

Opvækstforholds betydning for atopiske lidelser hos voksne danskere

Reservelæge Carl Lysbeck Hansen, overlæge Jesper Bælum, overlæge David L. Sherson, overlæge Lars Rauff Skadhauge, overlæge Hans Christian Siersted, overlæge Øyvind Omland, professor Torben I. Sigsgaard & RAV-gruppen

Vejle Sygehus, Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik og Medicinsk Afdeling C, Lungemedicinsk Sektion, Haderslev Sygehus, Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik, Aalborg Sygehus, Arbejdsmedicinsk Klinik, og Aarhus Universitet, Institut for Miljø- og Arbejdsmedicin

Resume

Introduktion: Risikoen for atopiske lidelser hos voksne er afhængig af arv og miljø. Hygiejnehypotesen forklarer miljøfaktorens indflydelse på disse lidelser ved ændringer i immunsystemet tidligt i livet som følge af nedsat eksponering for mikrobiel vækst. I flere undersøgelser er der fundet en beskyttende effekt af forskellige opvækstforhold, f.eks. opvækst på en gård, hvor effekten synes at være afhængig af tilstedeværelse af husdyr. Hensigten med denne undersøgelse var at belyse disse forhold i Danmark.

Materiale og metoder: Undersøgelsen er et tværnsnitsstudie, der følger protokollen fra European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Et screenings spørgeskema vedrørende astma, astmarelaterede symptomer og nasalallergi suppleret med spørgsmåls om enkelte miljøfaktorer blev udsendt til 10.000 tilfældigt udvalgte personer i alderen 20-44 år i fem amter.

Resultater: Spørgeskemaet blev besvaret af 7.271 personer (72,7%). Tilstedeværelse af nasal allergi og astma hos yngre voksne var uafhængig af opvækst på landet eller i en by, men inverst korreleret med opvækst på en gård med husdyrhold efter kontrol for andre miljøfaktorer og arv.

Konklusion: Resultaterne er populationsbaserede og konsistente med resultaterne fra lignende udenlandske undersøgelser. Det konkluderes, at opvækstforhold, specielt opvækst med kontakt til husdyr, synes at være en betydende beskyttende faktor mod astma og nasal allergi hos yngre voksne.

I epidemiologiske studier har man igennem de seneste årtier dokumenteret en stigende prævalens af atopiske lidelser (astma, høfeber og astmaeksem), hvilket også er vist i danske undersøgelser [1-4]. Selv om man i et nyere dansk tvillingestudie [5] har fundet, at arv er den væsentligste årsag til udvikling af astma, må den øgede prævalens, der er opstået over en forholdsvis kort tidsperiode, tilskrives miljøfaktorer.

Immunsystemets betydning for atopiske lidelser har medført fokus på risikofaktorer tidligt i livet af betydning for dette systems modning. Denne modning kan simplificeret

beskrives som udvikling af dominans af den mature Th1-reaktion på bekostning af den i føtallivet dominerende Th2-reaktion. Især effekten af luftvejsinfektioner i ung alder og konsekvensen af behandlingen af dem er studeret, men undersøgelsesresultaterne har ikke været entydige [6]. Derimod har fund af invers korrelation mellem gastrointestinale/fæko-orale infektioner og senere udvikling af atopiske lidelser vist større konsistens [7, 8]. Sådanne infektioner formodes at være korreleret med en større eksponering for immunologisk aktive agentia.

I 1989 formulerede *Strachan* »hygiejnehypotesen« [9] på basis af undersøgelsesresultater, som viste faldende risiko for udvikling af atopi med stigende fødselsnummer blandt søskende. Med hypotesen postuleredes en ændret modning af det immunologiske system hos individer, der senere fik atopiske lidelser, baseret på en mindre mikrobiel påvirkning i barndommen ved tilstedeværelse af færre søskende. Til støtte for hygiejnehypotesen har man i senere studier ret konsistent vist et inverst forhold mellem forekomst af allergiske manifestationer og familiestørrelse, ophold i daginstitution som barn og tilstedeværelse af ældre søskende [10].

