

**Leif Gothefors**  
**Spes. i pediatri**  
**Prof.dr.med**

Borgarting  
 - 6 MARS 2006  
 lagmannsrett

**Ola H. Skjeldal**  
**Spes. i nevrologi/barnenevrologi**  
**Prof.dr.med**

Borgarting lagmannsrett  
 Ankesak nr. /  
 Dok. nr. 109 bilag nr.

Borgarting lagmannsrett v/  
 Lagdommer Ellen Mo  
 Postboks 8017 Dep  
 0030 Oslo

**Spes.erklæring Sten Eilert Skatvedt Berner f. 26.07.81**  
**Sak nr. 04-094075ASI-BORG/03**

Sten Eilert Skatvedt Berner (SESB), født 26. juli 1981, har fremmet krav om erstatning overfor staten som følge av skader han mener å ha blitt påført etter trippelvaksine som han fikk i 1981. I den foreliggende erklæring vil undertegnede gi en vurdering av de medisinske forhold hva angår denne saken.

Erklæringen er avgitt etter anmodning fra Borgarting lagmannsrett jmf. brev datert ....

Undertegnede har forstått at Borgarting lagmannsrett har gitt de sakkyndige følgende mandat:

- De sakkyndige skal utarbeide erklæring i samsvar med helsepersonelloven og etiske regler for leger. Retten ber om at det klart går fram av de enkelte utsagn i erklæringen om de bygger på skadelidtes/familiens fremstilling, bakgrunnsinformasjon eller de sakkyndiges egen vurdering.
- Retten ber om at det presiseres hvilke opplysninger og dokumentasjon erklæringen bygger på. Videre ønsker retten at de sakkyndige foretar en personlig undersøkelse av Sten Eilert Skatvedt Berner (SESB) og samtale med foreldre. Retten gir de sakkyndige anledning til selv å velge om de ønsker å avgi en felles erklæring eller hver sin erklæring.
- Retten ønsker en nærmere beskrivelse av
  - SESB's familiestituasjon og sosiale forhold før DPT vaksinen 30. oktober 1981
  - Relevante opplysninger fra SESB's syke og trygdehistorie
  - Helsetilstand før vaksinen
  - Symptomutvikling fra og med DPT vaksinen 30. oktober 1981 og frem til dags dato. Det forutsettes en utførlig beskrivelse av hendelsen i forbindelse med at SESB fikk vaksinen, symptomene de nærmeste dagene etterpå og det videre forløp.
  - De faktiske forhold ved vaksineringsen og tiden etter som anses relevant for erklæringens konklusjoner
  - SESB's nåværende helsetilstand
  - Funn ved klinisk undersøkelse og resultater av supplerende undersøkelser
  - Relevante dokumenter som de sakkyndiges erklæring bygger på.
- Det ønskes en begrunnet vurdering av hvorvidt funnene og de subjektive og objektive symptomer etter vaksineringsen kan relateres til den aktuelle DPT vaksine. Retten

understreker at både det at det er en sammenheng og at det ikke er en sammenheng trenger begrunnelse. Dersom det skulle foreligge flere mulige årsaker til SESB's skade må samtlige mulige årsaker til skaden diskuteres. Sannsynligheten for årsakssammenheng angis som større eller mindre enn 50%.

- Det bes om at de sakkyndige angir størrelse av evt. medisinsk invaliditetsgrad i prosent knyttet opp til DPT vaksineringsen.

Som basis for denne vurderingen legges følgende dokumentmateriale:

- de knapt 1 300 sider text som vi i fem band erhallit från Lagmansretten. (De sidhänvisningar vi ger, hänvisar till den texten)
- samtal og undersökelse med Sten Eilert och hans båda föräldrar 5 februari 2006 og 21. februari 2006

I vår diskussion kring möjliga orsaker till SESBs problem har vi valt att – där så passar – även kommentera det utlåtande som lämnats av tingsrättens sakkunniga.

### **Familieanamnese. Tidligere helsetilstand**

SESB har en bror som er helt frisk og som har utviklet seg normalt. Hans familie er også helt friske både på mor og fars side. Foreldrene er ubeslektede. Det er ingen opplysninger om spesielle arvelige sykdommer i slekten og ingen opphobning av spesielle nevrologiske lidelser.

Han ble født den 26. juli 1981. Fødselen skjedde ved omtrent 36. svangerskapsuke.

Svangerskapet hadde inntil da vært normalt uten noe som helst avvik av noe art. Hans mor ble lagt inn på fødeavdelingen den 24. juli 1981 på grunn av regelmessige rier. Hodet var da forliggende og fosterlyden var tilstede (134). Det ble forsøkt å gi medikamenter som skulle utsette fødselen. Dette lot seg imidlertid ikke gjøre og barnet ble født to dager etter innkomst. Fødselen skjedde helt udramatisk, dog bemerker man at det ble anlagt tang uten at det oppstod komplikasjoner av noe art. Barnet skrek straks. Apgar var 6/9<sup>1</sup> (6 etter 1 minutt og 9 etter 5 minutt). Det foreligger ingen opplysninger i fødejournalen hvordan morkaken (placenta) så ut (140).

Barnet veidde 3050 gram og hadde en lengde på 49 cm. Dette er helt normale vekstdata for et barn som blir født i 36. svangerskapsuke. Hodeomkretsen var 36 cm hvilket også er innenfor den normale variasjonsbredde.

Forløpet de første dagene var helt normale. Imidlertid er det anført i fødejournalen (141) at den 2. august ble overflyttet barneavdelingen på grunn av "slapphet". Han ble utskrevet til hjemmet den 4. august. Hva som har vært bakgrunnen for denne innleggelsen vites ikke. Det er ingen nærmere notater i fødejournalen og i de senere notater fra Rikshospitalets barneklinikk (151) står det bare anført at han ble "overflyttet barneavdelingen og lå der noen dager".

Utviklingen de første 3 mnd. Var i følge Eilerts far helt ukompliserte. De følte at gutten var frisk og foreldrene følte at "det skjedde nye ting fra dag til dag". De fikk svært tidlig en god blick kontakt med barnet og mener at han like før han fikk vaksinen var en aktiv gutt som var interessert i sine omgivelser, som grep aktivt etter ting og som helt fin i kontakten. I innkomstjournalen (151) står det at det senere (underforstått – etter innleggelsen på

<sup>1</sup> Apgarscore (oppkalt etter den amerikanske barnelege Virginia Apgar) er et poengscore som gis på fødeavdelingen for å beskrive barnets tilstand. Oftest måles apgar etter 1 min og 5. min. Apgar på 6 etter 1 min er litt lavt, men det fremgår ikke av fødejournalen hva det ble trukket for. Apgar 9 etter 5 min er helt ok.

barneavdelingen i nyfødtperioden) hadde "vært ukomplisert forløp. Ble ernært med morsmelk i ca. 2 mnd." Det foreligger håndskrevne notater fra helsestasjonen både 10. september 1981 og 29. oktober 1981 uten at vi kan se at det fremkommer noe alarmerende her. Hodeomkretsen var 40 cm ved første konsultasjon og 43 cm ved andre konsultasjon. Den 29. oktober er det anført at han er "litt blek".

Ut fra dette kan det se ut som om at SESB frem til han fikk sin første trippelvaksine har vært et helt friskt og normalt utviklet barn. Verken ut i fra de opplysninger som fremkommer i samtale med faren, eller ut i fra opplysninger i ledsagende dokumenter tyder på at det har vært noe helsemessig galt med gutten.

### **Aktuell hendelse og videre forløp**

I det påfølgende vil den aktuelle hendelse, slik vi har oppfattet den, bli gjennomgått. Deretter ønsker vi å kommentere de kliniske funn og de funn som ble gjort i de forskjellige prøver som ble tatt for på den måten å komme med synspunkter på hva som etter vår mening er den mest aktuelle medisinske forklaringen på hvorfor SESB ble syk.

SESB ble innlagt Barneklubben på Rikshospitalet i Oslo den 1. november 1981. Bakgrunnen for dette var følgende:

To dager før innkomsten hadde han vært på helsestasjonen og der fått sin trippelvaksin. I dokumentene som som er oversendt oss fra lagmannsretten følger det håndskrevne notater fra helsestasjonen (145). Her er det den 29.10.81 anført at han er "våken – litt blek".

