

Føllings sykdom

MERKESTEINER I NORSK MEDISIN

SVERRE O. LIE

Email: s.o.lie@klinmed.uio.no

Rikshospitalet

0027 Oslo

Norge er et lite land, og det er få eksempler på nordmenn som har brøytet nytt land i den medisinske verdenshistorie, men vi har da noen. Et meget godt eksempel er Asbjørn Følling, som ved sin forskning åpnet et helt nytt forskningsfelt og la grunnlaget for en virksomhet som hvert år forhindrer alvorlig hjerneskade hos tusenvis av barn.

Fenylketonuri (PKU) er en sykdom hvor enzymet som omdanner fenylalanin til tyrosin er inaktivt. Fenylalanin akkumuleres og skilles ut som fenylketoner (bl.a. fenylpyrodruesyre) i urin. Det var dette Asbjørn Følling fant i 1934. Han ble oppsøkt av en familie med to tilbakestående barn, og kunne fastslå at det med stor sannsynlighet var en sammenheng mellom hjerneskaden og de metabolske funn han hadde gjort. I 1950-årene ble det vist at voksne med fenylketonuri fikk en langt bedre atferd når de ble satt på fenylalaninfattig kost. I 1960-årene ble det vist at nyfødte med sykdommen, som ble satt på slik diett tidlig, fikk en normal utvikling. For å diagnostisere fenylketonuri i nyfødtp perioden måtte man screene alle nyfødte. Slik screening er nå en del av det offentlige helsetilbud i alle industrialiserte land og omfatter flere sykdommer.

Asbjørn Følling ble født på en bondegård i Nord-Trøndelag i 1888 og vokste opp som yngstemann i en søskenflokk på fire. Det er verdt å reflektere over hvor vanskelig det var å få høyere utdanning den gang. Han var dog yngst og hadde ikke de samme forpliktelser til å bli i landbruket som den eldste broren hadde. Men han måtte greie seg selv. Tilfellet ville at en eldre søster bodde i Trondheim, og han fikk bo hos henne for å ta examen artium. Han fikk tuberkulose og måtte kure i ett år, og det sies at dette året gav ham overbevisningen om at det var videre utdanning og forskning som var det riktige for ham. Han møtte undring, men ingen motstand i familien, og kunne begynne på det første kullet ved den nyoppstartede Norges Tekniske Høyskole i

Trondheim, hvor han tok eksamen ved kjemilinjens i 1916. Hans videre karriere er summert i faktaruten. Han ble lege i 1922 og dr.med. i 1929, og hadde flere opphold i USA. Fra 1930 arbeidet han med Lawrence Henderson (1878 – 1942) (han med Henderson-Hasselbachs likning) og studerte bl.a. medisinske problemer i store høyder og maratonløpere.

Føllings store oppdagelse kom i 1934. Han arbeidet da som professor ved det nyetablerte Throne-Holsts institutt for ernæringsforskning. Dette var plassert i 4. etasje i det medisinske bygg på Rikshospitalet. Han ble oppsøkt av familien Egeland, som hadde to meget spesielle barn. Den eldste, Liv, ble født i 1927, og gutten, Dag Magnus, i 1930. Begge barna ble født etter et normalt svangerskap og utviklet seg relativt normalt i første leveår, men viste så økende tegn på skade. Foreldrene var, som alle foreldre i en slik situasjon, fortvilet og hadde gått sin smertens gang fra lege til lege. Ingen kunne hjelpe, men foreldrene var overbevist om at barna måtte feile noe helt spesielt. Spesielt påfallende var en lukt som hang ved dem, og som var særlig tydelig i barneværelset. Gjennom familie fikk de kontakt med Følling, som sa seg villig til å undersøke barna. Han bad om at de måtte ta med en urinprøve fra begge to. En januardag kom de så til Føllings laboratorium.