I de senere år er der internationalt blevet påvist lavere forekomst af allergiske manifestationer blandt børn af landmænd [11, 12]. Husdyrhold under opvæksten synes at være korreleret med effekten [13-16]. I følge hygiejnehypotesen forklares dette ud fra en øget mikrobiel påvirkning i landbrugsmiljøet. En indikator for graden af mikrobiel vækst er mængden af endotoksin i omgivelserne. Øget forekomst af endotoksin er fundet at være korreleret med nedsat atopisk manifestation i landbrugsmiljøer [14]. Studierne har overvejende været gennemført i områder med adskillelse mellem land- og byområder. I et australsk studie har man undersøgt betydningen af opvækstfaktorer i to adskilte landområder med henholdsvis planteproduktion og dyreproduktion. Der blev påvist nedsat risiko for prævalens af atopiske manifestationer hos børn i alderen 7-12 år ved opvækst i områder med høj dyreproduktion [17]. Lignende, men dog mere inkonsistente resultater af epidemiologiske undersøgelser ses ved kontakt med kæledyr (hund og kat) under opvæksten, hvor effekten også tilskrives en øget endotoksinforekomst.

I et dansk studie [18] blandt 2.478 andetårslandbrugselever kunne der påvises en invers korrelation mellem opvækst på landet og forekomst af positiv priktest, total immunglobulin E (IgE), allergiske manifestationer samt bronkial hyperreaktivitet. I herværende populationsbaserede danske tværnsnitsundersøgelse blev opvækstforholds betydning for astma og høfeber hos yngre voksne belyst. Den tidligere påviste beskyt-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

tende effekt af opvækst på en gård vurderes i forhold til opvækstforhold med husdyrkontakt i et område med ringe adskillelse mellem land og by.

Materiale og metoder

Analyserne i denne undersøgelse er baseret på data fra en nyere dansk undersøgelse af risikofaktorer for udvikling af astma hos voksne (RAV) [3], som fulgte protokollen fra European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) [19]. Metoden er tidligere beskrevet [3], men skal kort refereres her. I december 2002 blev der udsendt et spørgeskema til 2.000 personer på 20-44 år, alders- og kønsstratificeret udvalgt i hvert af fem amter (Sønderjylland, Ribe, Nordjylland, Vejle og Fyn). Spørgeskemaet bestod af screeningsspørgeskemaet fra ECRHS suppleret med spørgsmål om enkelte opvækst- og miljøfaktorer. Efter to skriftlige rykkere blev der opnået besvarelse fra i alt 7.271 personer (72,7%).

Effekt mål var »aktuel astma«, som blev defineret ved bekræftende svar på spørgsmålene: »Har du haft astmaanfald inden for de seneste 12 måneder?« og/eller »Bruger du i øjeblikket medicin mod astma?«, mens bekræftende svar på spørgsmålet »Har du allergi i næsen?« blev kategoriseret som tilstedeværelse af høfeber. Opvækstforhold blev belyst på baggrund af besvarelsen af følgende spørgsmål: »Er du vokset op på landet?« Hvis ja: »Boede du på en gård?« Og hvis ja: »Var der husdyr på gården?«.

Statistik

Der blev foretaget χ^2 -test af proportioner for »aktuel astma« og høfeber i forhold til forskellige opvækstforhold. I en logistisk regressionsanalyse blev der inddraget variable køn, aldersstrata, rygevaner og astma hos forældre. På grund af en formodet betydelig korrelation mellem høfeber og allergisk betinget astma blev der foretaget separate analyser af astma hos personer med og uden høfeber. Korrelationerne er angivet ved hjælp af odds-ratio (OR) og 95% konfidensintervaller (95% KI) for disse.

Til den statistiske bearbejdning er der anvendt STATA Statistical Software, Release 8.0. (College Station TX, USA).