I følge primærjournal fra Rikshospitalet var forholdene "fram til i dag (innleggelsesdag 01.11.06) har tilstanden vært tilfredstillende" (151). I følge Eilerts far stemmer ikke det helt. Han fortalte at Eilert skrek en god del mer enn vanlig i timene og dagene etter vaksinasjonen. På helsestasjonen fikk de beskjed om at dette var normalt. De tok ikke temperaturen disse dagene.

Den 1. november ble han lagt ut i barnevogna ca. Kl. 07.30 om morgenen etter at han hadde blitt stelt. Far mener at han var sutrete den morgenen, men han spiste tilfredstillende. Kl. 10.30 hentet Eilerts mor ham for å gi ham mat. Han var da slapp og svært blek med "svak og uregelmessig puls". I innkomstjournalen ved Barneklubben står det at han "ble funnet av sine foreldre noen få minutter på 12, lå da i sengen, var blek, nærmest cyanotisk, pustet dårlig". Foreldrene gav ham munn til munn metode. På dette tidspunktet pustet han selv. Ambulansetjeneste ble tilkalt. Han ble initialt kjørt til Bærum sykehus, og deretter ble han overflyttet til barneklubben på Rikshospitalet. Ved ankomsten der var han "svært blek, hadde forsert respirasjon" (151) Videre heter det at "pasienten virker svært irritabel, sitrete, er også blek, kjennes ikke nevneverdig varm ut" (152).

Den 2. november er det i journalen kunet håndskrevet notat ved dr. Vidnes, som kun beskriver hans hjertstatus. Den 3. november ble han undersøkt av dr. Ruth Bostad som er barnenevrolog. I hennes notat fremkommer det at han har hatt krampeanfallet og at han er satt på Fenemal som er et antiepileptikum. Ved undersøkelsen fant Bostad at han var "svært hypoton" (nedsatt spenning i muskulaturen), dog med noe innslag av hypertoni (økt spenning) i underekstremitetene. Moro refleks som er en såkalt primitiv refleks som er tilstede i barnets 4-5 første levemnd. var svak. De dype senereflekser var forsterket og den såkalte asymmetriske nakkerefleks var også avvikende. Samlet sett tydet disse funnene på dette tidspunktet på en hjerneskade eller hjerneaffeksjon. Dr. Bostad antydet at det kunne dreie seg om en virusinfeksjon med diaré og antyder videre at diagnosen kunne være en encefalitt – altså en hjernebetendelse.

Eilert var innlagt på barneklubben fram til 19. november 1981. I epikrisen (142-144) som er skrevet av dr. Alme ble det gjort en oppsummering av alle de undersøkelser som ble gjort.

Som ledd i vår vurderinger av hva det er som er mest sannsynlig at Eilert led av den gangen skal vi senere i erklæringen på nytt gå gjennom disse prøveresultatene. Her oppsummeres imidlertid kort:

### Blodprøver

Hb (blodprosent):	9,8 – 8,3 – 9,5 g%.
CRP	10 – 28 – 11
Hvite (leukocytter):	16.200 – 9.500
Hematokritt:	32%
Trombocytter (blodplater):	423.000
Blodutstryk:	Lett venstreforskyvning initialt (ca. 40% lymfocytter, Senere normalt med 58% lymfocytter
Serumjern	6,3
TIBC	67
Folinsyre	normal
B <sub>12</sub>	normal
Blodsukker	5,0
Elektrolytter	normale
Kreatinin	98 – 103 - 34
Urinstoff	7,7 – 10,0 – 3,5
ASAT	95 – 54
ALAT	212 – 50
Alkalisk fosfatase	710
Gamma GT	50
Kalcium	2,2 – 2,5
Fosfor	3,4 – 2,1
Magnesium	1,0
Ammoniakk (plasma)	24
Koagulasjonsstatus	normalt
TORCH virus antistoff i serum	negativt
Syre/base status	Initialt metabolsk status, senere normalisering

### Urinprøver

Gjentatte urinprøver visste initialt 20-30 hvite blodlegemer pr. Synsfelt, rikelig med kornede cylindrer, enkelte blodlegeme cylindrer. Senere urinprøver viste ingen pyru (ingen bakterier), men varierende mengde kornede cylindre.

Negativ metabolsk screening i urinen

### Avføring

Initialt ble det påvist blod i avføringen, senere ble det funnet normale forhold.

Ikke påvist rotavirus

### Spinalvæske

Celler i spinalvæske:	6 x 10 <sup>6</sup> .
Totalprotein	1,02 g/l (forhøyet) Senere 0,39 g/l

Det er forøvrig ingen opplysninger om såkalt elektroforese (påvisning av antistoffer) eller dyrkningssvari spinalvæsken.

Røntgen undersøkelser:

Thorax (brystkassen)	Normalt
Oversikt abdomen (mave)	Normalt
Røntgen Colon (tykktarm)	Normalt
Røntgen Urografi (nyre-urinveier)	Litt småpuklete nyrer med redusert funksjon. Stor milt?

CT (computertomografi av hjernen):

Noe utvidete occipitalhorn, midtlinjeanomali (cavum verge), romslige subarachnoidal horn

EEG (Elektroencefalografi):

03.11.81 viste EEG opptreden av kontinuerlig epileptisk aktivitet i høyre hemisfære.

17.11.06 var EEG normalisert

Alle disse prøver og undersøkelser blir senere kommentert og vurdert.

Ved innkomsten var Eilert irritabel og "sitrete". Han kom seg etterhvert, og "våknet til". Ved utskrivelsen fra avdelingen var han fortsatt hypoton, men han hadde bedre "blikk kontakt, han kunne smile og le, altså en klar klinisk bedring". Avdelingen oppfattet tilstanden som en encefalitt (hjernebetendelse) uten at man klarte å påvise noe etiologisk agens. Man mente at dette skyltes "høyst sannsynlig på grunn av trippelvaksinasjon 2 dager før".

Den 7. desember ble han undersøkt ved poliklinikken. Han ble da beskrevet som å gi "god kontakt, sprudlende og smilende, laget koselyder, brukte begge hender, knyttet begge hender, fine bevegelser". Dr. Alme skriver at "det er vanskelig å si noe om varige sequeler, men trolig er prognosen god".

Eilerts far fortalte forvrig til oss at Eilert etter hjemkomsten fra sykehuset var "en helt annen gutt". Han var mer passiv, beveget seg mindre, strakte ikke armene lenger ut mote leker/rangle og han hadde en dårligere blikkontakt". Foreldrene er således ikke i tvil om at "noe hadde skjedd med ham etter denne episoden".

Etterhvert som tiden gikk ble det da også økende klart at SESB lå etter i utviklingen. Han var til undersøkelse på Barneklubben den 7. mai 1982. Han hadde da blitt 10 mndr (198). Det er da anført at han "utvikler seg fint. Er nok litt senere enn normalutviklingen, men jeg oppfatter det fortsatt som å være innenfor normalvariasjonen." Den undersøkelsen som er gjengitt gir nok i ettertid når man leser den klare mistanker om at SESB var forsinket på dette tidspunkt. Det nevnes at han var "mindre engstelig enn jeg ville vente ham" Han var "ustø". "Står ikke med hele fotbladet". "Hyperekstenderte ben" (hypotoni?). Ut i fra disse notatene kan man få inntrykk av at gutten hadde kliniske tegn på en hjerneskade. Det som bestyrker dette er at det på dette tidspunkt var en fallende hodeomkretskurve.

Vi hopper så fram til august 1984. Eilert var da blitt tre år. Den 28. august 1984 ble han første gang undersøkt av barnenevrolog Egil Ruud. Ruud anfører at han fungerer godt motorisk, men at han har en skjeling. Språkutviklingen har også vært tilfredstillende. Det mest alvorlige er at han viste en lavere forståelsesevne i forhold til alder. Ruud trekker også fram at han var påfallende dårlig til å leke i forhold til alder. Samlet sett skriver Ruud (203-204) at "Eilert har en spesiell tilstand med gjenkjenningsproblemer av visuelle inntrykk. Har problemer med

dagligdagse ting som omgir ham når han ser dem på papir, selv om han ser dem rent formelt. En må tro at det foreligger diffuse hjerneskader i visuelle og språklige assosiasjonsområder”.

