

Rapport från informations- och samrådsmöte om MPR vaccination, vitamin D och autism

Ett rådslag om tänkbara orsaker till autism
bland barn i Sverige med somaliskt ursprung
Tisdagen den 8 september 2009

Citera gärna Socialstyrelsens rapporter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd för att använda dem.

Artikelnr 2009-11-10

Sättning Tiina Laukkanen

Publicerad www.socialstyrelsen.se november 2009

Förord

Socialstyrelsen inbjöd tisdagen den 8 september 2009 företrädare för den svensk-somaliska gruppen i Tensta/Rinkeby och sakkunniga inom hälso- och sjukvården till ett informations- och samrådsmöte om tänkbara orsaker till autism bland barn med somaliskt ursprung. Svensk-somaliska barn har enligt aktuell forskning 3-4 gånger högre förekomst av autism jämfört med barn av annan bakgrund. I Tensta/Rinkeby finns en oro för att vaccination mot mässling, som ingår i trippelvaccinet mot mässling, påssjuka och röda hud (MPR-vaccinet) skulle kunna orsaka autism. Vaccinationstäckningen är i dessa kommuner avsevärt lägre än i Stockholms län och Sverige i övrigt. Systematiska kunskapsmanställningar har inte kunnat finna något vetenskapligt stöd för samband mellan MPR-vaccinationer och autism. Socialstyrelsen och de sakkunniga inom hälso- och sjukvården som deltog i mötet bedömer det vaccin som nu används som säkert.

Informations- och samrådsmötet kan sägas ha två huvudyften, dels att öka vaccination med MPR vaccin till barnen och dels att diskutera hur man skulle kunna samarbeta för att komma ett steg närmare förklaringen till varför barn i somaliska familjer har ökad förekomst av autism. Denna rapport är en sammanställning av föredrag, diskussioner och slutsatser från mötet. För fakta och analyser i rapporten ansvarar respektive expert och är inte nödvändigtvis ett uttryck för Socialstyrelsens policy.

Eva Wallin

Enhetschef

Analysenheten/Hälso- och sjukvårdsavdelningen

Innehåll

| | |
|---|----|
| <i>Förord</i> | 3 |
| <i>Program</i> | 7 |
| <i>Deltagarförteckning</i> | 8 |
| <i>Informations- och samrådsmötets bakgrund och syfte</i> | 9 |
| Bakgrund..... | 9 |
| Oron kring MPR-vaccinationerna bland svensk-somalier i Tensta och Rinkeby | 10 |
| <i>Information från sakkunniga inom hälso- och sjukvården</i> | 11 |
| MPR vaccination i Rinkeby och Tensta och Sverige i övrigt?..... | 11 |
| Forskningsresultat kring MPR vaccinet..... | 13 |
| Presentation av vitamin D studie | 18 |
| D-vitaminets effekter på kroppen | 19 |
| Vitamin D och psykisk sjukdom..... | 24 |
| Strategier för barnafödande | 27 |
| Autism bland barn i Stockholm | 29 |
| Autism hos barn – vad vet vi om orsaker? | 30 |
| <i>Avslutande diskussion och slutsatser</i> | 33 |
| Om MPR-vaccination och autism | 33 |
| Varför vaccinerar man med MPR vaccin vid två tillfällen?..... | 34 |
| Kostens betydelse bör uppmärksammas | 34 |
| D-vitamintillskott..... | 35 |
| Toxiska ämnens betydelse..... | 36 |
| Om forskning och forskningsbehov | 36 |
| Svensk-somalier bör vara inkopplade i forskningen | 36 |
| Fortsatt dialog | 36 |
| <i>Referenser</i> | 37 |

Program

Information och samråd om MPR vaccination, vitamin D och autism.

Tisdagen den 8 september 2009.

| | | |
|-------|--|--|
| 14.00 | Inledning Presentation | Eva Wallin Anders Hedberg |
| 14.10 | Vilken bakgrund har oron runt vaccinationen i Rinkeby och Tensta? | Mohamed Hagih Farah |
| 14.20 | Hur vaccineras barnen i Rinkeby/Tensta och Sverige i övrigt? | Gunnel Bågenholm |
| 14.30 | Forskningsresultat runt MPR vaccinet | Anders Lindberg |
| 14.45 | Presentation av vitamin D studie | Gunnel Bågenholm |
| Paus | | |
| 15.05 | D-vitaminets effekter på kroppen | Maria Sääf |
| 15.20 | Vitamin D och psykisk sjukdom | Mats Humble |
| 15.35 | Strategier för barnafödande | Birgitta Essén |
| 15.50 | Autism bland barn i Stockholm | Martina Barnevik-Olsson Elisabeth Fernell |
| 16.05 | Planerad fortsatt forskning om autism och möjliga orsakssamband | Elisabeth Fernell Martina Barnevik-Olsson |
| 16.25 | Hur går vi vidare? Samråd. | |
| 17.00 | Mötet avslutas | |

Deltagarförteckning

Företrädare för Somalier i Sverige

Bashir Aman Ali, Imam, Rektor Al-Azhar skolan, Vällingby

Barni Nor, doktorand och nutritionist, Inst. för kvinnors och barns hälsa, Uppsala Universitet

Ibrahim Bouraleh, Ordförande i Islamiska föreningen i Rinkeby, F.d. ordförande i Somaliernas Riksförbund i Sverige, Sekreterare i Förenade Islamiska Föreningar i Sverige (FIFS)

Mohamed Hagi Farah, Medborgarvärd, Spånga

Saida Mohamed Jama, Distriktsläkare, Järva Närsjukhus, Spånga

Asia Ali Mohamed, ST-läkare i barn och ungdomspsykiatri, BUP-kliniken i Stockholm

Yaqub Aw Aden Abdi, Psykiatriker, Järfälla

Abdalla Abdirahman Jama, Upplands Väsby

Nasser Husein, Lärarstuderande Konradsberg, Stockholm

Sakkunniga inom hälso- och sjukvården

Elisabeth Fernell, Docent, Autismcenter för små barn, Rosenlund, Stockholm

Martina Barnevik Olsson, Överläkare, Specialist i barn- och ungdomspsykiatri, Prima Barn & Ungdomspsykiatri AB, Stockholm

Gunnel Bågenholm, Barnhälsovårdsöverläkare, BHV-enhet Nord, S:t Görans sjukhus, Stockholm

Maria Sääf, Överläkare, Kliniken för Endokrinologi, Metabolism och Diabetes, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm

Birgitta Essén, Docent, Universitetslektor i internationell kvinno- och mödrahälsovård, Institutionen för kvinnors och barns hälsa, Internationell mödra- och barnhälsovård (IMCH), Akademiska sjukhuset, Uppsala

Mats Humble, Överläkare, Carema Hjärnhälsan Värmdö, Gustafsberg

Anders Lindberg, f.d. smittskyddsläkare, medlem i SBU:s expertgrupp ”Vacciner för barn”, Halmstad

Socialstyrelsen

Eva Wallin, Projektansvarig enhetschef, Socialstyrelsens hälso- och sjukvårdsavdelning

Anders Hedberg, Projektledare, Socialstyrelsens hälso- och sjukvårdsavdelning

Jan Ole Nordgaard, Informationsspecialist, Socialstyrelsens informationsavdelning

Informations- och samrådsmötets bakgrund och syfte

Socialstyrelsen arrangerade tisdagen den 8 september 2009 ett informations- och samrådsmöte om MPR-vaccination, vitamin D och autism mellan sakkunniga inom hälso- och sjukvården och särskilt inbjudna representanter från den svensk-somaliska befolkningen i Rinkeby/Tensta. Enhetschefen Eva Wallin var moderator vid mötet och hälsade deltagarna välkomna. Hon framhöll att Socialstyrelsen är en statlig myndighet som bl a arbetar för en god vård på lika villkor för hela befolkningen, oavsett politiska eller religiösa uppfattningar.

Bakgrund

Anders Hedberg, projektledare och koordinator mellan inbjudna svensk-somalier, sakkunniga inom hälso- och sjukvården och Socialstyrelsen, redovisade bakgrunden till mötet. Socialstyrelsen har av barnhälsovården uppmärksammat på att det rapporterats om en överrepresentation av autism bland barn till svensk-somaliska invandrare i Stockholmsområdet. Svensk-somaliska barn har enligt aktuell forskning 3-4 ggr högre förekomst av autism jämfört med barn med annat ursprung [1]. Somalier i Sverige har uttryckt oro för att orsakerna till överrepresentationen av autism skulle kunna bero på vaccination mot mässling, ett vaccin som ingår i trippelvaccinet mot mässling, påssjuka och röda hund (MPR-vaccinet). Vi har en hög vaccinationstäckning i Sverige men pga. sjukdomens smittsamhet är det allvarligt om vissa grupper i befolkningen står utan skydd. Om en stor grupp inte vaccinerar sina barn kan vaccinations-täckningen sjunka under den gräns på cirka 90 procent då virus börjar cirkulera i befolkningen och ge upphov till en epidemi. Socialstyrelsen tar därför denna oro på mycket stort allvar.

Enligt förhärskande evolutionsgenetiska teorier utvandrade människan (homo sapiens) från Afrika för över 100 000 år sedan. Vi hade då sannolikt samma hudfärg och pratade eventuellt också samma språk [2]. Några befolkningsgrupper bosatte sig uppe i Norden, anpassade sig till vårt klimat och förlorade under evolutionen sin skyddande pigmentering i huden. Tidpunkten för utvandringen från Afrika är osäker och det beskrivna förloppet en smula spekulativt och schematiskt beskrivet men låter ändå inte helt orimligt. Poängen med hela resonemanget är att ljushyade personer på grund av mindre skyddspigmentering i sin hud lättare kom att drabbas av hudcancer (exempelvis malignt melanom) men att de istället fick lättare att syntetisera vitamin D i sin hud. Mörkhyade personer med bättre skyddspigmentering i sin hud drabbades å andra sidan inte lika lätt av malignt melanom men har i stället svårare att syntetisera vitamin D i sin hud. Vad har nu detta med autism att göra?

För att förklara tänkbara orsaker till skillnaderna i förekomst av autism mellan svenskar av somaliskt ursprung och etniska svenskar har forskarna inriktat sig på faktorer som skiljer sig åt bland de båda folkgrupperna. Faktorer som

diskuterats är bland annat påverkan av skadliga ämnen, bristtillstånd samt eventuella genetiska skillnader.

För att om möjligt undanröja den osäkerhet som råder har Socialstyrelsen gett docent Elisabeth Fernell och överläkare Martina Barnevik Olsson, specialist i barn- och ungdomspsykiatri, i uppdrag att göra en kunskapsmanställning om tänkbara orsaker till autism bland barn till somalier bosatta i Sverige. Informations- och samrådsmötet kan sägas ha två huvudyften:

- att öka vaccination med MPR vaccin till barnen
- att diskutera hur man skulle kunna samarbeta för att komma ett steg närmare förklaringen till varför barn i somaliska familjer har ökad förekomst av autism

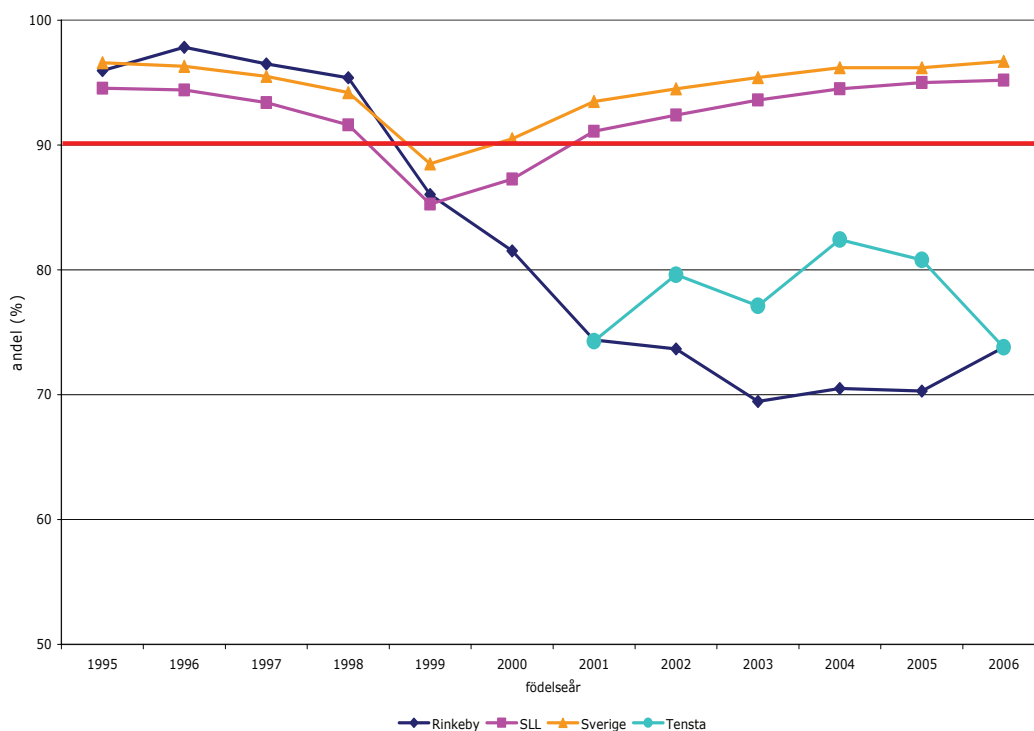
Oron kring MPR-vaccinationerna bland svensk-somalier i Tensta och Rinkeby