Den historiske handling var å dryppe en oppløsning av jernklorid i urinen. Denne såkalte Gerhards reaksjon var en relativt vanlig undersøkelse på den tid og ble brukt til å påvise ketoner i urinen. Urinen ville i så fall bli dyp fiolett. I barnas urin utviklet det seg en meget spesiell dyp grønn farge, som etter noen minutter forsvant. Følling forstod umiddelbart at han her stod overfor noe helt nytt. Nye urinprøver fra barna etter at alle medikamenter var tatt bort, viste samme resultat. Følling bestemte seg for å isolere det stoffen som gav denne grønne fargen og satte hele sitt laboratorium (bl.a. bør nevnes Jens Bøe), sin biokjemiske innsikt og grundighet inn på å løse problemet. Vi må kanskje være biokjemikere for å skjønne den prestasjon det var å isolere den aktive substans. I 1930-årene fantes ikke kromatografiske teknikker, bare fellingsreaksjoner kunne benyttes i renseprosessen. Et problem for Følling var at stoffet ”forsvant” mellom hendene på ham under forsøk på rensing. Han kunne vise at dette skyldtes oksygen, og ved å arbeide under nitrogenatmosfære, var problemet løst. Han hadde jernkloridreaksjonen som kunne brukes på alle rensetrinn for å identifisere den fraksjonen som hadde det aktive stoffen. Følling hadde helt fra starten den klare hypotese at det var en sammenheng mellom jernkloridreaksjonen og hjerneskadene hos barna.

Parallelt med det kjemiske arbeid startet derfor Følling screeningundersøkelser av urin på institusjoner for mentalt retarderte barn. Disse undersøkelser foregikk ved Torshov offentlige skole for mentalt skadede, Fru Hjorths Hjem i Bærum (senere Emma Hjorth) og Barneklubben, Rikshospitalet. Av 430 undersøkte urinprøver fant Følling den samme grønne jernkloridreaksjonen hos ti barn.

Den biokjemiske konklusjon var at den substans som gav grønnfargen, var fenylpyruvatsyre, og at denne substans høyst sannsynlig kom fra aminosyren fenylalanin (1, 2). Karl Closs (1904 – 99) og Dick Henriksen (f. 1906) må nevnes som viktige medarbeidere for Følling senere i 1930-årene, og disse

utviklet også en mikrobiologisk metode for fenylalaninbestemmelse. De kunne vise at fenylalaninkonsentrasjonen i blodet var meget høyt hos de skadede barna.

Flere av de skadede barna var søsken, og det var derfor nærliggende å se på dette som en arvelig sykdom. Dette nevner Følling allerede i sine opprinnelige publikasjoner, og det ble grundig utredet i en publikasjon fra 1944 sammen med Otto Lous Mohr (1886 – 1967) og Lars Ruud (1914 – 92) (3). Føllings egen konklusjon var at tilstanden, som han kalte oligofrenia fenylpyrouvica, skyldes en manglende evne til å omsette aminosyren fenylalanin, og at dette høyst sannsynlig ble nedarvet som en autosomal recessiv sykdom.

Føllings oppdagelse var historiens første bevis på en sammenheng mellom hjernens utvikling og kroppens stoffskifte. En feil i et av kroppens mange tusen tannhjul ødela den normale utvikling av hjernen. Den store utfordring som meldte seg i 1950-årene, var om denne kunnskapen kunne brukes til nytte for pasienten. Krigen må ta sin del av skylden for at det tok lang tid. Faktisk tok det 20 år fra Føllings oppdagelse til den første rapport om diettbehandling kom (4). Hvis det er slik at det er overskudd av fenylalanin i kroppsvæskene som fører til den mentale skaden, måtte det logiske være å behandle barn med begrenset inntak av fenylalanin, slik at kun det som var nødvendig for veksten ble tilført.