Han ble samtidig undersøkt av øyelege Sigmund Spetalen som mente at SESB hadde ”sentrale årsaker til synsproblemene (Persepsjonsvansker).

Dr. Ruud så SESB igjen i 1987. Den 20. januar 1987 (207) skriver Ruud at han har gjort store framskritt, men betegner ham som grovmotorisk forsinket. Han har nedsatt syn. Det skrives ingenting om hans kognitive/mentale funksjoner.

Han ble tilsett igjen av Ruud den 11. januar 1988 (208). Det er da anført at ”Sten Eilert er en gutt med ganske spesielle utfallsfenomener der synssvikt spiller en rolle, men der rent perceptuelle vansker sikkert også er bestemmende for hans situasjon. Jeg tror han vil få store problemer med å lære inn symboler til lesning og at man tidlig bør se på alternativer”. Det ble også foreslått at man skulle gjøre en nevropsykologisk test. Ut fra notat ved barnelege Kjersti Ramstad leses det at det ved nevropsykologiske undersøkelsen ble funnet omfattende utfall (234).

Samlet sett synes det derfor klart ut fra den dokumentasjon som foreligger at SESB etter episoden i november 1981 har hatt symptomer og funn på en hjerneskade som i første rekke manifesterer seg som en alvorlig psykisk utviklingshemning, nedsatt visus og lett motorisk dysfunksjon.

## **Undersøkelse**

Undersøkelsen fant sted ved Barneklubben på Rikshospitalet den 20. februar 2006.

Eilert kom da sammen med sin far. På grunn av synshemningen må han ledes til det rommet hvor undersøkelsen foregår, og han må også ledes fram til der han skal sitte.

Eilert er 25 år. Han er i vanlig hold (han ble ikke veid). Han sitter rolig og stille mens jeg prater med hans far, men reagerer med en gang hans far snakker til ham. Under samtalen henvender hans far seg til ham flere ganger, ofte med forskjellige spørsmål. Et gjennomgående trekk er at han omtrentsitter stille i lang tid før han svarer på spørsmålet. Når svaret kommer (f.eks. på spørsmålet – hva som er mest av 100 kr. eller 1 kr) så svarer han ivrig med hele kroppen. Nesten alltid vifter han med begge hendene når han blir ivrig, og hans far bekrefter at akkurat denne bevegelsen er typisk for Eilert. Han er opphengt i enkelte ting, f.eks. biler hvor han viser en uttalt interesse. Brannbiler og politibiler er en av hans store interesser.

Under undersøkelsen kommer jeg lett i kontakt med ham. Han er tillitsfull og svarer gjerne på spørsmål, men som oftest med lang latenstid. Han samarbeider godt ved undersøkelsen. Det er ingen sikre dysmorfe trekk, verken i ansikt, hender eller føtter. Det er normalt furemønster i begge hender. Ved den nevrologiske undersøkelse ellers bemerkes følgende:

### Hjernenerver:

Det er intet å bemerke ved øynenes stilling, leie eller bevegelighet. Pupillene er like store, runde og reagerer normalt på lys og nærinstilling. Det er ingen facialispause, ingen trigeminusutfall og de nedre hjernenerver er også uten patologi.

Motilitet:

Han har normale kraftprestasjoner i alle ekstremiteter og i trunkal muskulatur. Det er ingen trofiske forandringer. Det er imidlertid et generelt nedsatt tempo, og han er både grovmotorisk og finmotorisk betydelig klosset. Det er generelt et noe nedsatt tonus i muskulaturen.

Dype senerereflekser:

Refleksene er generelt sett livlige både i under og overekstremitetene. Det foreligger en lett refleksovervekt på høyre side.

Sensibilitet:

Intet sikker patologisk påvist

Cerebellare prøver/koordinasjon

Det foreligger en patologisk Rombergs prøve, både med åpne og lukkede øyne. Han har en lett dysmetri og lett intensjonstremor ved pekefinger-nesetipp prøve. Som ovenfor nevnt foreligger det en nystagmus.

Columna:

Han har en langstrakt S-formet skoliose og en noe økt lumballordose. Han virker tilstivnet i hele ryggspylen med en betydelig stram og myalgisk para-aksial muskulatur. Negativ trendelenburgs test.

Samlet sett viser den nevrologiske undersøkelse lette sentralnevrologiske motoriske funn. I tillegg har han nevrologiske tegn som også peker mot hjernestamme – lillehjerne området. Dette tatt sammen med de nevropsykologiske funn indikerer en omfattende hjerneskade.

**Vad var det som drabbade SESB?**

Tingsrättens sakkunniga har hävdad (s. 1062) att "...SESB genomgick något som – om inte fadern agerat - kunde ha utvecklats till "Sudden Infant Death Syndrom (SIDS, "plötslig, oväntad spädbarnsdöd" eller "idiopatisk ALTE")". Detta skrivsätt är olyckligt: vid SIDS är barnet dött, vid ALTE (och alltså även vid idiopatisk ALTE) lever barnet och termerna är därför inte utbytbara vilket ordet "eller" dem emellan tycks ange.

ALTE står för "Apparent Life-Threatening Event" och innebär en plötslig händelse som är skrämmande för betraktaren och ofta inkluderar en kombination av centralt eller perifert utlöst apnoe (andningsuppehåll), färgskiftning i huden (blek, röd eller blåaktig), förändrad muskeltonus (slapp eller spänd) och kväljning/kräkning eller hosta. Personer i omgivningen, oftast en förälder, uppfattar det som om barnet verkligen hade dött.

ALTE skall emellertid i första hand betraktas som en följd av ett annat tillstånd/sjukdom snarare än som en specifik diagnos. Detta kan exemplifieras med att i Nelson Textbook of Pediatrics (vilken av barnläkare över hela världen betraktas som "bibeln") (17th edition) finns endast åtta rader om ALTE och då i kapitlet om SIDS som "unexplained ALTE".

**Några tänkbare orsaker till ALTE (från Am Fam Physician 2005; 71:2301-8)**

Ingen påvisad (50% av alla fall) "Apnea of infancy"

Gastrointestinala (50% av diagnostiserade fall)	Gastroesofageal reflux Tarmvred (volvulus/invagination)
Neurologiska (30%)	Krampsjukdom Feberkramp Hjärnblödning Infektion i centrala nervsystemet Missbildningar i centrala nervsystemet Vasovagal reflex Hjärntumör
Respiratoriska (20%)	Andningsproblem p g a infektion, t ex kikhosta eller RSV Obstruktiva sömnapnoer Omogen andningskontroll (underburenhet, central hypoventilation) Missbildning i luftvägarna Kärlring Trakeomalaci Främmande kropp i luftvägarna
Kardiovaskulära (<5%)	Hjärtmissbildning Rytmrubbning Lång QT-tid WPW-syndrom Kardiomyopati (inflammation i hjärtmuskeln) Myokardit (infektion i hjärtmuskeln)
Metabol störning (<5%)	Inborn errors of metabolism (medfödd ämnesomsättningsrubbning) Rubbning av hormoner och salter Infektioner Urinvägsinfektion Sepsis (bakterier i blodet)
Icke accidentellt trauma	Misshandel Överdosis av läkemedel Munchausen-by-proxy syndrom
Övrigt	Anafylaxi (kraftig allergisk reaktion) Läkemedel

När vi – i kanske hälften av fallen – inte kan påvisa någon orsak, kan man alltså tala om "apnea of infancy". Av någon oförklarlig anledning har barnet då haft ett långt andningsuppehåll - men överlevt! Vår tolkning är att de sakkunniga med sitt begrepp "idiopatisk ALTE" avser "apnea of infancy".