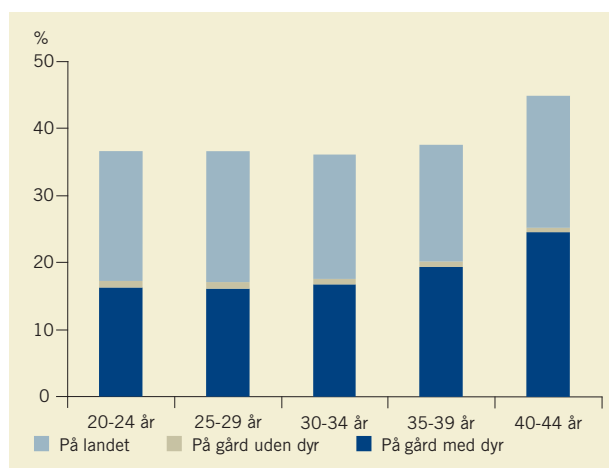
Resultater

Fordelingen af opvækststeder i forhold til aldersstrata fremgår af **Figur 1**. I gennemsnit udgjorde andelen af personer, som var opvokset i byområde 61,5%, »landområde, men ikke på en gård« 18,9% og »på en gård med kontakt med husdyr« 18,7% af studiepopulationen, mens andelen af personer, som var vokset op »på en gård uden husdyr« kun udgjorde 0,9%. Udviklingen over aldersstrata viste et fald i andelen af personer, som var »vokset op på en gård med husdyr« fra 24,6% i de ældste til 16,1% i de yngste aldersstrata, hvorimod parametrene: »opvækst på landet« og »opvækst på en gård uden husdyr« ikke fremviste variation over aldersstrata. Angivelserne i Figuren er udtryk for udvikling i eksponering for opvækstforhold og kan

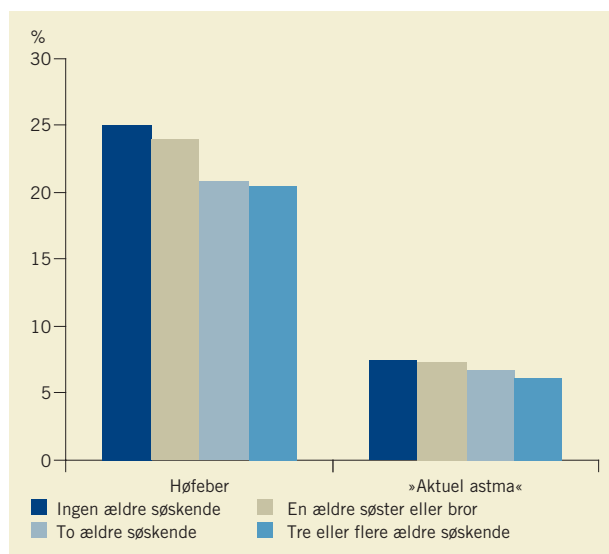
ikke direkte sammenlignes med udvikling i demografiske oplysninger om fordeling af bebyggelser og husdyrhold.

I **Tabel 1** vises korrelationerne mellem forskellige opvækstforhold og effektparametrene: høfeber og aktuel astma analyseret før og efter justering for relevante konfoundere. Før justering for konfoundere fandtes der invers korrelation mellem såvel risiko for udvikling af høfeber som for aktuel astma og opvækst på en gård (med og uden kontakt med husdyr), men signifikans blev kun opnået for opvækst med kontakt til husdyr. Risiko for prævalente atopiske lidelser i voksenalderen var derimod uafhængig af, om man var vokset op på landet eller i byen i Danmark.

Ved inddragelse af konfoundere i analyserne bevarede »opvækst med husdyrkontakt« signifikant invers korrelation med begge effektparametre. Familiær disposition for astma var signifikant korreleret med høfeber og aktuel astma, ligesom der var højsignifikant korrelation mellem parametrene



Figur 1. Fordeling af opvækstforhold procentuelt i forhold til femårsalderstrata.



Figur 2. Procentuel prævalens af høfeber og »aktuel astma« fordelt på antal ældre søskende.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

indbyrdes. For parameteren »aktuel astma« påvistes der en koorteeffekt med nedsat risiko i de ældste alderskohorter, hvilket ikke sås for høfeber.

