

Wojciech Cendrowski

Received: 28.03.2014

Accepted: 15.04.2014

Published: 30.04.2014

Gestacyjne uśłonecznienie i ryzyko stwardnienia rozsianego u potomstwa

Gestational insolation and risk of multiple sclerosis in offspring

Samodzielna Lecznicza Centrum w Warszawie

Adres do korespondencji: Doc. dr n. med. Wojciech Cendrowski, ul. Balladyny 1 D/6, 02-553 Warszawa, tel.: 22 845 28 61,

e-mail: piotr_cendrowski@netia.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Wprowadzenie: Wystawienie matek podczas gestacji na fizykochemiczne czynniki może wiązać się z większym ryzykiem stwardnienia rozsianego (SM) u potomstwa. **Metoda:** Celem badania było ustalenie, czy radiacja słoneczna (SOR), promieniowanie ultrafioletowe B (UVB), całkowite stężenie ozonu w atmosferze (TOCA) i temperatura powietrza (AT) podczas ciąży wiążą się z rozwojem SM u potomstwa. Demograficzne i diagnostyczne dane obejmujące miesiąc urodzenia 436 dzieci (M – 171, K – 265) z następowym SM zmarłych w 2007 roku otrzymano z Głównego Urzędu Statystycznego w Warszawie. Informacje o przeszłym SOR, UVB, TOCA i AT w Polsce w rozproszonych latach (1931–2007) uzyskano z Instytutu Meteorologii. **Wyniki:** Dłuższe wystawienie na SOR i wyższy poziom UVB podczas matczynej gestacji wykazały asocjację z mniejszą liczbą potomstwa z SM; test liniowej regresji dał następujące wyniki: $r = -0,598, p = 0,040$ i $r = -0,587, p = 0,035$; TOCA i AT w ciągu gestacji nie korelowały istotnie z liczbą potomstwa chorego na SM: $r = -0,280 (p = 0,830)$ i $r = -0,473 (p = 0,104)$. Jednakże zmniejszające się TOCA w miesiącu urodzenia potomstwa z SM istotnie wiązało się z mniejszą liczbą dzieci, które później zachorowały na SM: $r = +0,631, p = 0,028$. **Wnioski:** Dłuższe gestacyjne wystawienie na SOR i na bardziej intensywne promieniowanie UVB wykazało asocjację z niższym ryzykiem SM u potomstwa. Zmniejszone ryzyko choroby korelowało także z niższym TOCA w miesiącu urodzenia.

Słowa kluczowe: słoneczne promieniowanie, matczyzna gestacja, stwardnienie rozsiane, potomstwo

Summary

Introduction: The exposure of gestating mothers to physicochemical factors may be associated with increased risk of multiple sclerosis (MS) in offspring. **Method:** The aim of this study was to determine whether solar radiations (SOR), ultraviolet B (UVB) rays, total ozone concentration in the atmosphere (TOCA) and air temperature (AT) during pregnancy are associated with MS developing in offspring. Demographic and diagnostic data including month of birth of 436 MS offspring (M – 171, F – 265), deceased in the year 2007 were derived from the Central Statistical Office in Warsaw. Information on previous SOR, UVB, TOCA and AT in Poland in the scattered years (1931–2007) was obtained from the Institute of Meteorology. **Results:** Longer exposure to SOR and higher level of UVB during maternal gestation were associated with the smaller number of MS offspring; linear regression test: $r = -0.598, p = 0.040$ and $r = -0.587, p = 0.035$. TOCA and AT during gestation were not significantly correlated with the number of MS offspring: $r = -0.280 (p = 0.830)$ and $r = -0.437 (p = 0.104)$.

However, decreased TOCA during birth month of offspring was significantly associated with the smaller number of children destined to develop MS: $r = +0.631, p = 0.028$. **Conclusions:** Longer gestational exposure to SOR and more intense UVB were associated with lower risk of MS in offspring. Reduced risk of the disease was also correlated to decreased TOCA during month of offspring birth.

