marks hidtil største kohorte etableret, nemlig fødselskohorten Bedre Sundhed for Mor og Barn, der omfatter 100.000 børn født i årene 1996-2003 [7]. Denne kohorte har ifølge sagens natur ikke endnu kunnet levere data til udforskningen af de store folkesygdomme, men det er tanken, at kohorten skal følges livslangt, og at dette unikke datamateriale skal kunne anvendes til at udforske årsager til sygelighed i de næste mange år. Et af motiverne til at starte denne kohorte var den tiltagende evidens for, at kroniske sygdomme udvikles som en konsekvens af både genetisk konstitution og forskellige påvirkninger hen over livsforløbet fra det tidligste (måske intrauterine) liv, i barndommen, ungdommen, voksenalderen og alderdommen [8]. Denne måde at anskue sygdomsudvikling på, kaldet *life-course*-perspektivet, vil yderligere nødvendiggøre eksistensen og brugen af kohorteundersøgelser, som påbegyndes tidligt i livet og har gentagne registreringer af eksponeringer og gentagen og langvarig opfølgning af helbredsforhold hos deltagerne [9]. Vi har i Danmark helt unikke muligheder for at lave sådanne undersøgelser, takket være befolkningens vilje til at deltage i forskning, eksistensen af gode helbredsregistre og det forhold, at mulighederne for opfølgning af kohortedeltagerne er i særklasse internationalt på grund af vore gode befolkningsregistre. Af disse grunde er Danmark for nylig blevet betegnet som epidemiologernes paradis [10]. Resultater fra velgennemførte danske kohortestudier kan sandsynligvis bidrage til forbedring af helbredstilstanden i mange befolkninger verden over, ikke kun blandt epidemiologer.

Korrespondance: *Anne-Marie Nybo Andersen,* Afdeling for Social Medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet, Blegdamsvej 3, DK-2200 København N.

Antaget: 9. marts 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Last JM. A dictionary of epidemiology. 3 ed. New York: Oxford University Press, 1999.
2. Wilcox AJ. On the importance – and the unimportance – of birthweight. Int J Epidemiol 2001;30:1233-41.
3. Andersen AM, Vastrup P, Wohlfahrt J et al. Fever in pregnancy and risk of fetal death: a cohort study. Lancet 2002;360:1552-6.
4. Rothman K, Greenland S. Cohort studies. I: Rothman K, Greenland S, eds. Modern epidemiology. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1998: 79-91.
5. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. Lancet 2002;359:341-5.
6. Changing Britain, changing lives. London: University of London, Institute of Education, 2003.
7. Olsen J, Melbye M, Olsen SF et al. The Danish National Birth Cohort – its background, structure and aim. Scand J Public Health 2001;29:300-7.
8. A life course approach to chronic disease epidemiology: tracing the origins of ill health from early to adult life. New York: Oxford University Press, 1997.
9. Susser E, Terry MB. A conception-to-death cohort. Lancet 2003;361:797-8.
10. Kaiser J. Everything you wanted to know about children, for $2.7 billion. Science 2003;301:162-3.

Projekt Metropolit

En status

Lektor Merete Osler, adjunkt Rikke Lund & adjunkt Anne-Marie Nybo Andersen

Københavns Universitet, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Afdeling for Socialmedicin