For parameteren »aktuel astma« blev der foretaget en opdeling af materialet i to delpopulationer henholdsvis med og uden tilstedeværelse af høfeber, da denne parameter blev formodet at være korrelerende med allergisk betinget astma (Tabel 2). Analysen blev foretaget for opvækststeder såvel for

som efter justering for relevante konfoundere og viste for begge delpopulationer fortsat signifikant korrelation med arvelig disponering i form af astma hos forældrene. Ved denne opdeling af populationen fandtes der fortsat en invers korrelation mellem opvækst med husdyrkontakt og »aktuel astma« uden samtidig høfeber, men kun før justering for konfoundere. Kohorteeffekten sås kun for parameteren »aktuel astma« uden samtidig høfeber.

Tabel 1. Selvrapporteret høfeber og »aktuel astma« i relation til miljø- og arvefaktorer.

Miljø- og arvefaktorer	Høfeber		»Aktuel astma«	
	OR ^a (95% KI)	OR (justeret) ^b (95% KI)	OR ^a (95% KI)	OR (justeret) ^b (95% KI)
Opvækst i byen	1	1	1	1
Opvækst på land	1,03 (0,89-1,20)	1,10 (0,93-1,30)	0,98 (0,77-1,25)	0,89 (0,66-1,20)
Opvækst på gård	0,83 (0,45-1,54)	1,09 (0,56-2,09)	0,83 (0,30-2,31)	0,78 (0,23-2,60)
Opvækst med husdyr	0,67 (0,57-0,78)	0,81 (0,66-0,99)	0,60 (0,45-0,80)	0,67 (0,46-0,98)
Opvækst med kat	-	0,78 (0,68-0,90)	-	1,14 (0,89-1,45)
Opvækst med hund	-	0,92 (0,79-1,05)	-	0,86 (0,67-1,09)
Ingen astma hos forældrene	-	1	-	1
Astma hos en forælder	-	1,24 (1,04-1,48)	-	2,11 (1,61-2,76)
Astma hos begge forældre	-	1,87 (1,02-3,44)	-	1,21 (0,41-3,57)
Høfeber	-	-	-	5,95 (4,72-7,49)
20-24 år	-	1	-	1
25-29 år	-	1,34 (1,07-1,67)	-	0,78 (0,55-1,11)
30-34 år	-	1,11 (0,89-1,38)	-	0,78 (0,55-1,12)
35-39 år	-	1,13 (0,91-1,35)	-	0,55 (0,38-0,80)
40-44 år	-	1,09 (0,87-1,35)	-	0,62 (0,43-0,88)
Ryger ^c	-	1,23 (1,07-1,41)	-	0,87 (0,69-1,09)

OR = odds-ratio; KI = konfidensinterval.

a) og b): OR henholdsvis ikkejusteret og justeret for konfoundere i logistisk regressionsmodel, der ud over de angivne konfoundere indeholder en parameter for køn.

c) status som ryger er defineret ved tobaksrygning inden for de seneste ti år.

Tabel 2. Selvrapporteret »aktuel astma« henholdsvis uden og med samtidig høfeber i relation til miljø- og arvefaktorer.

	»Aktuel astma« uden samtidig høfeber		»Aktuel astma« med samtidig høfeber	
	OR ^a (95% KI)	OR (justeret) ^b (95% KI)	OR ^a (95% KI)	OR (justeret) ^b (95% KI)
Opvækst i byen	1	1	1	1
Opvækst på land	0,81 (0,54-1,23)	0,73 (0,45-1,20)	1,08 (0,79-1,49)	1,01 (0,68-1,49)
Opvækst på gård	1,08 (0,26-4,48)	0,61 (0,82-4,56)	0,78 (0,17-3,54)	0,93 (0,20-4,38)
Opvækst med husdyr	0,58 (0,37-0,91)	0,62 (0,36-1,08)	0,73 (0,56-1,22)	0,64 (0,44-1,21)
Opvækst med kat	-	0,99 (0,69-1,44)	-	1,29 (0,93-1,79)
Opvækst med hund	-	0,97 (0,67-1,41)	-	0,76 (0,55-1,05)
Ingen astma hos forældrene	-	1	-	1
Astma hos en forælder	-	1,96 (1,30-2,96)	-	2,28 (1,59-3,26)
Astma hos begge forældre	-	2,81 (0,65-12,13)	-	0,74 (0,16-3,33)
20-24 år	-	1	-	1
25-29 år	-	0,59 (0,35-0,99)	-	1,02 (0,62-1,69)
30-34 år	-	0,63 (0,38-1,04)	-	1,00 (0,60-1,66)
35-39 år	-	0,42 (0,25-0,72)	-	0,74 (0,44-1,24)
40-44 år	-	0,41 (0,24-0,71)	-	0,90 (0,55-1,49)
Ryger ^c	-	0,97 (0,68-1,40)	-	0,80 (0,58-1,09)

