



Registerbaserad studie visar

En ny studie från Karolinska institutet visar på lägre risker för släktingar till MS-drabbade individer att utveckla MS än vad tidigare studier har visat. Den nya studien visar också att det inte finns någon skillnad i risk mellan könen, till skillnad från tidigare undersökningar som visat ökad risk för släktingar på mödernet. Skillnaden i resultat mot tidigare studier tros bero på att studien bygger på heltäckande register och att den använder kontroller vid skattning av de relativa riskerna. Här presenteras studien av civilingenjör **Helga Westerlind**, Karolinska institutet, Solna.

Multipel skleros (MS) är en komplex sjukdom som tros orsakas av både genetiska och miljömässiga faktorer. Genom att studera sjukdomsriskerna för familjemedlemmar till drabbade individer kan man få ledtrådar till antalet gener som är involverade i sjukdomen och hur stor del av risken som kan tillskrivas gener respektive miljö. Tidigare studier av familjära risker för MS har visat på hög risk för nära släktingar och en ökad risk för släktingar på mödernet.

I denna studie, grundad på svenska populations- och sjukvårdsregister, fann vi lägre risker än tidigare publicerade re-

sultat och likvärdiga risker för släktingar på mödernet och fädernet. Nedan följer en sammanfattning av studien och resultatet. Studien är publicerad i sin helhet i tidningen *Brain*¹.

MATERIAL OCH METOD

Till studien använde vi oss av de heltäckande nationella register som finns tillgängliga i Sverige. Genom att med personnumren som utgångspunkt koppla ihop registren kunde vi identifiera dem som i Sverige fått diagnosen MS, deras släktingar och om någon släkting eventuellt hade MS-diag-

nos. Vid tidpunkten för studien innehöll det nationella befolkningsregistret närmare 15 miljoner individer med uppgift om svenskt personnummer och kön.

Genom att använda multigenerationsregistret, där en individs föräldrar och eventuella adoptivföräldrar registreras, kunde vi identifiera första- och andragradssläktingar, kusiner och adoptivsläktingar av första graden. Identifiering av tvillingar gjordes genom Svenska tvillingregistret.

Slutenvårdsregistret (PAR) som introducerades 1968, innehåller datum för besök och ICD-kod för diagnos och från 2001 även öppenvård- och specialistvårdsbesök. Sedan 1989 anses PAR ha fullständig nationell täckning². PAR kompletterades med öppenvårdsregistret i Stockholm (VAL) som etablerades 2001 och som registerför öppenvårdsbesök till sjukvården i Stockholms län.

Svenska MS-registret (SMSreg) upprättades på tidigt 2000-tal och har i dag utvecklats till Svenska Neuroregister där ett flertal andra neurologiska diagnoser ingår. Endast individer med diagnosen MS inkluderades i studien.

Samtliga register länkades ihop av Statistiska Centralbyrån som även anonymiserade all data.

En individ klassades som MS-patient om den fanns i SMSreg, eller någon gång diagnostiserats med MS i PAR eller VAL enligt International Classification of Disease (ICD)-koderna för MS (ICD-8: 340, ICD-9: 340, ICD-10: G35).

De ålderskorrigerade absoluta riskerna beräknades med Strömngrens omodifierade metod. För de 95-procentiga konfidensintervallen (KI) användes den sammanlagda viktade summan av riskperioden som nämnare.

De relativa riskerna var lägre än vad som framkommit i de flesta tidigare rapporter med en risk för syskon på 7,1 (95% KI: 6,4–7,9) och för barn 5,8 (95% KI: 5,2–6,5). Det fanns inga signifikanta skillnader i risker mellan könen och för andra gradens släktingar och kusiner samt adoptivsläktingar fanns heller ingen signifikant ökad risk.

Den ålderskorrigerade absoluta risken för enäggstvillingar var 17,3 procent och den relativa risken 23,6 (95% KI: 8,71–64,0). För tvåäggstvillingar var den ålderskorrigerade risken 1,9 procent och den relativa risken befanns inte vara signifikant.

I heritabilitetsanalysen skattades 64 procent (95% KI: 36–76) av variansen kunna tillskrivas gener, medan 35 procent (95% KI: 24–51) tillskrevs individuella riskfaktorer och endast 1 procent (95% KI: 0–18) skattades bero på den delade miljön, vilket är icke-signifikant.

”Studien visar att det är lägre risk än vad som tidigare publicerats för släktingar till MS-drabbade individer att utveckla MS och riskerna är likvärdiga för båda könen.”