Finns det då ett samband mellan denna "apnea of infancy" och SIDS vilket de sakkunniga antyder? En gång kallade vi barnläkare det som nu benämns ALTE för "near-miss SIDS". I en översiktsartikel (Eur J Pediatr 1984; 143:103-7) hade man tyckt sig finna att det fanns många faktorer som var gemensamma för dessa båda tillstånd. Ett litet antal barn som haft ALTE drabbas senare av SIDS. Å andra sidan inträffar SIDS oftast utan förvarning och utan att barnet tidigare haft ALTE. Bara 7 % av barn som dör av SIDS har tidigare haft ALTE. Även om förekomsten av SIDS minskat markant under senare år ( undvik rökning, låt barnet sova på rygg etc) så har inte incidensen ALTE minskat. Även detta talar för att vi har att göra med



olika tillstånd. En färsk studie från Tyrolen (Arch Dis in Child 2005;90:297-300) konkluderar "although there are some similarities in the clinical presentation and epidemiology of SIDS and ALTE, differences clearly predominate, ALTE and SIDS should not be considered different manifestations of the same process". McGovern och Smith uttrycker samma sak: "Although the relation between ALTE and SIDS has still not been firmly established, it is likely there is only a small overlap between the two populations" (Arch Dis Childhood 2004; 89:1043-48)

Dessa konstateranden leder till flera frågor inför de sakkunnigas bedömning: 1) var det verkligen "apnoea of infancy" SESB hade? 2) Var det överhuvudtaget ALTE? och 3) kan man i diskussionen om eventuell relation mellan vaccin och SESBs tillstånd använda studier avseende SIDS och dra paralleller till ALTE?

Låt oss börja med SESBs diagnos från sjukhusvistelsen och låt oss för diskussionens skull tills vidare acceptera ALTE som en möjlig "diagnos". Studerar man tabellens alla tänkbara orsaker, kan man - genom förloppet på sjukhuset och tiden därefter samt de undersökningar som företagits - utesluta flertalet möjligheter. De sakkunniga skriver "der kan i forbindelse med undersogelserne ikke påvises tegn til ..... stofskiftesygdom eller holdepunkter for bagvedliggende medfodt sygdomsprocess, herunder medfodte misdannelser af hjernen" (s 1062) . Vi har i citatet av de sakkunnigas text tagit bort "... meningitis (hjernebetendelse), anden infektion..." och återkommer till detta senare i texten. Man skriver också (s 1062) "...er det vesentlig ogsaa at framheve at SESB hverken for eller efter indlæggelsen i november 1981 har udvist tegn til medfodt sygdom fra luftvejene, hjerte, hjerne eller stofskiftelidelse" Här är vi alltså eniga!

När ett barn med ALTE lagts in på sjukhus bör ett antal undersökningar göras – och många utfördes även på SESB. Vi vill här nämna och diskutera de prov från SE som var patologiska (=onormala). Vår utgångspunkt är att SESB visserligen drabbats av viss hypoxi (syrebrist) men att orsaken till denna bör fastställas.

#### **Undersökning av likvor** (vätskan kring hjärna och ryggmärg)

Prov togs enligt journal strax efter inkomsten till sjukhuset. Där fann man protein (äggvita) 1,02 g/L och celler  $6 \times 10^6$ /L. Normalvärdet för protein är hos en nyfödd <1,0 g/L och hos ett friskt, en månad gammalt barn <0,4 g/L. Normalt antal celler vid en månads ålder  $\leq 11$ , därefter  $\leq 5$ . SESB hade alltså ett klart förhöjt proteinvärde och ett celltal strax över normalvärdet.

En ökad mängd protein (oftast albumin) i likvor kan ha två principiellt olika orsaker: a) "blod-hjärnbarriären" är skadad, dvs de små blodkärlen i hjärnan släpper genom mer protein än vanligt från blodbanan till hjärnan, och b) avflödes hinder för likvor. Blod-hjärnbarriären skadas vid cerebrovasculära skador (t ex "stroke"), tumörer, blödningar och trauma. Vid infektion i centrala nervsystemet finns också en blod-hjärnbarriärskada men i dessa fall oftast också andra tecken på inflammation, t ex i form av ökat antal celler i likvor. Vid inflammatoriska hjärnsjukdomar som SLE finner man relativt ofta en lätt blod-hjärnbarriärskada medan de allra flesta patienter med MS har normal blod-hjärnbarriärfunktion. Man kan även se en övergående äggviteökning vid cerebral ischemi (syrebrist) som vid encefalopati beroende på akut höga blodtryck, eklampsi (havandeskapsförgifning) eller efter långdragna epileptiska anfall (status epilepticus).

Enligt vår mening är den troligaste orsaken till SESBs förhöjda likvoräggvita en inflammation/infektion i hjärnan. Betydligt mindre troligt skulle det vara med hypoxi som enda orsak – och i så fall troligen i anslutning till ett krampanfall. Vid hjärnhinneinflammation (meningit) ser man oftast ett klart ökat celltal (pleocytos) (flera hundra celler) men vid hjärninflammation (encefalit) är det inte ett absolut krav för diagnos. The Brighton collaboration (som arbetar med att skapa definitioner för händelser som skulle kunna tänkas vara orsakade av vacciner: se mer nedan!) skriver i sin diskussion av encefalit "A certain percentage of cases of encephalitis will not have an associated pleocytosis; the percentage of such cases would be expected to be small; However, the possibility of this occurrence should be recognized".

Man kan naturligtvis hävda att 6 celler (patologiskt) bara är en cell mer än 5 celler (gränsvärdet!) men sådan gränsdragning förekommer i all klinisk verksamhet.

### Andra laboratorieanalyser med patologiska fynd

Mikrosänka 12 mm/tim

Normalvärde för ett nyfött barn är 0-2 mm/tim, ökar sedan fram till puberteten då normalvärdet anges till 3-13 mm/tim.

CRP 10-28-11

Gränsvärden varierar mellan olika källor men >5-10 anses patologiskt. I vart fall är 28 ett klart förhöjt värde som tillsammans med förhöjd mikrosänka talar för en infektion/inflammation. Dessa värden kan knappast orsakas av hypoxi.

Totalantal leukocyter (vita blodkroppar) i blodet: 16 200 – 11 400 – 9 500 x 10<sup>9</sup>/L

Differentialräkning (%): stav 18, segm 30, mono 10, lymfo 40, meta 1 och i ett senare prov 5/56/4/35/0

Dessa värden har helt förbisetts av de sakkunniga. De talar för en redan vid inkomsten till sjukhuset mycket aktiv benmärg med en (1) metamyelocyt (mycket omogen vit blodkropp) och 18 stavformade vita blodkroppar (färska blodkroppar, direkt från benmärgen). Många studier på små barn har använt totalantal leukocyter >15 000 eller stavformiga >500 (eller i andra studier >2 000) (hos SESB 2 916) som starkt talande för infektion/inflammation. En kvot mellan stavformade och totalneutrofila >0.2 har hos små barn visats ha stark korrelation med bakteriell infektion. SESB har en sådan kvot på 0.38, alltså markant förhöjd! I journalen har man angett blodbilden som "lett venstre forskyvning initialt" och då förmodligen främst tänkt på att det är granulocyter (stav + segm) som dominerar (i denna ålder brukar det vara lymfo som överväger) och tagit detta som stöd för sin diagnos "encefalit". Fyndet av att det bland granulocyterna även finns ett stort antal, relativt omogna celler ger ytterligare stöd för detta påstående.