Mohammed Hagih Farah är medborgarvärd i Tensta/Rinkeby och för somaliernas talan vid kontakter med myndigheter och media. Han är också ordförande i Järva Föräldraallians som är en opolitisk och religiöst obunden förening för föräldrar i Järva. Alliansen vill bland annat verka för en likvärdig skola i kommunerna och friskolorna och ska arbeta för ökad respekt och förståelse för den etniska och kulturella mångfalden. Han redovisade bakgrunden till den oro många föräldrar i Tensta/Rinkeby känner rörande orsakerna till autism. Det tillstånd som svensk-somalierna kallar ”den svenska sjukan” eller ”den västerländska sjukan” tycks ha drabbat den somaliska gruppen särskilt hårt. Högre än förväntad förekomst av autism bland barn till somaliska immigranter har rapporterats från två städer med stora somaliska grupper: Stockholm och Minneapolis i Minnesota. Mohammed Hagih Farah vill som förälder förmedla den oro som många svensk-somalier känner för att vaccinera barnen mot mässling och vill för säkerhets skull vänta med MPR-vaccinationen till barnen är 3-4 år. Han uppger sig inte kunna ta på sig de skuld känslor han skulle få om barnen blir autistiska efter en MPR-vaccination. Han anser att Socialstyrelsen bör utreda frågan om sambandet mellan vaccinationer mot mässling och autism. Han är tacksam för initiativet till detta möte och vill ha en fortsatt dialog om dessa frågor.

Information från sakkunniga inom hälso- och sjukvården

MPR vaccination i Rinkeby och Tensta och Sverige i övrigt?

Barnhälsovårdsöverläkare Gunnel Bågenholm konstaterar att man inom barnhälsovården har ett ansvar för att följa vaccinationstäckningen i Sverige. Hon började med att redovisa andelen vaccinerade med MPR vaccin mot mässlig, påssjuka och röda hud i Tensta och Rinkeby som låg långt under genomsnittet i Stockholms län och hela Sverige (figur 1).



Figur 1. Andel (%) barn i olika födelsekohorter MPR-vaccinerade före 2 års ålder i Sverige, Stockholms län, Rinkeby och Tensta hos barn födda 1995-2006.

År 2008 (barn födda 2006) låg vaccinationstäckningen i Tensta och Rinkeby kring 75 procent vilket innebär risk för en lokal epidemi då låg vaccinationstäckning redan förelegat ett antal år. En viktig orsak till den låga andelen vaccinerade är att det finns en oro för att vaccin mot mässling kan orsaka autism.

Barnhälsovårdsenheten gör stora insatser för att informera och svara på frågor från allmänheten, samt informera om MPR-vaccinet som Socialstyrelsen anser säkert. Under 2007- 2009 har man bl a medverkat i en lokal TV kanal samt medverkat i föräldraträffar med föräldrar som har barn i skolan fr.a. på en

friskola med många svensk-somaliska barn. Under våren 2008 hade man 5 träffar med föräldrar på den öppna förskolan i Rinkeby för att diskutera rädslan för vaccinationer mot mässling och autism. Man har också genomfört en föreläsning vid Kista folkhögskola för kvinnor som invandrat till Sverige och haft åtskilliga möten med personer verksamma i Rinkeby.

Asli Kulane, en somalisk läkare och forskare vid Karolinska Institutet, bekräftar i en fokusgruppsstudie bland somaliska kvinnor i Tensta/Rinkeby att de inte vill vaccinera sina barn då de tror att vaccinet kan leda till autism hos barnet. Hon konstaterade vidare att skrivet informationsmaterial sällan läses men att man inte hade några större klagomål på BVC's omhändertagande [3]. Gunnel Bågenholm konstaterade att enbart skriftligt material har väldigt liten betydelse för om man skall känna sig trygg med vaccinet eller inte.

Mässling är en av de mest smittsamma sjukdomar vi känner till. Innan man utvecklade vaccin mot mässling insjuknade under 1960- och 70-talet cirka 90 000 barn per år och antalet barn som vårdades på sjukhus var då ca 900 per år. Cirka 20 procent av barnen fick komplikationer av mässlingssjukdomen. Mellan 7-9 procent fick öroninflammation (otit), mellan 1-6 procent lunginflammation (pneumoni) och mellan 1-2 per 1 000 fick hjärninflammation (encefalit). Cirka 1 per 1000-2000 barn dog av sin sjukdom och 1-9 per 100 000 drabbades senare av SSPE dvs. hjärnskrumpning.



*Barn med utslag av mässling.
Foto: CDC, Atlanta, USA.*

Gunnel Bågenholm ställde mot bakgrund av dessa historiska siffror frågan hur farlig mässlingssjukdomen är idag. Hon konstaterade att vid mässlingutbrott i Holland och på Irland under åren 1999-2000 rapporterades totalt cirka 3 500 fall. Av dessa rapporterades 5 döda, vilket motsvarade mellan 1-2 per 1000 insjuknade barn. Vidare registrerades 4 fall av hjärninflammation, vilket motsvarar 1 per 1000 barn med mässling. Av samtliga inrapporterade fall måste 153 barn vårdas på sjukhus till följd av sjukdomen. Totalt fick cirka 20 procent

komplikationer på grund av mässling, alltså exakt samma andel som under 1960- och 70-talet. Sjukdomen är lika svår nu som förr i tiden och därför är det viktigt att skydda våra barn. I Sverige rapporterades trots vår relativt goda vaccinationstäckning 25 fall år 2008 vilket visar mässlingssjukdomens smittsamhet och att situationen snabbt kan förvärras om vaccinationstäckningen sjunker.

I Europa är situationen på sina håll betydligt värre och större utbrott rapporteras. Till exempel rapporterades under de första fem månaderna 2008 från Storbritannien (433 rapporterade fall från årets början), från Salzburg (mellan 10-15 nya fall i veckan), Baden-Württemberg och Bayern i Tyskland samt i olika regioner i Italien (900 fall) och Schweiz (1741 fall) [4]. Från Frankrike har t.o.m. juli i år (2009) 1 140 fall rapporterats (www.eurovac.net) av vilka ett barn dog (www.euro.who.int).

Gunnel Bågenholm påpekade att vacciner också kan ha biverkningar varför man bör väga för och nackdelar och bedöma vad som är bäst. Tabell 1 visar andelen komplikationer per 1 miljon barn.

Tabell 1. Andelen komplikationer av sjukdom jämfört med andelen komplikationer av vaccin per en miljon barn.

| | Sjukdom | MPR-vaccin |
|------------------------|-----------|------------|
| Hjärninflammation | 500-1 000 | 1 |
| Hörselnedsättning | 33 | 2 |
| Feberkramper | 4 000 | 500 |
| Hjärnhinneinflammation | 4 000 | 1 |
| Trombocytopeni | 250 | 14 |
| Testikelinflammation | 33 000 | 1 |
| Död | 100-1 000 | 0 |

Riskerna med att vaccinera sig mot mässling med kombinationsvaccinet mot mässlig, påssjuka och röda hund (MPR-vaccin) är som framgår av tabellen avsevärt mindre än risken för komplikationer av mässlingssjukdomen.

Om vaccinationstäckningen fortsätter att vara låg ökar risken för att det utbryter en epidemi med många sjuka. Barn som inte får vaccineras mot mässling får inte heller något skydd mot påssjuka och röda hund, där särskilt röda hund kan ge fosterskador när kvinnan är gravid. Dessutom ökar risken för att cancersjuka, reumatiker, HIV-smittade och andra grupper med nedsatt immunförsvar skall smittas.

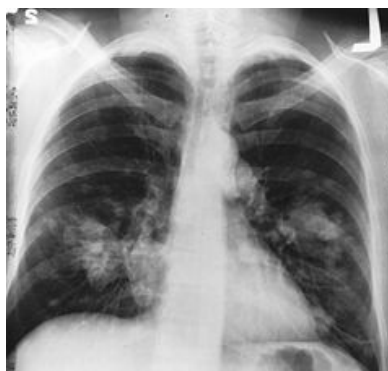
Hur nås föräldrar av en korrekt bild om vaccination med MPR utifrån det kunskapsläge vi har idag? Detta informations- och samrådsmöte avsåg att nå ut till nyckelpersoner som kan föra ut informationen vidare till svensk-somalier i Tensta, Rinkeby och Sverige i övrigt.

Forskningsresultat kring MPR vaccinet

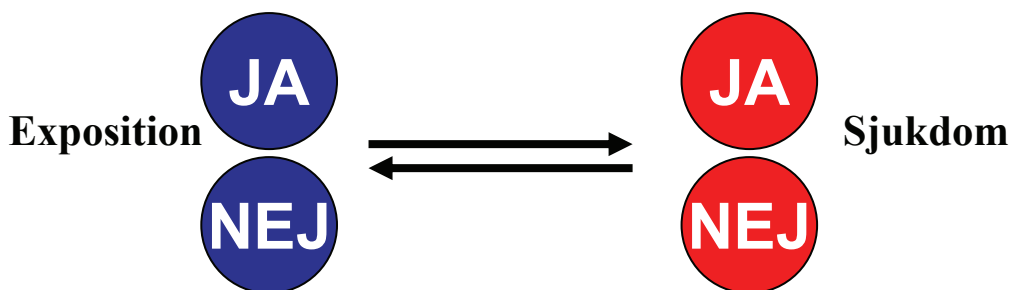
Smittskyddsläkaren Anders Lindberg inledde med att diskutera frågan om kausalitet. Det är väl belagt att det finns ett samband mellan rökning och lungcan-

cer. Men också att de flesta rökare inte får lungcancer och att alla med lungcancer inte är rökare.

Samband?



Ett tidsmässigt samband mellan rökning (A) och lungcancer (B) är i sig inget tillräckligt bevis för att det också föreligger ett orsakssamband. För att i epidemiologiska studier vetenskapligt kunna belägga ett samband mellan exposition och sjukdom, t ex mellan MPR vaccin och autism, kan man i princip använda sig av två metoder: kohortstudier och fall-kontrollstudier.



Vid kohortstudier väljer man ut en grupp individer som exponerats för den riskfaktor man vill studera, exempelvis MPR-vaccin vilka jämförs med en grupp som inte fått MPR vaccin. De båda grupperna följs därefter upp i tiden (prospektivt) varefter man jämför vilka som fått respektive inte fått sjukdomen, t ex autism.

Vid fall-kontrollstudier studerar man en grupp individer som insjuknat i sjukdomen (fall) och en grupp individer utan sjukdomen (kontroller). Kontrollerna utgör ett stickprov ur samma population som genererat fallen. För var och en av individerna i de båda grupperna inhämtas sedan (retrospektivt) information om eventuell förekomst av den aktuella exponeringen, t ex MPR vaccin.

Studierna publiceras sedan i vetenskapliga tidskrifter där man gör en kritisk och objektiv värdering av studierna med bedömning av urval, storlek, skevhet, uppföljning, bortfall, statistisk säkerhet m.m.

I England har många underlåtit att vaccinera sig mot mässling och betraktas där av Världshälsoorganisationen (WHO) som endemisk där mässlingssjukdomen finns hela tiden i samhället. Problemet går tillbaka till en artikel av Andrew Wakefield och medarbetare i The Lancet som 1998 rapporterade om ett antal fall där man tyckte sig se ett samband mellan vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund och tarmproblem, utvecklingsstörning och autism [5]. Anders Lindberg konstaterade att studien endast baserade sig på 12 barn med utvecklingsstörning och tarmproblem. Studien avsåg inte att undersöka vaccinationer. Föräldrarna satte debuten i samband med MPR-vaccination (8), mässling (1) och öroninflammation (1). Någon kontrollgrupp ingick inte. Wakefield föreslog vid en presskonferens att man skulle skilja på vaccin mot mässling och röda hund vid vaccinering. År 2004 avslöjades att Wakefield fått avsevärt ekonomiskt stöd från en föräldraorganisation som anser sina barn skadade av vaccination. Dessutom hade han redan 1997 begärt två patent; dels för ett singelvaccin mot mässling och dels för en behandling med påstådd effekt på autism. Av författarna till originalartikeln har senare 10 av 13 tagit tillbaka sin tolkning [6] och The Lancet har senare tagit avstånd från den ursprungliga forskargruppens slutsatser [7].