Diettbehandling var komplisert, idet fenylalanin er til stede i stort overskudd i naturlige matvarer. Samtidig er det en essensiell aminosyre. For å kunne gjennomføre en nødvendig diett måtte man derfor benytte proteinhydrolysat hvorfra all fenylalanin var fjernet og så tilsette *kun* den mengde fenylalanin som var nødvendig for de anabole prosesser. Dietten ble kostbar, vond og vanskelig. Det er derfor ikke underlig at hele diettbehandlingen ble meget sterkt diskutert, faktisk helt frem til begynnelsen av 1970-årene.

Entusiastene og forkjemperne for diettbehandling arbeidet hardt, men det ble snart klart at eldre barn som allerede var skadet, hadde begrenset nytte av dietten. Diettbehandling måtte starte før skadene oppstod. Dette betydde undersøkelse av alle nyfødte (screening), og var et stort skritt å ta. Mange tusen friske barn måtte undersøkes for å finne den ene med Føllings sykdom.

Screeningprogrammer ble imidlertid startet i mange land, ikke minst etter at det ble utviklet enklere metoder for å måle fenylalanin både i urin og serum. I Norge startet screening av nyfødte i slutten av 1960-årene. En blodprøve tas av den nyfødte på barselavdelingen før hjemreise og sendes til Pediatrisk forskningsinstitutt, Rikshospitalet. Her måles fenylalaninkonsentrasjonen ved en enkel papirkromatografisk metode.

Fra en forsiktig start omfatter dette programmet fra 1978 alle nyfødte i Norge. Sverre Halvorsen og Leif Skjelkvåle må nevnes som sentrale personer i etableringen av screening i Norge, med Fredrik Mellbye som en viktig og positiv støttespiller i Helsedirektoratet. Undersøkelsen har en høy grad av pålitelighet, da vi til dags dato ikke har fått melding om falskt negative prøver.



Den berømte artikkelen i Nordisk Medicin (1)

Gjennomsnittlig alder ved diagnose for barn som fanges opp på screening er 16 dager. Behandlingen sentraliseres til Barnekliviken, Rikshospitalet, hvor også den psykomotoriske utvikling følges grundig med psykometriske tester. Kort fortalt er dette en solskinnshistorie. Uten behandling blir alle barn med Føllings sykdom svært alvorlig hjerneskadet, med IQ under 20 og et livslangt opphold på institusjon foran seg. Langt over 100 barn er diagnostisert etter at screening ble startet. Alle har utviklet seg normalt. Diettbehandlingen lar seg gjennomføre, selv om den må betraktes som en av de vanskeligste i medisinen. Foreldrene gjør en fantastisk jobb og har nå sluttet seg sammen i en foreldreforening for Føllings sykdom, der de regelmessig møtes og diskuterer felles problemer og diettopplegg. Et norsk bidrag til diettbehandlingen må nevnes. Amming har tidligere vært betraktet som umulig ved denne tilstand. Vi har lenge stusset over dette, siden vi vet at morsmelk inneholder langt mindre protein enn kumelk. I tillegg er også fenylalaninkonsentrasjonen i de proteiner som finnes, langt lavere. Kristina Motzfeldt har derfor forsøkt, i en kontrollert studie, å la mødrene til barn med Føllings sykdom amme. 14 barn født i 1979 og 1980 fikk morsmelk i flere måneder etter fødselen ved siden av fenylalaninfritt proteinhydrolysat. Vekst, utvikling og psykomotorisk utvikling har vært helt akseptabelt i alle tilfeller (5). Elisabeth Kindt har studert barns behov for næringsstoffer med utgangspunkt i den nøyaktige diett som barna må holde, og har forsvart den filosofiske doktorgrad for dette arbeidet (6).

Ett spesielt problem er viktig å nevne: I dag vet vi at piker med Føllings sykdom må planlegge eventuelle svangerskap meget nøye. Et høyt fenylalaninnivå er meget skadelig for fosteret. En moderat diett – som de fleste voksne foretrekker hele livet – er ikke nok. Pikene må på en streng diett før konsepsjon og gjennom hele svangerskapet. Da går det bra.

