

Undersökningar där individen utgör observationsenhet brukar vanligen indelas i *kohortstudier* och *fall-kontrollstudier*. Dessa båda undersökningstyper kan åskådliggöras av ett exempel i vilket man vill studera sambandet mellan moderns rökvanor och sjukhusvård på grund av obstruktiv luftvägssjukdom hos barn före fyra års ålder. Dessa barn löper en ökad risk att senare utveckla astma. Vid en viss sjukhusklinik diagnosticeras årligen ca 100 barn med obstruktiva luftvägssjukdomar i en befolkning av 40 000 barn i den aktuella åldersgruppen. I en kohortuppläggning skulle man exempelvis kunna fastställa moderns rökvanor för samtliga födslar under ett år (ca 10 000) och fortsättningsvis följa sjukligheten under fyra år hos barnen. En jämförelse av sjukligheten hos barn till rökare och till icke-rökare baseras därefter på de ca 100 barn med obstruktiva luftvägssjukdomar som kan förväntas inträffa under observationstiden.

Vid en fall-kontrolluppläggning skulle man kunna registrera rökvanor hos modern till barn med obstruktiva luftvägssjukdomar som diagnosticeras under ett år och samtidigt ta fram motsvarande information för ett antal barn (= kontroller) i klinikens upptagningsområde. Man kan visa att det inte lönar sig att ha en kontrollgrupp som är mer än ca 2—4 gånger större än fallgruppen. Härvid ser vi omedelbart att fall-kontrolluppläggningen är betydligt effektivare än kohortmodellen i det aktuella exemplet. I stället för att samla in exponeringsdata för 10 000 barn klarar vi oss med ca 300—500 barn i fall-kontrollstudien. Vi ser också att fall-kontrollmodellen blir effektivare ju sällsyntare sjukdomen är.

Kohort- och fall-kontrollstudien uppvisar således stora likheter. Skillnaden ligger i att i kohortstudien insamlas information för varje individ i en population som följs under en viss tid, medan man i fall-kontrollstudien nöjer sig med fallen samt kontroller som skall representera den population som fallen härrör från. Fall-kontrollstudien är som nämnts ofta överlägsen motsvarande kohortstudie ur effektivitetssynpunkt men den medför även större risker för vissa typer av systematiska fel vilket närmare diskuteras nedan.

Ett specialfall av epidemiologisk studie baserad på individen som observationsenhet utgör den s. k. *dagboksstudien*. Härmed avses en uppläggning där samma individer bidrar med information rörande symtom eller sjuklighet vid flera tidpunkter. I ett antal undersökningar har man exempelvis sökt korrelera dagliga mätningar av luftföroreningar under en viss tidsperiod till akuta luftvägsbesvär hos känsliga grupper. Denna typ av uppläggning lämpar sig endast för reversibla tillstånd.

Sjukdomsmått

I tvärsnittsstudier kan man beräkna *prevalens*, dvs. andelen sjuka i en befolkning vid en viss tidpunkt. Vid longitudinella studier beräknas van-

ligen *incidens*, vilket betecknar andelen nyinsjuknade i en befolkning under observationstiden. Man brukar ofta tala om en årlig incidens, t. ex. antalet nydiagnosticerade astmafall per år i förhållande till totala antalet individer i befolkningen. Den årliga incidensen kan självfallet anges även om andra observationstider förekommer i en viss studie. I ovan nämnda exempel skulle incidensen vara 0,25 % (100/40 000) per år av obstruktiva luftvägssjukdomar bland barn i åldersgruppen 0—4 år.

En jämförelse mellan prevalens och incidens kan ge upplysning om sjukdomens duration. Allergiska sjukdomar kännetecknas ofta av en relativt hög prevalens i befolkningen i förhållande till incidensen. Detta avspeglar en lång varaktighet hos sjukdomen, som ju kan pågå i decennier. Ett motsatt förhållande råder för exempelvis lungcancer, där medelöverlevnaden endast är några månader. Prevalens och incidens kan beräknas i en kohortstudie men inte i en fall-kontrollstudie, eftersom man i det senare fallet som regel inte i detalj känner befolkningsunderlaget i kvantitativa termer.

I flertalet epidemiologiska studier vill man jämföra sjukligheten hos exponerade och oexponerade. Ofta beräknar man då kvoten mellan incidenstalen i dessa båda grupper. Denna kvot betecknas vanligtvis *relativ risk*. Den relativa risken kan direkt beräknas ur kohortstudier. Man kan även visa att den relativa risken lätt kan skattas ur fall-kontrollstudier, trots att de bakomliggande incidenstalen inte är kända.

Låt oss anta att incidensen för obstruktiva luftvägssjukdomar hos barn till rökare och icke-rökare är 0,3 % resp. 0,2 % per år. Den relativa risken blir då 1,5 (0,3/0,2), dvs. risken är 50 % högre att insjukna hos barn till rökare. Motsvarande risk skulle även ha kunnat beräknas ur en fall-kontrollstudie.

Incidensen för de flesta sjukdomar är ofta kraftigt åldersrelaterad. Om åldersskillnader föreligger mellan exponerade och oexponerade i en studie kan detta således påverka jämförelsen av sjukligheten. Vid *åldersstandardisering* tar man hänsyn till eventuella åldersskillnader vid beräkningen av den relativa risken. Om denna standardisering genomförs på ett visst sätt brukar resultatet betecknas SMR, vilket står för "standardized morbidity/mortality ratio". Standardisering kan även göras för andra variabler än ålder.

Man är ofta intresserad av hur stor del av sjukligheten som kan förklaras av en viss exponering. Detta brukar betecknas *etiologisk fraktion*. Med kännedom om den relativa risken kan den etiologiska fraktionen lätt beräknas bland de exponerade eller i en viss population (under förutsättning att exponeringens utbredning i populationen är känd). Begreppet etiologisk fraktion är särskilt användbart då förväntade resultat av olika preventiva insatser skall uppskattas. Hur mycket kan exempelvis förekomsten av besvär hos astmatiker väntas minska om halten av bilavgaser sänks i tätorter?

Mätmetoder

Flertalet epidemiologiska undersökningar står på två ben, i den bemärkelsen att de baseras på information om både exponering och sjuklighet. Hur pass väl man lyckats skatta dessa förhållanden är av avgörande betydelse för en studies kvalitet. Det stora arbetet i epidemiologiska undersökningar, liksom i flertalet andra vetenskapliga studier, läggs således ner på informationsinsamlandet. Mot bakgrund av att stora undersökningsstorlekar i regel är nödvändiga och att data av hög kvalitet och detaljeringsgrad är önskvärda blir epidemiologiska studier ofta mycket resurskrävande.

Exponeringsinformation i epidemiologiska studier kan samlas in med olika metoder. Det är vanligt att data insamlas med *enkät-* eller *intervjuteknik*. Dessa metoder motiveras i första hand av att de är jämförelsevis resurssnåla, särskilt enkättekniken. Ofta föreligger dock inga andra möjligheter att samla in information, t. ex. beträffande exponeringsförhållanden eller personliga vanor långt tillbaka i tiden.

Eftersom både enkät- och intervjutekniken innehåller subjektiva moment kan det vara bra att försöka validera informationen. Detta görs då ofta för en mindre del av materialet. Valideringen kan innebära en jämförelse med information insamlad från andra källor eller med andra metoder. Kvaliteten hos rökvaneuppgifter insamlade via enkät kan exempelvis utvärderas genom att man jämför med motsvarande information insamlad från anhöriga eller via mätning av kotinin i urin (nedbrytningsprodukt av nikotin).

Ibland kan man utnyttja direkta biologiska, fysikaliska eller kemiska mätningar vid exponeringsbedömningen. Det kan t. ex. vara fråga om att mäta luftföroreningar i olika miljöer. Eftersom exponering ofta sker via olika källor (luft, föda, vatten etc.) kan det vara en fördel att skatta den totala dosen genom mätning i biologiskt material. Koncentrationen av bly i blod ger exempelvis en god uppfattning om exponeringen. Även om denna typ av data som regel har hög tillförlitlighet är det viktigt att komma ihåg att mätfel ändå förekommer, både av slumpmässig och systematisk natur.

I epidemiologiska studier sker alltid registrering av någon form av hälsoeffekter. Diagnosticering av sjukdomar baseras vanligen på tre olika typer av fynd: subjektiv symtom, tecken och mätvärden. Diagnosen allergisk rinit kan exempelvis ställas mot bakgrund av symtom som nästäppa och rinnande näsa, tecken som blek och svullen nässlemhinna samt mätvärden i form av förhöjda specifika antikroppstitrar. Man strävar efter att ha klara och enhetliga diagnoskriterier, men det är uppenbart att en viss grad av subjektivitet som regel finns vid diagnossättningen. Det subjektiva momentet ökar i allmänhet då "lättare" hälsoeffekter studeras, t. ex. irritationseffekter och besvärsreaktioner.

Epidemiologiska undersökningar underlättas i hög grad om sjuklighetsdata finns tillgängliga i register. I Sverige har vi register av god kvalitet rörande missbildningar, cancersjukdomar och dödsorsaker. Tyvärr är

tillgången till registerinformation inom området allergi/överkänslighetsreaktioner begränsad. Vissa diagnoser i registret över sluten somatisk vård skulle kunna vara användbara, men kvaliteten hos dessa är ännu inte tillräckligt väl undersökt. Man måste även beakta att registret egentligen speglar sjukvårdskonsumtion, vilket ej behöver vara detsamma som sjuklighet. Möjligheterna till sjukhusvård påverkas ju bl. a. av tillgången till vårdplatser.

Liksom tidigare nämnts då det gäller mätmetoder för exponering brukar man ofta utvärdera kvaliteten hos den insamlade informationen om sjuklighet. Både för mätmetoder rörande exponering och sjuklighet brukar man tala om metodens *sensitivitet och specificitet.* Med sensitivitet avses andelen "sant positiva" som identifieras med metoden. Med ett visst frågeformulär kan man kanske identifiera 70 % av dem som vid en noggrannare läkarundersökning visar sig ha astma. Med frågeformuläret kommer man även att kunna identifiera en viss andel av dem som inte har astma, dvs. de "sant negativa". Denna andel betecknar metodens specificitet.

Ett försök att höja sensitiviteten hos en mätmetod medför ofta att specificiteten sjunker. Om man exempelvis vill vara frikostigare med att sätta diagnosen astma med utgångspunkt från svaren i frågeformuläret (för att inte missa några "sanna" astmatiker), kommer detta att leda till att en ökad andel personer utan astma klassificeras som astmatiker. Det bör observeras att en utvärdering av sensitivitet och specificitet hos en mätmetod i princip fordrar att det finns sanna värden att jämföra med, vilket tyvärr ofta inte är fallet.

Slumpmässiga fel

Epidemiologiska studier är liksom andra vetenskapliga undersökningar behäftade med olika typer av fel. Man brukar ofta skilja på två huvudgrupper av fel: slumpmässiga och systematiska fel. De slumpmässiga felen beror i väsentlig grad på undersökningens storlek. Om storleken ökar minskar i regel de slumpmässiga felen, dvs. precisionen ökar.

Epidemiologiska undersökningar går ofta ut på att skatta ("mäta") relativa risker, dvs. kvoten mellan incidensen hos exponerade och oexponerade. Denna skattning är bl. a. behäftad med slumpmässiga fel. De slumpmässiga felen brukar åskådliggöras med *konfidensintervall.* Något förenklat kan man säga att konfidensintervallet anger med vilken sannolikhet intervallet innefattar det sanna värdet. I enlighet med vårt tidigare exempel kan vi anta att ett 95 %-igt konfidensintervall för den relativa risken i en studie av nedre luftvägssjukdomar hos barn till rökare låg mellan 1,1 och 2,0. Detta kan tolkas som att den "sanna" relativa risken med 95 % sannolikhet ligger mellan 1,1 och 2,0 (vår skattning av den relativa risken i studien var 1,5).

Ett annat sätt att åskådliggöra de slumpmässiga felen är med s. k. p-värden. I vårt exempel betecknar p-värdet sannolikheten för att vi av slumpmässiga skäl skulle få en skillnad i risk hos exponerade och oexpo-

nerade som är minst så stor som den observerade under förutsättning att ingen riskskillnad föreligger i verkligheten. Ofta brukar man jämföra p-värdet med en på förhand bestämd signifikansnivå, t. ex. 0,05. Om p-värdet understiger signifikansnivån brukar man beteckna resultatet som statistiskt signifikant.

Det har blivit allt vanligare att man i stället för p-värden anger den relativa risken samt ett konfidensintervall. Detta har flera orsaker. Att ange den relativa risken och ett konfidensintervall ger en uppfattning *både* om sambandets styrka *och* den slumpmässiga osäkerheten, medan p-värdet sammanfattar båda dessa förhållanden i ett värde. Detta medför bl. a. att man kan få statistiskt signifikanta resultat i stora studier även om den relativa risken inte avviker särskilt mycket från 1. Man kan få en uppfattning om den statistiska signifikansen även genom att se på konfidensintervallet. I vårt exempel ligger den undre gränsen för det 95 %-iga konfidensintervallet över 1,0 vilket innebär att riskförhöjningen är statistiskt signifikant vid en signifikansnivå av 0,05.

Systematiska fel

En förståelse för olika typer av systematiska fel och hur dessa kan påverka resultaten är av väsentlig betydelse vid tolkningen av epidemiologiska undersökningar. Endast i undantagsfall kan epidemiologiska studier läggas upp på ett sådant sätt att man har en experimentell situation i vilken de systematiska felen är av underordnad betydelse. Hur pass väl man har lyckats hantera källorna till systematiska fel är avgörande för undersökningens validitet.

Flera olika indelningar av systematiska fel har föreslagits. Ofta brukar man dock skilja på tre olika typer av fel: sådana som har att göra med urvalet av undersökningsindivider (selektion), fel som uppkommer vid klassificeringen av exponerade eller sjuka (felklassificering) samt bakomliggande faktorer som kan påverka sambandsanalysen (confounding). I regel måste man ta ställning till samtliga dessa tre felkällor i varje epidemiologisk studie.

En *selektion* uppträder om urvalet av undersökningsindivider ger upphov till systematiska fel. Låt oss säga att man i en tvärsnittsstudie vill undersöka förekomsten av astmatiska besvär hos boende nära en industri med utsläpp av irriterande luftföroreningar. Det är tänkbart att personer som är särskilt känsliga för luftföroreningar redan flyttat bort från området, och att dessa visat en högre prevalens av besvär. En korrektare bild av industrins påverkan skulle kunna erhållas via en longitudinell studie.

Bortfallet är ofta relaterat till exponeringen eller den sjukdom som studeras. I enkätundersökningar är exempelvis rökare i allmänhet överrepresenterade i bortfallet. För att minimera riskerna för systematiska fel bör bortfallet hållas så lågt som möjligt. En undersökning av en del av bortfallet görs ibland vilket kan ge värdefulla upplysningar om hur stora avvikelserna är från det övriga materialet.

Valet av kontroller i fall-kontrollstudier är en mycket omdebatterad källa till systematiska fel. Syftet med kontrollerna är ju att representera den befolkning som genererat fallen med avseende på de exponeringar som studeras. Härmed ser vi att perspektivet bör vidgas till att gälla annat än enbart frågan om val av kontroller. Genom att på olika sätt avgränsa den population som genererat fallen kan man således direkt påverka valet av kontroller. Det kan således hända att man vill begränsa undersökningen till vissa åldrar, tidsperioder, områden etc. Sådana restriktioner kan även göras av andra skäl, t. ex. för att kontrollera confounding (se nedan).

Kontroller hämtas i allmänhet från befolkningen (populationskontroller) eller bland patienter vid sjukhus (sjukhuskontroller). Båda typerna av kontroller har fördelar och nackdelar. Det är i allmänhet lättare att åstadkomma representativitet hos populationskontroller, men bortfallet är ofta större än för sjukhuskontroller. Representativiteten är i regel osäker hos sjukhuskontroller. Om den sjukdom som kontrollerna vårdas för är relaterad till den exponering som studeras kommer resultaten att snedvridas. Om man exempelvis vill studera sambandet mellan rökning och astma genom att välja kontroller bland andra patienter vid lungklinik kommer den relativa risken att underskattas eftersom rökning är vanligare bland sådana patienter än i befolkningen.

En viss grad av *felklassificering* torde förekomma i de flesta epidemiologiska undersökningar. Denna felklassificering kan drabba både mätningen av exponering och sjukdom. Som ovan nämnts kan dessa mätningar vara behäftade med slumpmässiga och systematiska fel. Båda dessa typer av fel leder dock i regel till systematiska fel vid skattningen av den relativa risken.

Slumpmässiga fel vid mätningen eller klassificeringen leder i allmänhet till s. k. *oberoende felklassificering*. Detta innebär att felklassificeringen av exponeringen är oberoende av sjukdomen eller att felklassificeringen av sjukdomen är oberoende av exponeringen. I vårt tidigare exempel skulle således sensitiviteten och specificiteten då det gäller att identifiera rökare vara lika hög oberoende av om man har astma eller ej. Omvänt skulle även sensitivitet och specificitet vid klassificeringen av astmatiker vara lika hög hos rökare och icke-rökare.

Oberoende felklassificering leder i regel till en utspädning av den relativa risken, dvs. den relativa risken närmar sig 1. Om man vid felfri klassificering i en studie har en relativ risk av 2 kommer man vid oberoende felklassificering att ha en risk närmare 1. Om man i en annan studie har en relativ risk av 0,5 vid felfri klassificering, dvs. exponerade har en lägre risk att insjukna, kommer risken att närma sig 1 vid oberoende felklassificering.

Felklassificeringen av exponering och sjukdom kan även samvariera med sjukdomen resp. exponeringen. Detta ger upphov antingen till en överskattning eller underskattning av den relativa risken. I en enkätstudie av risken för allergiska sjukdomar hos barn i mögelhus, skulle man exempelvis kunna tänka sig att föräldrar till sådana barn är mer obser-

vanta på allergiska symtom hos barnen än föräldrar till barn i hus utan mögelproblem. Detta skulle leda till en överskattning av sambandet.

Särskilda problem kan uppträda då exponering eller sjuklighet skall skattas retrospektivt. Låt oss anta att man i en fall-kontrollstudie vill undersöka sambandet mellan kontakt med självkopierande papper och hudeksem. Det är möjligt att eksemfallen oftare än kontrollerna drar sig till minnes arbete med självkopierande papper (trots att det i verkligheten inte föreligger någon skillnad), vilket skulle ge en överskattning av risken.

Har man väl påvisat ett klart samband mellan en exponering och en hälsoeffekt utgör oberoende felklassificering ett mindre problem. En felfri klassificering skulle ju ge ännu starkare samband. Oberoende felklassificering bör således diskuteras främst då man inte kunnat påvisa några samband. En felklassificering av exponeringen och/eller sjukdomen som samvarierar med sjukdomen resp. exponeringen är av intresse beroende på i vilken riktning felklassificeringen påverkar resultaten.

Faktorer som samvarierar med både den studerade exponeringen och med sjukdomen kan störa sambandsanalysen. Sådana faktorer brukar betecknas *confounding*-faktorer. Samvariationen mellan confoundingfaktorn och exponeringen, resp. sjukdomen, skall finnas även om det inte föreligger något samband mellan exponeringen och sjukdomen.

Följande exempel kan åskådliggöra begreppet confounding. I en studie vill man studera sambandet mellan daghemsvistelse och risken att utveckla astma under barndomen. Låt oss anta att föräldrar till barn på daghem oftare är rökare och att deras rökning i sig ökar astmarisken hos barnen. Om man i studie påvisar ett samband mellan daghemsvistelse och astmarisk skulle således detta kunna förklaras av föräldrarnas rökvanor. Rökning hos föräldrarna skulle då orsaka confounding vid sambandsanalysen. Andra faktorer som skulle kunna tänkas orsaka confounding i exemplet är amningstid, exponering för luftföroreningar, husdjur etc.

Vad som betraktas som exponering resp. confounding är helt beroende av vad som fokuseras i en viss studie. Även om man i ovan nämnda exempel betraktade föräldrarnas rökning som confoundingfaktor skulle detta kunna utgöra exponeringen vid en sambandsanalys i en annan studie. Härvid skulle kanske daghemsvistelse behandlas som confoundingfaktor. Det bör observeras att confounding förutsätter att faktorn är en oberoende riskfaktor för sjukdomen, och att det således ej räcker med en association enbart till exponeringen.

Särskilda problem med confounding kan uppträda vid dagboksstudier på grund av att observationerna över tiden inte är oberoende. Dessa studier baseras ju på att samma individer lämnar uppgifter om symtom, läkemedelskonsumtion, sjukhusvistelse o. d. dagligen eller vid vissa tider under en tidsperiod. Här har det visat sig att den starkaste determinanten för symtom eller sjuklighet en viss dag ofta är huruvida symtom eller sjuklighet förelegat dagen innan.

Confounding kan kontrolleras på olika sätt. Vid undersökningsupp-

läggningen kan man med *restriktion* begränsa materialet så att vissa confounding-problem inte uppstår. I vårt exempel skulle man kunna utesluta barn till rökare i undersökningen av sambandet mellan daghemsvistelse och barnastma. Restriktioner innebär i regel att informationsvärdet i en undersökning minskar. Vi skulle ju inte kunna studera samverkanseffekter mellan daghemsvistelse och föräldrars rökvanor om barn med rökande föräldrar utesluts.

Matchning utgör ett annat sätt att i undersökningsuppläggningen kontrollera confounding. Matchning innebär att man väljer exponerade och oexponerade individer som är lika med avseende på de confoundingfaktorer man vill kontrollera. Man skulle således i exemplet välja barn på resp. ej på daghem som är lika med avseende på föräldrars rökvanor, amningstidens längd, husdjur i hemmet etc. Det är uppenbart att matchning lätt blir en väldigt komplicerad process om flera faktorer skall kontrolleras.

Matchning är framför allt ett sätt att i kohortstudier kontrollera confounding. I fall-kontrollstudier behöver en matchning mellan fall och kontroller inte innebära att förhållandena överensstämmer hos exponerade och oexponerade med avseende på de faktorer man matchar för. Matchning kan således inte betraktas som en metod för att kontrollera confounding i fall-kontrollstudier.

Det vanligaste sättet att kontrollera confounding är att i analysen dela in — *stratifiera* — materialet med hänsyn till den aktuella confoundingfaktorn. Vi skulle således kunna studera effekten av daghemsvistelse på astmarisken separat hos barn till rökare och hos barn till icke rökare. Ofta vill man därefter väga samman risken i de olika grupperna vilket brukar betecknas standardisering. I avsnittet om sjukdomsmått omnämndes åldersstandardisering som är ett sätt att kontrollera confounding av ålder. Confounding kan i analysen även hanteras med multivariata metoder.

Orsakssamband

I regel kan man inte utgående från en enskild epidemiologisk studie med säkerhet uttala sig om orsakssamband. Tolkningen av orsakssamband måste således baseras på information från olika källor, och hänsyn bör tas till såväl experimentella data som till resultat från andra epidemiologiska undersökningar.

Fynden i en enskild studie måste självfallet betraktas mot bakgrund av studiens tillförlitlighet, dvs. hur väl man lyckats kontrollera slumpmässiga och systematiska fel. Slutsatserna rörande orsakssamband kan även stärkas om s. k. dos-responssamband föreligger. Detta innebär att andelen sjuka ökar med ökande dos, eller att andelen sjuka minskar med ökande dos om man studerar en skyddande faktor.

I epidemiologiska studier observerade samband styrks om underlag finns från experimentella data, t. ex. djurförsök. Härvid kan man även studera mekanismer för skadeeffekter, vilket ytterligare kan belägga kau-

salitetsförhållanden. Även stöd från andra epidemiologiska undersökningar är av betydelse. Det kan då vara en fördel om dessa studier gjorts med delvis olika metodik och inom skilda populationer.

