

Äldre föräldrar, låg födelsevikt och syrebrist under fosterstadiet ökar risken för autism

Autism är en neuropsykiatrisk störning med oförmåga till ömsesidigt socialt samspel och kommunikation och tar sig uttryck i stereotypa aktiviteter. Familjeförekomst av sjukdomen är en stark riskfaktor och den genetiska forskningen expansiv. Från molekylärgenetiska studier av autism finns indikationer på kandidatgener (t ex RELN, WNT2) som har en viktig roll i hjärnans tidiga utveckling. Andra viktiga forskningsfokus det senaste årtiondet har varit oberoende ärftlighet av olika autismdrag [1] och betydelsen av prenatala riskfaktorer [2].

I en ny artikel [3] sammanfattas och integreras resultat från studier med väldefinierade fall från populationsbaserade register eller kohorter. Sju studier från fem länder (Danmark, USA, Sverige, Australien och Israel) med prospektiv information om förhållanden runt födseln och där man kunnat jämföra med kontroller från samma population inkluderades.

Studierna omfattade barn med infanfil autism eller autismliknande störningar enligt DSM- eller ICD-kriterier. Följande prenatala och perinatala riskfaktorer bekräftades i minst två studier och hade samband med en riskökning på minst 50 procent (relativ risk 1,5 eller högre): hög ålder hos pappan, hög ålder

hos mamman, ökad risk för barn till mammor som fötts i länder utanför Europa och Nordamerika, låg födelsevikt (<2 500 g), för tidig födsel och störningar i fostertillväxt samt indikationer på syrebrist (låg Apgar-poäng).

Översikten är välgjord och intressant och sammanfattar forskningen rörande prenatala och perinatala riskfaktorer för autism och försöker förstå deras etiologiska relevans. Författarna tillhör en grupp forskare på Mount Sinai School of Medicine, New York, och har nyligen påvisat en mer än tvåfaldig riskökning för autismspektrumstörningar för varje tioårig ökning av pappans ålder [4].

Genetisk mutation eller andra förändringar kan eventuellt förklara sambandet och ge nödvändig bas för framtida genetiska studier. Sambandet är dock inte specifikt för autism. Hög ålder hos pappan har visat sig predicera missbildningar vid födseln, läpp- och gomspalt, vattenskalle samt schizofreni i vuxen ålder och lägre intellektuell kapacitet.

Hypoteser om hög ålder hos mamman relaterade till neurologiska och psykiatriska störningar innefattar instabilitet i »trinucleotide repeats«, i likhet med vad som identifierats vid Huntingtons sjukdom och fragil X-syndromet. När det gäl-

ler avvikande fostertillväxt, låg födelsevikt eller för tidig födsel har vi i en serie studier påvisat samband med senare utveckling av autism, schizofreni, anorexi och ADHD. Inte heller här rör det sig alltså om en specifik riskfaktor, men fynden ger samtidigt möjlighet att spekulera över övergripande mekanismer eller dimensioner [5].

Sammanfattningsvis är stödet för riskfaktorernas betydelse entydigt, men vi är idag långt ifrån att förstå på vilket sätt tidiga riskfaktorer kan bidra till en avvikande utveckling av nervsystemet och dess samband med genetiska riskfaktorer för autism.

Christina M Hultman

docent, institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska institutet, Stockholm

1. Happé F, et al. Time to give up on a single explanation for autism. *Nat Neurosci.* 2006;(10):1218-20.
2. Hultman CM, et al. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology.* 2002;(4):417-23.
3. Kolevzon A, et al. Prenatal and perinatal risk factors for autism. A review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(4):326-33.
4. Reichenberg A, et al. Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(9):1026-32.
5. Hultman CM, et al. Autism - prenatal insults or an epiphenomenon of a strongly genetic disorder? *Lancet.* 2004 ;364(9433):485-7.

Maniska episoder förstör grå substans

Maniska och depressiva episoder hos patienter med bipolär sjukdom leder till destruktion av hjärnans gråa substans. Det visar en studie som presenteras i *Journal of Biological Psychiatry* och som refereras i *News@Nature*.

Studien bygger på 20 individer med bipolär sjukdom och 21 friska kontroller matchande individerna med bipolär sjukdom avseende bl a kön och ålder. Samtliga individer fick årligen under fyra år genomgå MR-undersökning av hjärnan. De i studien ingående patienterna hade minst en episod av mani och depression årligen; i något fall rörde det sig om mycket snabba cykler, då en patient i studien exempelvis uppvisade sex episoder per år.

Det visade sig att hjärnans gråa substans minskade i massa i snabbare takt hos den bipolära gruppen än hos de friska kontrollerna. Till de områden i hjär-

nan där förlust av grå substans noterades hör hippocampus och cerebellum.