En snabb ökning av antalet vita, huvudsakligen mogna, blodkroppar (som då lossnar från de blodkärlsväggar där de häftar fast) kan ses vid bakterieinfektion, stress och ansträngning, förmodligen även efter hypoxi även om det inte nämns i litteraturen. En något långsammare ökning ses när färska, ofta omogna celler kommer ut från benmärgen: detta är särskilt tydligt vid bakteriella infektioner och det anges att ett sådant svar kan utlösas av endotoxin

*från ett antal mikrobiella agens (Pediatric hematology 2nd edition; Lilleyman et al; Pediatric Infectious Diseases 1st ed, Long et al)*

Klorid 104 – 110 – 110 – 108

Kreatinin 98 – 44 – 103 – 34

*Viss njurpåverkan, kan gå samman med genomgången hypoxi*

pH: 7,34 – 7,30 – 7,32 – 7,45 – 7,37

bikarbonat: 17 – 19 – 18 – 27 – 26

Base excess: -10 -8 -8 +3 +2

pCO<sub>2</sub>: 3,4 – 5,0 – 4,0 – 5,3 – 6,4

*En lindrig, kompenserad metabol acidosis, d v s normal surhetsgrad i blodet vilket åstadkommit genom att SESB andats häftigt och gjort sig av med de sura produkter som ansamlats, troligen under ett tillstånd av hypoxi. Man har inte mätt laktat: ett förhöjt värde brukar ses vid hypoxi och leda till s.k. "Increased anion gap metabolic acidosis". Hos SESB är anion gap normalt eller snarast lågt vilket innebär att man måste fundera på om hypoxi är den enda orsaken till acidosen.*

ASAT 95 ?? 54

ALAT (svårt att läsa) 212 – 270?? – 103 – 57 – 50

*Förhöjda levervärden som normaliseras: kan förklaras av genomgången hypoxi men ligger kvar förvånansvärt länge*

Urin:

protein: + - spår – spår

Vita blodkroppar: 20-30 per synfält i början

Rikligt korniga cylindrar i början

*Tveksamt om detta har någon patologisk relevans, kan vara normalfynd hos små barn*

Faeces/avföring: blod: +, sedan negativt

*Skulle möjligen kunna vara förenligt med tidigare hypoxi*

**EEG-undersökningar:** den första från 3/11 sedan han under natten börjat få kramper, visade en kontinuerlig epileptisk aktivitet, mest uttalat i höger hjärnhalva. Den 9/11 hade den epileptiska aktiviteten upphört men det fanns fortfarande en viss assymetri med en periodvis flatare kurva (=lägre amplitud) på den högra sidan. Vid undersökning 17/11 hade även denna avvikelse försvunnit.

*De sakkunniga har uppfattningen att EEG kurvan inte kan stämma med encefalit "...idet begge hjernhalvdele i givet fald skulle have varet medindraget i forandringerne og ikke kun den højre side". Enligt vår egen erfarenhet och enligt neurofysiologer är det precis tvärtom: vid en hypoxisk skada förväntar man sig snarare förändringar på båda sidor. Sitter däremot den patologiska aktiviteten huvudsakligen på ena sidan talar det mer för encefalit (jfr typexemplet herpes-encefalit). Generellt sett er det imidlertid slik at EEG er en lite spesifikk undersøkelse både når det gjelder diagnostikk av en hypoksi og encefalitt i hjernen*

**CT-undersökning** (datortomografi) 12/11 visade något vida hålrum i storhjärnans bakre delar. (Bilder ej tillgängliga)

*Fyndet kan vara en normalvariant och har knappast något med det aktuella tillståndet att göra. Man kan spekulera om det kunde vara resultatet av PVL (periventrikulär leukomalaci), en förlust av hjärnsubstans som resultat av små hjärnblödningar i nyföddhetsperioden. Journalanteckningar ger dock inte fog för att SE under sjukhusvistelsen under sin första levnadsvecka var så allvarligt sjuk att sådana blödningar kunde ha uppstått och - även om så vore fallet - är det inte troligt att det har något med den nu aktuella händelsen att göra.*

**CT-undersökning** 6/9 1984: markant vidgade hålrum (som uttryck för atrofi = substansförlust) och förändringar i hjärnans grå substans, mest uttalat motsvarande hjärnbarken baktill (där syncentrum är lokaliserat)

**MRT (magnetkamera)** – undersökning 5/1 2004: sammanfattningsvis "Encephalomalasi med betydlig substansstap saerlig parietooccipitalt bilat".

*Hela hjärnan (båda sidor) är alltså skrumpen, mest uttalat baktill (syncentrum) mn även framtill (centra för bl a initiativförmåga och motorisk planläggning). Det finns även glios = ärrvävnad. De sakkunniga menar att dessa förändringar kan tolkas som följer efter hypoxi diffust i hjärnan. Vid hypoxi brukar dock framför allt basala ganglierna skadas medan baklobsskador (syncentra) är mer ovanliga. ( Jfr skador hos CP-barn efter syrsättningsproblem i samband med förlossning )*

Vi delar alltså den uppfattning som de behandlande kollegorna på Rigshospitalet hade: SESB hade drabbats av en retning på hjärnan – encefalit/encefalopati. Föräldrarna beskriver för oss (som de skriver i inlägga daterad 14/8 2005) att SESB skrek "en god del mer enn vanlig i timene og dagene etter vaksinasjonen" men kan inte säga något om en eventuell feber. Detta i motsats till de sakkunniga som i sin text hävdar att " ifølge begge foraldræ frembyder SESB ingen problemer. Således ingen skrigeture...han er glad, spiser fint og giver en god blikkontakt". Vi vill tro att SESB känt av sin "hjärnretning" under timmar-något dygn innan man fann honom medvetslös i sin vagn: för detta talar inte minst den förhöjda sänkan och den omogna vita blod bilden som inte kan uppstå på ett par, tre timmar.

### **Vad är encefalopati/encefalit?**

*Encefalopati* är en vag term som är svår att definiera. Den har i litteraturen använts för att beskriva ett tillstånd som beror på en generell störning av hjärnans funktioner. Begreppen *encefalopati* och *encefalit* har båda använts för att beskriva en rad symtom inklusive förändringar i beteende eller medvetandegrad, kramper, huvudvärk och fokala neurologiska förluster (t ex svaghet i en arm). När man påvisat ett ökat antal vita blodkroppar i ryggmärgsvätskan, talande för en inflammation, har man tenderat att använda begreppet encefalit. Begreppet encefalopati skulle då beskriva ett tillstånd som ser ut som encefalit men saknar tecken på inflammation. Alltså: varje fall av encefalit är även ett fall av encefalopati medan alla fall av encefalopati inte beror på ett inflammatoriskt svar och därför inte heller är ett fall av encefalit.

Den i detta sammanhang bästa diskussionen kring begreppet encefalit torde vara den rapport ( f n i draft form) från The Brighton Collaboration (<http://brightoncollaboration.org>) som nämnts tidigare. The Brighton collaboration är ett internationellt frivilligt samarbetsprojekt

som arbetar med att utveckla och sprida kunskap om standardiserade falldefinitioner för så kallade "adverse events following immunizations (AEFI)". Man tar alltså inte ställning till om orsakssamband vaccin – "händelse" kan tänkas föreligga eller ej. Med bra definitioner kan AEFI data från olika vaccinprovningar eller biverkningsrapporter jämföras på ett bättre sätt än tidigare..

Den kliniska diagnosen encefalit säger man i första hand baseras på att man kan påvisa störningar i hjärnans funktion i närvaro av tecken på en inflammatorisk process (jfr ovan). Denna dysfunktion kan vara kortikal, subkortikal ( t ex från djupt belägen grå substans-kärnor eller hjärnstammen) eller samtidigt kortikal och subkortikal. Den visar sig som a) en diffus eller global kortikal dysfunktion som resulterar i en förändrad medvetandegrad, försämrad sjuksjukverksamhet eller en akut förändring av en persons beteende, b) fokal kortikal/subkortikal dysfunktion som ger så kallade fokala neurologiska "brister" eller c) manifestationer av såväl global dysfunktion som fokala brister. Man säger vidare att encefalopati kan stå för något olika tillstånd men menar att det innebär ett tillstånd av förändrat medvetande eller mentalt status. Fokala neurologiska brister kan oftast definieras genom en dysfunktion som kan lokaliseras till ett bestämt område i hjärna-ryggmärg (kortikal, allmän motorisk, allmän sensorisk, autonom, cerebellär, reflexer eller kranialnerv).

Den andra aspekten på klinisk encefalit är påvisandet av en akut inflammatorisk process (jfr ovan). The Brighton Collaboration pekar på feber som en vanlig men ospecifik indikator på inflammation. Den mest pålitliga indikatorn är – när man inte kan ta en provbit från hjärnan för analys – påvisandet av pleocytos (se ovan under likvorundersökning). Naturligtvis kan man även få hjälp av moderna tekniker som CT och MRT liksom av EEG med fynd som tyder på en inflammatorisk process i hjärnan. Deras resonemang fortsätter: de underliggande orsakerna till akut encefalit är många och inkluderar infektioner, toxiner, tumörer samt autoimmuna och metabola orsaker. Bland autoimmuna tillstånd finns ADEM – se nedan. Vaccination kan leda till akut encefalit, särskilt då efter vaccination med levande virala vacciner. **När det är sagt måste samtidigt understrykas att vaccination medverkat till att kraftigt minska antalet encefaliter som komplikation till ett flertal virala och bakteriella infektioner!**

Då kramper kan bero på en inflammation av hjärnan och medföljande kortikal irritation och därför ofta ses hos patienter med encefalit, har man inkluderat "kramper associerade med sänkt medvetandegrad" som en följd av en global cerebral dysfunktion. I över 70% av fallen med akut encefalit hittar man ingen förklaring.