Generaliserbarheten av fynden i epidemiologiska studier är i regel ett mindre problem. Det är dock uppenbart att känsligheten kan variera mellan individer och att vissa grupper kan vara särskilt känsliga. Även skillnader i exponeringsförhållanden mellan olika populationer kan vara av betydelse för generaliserbarheten. Konsekvenserna av en viss exponering för sjukligheten i en befolkning är ju beroende av den samtidiga förekomsten av samverkande faktorer.

Slutsatser

En betydande metodutveckling inom epidemiologin har skett under de senaste två decennierna. Denna har bl. a. påverkat synen på systematiska fel i epidemiologiska studier och hur sådana kan kontrolleras. Stora insatser har gjorts för att förbättra och utvärdera kvaliteten hos de data som hanteras. Sammantaget har utvecklingsarbetet medfört att möjligheterna ökat väsentligt att belysa samband mellan miljöfaktorer och sjukdomar, även vid måttliga riskförhöjningar. Metodiken för studier av sällsynta sjukdomar och hälsoeffekter med långa latenstider har även effektiviserats.

Av flera skäl är möjligheterna goda att genomföra epidemiologiska undersökningar i Sverige. Med hjälp av personnummer kan individer entydigt identifieras och följas i olika register, t. ex. med avseende på olika typer av sjuklighet. Tyvärr är tillgången till registerinformation, där kvaliteten är undersökt, begränsad inom området allergier/överkänslighetsreaktioner. Till de gynnsamma förhållandena för epidemiologi i vårt land bidrar även den goda samarbetsviljan hos befolkningen. Detta visar sig bl. a. i att bortfallet vid enkätundersökningar i regel är mindre än i de flesta andra länder.

Det förefaller som om modern epidemiologisk metodik endast i begränsad utsträckning kommit till användning vid studier av allergiska sjukdomar och överkänslighetsreaktioner. Detta har sannolikt flera orsaker, bl. a. brist på kliniker verksamma inom området med kunskaper i epidemiologi och på epidemiologer med lämplig intresseinriktning. Det är uppenbart att stora utvecklingsmöjligheter finns då det gäller tillämpningen av epidemiologisk metodik för att belysa orsaker till allergier/ överkänslighetsreaktioner och hur preventiva insatser skall optimeras.

FoU-behov

De epidemiologiska FoU-behoven inom området kan indelas i tre grupper med utgångspunkt från typen av frågeställning som skall belysas.

1. *Deskriptiva studier* behövs för att klarlägga förekomsten av allergiska sjukdomar och överkänslighetsreaktioner i befolkningen samt tids-

trender, geografiska skillnader m. m. Detta förutsätter att man har sjukdomar/tillstånd med klara och enhetliga diagnoskriterier och att en systematisk diagnosregistrering genomförs.

2. *Analytiska studier* är nödvändiga för att belysa orsakerna till allergier/hyperreaktivitet. Förutom att man har klara diagnoskriterier förutsätter denna typ av undersökningar en tillgång till metoder för exponeringsmätning av god kvalitet och till rimliga kostnader. För planering och utförande av undersökningar samt sammanställning och tolkning av resultat fordras kunskaper i epidemiologisk metodik.
3. *Skattning av etiologisk fraktion* för olika sjukdomar/tillstånd är önskvärd vid planering av preventiva insatser. Härvid krävs kunskaper om den aktuella exponeringens utbredning i befolkningen och om de risker som är förenade med denna exponering. För riskberäkningen är data från epidemiologiska undersökningar av analytisk typ önskvärda.

Forskningsbarhet och utbildningsbehov

Det är uppenbart att det föreligger ett betydande behov och en stor potential för epidemiologisk forskning inom området allergier/överkänslighetsreaktioner. Utvecklingen begränsas bl. a. av tillgången till forskare med gedigen epidemiologisk kompetens som kan driva sådana projekt och/eller fungera som handledare. Insatser för att stärka de epidemiologiska momenten i bl. a. läkarutbildningen och möjligheterna till vidareutbildning i epidemiologi är även önskvärda. Den utbildning i folkhälsovetenskap med betydande epidemiologiska inslag som för närvarande planeras på flera håll i landet fyller här ett stort behov.

Litteratur

Miettinen, O. Theoretical epidemiology. Principles of occurrence research in medicine. New York: John Wiley & Sons, 1985.

Norell, S. Epidemiologisk metodik. Studieuppläggning — tillförlitlighet — effektivitet. Stockholm: Studentlitteratur, 1987.

Rothman, K. Modern epidemiology. Boston: Little Brown and Company, 1986.

Inomhusmiljöers betydelse för uppkomst av allergi och annan överkänslighet

Byggnadsteknikens och ventilationens roll

av Jan Sundell

Inledning

Betydelsen av luften inomhus i bostäder, skolor och liknande "rena" lokaler var ett aktuellt tema under hundra år från mitten av 1800-talet. Uppfattningen att de tätbefolkade, fuktiga, illaluktande inre miljöerna bidrog till uppkomst av sjuklighet var allmänt accepterad bland dåtidens hygieniker. Inte minst "lungsotens" härjningar kopplades till dessa miljöer. Intressant är tidiga påpekanden om att dessa miljöer genom sin allmänna osundhet försämrade människornas motståndskraft mot t. ex. smittspridning.

Under de senaste decennierna har dessa tidigare uppfattningar och den kamp för bättre byggnadshygien som de gav upphov till efterträtts av en fokusering på andra miljöer. I första hand har intresset riktats mot den yttre miljön och de industriella arbetsmiljöerna. Bostaden, kontor, skolor e. d. har i detta sammanhang ansetts vara "rena" och skyddande för människan. Frågeställningar i anslutning till sådana lokaler har allmänt karakteriserats som komfortfrågor utan koppling till ohälsa.

I många avseenden har också dessa miljöer avsevärt förbättrats i hygieniskt avseende. Vi har bl. a. fått (1):

- ökad bostadsarea per person
- vatten och avloppssystem
- bad- och duschrum
- sopnedkast
- centralvärme och varmvatten
- förbättring av dagsljusförhållandena
- förbättrad värmeisolering och täthet
- fläktventilation

Under de senaste 15 åren har emellertid i accelererande takt nya hygieniska problem kopplade till den byggda miljön dykt upp. Ohälsoproblem kopplade till förekomst av radon, formaldehyd, mögel och diffusa symtom av retningstyp, "sjuka hus", är vanligt förekommande. Inte minst indikationerna på ökningen av allergier och andra överkänslighetsreaktioner och de tänkbara orsaksmekanismer som kan ligga bakom gör att man på nytt måste ta upp frågorna om byggnadshygienen.

Jämfört med andra miljöer som människan vistas i är exponeringsti-

den i här aktuella lokaler mycket lång. Vi vistas inomhus mer än 90 % och i bostaden ca 75 % av vårt liv.

Det bör också noteras att det dagliga intaget av luft, i vikt räknat, är mer än 10 gånger större än intaget av vätska och ca 20 gånger större än intaget av fast föda.

Byggnads- och installationsteknikens utveckling

Utvecklingen med avseende på byggnadsteknik, byggnadsmaterial och energiteknik har varit snabb under de senaste decennierna. Drivande har varit kostnadsjakt, industrialisering och det starkt ökade behovet att hushålla med energin. Tillsammans har dessa skeenden radikalt förändrat förutsättningarna för lufthygienen inomhus.

Byggnadsteknik och byggnadsmaterial

Fram till 1960-talet präglades byggandet av bygghantverk, småskalighet och "naturliga" material. Trä och sten med inslag av gips, betong, linoleum och papp utgjorde de helt dominerande materialen.

Byggsäsongen var ursprungligen från april till oktober. Bygget tog oftast flera år. God tid för uttorkning gavs normalt. Stockholms stads byggnadsnämnd krävde redan år 1890 att fyra månader skulle gå mellan besiktning av murverk till dess att putsen fick läggas på. Med hjälp av bl. a. byggtorkar har byggsäsongen efter hand utsträckts till hela året.

Med "miljonprogrammet" under 1960- och 1970-talen fick det industrialiserade byggandet ett snabbt uppsving. Prefabricerade bygg- och installationselement och en rationell maskinpark möjliggjorde ett snabbt byggande. Nedgången i flerbostadsbyggandet som följde därefter innebar delvis en återgång till platsbyggen med mindre inslag av förtillverkade enheter. I stället rationaliserades småhusbyggandet. Snabba och billiga grundläggningsmetoder som "platta på mark" eller takkonstruktioner som "horisontella tak" fick snabbt en stor utbredning samtidigt som husen till vissa delar prefabricerades.

Från 1960-talet har utvecklingen på bygg- och inredningsmaterialsidan varit närmast explosiv sett i ett längre tidsperspektiv. Speciellt gäller detta ytmaterialen. T. ex. har de gamla golvmaterialen trä, linoleum och keramik i stor utsträckning ersatts av plast och textil. Plastlister, plasttapeter, lim, målarfärger, träfiberskivor, heltäckningsmattor, flytspackel m. m. har medfört att dagens invändiga ytor i knappast något avseende överensstämmer med situationen för bara 25 år sedan.

Ny teknik och nya material har ofta fått snabb spridning eftersom de medfört påtagliga ekonomiska fördelar. Någon kontroll i förväg från hygienisk utgångspunkt har inte skett.

Ett exempel på det snabba skeendet utgör kaseinhaltigt flytspackel. Flytspacklet gör att man enkelt och snabbt kan jämna av t. ex. betongbjälklag för att få ett plant underlag för golvbeläggningen. Mycket snabbt efter introduktionen år 1977 fick det en stor utbredning. År 1983

beräknades att ca 90 % av betongbärarlagen i nyproduktionen avjämnades med flytspackel.

Klagomål på blåsbildning, dålig lukt och hälsobesvär i samband med flytspackel kom redan i början av 1980-talet. I en utredning av statens planverk och Byggforskningsrådet konstaterades att problem uppstått i några procent av golven. Det påvisas att användning av flytspackel med proteiner i miljö med hög fuktighet medför risk för bl. a. elak lukt och missfärgning. Vid en relativ fuktighet högre än ca 75—85 % kan t. ex. en proteintillsats som kasein brytas ned varvid ammoniak avges. Fuktig ammoniak å sin sida mörkfärgar material som innehåller garvsyror t. ex. ekparkett och kork. I plastmaterial ingående mjukgörare (t. ex. DOP) kan sönderdelas varvid bildas 2-etyl-hexanol vilken har en sötaktig stickande lukt. Det anförs att den bevisade alstringen av t. ex. ammoniak är ett tecken på att även andra ämnen kan bildas med svårförutsägbar inverkan på människor och material. Av den miljömedicinska delen av utredningen framgår att de funna ämnena inte kan ge upphov till allergiska reaktioner men däremot hyperreaktiva symtom.

Sedan utredningen har flytspacklen förändrats till sin sammansättning.

Ett motsvarande skeende, några år tidigare, gällde spånskivor och limmade träprodukter. I mitten av 1970-talet uppmärksammades att dessa produkter avgav formaldehyd i väsentliga mängder med åtföljande hygieniska och hälsomässiga konsekvenser. Sedan problemet identifierats har produktionen ändrats så att dagens material avger väsentligt lägre mängder formaldehyd.

Grundläggning med platta på mark och ovanliggande isolering fick stor spridning i samband med småhusbyggandet efter "miljonprogrammet". Konstruktionen är mycket fuktkänslig, betongen får markens fuktighet, med åtföljande risk för fukt- och mögelskador. I dag isoleras motsvarande konstruktion på undersidan med bättre resultat.

Exemplen kan mångfaldigas. Vi har t. ex. horisontella tak, heltäckningsmattor, radon- eller asbesthaltiga byggnadsmaterial m. m. Hygienisk förhandsbedömning av material eller tekniker har inte förevarit.

För en översikt över den byggnadstekniska utvecklingen se t. ex. (2, 3, 4).

Energihushållning

Från mitten av 1970-talet har debatt och forskning kring byggandet i huvudsak präglats av energifrågorna. Utvecklingen på det området har inneburit ett klart trendbrott. Tidigare (i början på 1970-talet) visade prognoserna för energiutvecklingen att energiåtgången för uppvärmning av byggnader skulle fortsätta att stiga närmast linjärt. Tilltron till oljan och kärnkraften var stor. Åtgärderna på energihushållningssidan sedan mitten av 1970-talet har medfört att den totala energiförbrukningen i bostäder och lokaler har sänkts trots att byggnadsvolymen stigit. Minskningen i den specifika förbrukningen för bostäder har sänkts från ca 300

till ca 200 kWh/m² per år sedan början av 1970-talet. Sveriges ledande ställning internationellt inom området visas i fig. 3 (2.27, G26:1984).

Enligt riksdagens beslut år 1981 om en energisparplan för befintlig bebyggelse (5) angavs målet vara en besparing inom 1978 års bostads- och lokalbestånd av 43 TWh brutto.

Från år 1978 till år 1986 minskade bruttoenergianvändningen för uppvärmning och tappvarmvatten inom denna sektor från 120 TWh till 91 TWh. Av minskningen svarar förbättrad drift och skötsel och byte av energitillförsel för en tredjedel. Resten beror på verklig energihushållning.

Det framhålls från Byggforskningsrådet (6) att den minskade energianvändningen i stor utsträckning åstadkommits medelst enkla åtgärder som tätning och injustering av värmesystem. Att detta är förhållandet är också naturligt eftersom sådana åtgärder är de minst investeringskrävande samtidigt som besparingspotentialen är stor. I flertalet lokaler är ventilationsförlusterna de dominerande medan de inom bostadssektorn normalt svarar för drygt en tredjedel.

Av energiåtgången i ett småhus, som ligger i storleksordningen 15 000—30 000 kWh, svarar ventilationsförlusterna normalt för 30—40 %. För den årliga förbrukningen kan man räkna med i storleksordningen 1 000—1 500 kWh per 0,1 oms/h i konventionella bostäder utan värmeåtervinning. Det statistiska genomsnittet för ett småhus på 110 m² i mellansvenskt klimat låg år 1986 vid ca 23 000 kWh. Byggforskningsrådet anför att man med känd och beprövad teknik kan sänka förbrukningen i sådana befintliga hus till ca 15 000 kWh (7). För nyproducerade sådana villor kan man enligt samma källa och förutsättningar få ett totalt årsbehov av köpt energi för uppvärmning, tappvarmvatten och hushållsel av 10 000—12 000 kWh.

Ventilation

Det totala luftutbytet genom en byggnad bestäms förutom av den avsedda ventilationen via särskilda installationer även av den ofrivilliga ventilationen och luftutbytet genom vädring, öppning av dörrar, fönster och liknande.

Den ofrivilliga ventilationen varierar med det yttre klimatet, byggnadens täthet och med typen av ventilationssystem. Genom att byggnadsskalets täthet förbättrats avsevärt under de senaste decennierna är den ofrivilliga ventilationen i dagens nyproducerade byggnader kraftigt reducerad jämfört med tidigare. För äldre byggnader kan den ofta uppgå till 0,5—1,0 "luftomsättningar"/tim. I dagens nya byggnader har detta reducerats till 0,1—0,2 eller lägre.

Vädring genom öppning av fönster är ett effektivt sätt att snabbt byta ut luften i ett rum. I vårt klimat medför, tyvärr, fönstervädring dessutom snabb nedkylning av rummet.

Det totala specifika flödet (luftomsättningen) i byggnader i drift är inte mycket studerat. Enstaka mätningar tyder på att det totala flödet sett

över en vecka kan vara mer än dubbla det avsedda flödet. Detta skulle kunna tolkas så att det avsedda, oftast fläktstyrka flödet, är mindre väsentligt. Men då bör observeras att under långa tider t. ex. under natten är det tillkommande flödet begränsat eftersom fönstervädring, öppning av dörrar o. d. är mindre frekvent då. Dessutom varierar det tillkommande flödet förutom med byggnadens täthet och ventilationstyp även kraftigt med det yttre klimatet, brukarvanor, byggnadens belägenhet (inbrottsrisk, störande buller utifrån) m. m. Från lufthygienisk synpunkt har detta ofrivilliga och ostyrda luftutbyte den allvarliga begränsningen att man aldrig med det kan säkerställa ett visst luftflöde i enskilda rum t. ex. sovrum. I äldre fastigheter t. ex. från början av seklet, med ett avsevärt läckage genom byggnadsskalet samt en stor rumsvolym, kan detta tillkommande flöde ändock många gånger medföra en tillfredsställande luftkvalitet, åtminstone för bostadsändamål eller t. ex. kontor. I alla andra fall är man för det erforderliga luftutbytet hänvisad till särskilda installationer för ventilation.

Med avseende på typen av ventilationssystem talar man framför allt om ventilation typ S (Självdrag), typ F (fläktstyrt Frånluftsflöde), typ FT (fläktstyrda Från- och Tilluftsflöden) samt FTX (fläktstyrda Från- och Tilluftsflöden med värmeväXlare).

Under en 40-årsperiod har utvecklingen gått från enklare (S) till allt mer komplexa system (se bilaga 1). Styrande har varit behoven att säkerställa erforderliga luftflöden utan att detta medför dragproblem och onödig energiförbrukning. Mer komplexa system ställer större krav på hanteringen inte minst vad gäller drift och underhåll, varom mera nedan.

FT-systemen möjliggör återföring av "använd" luft under den kalla årstiden. Ett system som i mycket stor skala används i t. ex. kontorsfastigheter. Återföring av luft medför också återföring av föroreningar. En icke avsedd sådan återföring erhålls också ofta genom läckage vid eller direkt överföring i vissa typer av värmeväxlare.

Luftströmning i rum

Den tillförda "friska" luftens uppgift i ett rum är att så snabbt som möjligt genomspola, ventilera, hela rummet samt att så snabbt som möjligt föra bort föroreningarna därifrån. Med avseende på dessa aspekter talar man om ventilationens luftutbyteseffektivitet resp. dess ventilationseffektivitet.

Luftutbyteseffektiviteten visar hur effektivt man byter ut luften i rummet. Vid "kolvströmning" där luften går som en "stel kolv" från t. ex. tak till golv eller tvärtom har man en effektivitet med hänsyn till luftströmningen av 100 %. En perfekt sådan strömning kan ej uppnås. En "undanträngande" luftströmning kan uppnås genom att tillföra undertempererad luft vid golvnivån och ha frånluftsdonen vid tak eller tvärtom. Då ernås en luftutbyteseffektivitet av mellan 50 och 100 %. Tyvärr är kanske den vanligaste luftströmningen s. k. "kortslutningsströmning" med en effektivitet av under 50 %. Den ernås lätt genom att t. ex. tillföra luft med

övertemperatur i taknivå samtidigt som frånluftsdonen också finns i taknivå.

Har man i ett rum enbart diffusa, passiva föroreningskällor så är luftutbyteseffektiviteten den intressanta parametern. En hög sådan effektivitet indikerar att vi ej har kortslutning och att vi inte har stagnanta zoner i rummet.

I rum där vi har icke negligerbara "punktformiga" föroreningskällor, t. ex. spis eller kopieringsmaskin, är begreppet ventilationseffektivitet det primära. Denna effektivitet visar hur snabbt vi transporterar bort en förorening ur rummet. Den erhålls genom att sätta jämviktskoncentrationen i frånluften i förhållande till medelkoncentrationen i rummet. Det gäller att få halten i frånluften så hög som möjligt jämfört med halten i rummet.

I bostäder och liknande lokaler gäller det i första hand att undvika kortslutning dvs. att få en hög luftutbyteseffektivitet, över 50 %. Det innebär att vi då utnyttjar luften väl. Vid system typ S eller F kan vi inte påverka denna faktor i egentlig mening. Vid typ FT kan vi genom rätt dimensionering, val av don och dess placering påverka effektiviteten.

Fungerar ventilationen?

Enligt flera utredningar (8) av ventilationsinstallationers funktion i början av 1980-talet är den normala bilden ungefär följande:

- fullständiga ritningar och tekniska beskrivningar saknas för bortåt hälften av installationerna
- många installationer går inte att med enkla metoder mäta upp, kontrollera
- många installationer har aldrig kontrollerats vad avser funktionen t. ex. luftflöden
- drift- och skötselinstruktioner saknas ofta, bra sådana saknades nästan helt
- rengöring av kanaler och övriga installationer görs i stort sett aldrig.

Ser man på faktiska luftflöden och jämför dessa med de avsedda så är den normala bilden att flödena totalt sett sjunkit med bortåt 20 % på ett par år. Dessutom visar mätningarna att flödena genom enstaka don varierar mellan + 50 till — 100 % av de avsedda flödena. Flertalet installationer var således i besvärande obalans.

Av de mekaniska bristerna var följande de vanligaste:

- var tredje fläkt hade defekt fläktdrift (t. ex. icke spänd fläktrem) med nedsatt kapacitet som följd
- mer än vart tionde aggregat var så igensatt att flödet sänkts
- nära var tionde fläkt var avställd, ibland medvetet oftast omedvetet
- nära var tionde anläggning gick med 100 % återluft, dvs. ingen "frisk" uteluft togs in, i många andra fall var spjällinställningen sådan att återluftsandelen var högre än som var avsett

— i nära var tionde anläggning är luftfilter i tilluftsaggregat borttagna eller har lossnat i sina infästningar vilket medför att ofiltrerad luft tillförs.

Till ovanstående felaktigheter kommer den bristande funktion som följer av felaktig temperaturreglering, så att t. ex. för hög tilluftstemperatur erhålls och därigenom en försämrad luftutbyteseffektivitet (kortslutning mellan till- och frånluftsdon). Felaktig placering av uteluftsintag, så att t. ex. förorenad luft från hårt trafikerad gata eller parkering tas in, är inte ovanligt. Problem som på senare tid observerats är dåligt underhållen eller skadad invändig isolering (asbest, mineralull o. d.) som medför risk för medryckning av fibrer, nedsmutsning av kanaler och apparater (inkl. tillväxt av mikroorganismer) som medför att luften förorenas i tilluftsinstallationen samt återföring av föroreningar via direkt läckage mellan från- och tilluftskanaler eller via regenerativa (oftast roterande) värmeväxlare.

Sammanfattningsvis gäller att ventilationsinstallationer ofta fungerar dåligt. Till- och frånluftsflöden till enskilda rum avviker ofta väsentligt från de avsedda. Uteluftsandelen av tilluften är vid återluftssystem ofta lägre än vad som projekterats. Luftutbytes- liksom ventilationseffektiviteten är ofta låg. Tilluftens kvalitet försämras i många fall i menlig grad vid transporten genom kanalsystem som aldrig rengörs. På grund av de felaktiga luftflödena fås felaktiga tryckförhållanden mellan rum som får till följd en okontrollerad spridning av luftföroreningar.

De totala luftflödena i aktuella byggnader har sänkts under det senaste decenniet. I det äldre byggnadsbeståndet beror denna sänkning på vidtagna tätningsåtgärder, speciellt vid ventilation typ S, nedvarvning av fläktarna (under den kalla årstiden), ökad återluftsföring samt kortare driftstider (avstängning av fläktarna under ej arbetstid). I det nya byggnadsbeståndet har dessutom ventilationen dimensionerats för lägre uteluftsflöden. De viktigaste orsakerna till de sänkta uteluftsflödena i F eller FT-ventilerade byggnader är de medvetna sänkningarna av flödena samt den dåliga funktionen till följd av bristande skötsel.

Mätningar i bostadshus visar att flödena i dag ligger vid:

— 0,6 +/— 0,2 för flerfamiljshus med F-ventilation
— 0,44 +/— 0,19 för enbostadshus med F-ventilation
— 0,33 +/— 0,15 för enbostadshus med S-ventilation byggt före 1970
— 0,23 +/— 0,12 för enbostadshus med S-ventilation byggt efter 1970.