Madsen et al [8] konstaterade i en dansk studie av 537 303 barn födda 1991-98, som av SBU tilldelats högt bevisvärde, att ”denna studie redovisar *stark evidens mot hypotesen att MPR vaccination orsakar autism*” (figur 2). Ett stort antal andra epidemiologiska studier i bl a The Lancet [9] har inte kunnat bekräfta något samband.



A POPULATION-BASED STUDY OF MEASLES, MUMPS, AND RUBELLA
VACCINATION AND AUTISM

KRESTEN MELGAARD MADSEN, M.D., ANDERS HVID, M.Sc., Mogens VESTERGAARD, M.D., DANA SCHNEIDER, PH.D.,
JAM WOLGARREY, M.Sc., Poul THORSEN, M.D., JOHN OLSEN, M.D., AND MADS MELBY, M.D.

ABSTRACT

Background: It has been suggested that vaccination against measles, mumps, and rubella (MMR) is a cause of autism.

Methods: We conducted a retrospective cohort study of all children born in Denmark from January 1991 through December 1998. The cohort was selected on the basis of data from the Danish Civil Registration System, which assigns a unique identification number to every live-born infant and now resident in Denmark. MMR vaccination status was obtained from the Danish National Board of Health. Information on the children's autism status was obtained from the Danish Psychiatric Central Register, which contains information on all diagnoses received by patients in psychiatric hospitals and outpatient clinics in Denmark. We obtained information on potential confounders from the Danish Medical Birth Registry, the National Hospital Registry, and Statistics Denmark.

Results: Of the 537,903 children in the cohort (representing 2,120,884 person-years), 440,655 (82.0 percent) had received the MMR vaccine. We identified 518 children with a diagnosis of autistic disorder and 422 with a diagnosis of other autistic-spectrum disorders. After adjustment for potential confounders, the relative risk of autistic disorder in the group of vaccinated children, as compared with the unvaccinated group, was 0.92 (95 percent confidence interval, 0.88 to 1.44), and the relative risk of another autistic-spectrum disorder was 0.83 (95 percent confidence interval, 0.85 to 1.07). There was no association between the age at the time of vaccination, the time since vaccination, or the date of vaccination and the development of autistic disorder.

Conclusion: This study provides strong evidence against the hypothesis that MMR vaccination causes autism. (N Engl J Med 2002;347:1477-82.)

Copyright © 2002 Massachusetts Medical Society

It has been suggested that the measles, mumps, and rubella (MMR) vaccine causes autism.¹⁻⁴ The widespread use of the MMR vaccine has reportedly coincided with an increase in the incidence of autism in California,⁵ and there are case reports of children in whom signs of both developmental regression and gastrointestinal symptoms developed shortly after MMR vaccination.⁶ Measles virus has been found in the terminal ileum in children with developmental disorders and gastrointestinal symptoms but not in developmentally normal children with gastrointestinal symptoms.⁷ The measles virus used in the MMR vaccine is a live attenuated virus that normally causes no symptoms or only very mild ones. However, wild-type measles can infect the central nervous system and even cause postinfectious encephalomyelitis, probably as a result of an immune-mediated response to myelin proteins.⁸⁻⁹

Studies designed to evaluate the suggested link between MMR vaccination and autism do not support an association, but the evidence is weak and based on case-series, cross-sectional, and ecologic studies. No studies have had sufficient statistical power to detect an association, and none had a population-based cohort design.¹⁰⁻¹⁴ The World Health Organization and other organizations have requested further investigation of the hypothetical association between the MMR vaccine and autism.^{15,16} We evaluated the hypothesis in a cohort study that included all children born in Denmark in 1991 through 1998.

From the Danish Epidemiology Science Center, Department of Epidemiology and Social Medicine, Aarhus University Hospital, 8000 Aarhus C, Denmark (K.M.M., A.H., M.S., J.O.); the Danish Epidemiology Science Center, Department of Epidemiology Research, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark (A.H., M.S., M.J.); and the National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (D.S.). Address reprint requests to Dr. Madsen at the Danish Epidemiology Science Center, Department of Epidemiology and Social Medicine, Vibensvej 4, DK-8000, Aarhus C, Denmark, or at km@statistik.dk.

N Engl J Med, Vol. 347, No. 19, November 7, 2002 • www.nejm.org • 1477

Downloaded from www.nejm.org on July 26, 2009. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 2002 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Figur 2. En dansk studie av Madsen och medarbetare, som av SBU tilldelats högt bevisvärde, talar starkt emot hypotesen att MPR-vaccination orsakar autism.

Taylor et al [10] undersökte i en engelsk epidemiologisk studie om MPR vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund var kausalt relaterad till autism eller utveckling av någon ny variant av autism. Man studerade 473 barn med typisk eller atypisk autism födda mellan 1979 och 1998. MPR-vaccinet infördes i England 1988. Andelen barn med autism med regressiv utveckling eller tarmproblem hade inte förändrats under de 20 år som gått sedan år 1979. I denna studie, som av SBU tilldelats medelhögt bevisvärde var slutsatsen:

"These findings provide no support for an MMR associated "new variant" form of autism with developmental regression and bowel problems, and further evidence against involvement of MMR vaccine in the initiation of autism."

Smeeth och medarbetare [11] undersökte i en engelsk fall-kontrollstudie, som av SBU tilldelats medelhögt bevisvärde, om MPR vaccinationer var associerade med ökad risk för autism. Fallen var 1 294 personer födda 1973 eller senare som fått diagnosen "pervasive developmental disorder" (autism eller annan utvecklingsstörning) vid besök hos allmänmedicinsk praktik i öppen vård. Kontrollerna bestod av 4 469 personer som matchats efter ålder, kön och besök i öppen vård ("general practice"). Den relativa risken (OR) att utveckla autism eller annan utvecklingsstörning efter MPR-vaccination jämfört med de mat-

chade kontrollerna var 0,86 (0,68-1,09); alltså ingen signifikant skillnad. Forskarna drog slutsatsen att *MPR vaccinationer inte var associerade med någon ökad risk för autism eller annan utvecklingsstörning*.

DeStefano och medarbetare [12] genomförde en fall-kontrollstudie i Atlanta, USA. Studien, som av SBU tilldelats medelhögt bevisvärde, omfattade 624 fall (autism eller autismspektrumstörning) som jämfördes med 1 824 kontroller. Syftet var att jämföra ålder vid första MPR vaccination mellan barn med och utan autism i en totalpopulation och bland selekterade undergrupper, som också innefattade barn med retarderad utveckling. Forskarna fann ingen signifikant skillnad mellan fall och kontroller; OR = 1,21 (0,93-1,57). *Liknande proportioner av fall och kontrollbarn hade vaccinerats vid rekommenderad tidpunkt eller kort därefter, dvs. före 18 månaders ålder och före den ålder vid vilken en atypisk utveckling vanligen uppmärksammas hos barn med autism, dvs. omkring 24 månaders ålder.*

Anders Lindberg redovisade också resultat och slutsatser från SBU-rapporten Vaccinationer till barn, skyddseffekt och biverkningar – en systematisk kunskapsöversikt [13] där han var en av författarna. SBU-rapporten kunde inte finna något vetenskapligt stöd för samband mellan MPR-vaccin och autism. Världshälsoorganisationen (WHO) konstaterar också i en omfattande systematisk kunskapsöversikt [14] att *”no evidence exists of a causal association between MMR vaccine and autism or autistic disorders.”*

Det kan tilläggas att en nyligen publicerad Cochrane review av Demicheli och medarbetare [15] om effekter och oönskade biverkningar av MPR vaccination konstaterade att MPR skyddar barn mot infektioner i övre luftvägarna men i sällsynta fall kan orsaka en lättare form av blödning under skinnet och mässling, påssjuka och röda hund i lättare form. Man fann dock ingen hållbar evidens för inblandning av MPR i vare sig autism eller Crohn’s sjukdom.

Kan vi då bevisa att MPR-vaccin inte orsakar autism? Nej, säger Anders Lindberg, det går inte att bevisa något sådant. Avsaknad av en effekt kan inte bevisas. Engelsmännen brukar mycket elegant uttrycka detta som att *”absence of evidence is no evidence of absence”*. Men man kan pröva en hypotes, och det har man gjort i detta fall, under flera år, i flera länder, i flera olika studier med olika utformning och man hittar inget stöd för hypotesen. Då måste man till slut säga att nu finns det ingen anledning att undersöka hypotesen längre.

Eftersom den första sprutan med MPR-vaccin enligt Socialstyrelsens rekommendationer ges av barnhälsovården vid cirka 18 månaders ålder och autism är en genomgripande utvecklingsstörning som manifesterar sig före tre års ålder finns ofta ett tidsmässigt samband, men man har inte funnit något stöd för ett orsakssamband. Och det är den slutsats som SBU har kommit fram till: *MPR-vaccin orsakar inte autism eller autismspektrumstörning* [13].

Inget stöd för kausalt samband mellan MMR-vaccination och autism i systematiska översikter

- Demicheli V, Jefferson T, Rivetti A, Price D. Vaccines for measles, mumps and rubella in children (Review). The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library 2009, Issue 3.
- Jefferson T, Price D, Demicheli V, Bianco E. For the European Research Program for Improved Vaccine Safety Surveillance (EUSAFEVAC) Project. Unintended events following immunization with MMR: a systematic review. *Vaccine* 2003;21:3954-60.
- Taylor B, Miller E, Farrington CP, Petropoulos M-C, Favot-Mayaud I, Li J, Waight PA. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999;353:2026-29.
- Fombonne E, Chakrabarti S. No Evidence for A New Variant of Measles-Mumps-Rubella-Induced Autism. *Pediatrics* 2001;108(4):e58
- SBU. Vaccinationer till barn, skyddseffekt och biverkningar – en systematisk kunskapsöversikt, SBU-rapport 191, Februari 2009.
- Mäkelä A, Nuorti JP, Peltola H. Neurological Disorders After Measles-Mumps-Rubella Vaccination. *Pediatrics* 2002;110(5):957-63.

Presentation av vitamin D studie

Barnhälsovårdsöverläkare Gunnel Bågenholm redovisade uppläggnings- och preliminära data från en pågående vitamin D-studie i Stockholm. Studien vill undersöka tänkbara samband mellan vitamin D-brist och autism. Hypotesen är att autism hos barnen kan vara ett resultat av modifieringar i genuttryck orsakade av negativa faktorer i omgivningen, t ex kost, svår stress eller andra faktorer (s.k. epigenetik). Djurstudier har visat att aktivt vitamin D stimulerar hjärnans tillväxtfaktorer och vidare har skador observerats på fosterhjärna om mamman haft vitamin D brist [16, 17]. Vidare har forskning påvisat könsskillnader med högre förekomst av autism bland pojkar, vilket enligt en teori skulle kunna förklaras av att östrogen och testosteron har olika effekter på Vitamin D. Man vet att östrogen intensifierar effekterna av Vitamin D [18].

Gunnel Bågenholm konstaterade att det finns lite data om aktuella vitamin D-nivåer bland befolkningen i stort eller hos olika etniska grupper i Sverige. Man vet att vitamin D-brist förekommer, men inte i vilken utsträckning. Kliniska iakttagelser tyder dock på att svensk- somaliska kvinnor ofta har vitamin D-brist men också andra bristtillstånd som anemi (blodbrist), folatbrist, B12 brist. Svensk-somaliska kvinnor solexponerar sig i liten utsträckning vilket bidrar till vitamin D-brist. Vidare dricker svensk-somaliska barn helst den hel-feta mjölken som inte är D vitaminberikad.

Den studie som pågår för att undersöka samband mellan vitamin D-brist och autism är upplagd som en klassisk fall-kontrollstudie. Vid Autismcentrum i Stockholm undersöktes mödrar och deras barn med autism (svensk-somaliskt ursprung och etniskt svenska) vilka jämförts med en kontrollgrupp av etniskt svenska mödrar och barn 4-5 år gamla vid BVC, Norrmalm och mödrar och 4-5 år gamla barn med svensk-somaliskt ursprung vid BVC i Rinkeby/Tensta.

Dessutom jämfördes etniskt svenska gravida kvinnor vid MVC, Kungsholmen med gravida kvinnor med svensk-somaliskt ursprung i Rinkeby och Tensta.