OR = odds-ratio; KI = konfidensinterval.

a) og b): OR henholdsvis ikkejusteret og justeret for konfoundere i logistisk regressionsmodel, der ud over de angivne konfoundere indeholder en parameter for køn.

c) status som ryger er defineret ved tobaksrygning inden for de seneste ti år.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

En analyse af subpopulationen »opvækst med husdyrkontakt« viste stabil prævalens gennem kohorterne for høfeber (χ^2 -test, $p = 0,69$) og »aktuel astma« (χ^2 -test, $p = 0,30$).

Betydningen af antallet af ældre søskende for prævalens af høfeber og »aktuel astma« som yngre voksen belyses i **Figur 2**. Af figuren ses, at høfeber var inverst korreleret med tilstedeværelse af to eller flere ældre søskende, mens antallet af ældre søskende ikke havde betydning for prævalens af »aktuel astma«. Ved logistisk regressionsanalyse er resultatet for høfeber fundet at være signifikant ($p < 0,05$).

Diskussion

Resultaterne af denne undersøgelse viste ingen forskel på prævalent astma og høfeber som yngre voksen hos personer, der var opvokset enten på landet (ej på en gård) eller i en by. Derimod var der en signifikant nedsat risiko for at få astma og høfeber ved opvækst på en gård med husdyr – også efter konfounderanalyse. For parameteren »aktuel astma« fandtes en kohorteeffekt i form af aftagende risiko fra yngste til ældste aldersstrata. Parameteren »opvækst med husdyrkontakt« viste derimod en stigning gennem samme aldersstrata. Denne modsatrettede udvikling over kohorter støtter undersøgelsens påvisning af husdyrkontakt som beskyttende faktor. Ved opdeling af populationen i to delpopulationer, »aktuel astma« henholdsvis med og uden høfeber, fandt man at kohorteeffekten var tilknyttet delpopulationen uden samtidig tilstedeværende høfeber. Kohorteeffekten er tidligere blevet uddybende diskuteret [3]. Analysen af effekten af opvækst på en gård uden husdyrkontakt viste ikke betydende korrelationer, men vurderingen af denne parameter var usikker, da delpopulationen var lille (0,9%). I undersøgelsen påvist den velkendte korrelation mellem arvelige dispositioner til astma og tilstedeværelse af astma og høfeber i yngre voksenalder.

Den overvejende del af lignende udenlandske undersøgelser er foretaget i Alperregionen, hvor det oftest drejede sig om tværnsstudies af forekomst af atopiske lidelser hos børn vurderet i forhold til forskellige opvækststeder. Der blev fundet korrelation mellem opvækst på en gård og nedsat prævalens af høfeber [11, 13], men ingen signifikant korrelation mellem opvækst på en gård og prævalens af astma eller astmasymptomer. I samme undersøgelser blev der fundet en dosis-respons-effekt i form af forstærket beskyttende effekt, såfremt faderen var fuldtidslandmand. I et enkelt studie [15] fandtes der dog nedsat prævalens af astma ved opvækst på en gård, og ved multipel variant-analyse blev der fundet en signifikant beskyttende effekt af opvækst på en gård med husdyr. Korrelation mellem prævalens af atopiske lidelser hos voksne og opvækststed er blevet belyst i såvel Alperregionen [12] som i Danmark [18], hvor der blev påvist en beskyttende effekt af opvækst på en gård. Denne undersøgelses væsentligste resultater var således i overensstemmelse med resultaterne i udenlandske undersøgelser og det danske SUS-studie [18]. Effekten var knyttet til tilstedeværelsen af husdyr under opvæksten.

