

Ögonmuskelförlamning kan ge kunskap om autism

Katastrofen med talidomidembryopati inträffade i slutet av 1950-talet och början av 1960-talet. Barn vars mödrar ätit talidomid (i Sverige marknadsfört under namnet Neurosedyn) visade sig ha missbildningar av ett typiskt utseende, främst av extremiteterna. Även missbildningar av andra organ förekom, t ex av öron, hjärta, njurar, könsorgan, och skador beroende på bristande kranialnervsfunktion. Man beskrev även ögonmuskelförlamning, bl a hos svenska barn [1]. I slutet av 1980-talet gjordes en undersökning av talidomid-skadade svenskar [2]. En tredjedel av patienterna hade en komplicerad form av paretisk skelning, s k Duanes syndrom. Dessutom hade dessa patienter ofta ansiktsförlamning (N facialis). Det förekom också avvikande tårighet, s k krokodiltårar. Detta innebär att ögonen tåras när man äter, men inte emotionellt. Missbildning av de övre men inte av de nedre extremiteterna förelåg. I några fall saknades tummar helt eller var hypoplastiska. Missbildning av öronen, antingen avsaknad eller en missbildning av ytteröronen, fanns också hos dessa patienter.

Duanes syndrom innebär bl a att den utförande ögonmuskeln är förlamad på grund av bristande funktion av sjätte kranialnerven (N abducens). Man anser att mekanismerna bakom uppträdande av Möbius syndrom är att det sker en »felkoppling» vid anläggning av innerverande kranialnerv. Abducensnerven saknas, och den tredje kranialnerven, N oculomotorius, tar över innervationen av den yttre ögonmuskeln, varvid en rad andra fenomen uppstår. Detta sker mycket tidigt i graviditeten, under 4–5:e graviditetsveckan efter befruktning. Även krokodiltårar anses vara en följd av felaktig innervation.

Författare

KERSTIN STRÖMLAND

professor, överläkare, ögonavdelningen för barn, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra, Göteborg.

E-post: kerstin.stromland@oft.gu.se

Kärnorna för N abducens och N facialis liksom kärnan för reglering av tårar ligger mycket nära varandra i hjärnstammen, vilket kanske förklarar att dessa fenomen uppträder samtidigt.

Talidomid fosterskadande tidigt under graviditeten

På 1960-talet [3, 4] gjordes noggranna utfrågningar av kvinnor som ätit talidomid om tidpunkten för intag av medlet under graviditeten. Med hjälp av dessa svar kunde en tidtabell skapas för när talidomidorsakade missbildningar uppkommer. Den kritiska perioden visade sig vara endast ca 14 dagar, från dag 20 till dag 36 efter att befruktning skett. Många kvinnor tog endast någon enstaka tablett, varför man mycket exakt kunde ange tidpunkten för skadan. Man kan alltså gå in i tidtabellen och se när olika organ har skadats. Så vet man att t ex tumaplasi sker mycket tidigt, redan från dag 20, medan trifalangism av tummar är en »sen» skada som uppstår under de sista dagarna av den fosterskadande (eller snarare embryoskadande) perioden. Öronaplasi uppstår redan vid dag 20 medan missbildning av ytteröronen kommer några dagar senare. Kranialnervsskada sker också tidigt.

Tidig talidomidskada kan förekomma vid autism

I undersökningen av talidomidskadade visade sig fyra patienter ha klassisk autism [5]. De hade alla ytterligare skador: samtliga hade Duanes syndrom, tre av dem hade facialispares, två krokodiltårar och en patient hade radiusaplasi. När man gick in i tidtabellen fann man att samtliga hade skador som kunde hänföras till den allra tidigaste perioden för talidomids teratogena verkan, nämligen omkring dag 20–25.

Talidomid har på senare år fått förnyad användning för behandling av lepra, dermatologiska sjukdomar, vissa cancersjukdomar, autoimmuna sjukdomar m fl. En översikt av denna användning publicerades 1999 [6].

