

Rituelle Beschneidung und Risiko einer Autismus-Spektrum-Störung bei 0- bis 9-jährigen Jungen: nationale Kohortenstudie in Dänemark

Morten Frisch^{1,2} und Jacob Simonsen¹

¹ Abteilung für Epidemiologische Forschung, Division für Nationale Gesundheitsaufsicht und –Forschung, Staatliches Serum Institut, DK-2300 Kopenhagen S, Dänemark

² Abteilung für Klinische Medizin, Zentrum für sexologische Forschung, Aalborg Universität, DK-9000 Aalborg, Dänemark

Korrespondenz-Autor: Morten Frisch, Email: mfr@ssi.dk

Originaltitel:

Ritual circumcision and risk of autism spectrum disorder in 0- to 9-year-old boys: national cohort study in Denmark

Quelle:

<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0141076814565942>

Journal of the Royal Society of Medicine; 0(0) 1-14

DOI: 10.1177/0141076814565942

Veröffentlicht am 08.01.2015

Übersetzung aus dem Englischen: C. Curths 2019

Abstract

Untersuchungsziel: Auf konvergierenden Beobachtungen in Tier-, klinischen und ökologischen Studien basierend vertraten wir die Hypothese eines möglichen Einflusses der rituellen Beschneidung auf das nachfolgende Risiko einer Störung aus dem Autismus-Spektrum (ASS) bei jungen männlichen Kindern.

Design: Nationale, Register-basierte Kohorten-Studie

Ort: Dänemark

Teilnehmer: Eine Gesamtzahl von 342,877 zwischen 1994 und 2003 geborenen Jungen und nachfolgende in der Altersspanne 0-9 Jahre zwischen 1994 und 2013.

Hauptsächliche Zielgrößen-Maße: Informationen über rituelle Beschneidungen der Kohortenmitglieder, Störfaktoren^{Ü1} und ASS-Ergebnisse, sowie zwei zusätzliche Zielgrößen, Hyperkinetische Störung und Asthma, wurden aus nationalen Registern bezogen. Hazard Ratios (HRs) mit 95-prozentigen Konfidenz-Intervallen, bezogen auf den Vorhaut-Status, wurden durch Verwendung der proportionalen Cox Hazards Regressions-Analyse erhalten.^{Ü2}

Ergebnisse: Mit einer Gesamtzahl von 4986 ASS-Fällen zeigte unsere Studie, dass beschnittene Jungen, unabhängig vom kulturellen Hintergrund, häufiger vor dem Alter von 10 Jahren ASS entwickeln (HR = 1,46; 95% CI: 1,11-1,93). Besonders hoch war das Risiko für infantilen Autismus vor dem Alter von fünf Jahren (HR = 2,06; 95 % CI: 1,36-3,13). Für beschnittene Jungen in nicht muslimischen Familien war außerdem die Wahrscheinlichkeit erhöht, eine hyperkinetische Störung zu entwickeln (HR = 1,81; 95% CI: 1,11-2,96). Verbindungen zu Asthma waren durchgehend unauffällig (HR = 0,96; 95% CI: 0,84-1,10).

Schlussfolgerungen: Wir bestätigten unsere Hypothese, dass Jungen, die eine rituelle Beschneidung durchleben, ein größeres Risiko eingehen könnten, ASS zu entwickeln. Dieser Befund sowie die unerwartete Beobachtung eines gesteigerten Risikos einer Hyperaktivitäts-Störung unter beschnittenen Jungen aus nicht-muslimischen Familien bedürfen der Aufmerksamkeit, besonders da Begrenzungen der Daten höchstwahrscheinlich unsere HR-Schätzungen konservativ machen. Angesichts der weltweit weitverbreiteten Praxis der nicht-therapeutischen Beschneidung in Säuglingsalter und Kindheit sollte bestätigenden Untersuchungen Priorität gegeben werden.

Schlüsselwörter

Beschneidung, Kohorten-Studie, Autismus-Spektrum-Störung, Hyperkinetische Störung, Asthma, Dänemark

Einleitung

Negative Langzeit-Folgen von in der frühen Kindheit erfolgten, Schmerz- und Stress-reichen chirurgischen Operationen wurden schon vor beinahe 70 Jahren beschrieben. Levy bemerkte unter Kindern, die aus einer Vielzahl von Gründen operiert wurden, eine starke Beziehung zwischen dem Alter bei der Operation und der Häufigkeit und Schwere von emotionalen Folgeschäden. Psychologischen Problemen begegnete man bei 42% der zum Operationszeitpunkt <3 Jahre alten Kinder, verglichen mit 10 % bei älteren Kindern.¹

Bis vor kurzem wurde geglaubt, dass Neugeborene unfähig sind, schmerzhafte Stimuli in einer mit älteren Kindern und Erwachsenen vergleichbaren Weise zu interpretieren. Diese Vorstellung wurde nun durch den beinahe allgemeinen Konsens fallen gelassen, dass Neugeborene und Kleinkinder Schmerz

Ü1: Störfaktoren: Confounder, spezielle Störgrößen

Ü2: Informationen über die statistischen Verfahren:

- Zwiener I, Blettner M, Hommel G: Survival analysis—part 15 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(10): 163–9. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0163: <https://www.unikiel.de/medinfo/lehre/seminare/methodik/Dtsch%20Arztebl%2015%20%C3%9Cberlebenszeitanalyse.pdf>
- Rumsey, D (2013) Statistik II für Dummies

sehr ähnlich wie ältere Kinder und Erwachsene wahrnehmen.² In einer Studie mit 5-, 12- und 15-Monate-alten Kleinkindern zeigten Kouider et al.³, dass sogar die jüngsten Kleinkinder die Fähigkeit zu bewusster Wahrnehmung voll aufwiesen, obwohl ihr Vermögen, solche Wahrnehmungen auszudrücken, sich noch nicht entwickelt hatte. Außerdem deuten Tierstudien und klinische Untersuchungen stark darauf hin, dass sich neonataler Schmerz auf spätere Reaktionen auf Stress und Angst im späteren Leben auswirkt.⁴⁻⁶

Bis in die 1990-er war der Gebrauch von Schmerzbekämpfung durch praktizierende Ärzte für die Beschneidung von neugeborenen Knaben begrenzt.^{7,8} Heutzutage wird es als unzulässige Praxis betrachtet, Knaben ohne angemessene Schmerzbefreiung zu beschneiden,⁹ obwohl manche Krankenhäuser offensichtlich damit fortfahren, Neugeborene ohne Anästhesie zu beschneiden.¹⁰

Ein üblicherweise verwendetes, örtlich begrenztes Anästhetikum für Säuglings-Beschneidungen, eutektische Mixtur aus lokaler Anästhetika-Creme, bietet nur unterlegene Schmerzlinderung verglichen mit den zwei verbreitetsten Injektions-Methoden, dem dorsalen penilen Nervenblock und dem subkutanen Ring-Block.^{8,11,12} Beachtlicher Weise hat sogar die effektivste dieser Methoden, der subkutane Ring-Block, eine Versagensrate von 6-8%.^{9,13,14}

Ungeachtet der chirurgischen Methode verursacht Beschneidung irgendein Schmerz-Level und Unbehagen auf dem Operationstisch und für mehrere Tage danach, bis die Wundheilung abgeschlossen ist.¹⁰ In einer neueren Studie berichteten Eltern von Schmerz während der sechs Post-Beschneidungs-Wochen bei 71% der neugeborenen Jungen, mit Niveaus, die von 'minimaler Schmerz' (14%) über 'akzeptabler Schmerz' (53%) zu 'mehr als akzeptabler Schmerz' (14%) und 'viel mehr Schmerz' (2%) reichen. Es ist plausibel, dass der mit der Beschneidung von Neugeborenen verbundene, prozessuale Schmerz ernster und der postoperative Schmerz von längerer Dauer ist als bei älteren Kindern und Erwachsenen, da die Vorhaut der meisten Neugeborenen kraftvoll von der Eichel getrennt werden muss, mit der sie fusioniert ist, bevor sie abgeschnitten werden kann.¹⁶ Das hinterlässt den beschnittenen Säugling nicht nur mit einem schmerzhaften Einschnitt in der Vorhaut, sondern auch mit einer empfindlich wunden Oberfläche der Eichel, die bis zur Heilung Reibung und chemischen Irritationen durch Urin und Kot ausgesetzt ist. Ältere Kinder, deren Vorhäute sich bereits spontan von der Eichel getrennt haben, werden nur den Schmerz erleben, der mit dem Einschnitt in die Vorhaut verbunden ist. Keine der am häufigsten verbreiteten Eingriffe, um den Beschneidungsschmerz zu verringern, eliminiert ihn völlig,¹⁷ und ein nicht-trivialer Anteil der Jungen wird an Schmerz durch anästhetisches Versagen leiden.^{9,13,14} Somit werden, während die meisten Jungen während und nach der Operation wahrscheinlich milde bis moderate Maße an Schmerz und Unbehagen erfahren, manche Jungen stark schmerzhaft Beschneidungen erleiden.