Denne undersøgelse var retrospektiv, hvilket indebar en risiko for hukommelsesbias, men for den væsentlige eksponeringsvariabel »opvækst på gård med husdyr« anses denne risiko for at være minimal, da erindringen om tilstedeværelse eller ej af husdyr i barndomshjemmet formentlig vil være god. Selv om eksponeringsvariablen »opvækst med kontakt med husdyr« ikke var nærmere differentieret i forhold til reel husdyrkontakt og aldersperiode for eksponering, fandtes der en signifikant inverst korrelation mellem »opvækst med kontakt med husdyr« og prævalent astma og høfeber som yngre voksen. Af øvrige opvækstvariabler var det problematisk, at der kun var få deltagere med opvækst på en gård uden husdyr. Analyseresultaterne var baseret på besvarelsen af et spørgeskema, og indeholdt således ikke objektive data til karakterisering af astma og høfeber. Dette indebar en risiko for misklassifikation af effektmål, men de anvendte spørgsmål i denne undersøgelse er tidligere blevet valideret i ECHRS-regi og fundet at være af høj prædiktiv værdi i forhold til astmadiagnosen ved senere vurdering under inddragelse af diagnostiske test [20]. Den forholdsvis lave responsrate kan have medført non-respons-bias, hvilket er diskuteret i RAV-projektets basisartikel [3].

Ud fra undersøgelsesresultaterne konkluderes det, at miljøfaktorer, såsom opvækst på en gård med husdyrhold, har betydning for prævalensen af astma og høfeber som yngre voksen, men at arvelig disposition også er en væsentlig faktor.

Korrespondance: Carl Lysbeck Hansen, Arbejds- og miljømedicinsk afdeling, Vejle Sygehus, DK-7100 Vejle. e-mail: calyha@vs.vjeleamt.dk

Antaget: 29. marts 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Projektet har modtaget støtte fra Syddansk Sundhedsvidenskabelig Forskningsforum, de arbejds- og miljømedicinske klinikker i Odense, Vejle, Haderslev, Esbjerg og Aalborg, Vejle Amts Lægevidenskabelige Forskningsfond, Forsknings- og Udviklingsrådet ved Vejle Sygehus samt Fyns, Vejle, Ribe, Nordjyllands og Sønderjyllands Amter.

RAV-gruppen: Projektkoordinator, overlæge Lars R. Skadhauge, Haderslev Sygehus, Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik, overlæge Jesper Bælum, Odense Universitetshospital, Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik, overlæge David Sherson, Vejle Sygehus, Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, overlæge Hans Christian Siersted, Odense Universitetshospital, Medicinsk Afdeling C, Lungemedicinsk Sektion, overlæge Søren Dahl, Haderslev Sygehus, Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik, overlæge Gert Thomsen, Esbjerg Centralsygehus, Arbejdsmedicinsk Afdeling, overlæge Øyvind Omland, Aalborg Sygehus, Arbejdsmedicinsk Klinik, professor Torben Sigsgaard, Aarhus Universitet, Institut for Miljø- og Arbejdsmedicin, reservelæge Jesper Rasmussen, Haderslev Sygehus, Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik, reservelæge Tina Malling, Aalborg Sygehus, Arbejdsmedicinsk Klinik og 1. reservelæge Carl L. Hansen, Vejle Sygehus, Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling.

Litteratur

- Hansen EF, Rappeport Y, Vestbo J et al. Increase in prevalence and severity of asthma in young adults in Copenhagen. *Thorax* 2000;55:833-6.
- Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F et al. Secular trends of allergic asthma in Danish adults. The Copenhagen Allergy Study 7. *Respir Med* 2001;95:258-64.
- Skadhauge LR, Bælum J, Siersted HC et al. Forekomst af astma hos yngre voksne. *Ugeskr Læger* 2005;167:648-51.
- Beasley R, Keil U, von Mutius E et al. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
- Skadhauge LR, Christensen K, Kyvik KO et al. Genetic and environmental influence on asthma. *Eur Respir J* 1999;13:8-14.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