Minskningen av grå substans var positivt korrelerad med antalet episoder, vilket alltså betyder att minskningen skedde i snabbare takt hos patienter med ett stort antal episoder av mani och depression än hos dem med färre episoder.

Studiedeltagarna fick även genomgå kognitiva test av bl a verbal förmåga. Dessa indikerar att förlusten av grå substans åtföljdes av nedsatt kognitiv förmåga, men resultaten var inte statistiskt signifikanta, vilket enligt författarna kan bero på att studien var liten avseende antalet deltagare. Några skillnader i minskning av den vita substansen noterades inte mellan grupperna.

Att alla människor förlorar hjärnsubstans över tid är inget nytt. Det är också sedan tidigare känt att förlusten accelererar vid vissa sjukdomar, som alzhei-

mer och schizofreni. Nu visar det sig att även bipolär sjukdom hör till den gruppen sjukdomar, konstaterar författarna, som också poängterar att resultaten är ytterligare ett starkt argument för att man bör motarbeta svängningar i humöret hos patienter med bipolär sjukdom.

Den som oroar sig för att en »normal« känsla av upprymdhet eller nedstämdhet, såsom de flesta människor känner någon gång, ska resultera i förlust av grå substans i hjärnan kan ta det lugnt, då författarna understryker att inget tyder på att så skulle vara fallet.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

J Biological Psychiatry doi: 10.1016/j.biopsych.2007.03.005(2007)
News@Nature. doi: 10.1038/news070716-16

Inget genombrott i behandlingen av operabel ventrikelcancer

Har du angripit en fruktdessert med fem valnötter och fem vindruvor med plastbestick och dragit slutsatsen att plastbestick klarar hälften av alla valnötter? Det finns risk att sådana tankegångar gjort att resultaten av MAGIC-studien i Storbritannien [1] hälsats som ett stort genombrott i behandlingen av ventrikelcancer och att dess cytostatikaregim ibland anses utgöra en etablerad del av terapin. Studien omfattade nämligen både ventrikel- och esofaguscancer men visade ingen säkerställd effekt på non-cardia-ventrikelcancer.

Pessimisten kan tycka att det mest positiva i ventrikelcancersammanhang är den spontana incidensminskningen, en halvering under 20 år till nu färre än tusen årliga fall. Sjukdomen har i västvärlden varit svår att påverka med adjuvant behandling, och utan specialutbildning får allmänkirurger högre operationsdödlighet, utan att långtidsöverlevnaden förbättras, av den vida körteldissektion som i vana händer förefaller ge goda stadiespecifika överlevnadsresultat.

Behandlingen av operabla svenska patienter är därför resektion av varierande omfattning. I tex Stockholm har ett vårdprogram dock länge definierat en lägsta godtagbara kirurgisk standard utan att föreslå tilläggsbehandling, med goda resultat till följd.

Det väckte stort intresse när Macdonald i USA 2001 visade att postoperativ radio-kemoterapi förlängde medianöverlevnaden efter radikaloperation med nio månader [2]. Metoden är något av nationell standard i USA, medan européer kritiserat studiens otillräckliga körteldissektion – en i Japan utbildad svensk ventrikelcancerkirurg, som konsekvent gjorde omfattande sådana, fick samma överlevnad efter enbart kirurgi som Macdonald fick med full behandling – samt att metoden är tekniskt svår och bara kommer operabla patienter till del.

I Europa har strategin därför inte slagit igenom. Där har nyligen cytostatikaregimen ECF (epirubicin, cisplatin, fluorouracil) undersökts vid esofagogastrisk cancer med variabla resultat till och med för upphovsmannen Cunningham från Storbritannien: tumörminskning i 71–45 procent av fallen och progress under behandling hos 10–20 procent av patienterna. Vid behandling av enbart ventrikelcancer fick andra undersökare sämre

resultat [3] med progress oftare än regress (43 respektive 33 procent). Cunningham fortsatte dock utan att särskilja diagnoserna och fann att ECF i MAGIC-studien, som tilläggsbehandling före och efter operation, gav en femårsöverlevnad om 36 procent jämfört med 23 procent med enbart kirurgi [1].

I abstraktform togs resultatet emot med stor entusiasm, och det föreslogs till och med i vårt land att man på denna grund skulle införa regimen som standard vid ventrikelcancer. De fullständiga studieresultaten motiverade dock inte detta. Kemoterapitillägget gav ingen säker effekt vid non-cardia-ventrikelcancer, och färre än hälften av de sjuka orkade genomföra regimen. Andelen resektioner i kurativt syfte var densamma med och utan cytostatika, och en eventuell tumörminskning var osäker, eftersom alla tumörer inte mättes före behandlingen. En teoretisk fördel av att alla med diagnosen behandlades och att några inoperabla kanske skulle omvandlas till operabla förblev alltså obekräftad.