Levy's frühe Beobachtung, dass Schmerz und Stress durch chirurgische Operationen in der Säuglingszeit und frühen Kindheit ernstzunehmende psychologische Langzeit-Folgen haben mögen, wurde in den 1980-ern wieder aufgegriffen.^{18,19} Beobachtungsstudien an Jungen, die eine Beschneidung erduldeten, zeigten Kurz- und Langzeit-Veränderungen bei physiologischen Stress-Indikatoren, gestörte Anpassung an das postnatale Umfeld, Störung der normalen Mutter-Kind-Bindung und Unterbrechung von Still-Mustern,^{2,20-23} obwohl eine aktuelle, kleine Studie darin versagte, einen Einfluss auf das Stillen zu bestärken. Neonatal beschnittene Jungen in Kanada zeigten signifikant mehr Zeichen für Unbehagen während 4-6 Monate späteren Routine-Impfungen als Jungen, die intakt gelassen waren, was zeigte, dass früh im Leben erfolgtes Trauma den späteren Umgang eines Kindes mit Schmerz verändern könnte.⁴ Über lange Zeit andauernde psychologische, emotionale oder Verhaltens-Effekte von mit Beschneidungen verbundenem Schmerz über die ersten sechs Monate im Leben hinaus wurden wenig untersucht,¹⁷ aber für andere Typen von neonataler Verletzung wurde in Tier- und klinischen Studien

gezeigt, dass sie permanente Defizite in den Reaktionen auf Stress und eine erhöhte Rate von psychologischen Problemen produzieren.^{6,25}

Nach unserem Wissen hat noch keine Studie die mögliche Verbindung von auf die Beschneidung bezogenem Schmerz und Stress mit der Entwicklung einer Autismus-Spektrum-Störung (ASS) untersucht. Das ist überraschend, da in Tier –und Humanstudien gezeigt wurde, dass schmerzhaftes Ereignisse bei Frühgeborenen mit Langzeitveränderungen der Schmerzwahrnehmung verbunden sein können, eine Eigenschaft, die einem unter Kindern mit ASS häufig begegnet.²⁹ ASS ist eine komplexe Gruppe von Neuro-Entwicklungs-Störungen, die durch Defizite der Fähigkeiten in der sozialen Interaktion oder Kommunikation gekennzeichnet sind, mit oder ohne Anwesenheit von stereotypem Verhalten, Interessen und Aktivitäten³⁰, und autistische Kinder haben oft ungewöhnliche Reaktionen auf sensorische Stimulation mit sowohl erniedrigter als auch gesteigerter Sensibilität für schädliche Stimuli.

Die vorliegende Untersuchung wurde veranlasst durch die Kombination aus neuesten Tier-Befunden, die eine einzige schmerzhaftes Verletzung mit lebenslangen Defiziten in der Stress-Reaktion verbinden²⁵, und eine ökologische Studie, die eine starke positive Korrelation ($r = 0,98$) zwischen der Beschneidungsrate bei Neugeborenen und der Prävalenz von ASS bei Knaben zeigt. Insbesondere beobachteten Bauer und Kriebel³¹, unter Verwendung von Daten aus neun Ländern, dass mit jedem Wachsen der neonatalen Beschneidungsrate um 10 % die geschätzte Prävalenz von ASS signifikant um 2,001 pro 1000 Jungen anstieg. Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um die Hypothese zu adressieren, dass ASS eine seltene, unglückliche Folge davon sein könnte, dass Jungen während einer verletzlichen Phase ihres Lebens die rituelle Beschneidung durchlaufen.

Methoden

Kohorte

Wir verwendeten Daten aus dem kontinuierlich aktualisierten Dänischen Zivilen Registrations-System, um eine Kohorte aus allen in Dänemark zwischen Januar 1994 und Dezember 2003 geborenen Kindern (Grönland und die Faroe-Inseln ausgeschlossen) zu bilden. Jedes Kind ist mit seinem oder ihrer individuellen 10-digit ID-Nummer verzeichnet, einer Schlüssel-Variable, um alle gesundheitlich bedeutsamen und soziodemographischen Daten in nationalen Registern aufzunehmen und zu verfolgen.³²

Rituelle männliche Beschneidung

In Dänemark ist die rituelle Beschneidung eine unübliche Prozedur, außer unter muslimischen und jüdischen Familien. Informationen über durch Ärzte im medizinischen Rahmen durchgeführte, rituelle Beschneidungen wurden aus einer Kombination aus zwei Daten-Quellen bezogen. Rituelle Beschneidungen, die in Krankenhäusern zwischen 1994 und 2003 durchgeführt wurden, wurden im Dänischen Nationalen Patienten-Register unter den nationalen Chirurgie-Codes 55620 (Periode 1994 – 1995) und KKG20 (Periode 1996-2003) identifiziert.³³ Rituelle Beschneidungen, die in privaten Kliniken durch Chirurgen und Gynäkologen durchgeführt und durch das nationale Gesundheitssystem bezuschusst wurden, wurden unter Auszahlungs-Code 5301 im Nationalen Gesundheitsdienst-Register identifiziert (Periode 1996-2003).³⁴ In den nachfolgenden Jahren war rituelle Beschneidung nicht mehr länger eine öffentlich bezuschusste Prozedur, somit in unvollständigen Aufzeichnungen für nach 2003

durchgeführte Beschneidungen resultierend. Da Beschneidungen durch nicht-medizinische, religiöse Beschneider im privaten Rahmen nicht verzeichnet wurden, waren Informationen über solche Prozeduren nicht verfügbar. Das bedeutet, dass unsere Studie die wenigen traditionellen jüdischen Beschneidungen in Dänemark nicht betrifft.³⁵ Laut muslimischen Autoritäten werden Beschneidungen in dieser Gruppe oft durch Ärzte durchgeführt,³⁵ aber wir hatten keine Möglichkeiten, jene muslimischen Beschneidungen zu identifizieren, die nicht durch dänische Ärzte durchgeführt wurden.

Wir untersuchten außerdem die Akten des Nationalen Patienten-Registers³³ (Periode 1994-2003) und des Nationalen Gesundheits-Service-Registers³⁴ (Periode 1996-2003) nach allen über Vorhaut-Chirurgie verzeichneten Informationen, mit Ausnahme von rituellen Beschneidungen (d.h. Phimose-Operationen). Wir verwendeten diese Informationen, um einen sauberen Vergleich der Risiken von ASS und anderen Zielgrößen bei rituell beschnittenen Jungen gegenüber der Referenzgruppe von intakten Jungen zu ermöglichen (siehe unten).

Zielgrößen

Autismus Spektrum Störung. Seit Januar 1995 wurden stationäre und ambulante Krankenhauskontakte wegen psychiatrischer Erkrankungen im Nationalen Patientenregister³³ verzeichnet. Folglich suchten wir unter den Kohorten-Mitgliedern nach allen in der Periode zwischen Januar 1995 und April 2013 vor ihrem 10. Geburtstag aufgenommenen ASS-Fällen, wobei wir die Codes F84.0 (Infantiler Autismus), F84.1 (Atypischer Autismus), F84.5 (Asperger-Syndrom), F84.8 (sonstige tiefgreifende Entwicklungsstörung) oder F84.9 (Tiefgreifende Entwicklungsstörung, nicht näher bezeichnet) der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten, 10. Ausgabe (ICD-10) verwendeten.

Zusätzliche Zielgrößen. Zum Vergleich identifizierten wir außerdem alle verzeichneten Fälle von zwei weiteren Zielgrößen in der Kohorte der Jungen, namentlich Hyperkinetische Störungen (ICD-10 Code-Gruppe F90, Periode Januar 1995 bis April 2013) und Asthma (ICD-10 Code-Gruppen J45-J46, Periode Januar 1994 bis April 2013). Keine frühere Studie deutet auf eine Verbindung zwischen ritueller Beschneidung und diesen beiden Zielgrößen hin.

Kovariaten

Kultureller Hintergrund. Mit geschätzt aktuellen Gesamtzahlen von 240000 Muslimen und 8000 Juden in Dänemark^{36,37} wird die große Mehrheit ritueller Beschneidungen in Familien mit muslimischem kulturellen Hintergrund durchgeführt. Wenn sie nicht richtig adressiert wird, könnte theoretisch jede Assoziation zwischen ritueller Beschneidung und ASS-Risiko auf andere Faktoren zurückzuführen sein, die sich zwischen muslimischen und nicht-muslimischen Familien unterscheiden. Um jegliche derartige Einflüsse zu adressieren, kreierten wir für alle Kohorten-Mitglieder eine Kultureller-Hintergrund-Variable, die auf Informationen über das Geburtsland für ihre Eltern und Großeltern basierte. Indem wir das Kriterium verwendeten, dass zumindest ein Eltern- oder Großeltern-Teil in einem der folgenden vorherrschend muslimischen Länder geboren war (Türkei, Irak, Pakistan, Iran, Somalia, Libanon, Afghanistan, Marokko, Ägypten, Syrien, Indonesien, Algerien, Jordanien, Bangladesch, Kuwait, Tunesien und Kosovo; kein anderes vorherrschend muslimisches Land auf der Welt entfällt auf mehr als 0,1% von allen nicht-dänisch geborenen Bürgern), kategorisierte diese Variable 7,8% von sowohl Jungen als auch Mädchen, in der Kohorte als zugehörig zu einer Familie mit einem wahrscheinlich muslimischem Hintergrund. Um die Präzision unserer Kultureller-Hintergrund-Variable zu evaluieren, wendeten wir sie auf die gesamte dänische Population vom 1. Januar 2013 (5,57 Millionen Menschen) an, wobei wir

eine Schätzung von 243,175 Muslimen (4,4%) in Dänemark erreichten, was der oben genannten Schätzung von 240,000 nahe kommt.³⁶

Geburts- und perinatale Merkmale. Wir untersuchten Assoziationen von ASS-Risiko und etlichen Geburts- und perinatalen Merkmalen, die bislang in die Ätiologie von ASS einbezogen wurden. Im Besonderen untersuchten wir, unter Verwendung von Individual-Niveau-Daten aus nationalen Registern^{32,38}, univariate Assoziationen mit dem ASS-Risiko für jede der folgenden Merkmale; Geburtsgewicht in Gramm (<2000, 2000-2999, 3000-3499, 3500-3999, ≥4000, fehlend), Apgar Score 5 Minuten nach der Geburt (≤8, 9-10, fehlend), Schwangerschaftsalter in Wochen (≤30, 31-36, 37, 38, 39, 40, 41, ≥42, fehlend), Entbindungsmodus (vaginal, durch Kaiserschnitt), Zwillingsstatus (Einling, Zwilling oder Mehrling), Geburtsreihenfolge (erstes, zweites, drittes oder später), kongenitale Fehlbildungen oder Chromosomen-Abnormalitäten (keine, irgendwelche), Alter der Mutter bei der Geburt des Kindes (≤19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, ≥40 Jahre), mütterlicher Raucherstatus während der Schwangerschaft (Nichtraucher, Raucher, fehlend) und Heiratsstatus der Mutter bei der Geburt des Kindes (verheiratet, nicht verheiratet).

