

## Ökad risk för gastroschis hos fostret efter urogenital infektion hos modern

Gastroschis är en medfödd paraumbilikal defekt i främre bukväggen som gör att bukorganen prolaberar utanför bukålan. Gastroschis drabbar drygt tio barn per år i Sverige. Främre bukväggen sluts i medellinjen ungefär 35 dagar efter befruktningen, men den exakta tidpunkten och mekanismen för gastroschis är inte känd. Det finns en genetisk komponent, eftersom risken för syskon uppges vara ca 3,5 procent [1]. Dessutom har omgivningsfaktorer diskuterats. Det finns flera teorier, bl a vaskulär katastrof eller att det föreligger en onormal slutning av laterala vecket i bukväggen [2].

**En ökande incidens** har noterats i flera länder på senare år, vilket skulle kunna bero på omgivningsfaktorer eller maternella faktorer snarare än på genetiska. Man har tidigare påvisat att gastroschis är sex gånger vanligare då kvinnan har fött barnet före 20 års ålder än efter 25, och det är dessutom i den yngre gruppen som risken för gastroschis hos avkomman ökat mest. Andra omgivningsfaktorer som man associerat med gastroschis är rökning, lågt BMI, intag av alkohol samt intag av vanliga läkemedel som paracetamol, salicylika och ibuprofen [3]. Mot bakgrund av en rapporterad ökande frekvens av urogenitala infektioner hos främst yngre kvinnor har man i denna studie velat undersöka en eventuell association med gastroschis. Under en femårsperiod har man enrullerat 505 fall och 4 924 kontroller i tio stater i USA i en populationsbaserad fall-kontroll-

studie som kompletterats med databaserade telefonintervjuer [4]. Man har studerat många variabler, såsom mammans ålder, rökning, alkoholvanor, etnicitet, moderns utbildningsnivå, BMI och läkemedelsanvändning. Dessutom ställde man frågor om urinvägssjukdomar och/eller sexuellt överförda sjukdomar (STD) under månaden före befruktningen och under första trimestern. Studien kunde bekräfta tidigare kända riskfaktorer, såsom yngre mödrar och förstföderskor, rökning samt lågt BMI.

**Sammantaget hade** 16 procent (n=81) av fallen och 9 procent (n=425) av kontrollerna haft en urogenital infektion. 4 procent jämfört med 2 procent hade haft en STD och 13 respektive 7 procent rapporterade urinvägsinfektion. I dessa grupper var risken störst vid kombinerad infektion, vilket dessutom kunde iaktas endast för de yngre åldersgrupperna. Man kunde i denna studie inte få fram något samband med typ av patogen, antibiotika eller feber. Författarna drog slutsatsen att självrapporterade urogenitala infektioner just före befruktningen och under första trimestern är signifikant associerade med risk för gastroschis.

**Urogenitala infektioner** har även diskuterats som bidragande orsak till andra missbildningar, såsom hjärtfel och neuralrörsdefekter. I nya studier av gastroschis menar man att den avgörande faktorn är det maternella immunologiska

**»... urogenitala infektioner just före befruktningen och under första trimestern är signifikant associerade med risk för gastroschis.«**

svaret; exempelvis ökar risken vid partnerbyte [5]. Som andra komplexa sjukdomar uppkommer gastroschis troligen till följd av ett samspel mellan flera olika genetiska och omgivnings-/livsstilsfaktorer. Denna studie pekar på att urogenitala infektioner hos modern utgör en möjlig sådan faktor.

**Agneta Nordenskjöld**  
professor i barnkirurgi, överläkare,  
Astrid Lindgrens barnsjukhus,  
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

1. Torfs CP, et al. Familial cases of gastroschisis in a population-based registry. *Am J Med Genet.* 1993; 45(4):465-7.
2. Feldkamp M, et al. Development of gastroschisis: review of hypothesis, a novel hypothesis and implications for research. *Am J Med Genet.* 2007;143A:639-52.
3. Draper ES, et al. Recreational drug use: a major risk factor for gastroschisis? *Am J Epidemiol.* 2008;167: 485-91.
4. Feldkamp M, et al. Case-control study of self-reported genitourinary infections and risk of gastroschisis: findings from the national birth defects prevention study, 1997-2003. *BMJ.* 2008;336:1420-3.
5. Chambers CD, et al. Novel risk factor in gastroschisis: Change of paternity. *Am J Med Genet.* 2007; 143A:653-9.
5. Torfs CP, et al. Familial cases of gastroschisis in a population-based registry. *Am J Med Genet.* 1993; 45(4):465-7.