Ventrikelkirurger har i debatten och i den grupp för excellence i ventrikelcancerkirurgi där jag representerar vårt land inte velat införa metoden som standard. I stället fokuserar man på noggrann lymfkörteldissektion, som vida överstiger de okonventionellt låga minimikraven i ett nyligt förslag till svenskt vårdprogram. Frågetecknen rörande ECF-behandlingen är inte utträtade, och det är tveksamt om de blir det – Cunningham går vidare med nya cytostatikakombinationer, som tecken på att inte vara tillfreds, och på europeiska fastlandet vill man efter resektioner som föregåtts av cytostatikabehandling jämföra en ECF-liknande regim med alternativet radio-kemoterapi, olyckligtvis utan en kontrollarm med enbart god kirurgi.

I en färsk studie begränsad till ventrikelcancer med samma läkemedel som i MAGIC-studien, dock givna enbart postoperativt, fann man ingen skillnad gentemot en övergiven fluorouracil-leukovorinregim [4]. Man får därför minnas att det finns risk för progress till inoperabilitet under antitumoral behandling före kirurgi: I en holländsk studie av preoperativ cytostatikabehandling halverades nästan medianöverlevnadstiden efter tilläggsbehandling [5],



Foto: Science Photo Library

Kemoterapitillägget gav ingen säker effekt vid ventrikelcancer utanför cardia.

och effekten av ECF kan, som nämnts, ifrågasättas [3, 4].

Tiden är alltså inte mogen för att som rutin införa en kombination av cytostatika och kirurgi vid ventrikelcancer utanför cardia, och kanske inte ens vid cardia-cancer. Några proponenters åsikt att det hur som helst är motiverat att ge behandlingen för att trimma organisationen och lära sig administrera cytostatika tills vi har en bevisat effektiv regim kräver, enligt min åsikt, en mer ingående etisk och ekonomisk diskussion.

Peter Gunvén

docent, överläkare, onkologiska kliniken, Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

1. Cunningham D, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:11-20.
2. Macdonald JS, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345:725-30.
3. Aitini E, et al. Epirubicin, cisplatin and continuous infusion 5-fluorouracil (ECF) in locally advanced or metastatic gastric cancer: a single institution experience. *Tumori.* 2001;87(1):20-4.
4. Cascinu S, et al. Adjuvant treatment of high-risk, radically resected gastric cancer patients with 5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epidoxorubicin in a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:601-7.
5. Hartgrink HH, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:643-9.

ApoB/ApoA-I-kvoten inte bättre riskmarkör än total kolesterol/HDL-kvoten

Debatten om apolipoproteiner som riskmarkörer för hjärt-kärlsjukdom har varit livlig nationellt [1, 2] och internationellt [3, 4]. Tidigare jämförande studier av det prediktiva värdet av apolipoproteiner och traditionella lipidmått har givit motstridiga resultat och varit begränsade genom att de har genomförts hos endast ena könet eller har saknat ett eller flera av de relevanta lipidmåten. Vidare har tidigare studier i låg utsträckning utvärderat statistiska mått med direkt klinisk relevans, då de i regel endast rapporterat den relativa risken associerad med nivåer av lipider.

Vi har jämfört apolipoproteiner med traditionella lipider med avseende på deras förmåga att predicera koronarsjukdom hos 3 322 deltagare i den populationsbaserade, longitudinella kohortstudien Framingham Heart Study under en medianuppföljningstid på 15 år [5]. Förutom att rapportera relativa riskmått har vi utvärderat modeller med olika lipiders diskriminativa förmåga med s k C-index, som är ett mått på en prediktionsmodells förmåga att separera individer som drabbas av koronarsjukdom från dem som inte gör det, modellernas kalibrering, som är ett mått på graden av överensstämmelse mellan predicerad sannolikhet för koronarsjukdom och faktisk incidens, samt förmåga till reklassificering, som är ett mått på i vilken utsträckning tillägget av en lipidvariabel till en multivariabel modell med övriga riskfaktorer för koronarsjukdom påverkar i vilken riskkategori en individ placeras och hur denna riskklassificering överensstämmer med det faktiska utfallet. I synnerhet reklassificering har framhållits som ett viktigt och kliniskt relevant mått på riskprediktion [6].

I multivariabla modeller som justerades för övriga koronara riskfaktorer,

var ApoB/ApoA-I-kvoten (ApoB/ApoA-I), total kolesterol/HDL-kvoten (TC/HDL) och LDL/HDL-kvoten (LDL/HDL) helt jämförbara riskprediktörer med avseende på relativ risk för koronarsjukdom under uppföljningstiden hos både män och kvinnor (hazard-kvot 1,35–1,40; $P < 0,0007$ för alla modeller).