Statistische Methoden

Geburts- und perinatale Merkmale und ASS-Risiko. Um individuelle Assoziationen zwischen dem ASS-Risiko bei sowohl Jungen als auch Mädchen einzuschätzen, untersuchten wir zuerst die Geburts- und perinatalen Merkmale als erklärende Variablen in einer Serie von univariaten Cox proportionalen Hazards-Regressions-Analysen mit Stratifikation auf Geburtsjahr und Alter als unterliegende Zeitskala.³⁹ Hazard Ratios (HRs) mit 95% Konfidenzintervallen (CIs) dienten als unser Effekt-Maß. Als nächstes verwendeten wir eine Zwei-Schritte-Prozedur, um zu selektieren, welche der untersuchten Geburts- und perinatalen Merkmale als potentielle Störfaktoren in die Hauptanalyse der Verbindung zwischen Vorhaut-Status und ASS-Risiko einzubeziehen war. Als erstes traten bei einem p -Wert < 0.05 im assoziierten (Gesamt-?)-Wald-Test^{Ü3} in univariater Analyse Geburts- und perinatale ASS-Risiko-Faktoren als signifikant zutage, um weiter berücksichtigt zu werden. Im zweiten Schritt wurden nur solche Geburts- und perinatalen Merkmale, die in einem multivariablen Modell signifikant (p < 0.05) mit dem ASS-Risiko verbunden waren, anschließend als potentielle Störfaktoren in die Haupt-Analyse einbezogen.

Rituelle Beschneidung und ASS-Risiko. Wir verglichen Proportionen von ASS-Untertypen bei intakten und rituell beschnittenen Jungen unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests. Alle statistischen Analysen der Verbindung zwischen Vorhaut-Status und ASS-Risiko und, in separaten Analysen, dem Risiko der zwei zusätzlichen Zielgrößen, hyperkinetische Störung und Asthma, wurden als Cox proportionale Hazards-Regression-Analyse stratifiziert auf Geburtsjahr und kulturellen Hintergrund mit Alter als der unterliegenden Zeitskala und mit Adjustierung für Geburts- und perinatale Merkmale, die unabhängig mit dem ASS-Risiko verbunden waren, wie oben beschrieben.³⁹ HRs mit 95% Konfidenzintervallen (CIs) verglichen das Hazard unter rituell beschnittenen Jungen mit dem unter der Referenzgruppe aus intakten Jungen. Der Vorhautstatus von jedem Jungen wurde als zeitabhängige Variable behandelt, der von Geburt an als intakt galt und, wenn angebracht, am für die rituelle Beschneidung verzeichneten Datum zu beschnitten wechselte. Jungen, die eine andere Vorhautchirurgie als die rituelle Beschneidung durchliefen, wurden am Tag solcher Chirurgie zensiert. Indem die Kulturelle-Hintergrund-Variable und das Geburtsjahr als Stratifikations-Variablen einbezogen wurden und in allen

Ü3 Original: in the associated overall Wald test

Analysen das Alter als die unterliegende Zeit-Skala angewendet wurde, stellten wir sicher, dass alle HRs von ASS, Hyperkinetischer Störung und Asthma auf kulturell vergleichbaren, gleichaltrigen Schichten von beschnittenen und intakten Jungen basierten, die während vergleichbarer Kalenderjahre beobachtet wurden. Um zu bestimmen, ob die Annahme von proportionalen Hazards in unserem Hauptmodell für die Verbindung von ritueller Beschneidung und ASS-Risiko akzeptabel war, plotteten wir die Martingal-basierten Reste als Funktion der zugrunde liegenden Zeit, eine Aufgabe, die eine visuell befriedigende Anpassungsgüte offenbarte.⁴⁰

Robustheitsanalysen In einer Reihe zusätzlicher Analysen evaluierten wir die Robustheit und Spezifität der beobachteten Verbindung von ritueller Beschneidung und ASS-Risiko. Wir hatten keine Informationen über rituelle Beschneidungen in Dänemark nach dem 31. Dezember 2003, da nach diesem Datum rituelle Beschneidungen nicht länger in dänischen Krankenhäusern durchgeführt wurden, und Chirurgen in privaten Kliniken nach diesem Datum solche Operationen nicht länger im Nationalen Gesundheitsdienst-Register aufnahmen, weil öffentliche Subventionen nicht länger geboten wurden. Folglich war unsere Hauptanalyse, in der alle Kohorten-Mitglieder von der Geburt bis zum 10. Geburtstag verfolgt wurden, durch unvollständige Beschneidungsdaten begrenzt, besonders unter Jungen, die spät in der die Kohorte definierenden Periode von 1994-2003 geboren wurden. In einer Robustheitsanalyse beendeten wir die Nachuntersuchung für ASS am 31. Dezember 2003, um in den nachfolgenden Kalenderjahren jeglichen Einfluss von falschen Klassifizierungen des Expositions-Status zu verhindern. Jedoch ging die in dieser Robustheitsanalyse erzielte, reliablere HR-Schätzung auf Kosten von reduzierter statistischer Power.⁴¹

In einer zweiten Robustheitsanalyse evaluierten wir in einem Sparsamkeits-Modell den möglichen Einfluss von Nicht-Einschluss irgendeines der individuell signifikanten Geburts- und perinatalen ASS-Risiken als Störfaktoren. Die Idee war, dass, während die eingeschlossenen Geburts- und perinatalen Merkmale klar mit dem ASS-Risiko verbunden waren, sie nicht zwangsläufig Störfaktoren in der Verbindung von Vorhaut-Status und ASS-Risiko sein könnten.

Drittens teilten wir die ASS-Zielgröße in zwei Subkategorien, nämlich infantiler Autismus und alle anderen ASS-Diagnosen, um zu erfahren, ob infantiler Autismus in der Altersgruppe von 0-4 Jahren besonders stark mit ritueller Beschneidung verbunden war.

Schließlich untersuchten wir das ASS-Risiko zwischen Januar 1994 und April 2013 unter 0- bis 9-Jahre alten Schwestern von beschnittenen Jungen und allen anderen Mädchen in Dänemark. Das taten wir, um zu erhellen, ob bei Jungen beobachtete Verbindungen von ritueller Beschneidung mit ASS-Risiko durch familiäre Faktoren erklärt werden könnten, denen durch Stratifizieren auf den kulturellen Hintergrund im statistischen Modell nicht adäquat Rechnung getragen wurde. Spezifisch in einem Cox proportionalen Hazards Modell untersuchten wir das relative ASS-Risiko unter allen dänischen Mädchen, bei denen ein volles Geschwister von einem Jungen zu sein (d.h. die-/denselbe(n) Mutter und Vater zu haben), der eine rituelle Beschneidung durchlebt hat, die zeit-abhängige Expositions-Variable darstellte, die am (ersten) Datum der rituellen Beschneidung bei einem Bruder (für vor der rituellen Beschneidung des Bruders geborene Schwestern) oder bei der Geburt (für später geborene Schwestern) von nicht exponiert zu exponiert wechselte. Wie bei der Hauptanalyse für Jungen wurde diese Analyse auf Geburtsjahr und kulturellen Hintergrund stratifiziert, und für alle Geburts- und perinatalen Merkmale adjustiert, die unabhängige Risikofaktoren für ASS bei Mädchen darstellten (Tabelle 1), wobei wieder das Alter als die unterliegende Zeitskala verwendet wurde.³⁹

Ü4 Power: Trennschärfe, statistische Macht

Die Studie wurde durch die Dänische Daten-Inspektions-Kommission (Danish Data Inspection Board) gebilligt (Genehmigung Nr. 2009-41-4154).

Ergebnisse

Die Kohorte bestand aus 342,877 Jungen und 325,000 Mädchen, geboren in Dänemark zwischen Januar 1994 und Dezember 2003. Während des Follow-Up bis April 2013 wurde eine Gesamtheit von 5033 Jungen (1,5%) und 1026 Mädchen (0,3%) vor ihrem zehnten Geburtstag mit ASS diagnostiziert, was ein kumulatives männlich:weiblich-Ratio von 4,6:1 ergab. Es wurde auch während des Follow-Up bei 7050 Jungen (2.1%) eine hyperkinetische Störung diagnostiziert, und bei 29,368 Jungen (8.6%) wurde während des Follow-Up Asthma diagnostiziert. Insgesamt wurden 3347 Jungen (0,98%) aus der Kohorte vor ihrem zehnten Geburtstag in einer Krankenhaus-Abteilung oder in einer Arzt-Klinik rituell beschnitten, einschließlich 2903 Beschneidungen unter 26,664 Jungen (10,9%) mit einem wahrscheinlich muslimischen kulturellen Hintergrund und 444 Beschneidungen unter 316,213 anderen dänischen Jungen (0,14%).

Geburts –und perinatale Merkmale und ASS-Risiko

Mehrere untersuchte Geburts- und perinatale Merkmale zeigten nicht-triviale Verbindungen mit dem ASS-Risiko, und alle, ausgenommen Zwillingsstatus, hatten in univariaten Analysen unter Jungen assoziierte Wald-Test p –Werte <0.05 (Tabelle 1). Wenn sie gleichzeitig geprüft wurden, waren Alter bei der Empfängnis und mütterlicher Heiratsstatus nicht länger unabhängige ASS-Risiko-Faktoren. Alle nachfolgenden Analysen des Vorhaut-Status mit ASS-Risiko bei Jungen wurden deshalb um Geburtsgewicht, Apgar Score, Entbindungsmodus, Geburtsreihenfolge, kongenitale Fehlbildungen oder Chromosomen-Abnormitäten, mütterliches Alter und mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft bereinigt.