## Ökad risk för bipolär sjukdom hos barn med äldre far

Individer vars fäder är över 30 år när de föds löper ökad risk att drabbas av bipolär sjukdom senare i livet. Det visar en studie gjord av forskare vid bl a Karolinska institutet. Rönen, som presenteras i *Archives of General Psychiatry*, bygger på nationella data från födelseregistret och omfattar närmare 14 000 män och kvinnor som diagnostiserats med bipolär sjukdom. Därtill har uppgifter från närmare 70 000 kontroller utan bipolär sjukdom och som matchar sjukdomsgruppen avseende kön och ålder inhämtats.

**Forskarna har undersökt** hur gamla föräldrarna var i samband med att barnet föddes. Det visade sig att barn till män

som var över 30 år då barnet föddes löpte 11 procent högre risk att drabbas av bipolär sjukdom än barn till fäder som var i åldern 20-24 år vid förlösningen. Risken ökade i takt med pappans ålder; för fäder över 55 år var t ex risken ökad med 37 procent. För kvinnor noterades en svagare koppling mellan ålder vid förlösning och risk att avkomman skulle drabbas av bipolär sjukdom.

Orsaken till att barn till äldre män löper ökad risk för bipolär sjukdom är inte känd, men forskarna spekulerar över om sämre spermiekvälitet med ökad risk för genetiska mutationer skulle kunna vara bidragande orsak. Resultaten står sig efter att forskarna rensat för faktorer som socioekonomisk status och moderns äl-

der. Tidigare studier har visat att barn till äldre fäder löper ökad risk för schizofreni och autism, och nu kan alltså även bipolär sjukdom fogas till den listan med sjukdomar.

**Bipolär sjukdom** har en kraftig hereditär komponent, och flera gener har kopplats till sjukdomen. Författarna till den aktuella studien betonar dock att de inte avråder äldre män från att skaffa barn på grund av den ökade risken för bipolär sjukdom, då riskökningen trots allt är liten i absoluta tal räknat.

**Anders Hansen**  
läkare, frilansjournalist

*Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(9):1034-40.

## Lakinimod kan bli alternativ vid skovvis förlöpande MS

Lakinimod (laquinimod) är ett nytt peroralt immunmodulerande farmaka vid MS, framtaget för att vara utan biverkningarna feber och myalgi, och har visat på god effekt vid djurförsök [1].

I en tidigare placebokontrollerad randomiserad MRT-studie tolererades det väl, och lakinimod i dosen 0,3 mg/dygn (N=63) men inte i dosen 0,1 mg (N=61) reducerade medelantalet aktiva lesioner (definierat som gadoliniumkontrastförstärkta (Gd<sup>+</sup>) lesioner, nyttillkomna eller förstörade T2-lesioner) efter 24 veckor med 44 procent (P=0,0498) [2]. Lakinimod är 20 gånger mer potent än dess föregångare rokinimex, som fick sin fas 2-studie avbruten på grund av allvarliga inflammatoriska biverkningar (hjärtinfarkt, serosit) [1, 2]. Verkningsmekanismen för båda läkemedlen är sannolikt en förskjutning i cytokinmönstret från en Th1- till en Th2-cytokinprofil [1].

**Syftet med** den aktuella studien [3] var att fastställa om 0,6 mg lakinimod per dygn hade en ytterligare dosberoende effekt än 0,3 mg lakinimod samt förekomst av (allvarliga) biverkningar. Patienterna hade haft minst ett eller flera skov under senaste året men inte sista månaden och på MRT minst en Gd<sup>+</sup>-lesion. Av 306 randomiserade patienter fullföljde 283 studien, fördelade till placebo (N=91), 0,3 mg lakinimod (N=92), 0,6 mg lakinimod (N=100).

Studien visade att gruppen som behandlats med 0,6 mg lakinimod hade signifikant lägre frekvens Gd<sup>+</sup>-lesioner vecka 24–36 än placebogruppen (medelantal 2,6 vs 4,2; P=0,0048) med störst skillnad vecka 36, nya T2-lesioner (1,6 vs 2,4; P=0,0013) och tillkomst av lågsignalerande lesioner på T1-viktad sekvens (0,25 vs 0,39; P=0,0064). Den årliga skovfrekvensen var i medeltal 0,52 för 0,6 mg lakinimod mot 0,77 för placebo. Ingen effekt konstaterades vid behandling med 0,3 mg lakinimod. Det förelåg ingen skillnad i biverkningsfrekvens mellan grupperna, men risken att få förhöjda leverenzymen var dosberoende.