Screening av nyfødte i dag er en viktig del av det forebyggende helsearbeid for barn i alle industrialiserte land, og hele virksomheten er bygd opp rundt diagnosen av Føllings sykdom (7). Flere tusen barn har fått sin diagnose tidlig nok til å få en normal vekst og utvikling. I tillegg har man et apparat som også

kan benyttes til diagnostisering av andre sykdommer etter som teknologien tillater dette. Siden 1979 har vi i samme blodprøve kunnet undersøke på medfødt hypotyreose. Metoden er meget sikker, behandlingen svært enkel, og mellom 15 og 20 barn får sin diagnose hvert år – dermed blir en irreversibel hjerneskade forhindret. Ny teknisk utvikling har ført til maskiner som kan identifisere praktisk talt alle metabolitter. Siden prøven er fullblod, inneholder den også DNA – og er derfor tilgjengelig for DNA-analyser. Det er altså nesten ikke grenser for hva man i dag *kan* screene for. Det offentlige diskusjonstema er hva det er vi ønsker å undersøke.



Asbjørn Følling ble født i 1888 i Kvam ved Steinkjer som sønn av en bonde. Hans teoretiske legning førte ham til Norges Tekniske Høyskole, hvor han tok eksamen ved kjemilinen i 1916. Føllings første stilling var som lærer i kjemi

ved institutt for fysiologi ved universitetet. Her oppdaget han nye utfordringer og bestemte seg for å studere medisin, samtidig som han fortsatte som lærer. Han tok sin medisinske embetseksamen i 1922. Etter eksamen kom han til Rikshospitalets kliniske laboratorium, hvor han arbeidet fra 1919 til 1932. Professor Peter F. Holst skjønte hvilke muligheter som lå i Følling. På hans initiativ ble Throne-Holsts institutt for ernæringsforskning opprettet, og Asbjørn Følling ble kallet som instituttets første professor i 1932. I 1935 ble han kallet til et professorat ved Norges veterinærhøyskole, som han satt i til 1953. Da ble han kallet til et professorat ved klinisk-kjemisk avdeling ved Rikshospitalet, hvor han ble til han gikk av for aldersgrensen i 1958. Den medisinske doktorgrad tok han i 1929 på emnet ammoniumkloridindusert acidose. Han døde i 1973.

Asbjørn Følling fikk mange utmerkelser. De største var da han som den første mottok Anders Jahres medisinske pris i 1960 og i 1962 fikk First Joseph P. Kennedy International Award in Mental Retardation. Denne mottok han 6.12. 1962.

LITTERATUR

1. Følling A. Utskillelse av fenylpyrodruesyre i urinen som stoffskifteanomali i forbindelse med imbecillitet. Nord Med 1934; 8: 1054 – 9.
 2. Følling A. ber Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. HoppeSeylers Zeitschr für Physiol Chem 1934; 227: 169 – 76.
 3. Følling A, Mohr OL, Ruud L. Oligophrenia phenylpyrouvica. A recessive syndrome in man. Oslo: Det Norske Videnskapsakademi, 1944: 1 – 14.
 4. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behaviour of a phenylketonuric child. Acta Paediatr 1954; 43: 64 – 77.
 5. Lie SO, Motzfeldt K. Breastfeeding of infants with phenylketonuria (PKU). I: Crawford Md'a, Gibbs DA, Watts RWE, red. Advances in the treatment of inborn error of metabolism. Chichester: John Wiley & Sons, 1982: 318.
 6. Kindt E. Protein and amino acid requirements in infants and children. A longitudinal study based on children with phenylketonuria. Doktoravhandling. Oslo: Universitetet i Oslo, 1988.
 7. Cederwall SA, Cederwall KWR. The dicover of phenylketonuria: the story of a young couple, two retarded children, and a scientist. Pediatrics 2000; 105: 89 – 103.
-

Publisert: 20. oktober 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 13. februar 2026.