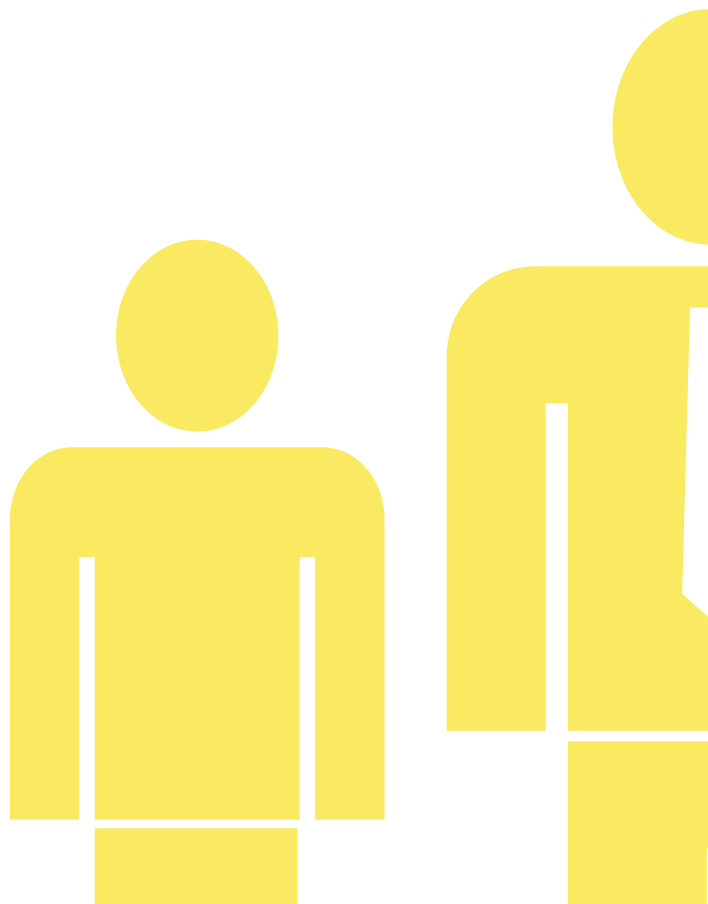
på låg familjär risk för MS

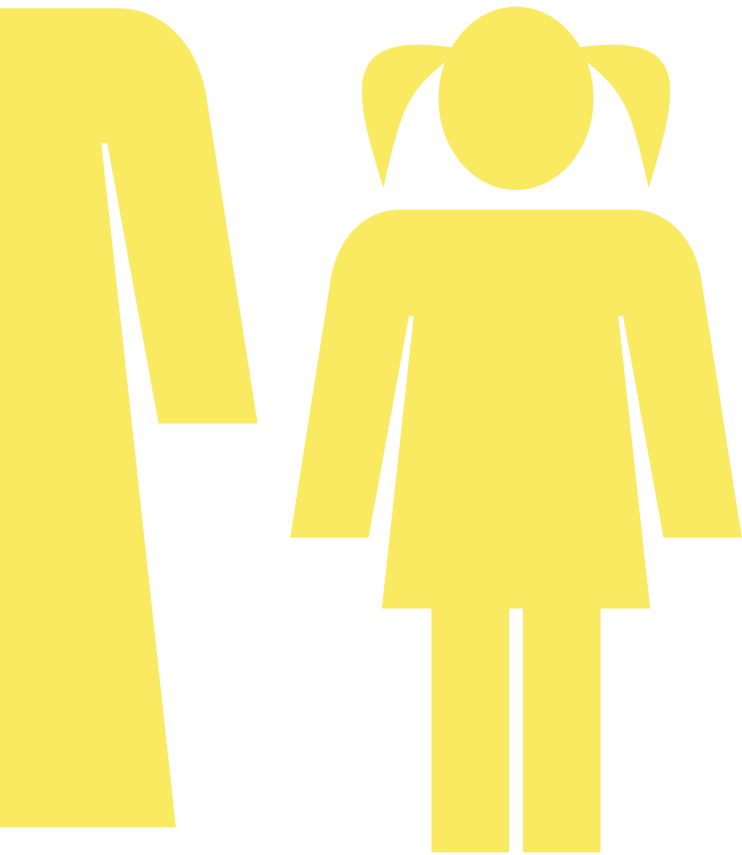
För varje person med MS och släkting valdes slumpvis upp till 10 matchade kontrollpersoner med släkting. Kontrollpersonen, som inte själv hade MS, matchades mot MS-patientens födelseår och kön, och kontrollpersonens släkting mot MS-patientens släktings födelseår, kön och släktskap. De relativa riskerna beräknades med en Cox-regression och de matchade variablerna inkluderades i modellen. P-värdena justerades med Bonferroni-korrektion med en faktor 76.

En heritabilitetsanalys, där man med hjälp av tvillingdata försöker skatta hur stor del av variansen som kan attribueras till gener respektive miljö, gjordes med programmet OpenMx³. För att öka den statistiska styrkan hos analysen inkluderades cirka 2,5 miljoner hel- och halvsyskonpar i analysen.