Inden for sundhedsvidenskabelig forskning har man i en række forskellige undersøgelser vist, at udviklingen af flere af de store folkesygdomme påvirkes af et komplekst samspil af biologiske, sociale og psykologiske omstændigheder igennem livsforløbet [1]. I den forbindelse er der opstillet en række modeller for, hvorledes forskellige forhold påvirker helbredet i et livsforløb. I den kumulative model anses den samlede varighed af uhensigtsmæssige omstændigheder for at være det, der påvirker helbredet negativt [1]. Teorien om en særlig effekt af de aktuelle påvirkninger er formuleret i *proximity*-modellen, mens man i modellen om sensitive perioder anfører, at individet i nogle perioder i livet (f.eks. i fostertilstanden, i puberteten eller som 50-årig) er mere sårbar over for helbredspåvirkninger end i andre perioder [1]. Dette har medført en ændring i den traditionelle sundhedsforskning, der har taget udgangspunkt i den antagelse, at det især er helbredspåvirkninger i voksenlivet, som er af betydning for udvikling af kroniske sygdomme. I den sammenhæng er det optimale studiedesign for vurdering af sygdomsprocesser longitudinale undersøgelser, hvor man følger individer igennem hele livsforløbet. Indtil videre er der kun få sådanne datamaterialer til rådighed i sundhedsforskningen [1], men i disse år er der i flere europæiske lande [2] herunder også i Danmark [3] påbegyndt undersøgelser af store fødselskohorter. Det vil imidlertid vare mange, mange år, før disse studier kan bidrage med viden om tidlige livsforholds betydning for sygdomme i voksenlivet. Af denne grund har man rettet opmærksomheden mod at udnytte

Tabel 1. Metropolit: undersøgelsestidspunkter, emner og datakilder for de første dataindsamlinger.

År	Emne	Data	Antal[a]	Antal[b]
1965	Fødselsdata	Retrospektiv indsamling af data fra fødselsattester og -registre fra 1953. Omfatter biologiske data (vægt, længde, fødselsvarighed) og sociale data (moderens civilstand og faderens erhverv) (18 variable)	11.591	11.376
1965	Skoledata I	Selvudfyldt spørgeskema, der omfattede kammeratpopularitet, faders sociale status, erhvervsønsker, skole- og uddannelsesmotivation, fritidsaktiviteter og fritidsmotivation, intelligenskvotient og kreativt potentiale (38 variable)	9.537	7.877
1966	Skoledata II	Klasselæreren udfyldte oplysningskema om skolestruktur, faderens sociale status, regne- og skriveprøve (8 variable)	8.019	7.906
1968	Familiedata	Personligt interview med drengenes mødre (stratificeret sample, Data om familiestruktur, forældre og bedsteforældres uddannelse og erhverv, højde og vægt, fritidsaktiviteter og fremtidsplaner for drengene (88 variable)	3.154	2.890

a) Antal deltaget i dataindsamling.
b) Antal i revitaliseret kohorte.

data fra eksisterende fødselskohorter, og i engelsk sundhedsforskning har flere fødselskohorter, som blev påbegyndt i 1950'erne, allerede bidraget med viden om de tidlige livsforholds betydning for senere sygelighed [4]. Studier fra andre fagdiscipliner kan også være værdifulde for forskning i livsforløb og sygelighed, således blev der i løbet af 1950'erne inden for sociologien etableret en række fødselskohorter [5, 6]. I denne forbindelse er det danske Projekt Metropolit et væsentligt studie, og formålet med denne artikel er at gøre en status over dette projekt ved at beskrive dets baggrund og design samt at illustrere de muligheder, projektet giver for at studere folkesygdomme i et livsforløbsperspektiv.