Minimikravet enligt Svensk Byggnorm ligger på 0,5 oms./tim. Tyvärr saknas äldre mer omfattande mätningar varför direkta jämförelser är svåra att göra. Rent allmänt visar mätningar att flödena under de senaste två decennierna sänkts i storleksordningen 0,2 oms./tim. men med stor variation mellan olika byggnader. Uteluftflödena i andra typer av byggnader har också sänkts, ungefär i motsvarande grad. Tyvärr saknas egentliga kartläggningar härav.

Ingenting tyder på att installationer för ventilation tidigare fungerat

bättre, förmodligen är det inte så. Skillnaden mot tidigare ligger snarare i att det i dag spelar större roll om de fungerar eller ej. Orsaken härtill är att den ofrivilliga ventilationen kraftigt reducerats i den nyare eller ombyggda, renoverade bebyggelsen. För en översikt av forskningsfronten vad avser ventilation se (9).

Sammanfattningsvis har utvecklingen inom byggnads- och installationsteknik under de senaste decennierna medfört väsentliga förändringar med avseende på byggnadshygienen. Den snabba byggprocessen, där hygieniska aspekter har en undanskymd roll, utnyttjande av olämplig mark (fuktig), nya hygieniskt oprövade tekniker och material, energihushållningen och den bristande funktionskontrollen av ventilationen har medfört bl. a. följande:

- en mycket stor mängd nya ämnen avges till inomhusluften
- väsentligt ökade fuktskador med följd mikrobiologisk tillväxt, mögel, kvalster m. m.
- luftomsättningen i dagens byggnader är lägre än tidigare.

Generellt sett blir intrycket att föroreningssituationen inomhus drastiskt försämrats under en 20-årsperiod.

Byggnadsrelaterade föroreningar

I mitten av 1970-talet ansågs inomhusluftens kvalitet huvudsakligen bero på kvaliteten på luften utomhus. Med stöd av omfattande forskningsinsatser under det senaste decenniet vet vi att föroreningskällor inomhus har en avsevärd betydelse samt att luften inomhus i allt väsentligt är mer förorenad än luften utomhus.

Luftens kvalitet inomhus bestäms i första hand av förekomsten av föroreningskällor inkl. "depåeffekter", effekten av åtgärder för att omhänderta föroreningarna vid källan samt ventilationen.

Kemiska luftföroreningar

De ämnen som förekommer i inomhusluft kan delas in i:

- partiklar, som kan vara av organiskt eller oorganiskt material
- oorganiska gaser, som svaveldioxid (SO_2), kväveoxider (NO, NO_2, NO_x), kolmonoxid (CO), koldioxid (CO_2) och ozon (O_3)
- flyktiga organiska ämnen.

Den största gruppen utgörs av de flyktiga organiska ämnena. Beroende på använd analysteknik kan åtskilliga hundratal sådana ämnen i "ren" inomhusluft identifieras.

Föroreningarna kommer utifrån, från ventilationssystemet eller från källor inomhus.

Föroreningssituationen utomhus är förhållandevis väl känd. Stora insatser har gjorts för att kartlägga var och när höga koncentrationer uppstår. Hur mycket av dessa som kommer in i byggnaden bestäms av husets täthet, uteluftsintagets placering och ventilationens funktion. Med ett

tätt hus, en god placering av luftintaget (i taknivå eller in mot gård utan trafik) samt ett väl fungerande ventilationssystem fungerar byggnaden som ett skydd mot föroreningarna ute. I äldre hus med ventilation typ S (självdrag) eller typ F (fläktstyrd frånluft) tas luften in via otätheter eller direkta uteluftsdon i väggarna och då blir halterna av många typiska utomhusföroreningar lika höga inne som ute. Undantagen t. ex. SO_2, NO_2 och O_3, utgörs av föroreningar som är starkt reaktiva vilket innebär att de snabbt reagerar med ytor på sin väg in i byggnaden eller i rummet. Halterna av dessa blir därför lägre inne än ute.

Vid sin väg genom ventilationssystemet kan luften förorenas. I de flesta tilluftsinstallationer finns filter för avskiljning av partiklar men inte av gaser. Om detta filter är av god kvalitet avskiljs t. ex. pollen. Tyvärr är filtren ofta dåligt underhållna vilket gör att de t.o.m. kan fungera som föroreningskälla. Ofta är filtren borttagna eller felaktigt insatta vilket medför att luften inte filtreras. Tilluftsinstallationer rengörs generellt sett aldrig. Damm och andra föroreningar från byggtiden finns kvar och med tiden tillkommer nya lager smuts. I sig utgör detta en föroreningskälla. Tillkommer vatten t. ex. genom kondensutfällning utgör smutslagret en god grogrund för diverse mikroorganismer. Luften kan i sådana fall allvarligt förorenas.

Inomhus finns många källor till föroreningar. Till de vanligaste hör lagrat damm, tobaksrökning, bygg- och inredningsmaterial, rengöringsmedel, lim, hygien- och hobbyprodukter. På kontor har man dessutom bl. a. kopieringsmaskiner och pappershantering t. ex. av självkopierande papper. Tillsammans ger dessa olika källor upphov till en mycket komplex föroreningsbild inomhus. Studier av olika föroreningskällors "styrka" är sparsamt förekommande. T. ex. har undersökts vissa byggnadsmaterial och då med avseende på avgivning av vissa specifika ämnen som formaldehyd eller radon.

För att ytterligare komplicera bilden upptar och avger rummets ytor föroreningar i ett komplicerat samspel. De olika föroreningskällorna "delar med sig" till varandra. Denna effekt brukar kallas "depå-effekten" och medför att även sedan man tagit bort en viss källa så fortsätter den källans föroreningar att komma ifrån andra ytor i rummet.

Koncentrationerna av luftföroreningar inomhus varierar ofta kraftigt i tid och rum. En viss bakgrundsnivå finns som bestäms av byggnadsmaterial, inventarier och ventilationen. När en människa kommer in tillkommer föroreningarna från henne förutom att hon rör upp damm och aktiverar andra föroreningskällor. Tänder hon en cigarett förändras förhållandena drastiskt.

Jämfört med arbetshygieniska gränsvärden är de halter som mäts upp inomhus normalt mycket låga. Det rör sig om hundradelar eller tusendelar. Jämfört med riktvärden för den yttre miljön är halterna däremot inte sällan höga. Jämförs halterna inne och ute är bilden i stort den följande:

- Partiklar. Normalt är halterna ungefär lika ute och inne. Vid tobaksrökning, dammsugning o. d. blir halterna kraftigt förhöjda. Inne upp till eller mer än 10 gånger högre.

- Oorganiska gaser. Normalt är halterna något lägre eller på samma nivå som ute. Vid tobaksrökning blir halterna högre inomhus.
- Flyktiga organiska ämnen. Normalt ligger halterna inne 2—10 gånger högre än ute. I en nyligen renoverad, ommålad eller helt ny byggnad blir halterna inne ofta upp till 100 gånger högre.

Som framgår är det speciellt de flyktiga organiska ämnena som skiljer luften kemiskt inne från den ute. Det är också dessa som i stort skiljer dagens inneluft från gårdagens. Flertalet av dessa hundratals ämnen är nya i vår miljö och tillkomna under de senaste decennierna.

De generellt sett låga halterna för de enskilda ämnena, samtidigt som vi nästan inte har någon kunskap om hur dessa ämnen i samverkan påverkar människor, gör att det i dag sällan är intressant eller fruktbärande att leta efter "det skyldiga" ämnet. I praktiska situationer kan det ofta vara bättre att studera förekomsten av vissa "indikatorsämnen". Ämnen som inte i sig själva behöver vara skadliga men som "indikerar" förekomst av andra skadliga ämnen eller föroreningssituationer. Exempel på sådana indikatorer är CO_2 för personbelastning, CO för tobaksrök och bilavgaser, "lukt" för t. ex. organiska ämnen samt luftens fukthalt.

Koldioxid utgör i icke-industriella arbetslokaler en god indikator på lokalens personbelastning och ventilation. Redan för över 100 år sedan började man mäta halten CO_2 och relaterade den till hur människor mådde. Man ansåg att CO_2 inte var farligt i sig i de aktuella halterna men att den kunde användas för att få ett mått på hur mycket av andra skadliga "utdunstningar" från människor det fanns i lokalen.

Utomhus har vi normalt halter av 300—400 ppm. I ett väl ventilerat kontor stiger halten sällan över 700 ppm. I ett konferensrum kan halten stiga till ca 1 500 ppm. innan ordföranden påbjuder vädringspaus (rökpaus). Klassrum och daghem utgör de mest tätbefolkade arbetslokalerna vi har. I sådana med dålig ventilation stiger ofta halten CO_2 till och över 1 500—2 000 ppm.

I sovrum har uppmätts värden på över 10 000 ppm. Det yrkeshygieniska gränsvärdet ligger på 5 000 ppm. Professor Heyman vid Karolinska institutet menade i början på 1870-talet att halten inte borde få överstiga 700 ppm. för att man inte skulle få obehag eller men för hälsan. Pettenkofer i Tyskland ansåg vid samma tid att halter upp till 1 000 ppm. kunde accepteras. Dagens kunskap tyder på att de gamla hygieniska "sanningarna" var välgrundade och fortfarande kan gälla.

Koloxid inomhus har som främsta källor förbränningsgaser från bilar samt tobaksrök. Vet man varifrån koloxiden kommer kan man använda den som indikator för en stor mängd olika föroreningar.

Till följd av tobaksrökning kan halterna av CO stiga inomhus, dock sällan över 10 ppm. Det har visats att om halten CO till följd av tobaksrökning ökar med 2 ppm. så får 5 % av en normal grupp människor ögonirritation.

Användningen av det mänskliga luktsinnet för utvärdering av luftens kvalitet inomhus har gamla anor. "Luktkriteriet" har alltsedan 1930-talet

varit styrande för ventilationsbehovet i icke-industriella lokaler. Harwardprofessorn Yaglou gav genom sina mätningar av luftintensiteten som funktion av personbelastning, lokalvolym per person samt uteluftsflöde per person basen för tänkandet inom området fram till det senaste decenniet. Sentida studier i framför allt Stockholm och Köpenhamn har visat på det avsevärda bidraget till luktbelastningen som kommer från "lokalens egenlukt" eller från förorenade tilluftskanaler. Användningen av luktsinnet för att göra kvantitativa och kvalitativa analyser av inomhusluft och föroreningskällor kommer med stor sannolikhet att öka framöver.

Luftens fukthalt kan användas som indikator på ventilationens funktion relativt interna fuktkällor. Dessutom utgör luftens fukthalt, både låg och hög, i sig en hygieniskt intressant faktor.

Klagomål på "torr luft" är vanliga, speciellt i arbetslokaler. Människans förmåga att avgöra, känna, hur torr eller fuktig luften är, är dåligt utvecklad. I klimatkammarexperiment har visats att om luften är mycket ren så kan människan svårligen avgöra om det är 7 eller 70 % RH. Däremot kan känslan, upplevelsen, av torr luft frammanas genom att dosera låga halter av irriterande ämnen (t. ex. formaldehyd), damm till luften eller genom att höja temperaturen några grader.

Betydelsen av luftens fukthalt är större indirekt. Vid låg fukthalt blir människan liksom vissa material lättare statiskt uppladdade, med risk för obehagliga stötar. Dammalstringen kan också bli större. En hög fukthalt medför risk för kondens på byggnadsdelar och mikrobiologisk tillväxt (bl. a. mögel, alger och kvalster), en faktor som i sammanhanget är den viktigaste. Det gäller därför att i första hand begränsa inneluftens fukthalt.

Mikrobiologiska föroreningar

Till de biologiska föroreningar som vi finner inne hör bakterier, virus, svampar (mögel), alger och kvalster. Ämnet är jämförelsevis lite studerat. I Sverige är det framför allt mögel som aktualiserats. Andra biologiska föroreningar kan vara av betydelse.

När det gäller bakterier och virus har sjukdomar orsakade av sådana sällan satts i samband med byggnaden, undantagandes legionärssjukan. Generellt sett borde det dock vara så att ju mer tätbefolkad en lokal är och ju sämre ventilation man har desto större sannolikhet för spridning av sjukdomar via luftburna virus och bakterier. De sämsta lokalerna i detta avseende är barnstugor och skolor.

Mögel

Mögelsvampar och deras produkter förekommer normalt i vår miljö både inne och ute. Halten av luftburna mögelpartiklar (sporer och hyfer) ute varierar med årstid och är lägst under de kalla vintermånaderna. Inomhus i en byggnad utan interna mögelkällor varierar halten i stort sett med halten ute. Normalt ligger man under 400 cfu (Coloni forming units)

/m³ men med en mycket stor spridning. I inomhusmiljöer med mögeltillväxt ligger halterna normalt mellan 400—10 000 cfu/m³. Det har föreslagits gränsvärden av 1 000 cfu/m³ för att indikera sanitär olägenhet.

Vid sin ämnesomsättning producerar mögelsvamparna ett större antal både flyktiga och icke-flyktiga ämnen. De senare kan bli luftburna via svamppartiklar eller damm. Några av de flyktiga ämnena luktar. Till de icke-flyktiga ämnen som vissa svampar kan producera hör högtoxiska ämnen som mykotoxiner.

Ett mycket stort antal arter av mögelsvampar finns, med olika krav vad gäller temperatur, tillgång till vatten och näringsämnen. Till de vanligaste i inomhusmiljöer hör Cladosporium sp., Penicillum spp., Aurebasidium sp. vilka hör till de s. k. mesofila mögelarterna (0—30 C, RH 95—100 %), Aspergillus fumigatus och Paccilomyces variotti som hör till gruppen termotoleranta (15—45 C, RH över 70 %) samt de termofila mögelarterna Mucor sp., Rhizophus sp. (20—55 C). De senare arterna hittar man ofta i ventilationssystem.

Kunskaperna om vilka ämnen som produceras av vilka svampar under olika förhållanden är dåliga. Ett stort antal olika föroreningar är aktuella, luktande och icke luktande. Därtill kommer den stora floran av partiklar. Kunskaperna rörande hälsoeffekterna av aktuell lågdosexponering i innemiljöer är bristfälliga.

Till följd av ändringar i byggnadssätt och ventilationsförhållanden under de senaste decennierna är exponeringen för olika mögelprodukter i dag vanligare än tidigare. Inga egentliga kartläggningar av hur många byggnader som är mögelskadade finns. Från bostadssidan vet vi att problemet är mycket stort, kanske upp till 100 000 byggnader. "Mögelhus" är framför allt byggda efter år 1970, har plana tak och är grundlagda på "platta på mark". Ett intressant observandum kan vara att i den omfattande diskussionen i äldre byggnadshygienisk litteratur om fuktproblem i byggnader så nämns mögel sällan!

Alger

Alger är sporbildande växter som företrädesvis lever i vatten. En stor mängd olika arter förekommer. Inomhus är framför allt encelliga grönalger (Chlorococcum Chlorella) och blågröna alger (Cyanobakterier; Nostoc, Annabaena) vanliga. Damm från bostäder har påvisats innehålla alger i 90 % av fallen. Motsvarande för barnstugor var 100 %. Algförekomst inomhus är beroende av hur utemiljön ser ut (närheten till vatten, fuktig mark), ventilation, städfrekvens men framför allt av förekomsten av interna källor som akvarier. Exposition för alger kan utlösa allergi.

Husdammskvalster

Husdammskvalster (HDM) är små spindeldjur av någon tiondels millimeters storlek. Ett mycket stort antal arter finns. Specialiserade för inomhusmiljöer är framför allt Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina och Euroglyphus maynei. Deras föda utgörs av hudepi-

tel. En människa avger ca 1 g hudepitel per vecka i sängkläderna vilket räcker för att livnära åtminstone 150 000 kvalster i sängen. Förekomsten av HDM är starkt relaterade till klimatfaktorer av vilka luftens fukthalt har den största betydelsen. Inga eller få HDM har påträffats i bostäder där luftens fukthalt inomhus under vinterförhållanden varit lägre än 7 g vattenånga per kg torr luft, motsvarande en relativ luftfuktighet av 45 % vid 20—22 C. Den kalla vintern i Norden medför att luften inomhus blir torr, normalt alltför torr för att kvalstren skall kunna överleva och tillväxa.

I danska bostäder har påvisats en snabb ökning av mängderna kvalster. I en studie har redovisats en 40-faldig ökning mellan år 1977 och år 1986 och en samtidig 3- till 5-faldig ökning av allergiska besvär kopplade härtill (10).

I Sverige har dammkvalster tidigare huvudsakligen påvisats i Skåne och på Västkusten. I Stockholmsområdet fann man inga dammkvalster vid en undersökning i mitten på 1970-talet. I dag påvisas de i allt större omfattning och i nordligare delar av landet. Spridning sker genom att vi för dem med oss i kläderna. Den ökade förekomsten torde kunna förklaras endast genom att våra byggnader blivit "fuktigare" till följd av minskad ventilation. När väl en miljö infekterats är den svår att sanera.

Sammanfattningsvis gäller beträffande luften inomhus i bostäder, kontor, skolor, barnstugor och liknande "rena" lokaler att den förmodligen aldrig varit sämre. Orsaken till detta är att vi fått en stor mängd nya ämnen som emanerar från många olika källor. Situationen har förändrats snabbt under de senaste decennierna. Dessutom har vi minskat ventilationen vilket gör att även "gamla" föroreningar förekommer i högre halter i dag. Jämfört med luften ute är luften inne nästan alltid sämre. Diverse mikroorganismer som mögel, alger och kvalster har tidigare inte funnits i lika hög grad i våra innemiljöer som de gör i dag. De allmänt sett "fuktigare" innemiljöerna är orsaken härtill.

Exempel på byggnadsbetingad allergi eller annan överkänslighet

I vilken mån allergier och andra överkänslighetsreaktioner har ökat i samhället berörs på annan plats i utredningen. I vilken mån den försämrade inomhusluften bidragit till en eventuell ökning är inte i egentlig mening studerat. Punktinsatser har gjorts beträffande t. ex. mögelhus och sjuka byggnader. I övrigt har vi indikationer som tidsmässig samstämmighet i skeenden eller samtidiga fynd av överkänslighetsreaktioner och bristande luftkvalitet eller ventilation.

Enligt flera undersökningar t. ex. av skolbarn synes åtminstone en tredjedel av befolkningen vara "allergiska" enligt sin egen bedömning. I dessa studier har samtidigt rapporterats grava missförhållanden vad avser främst ventilationen och städnivån.

Studier visar att besvär av astma har ökat från 3,4 till 4,7 % mellan åren 1968—1981. Vid inskrivningen av 18-åriga värnpliktiga har frekvensen

av astma ökat från 1,9 till 2,8 % mellan åren 1971—1981. Motsvarande siffror för hösnuva var 4,4—8,4 %. Dödligheten i astma ökade mellan åren 1966—1975 till åren 1976—1985 från 46 till 57 dödsfall per miljon invånare.

Enligt några studier visar ökningen en klar geografisk inverkan. Ju längre norrut desto kraftigare ökning av t. ex. astma och hösnuva.

Denna, ännu inte helt säkerställda, ökning sammanfaller i tid väl med den tidigare redovisade byggnadstekniska utvecklingen. Även den geografiska fördelningen med en kraftigare ökning i Norrland gör att inomhusmiljöerna måste misstänkas. Ju kyligare klimat, desto större incitament till energihushållning och eventuellt mindre utevistelse. Alternativa förklaringar kan finnas, men indikationerna är starka nog för att behöva studeras.

Ett fåtal för inomhusmiljöer specifika allergiska reaktioner som luftfuktarfeber eller specifika allergen som mögel och dammkvalster har studerats om än i mycket begränsad omfattning. Tillsammans kan ökningen av dessa reaktioner eller allergen inte förklara den ovan rapporterade ökningen av överkänslighetsreaktioner och i synnerhet inte dess geografiska fördelning.

Dammkvalster

Dammkvalsters avföring är ett starkt allergen. Vid sidan om pollen och djurepitel är dammkvalster det vanligaste allergenet. Människor allergiska mot "husdamm" är huvudsakligen allergiska mot just dammkvalster. I många länder, med fuktigare klimat än vårt, är allergi mot dammkvalster den vanligaste allergin. Undersökningar i Danmark tyder på en mångdubbling av förekomsten av dammkvalster i bostäder under en femårsperiod. Allergifrekvens liksom allergiska besvär som astma, allergisk snuva, luftrörskatarr samt ögoninflammation är direkt kopplade till mängden kvalster i miljön. Man räknar med att mer än 2 % av Danmarks befolkning är allergiska mot dammkvalster. I Sverige bör färre fall finnas.

Alger

Relativt nyligen har man observerat att man kan sensibiliseras mot alger och att alger därför kan bidra till uppkomsten av allergiska sjukdomar som astma och rinnsnuva. Att algkällor inomhus spelar en väsentlig roll visas av att det i en undersökning visade sig vara sju gånger vanligare med akvarier i hem med barn som var RAST-positiva, dvs. visade upp antikroppar mot alger. Omfattning och utbredning av detta problem är föga känt.

HP, VP och luftfuktarfeber

Kopplat till exponering i inomhusmiljöer har vi några ospecifika allergiska sjukdomstillstånd "Hypersensitivity Pneumonitis" (HP) ibland be-

nämnt "Ventilation Pneumonitis" (VP) samt luftfuktarfeber. Ibland anses dessa sjukdomar vara en och samma. De uppträder normalt fyra till sex timmar efter exponering och symtomen är för HP och VP feber, frossa, andnöd och torrhosta. Allmän sjukdomskänsla liksom muskelvärk förekommer normalt. Om inte exponeringen fortsätter försvinner symtomen normalt på sju till tio dagar. Även en kronisk form finns som uppträder efter lång tids lågdosexponering. Dyspnea, viktförlust, trötthet och hosta ingår i symtombilden. Många allergen har kopplats till dessa sjukdomstillstånd bland dem mögel som Termofila actinomycetes. Mer eller mindre stillastående vatten i t. ex. ventilationsanläggningar utpekas ofta som källan.

Luftfuktarfeber har fått sitt namn från utbrott av sjukdomen kopplat till tillväxt av en mängd olika mikroorganismer som mögel och amöbor i luftfuktares stillastående vatten. Sjukdomen har kopplats samman med t. ex. bastubad, där vatten också kan bli stående. Symtomen är snarlika de ovan nämnda. De avtar dock snabbt. T. ex. blir man ofta sjuk på måndag eftermiddag (om det gäller en luftfuktare på arbetet) men tillfrisknar under veckan, trots fortsatt exponering. På måndag efter den besvärsfria helgen blir man sjuk igen. osv.

Prevalensen av dessa sjukdomar är sannolikt låg i Sverige. Någon aktuell kartläggning föreligger inte. Möjligen kan man misstänka att inte alla fall identifieras.

Mögel

Generellt sett kan mögel orsaka allergier, infektioner, förgiftningar, ospecifik irritation och lukt. De normala halter som förekommer i Sverige inne och ute medför som regel inga risker för friska individer. De olika mögelarterna har dock mycket varierande sjukdomsframkallande egenskaper. T. ex. utgör de termotoleranta mögelarterna som Aspergillus en allvarligare fara än Mesofila och Termofila arter.

I kliniska studier har det visat sig svårt att fastställa något samband mellan vistelse i mögelskadade byggnader och symtom.