Rituelle Beschneidung und ASS-Risiko

Mit 57 ASS-Fällen bei rituell beschnittenen Jungen und 4929 ASS-Fällen bei intakten Jungen war das übergreifende ASS-Risiko im Alters-Intervall 0-9 Jahre bei rituell beschnittenen Jungen um 46% erhöht (HR = 1.46; 95% CI: 1.11-1.93). Das war so aufgrund von deutlich erhöhtem ASS-Risiko in den ersten 0-4 Lebensjahren (HR = 1.80; 95% CI: 1.25-2.60), aber nicht im 5-9 Jahre-Alters-Intervall (HR = 1.15; 95% CI: 0.75-1.77). Für vor ihrem zweiten Geburtstag beschnittene Jungen war das gesamte ASS-Risiko während der ersten 0-9 Lebensjahre um 41% erhöht (HR = 1.41; 95% CI: 1.05-1.90). Das HR war höher, obwohl so nicht signifikant, für Jungen, die im Alter von 24 Monaten oder älter (HR = 1.96; 95% CI: 0.93-4.14) beschnitten wurden, eine Schätzung, die auf nur sieben Fällen von ASS in dieser Gruppe basierte (Tabelle 2). Das unter beschnittenen Jungen unter dem Alter von 5 Jahren erhöhte ASS-Risiko war sowohl unter Jungen in muslimischen als auch in nicht-muslimischen Familien präsent (Tabelle2). Das Risiko in dieser Altersgruppe war merklich erhöht unter Jungen in nicht-muslimischen Familien (HR = 4.23; 95% CI: 1.90-9.44), ein Befund, der auf sechs ASS-Fällen bei beschnittenen Jungen versus 1165 Fällen bei intakten Jungen basierte. Unter Jungen aus muslimischen Familien war das ASS-Risiko ebenfalls bei denen signifikant erhöht, die beschnitten waren (HR = 1.54; 95% CI: 1.03-2.31), was auf 28 ASS-Fällen bei beschnittenen Jungen versus 160 Fällen bei intakten Jungen basierte.

Rituelle Beschneidung und Risiko für hyperkinetische Störung

Insgesamt war das Risiko für hyperkinetische Störung unter rituell beschnittenen Jungen in den ersten 0-4 Lebensjahren nicht erhöht (HR = 0.99; 95% CI: 0.43-2.29) oder in der 5- bis 9-Jahre-Altersgruppe (HR = 1.27; 95% CI: 0.95-1.71) (Tabelle 2).

Unter Jungen aus muslimischen Familien hing das Risiko für eine Hyperkinetische Störung nicht vom Vorhaut-Status des Jungen ab (HR = 1.08; 95% CI: 0.77-1.52). Jedoch war das Risiko signifikant erhöht unter Jungen aus nicht-muslimischen Familien (HR = 1.81; 95% CI: 1.11-2.96), und das Risiko erschien insbesondere im <5 Jahre-Alter-Fenster hoch zu sein (HR = 3.60; 95% CI: 1.16-11.18), obwohl die letztere Beobachtung nur auf drei Fällen basierte.

Rituelle Beschneidung und Asthma-Risiko

Verbindungen zwischen ritueller Beschneidung und Asthma-Risiko waren durchgehend negativ, sowohl im 0-4-Jahre- (HR = 0.91; 95% CI: 0.78-1.96) als auch im 5-9-Jahre-Intervall (HR = 1.16; 95% CI: 0.89-1.51), damit eine unverdächtige übergreifende HR-Schätzung liefernd (HR = 0.96; 95% CI: 0.84-1.10), was auf im Ganzen 235 Fällen von Asthma bei beschnittenen Jungen versus 29,002 Fällen bei intakten Jungen basierte. Ob das Alter bei der Beschneidung unter oder über 24 Monaten lag, erschien ebenfalls als nicht mit dem Asthma-Risiko verbunden, ebenso wie die Verbindung mit dem Vorhaut-Status unter Jungen sowohl aus muslimischen als auch aus nicht muslimischen Familien negativ war (Tabelle 2).

Robustheitsanalyse für die Verbindung von ritueller Beschneidung mit ASS-Risiko

In der ersten Robustheitsanalyse beendeten wir das Follow-Up am 31. Dezember 2003 und umfassten so eine kürzere Kalenderperiode, während der durch dänische Ärzte durchgeführte Beschneidungen in den Registern verzeichnet wurden. In dieser Analyse war das übergreifende HR für ASS im 0-9-Jahre-Intervall um 62% erhöht (HR = 1.62; 95% CI: 1.05-2.50), was auf 24 ASS-Fällen bei rituell beschnittenen Jungen und 1441 ASS-Fällen bei intakten Jungen basierte. Wenn wir den Fokus auf Jungen im 0-4-Jahre Kalender-Intervall begrenzten, blieb das HR für ASS hoch (HR = 1.83, 95% CI: 1.14-2.92), was auf 21 ASS-Fällen bei rituell beschnittenen Jungen versus 759 ASS-Fällen bei intakten Jungen basierte.

Als nächstes untersuchten wir das Ausmaß, in dem die einbezogenen Geburts- und perinatalen Kovariablen wirklich Störgrößen der Verbindung von Vorhautstatus und ASS-Risiko waren. Um das zu tun, wiederholten wir alle Analysen unter Verwendung eines sparsamen Cox proportionalen Hazards Regression – Modelles, bei dem wir nach Geburtsjahr und kulturellem Hintergrund stratifizierten, aber keine der Geburts- und perinatalen Merkmale aus Tabelle 1 einbezogen. Alle Ergebnisse blieben im Wesentlichen unverändert. Speziell das übergreifende ASS-Risiko war in diesem Modell im 0-9-Jahre-Intervall um 42% erhöht (HR = 1.42, 95% CI: 1.08-1.88), mit HR-Schätzungen für die 0-4- und 5-9- Jahre Alters-Intervalle, die denen sehr nahekamen, die in Tabelle 2 gezeigt werden (jeweils HR = 1.75, 95% CI: 1.21-2.53 und HR = 1.12; 95% CI: 0.73-1.73).

Untertypen von ASS unterschieden sich gemäß dem Vorhaut-Status, wobei beschnittene Jungen proportional mehr Diagnosen von infantilem Autismus (56%, $n = 32$) als intakte Jungen (35%, $n = 1733$) hatten (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2 = 10.85$, $df = 1$, $p = 0.001$). Für Jungen im 0-4-Jahre Alters-Intervall betrug bei beschnittenen Jungen das Risiko für infantilen Autismus das Doppelte von dem bei intakten Jungen (HR = 2.06, 95% CI: 1.36-3.13, was auf 27 Fällen bei beschnittenen Jungen und 785 Fällen bei intakten Jungen basierte); das kombinierte Risiko von allen anderen ASS-Typen war in derselben Altersgruppe

unauffällig (HR = 1.21; 95% CI: 0.55-2.66, basierend auf sieben Fällen bei beschnittenen Jungen und 540 Fällen bei intakten Jungen).

Abschließend verglichen wir das ASS-Risiko bei 0- bis 9- Jahre alten Mädchen, die volle Geschwister von eine rituelle Beschneidung durchlaufenden Jungen waren, mit dem von allen anderen 0- bis 9- Jahre alten dänischen Mädchen mit zwei bekannten Eltern. Das ASS-Risiko bei Mädchen war mit familiären Faktoren im direkten Zusammenhang mit ritueller männlicher Beschneidung nicht verbunden (HR = 1.17, 95% CI: 0.54-2.55), basierend auf sieben ASS-Fällen bei Mädchen mit einem rituell beschnittenen Jungen und 1012 ASS-Fällen bei Mädchen ohne einen rituell beschnittenen Bruder.

Diskussion

Die rituelle Beschneidung unter dänischen Jungen ist mit einem Anstieg des ASS-Risikos um insgesamt 46-62% in den ersten 10 Lebensjahren verbunden, mit Erlangen des höheren Risiko-Schätzwertes nach Begrenzung auf die Periode mit den vollständigsten Daten. Auffallender war das Risiko in den ersten 0-4 Lebensjahren um 80-83% erhöht, ein Anstieg, der auf infantilen Autismus begrenzt war. Nicht-therapeutische Beschneidung ist in Dänemark, außerhalb jüdischer und muslimischer Communities, ungewöhnlich, aber aufgrund der nationalen Reichweite unserer Studie über zwei Dekaden (1994-2013) basierten die Befunde auf ziemlich stabilen Zahlen, und eine Serie von Robustheitsanalysen bestärkte die hauptsächlichen Befunde. Nach unserer Kenntnis gibt es keinen vorherigen Beleg, um eine Verbindung zwischen Beschneidung und hyperaktiver Störung anzudeuten, so dass unser Befund über ein gesteigertes Risiko dieser verbreiteten verhaltensneurologischen Störung unter beschnittenen Jungen in nicht-muslimischen Familien unerwartet war und achtsamer Interpretation bedarf. Wie erwartet war das Asthma-Risiko unabhängig vom Vorhautstatus der Jungen, was mit früheren Befunden für Asthma in den ersten Lebensjahren übereinstimmt.²⁴

Stärken

Nationale Register-basierte Kohorten-Studien haben einige Vorteile gegenüber anderen Studiendesigns. Unsere Studie stützte sich auf unselektierte nationale Daten, die für eine Vielzahl von Forschungszwecken benutzt worden sind.⁴¹ Wir konstruierten eine Kohorte von allen Kindern, die in Dänemark 1994 bis 2003 geboren wurden, und wir verwendeten nationale Daten über Krankenhauskontakte und öffentliche Zuschüsse, die an privat Praktizierende bezahlt wurden, um Kohorten-Mitglieder zu identifizieren, die eine rituelle Beschneidung in einer Arztpraxis oder in einer Krankenhausabteilung durchliefen. Wir verwendeten nationale Krankenhausdaten über ASS, hyperkinetische Störung und Asthma, sowie nationale Daten über Schwangerschaftskomplikationen und Geburtscharakteristika, um potentielle Störfaktoren zu beurteilen. Methodologisch stellten die stratifizierte proportionale Hazards Regressionsanalyse und unsere Fähigkeit, Jungen zu zensieren, die eine andere Vorhautchirurgie als rituelle Beschneidung durchliefen, sicher, dass unsere Daten in einer prospektiven Art analysiert wurden, und dass die HRs von ASS, hyperkinetischer Störung und Asthma angemessene Vergleiche von Risiken unter rituell beschnittenen und intakten Jungen desselben Alters, Geburtsjahres und kulturellen Hintergrundes darstellten.