Projekt Metropolit

Baggrund og design

Projekt Metropolit blev påbegyndt af en gruppe forskere under ledelse af professor *Kaare Svalastoga* ved Sociologisk Institut, Københavns Universitet, i 1965 med det hovedformål at studere sammenhænge mellem social baggrund og karriere i en fødselsårgang af unge mænd, fra deres fødsel i 1953 og 30 år frem [6]. Kohorten blev defineret som alle drenge født i Storkøbenhavn i 1953 (n = 12.270), uanset om de var i live i 1965. Samme år påbegyndtes de to første dataindsamlinger: a) en retrospektiv indsamling af fødselsoplysninger fra attester og registre og b) en skoledataundersøgelse, hvor de nu 12-årige drenge udfyldte et spørgeskema i en skoletime. Som det fremgår af **Tabel 1** omfattede fødselsoplysningerne bl.a. data om fødselsvægt og faderens socialstatus ved fødselstidspunktet. I skoleundersøgelsen stillede man spørgsmål, der inkluderede kognitive test, fritidsaktiviteter og fremtidsplaner. Fødselsoplysninger for 11.591 af de 12.270 drenge blev fremskaffet, og i alt 9.537 udfyldte spørgeskemaet i skolen. De væsentligste grunde til manglende deltagelse er angivet at være: flyttet fra hovedstadsområdet eller død (1953-1965) (9%), at skolen ikke deltog i undersøgelsen (8%), eller at drengen var fraværende på undersøgelsesdagen (3%). De drenge, som ikke deltog i skoledataundersøgelsen, havde samme gennemsnitlige fødselsvægt (3.390 g) som de deltagende drenge, men de var oftere født af en enlig mor (12,0% vs. 6,5%), og der manglede oftere oplysninger om deres fars erhverv (15,8% vs. 8,8%) [7]. I 1966 deltog de nu 13-årige drenge i skolens standardregne- og skriveprøve. Klasselæreren udfyldte et oplysningsskema fra Sociologisk Institut med resultaterne fra de to prøver og data om skolesystem og drengenes sociale status (Tabel 1). To år senere udtog man en tilfældig stikprøve på 25% af drengenes mødre. Derudover udvalgtes mødrene til de 10% hhv. højest og lavest scorende på intelligenskvotienttesten. Drengenes intelligenskvotient blev målt i skoledataundersøgelse I i 1965. De tre grupper omfattede i alt 3.833 mødre, hvoraf 3.154 deltog i et interview om familiens sociale forhold, fritidsaktiviteter og fremtidsplaner.

I starten af 1970'erne lykkedes det forskerne ved Sociologisk Institut at identificere person (cpr)-numre for 11.532 af kohorten, som var i live og bosiddende i Danmark ved personregistreringens start i 1968. Denne personidentifikation dannede grundlag for sammenkobling af oplysningerne fra de fire dataindsamlinger (Tabel 1) i en datafil, som forskergruppen kaldte kohortefilen. Denne fil var udgangspunkt for efterfølgende followup med indhentning af data fra Det Centrale Personregister (CPR) i 1975, fra kriminalregistret i 1976, fra Psykiatrisk Centralregister i 1978 og fra Danmarks Statistik i 1983 [6]. Disse data er blevet anvendt i en række sociologiske studier bl.a. analyser af sammenhængen mellem intelligenskvotient i 12-års-alderen og erhverv i 23-års-alderen. Arbejderne er fortrinsvis publiceret i rapporter fra Sociologisk Institut og Institut for Longitudinelle Studier [6, 7].

Metropolit1953-kohorten – revitalisering af Projekt Metropolit

I 2000 lykkedes det via Enheden for Registrering og Arkivering af Sundhedsvidenskabelige Data (ERAS) at lokalisere kohortefilen, og i 2001 godkendte Datatilsynet, at den blev anvendt som udgangspunkt for studier af tidlige livsomstændigheders betydning for helbred senere i livet. En bevilling fra Hjerteforeningen og efterfølgende økonomisk støtte fra Lundbeckfonden og Helsefonden har muliggjort en fornyet regi-

Tabel 2. Revitalisering af Projekt Metropolit med henblik på sundhedsforskning: followupperiode og data indhentet fra registre.