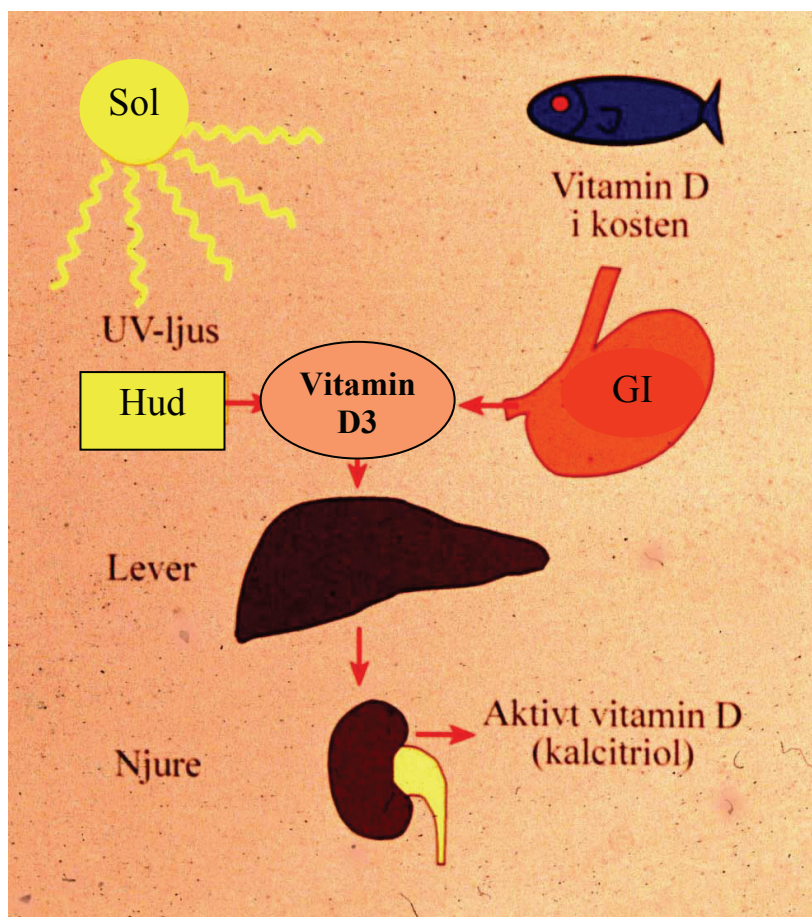
Gunnel Bågenholm redovisade preliminära data men med hänsyn till att studien pågår redovisas inte några data här. Med de preliminära data som föreligger redan nu tycker sig forskarna kunna peka på följande behov och förslag:

- Vitamin D profylax för nyfödda från första levnadsveckan för barn till kvinnor med mörkpigmenterad hud
- Vitamin D profylax till alla barn med mörk pigmenterad hud fram till skolstart
- Ökad användning av vitamin D berikad mjölk och annan vitamin D rik mat i grupper med risk för vitamin D brist
- Vårdprogram för gravida i riskzon för vitamin D brist gällande vitamin D profylax
- Fortsatt forskning för att finna eventuella samband mellan autism/genetik/skadefaktorer/bristfaktorer

D-vitaminets effekter på kroppen

Överläkare Maria Sääf lämnade en redovisning av D-vitaminets effekter på kroppen. Vitaminer är ämnen som kroppen behöver och som måste tillföras utifrån i små doser. I fallet med vitamin D kan de tillföras antingen genom kost, t ex fet fisk och vitamin D berikade födoämnen eller genom solens UV-strålning av huden. UVB-strålning med en våglängd på mellan 290-315 nm leder hos människan och flera djurarter till att kolesterol i huden ombildas till vitamin D₃. Vitamin D (calciferol) syntetiseras således i huden som ett hormon från utgångsämnet 7-dehydrokolesterol vid exponering för UVB-strålning men kan också intas genom födan som ett vitamin. Det måste dock först genomgå omvandlingar i lever och njure för att bli tillgängligt i aktiv form som vitamin D₃ (kalcitriol) (se figur 3).

Otillräcklig solexponering på grund av för mycket inomhusvistelse, täckande klädsel, solskydd eller låg solintensitet men också hudpigmenteringen kan påverka syntesen av vitamin D i huden.



Figur 3. Vitamin D kan tillföras kroppen antingen genom kosten, t ex fet fisk, eller genom UV-strålning från solen. I kroppen omvandlas vitaminet i lever och njure för att bli tillgängligt i aktiv form som vitamin D₃ (kalcitriol).

Hudens egen tillverkning av vitamin D efter solning är betydligt effektivare än tillförsel av D-vitamin via kosten eller supplement. En ljushyad person som solbadar kan under sommaren producera maximalt ca 20 000 IE¹ av D-vitamin per dag, vilket motsvarar 200 glas mjölk eller 50 standard multivitamintabletter (400 IE/tablett) för att komma upp till samma nivå efter intag av D-vitamin genom munnen. Solbestrålning av huvud, hals och armar c:a 15 min/d sommardag, hos personer med ljus hy, motsvarar c:a 1.000 IE/dag. Mer pigment i huden ger mindre D-vitamin. Hos mörkhyade krävs 5-20 gånger mer solljus för att motsvarande mängd D-vitamin skall bildas i huden som hos ljushyade [19].

¹ IE (Internationell enhet) är ett mått på den biologiska aktiviteten hos en substans. Definitionen på IE och den biologiska testmetoden är unik för respektive ämnesslag. Ibland anges IE som rekommenderat dagligt intag (RDI). Omräkningstal mellan IE och vikt (RDI) är olika för varje slag av vitamin. För D-vitamin gäller:

1 µg = 40 IE
1 IE = 0,025 µg

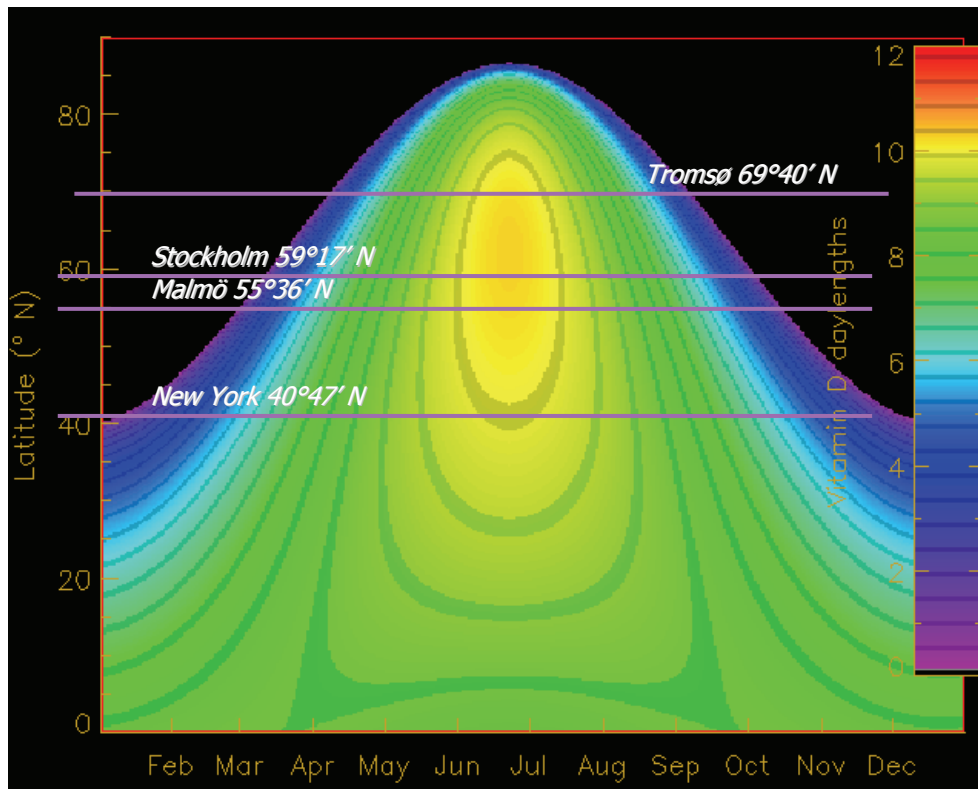
Det är svårt att exakt definiera hur mycket mer solljus som behövs då pigmenteringen varierar mycket mellan personer från olika delar av världen (figur 4).



Figur 4. Mer pigment i huden ger mindre vitamin D.

Vitamin D produktion i människans hud sker endast när den aktuella UV-strålningen överstiger ett visst tröskelvärde. Det är först vid UVB-strålning från solen med en våglängd på mellan 290-315 nm som vitamin D₃ syntes kan ske. Heltäckande klädsel kan ytterligare minska exponeringen för solljus [19, 20].

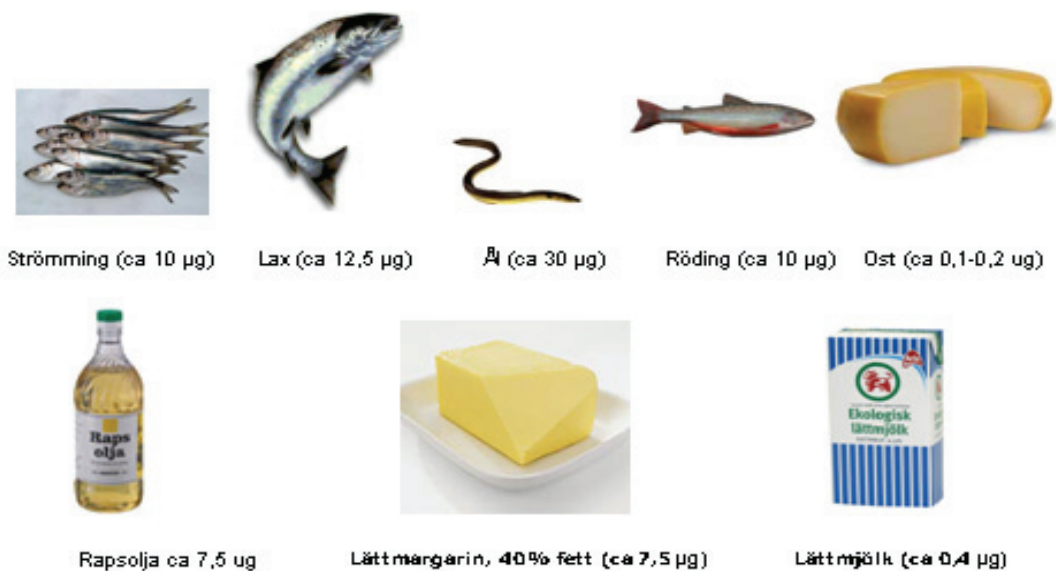
Figur 5 visar vitamin D₃ syntes i huden i relation till latitud och månad på året. UVB-strålningen visas i figuren med grön och gul färg. Genom att på den vertikala axeln avläsa latituden för den ort man är intresserad av kan man gå in mot det gröna gausskurvan och avläsa mellan vilka månader som vitamin D₃ kan syntetiseras i huden på den horisontella axeln. Solstrålningen skiljer sig mycket mellan Somalia som ligger vid 10° Nordlig bred, alltså inte så långt från ekvatorn, jämfört med Stockholm som ligger vid 59° Nordlig bredd. Där Stockholm är beläget, sker ingen D-vitaminbildning under vinterhalvåret. Det D-vitamin som bildas under sommarhalvåret lagras i fettdepåer för att täcka behovet under vintern [21].



Figur 5. D-vitaminintern. Vitamin D syntes i huden i relation till latitud och årstid.
 Källa: Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. 2005 [17].

Pigmentet melanin bromsar UV-ljusets stimulerande effekt på D-vitaminbildningen i huden varför mörkhyade personer vid våra breddgrader ofta behöver extra tillskott av vitamin D. Omkring 70-80 procent av dagsbehovet av D-vitamin täcks genom produktionen i huden och resten får vi genom kosten och genom vitamin D supplement som sedan absorberas i tarmen varefter det omvandlas i lever och njure och blir biologiskt tillgänglig.

Exempel på livsmedel som innehåller D-vitamin per 100 g livsmedel är strömming (ca 10 µg), lax (ca 12,5 µg), ål (ca 30 µg), röding (ca 10 µg), lättmargarin, 40 % fett (ca 7,5 µg), rapsolja ca 7,5 µg, lättmjölk (ca 0,4 µg) och ost (ca 0,1-0,2 µg) (figur 6).



Figur 6. D-vitaminrika livsmedel. Innehåll av D-vitamin/100 g livsmedel.