Schwächen

Grenzen in Bezug auf die Expositions-Variable, die rituelle Beschneidung, bedürfen sorgfältiger Berücksichtigung. Operationen durch religiöse Beschneider und nicht-dänische Ärzte wurden nicht erfasst aufgrund der fehlenden öffentlichen Kontrolle solcher Prozeduren. Laut muslimischen Ärzten werden Beschneidungen an dänischen Jungen mit muslimischen Eltern oft durch Ärzte durchgeführt,³⁵ und in dem Ausmaß, in dem solche Operationen in öffentlichen Krankenhäusern oder in privaten Kliniken als Teil des öffentlichen Gesundheitssystems in Dänemark stattfanden, wurden sie in unserer Studie einbezogen.

Es ist unbekannt, in welchem Ausmaß dänische Jungen in Familien mit einem muslimischen kulturellen Hintergrund wirklich rituelle Beschneidung durchlaufen, aber unsere Schätzung, dass nur 10.9% dieser Jungen durch dänische Ärzte vor ihrem 10ten Geburtstag beschnitten wurden, erscheint niedrig. Kürzlich erklärte die muslimische Verwaltung in Dänemark dem Nationalen Gesundheitsamt, dass muslimische Beschneidungen häufig durch privat Praktizierende in ihren Kliniken oder im Zuhause der Jungen durchgeführt werden. Eine mögliche Erklärung für die anscheinend niedrige allgemeine Beschneidungsrate bei Jungen mit einem muslimischen familiären Hintergrund ist, dass, wenn die Bezahlung direkt zwischen Eltern und Arzt geschieht, kein öffentlicher Eintrag verfügbar sein wird. Das Ausmaß, in dem solche Arrangements stattfinden, oder ähnliche, die nicht-dänische Ärzte oder nicht-medizinische Beschneider hineinziehen, wird den Grad bestimmen, zu dem unsere 10.9%-Figur eine Unterschätzung darstellt.

Unter der viel kleineren Gruppe von Juden führt, wie verlautet, der oberste Rabbi von Dänemark all die annähernd 15 orthodoxen Beschneidungen pro Jahr an Jungen mit jüdischen Müttern durch.³⁵ Nahezu alle anderen jüdischen Beschneidungen in Dänemark werden durch Ärzte durchgeführt und sind deshalb höchstwahrscheinlich in unseren Daten einbezogen.

Am wichtigsten aber, jeder Einfluss aus unserer HR-Schätzung, der aus dieser Art von Fehl-Klassifizierung des Vorhaut-Status von Kohorten-Mitgliedern entsteht, einer Art von Fehlklassifizierung, die nicht plausibel vom zukünftigen ASS-Risiko der Jungen abhängen kann, wird höchstwahrscheinlich gegen Null tendieren. Die statistisch signifikanten Assoziationen zwischen ritueller Beschneidung und ASS-Risiko kamen trotz der Tatsache auf, dass irgendein unbekannter Anteil der beschnittenen Jungen während des Follow-Up unkorrekt als genital intakt galt. Unsere HR-Schätzungen für ASS sind deshalb höchstwahrscheinlich konservativ.

In unserer Hauptanalyse folgten wir der Jungen-Kohorte bis April 2013, obwohl wir keine Daten über rituelle Beschneidungen hatten, die durch dänische Ärzte nach 2003 durchgeführt wurden. So wie bei den fehlenden, durch religiöse Beschneider durchgeführten Beschneidungen, wird eine solche, nicht-differentielle Expositions-Fehlklassifikation höchstwahrscheinlich konservative Schätzungen von jeglichem realem Unterschied im ASS-Risiko zwischen beschnittenen und intakten Jungen produzieren. Beruhigender Weise offenbarte unsere Robustheits-Analyse, in der wir die Beobachtungsperiode auf 1994-2003 begrenzten, als rituelle Beschneidungen und Zielgrößen erfasst wurden, eine stärkere Assoziation von ritueller Beschneidung mit ASS-Risiko ($HR = 1.62$) als in der Hauptanalyse ($HR = 1.46$).

Rituelle Beschneidungen in privatärztlichen Kliniken waren erst seit 1996 abrufbar. Deshalb wurden während des Follow-Up Jungen, die 1994 oder 1995 in privaten Kliniken beschnitten wurden, unrichtiger Weise als intakt angesehen. Wieder würde jeglicher Einfluss durch solch eine Expositions-Fehlklassifikation wahrscheinlich nicht-differentiell sein und dadurch zu einer konservativen Schätzung der Verbindung zwischen Beschneidung und ASS-Risiko beitragen. Demnach ist es unwahrscheinlich,

dass es sich bei dem beobachteten Anstieg des ASS-Risikos um 80–83% unter 0- 4- Jahre alten beschnittenen Jungen um eine Überschätzung handelt.

Begrenzungen in Hinsicht auf die Zielgrößen-Variablen (ASS, Hyperaktivitätsstörung und Asthma) bedürfen ebenfalls der Überlegung. In dem Ausmaß, in dem die Zielgrößen in den nationalen Gesundheitsregistern unrichtig oder unvollständig verzeichnet wurden, mögen wir als Zielgröße in der Kohorte manche wahren Fälle verpasst haben, oder fälschlich manche irrelevante Fälle aufgenommen haben. Wenn Zielgrößen differentiell unter- oder überschätzt wurden unter entweder beschnittenen oder intakten Jungen innerhalb der Schichten nach kulturellem Hintergrund, können wir die Möglichkeit von falschen Ergebnissen nicht ausschließen. Jedoch fällt uns kein plausibler Mechanismus ein, durch den es für kulturell vergleichbare Jungen mit ASS, Hyperaktivitätsstörung oder Asthma systematisch mehr oder weniger wahrscheinlich wäre, ihre Diagnosen in einer von ihrem Vorhautstatus abhängigen Weise verzeichnet, oder korrekt verzeichnet zu bekommen. Folglich betrachten wir potentielle Über- oder Unterschätzungsprobleme als für die Zielgrößen wahrscheinlich nicht-differentiell, welche dazu tendieren, unbeeinträchtigte oder konservative HR-Schätzungen zu produzieren. Beruhigender Weise wurden 486 von 499 ASS-Diagnosen (97%) bei Kindern, die 1990-1999 geboren und im Dänischen Psychiatrischen Zentralregister verzeichnet wurden, der Quelle für psychiatrische Daten im Nationalen Patientenregister, bei einer medizinischen Aufzeichnungsüberprüfung bestätigt.⁴²

Es fehlten uns Informationen über ASS und Hyperkinetische Störung im ersten Lebensjahr unter den 1994 geborenen Kohorten-Mitgliedern, weil psychiatrische Daten nur im Nationalen Patienten-Register von Januar 1995 einbezogen waren. Das ist jedoch eine völlig theoretische Sorge, da der jüngste Fall von ASS unter den 57 beschnittenen Jungen mit ASS im Alter von 16 Monaten diagnostiziert worden war, und die Hyperkinetische Störung ebenfalls keine Störung von Kleinkindern ist.

Auch die Art, wie wir kulturelle Faktoren behandelten, bedarf der Kommentierung. Die meisten rituellen Beschneidungen waren an Jungen aus muslimischen Familien. Um jeglichen möglichen Einfluss kultureller Faktoren, die nicht mit der Praktik der rituellen Beschneidung verbunden sind, zu reduzieren, stratifizierten wir alle Analysen über den kulturellen Hintergrund, wobei wir einen Algorithmus verwendeten, der Kohortenmitglieder mit zumindest einem Elternteil oder Großelternteil aufgriff, die in einem vorherrschend muslimischen Land aufgewachsen waren. Dieser Algorithmus charakterisierte 7.5% der Kinder in unserer Kohorte danach, dass sie einen wahrscheinlich muslimischen Hintergrund hatten. Indem wir denselben Algorithmus auf die gesamte dänische Population am 1. Januar 2013 anwendeten, identifizierten wir eine Gesamtheit von 243,175 dänischen Bürgern (4.4%) als wahrscheinlich mit einem muslimischen Hintergrund, was sich in exzellenter Übereinstimmung mit der Schätzung von annähernd 240,000 dänischen Muslimen befindet, die durch einen neueren Report durch das Pew-Untersuchungs-Zentrum berechnet wurde.³⁶ Deshalb ist es wahrscheinlich, dass unsere Kultureller-Hintergrund-Variable die meisten Kinder mit einem muslimischen Familien-Hintergrund korrekt kategorisierte, außer jenen äußerst wenigen Kindern, deren dänisch geborene Eltern zum Islam übertraten. Folglich kontrollierten wir durch Stratifizierung auf den kulturellen Hintergrund ungemessene kulturelle Faktoren, die andernfalls fälschliche Assoziationen zwischen Beschneidung und den untersuchten Zielgrößen produziert hätten.

Ein zusätzlicher Versuch wurde unternommen, um in Hinsicht auf mögliche ungemessene familiäre Faktoren zu untersuchen, die das Übermaß von ASS bei beschnittenen Jungen erklären könnten. Wir untersuchten das ASS-Risiko bei Schwestern von Jungen, die die rituelle Beschneidung durchliefen, wobei wir mutmaßten, dass jegliche, mit der Beschneidung unzusammenhängende familiäre Faktoren, ob kulturell oder genetisch, mit dem ASS-Risiko von Jungen und Mädchen gleichermaßen verbunden sein würden. Das ASS-Risiko war bei Schwestern von rituell beschnittenen Jungen unauffällig, was

nahelegt, dass andere familiäre Faktoren als die Beschneidung *per se* die beobachtete Verbindung mit dem ASS-Risiko bei Jungen nicht erklären würden.