RESULTAT

Totalt identifierades 28 396 individer med MS-diagnos. Samtliga resultat återfinns i sin helhet i artikeln¹. För barn till en MS-patient var den ålderskorrigerade risken 1,92 procent, medan den för syskon till MS-patienten skattades till 2,55 procent.





DISKUSSION

De flesta tidigare studier av familjära risker har rapporterat höga risker för nära släktingar till MS-patienter. Vi presenterar här ett resultat där den familjära risken att få MS skiljer sig från tidigare studier.

De absoluta riskerna skiljer sig dock inte så mycket från den metaanalys som gjordes 2013 av O’Gorman et al⁴. Den stora skillnaden ligger i skattningen av de relativa riskerna, där våra resultat i de flesta fall skiljer sig signifikant från metaanalysen och halverar, eller i vissa fall är så låga som en tiondel, av tidigare publicerade studier. Vi tror att denna skillnad mellan resultat till största del kan tillskrivas att vi använt matchade kontrollpersoner för att beräkna bakgrundsrisken.

MS har ökat i både prevalens och incidens i Sverige och andelen kvinnor med diagnosen har ökat i förhållande till antalet män⁵. Registrens täckningsgrad skiljer sig dock mellan åren. Genom att använda kontrollpersoner som är matchade både på födelseår och kön anser vi att vi har gjort en mer korrekt bedömning av bakgrundsrisken än tidigare studier.

Jämför man resultatet från denna studie med resultat från andra undersökningar, som använt sig av registerdata och inte förlitat sig på individers rapportering av drabbade släktingar, är skillnaden mindre markant. I en studie från Danmark baserad på det danska MS-registret rapporterades exempelvis en relativ risk för syskon på 8,6 (95% KI: 5,2–14,2) och för barn 6,8 procent (95% KI: 5,3–8,7)⁶.

Heritabilitetsanalysen bekräftar mycket av den forskning som gjorts tidigare på MS etiologi: MS är till största delen en genetisk sjukdom. I heritabilitetsanalysen antas en sjukdom orsakas av två komponenter: gener och miljö. Miljön

delas sedan upp i den miljö som delas i ett hushåll och den miljö som utgör individuella riskfaktorer för en individ. I den här studien befanns den delade miljön inte ha någon signifikant betydelse, vilket stämmer väl överens med att de miljöfaktorer som identifierats som risk för sjukdomen, som rökning och övervikt, är risker som den enskilde individen utsätts för.

Att tvåäggstvillingar har lägre risk än syskon att utveckla sjukdomen MS är ett resultat som tidigare observerats i en dansk studie⁷. Den studien lade även fram en teori om att det är fördelaktigt för immunförsvaret att som foster dela livmoder med en individ med en olik genetisk uppsättning, det vill säga en tvåäggstvilling, jämfört med sin egen.

SAMMANFATTNING

Studien visar att det är lägre risk än vad som tidigare publicerats för släktingar till MS-drabbade individer att utveckla MS och riskerna är likvärdiga för båda könen. Vi tror att detta kan förklaras med användandet av heltäckande nationella register och matchning av slumpvis utvalda kontrollpersoner. Detta innebär att vi kan ha identifierat en större del av generna som bidrar till sjukdomen än som tidigare skattats. Studien finns tillgänglig i sin helhet för alla att ladda ner via tidningen Brains hemsida.



HELGA WESTERLIND
civilingenjör, doktorand, Klinisk neurovetenskap,
Karolinska institutet, Solna
helga.westerlind@ki.se

REFERENSER

1. Westerlind H, Ramanujam R, Uvehag D, et al. Modest familial risk for multiple sclerosis - a registry based study of the population of Sweden. *Brain*. 2014; 137(Pt 3):770–8.
2. Ludvigsson JF, Andersson E, Ekblom A, et al. External review and validation of the Swedish national inpatient register. *BMC Public Health*. 2011; 11:450.
3. Boker S, Neale M, Maes H, et al. OpenMx: An Open Source Extended Structural Equation Modeling Framework. *Psychometrika*. 2011; 76(2):306–317.
4. O’Gorman C, Lin R, Stankovich J, Broadley SA. Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data. *Neuroepidemiology*. 2013; 40(1):1–12.
5. Westerlind H, Boström I, Stawiarz L, et al. New data identify an increasing sex ratio of multiple sclerosis in Sweden. *Mult. Scler. J*. 2014; In Press.
6. Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, et al. Familial risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Am. J. Epidemiol*. 2005; 162(8):774–8.
7. Hansen T, Skytthe A, Stenager E, et al. Risk for multiple sclerosis in dizygotic and monozygotic twins. *Mult. Scler*. 2005; 11(5):500–3.