Den huvudsakliga uppgiften för D-vitamin är att öka absorptionen av kalcium och fosfat i tarmen och tillgodose mineraliseringen av skelettet. D-vitaminbrist leder till försämrat upptag av kalcium i tarmen vilket i sin tur orsakar en kompensatorisk insöndring av bisköldkörtelhormon (parathyroideahormon, PTH), som normaliserar nivån av kalcium i blodet men istället orsakar en ökad nedbrytning av ben. PTH och låga fosfathalter stimulerar således syntesen av kalcitriol medan kalcium och höga fosfathalter hämmar denna syntes [18]. Utan D-vitamin absorberas bara 10-15 procent av det kalcium som upptas genom födan.

D-vitaminbrist hos barn kan ge upphov till rakit, som också kallas engelska sjukan [22] (figur 7). Rakit angriper skelettet och dess tillväxtzoner under barndomen, men kan också påverka musklerna, nervsystemet och balansen av kalk och fosfor i blodet [23].

D-vitaminbrist hos vuxna orsakar osteomalaci (benvävsuppmjukning). Sjukdomen har ansetts vara ovanlig i industrialiserade länder och kan sägas vara den vuxna motsvarigheten till rakit hos barn. Osteomalaci kan ge symtom med värk i benstommen framför allt i lår och bäckenområdet, muskelsvaghet med gångsvårigheter, ibland muskelvärk och kramp.

D-vitaminbrist hos vuxna har rapporterats vara vanligare vid depression, infektioner som tbc, hjärt-kärlsjuklighet, insulinresistens, autoimmun sjukdom och vissa typer av cancer. Maria Sääf redovisade också resultat från en studie som påvisade sprickbildningar och frakturer i skelettet vid svår D-vitaminbrist [24].



Figur 7. En 23 månader gammal patient med rakit hade svårigheter att växa (A), hjulbenthet (B), och förtjockad handled (C), dåligt mineraliserad benvävnad vid knäleder och handleder (D och E).

Källa: Jewell JA et al. Arch Pediatr Adolesc Med 2006 [22].

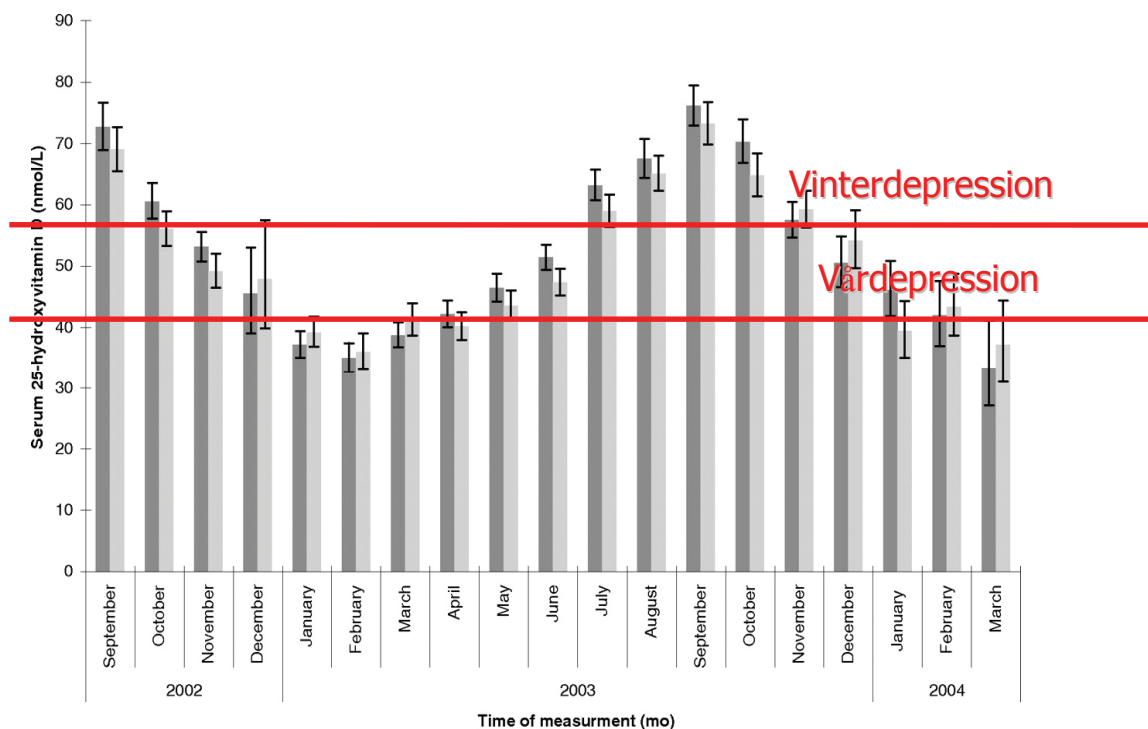
För att förebygga D-vitaminbrist hos barn rekommenderar Livsmedelsverket (2009) att 5 st. D-vitaminsdroppar per dag (motsvarande 400 IE/dag) ges till alla barn upp till 2 års ålder. Till barn med särskilt behov (mörk hud, lite sol på huden) rekommenderas fortsatt 400 IE/dag vintertid upp till cirka 5 års ålder. Bland inbjudna sakkunniga fanns en diskussion om detta tillskott av D-vitamin hos mörkhyade var tillräckligt för att motsvara behovet.

För att förebygga D-vitaminbrist hos vuxna rekommenderar Livsmedelsverket (2009) att vuxna kvinnor och män bör inta 7,5 mikrogram per dag (300IE/dag) och att gravida och ammande kvinnor bör inta 10 mikrogram per dag (400 IE/dag). Den högsta "säkra" dosen för allmänt bruk är enligt Livsmedelsverket 2000 IE/dag.

Vitamin D och psykisk sjukdom

Överläkare Mats Humble påminde om att kunskaper om D-vitaminet inte är nya. För upptäckten av D-vitamin fick Adolf Windaus (1876 – 1959) nobelpriiset i kemi 1928. Man började därefter använda fiskleverolja och ultraviolett ljus (kvartslampor) i behandlingen och engelska sjukan försvann som ett folkhälsoproblem. Under 2000-talet har utvecklingen varit den motsatta där föräld-

rar istället uppmanats att skydda sina barn mot för mycket solstrålning för att minska deras risk att i framtiden drabbas av hudcancer (malignt melanom). Mats Humble redovisade en studie som tyder på att vitamin D₃ kan förbättra känslor av tillfällig olust, nedstämdhet och trötthet hos för övrigt friska individer [25]. Det är också möjligt att D-vitamin skulle kunna påverka **depressioner**. Stöd för denna uppfattning är att vinterdepressioner uppstår när D-vitaminnivåerna just har sjunkit och vårdepressioner uppstår när D-vitaminnivåerna är som lägst under året (figur 8).



Figur 8. Årstidsmönster för 25-hydroxy-vitamin D enligt en befolkningsstudie från Storbritannien. Årstidsberoende depressioner kan kopplas till detta mönster om man tänker sig att olika personer har individuell känslighet för hur stämningsläget påverkas av D-vitamintillgång. Somliga reagerar på lätt sänkning och andra reagerar först när nivån nått sitt minimum

Källa: Hyppönen E et al. J Clin Endocrinol Metab 2007 [26].

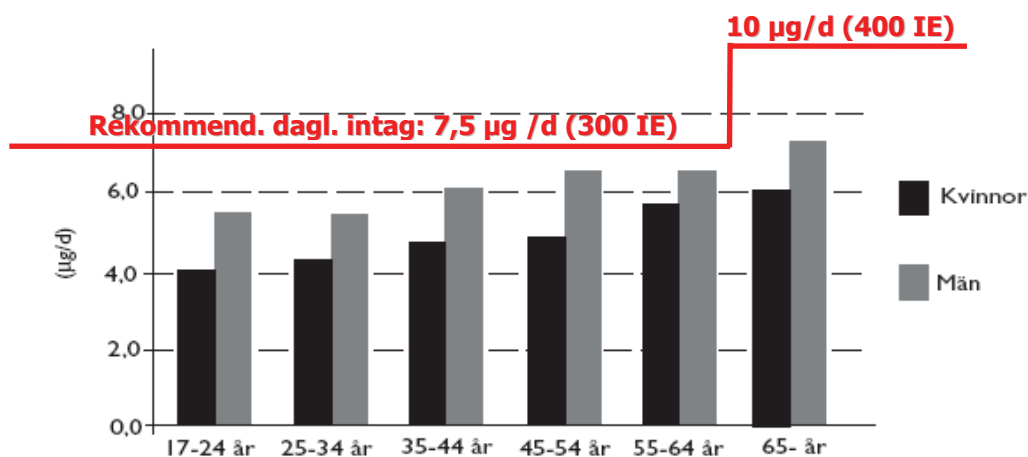
En norsk populationsstudie har också påvisat ett samband mellan depressivitet och låga 25(OH)D-vitamin nivåer [27]. Ljusbehandling har använts för att behandla årstidsbunden depression (i första hand vinterdepression). Man använder vanligt synligt ljus som via ögonen tänks påverka tallkottkörteln och melatoninssystemet. UV-ljus ingår ej, patienterna är påklädda och endast försumbar mängd D-vitamin bildas. Enligt Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) är det inte möjligt att vare sig bekräfta eller förkasta värdet av sådan behandling vid årstidsbunden depression (vinterdepression). Ljusbehandling är därför enligt SBU fortfarande att betrakta som experimentell. Intressant nog har en liten studie visat att 100 000 IE D-vitamin är mer effektivt än tre veckors ljusbehandling mot vinterdepressioner i USA [28]. Om resultatet håller, skulle D-vitamin ha större betydelse för vinterdepressioner än melatonin från tallkottkörteln.

Ett antal epidemiologiska studier ger stöd för hypotesen om samband mellan D-vitaminbrist under fosterutvecklingen/tidiga barndomen och svår psykisk sjukdom, **schizofreni**, senare i livet [29]. Således har studier visat:

- att barn som fötts under vinter och vår har högre risk att utveckla schizofreni, dvs. när D-vitaminsnivåerna är som lägst [30].
- att barn födda vid högre breddgrader (latituder) har högre risk att utveckla schizofreni [20, 31].
- att Vitamin D supplement under de första åren i livet är associerat med minskad risk för schizofreni bland män [32].
- att schizofreni är vanligare i storstadsområden [33].

Det har senare framförts att en rad fynd stöder en motsvarande hypotes om tidig D-vitaminbrist och uppkomsten av **autism** [18]. Här anförs bl.a. att förekomsten av autism i USA har ökat under de år som allmänheten uppmanats att undvika solande. När det senare visade sig att det i regniga områden med mindre soltimmar föds fler barn med autism fick hypotesen ytterligare stöd. Sambandet mellan årlig nederbörd och frekvensen av barn med autism har påvisats i Washington state, Oregon och Kalifornien [34]. Vissa genetiska förhållanden vid autismsjukdomen stämmer också med en ytterligare D-vitaminhypotes, nämligen att D-vitamin motverkar uppkomsten av spontanmutationer i könscellerna [35]. Enligt dessa forskare skulle anlag för autism kunna uppstå genom skador i spermier, och det finns stöd för att D-vitamin motverkar sådana skador.

För att bli vetenskapligt accepterad måste D-vitaminhypotesen också vara biologiskt plausibel. Gemensamt för schizofreni och autism är att forskning har påvisat tämligen omfattande förändringar, inte bara i hjärnans funktioner, utan även i hjärnvävnadens uppbyggnad och struktur [36, 37]. Det finns växande belägg för att Vitamin D₃ är involverad i hjärnans tillväxt och utveckling under fosterstadiet [38]. Studier av råttor har visat att brist på vitamin D₃ inte bara stör hjärnans utveckling under fosterutvecklingen utan också leder till bestående förändringar i den vuxna hjärnan [39]. En litteratursammanställning av ett 20-tal djur- och humanstudier har också visat att vitamin D under fosterutvecklingen och de tidiga spädbarnsåren är ”väsentlig för hjärnans normala funktion.” [40]. Enligt Susser et al ökar dålig nutrition under graviditeten risken för att barnet senare skall utveckla schizofreni [41, 42]. Det är fortfarande inte avgjort vilken nutrient som har störst betydelse för denna effekt, men D-vitamin kan definitivt räknas som en av de ledande kandidaterna. I Sverige är D-vitaminintaget i kosten lägst hos yngre kvinnor, vilket är särskilt olyckligt mot denna bakgrund (figur 9).



Figur 9. Genomsnittligt intag av D-vitamin i kosten i Sverige fördelat på kön och ålder. Ingen grupp i befolkningen når upp till Livsmedelsverkets nuvarande rekommendationer. Särskilt kvinnor i fertil ålder ligger långt under önskvärt intag.