Während an diesem Punkt keine feste Aussage gemacht werden sollte, sind mehrere Evidenz-Linien mit einer möglichen kausalen Rolle von Beschneidungs-Trauma bei einigen ASS-Fällen kompatibel. Kürzlich wurde eine starke positive Korrelation zwischen Raten der infantilen männlichen Beschneidung und ASS-Prävalenz berichtet, mit hohen ASS-Raten in beschneidenden Nationen wie den Vereinigten Staaten, und beträchtlich niedrigeren Raten in nicht-beschneidenden Ländern in Westeuropa.³¹ Wenn beschneidungs-bezogener Schmerz und Unbehagen bei einigen Jungen ausreichend traumatisch sind, um kausal involviert zu sein, dann würde man ein niedrigeres Durchschnittsalter für das Einsetzen von ASS in Ländern mit weitverbreiteter neonataler Beschneidung erwarten als in Ländern, wo diese Praktik rar ist. In einer Studie aus dem vereinigten Königreich, wo infantile Beschneidung selten ist, betrug das geschätzte mittlere Alter bei einer ASS-Diagnose 66 Monate.⁴³ Das ist beträchtlich älter als das entsprechende Durchschnittsalter von 39 Monaten in Israel, wo die meisten Jungen, gemäß jüdischer Tradition, am achten Tag beschnitten werden.⁴⁴

Kürzlich erlangte eine Hypothese einige Aufmerksamkeit, die verlängerte Paracetamol-Exposition *in utero* und im frühen Leben mit einem erhöhten Risiko für ASS-Entwicklung verband.⁴⁵ Bis jetzt hat sie allerdings nur begrenzte empirische Bestätigung erfahren. Die oben erwähnte Studie von Bauer und Kriebel, die eine starke positive Korrelation zwischen neonatalen Beschneidungsraten und ASS demonstrierte, war eigentlich in dem Bestreben durchgeführt worden, indirekt die mögliche Auswirkung von Paracetamol-Exposition auf das ASS-Risiko im frühen Leben zu adressieren, unter der fraglichen Annahme, dass Jungen, die eine Beschneidung durchlaufen, immer Paracetamol erhalten, um den prozeduralen oder postoperativen Schmerz einzudämmen. Unbenommen von den zugrundeliegenden Gedanken der Autoren, liefert die Studie jedoch eine klare ökologische Bestätigung für eine Verbindung zwischen männlicher Beschneidung im frühen Leben und ASS-Risiko.³¹ Leider hatten wir keine verfügbaren Daten über Analgetika oder mögliche lokale Anästhetika, die während ritueller Beschneidungen in unserer Kohorte verwendet wurden, so dass wir nicht dazu in der Lage waren, die Paracetamol-Hypothese direkt zu adressieren.

Mehrere Studien haben geburtshilfliche Hazards mit erhöhtem ASS-Risiko verbunden.⁴⁶ Auf nationalen Registerdaten basierend unterstützen unsere Befunde die wahrscheinliche Rolle von solchen frühen traumatischen Lebenserfahrungen für das ASS-Risiko. Spezifisch in univariaten Analysen beobachteten wir erhöhte ASS-Raten bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht, bei jenen, die vor 37 Schwangerschaftswochen geboren wurden, bei jenen mit niedrigen Apgare-Scores, und bei jenen, die durch Kaiserschnitt geboren wurden, die sämtlich mit erhöhten Niveaus von neonatalem Stress verbunden sind. Es ist jedoch anzumerken, dass die Robustheitsanalyse mit dem sparsamsten statistischen Modell, das alle Geburts- und perinatalen Merkmale ausklammerte, HRs herstellte, die denen aus dem Hauptmodell ähneln. Deshalb scheint die beobachtete Verbindung zwischen Vorhaut-Status und ASS-Risiko unabhängig von bereits etablierten Geburts- und Risiko-Faktoren für ASS zu sein.

Mögliche Mechanismen, die Schmerz und Stress früh im Leben mit einem erhöhten Risiko von Neuro-Entwicklungs-, Verhaltens- oder psychologischen Problemen später im Leben verbinden, verbleiben unvollständig konzeptualisiert. In einem vorausgehenden Bericht wurde gefunden, dass Beschneidung mit erhöhtem Risiko von Alexithymie bei erwachsenen Männern assoziiert war,⁴⁷ einem Persönlichkeits-Konstrukt mit reduzierter Fähigkeit, Gefühle zu identifizieren und zu beschreiben,⁴⁸ und unsere Befunde deuten darauf hin, dass Beschneidung irgendwie die Entwicklung von ASS bei einem kleinen Bruchteil von jungen Knaben auslösen mag. Offensichtlich beweisen diese Befunde nicht die angedeuteten Verbindungen. In Kombination jedoch mit neuesten Tierstudien, die lebenslange Defizite bei Stressreaktionen folgend auf die Exposition auf gerade einen einzigen neonatalen Insult zeigen,²⁵

mit der beobachteten starken Korrelation zwischen Beschneidung und ASS-Prävalenz³¹ und mit klinischen Beobachtungen von Langzeit-Veränderungen in der Schmerzwahrnehmung bei beschnittenen Kleinkindern,⁴ sollten unsere Populations-basierten Befunde andere Untersucher dazu anregen, die Möglichkeit zu untersuchen, dass ein Beschneidungstrauma im Säuglings- und Kleinkindalter ein erhöhtes Risiko für ernste, aber bisher unbeachtete negative Neuroentwicklungs- und psychologische Konsequenzen in sich bergen könnte.

Deklarationen

Konkurrierende Interessen: MF war Autor von Artikeln über gesundheits-bezogene und sexuelle Konsequenzen von männlicher Beschneidung und hat an nationalen und internationalen Debatten über Ethik der männlichen und weiblichen Beschneidung teilgenommen.

Finanzierung: Keine deklariert

Ethische Zulassung: Studie zugelassen durch die Dänische Datenschutz-Agentur (Zulassung Nr. 2009-41-4154).

Bürge: MF

Beitragende: MF entwarf die Untersuchungs-idee, plante die Studie, erlangte die notwendigen Genehmigungen, koordinierte die statistischen Analysen, setzte das Manuskript auf und ist der Bürge für die Studie. JS plante die Studie, führte alle statistischen Analysen durch, revidierte das Manuskript und gab die endgültige Version vor der Einreichung frei.

Danksagungen: Keine

Herkunft: nicht autorisiert, peer-reviewed durch Julie Morris und Venkatachalam Raveenthiran.

Tabelle 1. Hazard Ratios (95% Konfidenzintervalle) von Autismus-Spektrum-Störungen entsprechend Geburts- und perinatalen Merkmalen unter 0- bis 9-Jahre alten Jungen und Mädchen, Dänemark 1994–2013*.

	<u>Jungen</u>				<u>Mädchen</u>			
	N Jungen in der Kohorte	N ASS- Fälle	HR_{univ.} (95% CI)†	HR_{adj.} (95% CI)‡	N Mädch. in der Kohorte	N ASS- Fälle	HR_{univ.} (95% CI)†	HR_{adj.} (95% CI)‡
Geburtsgewicht (Gramm)								
<2000	6610	100	1.17 (0.95–1.43)	0.81 (0.61–1.06)	6573	37	2.14 (1.52–3.01)	1.90 (1.20–3.02)
+2000–2999	42,759	744	1.22 (1.12–1.33)	1.12 (1.01–1.24)	52,119	232	1.59 (1.34–1.88)	1.42 (1.17–1.73)
3000–3499	94,327	1326	0.98 (0.92–1.06)	0.95 (0.88–1.02)	109,039	314	1.03 (0.87–1.20)	0.98 (0.83–1.15)
3500–3999	117,761	1691	1 (ref)	1 (ref)	105,247	298	1 (ref)	1 (ref)
≥4000	78,837	1141	1.00 (0.93–1.08)	1.03 (0.96–1.12)	49,656	135	0.95 (0.78–1.16)	0.96 (0.78–1.18)
Fehlend	2583	31	0.92 (0.64–1.31)	0.71 (0.48–1.04)	2366	10	1.62 (0.86–1.30)	1.31 (0.66–2.61)
<i>Wald-Test</i>			<i>p</i> <0.001	<i>p</i> =0.001			<i>p</i> <0.001	<i>p</i> <0.001
Schwangerschaftsalter (Wochen)								
≤30	2613	50	1.68 (1.27–2.23)	1.53 (1.05–2.22)	2266	9	1.77 (0.91–3.45)	0.67 (0.30–1.47)
31–36	20,111	319	1.15 (1.02–1.30)	0.99 (0.86–1.15)	16,792	75	1.73 (1.34–2.24)	1.02 (0.75–1.42)
37	17,795	264	1.05 (0.92–1.20)	0.98 (0.85–1.13)	15,682	54	1.31 (0.98–1.77)	1.02 (0.75–1.39)
38	40,698	624	1.10 (1.00–1.21)	1.06 (0.96–1.18)	37,568	149	1.51 (1.23–1.86)	1.32 (1.06–1.63)
39	71,765	1069	1.08 (1.00–1.18)	1.07 (0.99–1.17)	69,013	214	1.21 (1.00–1.45)	1.15 (0.95–1.38)
40	95,331	1298	1 (ref)	1 (ref)	94,358	238	1 (ref)	1 (ref)
41	62,8	956	1.11 (1.02–1.20)	1.09 (1.00–1.18)	61,03	192	1.23 (1.02–1.49)	1.25 (1.03–1.51)
≥42	29,424	421	1.06 (0.95–1.18)	1.00 (0.89–1.11)	26,046	83	1.27 (0.99–1.63)	1.26 (0.98–1.62)
Fehlend	2340	32	1.13 (0.80–1.61)	1.07 (0.73–1.56)	2245	12	2.40 (1.34–4.29)	2.12 (1.11–4.05)
<i>Wald-Test</i>			<i>p</i> =0.01	<i>p</i> =0.12			<i>p</i> <0.001	<i>p</i> =0.04
Apgar Score nach 5 Min								
≤8	15,192	274	1.32 (1.16–1.49)	1.25 (1.10–1.43)	11,963	43	1.21 (0.89–1.64)	NZ
9–10	326,401	4745	1 (ref)	1 (ref)	311,833	982	1 (ref)	