Genom epidemiologiska studier i Sverige där man studerat samband mellan akuta subjektiva hälsobesvär och vistelse i mögelförorenad miljö har man däremot funnit att de typiska "sjuka-hus symtomen" var klart vanligare i lokaler med mögelförekomst. Hud- och slemhinnebesvär, trötthet, en känsla av att ständigt vara förkyld tillhörde de symtom som kunde kopplas till förhöjda halter av Aspergillus. Dessutom kunde påvisas en signifikant ökad förekomst av övre luftvägsinfektioner hos de mögelutsatta grupperna. Atopiker var mer utsatta än andra. Däremot kunde inte påvisas någon specifik allergisk reaktion. I stället antogs de ökade besvären bero på en allmänt ökad ospecifik överkänslighet mot skadeverkande agens i miljön. I sammanhanget kan nämnas att man nyligen påvisat förekomst av mycket giftiga ämnen, mykotoxiner, i mögelförorenad miljö vilket vissa forskare menar kan bidra till uppkomsten av de aktuella symtomen.

Sjuka-hus sjukan

En "sjuk byggnad" kan definieras som en byggnad där fler personer än normalt får ett eller flera av de "diffusa" symtom som ingår i "sjuka-hus sjukan" (11). Andra benämningar är t. ex. "dagissjukan", "kontorssjukan" eller internationellt "Stuffy office syndrome", "Tight building syndrome" eller vanligast "Sick building syndrome" vanligen förkortat SBS. Typiskt försvinner symtomen när man lämnar byggnaden. Ibland kan längre tids bortovaro behövas, en helg eller semester. Symtomen återkommer då man på nytt kommer tillbaka till byggnaden. Till de vanligaste symtomen hör:

- ögon-, näs- och halsirritation
- torrhetskänsla i slemhinnor och hud
- hudutslag i ansiktet och på överkroppen
- psykisk trötthet, huvudvärk, "tunghetskänsla" i huvudet eller generellt ovälbefinnande.

I en sådan byggnad känner man ofta en svag men märkbar lukt.

En stor mängd undersökningar av sjuka byggnader har genomförts i framför allt Skandinavien och Nordamerika.

Symtomfrekvens i olika typer av byggnader

I definitionen på en sjuk byggnad ingår att de relevanta symtomen skall förekomma i en överfrekvens. För att kunna använda ett sådant kriterium krävs kunskap om symtomfrekvensen i "friska" byggnader eller åtminstone i "normala" byggnader.

Ett stort problem vid bedömning av symtomfrekvenser är att standardiserade, validerade, enkäter eller frågeformulär sällan använts. Små skillnader i ordval, i instruktionen till de utfrågade, i frågornas ordningsföljd eller i hur svaren kodas, analyseras, kan medföra avsevärda differenser i svarsutfall. Jämförbarheten mellan olika undersökningar blir därför begränsad. Under senare år har dessa frågor tagits upp på ett mera seriöst sätt avseende de vanligt förekommande SBS-symtomen, t. ex. genom Nordiska Ventilationsgruppen samt Yrkesmedicin i Örebro.

Relativt få undersökningar finns av symtomfrekvenser i "friska" byggnader. Flera studier visar dock att man i sådana byggnader ligger från några få procent upp till 10 % i prevalenser av de typiska SBS-symtomen.

Statens Byggeforskningsinstitut i Danmark har undersökt hur vanligt det är med huvudvärk och slemhinnebesvär i bostaden och på arbetsplatsen. Huvudvärk "en gång i veckan eller oftare" angavs för 8 % när de befann sig i bostaden resp. 12 % för vistelse på arbetsplatsen. De fann att kvinnor oftare hade besvär än männen t. ex. vad avser huvudvärk, 18,9 % resp. 5,7 %. Andra faktorer av betydelse var t. ex. ålder, rökvanor och för slemhinnebesvär dessutom yrke och bransch.

I en stor tvärfacklig studie i Danmark har man genom mätningar, enkäter och kliniska undersökningar undersökt klimatförhållanden och symtomförekomst i 28 byggnader, för att få en stor undersökningsgrupp med ensartade arbetsuppgifter fördelade på byggnader av varierande

ålder och teknisk standard. Byggnaderna valdes inte för att de skulle vara sjuka eller friska. De kan därför ses som ett tvärsnitt av danska (och svenska ?) kontor.

Mätningarna omfattade uteklimat, termiskt inomhusklimat, koldioxid, statisk elektricitet, formaldehyd, damm (partikelantal, vikt och storleksfördelning), mikroorganismer i luft, damm och mikroorganismer på golvbeläggningar, mineralfibrer i luft, organiska ämnen i luft, belysning, ljudnivå och efterklangstid. Dessutom registrerades använda byggnadsmaterial, omfattningen av textila ytor, bokhyllor, rengöringsmetoder, rengöringsmedel, städfrekvens m. m.

Generellt blev det i ingen av lokalerna uppmätt värden som kunde betraktas som onormala eller som utifrån kända sammanhang mellan påverkningar och symtom skulle kunna förklara en eventuell hög symtomförekomst.

Resultatet från enkätundersökningen visade på en stor variation mellan olika byggnader. Grupperat i symtomgrupper erhölls följande resultat:

Symtom relaterat till arbetet		Genomsnitt %	Max. %	Min. %
Slemhinne-irritation	alla	29	56	8
	kvinnor	33	62	7
	män	21	50	8
Allmänsymtom	alla	40	56	20
	kvinnor	44	69	21
	män	30	55	10
Hudsymtom	alla	7	25	0
	kvinnor	9	31	0
	män	5	19	0

En stor mängd faktorer visar sig spela en roll för risken att få symtom.

Risken för att få "allmänsymtom" ökar om man är kvinna, röker, brukar ha migrän, har klimatproblem i bostaden, inte har ett högstatusjobb (t. ex. borgmästare), arbetar mer än sex tim/dag, hanterar självkopierande papper, har lite variation i arbetet samt om man är missnöjd med sina chefer eller arbetskamrater eller "har för mycket att göra".

Motsvarande analys för slemhinnebesvär visar att risken ökar om man är kvinna, har hösnuva, inte dricker kaffe(?), inte har ett högstatusjobb, arbetar mer än sex tim/dag på kontoret, hanterar självkopierande papper, fotokopierar, har bildskärmsarbete, är missnöjd med sina chefer samt om man tycker att man har för mycket att göra.

Det som är intressant i sammanhanget är att även sedan man tagit hänsyn till alla dessa "förklarande" variabler kvarstår en väsentlig skillnad mellan de olika byggnaderna. Det är fyra gånger större risk att få symtom i den "sjukaste" byggnaden jämfört med den "friskaste". Ingen av byggnaderna ansågs i förväg "sjuk".

Risken för att få besvär är minst om man arbetar i en gammal byggnad som är lättstädad och städas. Det senare visas t. ex. av att man får en klar inverkan av "låddenfaktorn" och "hyldefaktorn". Dvs. ju mer textila

ytmaterial eller öppna hyllor per rumsvolym desto fler symtom.

Resultaten från "Rådhusundersökningen" stöds av en enkätundersökning i England av 4 373 personer, arbetande i 46 byggnader. Hudsymtom studerades ej. 80 % anförde ett eller flera symtom, ingående i SBS, vilka de kopplade till vistelse på arbetsplatsen. Prevalenserna är något förhöjda generellt sett jämfört med den danska studien men visar en liknande bild vad gäller variation mellan byggnader och av "förklarande" faktorer.

På grund av olikheter i gjorda undersökningar är kunskaperna om hur många som är drabbade i sjuka byggnader annars snarast anekdotiska. I ett mindre antal studier har man dock sökt finna en objektiv "relativ" sanning genom att med samma undersöknings-, enkätförfarande studera en kontrollbyggnad jämte SBS-fallet. Ett typiskt sådant fall redovisas från England. I två byggnader med vardera närmare 150 arbetstagare genomfördes intervjuer av läkare med ca 80 % av arbetsstyrkan. Resultaten framgår av nedanstående tabell.

Arbetsrelaterade med S-ventilation	Sjuk byggnad med FT-ventilation %	Frisk byggnad med S-ventilation %
I näsa	27,6	5,4
I ögon	21,9	7,1
Torr i halsen	34,9	9,0
Letargi	36,4	13,4
Torr hud	5,4	0
Huvudvärk	31,0	15,2
Rökare	24,0	25,0

Typiskt verkar vara att prevalensen symtom i problembyggnader är radikalt höjd. I flertalet svenska undersökningar har högre och ibland mycket högre symtomprevalenser mätts upp.

Frekvens drabbade byggnader

Enligt en expertgrupp inom WHO drabbas upp till 30 % av nya eller ombyggda fastigheter av SBS-problem. Av barnstugorna i Stockholm som uppfördes mellan åren 1977—1982 har rapporterats problem från 9—26 % varierande mellan olika byggnadsår. Vid en enkät som genomfördes av Lärarförbundet framkom att mer än 40 % av skolor, barnstugor och liknande institutioner byggda efter år 1976 rapporteras ha klimatproblem liknande SBS. I en omfattande undersökning av, i första hand, det termiska klimatet i 1 740 kommunala byggnader i Malmö omfattande sjukvårdsbyggnader, förvaltningsbyggnader samt skolor och daghem framkom att 20 % kunde klassificeras som "sjuka". Ytterligare 60 % hade klimatproblem av mer klassisk typ. Sålunda kunde bara 20 % klassificeras som "sunda". Utgår man från "Rådhusundersökningen" kan vi få värden på mellan 30 och 70 % som sjuka beroende på var vi lägger gränsen för prevalensen symtom i friska hus (20 resp. 35 % slemhinnebesvär).

Förklaringar till SBS

Ett stort antal "enfaktorsförklaringar" har presenterats i samband med sjuka byggnader. Sådana förklaringar är oftast begränsade till en viss tid och visst geografiskt område. Ofta stöds de av en kraftig massmedial uppbackning, utgör kortlivade "popämnen" inom debatt och forskning. De är ofta trovärdiga i den mening att de utgör ett nytt, eller nyupptäckt, inslag i en i övrigt ytligt sett oförändrad miljö. Det blir därför lätt att koppla dem till de nya besvär som människorna upplever. De kan också ses som ett utslag av den klassiska yrkeshygienen där man letar efter den förklarande "orsaken", ämnet eller faktorn. Flera av de utpekade faktorerna kan dessutom, i sig, ge de relevanta symtomen men härför erfordras normalt en avsevärt högre exposition än vad som erhålls i t. ex. de "sjuka byggnaderna".

Till de vanligaste enfaktorsförklaringarna hör formaldehyd, mögel, luftjoner, självkopierande papper, bildskärmar, luftens fukthalt, flytspackel, MMMF, passiv rökning samt psykologiska faktorer.

Formaldehyd

I dagens byggnadsbestånd ligger halterna av formaldehyd mycket sällan på en nivå där formaldehyden ensamt kan förklara de eventuellt uppträdande besvären. Däremot är formaldehyd en "alltid" förekommande förorening som tillsammans med andra miljöbelastningar kan medverka vid uppkomsten av besvär.

Mögel

Se ovan. I mögelskadade byggnader utgör förekomsten av mögel både ett symtom på den sjuka byggnaden och en orsak till besvär.

Luftjoner

En mycket stor litteratur finns om luftjoner. Sammanfattningsvis gäller att bevisningen för att luftens jonförhållanden skulle spela en väsentlig roll för uppträdandet av SBS-symtom är mycket svag, i stort sett obefintlig. Däremot kan spekuleras i sambanden mellan t. ex. luftfuktighet, dammhalt, irriterande kemiska ämnen på dammpartiklar, jonisering, och elektriska fält. Hudbesvär i samband med bildskärmsarbete har t. ex. satts i samband med ökad partikeldeponering på hud till följd av elektrostatiska fält och låg luftfuktighet.

Självkopierande papper

Många studier har genomförts för att söka finna ut om självkopierande papper ger besvär och i så fall vilka papper och vad i dem som orsakar detta. Oftast har man funnit att pappershantering kan bidra till att besvär uppkommer. Detta gäller emellertid pappershantering över huvud taget. I några studier har man påvisat att vissa papperstyper ger mer besvär än andra. Till de ämnen som avges från papperen och misstänks bidra till

besvären hör formaldehyd och organiska lösningsmedel. Effekterna är primärt av irriterande typ och inte allergisk.

Sammanfattningsvis gäller att självkopierande papper liksom pappershantering över huvud taget kan vara en bidragande orsak till uppkomsten av SBS-besvär.

Bildskärmar

Rapporterade besvär i samband med bildskärmsarbete är företrädesvis av typ SBS.

Hypoteserna i detta sammanhang går framför allt ut på ett samband mellan det elektrostatiska fältet mellan bildskärm — människa, jonförhållande, partikelhalt samt luftfuktighet. Fältet är närmast obeforskat.

Luftens fukthalt

Luftens fukthalt spelar förmodligen en indirekt roll, se ovan. Klagomål på "torr luft" synes vara lika vanliga i Norrland, Skåne som i England.

Flytspackel

Flytspackel, se ovan, har betydelse för uppkomsten av SBS åtminstone i de fall lukt uppträder, dvs. där man har kombinationen av flytspackel och fuktproblem.

MMMF

Omfattande undersökningar har genomförts i Danmark rörande hälsobesvär i byggnader med takplattor av "Man Made Mineral Fibers", (MMMF).

Man fann fler med symtom av typ förkylningar, halsinfektioner och irriterad hud hos både barn och vuxna i byggnaderna med mineralullstak. Vad avser de vuxnas hudsymtom så gällde ökningen dock enbart för personer med hudsjukdom. Vuxna hade dessutom en förhöjd prevalens av ögonirritation i fallen jämfört med kontrollerna. Motsvarande gällde för irritativa luftvägssymtom, något som ej kunde påvisas i den kliniska undersökningen.

Med hänsyn till sambanden mellan resultaten av de tekniska mätningarna och uppträdande symtom fann man följande:

- det påvisades inget samband mellan barnens symtom och mätningarna av inneklimatet
- hos vuxna fann man ett positivt samband mellan koncentrationen av fibrer och ögonbesvär
- ett positivt samband fanns mellan de vuxnas hudbesvär och förekomsten av tunga sedimenterade fibrer
- ju mindre rumsvolym per person desto mer ögonirritation hos barnen
- ju nyare byggnad desto mer symtom.

Slutligen anförs att ventilationen i lokalerna var undermålig. I ca 80 % av de undersökta institutionerna uppmättes CO_2-koncentrationer högre än WHO:s föreslagna inneklimatnorm på 1 000—1 500 ppm. 23 av de 24 studerade barnstugorna hade s. k. naturlig ventilation.

Förekomsten av MMMF kan vara en bidragande orsak till SBS-besvär men knappast som enskild faktor. En förhöjd frekvens av t. ex. ögonirritation kan dock tyda på exposition för enbart MMMF. Därvid förutsätts att fibrerna huvudsakligen överförs via fingrar från sedimenterat fiberhaltigt damm och inte via luften.

Heltäckningsmattor

I en dansk undersökning av skolbarn visades att astmabarn som bodde i allergisanerade bostäder hade mer besvär i skolor med heltäckningsmattor än i sådana utan. De ökade besvären avlästes framför allt genom en ökad medicinförbrukning. Det anförs att studien indikerar att mattorna kan vara en signifikant faktor vad gäller inomhusklimatet. I en annan undersökning av skolmiljöer har visats att de typiska SBS-symtomen var vanligare i skolor med heltäckningsmattor än i skolor med hårda golv. Överfrekvenserna besvär försvann i stort sett, frånsett luftvägssymtomen, när man tog bort mattorna. Studier har presenterats där man inte påvisat någon effekt av förekomst av heltäckningsmattor vad avser prevalensen besvär. Problemet med heltäckningsmattorna, bortsett eventuell användning av vissa typer av lim, ligger i första hand i att de är svåra att hålla rena och inte i mattorna i sig. Undersökningar visar också att heltäckningsmattor i offentliga miljöer är en utmärkt grogrund för diverse mikroorganismer.

Mycket talar för att heltäckningsmattor mycket väl kan bidra till uppkomsten av allergiska besvär eller besvär av SBS-typ.

Passiv rökning

I samband med sjuka byggnader utpekas sällan tobaksrök som en misstänkt faktor. Möjligen beror detta på att tobaksrök finns nästan överallt och i synnerhet i moderna byggnader med återluftssystem. Dvs. det kan vara svårt att peka ut tobaksröken som något som skiljer en byggnad från en annan.

Psykologiska faktorer

Den diffusa karaktären, de skiftande symtomen och att man sällan hittar något konkret som orsak till besvären har medfört att man i många fall av sjuka byggnader helt enkelt avfört problemen som psykiskt eller möjligen psykosocialt betingade. Epidemier av mass-psykogen sjukdom (mass-psykos) på arbetsplatser är kända och väl studerade. Sådana utbrott skiljer sig i flera avseenden från mönstret i sjuka byggnader:

- Mass-psykogen sjukdom sprids epidemiskt medan fallen av SBS typiskt uppstår i olika delar av en byggnad eller i olika byggnader utan att personerna haft inbördes kontakt.

- Symtommönstret är olika. I mass-psykogen sjukdom domineras symtomen av ett specifikt symtom som hyperventilation, huvudvärk, illamående, yrsel och liknande. I SBS dominerar sensoriska reaktioner som irritation i hud och slemhinnor även om inslag finns av t. ex. huvudvärk.
- En väsentlig skillnad ligger i att mass-psykogen sjukdom visar ett snabbt förlopp och går över snabbt. Ibland sker kortvariga återinsjuknanden. Fallen av SBS går inte över, förrän miljön åtgärdats.
- I de sjuka byggnaderna finner man nästan alltid påtagliga felaktigheter i byggnadens eller ventilationens funktion att de i sig oftast kan förklara varför problem uppstått.

Analyseras de möjliga förklaringarna till SBS, så framstår det inte troligt att de utgör fall av mass-psykogen sjukdom. Naturligtvis kan psykogena faktorer inkl. icke-specifika stressreaktioner spela en modifierande roll för symtombilden.

Interaktionseffekter

Ingen av enfaktorsförklaringarna, och det finns många fler än de ovan redovisade, kan förklara mer än ett fåtal fall av SBS. Andra förklaringar måste till. Aktuella hypoteser gäller framför allt möjligheten av interaktion mellan ett stort antal miljöfaktorer i "lågdosområdet".

Inte mycket forskning finns rörande interaktionseffekter för de aktuella låg-doshalterna i sjuka byggnader. Man har dock visat att man får en interaktion mellan formaldehyd och luft från en sjuk byggnad liksom vid samtidig exponering för ett tjugotal av de vanligaste inneföroreningarna. I bägge fallen får man en summa-effekt som tyder på att ämnena förstärker varandra effektmässigt åtminstone i lågdosområdet. T. ex. upplevdes lukten av formaldehyd, i låga halter, starkare när den var blandad med lukt från ej sjuk byggnad.

Andra sinnen än de specialicerade kemiska kan vara involverade i uppkomsten av SBS, t. ex. sinnen för tryck och temperatur. Att de olika sinnena t. ex. i huden på något sätt samverkar är väl känt. De sensoriska tröskelvärdena beror också på tidsaspekten och på den totala mängden stimuli. En serie av undertröskliga stimuli som riktas mot samma punkt i huden kan t. ex. resultera i att sinnesretning uppstår, dvs. att tröskeln överstigs. Tröskelvärdena påverkas av allmänna faktorer som ålder, oro, uppmärksamhet och andra variationer i känslighet.

De symtom som primärt ingår i sjuka hus sjukan kan för närvarande bäst karaktäriseras som multisensoriska upplevelser. Flera sinnen är inblandade och en mängd olika ämnen, faktorer som retar dessa sinnen.

En ytterligare interaktion kan tänkas mellan flyktiga ämnen och partiklar. Genom adsorption till partiklar kan lokalt halten av irriterande ämnen bli så hög att tröskelvärdet överskrids i slemhinnan eller på huden. Det är inte känt om partiklarnas elektriska laddning påverkar deras deposition på kroppsytor.

Tekniska fynd i sjuka byggnader

Ett omfattande men föga systematiserat erfarenhetsmaterial föreligger rörande tekniska fynd i fall av SBS. De vanligaste enligt NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health), som studerat mer än 400 fall, är:

- föroreningar utifrån eller från annan del av byggnaden, t. ex. från garage, värmeanläggning, byggnadsplats eller gasledning
- föroreningar från byggnadsmaterial t. ex. från glasfiber, isolering, mattlim, isolerskum innehållande formaldehyd (med oftast specifika klagomål som övre luftvägsbesvär på grund av formaldehyd eller dermatitis på grund av glasfibrer)
- mikroorganismer från t. ex. luftbefuktare
- föroreningar från kemikalieanvändning inom byggnaden t. ex. bekämpningsmedel mot insekter eller mikroorganismer, rengöringsmedel för heltäckningsmattor e. d.
- föroreningar från apparatur som kopieringsmaskiner.

Sammanfattningsvis anser man att ovanstående alternativa och i stort lika vanligt förekommande "enfaktorsförklaringar" svarar för bortåt hälften av de uppträdande problemen. I flertalet fall har man inte funnit någon enskild faktor att peka ut utan anser att problemen beror på en allmänt förhöjd föroreningsnivå på grund av inadekvat ventilation.

Med undantag för de samlade erfarenheterna från Stockholms kommun vad avser klimatproblem i barnstugor, finns ingen sammanställning av erfarenheter från SBS-fall i Sverige. Den bild som framträder från undersökningarna i Stockholms barnstugor, Gällivare, inom Statshälsan, i Umeå, Nora, SCB i Stockholm, skolor i Malmö, liksom ett stort antal ytterligare fall är i vissa avseenden relativt enhetlig.

Till skillnad från erfarenheterna från USA synes problem med fukt och mögel vara mer frekventa i Sverige. Olämpligt utförande av "platta på mark" eller "plana tak", inbyggnad av ej uttorkad betong, olämplig eller bristande dränering, inbyggnad av under byggtiden genomfuktade byggnadsmaterial, läckande vattenledningar samt kondensutfällning på grund av olämpligt byggnadstekniskt utförande eller bristande ventilation är vanliga fynd vid utredningar av svenska SBS-fall.

Dvs. erfarenheterna från de sjuka byggnaderna tyder på att den tidigare refererade utvecklingen inom byggnadstekniken har haft negativa hälsokonsekvenser för dem som brukar byggnaderna.

Som en reaktion mot de sjuka byggnaderna har under senare år genomförts ett fåtal projekt där man försökt att bygga "sunt" med hänsyn till allergiker och andra överkänsliga. För en översikt av kunskapsläget se (12).

FoU-behov

Kartläggningar:

- breda kartläggningar av symtomförekomster, exponeringssituationer, byggnadstekniska karakteristika m. m. erfordras. Tvärvetenskaplig kompetens är nödvändig.

Byggnads- och installationsteknik:

- utveckling av metoder för hygienisk förhandsbedömning av tekniska lösningar och material
- studier av sorbtions- och diffusionsprocesser i olika konstruktioner, "depåeffekten"
- utveckling av standardiserade provtagnings- och analysmetoder för forskningsändamål
- studier av ventilationsbehov i olika typer av lokaler
- studier av återföring av föroreningar via olika typer av värmeväxlare under fältförhållanden
- studier av nedsmutsningen av ventilationskanaler och betydelsen härav för tilluftens kvalitet
- utveckla installationer så att slutanvändaren själv kan kontrollera och styra sin inomhusmiljö
- utveckla larmsystem för att funktionsstörningar skall kunna upptäckas i tid
- testa och vidareutveckla dagens utrednings- och åtgärdsmetodik med avseende på klimatproblem typ SBS
- utveckla metoder för samhälleliga kostnads- och intäktsanalyser med avseende på allergier och annan överkänslighet
- analysera de teoretiskt möjliga samt de tänkbart reala konsekvenserna energimässigt av ett beaktande av byggnadsbetingade allergier och annan överkänslighet
- analysera konsekvenserna ur folkhälsosynvinkel av ett ökat användande av gas för hushållsändamål
- utveckla lösningar som samtidigt tillgodoser behoven från olika grupper som allergiker och hörselskadade eller synskadade.