Vidare uppvisade modeller som inkluderade antingen ApoB/ApoA-I eller TC/HDL ekvivalent förmåga till diskrimination, kalibrering och reklassificering. Förutom att utvärdera apolipoproteiner och traditionella lipider utifrån samma förutsättningar för att avgöra om apolipoproteiner bör ersätta traditionella lipider som riskprediktionsverktyg undersökte vi om ApoB/ApoA-I tillför någon prediktiv förmåga i en modell som redan innehåller etablerade riskfaktorer för koronarsjukdom inklusive TC/HDL. I denna modell med alla komponenter i Framingham risk score var ApoB/ApoA-I inte en signifikant prediktor ($P=0,12$ i modeller med män; $P=0,58$ i modeller med kvinnor) av koronarsjukdom.

ApoB/ApoA-I-kvoten och total kolesterol/HDL-kvoten var helt likvärdiga som riskmarkörer för framtida koronarsjukdom i denna stora, väletablerade, populationsbaserade kohort. Förespråkare för apolipoproteiner brukar ange biologiska och teoretiska orsaker till att apolipoproteiner skulle predicera hjärt-kärlsjukdom bättre än traditionella lipider [1, 3], men våra data stödjer alltså inte en sådan fördel i praktiken.

Det finns dock andra fördelar vid användning av apolipoproteiner, t ex att de kan mätas icke-fastande, har standardiserade analysmetoder och att de har visats vara bättre riskprediktörer hos patienter som står på lipidsänkande behandling [1, 3]. Å andra sidan finns det starka argument mot en övergång till att mäta

apolipoproteiner i klinisk vardag, vilka inkluderar att analyser av apolipoproteiner fortfarande inte är lika tillgängliga som traditionella lipider, att det inte finns lika etablerade och evidensbaserade gränsvärden och riskvärderingsinstrument, brist på randomiserade studier med apolipoproteiner som effektmått samt att omfattande utbildningskampanjer kring traditionella lipider har genomförts för hälso- och sjukvårdspersonal och i samhället i stort, varför en övergång till apolipoproteiner skulle kunna orsaka onödig förvirring utan att förbättra riskprediktionen [4].

Vår studie stödjer inte tesen att apolipoproteinerna skulle vara överlägsna de traditionella lipiderna vad gäller riskprediktion, och jag anser att det kan finnas anledning till viss eftertanke i den pågående övergången från mätning av traditionella lipider till apolipoproteiner i svensk sjukvård.

Erik Ingelsson

med dr, ST-läkare, institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap, Uppsala universitet, och Primärvården, Uppsala läns landsting

1. Walldius G, et al. Kvoten apoB/apoA-I starkare markör för hjärtinfarkt än lipider. *Läkartidningen*. 2006;103:751-2.
2. Järhult B, et al. Apolipoproteinbestämning introducerades utan allmänläkarnas medverkan - varför? *Läkartidningen*. 2007;104:883-4.
3. Sniderman AD. Apolipoprotein B versus non-high-density lipoprotein cholesterol: and the winner is ... *Circulation*. 2005;112:3366-7.
4. Denke MA. Weighing in before the fight: low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B as the best predictor for coronary heart disease and the best measure of therapy. *Circulation*. 2005;112:3368-70.
5. Ingelsson E, et al. A comprehensive evaluation of the clinical utility of different lipid measures for the prediction of coronary heart disease in men and women: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 2007;298:776-85.
6. Ridker PM, et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2005;294:326-33.

5,3 procents global ADHD-prevalens

Prevalensen av ADHD, attention deficit hyperactivity disorder, för barn och ungdomar världen över är 5,3 procent - i alla fall om man ska tro en metaanalys presenterad i *American Journal of Psychiatry*. Författarna har med hjälp av databasen Medline identifierat drygt 300 artiklar i ämnet publicerade 1978–2005. Dessa har författats av forskare från hela världen. Totalt omfattar studierna drygt

170 000 barn och ungdomar under 18 år. Prevalensen av ADHD skiljer sig mellan studierna och uppgår i genomsnitt till 5,29 procent. Den geografiska skillnaden är dock liten.

Någon statistisk skillnad i prevalensen av ADHD mellan Europa och USA finns t ex inte. Däremot skiljer sig prevalensen i USA från såväl Afrika som Mellanöstern. Prevalensskillnaderna studierna

emellan återspeglar faktorer som skillnader i diagnoskriterier, vilka förändrats över tid, skriver författarna, som dock betonar att de geografiska skillnaderna var mindre än vad man initialt kunde tro.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

Am J Psychiatr. 2007;164:942-8.