Tabelle 1. Hazard Ratios (95% Konfidenzintervalle) von Autismus-Spektrum-Störungen entsprechend Geburts- und perinatalen Merkmalen unter 0- bis 9-Jahre alten Jungen und Mädchen, Dänemark 1994–2013*.								
	Jungen				Mädchen			
	N Jungen in der Kohorte	N ASS-Fälle	HR_{univ} (95% CI)†	HR_{adj} (95% CI)‡	N Mädch. in der Kohorte	N ASS-Fälle	HR_{univ} (95% CI)†	HR_{adj} (95% CI)‡
Fehlend	1284	14	1.04 (0.62–1.76)	1.04 (0.61–1.77)	1204	1	0.37 (0.05–2.63)	
<i>Wald-Test</i>			$p<0.001$	$p=0.003$			$p=0.30$	
Entbindungsmodus								
Vaginal	287,362	4069	1 (ref)	1 (ref)	276,277	821	1 (ref)	1 (ref)
Kaiserschnitt	55,515	964	1.19 (1.11–1.28)	1.10 (1.02–1.18)	48,723	205	1.36 (1.17–1.59)	1.12 (0.95–1.32)
<i>Wald-Test</i>			$p<0.001$	$p=0.02$			$p<0.001$	$p=0.19$
Zwillingsstatus								
Einling	329,711	4865	1 (ref)	NZ	312,568	987	1 (ref)	NZ
Zwilling o. Mehrl.	13,166	168	0.86 (0.74–1.00)		12,432	39	0.98 (0.71–1.35)	
<i>Wald-Test</i>			$p=0.06$				$p=0.90$	
Geburtsreihenfolge								
Erstes	145,384	2527	1 (ref)	1 (ref)	138,726	488	1 (ref)	1 (ref)
Zweites	128,958	1726	0.77 (0.72–0.82)	0.76 (0.71–0.81)	121,767	373	0.87 (0.76–0.99)	0.88 (0.77–1.02)
3. o. später	68,535	780	0.65 (0.60–0.71)	0.61 (0.56–0.67)	64,507	165	0.73 (0.61–0.87)	0.68 (0.56–0.82)
<i>Wald-Test</i>			$p<0.001$	$p<0.001$			$p=0.001$	$p<0.001$
Kongenitale Fehlbildungen oder Chromosomen-Abnormalitäten								
Keine	296,512	3949	1 (ref)	1 (ref)	291,466	784	1 (ref)	1 (ref)
Irgendwelche	46,365	1084	1.76 (1.65–1.88)	1.71 (1.60–1.83)	33,534	242	2.70 (2.34–3.12)	2.58 (2.23–2.99)
<i>Wald-Test</i>			$p<0.001$	$p<0.001$			$p<0.001$	$p<0.001$
Alter der Mutter bei der Geburt des Kindes(Jahre)								
≤19	5961	98	1.22 (0.99–1.49)	1.04 (0.85–1.28)	5631	16	1.02 (0.62–1.69)	0.85 (0.51–1.40)

Tabelle 1. Hazard Ratios (95% Konfidenzintervalle) von Autismus-Spektrum-Störungen entsprechend Geburts- und perinatalen Merkmalen unter 0- bis 9-Jahre alten Jungen und Mädchen, Dänemark 1994–2013*.								
	Jungen				Mädchen			
	N Jungen in der Kohorte	N ASS-Fälle	HR _{univ} (95% CI)†	HR _{adj} (95% CI)‡	N Mädch. in der Kohorte	N ASS-Fälle	HR _{univ} (95% CI)†	HR _{adj} (95% CI)‡
20–24	48,195	755	1.15 (1.06–1.26)	1.07 (0.98–1.16)	45,701	155	1.23 (1.02–1.48)	1.12 (0.92–1.36)
25–29	126,91	1763	1 (ref)	1 (ref)	120,673	344	1 (ref)	1 (ref)
30–34	113,757	1632	1.01 (0.95–1.08)	1.11 (1.03–1.18)	107,646	328	1.05 (0.90–1.22)	1.12 (0.96–1.31)
35–39	41,983	681	1.12 (1.02–1.22)	1.28 (1.17–1.41)	39,574	151	1.27 (1.05–1.54)	1.40 (1.15–1.71)
≥40	6071	104	1.19 (0.98–1.45)	1.37 (1.12–1.67)	5775	32	1.85 (1.29–2.66)	2.00 (1.38–2.89)
Wald test			p=0.002	p<0.001			p=0.003	p<0.001
Mütterlicher Raucher-Status während der Geburt								
Nichtraucher	249,01	3522	1 (ref)	1 (ref)	236,156	687	1 (ref)	1 (ref)
Raucher	78,336	1267	1.18 (1.11–1.26)	1.18 (1.11–1.27)	74,218	293	1.41 (1.23–1.62)	1.34 (1.16–1.54)
Fehlend	15,531	244	1.19 (1.05–1.36)	1.16 (1.01–1.32)	14,626	46	1.17 (0.87–1.58)	1.00 (0.73–1.37)
Wald-Test			p<0.001	p<0.001			p<0.001	p<0.001
Mütterlicher Heiratsstatus bei der Geburt des Kindes								
Verheiratet	188,143	2610	1 (ref)	1 (ref)	177,951	528	1 (ref)	1 (ref)
Nicht verh.	154,734	2423	1.12 (1.06–1.19)	1.01 (0.95–1.07)	147,049	498	1.13 (1.00–1.28)	1.02 (0.90–1.17)
Wald-Test			p<0.001	p=0.86			p=0.04	p=0.74

ASS: Autismus-Spektrum-Störung; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NZ: nicht zutreffend.

*Kohorte aus 667,877 dänisch-gebürtigen Kindern, geboren Januar 1994 bis (einschließlich) Dezember 2003 und verfolgt im Altersintervall 0–9 Jahre zwischen Januar 1994 und April 2013.

†Hazard Ratios erlangt durch Cox proportionale Hazards Regressions-Analyse stratifiziert für das Geburtsjahr mit Alter als der unterliegenden Zeit-Skala.

‡(Hazard Ratios erlangt durch Cox proportionale Hazards Regressions-Analyse stratifiziert für Geburtsjahr mit Alter als unterliegender Zeitskala und mit Adjustierung auf alle anderen Geburts- und perinatalen Merkmale, die in der univariaten Analyse für das jeweilige Geschlecht statistisch signifikant waren ($p < 0,05$).

Tabelle 2. Hazard Ratios (95% Konfidenzintervalle) von Autismus-Spektrum-Störung, Hyperkinetischer Störung und Asthma entsprechend dem Penis-Vorhaut-Status unter 0- bis 9 Jahre alten Jungen, Dänemark 1994–2013*.

Penis-Vorhaut-Status	Alter 0–4 Jahre			Alter 5–9 Jahre			Gesamt		
	Fälle	HR	95% CI	Fälle	HR	95% CI	Fälle	HR	95% CI
Autismus-Spektrum-Störung									
Alle Jungen									
Intakt	132 5	1	Ref	3604	1	Ref	4929	1	Ref
Beschnitten	34	1.80	(1.25–2.60)	23	1.15	(0.75–1.77)	57	1.46	(1.11–1.93)
<24 Lebensmonate	32	1.80	(1.24–2.63)	18	1.02	(0.63–1.66)	50	1.41	(1.05–1.90)
≥24 Lebensmonate	2	1.74	(0.43–7.04)	5	2.05	(0.84–4.97)	7	1.96	(0.93–4.14)
Jungen in muslimischen Familien									
Intakt	160	1	Ref	127	1	Ref	287	1	Ref
Beschnitten	28	1.54	(1.03–2.31)	22	1.44	(0.92–2.28)	50	1.50	(1.10–2.03)
Jungen in nicht-muslimischen Familien									
Intakt	116 5	1	Ref	3477	1	Ref	4642	1	Ref
Beschnitten	6	4.23	(1.90–9.44)	1	0.22	(0.04–1.57)	7	1.18	(0.56–2.48)
Hyperkinetische Störung									
Alle Jungen									
Intakt	693	1	Ref	6042	1	Ref	6735	1	Ref
Beschnitten	6	0.99	(0.43–2.29)	49	1.27	(0.95–1.71)	55	1.23	(0.93–1.63)
<24 Lebensmonate	6	1.07	(0.46–2.47)	41	1.19	(0.86–1.65)	47	1.18	(0.87–1.59)
≥24 Lebensmonate	0	–		8	1.93	(0.96–3.89)	8	1.75	(0.87–3.53)
Jungen in muslimischen Familien									
Intakt	53	1	Ref	259	1	Ref	312	1	Ref
Beschnitten	3	0.55	(0.17–1.77)	36	1.18	(0.83–1.67)	39	1.08	(0.77–1.52)
Jungen in nicht-muslimischen Familien									
Intakt	640	1	Ref	5783	1	Ref	6423	1	Ref
Beschnitten	3	3.60	(1.16–11.18)	13	1.62	(0.94–2.80)	16	1.81	(1.11–2.96)
Asthma									
Alle Jungen									
Intakt	23,2 77	1	Ref	5725	1	Ref	29,00 2	1	Ref
Beschnitten	172	0.91	(0.78–1.06)	63	1.16	(0.89–1.51)	235	0.96	(0.84–1.10)
<24 Lebensmonate	167	0.90	(0.77–1.05)	55	1.17	(0.89–1.55)	222	0.95	(0.83–1.10)
≥24 Lebensmonate	5	1.18	(0.49–2.85)	8	1.09	(0.54–2.19)	13	1.12	(0.65–1.93)
Jungen in muslimischen Familien									
Intakt	167 7	1	Ref	395	1	Ref	2072	1	Ref
Beschnitten	151	0.90	(0.76–1.06)	55	1.16	(0.87–1.53)	206	0.95	(0.82–1.10)
Tabelle 2, Fortsetzung.									
Jungen in nicht-muslimischen Familien									
Intakt	21,6 00	1	Ref	5330	1	Ref	26,93 0	1	Ref
Beschnitten	21	0.93	(0.60–1.42)	8	1.14	(0.57–2.27)	29	0.98	(0.68–1.40)

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard-Ratio.