De definitioner man dragit upp för encefalit gäller individer äldre än två år. Det beror bl a på att det växande barnets nervsystem inte nått samma mognad som hos en äldre person och reaktionerna på olika agens kan därför variera mycket mer. Valet av just två år som gräns har i och för sig ingen vetenskaplig grund. När det gäller de kriterier man dragit upp för dem >2 år kan flera av dem ändå gälla även för späda och yngre barn men diagnosen encefalit/encefalopati måste ställas utifrån åldersadekvata kriterier: det som är normalt för ett 28 dagar gammalt barn kan vara patologiskt hos ett två månader gammalt barn.

Man diskuterar även ADEM: ett tillstånd – som oftast bara inträffar vid ett tillfälle utan att lämna några resttillstånd – med inflammation av hjärnan i tidsmässig anslutning till en infektion eller vaccination. Diagnosen ställs genom ett typiskt fynd vid MRT (magnetkamera) undersökning, ett fynd som gör att man kan skilja ADEM från andra encefalitiska tillstånd. Ett visst antal av individer som haft ADEM utvecklar MS, andra – de flesta – tillfrisknar utan men, eventuellt beroende på den terapi med bl a höga doser kortison som numer ges. De vacciner som nämnts i tidsmässigt samband med ADEM är vaccin mot smittkoppor, rabies, japansk B encefalit, hepatit B, polio, mässling, påssjuka och tuberkulos. De symtom och laboratoriefynd som SESB uppvisade kan stämma med ADEM men det är för oss osäkert om den typen av immunologisk process som ligger bakom ADEM kan äga rum redan vid tre månaders ålder. Det är dock oväsentligt för vårt resonemang: ADEM behövs inte för att förklara SESBs symtombild.

The Brighton Collaboration lämnar slutligen följande "Case definitions" för encefalit – och då enligt ovan - för patienter äldre än två år.

## Förekomst av

encefalopati, dvs sänkt eller förändrad medvetandegrad, letargi ("apati") eller personlighetsförändring som varat > 24 timmar och INKLUDERANDE åtminstone ett av följande:

1. svarar ej på höga ljud eller smärtsamma stimuli
2. minskad/ingen ögonkontakt – fixerar inte blicken
3. varierande/bristande svar på yttre stimuli som att man inte känner igen bekanta personer eller föremål
4. kramper associerade med medvetandeförlust

## ELLER

## Förekomst av

Fokala eller multifokala fynd som kan relateras till centrala nervsystemet, inklusive ett eller flera av följande:

1. fokala kortikala tecken som afasi, alexi, agrafi, kortikal blindhet
2. patologiska kranialnervsfynd
3. synfältsdefekter
4. närvaro av primitiva reflexer som Babinskis tecken
5. motorisk svaghet, diffus eller fokal, oftast fokal
6. rubbningar i sensoriet
7. förändrade djupa senreflexer
8. störd lillhjärnefunktion med ataxi, dysmetri eller nystagmus

## OCH

Förekomst av två eller flera av följande fenomen som tecken på inflammation i CNS:

- a. temperatur >38.0
- b. CSF pleocytos (>5 vita blodkroppar)
- c. EEG fynd som överensstämmer med encefalit
- d. Rtg-fynd som överensstämmer med diagnosen encefalit

Det kan vara svårt att yttra sig om ett litet barns medvetandegrad. När det gäller SESB så upplevde hans far att "...Eilert kollapset...slapp og svaert blek med en svak og uregelmessig pust. Oynene nærmest hang till hver sin kant!" På sjukhuset beskrivs han som slapp men med ökade reflexer i benen. Han gav enligt sjuksköterska från början ingen ögonkontakt (visade sig senare ha kortikal synnedsättning) och de fortsatt slappa perioderna avbröts av långa perioder med gälla skrik: "...passiv med dårlig kontakt, betydelige skriketokter". Han fick intravenöst dropp i sex dygn, d v s var inte tillräckligt alert för att kunna äta. Hans reflexer var inte helt normala och han hade såväl CSF pleocytos (om än en knapp sådan) samt EEG fynd som vid encefalit. Enligt vår uppfattning har SESB kriterier som uppfyller The Brighton Collaborations definition på encefalit/encefalopati.

Finns det då andra orsaker till encefalit? Den kliniska bilden stämmer inte med tuberkulös infektion i centrala nervsystemet, inte heller med mässling eller påssjuka som båda kan orsaka encefalit. Journalens uppgifter "Negativ TORCH virus antistoff i serum ...Ingen signifikant patologisk bakterieoppvekst fra noen steder" gör att vi instämmer i tingsrettssakkunnige: "...ikke fundet tegn till andre årsagsgivende eller konkurrerende sygdomme".

SESBs skadade hjärna hade gjort honom mer skrikig än vanligt och påverkade till slut hans allmäntillstånd : så ter sig barn som kommer till sjukhus med t ex svåra infektioner och om ett sådant tillstånd får bestå under några timmar utvecklas en viss syrebrist – utan att barnet behöver ha haft egentliga andningsuppehåll. Det kan inte uteslutas att SESB även hade ett krampanfall när han låg i sin vagn: faderns beskrivning kan även passa in på s.k. postiktalt tillstånd ( minuterna/timmarna efter ett epileptiskt anfall).

Tingrettens utslag baseras på att detta rör sig om ett barn med "apnea of infancy" och diskuterar i sin dom om SESB verkligen andades eller inte när man fann honom. I

Rigshospitalets journal står att föräldrarna fann honom "...blek, närmest cyanotisk, pustet dålig. Foreldrene gav munn till munn metode..." Föräldrarna har sedan uppgett att man inte kan säkert säga om han andades eller ej – bara att man gjorde det som då kändes riktigt: blåste några andetag över SESBs näsa/mun och i samband med det noterade att han faktiskt andades på egen hand. Dessa enkla åtgärder räcker inte för att uppliva ett barn med andnings- och/eller hjärtstillestånd som pågått så länge att det senare skulle ha gett upphov till den utbredda hjärnskadan! Det som föräldrarna berättar och som står skrivet i SESBs journal kan enligt vår uppfattning knappast läggas till underlag för påståendet att SE inte andats för en kortare eller längre period.

**KONKLUSION: Det kliniska förloppet, laboratoriefynden och – i viss mån – de avbildningar som gjorts av hjärnan, talar för att SESB i månadsskiftet oktober-november 1981 drabbats av encefalopati/akut encefalit, troligen orsakat av något annat än virus/bakterier.**

### **Kan det "gamla" kikhostevaccinet ge upphov till encefalopati?**

Först en allmän kommentar: inga studier kan fastslå att ett samband INTE finns, bara konstatera att tillståndet är så sällsynt att vi inte kan beräkna ett eventuellt samband.

Det finns framför allt en studie (NCES) som kan ge ett visst underlag när man vill finna svar på den frågan och vi vill därför beskriva dess resultat mer noggrant.

The National Childhood Encephalopathy Study (NCES) Alderslade R, Bellman MH, Rawson NSB, Ross EM, Miller DL. The National Childhood Encephalopathy Study: A report on 1000 cases of serious neurological disorders in infants and young children from the NCES research team. In: Department of Health and Social Security. Whooping Cough: Reports from the Committee on the Safety of Medicines and the Joint Committee on Vaccination and Immunisation. London: Her Majesty's Stationery Office; 1981.