Källa: Becker W, Pearson M. Livsmedelsverket; 2002 [43].

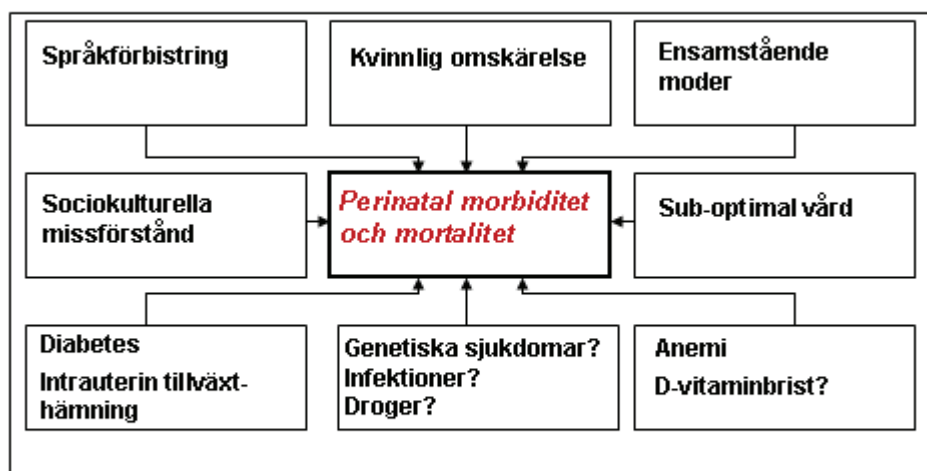
Mats Humble ansåg sammanfattningsvis att D-vitaminbrist kan påverka människor psykiskt på flera olika sätt. Bristen kan dels framkalla tillfällig olust, nedstämdhet och trötthet (som normaliseras när bristen är återställd) hos en för övrigt frisk individ (depression?), dels påverka hjärnans utveckling under fosterstadiet och uppväxtåren med en mera bestående funktionsnedsättning i hjärnan som följd (schizofreni? autism?) och slutligen kan den hypotetiskt påverka föräldrarnas könsceller före befruktningen (autism?).

Strategier för barnafödande

Birgitta Essén, docent och universitetslektor i internationell kvinno- och mödrhälsovård, redovisade en antropologisk studie i vilken somaliska barnafödare i Sverige intervjuades om sina graviditetsstrategier och sitt risktänkande [44]. Många kvinnor uttryckte rädsla för att dö i samband med komplicerade förlossningar, t ex kejsarsnitt. I länder söder om Sahara förefaller dock dödsorsakerna vid komplicerade förlossningar snarare bero på behandlingsbara infektionssjukdomar än på obstetriska komplikationer [45]. Birgitta Essén påpekade att afrikanska kvinnor är överrepresenterade när det gäller både mödra- och barnadödlighet i västliga länder. Vidare löper de större risk att få genomgå akut kejsarsnitt, trots att det finns en utbredd rädsla för kejsarsnitt bland kvinnor med ursprung i Somalia som emigrerat till väst. Det framkom även att det finns en allmänt känd föreställning om att ”ifall man äter mindre under graviditeten leder detta till ett mindre barn och därmed lättare förlossning.” Detta kan vara av intresse i ett epigenetiskt perspektiv eftersom dålig nutrition under graviditeten är associerad med ökad risk för kroniska sjukdomar senare i livet [46, 47]. Johnsdotter och Essén fann i en studie av förekomst av akuta kejsarsnitt bland kvinnor med ursprung i Somalia att denna risksituation kunde motverkas

genom att man lyfter fram konsultationen som arena inom graviditets- och förlossningsvården [48].

I en annan studie var syftet att identifiera mödradödsfall (dvs. dödsfall som sker under graviditet, förlossning eller upp till ett år efter avslutad graviditet) inom gruppen av invandrarkvinnor från Afrikas horn. ”Snöbollsmetoden”, hämtad från samhällsvetenskapen, användes. Metoden går ut på att en fråga ställs av en nyckelperson till flera personer inom samma nätverk. Frågan rullar sedan vidare likt en snöboll till andra personer inom gruppen man vill undersöka. I analogi med en snöboll, som blir större ju längre den rullar, fås mer information ju fler informanter som nås av frågan. Inom den somaliska gruppen identifierades på detta sätt 11 misstänkta dödsfall. Sju av dessa kunde undersökas ytterligare med hjälp av djupintervjuer (verbal autopsy). I tre fall kunde man efter sökning i dödsorsaksregistret (ICD 10) varken bekräfta eller förkasta att det rörde sig om mödradödsfall. I övriga fyra fall fick forskargruppen även tillgång till journalmaterial. Härigenom kunde tre indirekta och ett direkt mödradödsfall identifieras trots att de endast klassificerats som ”vanliga” dödsfall i dödsorsaksregistret. Det framgick inte att det rörde sig om en havande eller nyligen förlöst kvinna. Detta bedömdes inte vara något försumbart antal eftersom det totala antalet mödradödsfall i officiell statistik är mycket lågt och somaliska kvinnor endast utgör en liten del av alla barnaföderskor i Sverige [49].



Figur 9. Översikt över tillstånd som speciellt bör tagas hänsyn till vid övervakning av gravida invandrare.

Källa: Essén B, Johnsdotter S. Läkartidningen 2004 [50].

Det är viktigt att vården fokuserar rätt saker i mötet med afrikanska invandrarkvinnor i Sverige. Enligt Birgitta Essén talar obstetriska studier för att det inte är könsstympningen som är den avgörande faktorn för det sämre förlossningsutfallet [50]. Det är därför angeläget att se de afrikanska invandrarkvinnornas vårdbehov i ett vidare reproduktivt hälsoperspektiv (figur 9).

Autism bland barn i Stockholm

Martina Barnevik Olsson, överläkare vid Prima Barn och ungdomspsykiatri, redovisade en studie där man ställde frågan om autism är överrepresenterad i den somaliska barngruppen i Stockholms län. Från skolor, habiliteringscentra och från föräldrar har frågan om autism skulle vara vanligare hos barn med somaliskt ursprung ställts under de senaste åren. Studien genomfördes i Stockholms läns landsting med en relativt stor somalisk immigrantpopulation [1].

Studiepopulationen bestod av barn med somalisk bakgrund i åldern 7 till 17 år (födda 1988-1998), inskrivna vid dåvarande Habiliteringscenter Nord och Syd för barn med autism, och bosatta i Stockholms län i november 2005. Barnen skulle ha minst en förälder född i Somalia. I december 2005 var totalt 501 barn, av olika etnicitet, inskrivna vid dåvarande Habiliteringscenter Nord och Syd i Stockholm. Av dessa hade 19 somalisk bakgrund. Två barn visade sig ha flyttat, varför den studerade gruppen kom att utgöras av 17 barn (13 pojkar och 4 flickor). Information om barnen samlades in genom journaluppgifter, som utöver diagnos omfattade information om graviditet/förlossning, födelsevikt, ärfthlighet, allmänna hälsouppgifter, symtomdebut, ålder vid diagnos, eventuellt begåvningshandikapp, tillväxt och generell psykomotorisk utveckling. Alla barnen var födda i Sverige och 2 av 3 hade minst tre syskon. Barnen hade olika nummer i syskonskaran. Samtliga uppfyllde kriterierna för diagnos autistiskt syndrom alternativt autismliknande tillstånd.

Barnen med somalisk bakgrund utgjorde 3,4 % (17/501) av samtliga inskrivna vid de aktuella habiliteringscentra. I december 2005 fanns i Stockholms län totalt 2 437 somaliska barn 7-17 år (med födelseår 1988-1998) vilket motsvarade 0,96 % (2 437/253 002) av barnen i länet i denna åldersgrupp. Prevalensen av autism i hela barnpopulationen i Stockholm exklusive de somaliska barnen beräknades till cirka 0,2 % (501-17)/(253 002- 2 437) vilket jämfördes med prevalensen i den somaliska barnpopulationen i Stockholm vilken uppskattades till ca 0,7 % (17 / 2437).

Slutsatsen blir att förekomsten av autism bland de somaliska barnen var 3-4 gånger högre jämfört med barn av annat ursprung. Studien visade också att 3 av de 17 barnen hade syskon med utvecklingsstörning och/eller autism. I tre fall framkom känd konsanguinitet, dvs. släktskap mellan föräldrarna. Av de 15 barn man hade kunskap om var alla födda fullgångna. Tre barn hade haft lätta komplikationer under nyföddhetsperioden men de flesta mådde bra.

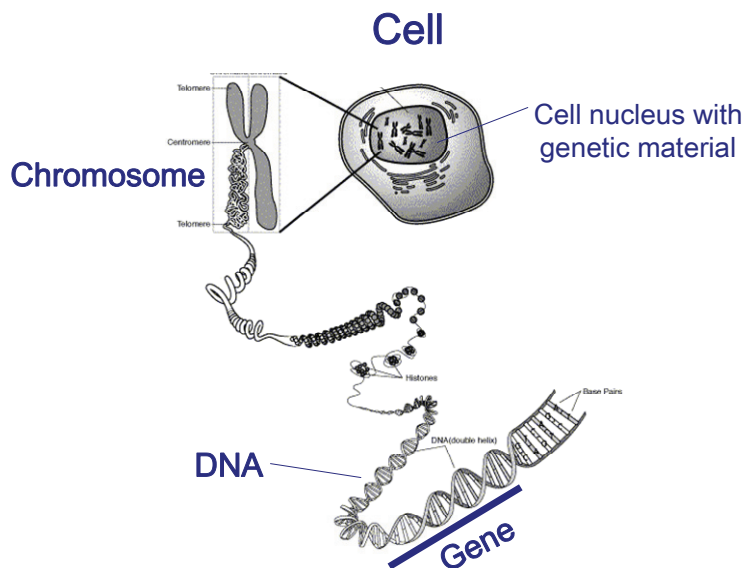
Av barnen med autism hade flertalet avvikande symtom kring 12-24 månaders ålder. 16 av de 17 barnen hade konstaterad utvecklingsstörning och 13 av 17 var hyperaktiva. Den motoriska utvecklingen var i huvudsak utan anmärkning. Ett barn hade epilepsi, ett tiotal hade genomgått undersökning med dator-tomografi eller magnetkamera CT/MRT utan avvikelser. Inga kända kromosomavvikelser kunde påvisas vid tiden för studien. Ålder för autismdiagnos varierade mellan 1,5 och 6 år.

Sammanfattningsvis kunde hypotesen att autism är överrepresenterat i den somaliska barngruppen i Stockholm bekräftas. Orsakerna till detta kunde dock inte anges utifrån denna studie.

Autism hos barn – vad vet vi om orsaker?

Elisabeth Fernell, docent vid Autismcentrum för små barn, föreläste om vad vi idag vet om orsakerna till autism hos barn. Autismspektrumtillstånd (ASD) är en beskrivande term för en kombination av symtom som svårigheter i samspel med andra, svårighet med språk och/eller kommunikation och begränsning i aktiviteter och intressen. ASD omfattar diagnoserna autism, Aspergers syndrom, atypisk autism och desintegrativ störning. Det är funktionsbeskrivande diagnoser. ASD definieras genom beteenden och diagnostiseras genom klinisk historik, inkluderande information om barnets utveckling, noggrann symtombeskrivning och observation men har inga distinkta biomarkörer. Barnet kan ha andra samtidiga funktionsnedsättningar – t.ex. problem med abstrakt tänkande, problem med överaktivitet/impulsivitet och epilepsi. Svårigheterna rör s.k. kognitiva funktioner, “tankefunktioner”, dvs. att kunna förstå hur andra tänker, att kunna planera och strukturera och att kunna vara flexibel i tanken och att kunna förstå helhet och sammanhang.

ASD har en neurologisk orsak och tillståndet är som regel medfött, även om symtom på autism ofta inte visar sig förrän barnet är mellan 1 – 2 år. Övertygande data indikerar att genetiska faktorer, som påverkar och förändrar hjärnans normala utveckling, är viktiga för utvecklingen av autism även om de exakta mekanismerna ännu inte är kända [51]. Många studier tyder på att multipla gener i interaktion ligger till grund för autismspektrumstörningar [51]. Förekomsten av autism är också mycket högre hos enäggstvillingar (monozygota) än hos tvåäggstvillingar (dizygota) och vanligare bland män [52]. Konkordansen för klassisk autism bland enäggstvillingar är över 60 procent, dvs. att i över 60 procent av alla undersökta tvillingpar så har båda tvillingarna syndromet. Man spekulerar också om att det kan finnas epigenetiska orsaker – externa faktorer som aktiverar eller deaktiverar vissa gener.