*Kohorte aus 342,877 dänisch-gebürtigen Jungen, geboren Januar 1994 bis (einschließlich) Dezember 2003 und verfolgt im Altersintervall 0–9 Jahre zwischen Januar 1995 (Autismus-Spektrum-Störung und Hyperkinetische Störung) oder Januar 1994 (Asthma) und April 2013.

Hazard-Ratios erlangt durch Cox proportionale Hazards Regressions-Analyse stratifiziert für Geburtsjahr und kulturellen Hintergrund mit Alter als unterliegender Zeitskala und mit Adjustierung auf Geburt und perinatale Merkmale, die statistisch in multivariabler Analyse für Jungen signifikant waren ($p < 0.05$) in [Tabelle 1](#)

Quellenangaben

1. Levy DM. Psychic trauma of operations in children. *Am J Dis Child* 1945; 69: 7–25.
2. Anand KJ and Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 1987; 317: 1321–1329.
3. Kouider S, Stahlhut C, Gelskov SV, Barbosa LS, Dutat M, de Gardelle V, et al. A neural marker of perceptual consciousness in infants. *Science* 2013; 340: 376–380.
4. Taddio A, Katz J, Ilersich AL and Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 1997; 349: 599–603.
5. Victoria NC, Inoue K, Young LJ and Murphy AZ. Long-term dysregulation of brain corticotrophin and glucocorticoid receptors and stress reactivity by single early-life pain experience in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 3015–3028.
6. Sullivan MC, Msall ME and Miller RJ. 17-year outcome of preterm infants with diverse neonatal morbidities: part 1 – impact on physical, neurological, and psychological health status. *J Spec Pediatr Nurs* 2012; 17: 226–241.
7. Howard CR, Howard FM, Garfunkel LC, de Blieck EA and Weitzman M. Neonatal circumcision and pain relief: current training practices. *Pediatrics* 1998; 101: 423–428.
8. Lander J, Brady-Fryer B, Metcalfe JB, Nazarali S and Muttitt S. Comparison of ring block, dorsal penile nerve block, and topical anesthesia for neonatal circumcision: a randomized controlled trial. *JAMA* 1997; 278: 2157–2162.
9. American Academy of Pediatrics Task force on circumcision. Technical report: male circumcision. *Pediatrics* 2012; 130: e756–e785.
10. Paix BR and Peterson SE. Circumcision of neonates and children without appropriate anaesthesia is unacceptable practice. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40: 511–516.
11. Howard CR, Howard FM, Fortune K, Generelli P, Zolnoun D, tenHooen C, et al. A randomized, controlled trial of a eutectic mixture of local anesthetic cream (lidocaine and prilocaine) versus penile nerve block for pain relief during circumcision. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1506–1511.
12. Butler-O'Hara M, LeMoine C and Guillet R. Analgesia for neonatal circumcision: a randomized controlled trial of EMLA cream versus dorsal penile nerve block. *Pediatrics* 1998; 101: E5.
13. Ng WT, Ng TK, Tse S, Keung WC and Wing LH. The use of topical lidocaine/prilocaine cream prior to childhood circumcision under local anesthesia. *Ambul Surg* 2001; 9: 9–12.
14. Irwin MG and Cheng W. Comparison of subcutaneous ring block of the penis with caudal epidural block for post-circumcision analgesia in children. *Anaesth Intensive Care* 1996; 24: 365–367.
15. Freeman JJ, Spencer AU, Drongowski RA, Vandeven CJ, Apgar B and Teitelbaum DH. Newborn circumcision outcomes: are parents satisfied with the results? *Pediatr Surg Int* 2014; 30: 333–338.
16. Gairdner D. The fate of the foreskin: a study of circumcision. *Br Med J* 1949; 2: 1433–1437.
17. Brady-Fryer B, Wiebe N and Lander JA. Pain relief for neonatal circumcision. *Cochr Datab Syst Rev* 2004; 4: CD004217.
18. Fletcher AB. Pain in the neonate. *N Engl J Med* 1987; 317: 1347–1348.
19. Franck LS. A new method to quantitatively describe pain behavior in infants. *Nurs Res* 1986; 35: 28–31.
20. Dixon S, Snyder J, Holve R and Bromberger P. Behavioral effects of circumcision with and without anesthesia. *J Dev Behav Pediatr* 1984; 5: 246–250.
21. Marshall RE, Porter FL, Rogers AG, Moore J, Anderson B and Boxerman SB. Circumcision: II. Effects upon mother-infant interaction. *Early Hum Dev* 1982; 7: 367–374.
22. Midmer DK. Pain perception in the neonate. *Can Fam Phys* 1989; 35: 1049–1054.
23. Williamson PS and Evans ND. Neonatal cortisol response to circumcision with anesthesia. *Clin Pediatr (Philadelphia)* 1986; 25: 412–415.
24. Frisch and Simonsen 13
Downloaded from jrs.sagepub.com by guest on June 23, 2016
24. Fergusson DM, Boden JM and Horwood LJ. Neonatal circumcision: effects on breastfeeding and outcomes associated with breastfeeding. *J Paed Child Health* 2008; 44: 44–49.
25. Victoria NC, Inoue K, Young LJ and Murphy AZ. A single neonatal injury induces life-long deficits in response to stress. *Dev Neurosci* 2013; 35: 326–337.
26. Beggs S, Currie G, Salter MW, Fitzgerald M and Walker SM. Priming of adult pain responses by neonatal pain experience: maintenance by central neuroimmune activity. *Brain* 2012; 135: 404–417.

27. Hermann C, Hohmeister J, Demirakca S, Zohsel K and Flor H. Long-term alteration of pain sensitivity in school-aged children with early pain experiences. <i>Pain</i> 2006; 125: 278–285. 28. Walker SM, Franck LS, Fitzgerald M, Myles J, Stocks J and Marlow N. Long-term impact of neonatal intensive care and surgery on somatosensory perception in children born extremely preterm. <i>Pain</i> 2009; 141: 79–87. 29. Rattaz C, Dubois A, Michelon C, Viellard M, Poinso F and Baghdadli A. How do children with autism spectrum disorders express pain? A comparison with developmentally delayed and typically developing children. <i>Pain</i> 2013; 154: 2007–2013. 30. Lai MC, Lombardo MV and Baron-Cohen S. <i>Autism</i>. <i>Lancet</i> 2014; 383: 896–910. 31. Bauer AZ and Kriebel D. Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link. <i>Environ Health</i> 2013; 12: 41. 32. Pedersen CB. The Danish Civil Registration System. <i>Scand J Public Health</i> 2011; 39: 22–25. 33. Lynge E, Sandegaard JL and Rebolj M. The Danish National Patient Register. <i>Scand J Public Health</i> 2011; 39: 30–33. 34. Andersen JS, Olivarius NF and Krasnik A. The Danish National Health Service Register. <i>Scand J Public Health</i> 2011; 39: 34–37. 35. Danish National Board of Health. Omskæring af Dreng [Report: Circumcision of Boys]. See http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2013/06jun/OmskaeringDreng.pdf, 2013 (last checked 5 January 2015). 36. Pew Research Center Forum on Religion & Public Life. The Future of the Global Muslim Population. Projections for 2010–2030. Pew Templeton Global Religious Futures Project. See http://www.pewforum.org/files/2011/01/FutureGlobalMuslimPopulation-WebPDF-Feb10.pdf, 2011 (last checked 5 January 2015).	Mosaik Troessamfund. The Jewish Community in Denmark. See http://www.mosaiske.dk/english/jewishcommunity-denmark, 2013 (last checked 5 January 2015). 38. Knudsen LB and Olsen J. The Danish Medical Birth Registry. <i>Dan Med Bull</i> 1998; 45: 320–323. 39. Cox DR. Partial likelihood. <i>Biometrika</i> 1975; 62: 269–276. 40. Lin DY, Wei LJ and Ying Z. Checking the Cox model with cumulative sums of martingale-based residuals. <i>Biometrika</i> 1993; 80: 557–572. 41. Frank L. Epidemiology. When an entire country is a cohort. <i>Science</i> 2000; 287: 2398–2399. 42. Lauritsen MB, Jørgensen M, Madsen KM, Lemcke S, Toft S, Grove J, et al. Validity of childhood autism in the Danish Psychiatric Central Register: findings from a cohort sample born 1990–1999. <i>J Autism Dev Disord</i> 2010; 40: 139–148. 43. Powell JE, Edwards A, Edwards M, Pandit BS, Sungum-Paliwal SR and Whitehouse W. Changes in the incidence of childhood autism and other autistic spectrum disorders in preschool children from two areas of the West Midlands, UK. <i>Dev Med Child Neurol</i> 2000; 42: 624–628. 44. Senecky Y, Chodick G, Diamond G, Lobel D, Drachman R and Inbar D. Time trends in reported autistic spectrum disorders in Israel, 1972–2004. <i>Isr Med Assoc J</i> 2009; 11: 30–33. 45. Becker KG and Schultz ST. Similarities in features of autism and asthma and a possible link to acetaminophen use. <i>Med Hypotheses</i> 2010; 74: 7–11. 46. Gardener H, Spiegelman D and Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. <i>Pediatrics</i> 2011; 128: 344–355. 47. Bollinger D and Van Howe RS. Alexithymia and circumcision trauma: a preliminary investigation. <i>Int J Mens Health</i> 2011; 10: 184–195. 48. Karukivi M, Hautala L, Kaleva O, Haapasalo-Pesu KM, Liuksila PR, Joukamaa M, et al. Alexithymia is associated with anxiety among adolescents. <i>J Affect Dis</i> 2010; 125: 383–387.
--	--