- Von Mutius E. Infection: friend or foe in the development of atopy and asthma? The epidemiological evidence. *Eur Respir J* 2001;18:872-81.
- Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma. *BMJ* 2000;320:412-7.
- Linneberg A, Ostergaard C, Tvede M et al. IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults: The Copenhagen Allergy Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:847-53.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
- Ponsonby AL, Couper D, Dwyer T et al. Cross sectional study of the relation between sibling number and asthma, hay fever, and eczema. *Arch Dis Child* 1998;79:328-33.
- Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. *Clin Exp Allergy* 1999;29:28-34.
- Filipiak B, Heinrich J, Schafer T et al. Farming, rural lifestyle and atopy in adults from southern Germany – results from the MONICA/KORA Study Augsburg. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1829-38.
- Von Ehrenstein OS, von Mutius E, Illi S et al. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000;30:187-93.
- Von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R et al. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1230-4.
- Riedler J, Eder W, Oberfeld G et al. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000;30:194-200.
- Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy. *Lancet* 2001;358:1129-33.
- Downs SH, Marks GB, Mitakakis TZ et al. Having lived on a farm and protection against allergic diseases in Australia. *Clin Exp Allergy* 2001;31:570-5.
- Portengen L, Sigsgaard T, Omland O et al. Low prevalence of atopy in young Danish farmers and farming students born and raised on a farm. *Clin Exp Allergy* 2002;32:247-53.
- Burney PG, Luczynska C, Chinn S et al. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7:954-60.
- Grassi M, Villani S, Marinoni A. Classification methods for the identification of "case" in epidemiological diagnosis of asthma. *Eur J Epidemiol* 2001;17:19-29.

Langvarig refleksdystrofi førende til bilateral knæksartikulation

Reservelæge Ulrik Lausten-Thomsen & overlæge Jens Ole Laursen

Sønderborg Sygehus, Ortopædkirurgisk Afdeling

Complex regional pain syndrome 1 (CRPS 1) er en progressiv og kompleks smertetilstand, der oftest rammer ekstremiteterne. Den kan ses som en dysproportional komplikation til et initierende traume. Diagnosen er klinisk, og den afficerede region er præget af voldsom smerte, hyperalgesi, allodyni, nedsat bevægelighed, ødem og abnormt blodflow til huden. Behandlingen er multidisciplinær og omfatter medicinsk, fysioterapeutisk, psykologisk og kirurgisk intervention. Der bruges bl.a. gabapentin, spinal stimulation, steroider, sympatektomi og amputation [1, 2].

Sygehistorie

I 1993 kørte en gaffeltruck hen over en rask 20-årig mands højre fod, hvorved han pådrog sig en fraktur af talus, hvilket initialt blev behandlet konservativt. Igennem de følgende par år havde han dog tiltagende gener i form af bevægeindskrænkning samt stærkt smertefulde kriblende og snurrende dysæstesier over fodryggen forværret ved berøring. Der blev løbende foretaget talrige kliniske og parakliniske undersøgelser, inklusive magnetisk resonans-skanning og artroskopi for at afklare årsagen, men diagnosen CRPS 1 blev først stillet klinisk i 1999, idet der først nu var tilkommet hudindvølving

med rødme og ødem foruden stærkt invaliderende smerter, der strakte sig ca. 8 cm over anklen.

Medio 1999 blev patienten udredt og behandlet med ismelinblokader på Odense Universitetshospital (OUH) uden held. Primo 2000 blev han på Herlev Smertecenter forsøgt behandling med gabapentin, transkutan nervestimulation (TNS)-apparat og fysioterapi – dog uden effekt. Medio 2000 forsøgte man på OUH uden held at gøre patienten smertefri vha. fysioterapi og nerveblokade – det var ved den lejlighed ikke muligt at tilbyde bagstrengsstimulation.



Figur 1. Patienten før sine amputationer i hhv. 2000 og 2004. Der bemærkes specielt udviklingen fra højre til venstre side af de dystrofiske forandringer med ødem, blåcyanose og sår.