Referenser

1. HIM-utredningen. Sunda och sjuka hus, utredning om hälsorisker i inomhusmiljön. Stockholm 1987.
2. Bjerking, S-E. Ombyggnad. Hur bostadshusen byggdes 1880—1940. Rapport R32:1974, Statens råd för byggnadsforskning, Stockholm. 1—295.
3. Björk, C., Kallstenius, P., Reppen, L. Så byggdes husen 1880—1980. Arkitektur, konstruktion och material i våra flerbostadshus under 100 år. Stockholms stadsbyggnadskontor och Statens råd för byggnadsforskning, T1:1984, Stockholm 1983. 1—144.

4. Lindgren, H. Småhus. En beskrivning av beståndets tekniska byggnad och standard. Rapport R50:1985, Statens råd för byggnadsforskning, Stockholm 1985. 1—128.

5. Regeringens proposition 1980/81:133 Energisparplan för befintlig bebyggelse. Stockholm 1980.

6. Byggforskningsrådet. Energi i byggd miljö, 90-talets möjligheter. Statens råd för byggnadsforskning, G16:1987, Stockholm 1987, s. 25.

7. Se 6 s. 11—12.

8. Allhammar, G., Sundell, J. Funktionskontroll av ventilationsinstallationer, en chock. VVS & Energi nr 1:85, FörlagsAB VVS, Stockholm 1985.

9. Sundell, J. Ventilation — termiskt klimat. Om forskningsfronter i icke-industriella arbetslokaler. Arbetsmiljöfonden, Stockholm 1988. 1—51.

10. Korsgaard, J. Mini-risk boliger og luftvejsallergi. Konsekvenser for fremtidens boligbyggeri, i "Det sunda huset", Statens råd för byggnadsforskning G20:1987, Stockholm 1987, s. 69—75.

11. Sundell, J. Sjuka byggnader — en kunskapsöversikt. Arbetsmiljöfonden, Stockholm 1988. 1—46.

12. Dawidowicz, N., Lindvall, T., Sundell, J. Det sunda huset. Rapport från ett nordiskt seminarium, mars 1987. Statens råd för byggnadsforskning, G20:1987, Stockholm 1987. 1—248.

13. Olander, L., Johansson, J., Johansson, R. Luftrenares effekt på tobaksrök. Arbete och Hälsa 1987:28. Arbetsmiljöinstitutet, Solna 1987. 1—76.

Bilaga 1 Ventilationssystem

Ventilation Typ S var förhärskande i bostadssammanhang fram till 1950-talet och i andra lokaler till 1940-talet. Självdragssystemet består normalt enbart av vertikala kanaler från kök, badrum, toalett och i tidig bebyggelse (fram till 1930-talet) även från andra rum. Uteluften tas in genom otätheter i byggnadsskalet eller särskilda uteluftsintag, springventiler. Systemets drivkraft utgörs av temperaturskillnaden ute-inne samt vindtryck. Vid vindstilla och liten temperaturdifferens fungerar inte systemet. Låga byggnader har en sämre funktion än höga.

Byggnadens täthet inverkar kraftigt på systemets funktion. Ju tätare byggnad, desto sämre funktion.

Vid *ventilation typ F* har man sökt säkerställa funktionen genom att ersätta de naturliga drivkrafterna med fläktar. Nackdelarna med ett sådant system är framför allt att luften tas in ostyrt (genom särskilda uteluftsdon eller där det råkar finnas en öppning i byggnadsskalet) och ej behandlad (ej filtrerad eller värmd). Problem med drag vintertid är därför vanliga. Dessutom tillkommer möjligheten till tekniska fel. Ventilation typ F är relativt okänslig för ändringar i det yttre klimatet eller i klimatskärmens täthet.

Det totala uteluftsflödet genom en byggnad med ventilation typ F påverkas inte nämnvärt av inställningen av uteluftsintagen i de olika rummen. Däremot beror fördelningen av luft till de olika rummen i hög grad på respektive ventilers inställning om byggnaden är tät. Bäst är om ventilerna hålls öppna i de för tillfället mest belastade rummen. Normalt kan man dock inte räkna med en sådan "behovsstyrning", utan risk föreligger för att man stänger till ventilerna i vissa rum på grund av dragproblem och att dessa rum sedan blir i stort sett oventilerade om dörrarna hålls stängda.

Behoven av en dragfri (förvärmd) lufttillförsel samt en säkerställd luftgenomströmning i alla rum har medfört att *Ventilation typ FT* varit förhärskande i allmänna lokaler sedan 1960-talets början. I bostäder förekommer typ FT i blygsam skala. Däremot är *Ventilation Typ FTX* den i dagens produktion vanligaste lösningen i alla typer av byggnader. Genombrottet för typ FTX sammanhänger med behovet att hushålla med energin, eftersom man med dessa system normalt kan återvinna mellan 20—60 % av värmen i frånluften. En variant av FT-systemet utgör *Typ FTV* där man kombinerat ventilations- och värmesystemen. Dvs. hela byggnadens värmebehov tillgodoses genom tillförsel av förvärmd luft till rummen.

Ventilation typ FT medger också möjlighet att återföra "förbrukad" luft. Detta görs primärt för att möjliggöra stora luftflöden sommartid för kylning av byggnaden. Differensen mellan "kylluftsflödena" sommartid och "hygienluftsflödena" under uppvärmningssäsongen återförs under

den kalla årstiden. De hygieniska nackdelarna med ett sådant system består framför allt i att man får en spridning av föroreningar mellan olika rum. Dessutom visar erfarenheten att styrningen (framför allt spjällens funktion) av sådana system är otillräcklig i så måtto att en inställd återluftsgrad på 60 % lika gärna kan resultera i en återföringsgrad av 90 som 50 %.

Dessa system är mer komplicerade än andra vilket medför ökade behov av injustering och underhåll. De är mer sårbara för driftsstörningar och de medför ofta bullerstörningar.

Ett balanserat system av typ FT påverkar inte trycket i byggnaden. Är byggnaden otät så tillkommer ett ibland avsevärt luftutbyte på grund av s. k. ofrivillig ventilation med samma drivkrafter som vid typ S. En energimässig förutsättning för typ FT är därför att byggnaden är väl tätad.

Bilaga 2 Luftrenare

Som ett alternativ till ventilation, dvs. utbyte av luft, används ibland s. k. rumsluftrenare. Sådana synes vara ett effektivt och energisnålt alternativ. Tyvärr är erfarenheterna ofta dåliga, i värsta fall medför de en försämrad luftsituation (13).

En mängd olika principer finns för avskiljning. Gaser renas i första hand genom användning av adsorbenter som aktivt kol eller aluminiumoxid (i impregnerad form). Reningsbäddens tjocklek, luftens hastighet och typ av gas bestämmer avskiljningsgraden. Flertalet rumsluftrenare har alltför tunn eller otät reningsbädd för att ha någon egentlig gasrenande funktion. Undantag finns men dock ingen som avskiljer t. ex. kolmonoxid.

Partiklar avskiljs oftast genom användning av fiberfilter eller elektrostatfilter. Fiberfilter, i vilka partiklarna fångas med i huvudsak mekaniska krafter, har en avskiljningsgrad som varierar med partikelstorleken. Normalt har de en sämre avskiljningsgrad för partiklar i storleken 0,05—0,5 µm. De kan utformas för att passa i stort sett alla behov. I elektrostatiska filter laddas partiklarna först upp och fälls sedan ut när de förs in i ett elektriskt fält. Fördelen mot ett fiberfilter ligger i att de kan rena mycket stora luftflöden utan stort tryckfall. Kombinationer av de bägge principerna används i elektrostatfilter i vilka fibrerna har getts en permanent laddning. Livslängden på den "permanenta" uppladdningen är dock tveksam. Vid undersökningar på avskiljning av partiklar från tobaksrök konstateras att många rumsluftrenare har en god avskiljning av partiklar. Detta gäller oberoende av vilken av de ovannämnda principerna som används. Flera har dock mycket dålig eller närmast ingen effekt. Andra principer för rening som kommer till användning är jonisering, UV-strålning och elektrongenerering. Generellt sett har renodlade sådana en mycket svagt positiv effekt på ett rums föroreningssituation.

Flertalet elektrostatfilter och jonisatorer avger mer eller mindre ozon. Dessutom kan dessa apparater alstra kvävedioxid och partiklar. Genom att kombinera ett elektrostatfilter med en ordentlig gasrening kan dessa effekter elimineras.

En luftrenare som varit använd en tid avger föroreningar, normalt lukt från det som tidigare uppsamlats i renaren. Om man startar en luftrenare i ett rökrum som för tillfället är tomt och rökfritt så ökar därmed luftföroreningarna i det rummet. En luftrenare kräver en omsorgsfull skötsel för att fungera tillfredsställande.

Goda luftrenare finns sammanfattningsvis för avskiljning av partiklar, sällan för avskiljning av gaser. I vissa sammanhang som för att skapa en mycket partikelfri luft för t. ex. allergiker kan de användas. De kan förbättra en situation i t. ex. ett rökrum men de kan aldrig ersätta ventilationen.

Sammanfattning av IMM:s kunskapssammanställningar och IMM:s värdering

av Thomas Lindvall och Claes Wiklund

1 Sammanfattning

Flera epidemiologiska undersökningar talar för att det har skett en ökning av allergi och andra överkänslighetssjukdomar. De epidemiologiska undersökningar som belyser utvecklingen av dessa sjukdomar i befolkningen är emellertid fåtaliga och ytterligare studier krävs innan utvecklingen kan anses säkerställd.

Vid immunologiskt betingad överkänslighet, s. k. allergi, kan man reagera mot ämnen i den allmänna miljön. Dessa ämnen är dels naturligt förekommande substanser, dels föroreningar. Det förekommer även icke-allergiskt betingad överkänslighet, och det är viktigt att påpeka att denna utgör en mycket stor andel av de samlade överkänslighetssjukdomarna. Hälften eller fler av överkänslighetsreaktionerna kan vara icke-allergiskt betingade. Mekanismerna för de icke-allergiska reaktionerna är till stor del okända. Symtomen och deras allvarsgrad kan vara desamma såväl vid icke-allergiskt som vid allergiskt betingad överkänslighet. Även icke-allergiska reaktioner utlöses av ämnen, antingen naturliga eller föroreningar, i den allmänna miljön.

För den allvarliga sjukdomen astma är förekomsten (prevalensen) under skolåldern 3—4 %, medan den för vuxna är ca 2—3 %. Vid inskrivningen av värnpliktiga i Sverige anges prevalensen astma ha ökat med 47 % från år 1971 till år 1981. En ökad dödlighet i astma under senare år har misstänkts. Orsaken till den misstänkta långsiktiga ökningen i astmadödlighet är oklar. Modern epidemiologisk metodik har endast i begränsad utsträckning kommit till användning vid studier av allergiska sjukdomar och överkänslighetsreaktioner. Utvecklingen hämmas bl. a. av en bristande tillgång till forskare/läkare med epidemiologisk kompetens.

Föroreningsbilden utomhus i Sverige har förbättrats påtagligt de senaste decennierna beträffande svaveldioxid, medan kvävedioxidhalterna i dag är lika höga som för 10 år sedan och någon snabb reduktion tycks inte vara att vänta. Höga inomhushalter av kvävedioxid kan uppkomma i hus med gasspis, och förutsättningar för höjda halter av skilda föroreningar inomhus har skapats genom bristande källkontroll av material, minskade luftflöden, återluftssystem m. m. Det har visats att halter av luftföroreningar som förekommer i vår miljö akut kan påverka luftvägar hos känsliga personer såsom individer med astma.

Trafiken är den dominerande luftföroreningskällan i våra tätorter. Symtom på astma, bronkit och slemhinneretning är vanligare i högexponerade områden. De grupper som har sådana symtom visar klara besvärsökningar vid höga halter av avgasföroreningar.

Besvärsreaktioner och akuta irritationseffekter är vanliga efter exponering för miljötobaksrök. Vissa individer är särskilt känsliga för tobaksrök. Barn till rökare drabbas oftare av nedre luftvägssjukdomar och astma. En högre prevalens astma hos vuxna rökare har konstaterats. Rökare har visats löpa större risk att utveckla allergi mot allergiframkallande substanser i dammet i vissa industrier jämfört med icke-rökare. Nuvarande kunskapsnivå motiverar kraftfulla åtgärder mot rökning i miljöer där barn och andra känsliga personer vistas samt i miljöer som innehåller större mängder allergiframkallande ämnen.

Intensiva åtgärder har satts in för att minska energiåtgången vid uppvärmning av byggnader. Väsentligt större krav än tidigare bör ställas på ventilationsanläggningar med avseende på konstruktion, effektivitet och underhåll. På detta område finns stora brister. Många äldre hus har tätats utan att ventilationen säkerställts. Det har också skett en snabb utveckling av byggnadsteknik och byggmaterial som inte har prövats ur hälsosynvinkel. Dessa skeenden har påtagligt förändrat förutsättningarna för lufthygienen inomhus. Förloppet synes ha åtföljts av en ökning av diffusa, byggnadsrelaterade symtom samt av fukt- och mögelskador i byggnader. Förekomsten av allergi mot husdammskvalster misstänks ha ökat under det senaste decenniet.

Den rikliga förekomsten av nickel i konsumtionsvaror kan hos nickelallergiker ge starkt invalidiserande besvär som skulle kunna minskas med en begränsning av nickelanvändningen. Kraftfulla insatser krävs för att med tekniskt skydd, information, utbildning, materialbyte och andra åtgärder minska denna typ av exponering.

Födoämnesöverkänslighet är ett vanligt problem hos såväl barn som vuxna. Hos personer med astma, periodisk snuva eller eksem kan allergen i kosten ge förvärrade besvär. Det finns därför ett uttalat behov att fördjupa kunskaperna om samband mellan kost och överkänslighetsbesvär.

I denna expertbilaga ges kunskapssammanställningar rörande immunologiska reaktioner, mekanismer bakom astma, effekter av luftföroreningar, epidemiologiska undersökningsmetoder, byggnadsteknikens och ventilationens betydelse för allergi och annan överkänslighet samt en sammanställning av definitioner av vanliga begrepp inom området allergi och annan överkänslighet.

2 Uppdraget

IMM har av allergiutredningen fått i uppdrag att framtaga kunskapssammanställningar och forskningsbehov inom följande områden:

- Immunologiska reaktioner
- Mekanismer rörande astma

- Effekter av luftföroreningar
- Epidemiologiska undersökningsmetoder
- Byggnadsteknikens och ventilationens betydelse för allergi och annan överkänslighet

IMM har i sin tur uppdragit åt experter knutna till IMM att författa kunskapssammanställningarna som redovisas i denna expertbilaga. Dessa kunskapssammanställningar och forskningsbehov har värderats av IMM, dock endast ur miljömedicinsk synvinkel. Därutöver har konsulterade experter gjort en sammanställning av definitioner av vanliga begrepp inom området allergi och annan överkänslighet.

3 Bakgrund

3.1 Immunologiska reaktioner

Vid immunologiskt betingad överkänslighet, s. k. allergi, kan man reagera mot ämnen i den allmänna miljön. Dessa ämnen är dels naturligt förekommande substanser, dels föroreningar. Exempel på ämnen som kan utlösa immunologiskt betingade överkänslighetsreaktioner är: pollen från träd, buskar och gräs, äggviteämnen från djur som i hudflagor, saliv och urin, insektsgift (t. ex. från getingstick), mögel och andra svampar, bakterier, kvalster, mjöl, spannmål, bomull, olika träslag, metaller som nickel och krom.

Den allergiska reaktionen består av en snabb fas (timmar) och en senreaktion som kan ge kvarstående symtom i flera dygn. Under senreaktionen ansamlas inflammatoriska celler i vävnaden och reaktiva mediatorsubstanser frisätts. Senreaktionen är ansvarig för en stor del av de besvär som tvingar astmasjuka att söka läkarvård.

Överkänslighet orsakad av immunologiska reaktioner kallas allergi. Den vanligaste formen är atopisk allergi, som drabbar upp till en femtedel av befolkningen. En annan form är allergiskt kontakteksem. Den är inte ovanlig och förekomsten är direkt relaterad till miljöfaktorer. Slutligen en tredje form, allergisk alveolit, är mycket ovanlig och drabbar framför allt vissa yrkeskategorier.

Atopisk allergi innebär en ärftlig benägenhet att bilda IgE-antikroppar vid naturlig kontakt med små doser av allergiframkallande ämnen (allergen). Individen utvecklar sedan sjukdomar som astma, hösnuva, nässelfeber, böjveckseksem och i sällsynta fall anafylaktisk chock. Typiskt för en atopisk individ är att han reagerar på utomordentligt små mängder allergen, vilket ställer höga krav på renhet i miljön.

Allergiskt kontakteksem utvecklas mot små molekyler som krom och nickel, som har kunnat penetrera huden därför att hudens normala barriärfunktion har förstörts t. ex. genom fukt. De immunologiska mekanismerna vid kontakteksem domineras av reaktioner medierade av vita blodkroppar, s. k. lymfocyter. Reaktionerna är långsamma och det tar som regel flera dagar innan eksemet hunnit utvecklas (Hansson & Wigzell 1984).

Om en individ utsätts för mycket stora mängder allergen, huvudsakligen mögelsporer eller i damm intorkade serumproteiner från fåglar, kan en inflammation i lungans luftblåsor uppstå. Inflammationen initieras av en kraftig bildning av komplex av allergen och antikroppar. Dessa immunkomplex ansamlas i lungans luftblåsor, alveolerna. Denna ovanliga sjukdom kallas allergisk alveolit och drabbar nästan uteslutande individer i vissa yrkeskategorier, t. ex. lantbrukare i samband med tröskning eller spannmålshantering (s. k. tröskdammslunga). Detta tillstånd uppstår endast vid exposition för mycket stora mängder allergen. Vid långvarig exposition finns risk för ärrbildningar i lungvävnaden, vilket leder till att lungan förstörs.

Benägenhet att bilda IgE-antikroppar mot naturligt förekommande antigener (allergener) kan sedan lång tid påvisas med provokationstester i hud, "pricktest", och i ögon/nässlemhinnor och andningsvägar hos en del av de drabbade samt med laboratorietestet RAST. Med praktiska åtgärder kan man utifrån detta förbättra situationen t. ex. genom specifik medicinsk behandling och miljösanering. Miljösanering tar dock lång tid. Det tar t. ex. flera månader innan en bostad blir fri från allergen.

Miljösanering innefattar även åtgärder för att förhindra mögelangrepp i villor, undvikande av heltäckningsmattor och allergiframkallande växter i skolmiljön, varningar av typen allergendeklaration av vissa konsumtionsartiklar, filtrering av inomhusluft för att sänka pollenhalten etc.

Miljösanering i vid bemärkelse kan även ske genom att sänka halter av föroreningar som kan irritera hud och slemhinnor utan att själva vara allergiframkallande. Exempel på sådana ämnen är kvävedioxid (NO_2) och svaveldioxid (SO_2).

Problemområdet har närmare belysts i kunskapssammanställningarna: Allergi och annan överkänslighet — några definitioner och Immunologiska reaktioner.

3.2 Icke-allergiska mekanismer

Hälften eller fler av överkänslighetsreaktionerna är icke-allergiskt betingade. Mekanismerna bakom dessa reaktioner är ofullständigt klarlagda. Symtomen och deras svårighetsgrad kan vara desamma som vid allergiskt betingad överkänslighet. Även dessa reaktioner utlöses av ämnen i den allmänna miljön, antingen naturliga eller föroreningar. Icke-allergiska överkänslighetsreaktioner kan exempelvis utlösas av kemikalier som formaldehyd, kloramin, isocyanater och läkemedel, samt även av fysikaliska (t. ex. kyla, solljus) och mekaniska faktorer.

Även normalt friska personer kan uppvisa förhöjd luftrörskänslighet vid luftvägsinfektioner eller vid exponering för höga halter luftföroreningar, t. ex. ozon och kvävedioxid (Empey et al 1976, Golden et al 1978, Bylin 1987). Den skyddsbarriär som slemhinnorna i luftvägarna utgör kan försvagas på olika sätt som t. ex. av exponering för tobaksrök eller stora mängder luftföroreningar (Hogg et al 1979).

Vid allergiska såväl som icke-allergiska överkänslighetsreaktioner frisätts mediatorsubstanser som ger upphov till kärlläckage, muskelsammandragning, slembildning, cellinvandring etc. Dessa komponenter bildar det reaktionsmönster som ses vid inflammation. I luftvägarna ger dessa effekter upphov till förträngda luftvägar och försvårad andning.

Fortfarande känner man endast till en minoritet av de inblandade mediatorerna. Emellertid har en rad mediatorer av typen leukotriener isolerats och testats i flera försöksmodeller för astma och inflammation.

Även när det gäller icke-allergiska överkänslighetsreaktioner kan miljöåtgärder ge avsevärd lindring av besvär och sannolikt minska risken för uppkomst av överkänslighet. Miljösanering inbegriper skydd mot miljötobaksrök, sänkta halter av slemhinneirriterande ämnen i inomhus- och utomhusluft (sjuka hus, trafikavgaser), kontroll av processutsläpp etc.

3.3 Epidemiologiska metoder och undersökningsresultat

Av flera skäl är möjligheterna goda att genomföra epidemiologiska undersökningar av hälsoförhållanden i Sverige. Under senare år har även en betydande utveckling skett av metoderna att belysa samband mellan miljöfaktorer och sjukdomar. Modern epidemiologisk metodik har dock endast i begränsad utsträckning kommit till användning vid studier av allergiska sjukdomar och överkänslighetsreaktioner. Utvecklingen hämmas bl.a. av en bristande tillgång till forskare/läkare med epidemiologisk kompetens. Insatser är nödvändiga för att stärka dessa moment inom grund- och vidareutbildning av läkare.

Den nationella sjukdomsstatistiken tillåter inte en helt säker bedömning av utvecklingen av någon allergi- eller annan överkänslighetssjukdom. För exempelvis astma finns ett antal studier av prevalensen för enstaka orter i Sverige sedan 1950-talet (Kraepelien 1954, Juhlin och Wilhelmsen 1967, Irnell och Kiviloog 1968, Lubs 1971, Kiviloog et al 1974, Mikaelsson et al 1982, Åberg et al 1982, Boman et al 1984, Boman, personligt meddelande 1988). Förekomsten av astma ligger under skolåldern på 3—4 % (Kjellman 1982, Järliden 1986). För vuxna är prevalensen av astma ca 2—3 % (Kiviloog 1974, Juhlin och Wilhelmsen 1967). Beräkningar baserade på statistik från Uppsalaregionen, men avseende landet i sin helhet visar ett ökat antal vårdtillfällen för astma mellan åren 1974 och 1977 medan antalet vårddagar beräknas ha minskat under samma period (Thompson 1981). Försäljningen av luftrörsvidgande läkemedel som används bl. a. vid astma har ökat kraftigt under perioden 1975—1984 men dessa data kräver en ytterligare analys innan de kan tas som en indikation på ökad astmasjuklighet (Boman 1986).

Vid inskrivningen av 18-åriga värnpliktiga i Sverige har prevalensen astma ändrats från 1,9 % år 1971 till 2,8 % år 1981, en ökning med 47 %. Motsvarande siffror för hösnuva var 4,4 % år 1971 och 8,4 % år 1981, 91 % ökning (Åberg, 1988.) Ökningen av astma och hösnuva var mer markant i Norrland än i övriga Sverige. En undersökning av förekomsten av astma,

hösnuva och eksem hos 20 000 skolbarn från olika delar av landet visade högre förekomst av alla tre sjukdomarna i norra delar av landet (Åberg 1988). Detta kan möjligen bero på skillnader i inomhusmiljö. I kallare delar av landet görs husen tätare och man vädrar mindre under en större del av året. Även andra förklaringar är tänkbara.