Followupperiode	Register	Data
1.4.1968-22.1.2002	Det Centrale Personregister	Vitalstatus, civilstandshistorie, identifikation af familiær relation (alder og vitalstatus for forældre, biologiske børn og søskende)
1.4.1968-31.12.1998	Dødsårsags-registeret	Dødsårsager for 712 dødsfald
1.1.1978-31.12.2000	Landpatient-registeret	Indlæggelser og diagnoser. Udtrækket omfatter 39.326 indlæggelser for de 7.969 af kohorten, som har været indlagt
1.1.1969-1.2.2003	Psykiatrisk Centralregister	Indlæggelser og diagnoser. Udtrækket omfatter 8.469 indlæggelser for de 1.382 af kohorten, som har været indlagt
1.4.1968-31.12.2000	Cancerregisteret	363 cancerdiagnoser

sterbaseret followup (**Tabel 2**). I CPR kunne man i januar 2002 genfinde de 11.532 mænd som indgik i kohortefilen, men 156 ønskede ikke, at der blevet videregivet oplysninger til forskningsformål, og de er efterfølgende blevet ekskluderet fra studiebasen. Herefter omfatter kohorten, nu kaldet Metropolit1953-kohorten, 11.376 mænd, hvoraf 863 er døde, og 415 er udvandret eller har ændret cpr-nummer. Med henblik på at følge sygdomsudviklingen i kohorten er der efterfølgende blevet foretaget kobling med Landspatientregisteret, Dødsårsagsregisteret og Cancerregisteret samt med Psykiatrisk Centralregister (Tabel 2). For den fremtidige anvendelse af projekt Metropolit i udforskningen af folkesygdomme er det imidlertid også vigtigt, at der snarest muligt indsamles oplysninger om væsentlige risikofaktorer og symptomer, som ikke kan hentes i eksisterende registre. Efter en nøje vurdering af, hvilke data der vil være centrale for fremtidige analyser, er det planlagt at foretage den første personlige kontakt til deltagerne i projekt Metropolit siden 1965, da de var 12 år, ved hjælp af et postomdelt spørgeskema. Det er planen, at der i 2004 vil blive indsamlet oplysninger om sociale forhold (arbejds-, bolig- og uddannelsesforhold), sociale relationer, sygdomme, symptomer, medicinforbrug, højde, vægt, ryge-, motions- og alkoholvaner, selvvurderet helbred og personligt velbefindende. En klinisk helbredsundersøgelse ville være ideel, men udgifterne har vist sig at være for store til, at det kan realiseres.

Metropolit1953-kohortens anvendelse til sundhedsvidenskabelig forskning

Projektet har allerede muliggjort en række nye forskningsresultater [8-10] og flere projekter er i gang eller under planlægning [7].

Fødselsvægt, fødselslængde og senere dødelighed

I mange undersøgelser har man påvist en højere dødelighed i voksenalderen blandt mennesker, der er født med lav fødselsvægt, men i enkelte, heriblandt danske, studier har man stillet spørgsmålstegn ved, om denne sammenhæng findes. Mekanismerne bag en eventuel sammenhæng har også været diskuteret. Nogle mener, at den skyldes, at underernæring i fostertilstanden medfører en permanent ændring i organernes funktion, den såkaldte programmeringshypotese, nogle mener, at den statistiske sammenhæng skyldes, at dårlige sociale forhold medfører både lav fødselsvægt og øger risikoen for sygdom senere i livet, mens atter andre mener, at fælles genetiske faktorer kan disponere for nedsat vækst i fostertilværelsen og for øget risiko for kroniske sygdomme i voksenlivet. I Metropolit1953-kohorten undersøgte vi relationen mellem fødselsmål og dødelighed i voksenalderen og fandt en sammenhæng mellem lav fødselsvægt og dødelighed (*hazard ratio* (HR) 1,37; 95% konfidensintervaller (CI) 1,01-1,85). For kort fødselslængde var sammenhængen endnu stærkere (HR 1,63; 95% CI 1,02-2,60). Derimod kunne der ikke påvises nogen sammenhæng mellem *ponderal index* (længde/vægt^3) og dødelighed. Dette sidste fund må betyde, at intrauterin væksthæmning, der resulterer i tynde nyfødte, ikke i sig selv er en af mekanismerne bag sammenhængen mellem lav fødselsvægt og dødelighed.