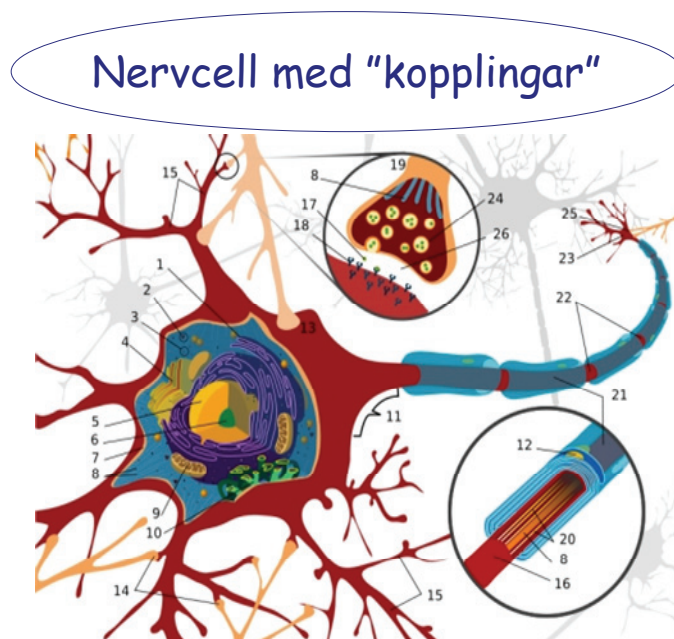


Elisabeth Fernell framhöll att varje barn behöver få en medicinsk bedömning. För vissa barn kan en medicinsk diagnos fastställas.

Autismspektrumtillstånd (ASD), alla former inräknade, förekommer hos ca 1 % av alla barn varav autism hos ca 2-3 /1000. Proportionen mellan pojkar och flickor varierar mellan 3:1 och 4:1. Det är således en kraftig övervikt av pojkar.

Autism kan ha uppstått före födelsen (prenatalt), i samband med födelsen och första levnadsveckan (perinatalt) eller efter födelsen (postnatalt). Hos ca 10-15 procent av barnen kan vi idag ange den medicinska orsaken. Prenatala orsaker är vanligast. De kan vara genetiska eller orsakade av någon tillkommande yttre faktor eller en kombination av dessa faktorer. Mellan 5-10 % av individer med autism har en känd kromosomförändring eller en mutation i en gen som underliggande orsak.

Hjärnan är mycket komplicerad att undersöka. I hjärnan finns ungefär 100 miljarder nervceller med ungefär 100 miljarder miljarder synapser och nätverk av nervceller som kopplar till varandra. Information mellan nervcellerna förmedlas av olika signalsubstanser, t.ex. dopamin, serotonin, endorfiner och glutamat.



Autism med kända genetiska orsaker är t ex metabola sjukdomar, som PKU (fenylketonuri) (idag finns screening för PKU på BB) och SBCADD (2-Methylbutyryl-CoA Dehydrogenase Deficiency). Denna enzymdefekt har nyligen rapporterats hos somalisk pojke med epilepsi, utvecklingsstörning och autism i en norsk studie [53]. Autism förekommer också hos individer där kombinationer av flera symtom kan uppträda tillsammans. Ny genetikforskning är i stark utveckling. Andra kända orsaker är tillstånd med engagemang av hud och nervsystem.

Autism kan också bero på medfödda (prenatala) icke-genetiska faktorer, t.ex. infektioner under graviditet t.ex. röda hund, vilket kan förebyggas genom vaccinering. Andra riskfaktorer är toxiska ämnen, som alkohol, andra droger och vissa läkemedel.

D-vitamin har betydelse för hjärnans utveckling under fostertiden. Frågan om det finns ett samband mellan D-vitaminbrist under graviditeten och senare utveckling av autism hos barnet är ett viktigt forskningsfält.

Epigenetik är läran om egenskaper i arvsmassan som inte direkt kan förklaras av förändringar i själva DNA-sekvensen. Det är läran om mekanismer som styr var, när och hur olika gener är aktiva.

Epigenetiken kontrollerar när, var och hur ett arvsanlag uttrycks under fosterutvecklingen [54]. Epigenetiska förändringar är till skillnad mot genetiska mutationer inte oåterkalleliga utan kan påverkas. D-vitamin diskuteras kunna vara en epigenetisk faktor med betydelse för hjärnans utveckling.

Avslutande diskussion och slutsatser

Informations- och samrådsmötet avslutades med en diskussion om MPR-vaccinationerna, vitamin D och autism. En huvudfråga som diskuterades var vilket vetenskapligt stöd som finns för att vaccin mot mässling, som i Sverige är en del av trippelvaccinet mot mässling, påssjuka och röda hud (MPR-vaccinet), skulle kunna orsaka autism. En annan huvudfråga var hur representanter för somalier i Sverige, sakkunniga inom hälso- och sjukvården och Socialstyrelsen ska samarbeta för att komma närmare en förklaring till varför svensk-somaliska barn har en överrepresentation av autism jämfört med barn med annan etnisk bakgrund.

Om MPR-vaccination och autism

Socialstyrelsen bedömer efter att ha hört sakkunniga inom hälso- och sjukvården att det MPR-vaccin som nu används är säkert och vill anföra följande skäl för att ovaccinerade personer skall börja vaccinera sig:

1. Inget vetenskapligt stöd för samband mellan vaccin mot mässling (MPR-vaccin) och autism

Flera systematiska kunskapsuppsammanställningar och välgjorda epidemiologiska studier som studerat hypotesen att MPR-vaccin skulle kunna orsaka autism, av vilka de tyngsta redovisades vid mötet, har inte funnit något vetenskapligt stöd för något sådant samband. Den ursprungliga studie av Wakefield och medarbetare [5] som lanserade denna hypotes har inte visat sig vetenskapligt tillförlitlig och hypotesen har inte senare kunnat bekräftas.

2. Biverkningar av mässlingssjukdomen betydligt större än biverkningar av MPR vaccinet

Vad som ovan anförts betyder inte att det inte finns biverkningar av MPR-vaccinet. Dessa biverkningar, som redovisats utförligare i rapporten, måste dock vägas mot risken för att drabbas av biverkningar från mässling, påssjuka eller röda hund, som är betydligt större och allvarligare. Eftersom det är ett vaccin med levande virus i avsevärt försvagad form kan man få sjukdomarna i försvagad form. SBU konstaterar att MPR-vaccination ofta ger feber och ökar risken för feberkramper under de två första veckorna efter vaccination, men ökar inte risken för epilepsi och orsakar inte autism eller autismspektrumstörningar [13].

3. Hög vaccinationstäckning behövs för att undvika epidemier

Samhällets smittskydd har som mål att få en så hög vaccinationstäckning att virus inte längre kan cirkulera i befolkningen och ge upphov till en epidemi.

Det yttersta målet är att på så sätt helt kunna utrota de smittsamma sjukdomar man vaccinerat sig för. Vad gäller MPR-vaccinet har denna målsättning också uppnåtts i stora delar av Sverige. I Tensta och Rinkeby krävs dock insatser för att öka vaccinationstäckningen och undanröja den misstro som finns mot vaccinet genom saklig och riktad information.

4. Solidaritet gentemot personer med nedsatt immunförsvar

Det finns grupper i vårt samhälle som t.ex. på grund av sjukdom har nedsatt immunförsvar och därför är särskilt riskutsatta för smitta. Solidaritet med dessa grupper är också ett skäl att vaccinera sig, så att vaccinationstäckningen kan hållas över cirka 90 procent, och därigenom försvåra att dessa grupper smittas.

Varför vaccinerar man med MPR vaccin vid två tillfällen?

På frågan varför man ger MPR-vaccin vid två tillfällen svarade Anders Lindberg att det fanns två huvudskäl; dels för att fånga upp dem som inte fick första dosen (eller inte svarat på den), dels för att säkerställa ett långvarigt skydd. Det innebär ingen risk att vaccinera någon som eventuellt redan har ett skydd (efter genomgången infektion eller tidigare vaccination). Man behöver alltså inte vara orolig för att "få för mycket".

Kostens betydelse bör uppmärksammas

En svensk-somalisk kvinna uppmanade Socialstyrelsen att också uppmärksamma kostens betydelse. Många svensk-somalier rapporterar värk från ben och muskler, vilket kan vara indikation på D-vitaminbrist. D-vitaminbrist uppstår, som tidigare konstaterats, vid otillräcklig solexponering och bristfällig, D vitaminfattig kost. Somalier har en mycket annorlunda kost än svenskar med mycket mjöl, socker, olivolja och ägg. De flesta somalier är muslimer vilket innebär att religionen påverkar kostvanorna. Kött från får, get, kamel, ko och kyckling är tillåten föda ("Halal") om det slaktats på det sätt som religionen påbjuder. Alkohol och droger liksom fläskkött, blod och kött från djur som inte slaktats på korrekt sätt är förbjuden föda ("Haram") [55]. Många somalier undviker barnmat i burk, yoghurt och ost med hänsyn till att de skulle kunna innehålla ingredienser från fläskkött [55]. De viktigaste matgrödorna i Somalia är majs, durra och kassava men det odlas även ris, bönor, sesamfrön och grönsaker. Givet tillräcklig tillgång på traditionell föda har somaliernas kost ett adekvat energiinnehåll med tillräcklig sammansättning av proteiner och essentiella näringsämnen [56]. En studie av somaliska kvinnor som emigrerat till Australien visade att de i huvudsak behållit strukturen i sina kostvanor från sitt födelseland. De hade dock ökat sin konsumtion av bearbetad föda, som nudlar, chips och pizza. De hade också i signifikant utsträckning ersatt kamelkött med lammkött och traditionellt bröd (enjera) med färdigbakat bröd [56]. En annan studie av kostvanor hos somalier i Liverpool tyder på att kalcium och vitamin D-innehållet i somaliernas kost kan vara lågt [57]. I Somalia är kamelmjolk, som är betydligt fetare än komjolk, en huvudföda bland nomadiserade bo-

skapsskötare [58]. Enligt Gunnel Bågenholm konsumerar också de svensk-somaliska barnen i högre utsträckning den fetare ”röda” mjölken istället för den D-vitaminberikade ”ljusblå” lättmjölken eller den D-vitaminberikade ”gröna” mellanmjölken [59]. Gunnel Bågenholm rekommenderade att svensk-somalierna skulle dricka mer vitaminberikad mjölk och äta mer fet fisk från de stora oceanerna.

D-vitamintillskott

Enligt sakkunniga vid detta möte är det angeläget att se över den svensk-somaliska gruppens behov av D-vitamintillskott och att överväga om nuvarande kostrekommendationer är tillräckliga för att motsvara behovet. Kombinationstabletter med kalcium+D-vitamin kan förskrivas för både profylax och behandling av kalcium+D-vitaminbrist hos äldre. Behovet av tillskott till yngre har inte uppmärksammats. Vid svår D-vitaminbrist och behov av högre D-vitaminer finns endast D-droppar eller tabletter med vitamin D₃ att tillgå som inte kan skrivas på recept eftersom de är handelsvaror samt vegetabiliskt vitamin D₂ som går att skriva på recept men är en oaptitlig olja med lägre biologisk aktivitet än vitamin D₃. Enligt Livsmedelsverkets rekommendationer ges idag D-droppar profylaktiskt till alla barn upp till två års ålder, vilket Landstingen i Sverige följer genom att gratis dela ut D-droppar via Barnvårdscentralerna. Däremot får vårdnadshavaren själv bekosta D-droppar till barn över två års ålder om sådana skulle behövas, t ex till barn med mörkt pigmenterad hud, till barn som inte solexponerar sig tillräckligt under sommarmånaderna eller inte äter vitamin D-berikade produkter. Eftersom många föräldrar, som skulle behöva D-vitamintillskott till sig själva och sina barn, har ont om pengar ansåg sakkunniga att rent vitamin D₃ i tabletter, droppar eller injektionsform också borde rabatteras vid förskrivning både i förebyggande och behandlande syfte.

Utifrån kliniska kontakter med immigranter från Afrika och Mellanöstern och preliminära data från den tidigare redovisade vitamin D studien har barnhälsovårdsöverläkare Gunnel Bågenholm pekat på följande behov och förslag:

- Vitamin D profylax till nyfödda från första levnadsveckan för barn till kvinnor med risk för vitamin D brist
- Förstärkt information om rekommendationen om vitamin D profylax fram till skolstart till alla barn som har mörk hud och/eller inte solexponerar ansikte, armar och ben under sommaren (Livsmedelsverket)
- Rekommendation om ökad användning av vitamin D berikade mjölkprodukter och annan vitamin D-rik mat till grupper i riskzon för vitamin D brist
- Vårdprogram för gravida i riskzon för, eller med påvisad vitamin D- brist

Mot bakgrund av de bekräftade och misstänkta hälsorisker vid svår D vitaminbrist som redovisats av forskare och sakkunniga vid detta informations- och samrådsmöte föreslås att förslagen tas upp och bedöms i samråd mellan Socialstyrelsen, Livsmedelsverket, Läkemedelsverket och andra berörda parter. Soci-

alstyrelsen uppmanades också att inbjuda en representant från Livsmedelsverket till nästa möte.