I tingsrättsakkunniges kommentar ges en god historisk bakgrund (s. 1064). När ovannämnda rapport, "Whooping Cough" (Kikhosta)(s 105-122) kom, var studien inte helt färdiganalyserad. Orsaken till brådskan var bl.a. att kikhostesituationen i Storbritannien vid den tiden var allvarlig: det fanns en utbredd fruktan för vaccinets eventuella biverkningar, antalet vaccinerade barn minskade kraftigt och en omfattande kikhosteepidemi pågick. Man måste så fort som möjligt få veta om man skulle sluta använda vaccinet!

I rapporten diskuteras (s. 106-107) i mer allmänna termer problemen kring att mäta vaccinets säkerhet – finns allvarliga tillstånd som kan ha orsakats av vacciner?

1. dessa tillstånd är överhuvudtaget mycket sällsynta och kan ha många olika orsaker.
  2. det "bästa" vore naturligtvis om ett tillstånd med typiskt förlopp förekom i nära anslutning till en vaccination, men mycket sällan – helst aldrig – hos barn som inte vaccinerats med vaccinet i fråga. Jfr avsaknad av extremiteter hos fostret/barnet efter det att gravidae ätit Neurosedyn
- De allvarliga tillstånd som kopplats ihop med kikhostevaccin uppfyller inte detta krav, dvs de finns även hos icke vaccinerade barn

3. när man retrospektivt letar efter riskfaktorer som kan vara kopplade till en sjukdom, kan detta ge det "falska" intrycket att det finns ett orsakssamband när det egentligen bara rör sig om ett tidssamband. Särskilt problematiskt blir det när den tilltänkta riskfaktorn är så vanligt förekommande som vaccination av barn: möjligheten att något allvarligt inträffar något-några dygn efter en vaccination är stor helt utan att vaccinet är orsak till det inträffade. (Vår kommentar: då våra barn får tre vaccinsprutor under sitt första levnadsår, är chansen/risken 1/17 att – oavsett orsak – en händelse/sjukdom inträffar inom en vecka efter en vaccination).
4. Allt detta gör att enda möjligheten att få svar på frågan "Kan kikhostevaccin orsaka allvarlig, akut neurologisk sjukdom?" är att visa att denna sjukdom - inom ett specificerat tidsintervall efter vaccination - förekommer mycket oftare än förväntat.
5. Detta kan göras genom kohort-analys eller case-control studier: Ett exempel på det senare är NCES.

De första resultaten från NCES hade presenterats tidigare samma år (Miller DL et al. Pertussis immunization and serious acute neurological illness in children. *BMJ* 1981; 282:1595-99). I England, Skottland och Wales samlade man in data på alla barn i åldern 2-35 månader som under åren 1976-9 vårdats på sjukhus för en akut neurologisk åkomma. Man fann 1182 barn och hade fullständiga data från 1167 barn och 2307 matchade kontrollbarn som var exakt lika gamla som deras "fall"-barn var den dag "fall"-barnet blev sjukt. I denna uppsats, som framför allt belyste den akuta episoden, och i rapporten "Whooping cough" lämnas data för de första 1000 barn som analyserats. Där återfanns 389 barn med diagnos encefalopati, 338 barn med febrila kramper och 177 barn med kramper utan feber samt 263 barn med infantil spasm (en speciell typ av epilepsi under barnaåren).

Tolv år senare kom en uppföljningsstudie (NCES 1993) med data från alla 1167 fallen där man kunde undersöka 80% av "fall"-barnen 10 år efter deras akuta insjuknande (*BMJ* 1993; 307:1171-6). Där återfanns 389 barn som vid det akuta insjuknandet fått diagnosen encefalopati, 338 barn med febrila kramper och 177 barn med kramper utan feber samt 263 barn med infantil spasm (en speciell typ av epilepsi under barnaåren).

De allra flesta barnen hade haft sina akuta neurologiska besvär utan relation till infektion eller vaccination. 17 barn hade dock nyligen haft kikhosta (varav en dog och två fick bestående handikapp). 25 barn hade nyligen haft mässling (en dog, två fick utvecklingsförsening och tre fick återkommande kramper).

30 av 904 barn (3.3%) (man valde i denna kalkyl att inte ta med de barn som utvecklat infantil spasms) hade fått kikhostevaccin (DTP) inom 7 dygn före debuten av de neurologiska symtomen. Som jämförelse hade 23 av 1783 kontrollbarn (1,3%) nyligen blivit vaccinerade. Detta ger en relativ risk på 3.3 (95% CI 1,7-6,5) för att ett akut neurologiskt tillstånd skall uppträda inom en vecka efter kikhostevaccination. Risken var allra störst inom 72 timmar (RR 4.2; denna uppgift hämtad ur *BMJ*-artikeln 1981). Av de 35 fallen ansågs 32 ha varit helt friska innan vaccinet gavs. 21 av barnen tillfrisknade helt.

Barn som – oavsett orsak - tidigare hade haft en svår akut neurologisk episod hade ökad risk för att senare dö eller ha ett kroniskt neurologiskt resttillstånd. Det fanns 12 döda/skadade barn som hade haft sitt akuta insjuknande i tidsmässig relation till vaccination. RR för att vaccinet skulle kunna leda till kronisk skada beräknades därmed till 5,5 (95% CI 1,6-23,7).



På grund av det låga antalet barn ville man inte uttala sig mer än att "...vaccine may on rare occasions be associated with the development of severe acute neurological illnesses that can have serious sequelae".

**Relativ risk** anger t.ex. hur vanlig sjukdomen är i den grupp som är utsatt för riskfaktorn, jämfört med den grupp som inte är utsatt. Vanligen bör den relativa risken, d v s riskökningen, vara minst 1,5-2,0 för att risken t.ex. ska kunna ligga till grund för förebyggande insatser.

Några exempel:

RR för att insjukna i diabetes för en man med övervikt och bukfetma: 2.5

RR för amerikanska män som börjat röka >25 års ålder att dö i lungcancer vid 55-65 år: 5,2.  
RR ökade till 14 om rökningen började i åldern 15-19 år

RR för stroke hos rökare 45-49 år gamla: 4.0

RR för att utveckla astma hos 7-åringar som utsatts för passiv rökning som spädbarn: 1,5

Kvinnor har länge varit oroade över att p-piller skulle öka risken för bröstcancer. Tidiga studier gav olika resultat, men en stor meta-analys med data från mer än 50 studier gav lugnade besked. Den visade på en relativ risk vid användning av p-piller på endast 1,24 samt att risken upphörde tio år efter att kvinnan slutat med p-piller.

**VIOXX** (rofecoxib) drogs in efter data från Approve-studien avsedd att visa att preparatet kan förhindra återkomst av rektala polyper, samt risk att drabbas av colon- och rektalcancer hos patienter med polyper i tjocktarmen. 2 600 patienter rekryterades till studien som avbröts åtta veckor för tidigt. Studien uppvisade en dubbelt så stor (1,958) relativ risk för kardiovaskulära händelser i form av stroke och hjärtinfarkt. Den ökade risken uppträdde 18 månader efter det att patienterna börjat ta rofecoxib, jämfört med dem som fick placebo.

Författarna drog följande slutsatser (s 117, och jag väljer medvetet att inte översätta texten):

- most cases of acute and potentially damaging neurological illness in early childhood are attributable to causes other than immunization
- such illnesses occur more frequently within 7 days, and particularly within 72 hours, after DTP vaccine...than would be expected by chance. Most affected children made a complete recovery.
- Taking account of possible alternative explanations of the clinical findings in cases associated with DTP and of the fact that similar cases occur after DT vaccine, it seems likely that permanent damage as a result of pertussis immunization is a very rare event and attribution of a cause in individual cases is precarious.

Då NCES omfattade alla barn i de aktuella länderna, tyckte man sig kunna beräkna "attributable risk": risken för ett tidigare friskt barn att efter DPT vaccination insjukna i en allvarlig neurologisk åkomma var 1 på 310 000 doser (95%CI 1/5 310 000 000 till 1/ 54 000 doser). Alltså händer det ytterst sällan! Denna ofta citerade risksiffra ( med ett mycket stort konfidensintervall som sällan citeras! ) ledde till att tilltron till kikhostevaccinet återställdes på de brittiska öarna!