Sammenhængen mellem lav fødselsvægt og moderens dødelighed var endnu stærkere (HR 1,83; 95% CI 1,54-2,17) og også stærkere end sammenhængen mellem lav fødselsvægt og faderens dødelighed (HR 1,24; 95% CI 1,06-1,44). Ved analyser af årsagsspecifik dødelighed fandt vi omvendte sammenhænge mellem fødselsdimensionerne og dødelighed af alle forskellige årsager, herunder også ulykker og selvmord. Resultaterne af dette studie tyder alt i alt på, at der er flere forskellige mekanismer (sociale forhold, fælles genetisk disposition og måske også programmering), som forklarer sammenhængen mellem fødselsvægt og dødelighed [9].

Sociale forhold tidligt i livet og dødelighed i voksenalderen

I flere studier har man vist, at belastende sociale forhold tidligt i livet er sammenfaldende med øget dødelighed i voksenalderen. Da føtal vækst – målt som fødselvægt/fødselslængde – og kognitiv funktion – målt som intelligenskvotient i barndommen – er relateret til såvel sociale forhold tidligt i livet som senere dødelighed, kan disse to faktorer være konfoundere/mediatorer for sammenhængen mellem sociale forhold og død. Denne problemstilling er ikke undersøgt tidligere, men i nye analyser fra Projekt Metropolit har man vist, at mænd, hvis fædre var arbejdere i 1953, havde en højere dødelighed (HR

1,39; 95% CI 1,15-1,67) end mænd med fædre, som var funktionærer, tjenestemænd eller selvstændige. Efter statistisk justering for fødselsvægt og intelligenskvotient reduceredes sammenhængen, men den forblev signifikant forøget. Et tilsvarende mønster fandtes for dødelighed af hjerte-kar-sygdomme og død af ulykker samt selvmord [8].

Civilstandshistorie og dødelighed

Det er vist i adskillige tidligere studier, at ægteskabelig status er en vigtig prædiktor for overlevelse, men meget få har studeret betydningen af ægteskabelig status over et livsforløb. Metropolit1953-kohorten giver os mulighed for at studere civilstandsudvikling fra 15-39-års-alderen som prædiktor for dødelighed. Det gør vi blandt andet ved at studere akkumulerede civilstandsperioder (antal år aldrig gift, gift eller skilt), og ved at studere effekten af nærmeste civilstandsstatus i forhold til den akkumulerede. Vores foreløbige resultater viser en stærkt beskyttende effekt af at være gift i forhold til aldrig at have været gift eller at være skilt i alle aldre 24 år, 29 år, 34 år og 39 år, og sammenhængen forstærkes med stigende alder. Derudover finder vi en tydelig »dosisafhængig« sammenhæng mellem det totale antal år skilt og dødsrisiko i alderen 34 år og 39 år [10].

Diskussion og konklusion

Denne korte gennemgang viser, at Projekt Metropolit er et unikt datamateriale til brug for den videre udforskning af betydningen af sociale omstændigheder i barndommen for udvikling af sygdomme i voksenalderen.

Projektets omfattende oplysninger om de sociale forhold og relationer, fremtidsvisioner og kognitive funktion tidligt i livet, som er indsamlet med velbeskrevne metoder, er enestående. De personidentificerbare data, som i kombination med eksistensen af de danske registre giver mulighed for at indsamle oplysninger om familie, erhvervsaktivitet og sygelighed, er ligeledes helt unikke i international sammenhæng. Men anvendelsen af disse historiske data til sundhedsforskning rummer også en række begrænsninger. For det første omfatter kohorten ikke kvinder, så Projekt Metropolit er mindre velegnet til at undersøge reproduktive forhold. Endvidere savnes oplysninger om en række risikofaktorer, f.eks. sundhedsadfærd, som har stor betydning for udviklingen af de store folkesygdomme. Som nævnt er det planlagt at indsamle oplysninger om disse forhold ved en spørgeskemaundersøgelse, men det kan ikke undgås, at disse oplysninger vil være mangelfulde mht. de syge og døde. Indtil videre er antallet af sygdomstilfælde relativt lille, hvilket begrænser styrken af de statistiske analyser, men det vil ændre sig i løbet af nogle få år, når kohorten er kommet i den alder, hvor de kroniske sygdomme for alvor manifesterer sig.