Toxiska ämnens betydelse

Frågan om några toxiska ämnen skulle kunna ha betydelse för uppkomst av autism diskuterades. Elisabeth Fernell svarade att det inte fanns något forskningsmässigt stöd för att tungmetaller skulle kunna ge upphov till autism genom toxiska effekter på kroppen. Mats Humble ansåg dock att tungmetaller teoretiskt skulle kunna ge upphov till mutationer i könsceller och därigenom påverka utvecklingen av autism. Ytterligare forskning behövs för att kunna besvara frågan.

Mohamed Hagih Farah ansåg att vi också borde titta på Khat – en drog som nu också börjat missbrukas i Sverige. Khat kommer från de färska skotten och bladen av växten *Catha edulis*. I Östafrika har man i flera hundra år tuggat, rökt eller berett bladen som te, s.k. abessinskt te, för sin uppiggande verkan. Khat påminner mycket om amfetaminets effekter och skador. Kännetecknen på khatmissbruk är bl.a. kindbultar vid tuggande av drogen, avmagring, tand- och leverskador, impotens, sömnsvårigheter och även psykosor uppges förekomma [60, 61]. Däremot skiljer sig svenskar med somaliskt ursprung från etniska svenskar genom att de flesta är muslimer och därför inte dricker alkohol [59].

Om forskning och forskningsbehov

Elisabeth Fernell ställde frågan hur man skulle kunna komma vidare inom forskningen på detta område. Hon ansåg att samverkan mellan olika kompetensområden och fortsatt forskning om bland annat bristtillstånd fr.a. D-vitamin kan vara en framkomlig väg. Dessutom behövs fortsatt genetisk och epigenetisk forskning. Med hänsyn till autismspektrumstörningarnas komplexitet finns sannolikt flera bakomliggande orsaker varför det också behövs forskning inom andra forskningsfält. Det saknas också data om vitamin D-nivåerna i befolkningen vilket behövs för jämförelse mellan olika grupper i befolkningen och för att kunna ge riktade råd och behandlingsinsatser.

Svensk-somalier bör vara inkopplade i forskningen

I diskussionen om fortsatt forskning om tänkbara orsaker till autism bland svensk-somalierna uttrycktes önskemål om att någon representant från deras grupp är med i forskningsprojektet. Både Elisabeth Fernell och Martina Barnevik-Olsson uppgav att de var intresserade av samarbete.

Fortsatt dialog

Mohamed Hagih Farah tackade för initiativet till detta samrådsmöte och uttryckte önskemål om fortsatt dialog kring de frågor som diskuterats. Eva Wallin sa att ett bra nästa tillfälle kunde vara när docent Elisabeth Fernell och barnpsykiatrikern Martina Barnevik Olsson slutfört sin kunskapsmanställning om tänkbara orsaker till autism bland barn till somalier i Sverige.

Referenser

1. Barnevik-Olsson M, Gillberg C, Fernell E. Prevalence of autism in children born to Somali parents living in Sweden: a brief report. *Dev Med Child Neurol* 2008;50(8):598-601.
2. Frostegård J. Nästan allt om människan. Evolutionen, generna, moralen och lite till. Karolinska Institutet. Värnamo: University Press; 2008.
3. Kulane A, Johansson A, Robleh I, Bågenholm G. Somali parents' acceptance of MPR vaccinations for their children. An exploratory study. Division of International Health (ICHAR), Karolinska Institutet, Stockholm and Department of Preventive Child Health, Karolinska University Hospital, Stockholm. Juni 2007.
4. Smittskyddsinstitutet. Mässlingsutbrotten fortsätter i Europa. *EPI-aktuellt* 2008;7(22):4.
5. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998;351(9103):637-41.
6. Murch SH, Anthony A, Casson DH, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA. Retraction of an interpretation. *Lancet* 2004;363(9411):750.
7. Horton R. A statement by the editors of The Lancet. *Lancet* 2004;363(9411):820-1.
8. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, Olsen J, Melbye M. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med*. 2002 ;347(19):1477-82.
9. Taylor B, Miller E, Farrington CP, Petropoulos MC, Favot-Mayaud I, Li J, Waight PA. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999;353(9169):2026-9
10. Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ*. 2002; 324(7334):393-6.

11. Smeeth L, Cook C, Fombonne E, Heavey L, Rodrigues LC, Smith PG, Hall AJ. MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet* 2004;364:963-69.
12. DeStefano F, Bhasin KT, Thompson WW, Yeargin-Allsopp M, Boyle C. Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan Atlanta. *Pediatrics* 2004;113:259-66.
13. SBU. Vaccinationer till barn, skyddseffekt och biverkningar – en systematisk kunskapsöversikt. SBU-rapport 191, februari 2009.
14. MMR and Autism - a review for the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, WER 24 Jan 2003.
15. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti A, Price D. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD004407. DOI:10.1002/14651858.CD004407. pub2.
16. Féron F, Burne THJ, Brown J, Smith E, McGrath JJ, Mackay-Sim A, Eyles DW. Developmental Vitamin D₃ deficiency alters the adult rat brain. *Brain Research Bulletin* 2005;65:141-48.
17. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Féron F. Vitamin D₃ and brain development. *Neuroscience* 2003;118(3):641-53.
18. Canell JJ. Autism and vitamin D. *Medical Hypotheses* 2008;70(4):750-9.
19. Humble M. D-vitaminbrist kanske vanligare än vi trott. Prevention och behandling skulle kunna ge oanade folkhälsoeffekter. *Läkartidningen* 2007; 104(11):853-7;
20. Saha S, Chant DC, Welham JL, McGrath JJ. The incidence and prevalence of schizophrenia varies with latitude. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114:36-39.
21. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol.* 2005;81(6):1287-90.
22. Jewell JA, McElwain LL, Blake AS et al. Picture of the month. Nutritional rickets. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(9):983-5.
23. Norvelius SG. Rakit, engelska sjukan, riset eller horeskåvern. Gammal sjukdom med aktualitet i Sverige. *Läkartidningen* 1997;94(3):122-125.
24. Sievenpiper JL, McIntyre EA, Verrill M, Quinton R, Pearce SH. Unrecognised severe vitamin D deficiency. *BMJ* 2008;336(7657):1371-4.

25. Lansdowne ATG, Provost SC. Vitamin D₃ enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology* 1998;135:319-23.
26. Hyppönen E, Tunes S, Cumberland P, Power C, Gibb I. Serum 25-hydroxyvitamin D measurement in a large population survey with statistical harmonization of assay variation to an international standard. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4615-22.
27. Jorde R, Waterloo K, Saleh F, Haug E, Svartberg J. Neuropsychological function in relation to serum parathyroid hormone and serum 25-hydroxyvitamin D levels. The Tromsø study. *J Neurol* 2005;253:464-470.
28. Gloth FM 3rd, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging.* 1999;3(1):5-7.
29. McGrath J. Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res.* 1999;40(3):173-7. Review.
30. Davies G, Welham J, Chant DC, Torrey EF, McGrath J. Season of birth effect and latitude: a systematic review and meta-analyses of Northern Hemisphere studies. *Schizophr Bull* 2003;29:587-593.
31. Kinney DK, Teixeira P, Hsu D, Napoleon SC, Crowley DJ, Miller A, Hyman W, Huang E. Relation of schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality, and skin color: a role for prenatal vitamin D deficiency and infections? *Schizophr Bull.* 2009 ;35(3):582-95.
32. McGrath J, Saari K, Hakko H et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res* 2004;67:237-45.
33. Pedersen CB, Mortensen PB. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(11):1039-46.
34. Waldman M, Nicholson S, Adilov N, Williams J. Autism prevalence and precipitation rates in California, Oregon, and Washington counties. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162(11):1026-34.
35. Kinney DK, Barch DH, Chayka B, Napoleon S, Munir KM. Environmental risk factors for autism: Do they help cause de novo genetic mutations that contribute to the disorder? *Med Hypotheses.* 2009 Aug 20. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19699591.
36. McGlashan TH, Hoffman RE. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(7): 637-48. Review.

- 37: Pardo CA, Eberhart CG. The neurobiology of autism. *Brain Pathol.* 2007; 17(4):434-47. Review.
38. Eyles DW, Feron F, Cui X, Kesby JP, Harms LH, Ko P, McGrath JJ, Burne TH. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. *Psychoneuroendocrinology.* 2009 Jun 4. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19500914.
39. Féron F, Burne THJ, Brown J, Smith E, McGrath JJ, Mackay-Sim A, Eyles DW. Developmental Vitamin D₃ deficiency alters the adult rat brain. *Brain Research Bulletin* 2005;65:141-48.
40. Kalueff AV, Tuohimaa P. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10(1):12-19.
41. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D, Gorman JM. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(1):25-31.
42. Brown AS, Susser ES. Prenatal nutritional deficiency and risk of adult schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008 Nov;34(6):1054-63.
43. Becker W, Pearson M. Riksmaten 1997-98. Befolkningens kostvanor och näringsintag. Uppsala: Livsmedelsverket; 2002.
44. Essén B, Johnsdotter S, Hovellius B, Gudmundsson S, Sjöberg NO, Friedman J, et al. Qualitative study of pregnancy and childbirth experiences in Somalian women resident in Sweden. *Br J Obstet Gyn* 2000;107:1507-12.
45. Lucas S. Maternal Death, Autopsy Studies, and Lessons from Pathology. *PLoS Med* 2008;5(2):e44.
46. Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev* 2006;82:485-491.
47. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *PNAS* 2008;105(44):17046-49.
48. Johnsdotter S, Essén B. Förhöjd förekomst av akuta kejsarsnitt bland kvinnor med ursprung i Somalia: Patientens eller vårdens ansvar? *Tidsskrift for Forskning i Sygdom og Samfund* 2007;(7):17-31.
49. Elebro K, Rööst M, Moussa K, Johnsdotter S, Essén B. Misclassified maternal deaths among East African immigrants in Sweden. *Reprod Health Matters* 2007;15(30):153-62.

50. Essén B, Johnsdotter S. Brister i handläggningen av könsstympade gravida kvinnor i svensk vård. Dags att skifta fokus från enbart underliv till hela kvinnoliv. *Läkartidningen* 2004;101(39):3003-06.
51. Giacobini M. Genetik och autismspektrumet. Stockholm: Stockholms läns sjukvårdsområde 2006. *Autismforum* 30/8 2006.
52. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The Genetics of Autism. *Pediatrics* 2004;113(5):e472-e486.
53. Kanavin OJ, Woldseth B, Jellum E, Tvedt B, Andresen BS, Stromme P. 2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency associated with autism and mental retardation: a case report. *J Med Case Reports* 2007;1:98.
54. Ohlsson R, Göndör A. Epigenetik – cellens minne – påverkar utvecklingen av sjukdom. *Läkartidningen* 2006;103(12):919-25.
55. Haq AS. Report on Somali Diet. Common Dietary Beliefs and Practices of Somali Participants in WIC Nutrition Education Groups. University of Washington. Harborview Medical Center 1995-2009. Hämtad 2009-09-15 från http://ethnomed.org/clin_topics/nutrition/somali_diet_report.html.
56. Burns C. Effect of migration on food habits of Somali women living as refugees in Australia. *Ecol Food Nutr* 2004;43(3):213-29.
57. Maxwell SM, Salah SM, Bunn JEG. Dietary habits of the Somali population in Liverpool, with respect to foods containing calcium and vitamin D: a cause for concern? *J Hum Nutr Diet* 2006;19:125-27.
58. 217 Somalia/Djibouti. Stockholm: Utrikespolitiska Institutet; 2007. Länder i fickformat 2007.
59. Kristiansson F. Solexposition och kostintag hos etniskt svenska mödrar och barn respektive mödrar och barn med somaliskt ursprung. Del i vitamin D-studie i Stockholm. Uppsala Universitet 2009-09-18.
60. Feyissa AM, Kelly JP. A review of the neuropharmacological properties of khat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(5):1147-66. Review.
61. Peschel W-D. Khat – kultur eller helseproblem? *Tidskr Nor Laegeforen* 2007;127(5):628-30.