En ökad dödlighet i astma under senare år har misstänkts i rapporter från Nya Zeeland, England och USA (Jackson et al 1982, British Thoracic Association 1982, Sly 1984). Även i Sverige misstänks astmadödligheten ha ökat (Sandek et al 1985, Boman 1988), i varje fall för begränsade tidsperioder (1979—1981; Boman 1986). Trots kraftiga variationer i astmadödligheten över tid är misstanken stark att den långsiktiga tendensen under 1970- och 1980-talen är en ökning (Boman 1988). Orsaken till den misstänkta långsiktiga ökningen i astmadödlighet är oklar.

Omedelbart insättande överkänslighetsreaktioner i luftvägar och ögon har konstaterats hos 40 % av aktiva lantbrukare på Gotland. Allergi mot förrådskvalster uppvisas hos 6,2 % bland Gotlands hela lantbrukarbefolkning. Förekomsten av tröskdammslunga, allergisk alveolit, har konstaterats vara ett mindre vanligt problem, med en beräknad prevalens på 0,2 % (van Hage-Hamsten et al 1985).

Epidemiologiska undersökningar är viktiga dels som metoder i miljömedicinska varningssystem för fel i miljön, dels för uppföljning av effekten av miljöförbättrande åtgärder. Sådana undersökningar av allergi- och överkänslighetsreaktioner är betydelsefulla på grund av att dessa besvär är vanliga, kan uppträda relativt snart efter exposition och kan utlösas av låga halter av föroreningar.

3.4 Luftföroreningar och överkänslighetsreaktioner

Det har visats att halter av luftföroreningar som förekommer i vår miljö akut kan påverka luftvägar hos känsliga personer såsom individer med astma (WHO 1987). Effekterna av lång tids exponering är dock mycket bristfälligt kända. Exempel på luftföroreningar som kan vara retande för slemhinnorna i luftvägarna är kvävedioxid, svaveldioxid och fotokemiska oxidanter. Fotokemiska oxidanter är ämnen som bildas vid fotokemisk smog, t. ex. ozon och aldehyder. Aldehyder förekommer även i bilavgaser som direktemission. Även vissa andra kolväten kan misstänkas vara slemhinneirriterande. Partiklar, särskilt sura partiklar, bildas vid förbränning och vid atmosfärskemiska processer och är betydelsefulla irritanter. Partiklar är även bärare av olika kemiska ämnen som i sig kan vara irriterande.

Vissa undersökningar talar för att ökade halter av luftföroreningar har orsakat en stigande frekvens av överkänslighetsbesvär av såväl allergisk som icke allergisk natur (Andrae et al 1988). En tänkbar mekanism för allergiskt betingad överkänslighet är att luftföroreningar orsakar inflammation i luftvägarnas slemhinnor som därigenom blir mer genomsläppliga för allergen (Golden et al 1978, Johnson et al 1978). En annan möjlighet är samverkan mellan pollen som deponeras i luftvägarna och utlös-

ning av kemikalier som adsorberats till pollenpartiklarna.

Luftföroreningarnas roll för ökad frekvens av överkänslighetsbesvär är dock ännu oklar. Det krävs ökade forskningsinsatser för att belysa riktigheten i detta misstänkta samband.

Föroreningsbilden utomhus i Sverige har förbättrats påtagligt de senaste decennierna beträffande svaveldioxid, medan kvävedioxidhalterna i dag är lika höga som för 10 år sedan och någon snabb reduktion tycks inte vara att vänta. Höga inomhushalter av kvävedioxid kan uppkomma i hus med gasspis. Nya förutsättningar för höjda halter av skilda föroreningar inomhus har skapats genom bristande källkontroll av material, minskade luftflöden, återluftssystem m.m.

I flera svenska tätorter t. ex. Göteborg och Sundsvall överskrids naturvårdsverkets förslag till riktvärden för kvävedioxid vid ett flertal tillfällen varje vinter och ozonhalterna når i södra och mellersta Sverige över riktvärdet vid flera tillfällen varje sommar (SNV 1985, Boström, personligt meddelande 1989).

3.4.1 Bilavgaser

Trafiken är den dominerande luftföroreningskällan i våra tätorter. Det finns endast ett fåtal studier där besvär till följd av bilavgaser undersökts. I den svenska bilavgasundersökningen (SOU 1983:28) angav befolkningen i tre orter (Stockholm, Västerås och Umeå) höga besvärsfrekvenser (46—61 %) till följd av bilavgaser. Andelen mycket besvärade i en normalpopulation varierade mellan 6 och 15 %. Besvärsfrekvensen var högre i högexponerade områden. Resultaten ger ett kraftigt stöd för hypotesen att det föreligger ett orsakssamband mellan exponering för bilavgaser och subjektiva besvärsupplevelser i befolkningen.

I undersökningen studerades även förekomst av symtom på astma, bronkit och slemhinneretning. Dessa symtom var vanligare i de högexponerade områdena, vilket skulle kunna förklaras av exponering för toxiska ämnen i bilavgaser. De grupper som hade sådana symtom visade klara förhöjningar av besvärsfrekvensen.

Bilavgasundersökningen visar att dagens situation är otillfredsställande. Resultaten talar också för att betydande grupper av känsliga personer besväras väsentligt mer än genomsnittsmänniskan.

3.4.2 Tobaksrökning

Rökare har visats löpa större risk att utveckla allergi mot allergiframkallande substanser i dammet i vissa industrier jämfört med icke-rökare (Zetterström et al 1981). En högre prevalens astma hos vuxna rökare har konstaterats i vissa studier (Kiviloog et al 1974).

Hälsoeffekter av exponering för tobaksrök i miljön, s. k. passiv rökning, har uppmärksammats allt mer under senare år (U.S. National Research Council 1986). Besvärsreaktioner och akuta irritationseffekter är vanliga efter exponering för miljötobaksrök. Vissa individer är särskilt känsliga för tobaksrök. Barn till rökare drabbas oftare av nedre luft-

vägssjukdomar, luftrörskatarrer och astma (Colley et al 1974, Gortmaker et al 1982, Cogswell et al 1987, Andrae et al 1988). Ytterligare forskning krävs för att mer exakt beskriva sambanden mellan exponering för tobaksrök och utvecklingen av olika överkänslighetstillstånd. Nuvarande kunskapsnivå motiverar ändå kraftfulla åtgärder mot rökning. Särskilt viktiga är åtgärder i miljöer där barn och andra känsliga personer vistas.

3.4.3 Byggnadsutformning

Sedan 1970-talet har intensiva åtgärder satts in för att minska energiåtgången vid uppvärmning av byggnader. Byggnadsskalets täthet har ökat med följden att luftomsättning på grund av spontant läckage har minskat. Detta medför att väsentligt större krav borde ställas på ventilationsanläggningar med avseende på konstruktion, effektivitet och underhåll. På detta område finns stora brister. Många äldre hus har tätats utan att ventilationen säkerställts. Det har också skett en snabb utveckling av byggnadsteknik och byggnadsmaterial. Dessa skeenden har påtagligt förändrat förutsättningarna för lufthygienen inomhus. Förloppet synes ha åtföljts av en ökning av diffusa, byggnadsrelaterade symtom samt av fukt- och mögelskador i byggnader. Förekomsten av allergi mot husdammskvalster synes ha ökat under det senaste decenniet (Korsgaard 1987, Nordvall 1988). Några systematiska studier av utvecklingsförloppet under senare decennier har dock inte skett.

Ett uttryck för de hälsomässiga konsekvenserna av det senaste decenniets byggnadsutveckling är "sjuka hus". Sjuka hus är byggnader där fler personer än normalt drabbas av diffusa symtom som ögon-, näs- och halsirritation, hudutslag, trötthet och huvudvärk. Ett betydande antal undersökningar av sjuka byggnader har gjorts, framför allt i Skandinavien och Nordamerika. Enligt en expertgrupp i WHO kan upp till 30 % av ny- eller ombyggda byggnader drabbas av sjuka hus-problem (WHO 1986). I många av dessa byggnader uppträder symtom hos brukarna som liknar symtomen vid t. ex. allergisk snuva och vissa eksem. Det är inte visat men ändå rimligt att anta att personer med allergi eller andra överkänslighetsreaktioner kan påverkas i högre grad av dessa miljöproblem än "normalkänsliga" individer.

Det finns för närvarande ingen tillfredsställande fortlöpande kontroll av vare sig sedan länge använda eller nytillkomna byggmaterial med avseende på allergi och annan överkänslighet. Med tanke på att utvecklingen av byggmaterial är snabb bör en förbättrad materialkontroll ges hög prioritet för att minska risken för ökade problem med förorenad inomhusluft. Än viktigare ur lufthygiensynpunkt är att få ventilationsanläggningar i byggnader att fungera tillfredsställande.

En ytterligare frågeställning som är av vikt att belysa är hur luftföroreningar i utomhusluften påverkar inomhusluften i olika byggnadstyper.

3.5 Andra hälsoskyddsfrågor

3.5.1 Eksem

Prevalensstudier av förekomsten av hudöverkänslighet i den svenska befolkningen saknas. Prevalensen eksem hos barn i Storbritannien har rapporterats vara 5,1 % hos barn födda år 1946, 7,3 % hos barn födda år 1958 och 12,2 % hos barn födda år 1970 (Taylor et al 1984). Prevalensen eksem hos barn i Storbritannien förefaller ha ökat, men man kan inte säkert utesluta en skenbar ökning på grund av exempelvis ändrade diagnoskriterier. Kontakteksem orsakas huvudsakligen av kemikalier och metaller. Nickelallergi är den vanligaste kontaktallergin i den kvinnliga delen av befolkningen. Den rikliga förekomsten av nickel i konsumtionsvaror kan hos nickelallergiker ge starkt invalidiserande besvär som skulle kunna minskas med en begränsning av nickelanvändningen. Håltagning i öronen har visats vara en starkt bidragande orsak till nickelallergi senare i livet. Kraftfulla insatser krävs för att med information, materialbyte och andra åtgärder minska denna typ av exponering.

Vid både specifik och ospecifik överkänslighet bör försämrande faktorer som våtarbete undvikas. Atopiskt eksem är nära förknippat med andra atopiska besvär som astma, allergisk snuva och allergiskt nässelutslag. En väl fungerande yrkesrådgivning för personer med atopi eller eksembenägenhet bör eftersträvas, så att de ej riskerar att utveckla ytterligare besvär.

3.5.2 Födoämnesöverkänslighet

Överkänslighetsreaktioner mot ämnen i kosten förekommer hos ca 20 % av barn upp till 3 års ålder och hos 15 % av unga vuxna (Foucard 1988). Det går inte att med säkerhet säga om födoämnesöverkänslighet blivit vanligare de senste decennierna. Symtom från mag-tarmkanal, hud och luftvägar är vanligast. Personer med astma, känslig näsa eller känslig hud kan få andningsbesvär, nästäppa, nysningar, nässelutslag eller försämring av eksem efter förtäring av acetylsalicylsyra, färgämnen, konserveringsmedel, tomat eller citrusfrukter.

Vilka livsmedelstillsatser som får användas och hur dessa skall deklareras är väl reglerat i svensk lag. Tack vare denna lagstiftning är överkänslighetsreaktioner på grund av livsmedelstillsatser ett mindre medicinskt problem i Sverige än i många andra länder. Problemet är dock långt ifrån löst.

3.5.3 Överkänslighetsreaktioner mot kläder, andra textilier, inredningssnickerier och möbler

Allergi eller överkänslighet mot i textilier och möbler förekommande material misstänks öka även om detta ej kunnat visas. I en rapport från kemikalieinspektionen 1988, konstateras att möbler i många fall kan utgöra den dominerande formaldehydkällan i ett rum och inte t. ex. byggmaterial. Träbaserade skivor, som bl. a. kan innehålla formaldehyd, an-

vänds i köksinredningar, bokhyllor, sängar m. m. Formaldehyd kan avges från färger, andra ytmaterial, limmad fanér och flamhämmande medel. Ett förslag föreligger från kemikalieinspektionen rörande föreskrifter om formaldehyd i träbaserade skivor (Gustafsson 1988). En reduktion av dessa risker åstadkommes sannolikt enklast genom fortsatt framtagning av emissionsgränsvärden och andra åtgärder som stimulerar företagares egenkontroll.

3.6 Behovet av miljömedicinskt varningssystem

För att på ett tidigt stadium upptäcka hälsorisker i den allmänna miljön som inte uppmärksammats i den tidigare produkt- och processkontrollen, krävs någon form av varningssystem i befolkningen och dess miljö. Ett sådant varningssystem bör omfatta även allergi och andra överkänslighetsreaktioner såväl vad avser akuta som kroniska effekter, medicinskt allvarliga såväl som mer subtila effekter. Forskning rörande förutsättningar för ett sådant miljömedicinskt varningssystem pågår för närvarande i ett projektområde med stöd av naturvårdsverket (SNV. Rapport 3364: Miljömedicinskt varningssystem baserat på biologiska indikatorer 1987).

4 Bedömning

Vår bedömning rör sambandet mellan allergi och andra överkänslighetsreaktioner och den allmänna miljön.

4.1 Mekanismer

Beträffande immunologiska reaktioner är det viktigt att karakterisera de exponerade populationernas känslighet samt att utveckla förebyggande behandlingsformer som dämpar överkänslighetsreaktioner och gör individen bättre rustad att motstå miljöpåverkan. För att kunna göra detta är det angeläget att öka kunskaperna om hur IgE-svaret induceras och regleras, hur allergenexposition i olika skeden i livet påverkar utvecklandet av allergier samt hur andra miljöfaktorer påverkar inducering av IgE-antikroppar mot olika antigen. Mekanismerna bakom senreaktioner och hyperreaktivitet, komplikationer som ofta tvingar astmasjuka att söka sjukvård, bör studeras med identifiering av relevanta faktorer. T. ex. hur sker rekryteringen av inflammatoriska celler till slemhinnor i luftvägar och hur aktiveras de inflammatoriska cellerna?

Cellförmedlade överkänslighetsreaktioner är främst ett problem i huden. För att bättre förstå hudens reaktioner på miljöfaktorer krävs forskning rörande det naturliga vävnadsförsvaret och inflammationsimmunologiska reaktionsmekanismer. Det är även väsentligt att studera verkningsmekanismer för mediatorsubstanser som frisätts i den drabbade vävnaden och hur denna frisättning regleras och därmed kan moduleras.

Födoämnesallergier är vanliga hos barn. Bland 7 000 patienter vårda-

de på invärtesmedicinkliniker i USA, Storbritannien och Israel var icke önskade reaktioner mot läkemedel orsak eller starkt bidragande orsak till sluten vård hos 3,7 % (Miller R.R. 1974). Kunskaperna om reaktioner mot läkemedel och födoämnen är bristfälliga. Det finns därför ett uttalat behov att fördjupa kunskaperna om samband mellan kost respektive läkemedel och överkänslighetsbesvär.

Också utvecklingen av olika behandlingsformer vid allergi och andra överkänslighetsreaktioner har en miljömedicinsk betydelse. Bland annat krävs forskning om hur långt man kan driva tolerans mot föroreningar med individuell terapi och vilka följdverkningar på längre sikt en sådan strategi kan ha med avseende på exempelvis förekomst av överkänslighet i befolkningen och hur samhället ser på behovet av åtgärder mot miljöföroreningar. För att besvara frågor av denna typ krävs forskning om immunologiska reaktioner kopplade till efterföljande senreaktioner och olika miljöfaktorer.

Forskning kring mekanismer vid överkänslighetsreaktioner måste bedrivas dels med grundläggande kemisk och immunologisk forskning, dels med modeller för astma och allergisk inflammation på människa och djur. Forskningen kring mediatorsubstanser är i ett expansivt inledningsskede. Här finns svensk världsunik forskningskompetens som bör utnyttjas för att på sikt ge möjligheter till ökad förståelse av olika reaktionsmönster vid överkänslighet. Kunskaper om basala verkningsmekanismer är betydelsefulla för utveckling av förbättrad diagnostik, förbättrade behandlingsmetoder och förebyggande insatser.

En viktig miljömedicinsk forskningsuppgift är att belysa olika miljöfaktorers betydelse för uppkomst av såväl allergisk som icke-allergisk överkänslighet. Hit hör cigarettrök och luftföroreningar i den yttre miljön som kvävedioxid, ozon och svaveldioxid. Även inomhusfaktorer som befrämjar tillväxt av dammkvalster och mögel som t. ex. dålig ventilation och hög luftfuktighet är betydelsefulla (Korsgaard 1983). Inom detta område fattas dock basala kunskaper bl. a. om betydelsen av bakomliggande reaktionsmekanismer hos människa. Här finns ett stort behov av ytterligare forskning. Viktiga frågeställningar är betydelsen av mediatorsubstanser, nervaktivitet och olika irriterande ämnen för överkänslighetsreaktioner.

Våra kunskaper om mekanismerna bakom allergisk alveolit är begränsade och bör studeras vidare. Här är miljön av primär betydelse.

Förståelsen av mekanismerna bakom allergiskt kontakteksem har på senare tid ökat. Miljösaneringar har haft stor betydelse i vissa former av denna typ av allergi, men eftersom allergenen finns överallt i samhället måste vi öka våra kunskaper om mekanismerna ytterligare för att sedan kunna utveckla bättre behandlingsmetoder.

Med anledning av att subtila överkänslighetsreaktioner av retningstyp från slemhinnor och hud är så utbredda och kan utgöra miljömedicinska varningssignaler är det angeläget att mekanismerna bakom relevanta sinnesförnimmelser utforskas. Hit hör bl. a. studier av vilka förhållanden som ökar respektive minskar retbarheten, samverkanseffekter mellan

föroreningar samt den neurofysiologiska och neurokemiska bakgrunden till reaktionerna.

Det är angeläget att metoder utvecklas för att uppmärksamma tidiga överkänslighetsreaktioner av miljöpåverkan inom ett brett reaktionsområde, från immunologiska reaktioner och akuta effekter på andningsvägarna till sinnesförnimmelser av retningstyp. För att säkrare kunna belysa och värdera utbredningen av symtom och besvärsrapporter i befolkningsstudier behöver bättre metoder utvecklas som ger kalibrerade mått på symtomgraderingar och besvär och som kan relateras till olika grader av exponering.

Med bättre kunskaper om mekanismer bakom överkänslighetsreaktioner och allergiframkallande ämnens spridning i miljön har vi möjligheter att utarbeta förebyggande åtgärder, vilket bör inte bara kunna bryta trenden till ökning av allergi utan även minska allergiska sjukdomar på sikt.

4.2 Förekomst

Flera epidemiologiska undersökningar talar också för att det har skett en verklig ökning av allergi och andra överkänslighetssjukdomar. De epidemiologiska undersökningar som belyser utvecklingen av dessa sjukdomar i befolkningen är emellertid fåtaliga och ytterligare studier krävs innan utvecklingen kan anses säkerställd.

Trots problemens omfattning är således kunskaperna otillräckliga. Det finns ett starkt behov av en intensiv satsning på epidemiologisk forskning. Behovet av intensifierad forskning skall inte skymma att det förefaller finnas en stor kunskapsbas inom en mängd områden med anknytning till allergi och annan överkänslighet. Det är angeläget att dessa kunskaper kommer till användning. Behovet av fortsatt forskning bör inte få bli en ursäkt att så inte sker.

Epidemiologiska undersökningar som behövs är:

- Deskriptiva epidemiologiska studier för att bättre klarlägga förekomsten av allergiska sjukdomar/överkänslighetsreaktioner i befolkningen samt tidstrender, geografiska skillnader m.m.
- Analytiska epidemiologiska studier för att belysa orsakerna till allergier/hyperreaktivitet och för att studera samverkanseffekter mellan olika faktorer.
- Studier av olika miljöfaktorers betydelse för uppkomsten av allergiska sjukdomar och överkänslighetsreaktioner. Detta är betydelsefullt för förbättring av förebyggande insatser.

4.3 Luftföroreningar i allmänna miljön

Det finns ett misstänkt samband mellan luftföroreningar och överkänslighetsreaktioner. Som vi anfört redan till den svenska bilavgaskommittén har höga besvärsfrekvenser i befolkningen påvisats med en klar relation till bilavgaser. Betydande grupper av känsliga individer förefaller besväras mer än genomsnittsmänniskan och luftföroreningar förefaller kunna förvärra vissa luftvägssymtom. Utan att därför fördröja de

åtgärder i miljön som redan i dag är motiverade behöver man i det längre perspektivet ytterligare studera luftföroreningars effekter på befolkningen i allmänhet och på särskilt känsliga personer. Riktvärden och gränsvärden för luftföroreningar bör i högre grad än i dag ge ett gott skydd även för personer med allergi och annan överkänslighet. Kraftfulla åtgärder måste vidtas för att minska tobaksrökningen i befolkningen i stort samt rökning i miljöer där känsliga individer vistas.

De åtgärder som vidtagits i byggnader sedan slutet av 1970-talet har inneburit stora energibesparingar. Energisparandet visar också upp fördelar ur miljömedicinsk synvinkel bl. a. genom minskade emissioner av luftföroreningar till utomhusluften. Det har dock visat sig att energisparandet i byggnader i många fall överdrivits eller genomförts på felaktigt sätt. Ett resultat av detta är att luftkvaliteten inomhus i svenska byggnader har försämrats. Betydande hälsorisker kan förekomma i vanliga inomhusmiljöer, inte minst i moderna byggnader. Riskerna för allergi och annan överkänslighet tycks i första hand vara knutna till bristande luftkvalitet till följd av avgasning från inredningsmaterial, kontorsapparater, hobbyprodukter och byggnadsmaterial, fuktskador, mikrobiologisk tillväxt samt inadekvat ventilation.

Det är angeläget att den ofta bristande funktionen i byggnader och deras tekniska system avhjälps med hög prioritet. Ventilationsanläggningar måste konstrueras så att brukarna verkligen klarar av drift och underhåll. Utbildning av brukare och underhållspersonal krävs för att justering och underhåll skall fungera tillfredsställande.

Det är ytterst viktigt att det fortsatta energisparandet i landet inte sker på bekostnad av befolkningens hälsa, inkluderande personer med allergi och annan överkänslighet. Inga nya bygg- och inredningsvaror bör tillåtas att marknadsföras och användas i stor skala utan tillräcklig prövning med avseende på eventuella hälsorisker. Härvid bör särskilt uppmärksammas risken för allergi och andra överkänslighetsreaktioner.

Epidemiologiska och experimentella undersökningar ger klara belägg för att utsläpp av luftföroreningar från förbränning av bränslen bör minskas. Detta gäller såväl föroreningar från kraft/värmeproduktion som från trafik. Det är därför viktigt att energiutnyttjandet blir ändamålsenligt. Det gäller dels att förhindra energislöseri, dels att genom god byggnadsteknik och tillräckliga skyddsmarginaler tillgodose miljömedicinska krav. Dessa målsättningar förutsätter en detaljeringsgrad i beslutsunderlaget inte minst med avseende på allergi och annan överkänslighet som för närvarande i flera avseenden saknas och som motiverar utökade forskningsinsatser. Det bör påpekas att en framgångsrik strategi på detta område förutsätter en samverkan mellan utveckling av det vetenskapliga underlaget och beprövad erfarenhet från fältet i ett intensifierat växelspel.

För närvarande brister det i överensstämmelse mellan gränsvärden för olika miljöer på ett sätt som inte rimmar med målsättningen om ett utvidgat hänsynstagande till känsliga grupper i samhället. Exempelvis är rikt-/gränsvärdet för kvävedioxid (NO_2) i arbetsmiljön 4 000 $\mu g/m^3$ (8 tim-

mar), i den allmänna yttre miljön 200 µg/m³ (Naturvårdsverkets förslag) eller 400 µg/m³ (WHO 1987) (1 timme) och i bostadsmiljön föreslagen till 100 µg/m³.