**Författarna konkluderar** att 0,6 mg lakinimod/dygn minskar den inflammatoriska aktiviteten i CNS, men först efter 12 veckor. Avsaknad av effekt med 0,3 mg lakinimod var överraskande, och författarna anger felkällor som att ingen intention-to-treat-analys hade gjorts, att tre gånger standarddosen för gadolini-

um hade använts i den förra studien och att observationstiden varit kort.

**Studien har inskränkningar** på grund av urvalet av patienter med i medeltal 4,8 Gd<sup>+</sup>-lesioner vid ingång i studien samt frågan om antalet Gd<sup>+</sup>-lesioner vid detta tillfälle var av betydelse för den uppnådda effekten eller inte. Den sent insättande effekten av 0,6 mg lakinimod/dygn, med 40,4 procents reduktion av Gd<sup>+</sup>-lesioner jämfört med placebo, gör studien högtintressant, eftersom resultatet är jämförbart med det av glatirameracetat [4].

Att 0,3 mg lakinimod hade effekt i den förra studien [2] men inte i denna talar dels för att kort behandlingstid och höga doser gadoliniumkontrasttillförsel kan ge missvisande MRT-resultat, dels för att en dosberoende effekt av läkemedlet saknas eller inte har kunnat visas efter nio månaders behandling. Lakinimod tycks skilja sig biverkningsmässigt från dess föregångare rokinimex, och få patienter avbröt studien på grund av allvarliga händelser.

Effekt kontra risk för (allvarliga) biverkningar är avgörande för val av läkemedel. Riskerna med läkemedel kan dock visa sig först efter att många patienter behandlats [5]. Fortsatta långtidsstudier blir därför avgörande för att visa om tablettbehandling med 0,6 mg lakinimod/dygn kan bli ett alternativ (för vissa patienter) vid skovvis förlöpande MS.

**Sven-Erik Eriksson**

överläkare, neurologmottagningen, Falu lasarett

1. Brunmark C, et al. The new orally active immunoregulator laquinimod (ABR-215062) effectively inhibits development and relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2002;130:163-72.
2. Polman CH, et al. Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS. Laquinimod in relapsing MS study group. *Neurology.* 2005;64:987-91.
3. Comi G, et al. Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet.* 2008;371:2085-92.
4. Comi G, et al. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging - measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian glatiramer acetate study group. *Ann Neurol.* 2001;49:290-7.
5. Yoursy TA, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2006;354:924-33.



Foto: Håkan Bergqvist/IBL

Antalet soltimmar per dygn påverkar aktiviteten av 5-HTT och kan kanske förklara säsongrelaterade depressiva symtom.

## Årstider påverkar protein för serotonintransport

Att årstider kan ha en högst påtaglig inverkan på humöret kommer knappast som någon nyhet för de flesta. Nu visar forskare från Kanada och Österrike att aktiviteten av det serotonintransporterande proteinet 5-HTT varierar över årstiderna. Rönen presenteras i tidskriften *Archives of General Psychiatry*.

**5-HTT svarar för** återupptag av serotonin från synapsen och påverkas av antidepressiva preparat inom gruppen serotoninåterupptagshämmare (SSRI). Det är sedan tidigare känt att hög 5-HTT-aktivitet är kopplad till minskade halter av serotonin och minskad serotonerg signalering.

**Författarna har utgått från** 88 friska individer, som under en fyra år lång period genomgått undersökningar med PET-kamera för att följa aktiviteten av det serotonintransporterande proteinet. Aktiviteten av 5-HTT över tid har sedan jämförts med meteorologiska data över bl a antal soltimmar per dygn. Resultaten visar en säsongskorrelation, där få soltimmar per dygn är korrelerat med ökad aktivitet av 5-HTT, något som sedan i förlängningen alltså kan kopplas till lägre halter av serotonin i synapserna.

Rönen skulle kunna bidra till att förklara exempelvis säsongrelaterade depressiva tillstånd, konstaterar författarna. Varför aktiviteten av det serotonintransporterande proteinet påverkas av antalet timmar solljus är dock inte klarlagt.

**Anders Hansen**

läkare, frilansjournalist

*Arch Gen Psychiatry.* 2008;65:1072-8.