Nærværende data er blevet opsporet som led i Grundforskningsfondets ERAS-projekt, hvilket illustrerer, at det er vigtigt, at man inden for sundhedsforskning har en arkivfunktion, som har ansvar for at registrere og arkivere data fra befolkningsundersøgelser, især dem, som rummer mulighed for opfølgning af helbredsforhold.

Det kan konkluderes, at Projekt Metropolit viser, at de sociale forhold tidligt i livet har betydning for sygelighed og dødelighed i voksenalderen, hvilket understøtter det synspunkt, at det er relevant både at opspore og udnytte historiske kohorter og at iværksætte nye store fødselskohorter, der er specifikt designet til sundhedsforskning.

Korrespondance: *Merete Osler*, Afdeling for Social medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet, Blegdamsvej 3, DK-2200 København N.
E-mail: m.osler@pubhealth.ku.dk

Antaget: 10. marts 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Revitaliseringen af projekt Metropolit er muliggjort ved bevillinger fra Hjerteforeningen, Lundbeckfonden og Sygekassernes helsefond.
Vi takker dem som initierede og fortsatte projekt Metropolit fra 1965 til 1983: *K. Svalastoga, E. Høgh, P. Wolf, T. Rishøj, G. Strande-Sørensen, E. Manniche, B. Holten, I.A. Weibull* og *A. Ortmann* for deres store arbejdsindsats.

Litteratur

1. Ben-Shlomo Y, Kuh D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, emperical challenges and interdisciplinary perspectives. Int J Epidemiol 2002;31:285-93.
2. Erikson R. An olive tree for public health research is being planted. Scand J Public Health 2002;30:313-5.
3. Olsen J, Melbye M, Olsen SF et al. The Danish National Birth Cohort – its background, structure and aim. Scand J Public Health 2001;29:300-7.
4. Wadsworth MEJ, Kuh DJL. Childhood influences on adult health: a review of recent work from the British 1946 national birth cohort study, the MRC National Survey of Health and Development. Paediatric Perinat Epidemiol 1997;11:2-20.
5. Batty GD, Morton S, Cambell D et al. The Aberdeen Children of the 1950s cohort study: background, methods and follow-up information on the new resource for the study of life-course and intergenerational effects on health. Paediatric Perinat Epidemiol 2004 (i trykken).
6. Høgh E, Wolf P. Project Metropolitan: a longitudinal study of 12,270 boys from the Metropolitan Area of Copenhagen, Denmark, 1953-1977. I: Mednick SA , Baert AE, eds. Prospective longitudinal research. London: Oxford University Press, 1981.
7. Osler M, Nybo Andersen A, Lund R et al. Revitalising the Metropolit 1953 Danish male birth cohort: background, aims and design. Paediatric Perinat Epidemiol 2004 (i trykken).
8. Osler M, Nybo Andersen A, Due P et al. Socioeconomic position during childhood, birth weight, childhood cognitive function and mortality in adult life. J Epidemiol Comm Health 2003;57:681-6.
9. Nybo Andersen AM, Osler M. Birth dimensions, parental mortality and mortality in early adult age: a cohort study of Danish men born in 1953. Int J Epidemiol 2004 (i trykken).
10. Lund R, Osler M, Holstein B. Marital history from age 15 to 40 years and subsequent ten year mortality: a longitudinal study of Danish males born in 1953.Int J Epidemiol 2004 (i trykken).