Följande forskning och utveckling behövs beträffande luftföroreningar i den allmänna miljön:

- Utveckling av metoder för adekvat bestämning av exponering för olika luftföroreningar och slemhinneirritanter. UNEP/WHO bedriver exempelvis sedan några år ett projekt rörande individrelaterade exponeringsmätningar av olika miljöföroreningar i den allmänna befolkningen.
- Studier av sambandet mellan inflammation och hyperreaktivitet samt av spontanvariationer i normal lungfunktion som referens till lungfunktionsförändringar vid exposition för luftföroreningar.
- Studier av samband mellan förekomst av luftvägssjukdomar som astma och periodisk snuva och exponering för luftföroreningar särskilt hos barn.
- Breda kartläggningar av symtomförekomster, exponeringssituationer och tekniska karakteristika i byggnader.
- Utveckling av metoder för hygienisk förhandsbedömning av olika byggtekniska lösningar och material. Där ingår studier av upptags- och diffusionsprocesser i olika konstruktioner, studier av ventilationssystem och ventilationsbehov i olika typer av lokaler samt studier av samverkansmekanismer.

I ett bredare folkhälsoperspektiv är det viktigt att studera vilka åtgärder som kan vara kostnadseffektivast för att förebygga allergi och annan överkänslighet. Vilka åtgärder kan ha störst betydelse? Förbättrad boende- och arbetsmiljö, begränsning av utsläpp (vilka ämnen/ämnesgrupper är viktigast att minska?), ventilationsåtgärder, byggnadsmaterial. Vi har inte ansett det möjligt att med nuvarande kunskaper göra en säker kostnadseffektivitetsbedömning. Härför krävs tvärvetenskapliga forsknings- och utredningsinsatser.

Ärendet har avgjorts av professor Thomas Lindvall med läkare Claes Wiklund som föredragande. Synpunkter har inhämtats från: professor Anders Ahlbom, docent Ola Arvidsson, spesiallege Jan Vilhelm Bakke, professor Birgitta Berglund, professor Gunnar Boman, avd.dir. Carl-Elis Boström, med.dr. Anne-Marie Bolander, docent N-I Max Kjellman, med.dr. Jens Korsgaard, docent Nalle Lindholm, byrådir. Thyra Nordström, företagsläkare Bo Sundin, kanslichef Ivar Vallin, docent Peter Westerholm, docent Olle Zetterström och med.dr. Nils Åberg.

5 Referenser

Andrae, S., Axelson, O., Björkstén, B., Fredriksson, M., Kjellman, N.-I. M., Symptoms of bronchial hyperreactivity and asthma in relation to environmental factors. Archives of Disease in Childhood, 63:473–478, 1988

Boman, G., Bergman, U., Lindsjö, M., Strandberg, K., Wiholm, B.-E. Dödsfall bland unga astmatiker i Svergie 1977—81. Svenska läkaresällskapets handlingar Hygiea 93:9, 187, 1984

Boman, G. Changes in Asthma Morbidity, Drug Therapy and Mortality, in Pharmacological Treatment of Bronchial Asthma. Workshop from National Board of Health and Welfare. Drug Information Committee, Sweden. 3:1—6, 1986

British Thoracic Association: Death from asthma in two regions of England. Brit. med. J. 285:1251—1255, 1982

Bylin, G. On Lung Function in Asthma — Variability and Effects of an Air Pollutant (Nitrogen Dioxide). Akademisk avhandling. 1987

Cogswell, J.J., Mitchell, E.B. Alexander, J. Parental smoking, breast feeding and respiratory infection in development of allergic diseases. Archives of Diseases in Childhood. 62:338—344, 1987

Colley, J.R.T., Holland, W.W. & Corkhill, R.T. Influence of passive smoking and parental phlegm on pneumonia and bronchitis in early childhood. Lancet ii, 1031—1034, 1974

Empey, D.W., Laitinen, L.A., Jacobs, L., Gold, W.M. & Nadel, J.A. Mechanisms of Bronchial Hyperreactivity in Normal Subjects after Upper Respiratory Tract Infection. Am. Rev. Respir. Dis. 113:131—139, 1976

Foucard, T. Födoämnesöverkänslighet. Sammanställning för allergiutredningen. 1988

Golden, J.A., Nadel, J.A. & Boushey, H.A. Bronchial Hyperirritability in Healthy Subjects after Exposure to Ozone. Am. Rev. Respir. Dis. 118:287—294, 1978

Gortmaker, S.L., Klein Walker, D., Jacobs, F.H., Ruch-Ross, H. Parental smoking and the risk of childhood asthma. Am. J. Public Health 72:574—579, 1982

Gustafsson, H.N.O. Formaldehydavgivning från möbler och inredning. En litteraturstudie. Rapport från kemikalieinspektionen nr 3/88. 1988

Hansson, L.Å. & Wigzell, H. (Eds.) Immunologi, Almkvist och Wiksell, 1984

Hogg, J.C., Paré, P.D. & Boucher, R.C. Bronchial mucosal permeability. Federation Proc. 38:197—201, 1979

Irnell, L. & Kiviloog, J. Bronchial asthma and chronic bronchitis in a Swedish urban and rural population. Scand. J. Resp. Dis. suppl. 66:1—86, 1968

Jackson, R.T., Beaglehole, R., Rea, H.H., Sutherland, D.C. Mortality from asthma: a new epidemic in New Zealand. Brit. med. J. 285:771—774, 1982

Johnson, J., Boucher, R.C., Inoue, S., Moroz, L.A. & Hogg, J.C. The effect of graded doses of whole cigarette smoke on respiratory mucosal permeability. Am. Rev. Respir. Dis. 117:244 (Suppl.) 1978

Juhlin, A. & Wilhemsen, L. Bronchial asthma and chronic bronchitis in a random population sample. Scand. J. Resp. Dis. 48:330—342, 1967

Kiviloog, J., Irnell, L. & Eklund, G. The prevalence of bronchial asthma and chronic bronchitis in smokers and non-smokers in a representative lokal Swedish population. Scand. J. Resp. Dis. 55:262—276, 1974

Kjellman, N.-I. M., Andrae, S., Björkstén, B., Croner, S., Fälth-Magnusson, K. & Hattevig, G. Allergiutvecklingen hos barn. Folksam-Symposium, Saltsjö-Boo 1—3 februari 1988

Korsgaard, J. Mite asthma and residency: A case-control study on the impact of exposure to house-dust mites in dwellings. Am. Rev. Respir. Dis. 128:231—235, 1983

Korsgaard, J. Mini-risk boliger og luftvejsallergi. Konsekvenser for fremtidens boligbyggeri, i "Det sunda huset". Rapport från ett Nordiskt seminarium, mars 1987. Redaktörer: Dawidowicz, N., Lindvall, T. & Sundell, J. 1987

Kraepelien, S. Frequency of bronchial asthma in Swedish school children. Acta Pediatr. Scand. 43:suppl 100:149, 1954

Lindholm, N. SPRI-rapport 136, 1983

Lubs, M.L. Allergy in 7 000 twin pairs. Acta allergol. 26:249, 1971

Mikaelsson, B., Stjernberg, N., Wiman, L.-G. The prevalence of bronchial asthma and chronic bronchitis in an industrialised community in Northern Sweden. Scand. J. Soc. Med. 10:11—16, 1982

Miller, R.R. Hospital Admissions Due to Adverse Drug Reactions. Arch. Intern. Med. 134:219—223, 1974

Nordvall, L. Empirisk studie av dammkvalster. Folksam-symposium, Saltsjö-Boo 1—3 februari 1988

Sandek, K., Hulting, J., Mossberg, B. Astmamortaliteten i södra Stockholm 1969—1980. Läkartidningen 82:3691—3695, 1985

Skov, P., Valbjörn, O. & DISG (The Danish Indoorclimate Study Group). Rådhusundersögelsen: Rigshospitalet, Arbejdsmedicinsk Klinik. Stencil. Köpenhamn: September, 1985

Sly, M. Increases of deaths from asthma. Ann. Allergy 53:20—25, 1984

SNV. Sammanställning av resultat från mätningar av luftdata vid svenska EMEP-stationer 1979—1985. SNV. Rapport 3234. 1985

SNV. Miljömedicinskt varningssystem baserat på biologiska indikatorer. SNV. Rapport 3364. 1987

SOU. Den svenska bilavgasundersökningen. SOU 1983:28

Suoniemi, I., Björkstén, F., Haahtela, T. Dependence of Immediate Hypersensitivity in the Adolescent Period on Factors Encountered in Infancy. Allergy 36:263—268, 1981

Taylor, B., Wadsworth, J., Wadsworth, M., Peckham, C. Changes in the reported prevalence of childhood eczema since the 1939—45 war. Lancet 2:2, 1255—57, 1984

Thompson, S. Astmasjukdomens samhällsekonomiska kostnader. Lund; The Swedish Institute for Health Economics, Meddelande 1981:8

U.S. National Research Council. Environmental Tobacco Smoke. Measuring Exposures and Assessing Health Effects. Committee on Passive Smoking. Board on Environmental Studies and Toxicology. National Research Council. National Academy Press. Washington D.C. 1986

van Hage-Hamsten, M., Johansson, S.G.O., Höglund, S., Tüll, P., Wirén, A. & Zetterström, O. Storage mite allergy is common in a farming population. Clinical Allergy, 15:555—564, 1985

WHO. Air quality guidelines for Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. WHO regional publications. European series; No. 23, 1987

Zetterström, O., Osterman K., Machado, L., Johansson, S.G.O. Another smoking hazard: raised serum IgE concentration in increased risk of occupational allergy. Br.J.Med. 283:1215—1217, 1986

Åberg, N., Engström, I., Lindberg, U. Incidence of atopic disease in Swedish school children. Allergy 37:suppl. 1:5, 1982

Åberg, N. Förändring av allergiförekomst hos värnpliktiga. Folksamsymposium, Saltsjö-Boo 1—3 februari 1988

Åberg, N. Allergic diseases in childhood and adolescence in relation to background factors. Akademisk avhandling. Institutionen för pediatrik I, Göteborgs universitet. 1988

Förekomsten av allergiska sjukdomar som medfört sjukvårdsutnyttjande i en landsbygdsbefolkning

av Björn Smedby, Mirja Korpela och Finn Rasmussen

Allergiutredningen tog hösten 1987 kontakt med Enheten för forskning inom primärvård och socialtjänst, Uppsala universitet, om möjligheterna att belysa förekomsten av allergisjukdomar i befolkningen i den forskningsdatabas som byggts upp inom ramen för det s. k. Tierpsprojektet. Enheten åtog sig uppdraget och i föreliggande rapport redovisas resultatet av de studier som gjorts för allergiutredningens räkning.

Tierpsprojektet och forskningsdatabasen

I början av 1970-talet startade det s. k. Tierpsprojektet som ett samarbetsprojekt mellan socialstyrelsen, Uppsala läns landsting, de kommunala myndigheterna i Tierp och institutionen för socialmedicin vid Uppsala universitet. Samarbetsprojektet upphörde 1982 och den då inrättade Enheten för forskning inom primärvård och socialtjänst tog över ansvaret för det socialmedicinska och primärvårdsinriktade forsknings- och utvecklingsarbetet som därefter fortgått i Tierp.

Målsättningen med detta arbete är bl. a. att kartlägga vårdkonsumtionsmönstret i befolkningen i Tierp och därvid särskilt söka karakterisera grupper som kräver stora medicinska och sociala vårdinsatser. Dessutom studerar man konsekvenser av förändringar i vårdorganisationen, bl. a. med avseende på patientflödet mellan olika vårdnivåer.

Som grund för de olika forskningsprojekt som bedrivs vid Enheten för forskning inom primärvård och socialtjänst finns en forskningsdatabas som omfattar uppgifter om öppen vård vid vårdcentralen i Tierp, vid sjukhusen i Uppsala och hos privatläkare, sluten vård inom Uppsala län samt uppgifter om utköpta receptförskrivna läkemedel. För samtliga uppgifter har en personbaserad registrering skett. I forskningsdatabasen har information från de olika källorna rörande samma person sammankopplats med hjälp av personnumren.

Uppgifter om förekomsten av allergiska sjukdomar i befolkningen i Tierp kan tas fram ur forskningsdatabasen dels som diagnosuppgifter från öppen och sluten vård, dels som uppgifter om förskrivna läkemedel mot allergiska sjukdomar. Diagnosuppgifter finns endast för öppen vård vid vårdcentralen i Tierp och för sluten vård vid Akademiska sjukhuset i Uppsala.

I samråd med allergiutredningens sekretariat beslöt vi att främst studera följande diagnoser:

- Bronkialastma (kodnummer 493)
- Allergisk rinit (507)
- Atopiskt eksem (691)
- Annat eksem (692)
- Urtikaria (708)

De nämnda diagnoserna täcker inte alla allergiska manifestationer. Allergisk konjunktivitet och astmatisk bronkit är t. ex. diagnoser som inte kan urskiljas genom den rutinmässiga diagnosregistreringen i Tierp. För att få fram sådan information måste studier göras direkt i journalmaterialet.

De studerade diagnoserna inbegriper inte enbart tillstånd som är allergiska i strikt mening, dvs. som beror på immunologiskt betingad överkänslighet. Dessa diagnoser har i praktiken används på ett bredare sätt så att de innefattar även annan överkänslighet.

Receptmaterialet är klassificerat enligt de farmakologiska grupperna i "Farmacevtiska specialiteter i Sverige" (FASS årgång 1983 och tidigare). Följande läkemedelsgrupper har medtagits i studien:

- Medel mot bronkialspasm och slemhinneansvällning (grupp 01D)
- Medel mot allergisjukdomar (grupp 04).

Grupperingen av läkemedlen är tämligen grov. Av registret framgår sålunda ej vilket enskilt läkemedel som har köpts ut och ej heller indikationer för förskrivningen.

Den studerade befolkningen i Tierps kommun, som är en landsbygdskommun med vissa mindre industriorter, omfattar ca 20 000 personer. I första hand har förhållandena under år 1983 studerats samt i viss utsträckning även sexårsperioden 1978—1983. Bakgrunden till önskemålet att studera en längre period är att personer med allergiska problem inte nödvändigtvis har kontakt med sjukvården varje år. En utsträckning i tiden ger därför större möjlighet att finna personer som enbart haft sporadiska sjukvårdskontakter för sin allergi.

Förekomsten av diagnoser och läkemedel för allergiska tillstånd

Antalet personer som någon gång sökt läkare vid vårdcentralen i Tierp och därvid fått en "allergidiagnos" framgår av tabell 1. I tabellen anges antalet personer som fått någon av de studerade diagnoserna någon gång under år 1983 resp. någon gång under sexårsperioden 1978—1983. Eftersom samma person kan ha haft flera allergidiagnoser anges i tabellen även nettoantalet personer som haft någon av de studerade diagnoserna.

Tabell 1. Antalet personer med vissa allergidiagnoser vid vårdcentralen i Tierp

Diagnos	Antal personer	
	1983	1978-1983
Bronkialastma	126	328
Allergisk rinit	112	297
Atopiskt eksem	60	81
Urtikaria	77	266
Summa (utan dubbelräkning)	364	921
Annat eksem	170	958
Totalt (utan dubbelräkning)	525	1 788

Det framgår av tabellen att sammanlagt 525 personer under år 1983 fick någon av de aktuella diagnoserna. Om man bortser från diagnosen Annat eksem vars allergiska bakgrund kan diskuteras är antalet personer med allergidiagnos 364. En utvidgning till sexårsperioden ökar antalet personer med allergidiagnos cirka tre gånger. För diagnosen Annat eksem är ökningen dock nästan sex gånger; för denna diagnos gäller sålunda att patienterna inte återkommer i samma utsträckning som beträffande övriga studerade diagnoser.

I tabell 2 redovisas på motsvarande sätt antalet Tierpsbor som någon gång under de aktuella perioderna vårdats vid Akademiska sjukhuset i Uppsala för vissa allergiska tillstånd. Antalet personer som vårdats på sjukhuset är ungefär en tiondel av antalet som sökt läkare i Tierp för motsvarande diagnoser.

Tabell 2. Antalet personer med vissa allergidiagnoser i samband med sluten vård vid Akademiska sjukhuset

Diagnos	Antal personer	
	1983	1978-1983
Bronkialastma	36	90
Allergisk rinit	2	2
Atopiskt eksem	3	7
Urtikaria	5	9
Annat eksem	9	23
Totalt (utan dubbelräkning)	54	129

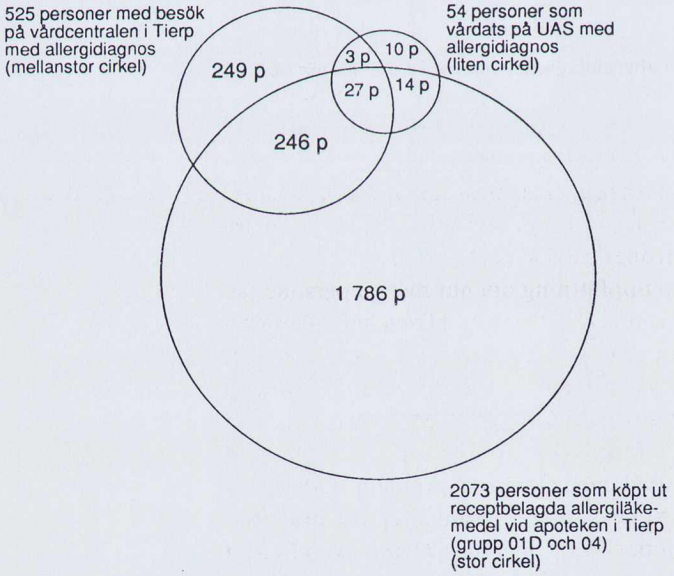
Ett annat sätt att identifiera personer med allergiska problem är att studera vilka som fått recept på läkemedel som främst används vid allergiska tillstånd. I tabell 3 redovisas antalet Tierpsbor som vid apoteken i Tierp någon gång hämtat ut receptförskrivna läkemedel inom de farmakologiska grupperna Medel mot bronkialspasm och slemhinneansvällning (grupp 01D) och Medel mot allergisjukdomar (grupp 04). Av tabellen

framgår att ett betydligt större antal personer fått dessa läkemedel än antalet personer med allergidiagnos under motsvarande tid. Särskilt stort är antalet personer som fått medel mot bronkialspasm och slemhinneansvällning. I denna grupp återfinns inte bara specifika medel mot astma utan även hostmediciner med efedrintillsats som används på bredare indikation än astma.

Tabell 3. Antalet personer med vissa receptförskrivna allergiläkemedel

Läkemedel	Antal personer	
	1983	1978-1983
Medel mot bronkialspasm och slemhinneansvällning	1 577	4 203
Medel mot allergisjukdomar	637	2 025
Totalt (utan dubbelräkning)	2 073	5 455

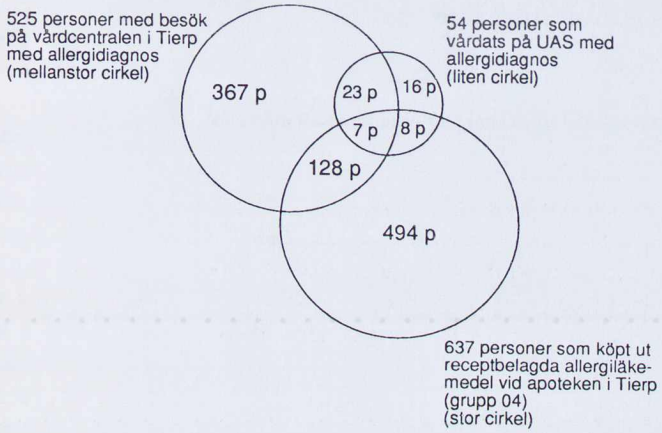
Det är självklart att samma personer kan ha besökt läkare i Tierp, legat på sjukhus i Uppsala och fått läkemedel för allergiska problem. Det blir därför angeläget att studera i vilken utsträckning de studerade grupperna av personer överlappar varandra. I figur 1 åskådliggörs överlappningen mellan öppen och sluten vård och läkemedelsförskrivning under år 1983.



Figur 1. Antal personer i Tierps kommun som någon gång under år 1983 fått allergidiagnos och/eller allergiläkemedel i grupp 01D eller 04 (totalt antal personer 2 335).

Sammanlagt förekom 2 335 personer i de studerade materialen. Endast ett fåtal (27 personer) förekom i alla tre materialen. Tio personer hade enbart fått sjukhusvård vid Akademiska sjukhuset, 249 hade enbart gjort läkarbesök i Tierp och inte mindre än 1 786 personer hade enbart fått något av de studerade läkemedlen.

Det faktum att läkemedel ur grupp 01D inte enbart förskrivs för allergiska besvär gör det svårt att säkert beräkna antalet personer som verkligen fått dessa läkemedel för astma. I figur 2 redovisas på samma sätt som i figur 1 den samtidiga förekomsten av sjukhusvård, läkarbesök och läkemedel för allergiska besvär men här har läkemedel i grupp 01D uteslutits. Det samlade antalet i någon av figurens cirklar har nu sjunkit till 1 043 personer. Detta antal är mindre än hälften av det totala i figur 1.



Figur 2. Antal personer i Tierps kommun som någon gång under år 1983 fått allergidiagnos och/eller allergiläkemedel i grupp 04 (totalt antal personer 1 043).

Den stora diskrepensen mellan de båda uppskattningarna av antalet personer med allergiska besvär gör det angeläget att söka komma närmare den sanna förekomsten av personer med sjukvårdskontakt för allergi. Det gäller i första hand att få en uppfattning om hur många personer av dem som enbart fått läkemedel i grupp 01D som verkligen haft allergiska besvär. Vissa personer som enbart fått sådana läkemedel kan mycket väl ha fått dem för allergiska problem, om de sökt läkare någon annanstans än i Tierp, eftersom diagnosuppgifterna i den öppna vården endast avser Tierp. Läkemedlen kan t. ex. ha förskrivits vid besök i öppen vård vid sjukhus i Uppsala eller av privatläkare.

För att få klarhet om i vilken utsträckning personer som fått de aktuella läkemedlen verkligen haft allergiska problem gjordes en specialstudie med genomgång av journalerna i Tierp för ett urval av personer. Urvalet omfattade en tiondel av de personer som år 1983 fått läkemedel inom grupperna 01D och 04. Urvalet kom att omfatta 224 personer. Av dessa

hade 27 redan en registrerad allergidiagnos i öppen eller sluten vård. För övriga 197 personer gjordes en manuell journalgenomgång vid vårdcentralen i Tierp för att se huruvida det fanns någon notering i journalen om någon allergisk manifestation, utan att patienten erhållit en allergidiagnos i forskningsdatabasen. Samtliga 197 personer hade journal som kunde återfinnas vid vårdcentralen.

I tabell 4 redovisas resultatet av journalstudien. Det framgår att man för knappt hälften (42 %) kunde återfinna någon journaluppgift om allergisk manifestation, t. ex. en uppgift i sjukhistorien eller besök för allergiproblem något annat år än 1983. De vanligaste journaldiagnoserna i dessa fall var astma, urtikaria och eksem. För 58 % av urvalet fanns emellertid ingen uppgift om allergisk manifestation. Den vanligaste diagnosen bland dessa var luftvägsinfektion. De hade i stor utsträckning fått hostmedicin med efedrin (vilket medfört klassificering till grupp 01D) eller medel mot bronkialspasm utan att astma förelegat.

Tabell 4. Antal personer i urvalet för journalstudien som haft eller inte haft allergisk manifestation efter diagnos.