Möbius syndrom/sekvens hos talidomidskadade med autism

Medfödd förlamning av både sjätte och sjunde kranialnerven kallas för

Sammanfattat

- En tredjedel av de svenskar som har talidomidembryopati har samtidig ögonmuskelförlamning (abducenspares) och ansiktsförlamning, s k Möbius syndrom/sekvens, och några av dessa har också autism. Autism har observerats hos andra patienter med Möbius sekvens.
- Talidomids fosterskadande verkan på olika organ sker tidigt i graviditeten, och man kan med hjälp av skadornas utseende noggrant fastställa när de skett. Kranialnervsförlamningarna tillhör de allra tidigaste skadorna.
- Möjligen kan kranialnervsskada tidigt i första trimestern ha samband med uppkomsten av autism.
- Forskning har påbörjats kring gener som styr den tidiga utvecklingen av kranialnerv i hjärnstammen.

Möbius syndrom, eller numera hellre Möbius sekvens. De talidomidskadade i den svenska studien, som hade autism, hade alla förlamning av både sjätte och sjunde kranialnerven, dvs de hade Möbius sekvens. För att närmare studera detta tillstånd genomfördes en multidisciplinär undersökning av svenskar med Möbius sekvens [7, 8]. Även här förekom autism, denna gång hos mer än en tredjedel av patienterna.

Misoprostolbehandling kan ge Möbius sekvens

Några mödrar till barnen med Möbius sekvens hade haft blödningar tidigt under graviditeten, en hade genomgått korionvillusprovtagning och en kvinna missbrukade bensodiazepiner under hela graviditeten [7]. Någon tydlig orsak till tillståndet fann man

inte. Det har man emellertid gjort i Brasilien. Gonzales och medarbetare [9] fann att kvinnor som illegalt i abortsyfte tagit Cytotec, ett magsårsmedel innehållande misoprostol, födde barn som hade extremitetsdefekter och i vissa fall också Möbius sekvens om aborten inte hade fullföljts. Medlet hade intagits under den första graviditetstrimestern. En uppföljande studie av Pastuszak och medarbetare [10] visade att 47 av 96 barn med Möbius sekvens hade mödrar som hade tagit Cytotec tidigt i graviditeten. Detta jämfördes med en grupp bestående av 96 barn med neuralrörsdefekter. Bara tre av mödrarna hade ätit Cytotec. Misoprostol, en syntetisk prostaglandin E1-analog, är ett uteruskontraherande medel som inte är primärt teratogent utan verkar sekundärt genom att förorsaka uteruskontraktion. Möbius sekvens har rapporterats efter att embryot har utsatts för påverkan av faktorer som kan vara uteruskontraherande, t ex kokain- eller ergotaminintag, korionvillusprovtagning, trauma mot buken. Mekanismen bakom uppkomsten av Möbius sekvens skulle kunna vara följande: en uteruskontraktion uppstår av någon anledning, t ex någon av de ovan nämnda. Detta ger upphov till en vaskulär skada av vissa områden av embryot med hypoxi och ischemi, som i sin tur förorsakar vävnadsnekros och missbildningar.

Tidig kranialnervsutveckling studerad i djurmodeller

Uppträcket av samtidig förekomst av kranialnervsförlamning och autism och den tidiga tidpunkten för skadans uppkomst har föranlett forskare att använda djurmodeller för att studera den tidiga utvecklingen av kranialnerv i hjärnstammen. Man har t ex använt möss, på vilka man på ett noggrant kontrollerat sätt, sk targeted disruption, slagit ut Hoxb-1-genen, som verkar endast under den tidiga embryogenesen. Dessa möss kunde då inte bilda facialisnervens motorkomponent [11]. En annan studie visade att hos råttor som exponerats för valproat dag 11,5 under graviditeten, vilket är tidpunkten för neuralrörets slutning, reducerades antalet motorneuron i hjärnstammen [12]. En artikel i ämnet publicerades nyligen i Scientific American [13].

CHARGE-association och Goldenhars syndrom

Vi genomför för närvarande en multidisciplinär studie av personer med CHARGE-association eller okulo-aurikulo-vertebralt spektrum (OAV), dit hemifacial mikrosomi och Goldenhars syndrom hör. Missbildningarna vid dessa syndrom, till vilka varken genetisk eller annan orsak ännu har kunnat

EFTERLYSNING

Patienter med CHARGE-association eller okulo-aurikulo-vertebralt spektrum (OAV) söks av ögonavdelningen för barn, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, SU/Östra, 416 85 Göteborg, tel vxl 031-343 40 00.