I USA – liksom i många andra länder – hade man också problem med tilltron till kikhostevaccinets effekt och säkerhet. National Academy of Science har en medicinsk avdelning (Institute of Medicine, IOM) som tillsatte en oberoende kommitte vilken gav ut en rapport: *Adverse Effects of Pertussis and Rubella Vaccines* (National Academy Press, 1991)(s. 623-645) Man gick igenom tillgängliga data och fann att framför allt fynden i NCES

gav underlag för att påstå att det förelåg medicinska bevis "consistent with a causal relation between DPT vaccine and acute encephalopathy". IOM 1991 fastslog emellertid också, att det inte vid den tidpunkten fanns tillräckliga bevis för att säga något om huruvida kikhostevaccin kan orsaka en permanent neurologisk skada.

IOM sammankallade tre år senare en ny grupp (*DPT Vaccine and Chronic Nervous System Dysfunction: A new analysis*) (IOM 1994) (s. 735-751) som – mot bakgrund av NCES 1993 - såg över vad man sagt tre år tidigare om samband mellan DPT och kronisk neurologisk skada. Man pekar på problemet med att det inte finns en typisk klinisk bild, ett "post-DPT-syndrom" (jfr post-polio syndrom). Kanske det i stället kan vara så att DPT "triggar" akut neurologisk sjukdom hos barn med någon underliggande problematik, d v s barn som förr eller senare skulle ha drabbats av ett kroniskt neurologiskt tillstånd utan att ha fått DPT vaccin. Mot detta kan sägas att NCES i sin analys försökte plocka bort de barn som hade tydliga neurologiska problem innan den akuta neurologiska episoden. Kommittéen skriver: "Some children who receive DPT and who experience a serious acute neurological illness within 7 days thereafter would be expected to go on to experience chronic nervous system dysfunction or die.... There is no evidence to suggest whether children who receive DPT and do not experience a serious acute neurologic illness are at increased risk for long-term dysfunction." (s. 747)

Tre scenarior är enligt IOM 1994 tänkbara:

1. DPT ger en akut neurologisk sjukdom som resulterar i en kronisk skada hos barn som utan DPT skulle förblivit helt friska. "The relation is causal"
2. DPT kan trigga en akut (och efterföljande kronisk) problematik hos barn med underliggande patologi i hjärna eller metabolism. Dessa barn skulle möjligen ha kunnat utveckla en kronisk neurologisk skada på grund av någon annan utlösande faktor (feber, infektion).
3. DPT kan ge akut neurologisk sjukdom hos barn med underliggande patologi i hjärna eller metabolism som i sig själv skulle ha lett till kronisk neurologisk skada även utan föregående, vaccinutlöst akut neurologisk sjukdom.

NCES data tillåter inte att vi kan skilja mellan dessa tre scenarior.

IOM 1994 konkluderar (s. 749-750):

"The NCES data are consistent with the possibility that some children without underlying brain or metabolic abnormalities might experience serious acute neurologic illness within 7 days after receiving DPT and that acute illness could have chronic system sequelae. The NCES data also are consistent with the possibility that some children with underlying brain or metabolic abnormalities (which foster a "triggering" by DPT of an acute neurologic illness) might go on to develop chronic nervous system dysfunction due to a DPT-triggered acute illness. Therefore, the committee concludes that the balance of evidence is consistent with a causal relation between DPT and the forms of chronic nervous system dysfunction described in the NCES in those children who experience a serious acute neurologic illness within 7 days after receiving DPT vaccine. This serious acute neurologic response to DPT is a rare event. The estimated excess risk ranged from 0 to 10,5 per million immunizations. The

committee stresses that this is not the strongest statement regarding causality; the evidence does not "establish" or "prove" a causal relation...The *evidence remains insufficient to indicate* the presence or absence of a causal relation between DPT and chronic nervous system dysfunction under any other circumstances...In particular it should be noted that the chronic nervous system dysfunctions associated with DPT followed a serious acute neurologic illness that occurred in children within 7 days after receiving DPT".

Resultaten från NCES har varit föremål för omfattande kritiska analyser. (Några exempel: Griffith AH. *Vaccine* 1989; 7:199-210. Bowie C. *Lancet* 1990; 335:397-9. Camfield P. *AJDC* 1992; 146:327-31.) Somliga menar att man underskattat RR, andra att man överskattat den.

Det finns andra kontrollerade studier av samband mellan DPT-vaccin och akut encefalopati: Gale JL. *JAMA* 1994; 271:37-41. Walker AM. *Pediatrics* 1988; 81:345-9. Griffin MR. *JAMA* 1990; 263:1641-5. IOM 1991 kommenterar dessa och sammanfattar (s.641): Dessa var inte stora nog för att med tillräcklig statistisk säkerhet upptäcka annat än mycket stora RR. Antalet fall av encefalopati i dessa studier var dock i överensstämmelse med "attributable risk" som ovan beskrivits: 3,3 per million doser.

Arbetsgrupperna inom Institute of Medicine har en bredbasig sammansättning vilket bör garantera objektivitet. Ser man till gruppen läkare med ansvar för nationella vaccinationsprogram, har de framför allt sett på eventuella kroniska besvär efter vaccination och ger en något mer återhållsam tolkning av NCES.

USAs Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) (*MMWR* 1996; 45: 22-24) återger IOMs konklusioner och fortsätter "...the results (in NCES) were insufficient to determine whether DPT administration before the acute neurological event influenced the potential for neurologic dysfunction 10 years later...if an association between DTP and chronic encephalopathy exists, the risk is primarily in the first 3 days after DTP vaccination".

American Academy of Pediatrics har en Committee on Infectious Diseases som sammanfattar "The results, although consistent with the conclusion that DTP vaccination can be associated with chronic neurologic dysfunction in children who earlier had severe acute neurologic illnesses after DTP vaccination, do not establish a causal relationship between vaccination and chronic neurologic disorders...vaccine has not been proven to be a cause of brain damage. Pertussis immunization...continues to be recommended." (*Pediatrics* 1996; 97:279-81).

I senaste upplagan av Plotkin/Orensteins *Vaccines* (vaccinologernas "bibel") skrivs att trots alla reanalyser av NCES har inte någon "...overturned the investigators' initial cautious interpretation that the data suggested but did not prove a causal relationship between pertussis vaccine and permanent neurologic damage".

Vi som arbetar med vaccination av barn har ofta haft anledning att lita till och citera IOMs rapporter. Man kunde t.ex. stödja sig på deras besked att risken för vaccinorsakad encefalopati hos tidigare friska barn var så låg som 2,7 per miljon doser ( med ovannämnda konfidensintervall 0 – 10,5 per miljon doser) när man förordade fortsatt användning av det "gamla" kikhostevaccinet. Det känns därför rimligt att också acceptera IOMs bedömning, när

– som i det här fallet – den pekar på att en viss komplikation faktiskt kan inträffa - om än ytterst sällan .

Det är korrekt, som tingsrettens sakkunniga hävdar, att det senare gjorts flera studier av risker med DTP vaccin. Då har man bl a kommit fram till att a) ökad risk för feberkramper finns enbart inom 24 timmar, b) det finns risk för hypotona hyporesponsiva episoder (HHE) inom 24-48 timmar och c) att SIDS inte alls är relaterat till DTPvaccin. Det kan naturligtvis kännas rimligt att tro att ett kort intervall skulle stärka ett eventuellt samband. Men vi känner inte till mekanismerna bakom HHE, febrila och afebrila kramper eller encefalopati och det kan då inte förutsättas att mekanismerna är desamma och att de olika tillstånden följer samma "tidsschema". Två exempel på av IOM "accepterade" vaccinbiverkningar, Guillan-Barrés syndrom efter ett mycket speciellt influensavaccin eller trombocytopeni (brist på s.k. blodplättar i blodet) efter mässlingsvaccin, ger symtom först efter mer än en vecka.


**Konklusion: DTP-vaccin kan i ytterst sällsynta fall ge ett allvarligt, akut neurologiskt tillstånd (encefalopati/encefalit). Den relativa risken för att detta skall inträffa inom 72 timmar efter vaccinationen är 4,2 vilket tyder på ett orsakssammanhang större än 50%.**

Umeå og Oslo

1. mars 2006

for  
Leif Gothefors

LLS

  
Ola H. Skjeldal