Diagnos		Antal personer	Procent
Någon allergisk manifestation		82	42
därav	Astma inkl astmatisk bronkit hos barn	36	
	Urtikaria	23	
	Eksem	21	
	Allergisk rinit	8	
	Allergisk konjunktivit	3	
	Misstänkt allergi	4	
	Ingen allergisk manifestation	115	58
Totalt		197	100

Prevalensen av allergiska besvär med sjukvårdskontakt

Mot bakgrund av de hittills presenterade resultaten kan man göra vissa uppskattningar av prevalensen av allergiska besvär som lett till sjukvårdskontakt. År 1983 bodde i Tierp 20 907 personer (hela året eller del av året). Hur stort antal av dessa som haft olika typer av sjukvårdskontakt för allergiproblem under året framgår av tabell 5.

Tabell 5. Prevalensen av allergiska besvär som lett till sjukvårdskontakt bland personer bosatta i Tierp.

Typ av sjukvårdskontakt	Antal personer	Procentuell andel av befolkningen
Diagnos i öppen eller sluten vård	549	2,6
Läkemedel i grupp 04	637	3,0
Läkemedel i grupp 01D eller grupp 04	2 073	9,9
Diagnos i öppen eller sluten vård eller läkemedel i grupp 04	1 043	5,0
Diagnos i öppen eller sluten vård eller läkemedel i grupp 01D eller grupp 04	2 335	11,2

Prevalensberäkningen ger sålunda högst varierande resultat beroende på hur man definierar typen av sjukvårdskontakt som indikerar allergiska besvär. Den högsta siffran (11,2 %) är uppenbarligen för hög med hänsyn till resultatet av den tidigare nämnda journalstudien. Om man antar att den funna siffran i urvalet (nämligen 58 %) utan allergisk manifestation gäller alla dem som enbart fått läkemedel i grupperna 01D och 04 blir i stället totalprevalensen 6,2 %.

I tabell 6 redovisas vissa av prevalenssiffrorna med uppdelning efter ålder. Det framgår av tabellen att skillnaderna i prevalens i olika åldrar är måttliga. De högsta siffrorna finner man för barnen när det gäller uppskattningar som grundar sig på diagnosförekomst. Tar man även med läkemedel finner man höga prevalenssiffror även för de allra äldsta.

Tabell 6. Prevalensen av allergiska besvär som lett till sjukvårdskontakt bland personer bosatta i Tierp år 1983 efter ålder.

Ålder	Procentuell andel av befolkningen som haft sjukvårdskontakt avspeglad som:		
	Diagnos i öppen eller sluten vård	Diagnos i öppen eller sluten vård eller läkemedel i grupp 04	Diagnos i öppen eller sluten vård eller läkemedel i grupperna 01D eller 04
0-14	4,0	6,2	14,4
15-44	2,5	4,5	8,2
45-64	2,2	4,5	11,4
65-74	2,4	4,7	12,1
75 och däröver	2,1	6,3	15,3
Totalt	2,6	5,0	11,2

Vissa personer med allergiska besvär har endast sporadisk kontakt med sjukvården. Det är därför av intresse att även belysa förekomsten av allergiska problem som lett till sjukvårdskontakt i ett längre tidsperspektiv. I tabell 7 redovisas på motsvarande sätt som i tabell 5 antalet personer med olika typer av sjukvårdskontakt för allergiska besvär under sexårsperioden 1978—1983. Under denna period (eller del av perioden) bodde sammanlagt 24 806 personer i Tierp.

Tabell 7. Prevalensen av allergiska besvär som lett till sjukvårdskontakt bland personer bosatta i Tierp under sexårsperioden 1978—1983

Typ av sjukvårdskontakt	Antal personer	Procentuell andel av befolkningen
Diagnos i öppen eller sluten vård	2 508	10,1
Läkemedel i grupp 04	2 644	10,7
Läkemedel i grupp 01D eller grupp 04	7 079	28,5
Diagnos i öppen eller sluten vård eller läkemedel i grupp 04	4 194	16,9
Diagnos i öppen eller sluten vård eller läkemedel i grupp 01D eller grupp 04	7 977	32,2

Det framgår av tabellen att prevalenssiffrorna nu varierar mellan 10 % och 32 % av befolkningen.

Av skäl som tidigare angivits måste den högre siffran betraktas som en överskattning eftersom den starkt influeras av förekomsten av hostmediciner innehållande efedrin som ej kan sättas i samband med allergiska besvär. Den tidigare redovisade journalstudien gällde endast ett år och dess resultat kan därför inte utan vidare appliceras på sexårsperioden. Fler personer av dem med enbart läkemedel har emellertid chans att fångas upp med en allergidiagnos under sexårsperioden. Reduktionen med hänsyn till hostmediciner och vissa läkemedel ur grupp 04 som förskrivits på andra indikationer än allergiproblem (t. ex. sömnstörningar) bör därför vara mindre än de 58 % som gällde för urvalet under år 1983. En grov uppskattning skulle kunna vara att den beräknade högsta prevalenssiffran ligger mellan 20 och 25 %.

Särskild studie av allergiska besvär bland barn

Nyligen har en avhandling presenterats vid institutionen för socialmedicin i Uppsala som bl. a. gällde vårdutnyttjande och läkemedelsförskriv-

ning till småbarn. (Finn Rasmussen: Self-care, medical care and prescription drugs in early childhood. Uppsala 1988). Avhandlingen bygger till övervägande del på uppgifter hämtade från forskningsdatabasen i Tierp. För allergiutredningens räkning har vissa bearbetningar gjorts av detta material för att belysa utvecklingen av allergiförekomst under de fem första levnadsåren.

I denna studie har vi främst studerat de bland småbarn mest förekommande allergiska sjukdomarna, nämligen astma och atopiskt eksem. Vidare har vi undersökt förekomsten av läkemedelsförskrivningar inom grupperna Medel mot bronkialspasm och slemhinneansvällning (grupp 01D), Medel mot allergisjukdomar (grupp 04) och Glukokortikoider till utvärtes bruk (grupp 16B), dvs. krämer och salvor innehållande hydrokortison eller annan glukokortikoid som bl. a. används vid atopiskt eksem.

En särskild statistisk analysteknik (s. k. life table-analys) har använts som gör det möjligt att redovisa andelen barn som fått viss diagnos eller visst läkemedel någon gång före en bestämd ålder. Tekniken gör det möjligt att optimalt utnyttja information även beträffande barn som under observationstiden flyttat ut ur området och sålunda förlorats för vidare uppföljning. Olika kohorter av barn födda 1975—1980 har studerats. De har följts under sina fem första levnadsår.

I tabell 8 redovisas den kumulativa andelen barn med minst ett läkarbesök i Tierp för de båda studerade diagnoserna vid olika åldrar.

Tabell 8. Kumulativ andel barn med minst ett läkarbesök i Tierp för diagnoser efter olika åldrar.

Diagnos	Uppföljningstid, år				
	0,5	1	2	3	5
Astma	0,00	0,00	0,01	0,02	0,03
Atopiskt eksem	0,00	0,01	0,04	0,06	0,08
Någon av dessa diagnoser	0,01	0,02	0,05	0,08	0,10

Det framgår av tabellen att 3 % av barnen före fem års ålder någon gång fått diagnosen astma vid läkarbesök vid vårdcentralen i Tierp. Motsvarande siffra för atopiskt eksem var 8 %. 10 % av barnen hade vid fem års ålder haft någon av dessa diagnoser.

Tabell 9 redovisar på motsvarande sätt förekomsten av vissa receptförskrivna läkemedel.

Tabell 9. Kumulativ andel barn med minst ett utköp av vissa läkemedel efter olika åldrar.

Läkemedelsgrupp	Uppföljningstid, år				
	0,5	1	2	3	5
Medel mot bronkialspasm etc. (grupp 01D)	0,06	0,15	0,26	0,34	0,47
Medel mot allergisjukdomar (grupp 04)	0,02	0,03	0,07	0,11	0,17
Glukokortikoider för utvärtes bruk (grupp 16B)	0,08	0,13	0,23	0,27	0,32
Något av ovanstående läkemedel	0,14	0,28	0,44	0,53	0,66

Det framgår av tabellen att 47 % av barnen fått medel mot bronkialspasm och slemhinneansvällning, 17 % medel mot allergisjukdomar och 32 % glukokortikoider för utvärtes bruk före fem års ålder. Totalt hade 66 % av barnen fått något läkemedel inom dessa grupper före fem års ålder.

Tabell 10. Kumulativ andel barn med minst ett läkarbesök i Tierp för viss diagnos och/eller minst ett utköp av vissa läkemedel efter olika åldrar.

Diagnos och/eller läkemedel	Uppföljningstid, år				
	0,5	1	2	3	5
Astma eller medel mot bronkialspasm	0,04	0,14	0,25	0,33	0,47
Atopiskt eksem eller glukokortikoider	0,08	0,15	0,23	0,48	0,33
Astma eller atopiskt eksem eller medel mot bronkialspasm eller glukokortikoider eller medel vid allergisjukdomar	0,14	0,28	0,44	0,53	0,66

I tabell 10 redovisas motsvarande analyser om man samtidigt tar hänsyn till de diagnoser och läkemedel som redovisats i tabellerna 8 och 9. Resultaten överensstämmer nästan helt med vad man fann i tabell 9 avseende läkemedel.

Tolkningen av dessa uppgifter måste ske mot bakgrund av flera förhållanden. Uppgifterna om diagnoser är underskattade eftersom de endast avser läkarbesök vid vårdcentralen i Tierp. I en metodstudie i den tidigare nämnda avhandlingen kunde visas att antalet barn med astmadiagnos någon gång före fem års ålder var större än vad här visats, eftersom flera av dessa barn skötts främst vid barnkliniken vid Akademiska sjukhuset. I en begränsad urvalsstudie fann vi att 6 % av barnen fått diagnosen astma om hänsyn även togs till läkarbesök gjorda vid Akademiska sjukhuset.

Det bör vidare framhållas att en del barn med atopiskt eksem ej gjort läkarbesök vid vårdcentralen för detta. Erfarenhetsmässigt omhändertas barn med lindrigt atopiskt eksem inte sällan vid barnavårdcentralerna och besök av denna typ ingår ej i detta material.

Om sålunda de studerade diagnoserna är underskattade, torde i stället läkemedelsuppgifterna kunna leda till överskattning av förekomsten av allergiska besvär. Hostmediciner inom grupp 01D ges inte sällan utan att astma förekommer och hydrokortisonsalva torde förskrivas vid andra okarakteristiska hudåkommor än atopiskt eksem. Vissa medel i grupp 04, främst Theralen, förskrivs förutom mot klåda hos barn med atopiskt eksem också ofta som sömngivande medel till småbarn. På basen av de här presenterade uppgifterna är det därför svårt att uppskatta förekomsten av allergiska tillstånd hos småbarn.

Sammanfattning

Förekomsten av allergiska sjukdomar som lett till läkarbesök vid vårdcentral, inläggning på sjukhus och/eller apoteksuttag av vissa grupper av receptläkemedel kartlades i en landsbygdsbefolkning på basen av information från en forskningsdatabas. Resultaten visade att knappt 3 % av hela befolkningen i den aktuella kommunen gjort läkarbesök eller legat på sjukhus med allergidiagnos under ett år. Diagnos i öppen eller sluten vård eller apoteksuttag av läkemedel mot allergisjukdomar förelåg för 5 % av populationen under samma tid. Motsvarande siffror för en sexårsperiod var 10 % med någon allergidiagnos i öppen eller sluten vård samt 17 % om även uttag av läkemedel mot allergisjukdomar inräknas.

En särskild studie avsåg småbarn som följts under de fem första levnadsåren. På femårsdagen hade läkarbesök vid vårdcentral gjorts av 3 % av barnen för astma, av 8 % för atopiskt eksem och 10 % för någon av dessa diagnoser.

Det bör understrykas att tolkningen av resultaten är förenad med viss osäkerhet. För det första avser uppgifterna endast personer som haft vissa typer av sjukvårdskontakter, vilket leder till underskattningar. För det andra förekommer osäkerhet i innebörden av vissa diagnoser och oklarhet om indikationerna för viss läkemedelsförskrivning vilket kan innebära överskattningar av prevalensen allergiska sjukdomar. Denna studie ger emellertid en bild av förekomsten av vissa viktiga allergiska sjukdomar såsom detta kan utläsas genom kontakter med sjukvården.

Statens offentliga utredningar 1989

Kronologisk förteckning

1. Rapport av den särskilde utredaren för granskning av hotbilden mot och säkerhetsskyddet kring statsminister Olof Palme. C.
2. Beskattning av fåmansföretag. Fi.
3. Integriteten vid statistikproduktion. C.
4. Fasta Öresundsförbindelser. K.
5. Samordnad länsförvaltning. Del 1: Förslag. C.
6. Samordnad länsförvaltning. Del 2: Bilagor. C.
7. Vidgad etableringsfrihet för nya medier. U.
8. UD:s presstjänst. UD.
9. Särskild inkomstskatt för utländska artister m.fl. Fi.
10. Två nya treåriga linjer. U.
11. Hushållssparandet - Huvudrapport från Spardelegationens sparundersökning. Fi.
12. Den regionala problembilden. A.
13. Mångfald mot enfald. Del 1. A.
14. Mångfald mot enfald. Del 2. Lagstiftning och rättsfrågor. A.
15. Storstadstrafik 2 - Bakgrundsmaterial. K.
16. Kostnadsutveckling och konkurrens i banksektorn. Fi.
17. Risker och skydd för befolkningen. Fö.
18. SÄPO - Säkerhetspolisens arbetsmetoder. C.
19. Regionalpolitikens förutsättningar. A.
20. Tullregisterlag m.m. Fi.
21. Sätt värde på miljön - miljöavgifter på svavel och klor. ME.
22. Censurlagen - en modernisering av biografförordningen. U.
23. Parkeringsköp. Bo.
24. Statligt finansiellt stöd? I.
25. Rapporter till finansieringsutredningen. I.
26. Kustbevakningens roll i den framtida sjöövervakningen. Fi.
27. Forskning vid de mindre och medelstora högskolorna. U.
28. Utbildningar för framtidens tandvård. U.
29. Samarbete kring klinisk utbildning och forskning inför 90-talet. U.
30. Professorstillsättning. En översyn av proceduren vid tillsättning av professorstjänster. U.
31. Statens mät- och provstyrelse. I.
32. Miljöprojekt Göteborg - för ett renare Hisingen. ME.
33. Reformerad inkomstbeskattning
    - Skattereformens huvudlinjer. Del 1.
    - Inkomst av kapital. Del 2.
    - Inkomst av tjänst, lagtext och kommentarer. Del 3.
    - Bilagor, expertrapporter. Del 4. Fi.
34. Reformerad företagsbeskattning
    - Motiv och lagförslag. Del 1.
    - Expertrapporter. Del 2. Fi.
35. Reformerad mervärdeskatt m.m.
    - Motiv. Del 1.
    - Lagtext och bilagor. Del 2. Fi.
36. Inflationskorrigerad inkomstbeskattning. Fi.
37. Utländska förvärv av Svenska företag - en studie av utvecklingen. I.
38. Det nya skatteförslaget - sammanfattning av skatteutredningarnas betänkanden. Fi.
39. Hjälpmedelsverksamhetens utveckling - kartläggning och bedömning. S.
40. Datorisering av tullrutinerna - slutrapport. Fi.
41. Samerätt och sameting. Ju.
42. Det civila försvaret. Del 1.
    Det civila försvaret. Del 2. Författningstext. Fö.
43. Storstadstrafik 3 - Bilavgifter. K.
44. Översyn av vapenlagstiftningen. Ju.
45. Standardiseringens roll i EFTA/EG - samarbetet. I.
46. Arméns utveckling och försvarets planeringssystem. Fö.
47. Hjälpmedelsverksamhetens utveckling - Bilagor. S.
48. Energiforskning för framtiden. ME.
49. Energiforskning för framtiden. Bilagor. ME.
50. Stiftelser för samverkan. U.
51. Den gravida kvinnan och fostret - två individer. Om fosterdiagnostik. Om sena aborter. Ju.
52. Det statliga energiforskningsprogrammet - aktörer inom energisektorn. ME.
53. Arbetstid och välfärd.
    Arbetstid och välfärd. Bilagedel A.
    Arbetstid och välfärd. Bilagedel B. A.
54. Rätt till gymnasieutbildning för svårt rörelsehindrade ungdomar. S.
55. Fungerande regioner i samspel. A.
56. Fiskprisregleringen och fiskeriadministrationen. JO.
57. DO och Nämnden mot etnisk diskriminering — de tre första åren.
58. Undantagandepensionärernas ekonomi. S.
59. Nominering av redovisningskonsulter. C.
60. Huvudbetänkande från alternativmedicinkommittén. S.
61. Hälsohem. S.
62. Alternativa terapier i Sverige. S.
63. Värdering av alternativmedicinska teknologier. S.
64. Kommunalbot. C.
65. Staten i geografin. A.

Statens offentliga utredningar 1989

Kronologisk förteckning

66. Begreppet krigsmateriel. UD.
67. Levnadsvillkor i storstadsregioner. SB.
68. Storstadens partier och valdeltagande 1948-1988. SB.
69. Storstadsregioner i förändring. SB.
70. Storstädernas arbetsmarknad. SB.
71. Ny bostadsfinansiering. Bo.
72. Värdepappersmarknaden i framtiden. Fi.
73. TV - politiken. U.
74. Forskningsetisk prövning. Organisation, information och utbildning. U.
75. Etisk granskning av medicinsk forskning. De forskningsetiska kommittéernas verksamhet. U.
76. Att förebygga ALLERGI / överkänslighet. S.
77. Expertbilaga. Beskrivningar av ALLERGI / överkänslighet. S.
78. Statistikbilaga. Omfattning av ALLERGI / överkänslighet. S.

Statens offentliga utredningar 1989

Systematisk förteckning

Statsrådsberedningen

Levnadsvillkor i storstadsregioner. [67]
Storstadens partier och valdeltagande 1948-1988. [68]
Storstadsregioner i förändring. [69]
Storstädernas arbetsmarknad. [70]

Justitiedepartementet

Samerätt och sameting. [41]
Översyn av vapenlagstiftningen. [44]
Den gravida kvinnan och fostret - två individer. Om fosterdiagnostik. Om sena aborter. [51]

Utrikesdepartementet

UD:s presstjänst. [8]
Begreppet krigsmateriel. [66]

Försvarsdepartementet

Risker och skydd för befolkningen. [17]
Det civila försvaret. Del 1. [42]
Det civila försvaret. Del 2. Författningstext. [42]
Arméns utveckling och försvarets planeringssystem. [46]

Socialdepartementet

Hjälpmedelsverksamhetens utveckling - kartläggning och bedömning. [39]
Hjälpmedelsverksamhetens utveckling - Bilagor. [47]
Rätt till gymnasieutbildning för svårt rörelsehindrade ungdomar. [54]
Undantagandepensionärernas ekonomi. [58]
Huvudbetänkande från alternativmedicinkommittén. [60]
Hälsohem. [61]
Alternativa terapier i Sverige. [62]
Värdering av alternativmedicinska teknologier. [63]
Att förebygga ALLERGI / överkänslighet. [76]
Expertbilaga. Beskrivningar av ALLERGI / överkänslighet. [77]
Statistikbilaga. Omfattning av ALLERGI / överkänslighet. [78]

Kommunikationsdepartementet

Fasta Öresundsförbindelser. [4]
Storstadstrafik 2 - Bakgrundsmaterial. [15]
Storstadstrafik 3 - Bilavgifter. [43]

Finansdepartementet

Beskattning av fåmansföretag. [2]
Särskild inkomstskatt för utländska artister m.fl. [9]
Hushållsparandet - Huvudrapport från Spardelegationens sparundersökning. [11]
Kostnadsutveckling och konkurrens i banksektorn. [16]
Tullregisterlag m.m. [20]
Kustbevakningens roll i den framtida sjöövervakningen. [26]
Reformerad inkomstbeskattning
- Skattereformens huvudlinjer. Del 1. [33]
- Inkomst av kapital. Del 2. [33]
- Inkomst av tjänst, lagtext och kommentarer. Del 3. [33]
- Bilagor, expertrapporter. Del 4. [33]
Reformerad företagsbeskattning
- Motiv och lagförslag. Del 1. [34]
- Expertrapporter. Del 2. [34]
Reformerad mervärdeskatt m.m.
- Motiv. Del 1. [35]
- Lagtext och bilagor. Del 2. [35]
Inflationskorrigerad inkomstbeskattning. [36]
Det nya skatteförslaget - sammanfattning av skatteutredningarnas betänkanden. [38]
Datorisering av tullrutinerna - slutrapport. [40]
Värdepappersmarknaden i framtiden. [72]

Utbildningsdepartementet

Vidgad etableringsfrihet för nya medier. [7]
Två nya treåriga linjer. [10]
Censurlagen - en modernisering av biografförordningen. [22]
Forskning vid de mindre och medelstora högskolorna. [27]
Utbildningar för framtidens tandvård. [28]
Samarbete kring klinisk utbildning och forskning inför 90-talet. [29]
Professorstillsättning. En översyn av proceduren vid tillsättning av professorstjänst. [30]
Stiftelser för samverkan. [50]
TV - politiken. [73]
Forskningsetisk prövning. Organisation, information och utbildning. [74]
Etisk granskning av medicinsk forskning.
De forskningsetiska kommittéernas verksamhet. [75]

Jordbruksdepartementet

Fiskprisregleringen och fiskeriadministrationen. [56]

Statens offentliga utredningar 1989

Systematisk förteckning

Arbetsmarknadsdepartementet

Den regionala problembilden. [12]
Mångfald mot enfald. Del 1. [13]
Mångfald mot enfald. Del 2.
Lagstiftning ochrättsfrågor. [14]
Regionalpolitikens förutsättningar. [19]
Arbetstid och välfärd.
Arbetstid och välfärd. Bilagedel A.
Arbetstid och välfärd. Bilagedel B. [53]
Fungerande regioner i samspel. [55]
DO och Nämnden mot etnisk diskriminering
— de tre första åren. [57]
Staten i geografin. [65]

Industridepartementet

Statligt finansiellt stöd. [24]
Rapporter till finansieringsutredningen. [25]
Statens mät- och provstyrelse. [31]
Utländska förvärv av svenska företag - en studie av utvecklingen. [37]
Standardiseringens roll i EFTA/EG - samarbetet. [45]

Civildepartementet

Rapport av den särskilde utredaren för granskning av hotbilden mot och säkerhetsskyddet kring statsminister Olof Palme. [1]
Integriteten vid statistikproduktion. [3]
Samordnad länsförvaltning. Del 1: Förslag. [5]
Samordnad länsförvaltning. Del 2: Bilagor. [6]
SÄPO - Säkerhetspolisens arbetsmetoder. [18]
Nominering av redovisningskonsulter. [59]
Kommunalbot. [64]

Bostadsdepartementet

Parkeringsköp. [23]
Ny bostadsfinansiering. [71]

Miljö- och energidepartementet

Sätt värde på miljön - miljöavgifter på svavel och klor. [21]
Miljöprojekt Göteborg - för ett renare Hisingen. [32]
Energiforskning för framtiden. [48]
Energiforskning för framtiden. Bilagor. [49]
Det statliga energiforskningsprogrammet - aktörer inom energisektorn. [52]

ALLMÄNNA FÖRLAGET

BESTÄLLNINGAR: ALLMÄNNA FÖRLAGET, KUNDTJÄNST, 106 47 STOCKHOLM,
TEL: 08-739 96 30, FAX: 08-739 95 48.
INFORMATIONSBOKHANDELN, MALMTORGSGATAN 5 (VID BRUNKEBERGSTORG), STOCKHOLM.