CHARGE-association innefattar följande karaktistika:

- Coloboma
- Heart disease
- Atresia choanae
- Retarded growth and retarded development and/or CNS anomalies
- Genital hypoplasia
- Ear anomalies and/or deafness

påvisas, anses uppstå mycket tidigt i graviditeten och har ett utseende som till stor del överensstämmer med de skador som finns vid talidomidembryopati och Möbius sekvens. Vi söker patienter med dessa syndrom, och författaren tar gärna emot patienter för undersökning. Förhoppningsvis kan forskning kring denna grupp av medfödda, ibland mycket svåra tillstånd ge oss mera kunskap om varför vissa barn drabbas, när skadorna uppstår och vad som orsakat dem.

Referenser

1. Zetterström B. Ocular malformations caused by thalidomide. Acta Ophthalmol (Copenh) 1966; 44: 391-5.
2. Strömmland K, Miller M. Thalidomide embryopathy: revisited 27 years later. Acta Ophthalmol (Copenh) 1993; 71: 238-45.
3. Lenz K, Knapp K. Die Thalidomid-Embryopathie. Dtsch Med Wochenschr 1962; 87: 1232-42.
4. Nowack E. Die sensible Phase bei der Thalidomid-Embryopathie. Humangenetik 1965; 1: 516-36.
5. Strömmland K, Nordin V, Miller M, Åkerström B, Gillberg C. Autism in thalidomide embryopathy: a population study. Dev Med Child Neurol 1994; 36: 351-6.
6. Miller M, Strömmland K. Teratogen update: thalidomide: a review, with a focus on ocular findings and new potential uses. Teratology 1999; 60: 306-21.
7. Miller M, Strömmland K. The Möbius sequence: a relook. Journal of AAPOS 1999; 3: 199-208.
8. Johansson M, Wentz E, Fernell E, Strömmland K, Miller M, Gillberg C. Autism spectrum disorders in Möbius sequence: a comprehensive study of 25 cases. Dev Med Child Neurol. Under publ.
9. Gonzalez CH, Vargas F, Alvarez Perez AB, Kim CA, Brunoni D, Marques-Dias MJ et al. Limb deficiency with or without Möbius sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. Am J Med Genet 1993; 47: 59-64.
10. Pastuszak A, Schüller L, Speck-Martins C, Coelho KE, Cordello S, Vargas F et al. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius' syndrome in infants. N Engl J Med 1998; 338: 1881-5.
11. Goddard J, Rossel M, Manley N, Capechi M. Mice with targeted disruption of Hoxb-1

fail to form the motor nucleus of the VII nerve. Development 1996; 122: 3217-28.

12. Rodier P, Ingram J, Tisdale B, Nelson S, Romano J. Embryological origin for autism: Developmental anomalies of the cranial nerve motor nuclei. J Comp Neurol 1996; 370: 247-61.
13. Rodier P. The early origins of autism. Sci Am 2000; 282(2): 38-45.

Summary

Eye muscle palsy can increase our knowledge on autism

Kerstin Strömmland

Läkartidningen 2000; 97: 5112-13.

One third of Swedes with thalidomide embryopathy have sixth and seventh cranial nerve palsy, named Möbius syndrome/sequence, and some of them suffer from autism. Further, other patients with Möbius sequence have autism. The teratogenic effect of thalidomide on the development of different organ structures occurs early in pregnancy. By studying the birth defects, information can be obtained concerning when the damage occurred. Erroneous development of the sixth and seventh cranial nerves is induced early in pregnancy. The ensuing palsy may be associated with autism. New research is focusing on genes controlling early cranial nerve development.

Correspondence: Kerstin Strömmland, Dept of Pediatric Ophthalmology, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, SU/ Östra, SE-416 85 Göteborg, Sweden.

E-mail: kerstin.stromland@oft.gu.se