Key words: solar radiation, maternal gestation, multiple sclerosis, offspring

WPROWADZENIE

Fizykochemiczne, zakaźne i immunologiczne czynniki biorą udział w etiologii stwardnienia rozsianego (SM)⁽¹⁻³⁾. Wpływ czynników środowiskowych zaczyna się w życiu płodowym, zaś kończy w wieku dojrzałym^(1,4). Miejsce i miesiąc urodzenia, płeć, rasa, poziom higieny oraz wiek zakażenia wirusowego wpływają na ryzyko SM^(1,2,5-7). Słoneczne promieniowanie (SOR) i całkowite stężenie ozonu w atmosferze (TOCA) mogą wywrzeć wpływ na układ immunologiczny matki i płodu, kształtując ryzyko SM u potomstwa^(4,8,9). Co więcej, ryzyko SM wzrasta, jeśli ciężarne biernie wdychają dym tytoniowy, nie piją wzbogaczonego mleka, przyjmują estrogeny, są otyłe lub chorują na cukrzycę^(7,10,11). Przeszły niski poziom promieniowania nadfioletowego B (UVB) podczas ciąży kończącej się wiosną powoduje niedostateczną syntezę 1,25-hydroksyvitaminy D [25(OH)D] oraz zmniejszoną produkcję i różnicowanie komórek T^(8,12). Niski poziom promieniowania UVB w ciągu pierwszego trymestru ciąży wpływa na słabszą tolerancję autoantygenów i patogenów, jak również na ekspresję allelu HLA-DRB1*15^(4,12). Wystawienie na niską temperaturę powietrza może także predisponować ciężarne matki do zakażenia i tym samym zwiększyć ryzyko SM u potomstwa⁽¹³⁾.

Przedmiotem obecnego badania jest stwierdzenie asocjacji między przeszłym usłonecznieniem, naświetleniem UVB, temperaturą powietrza (AT), TOCA podczas matczynej gestacji lub w miesiącu urodzenia a ryzykiem SM u potomstwa. Istotna korelacja może rzucić więcej światła na rolę wczesnych fizykochemicznych czynników w etiologii choroby.

MATERIAŁ I METODA

Informację dotyczącą potomstwa z SM uzyskano z bazy danych Głównego Urzędu Statystycznego w Warszawie. Kohorta składała się z 436 zmarłych osób z SM (171 mężczyzn, 265 kobiet) w przeciętnym wieku 55,8 i 56,4 roku. Dane obejmowały miesiąc urodzenia, płeć, wiek i województwo zgonu. Nie była dostępna informacja, czy miejsce wystawienia na czynniki fizykochemiczne podczas matczynej gestacji było identyczne z lokalizacją działania czynników meteorologicznych. Rozpoznanie choroby zostało ustalone zgodnie z kodem

INTRODUCTION

Physicochemical, infectious and immunologic factors take part in aetiology of multiple sclerosis (MS)⁽¹⁻³⁾. The effect of environmental factors starts in prenatal life and ends in adulthood^(1,4). Location and month of birth, gender, race, level of hygiene and age at viral infection influence risk of MS^(1,2,5-7). Solar radiation (SOR) and total ozone concentration in the atmosphere (TOCA) may exert influence on maternal and foetal immune system shaping risk of MS in offspring^(4,8,9). Furthermore, risk of MS in offspring increases if gestating mothers are exposed to passive smoking, do not consume fortified milk, take oestrogens, have obesity or diabetes^(7,10,11). The past low level of ultraviolet B radiation (UVB) in spring brings about insufficient 1,25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] synthesis, impaired T-cell production and T-cell differentiation^(8,12). Low level of UVB radiation in the first trimester of pregnancy influences deficient tolerance to autoantigens and pathogens as well as expression of HLA-DRB1*15 allele^(4,12). Exposure to low air temperature may likewise predispose gestating mothers to infection and thereby increase risk of MS in offspring⁽¹³⁾.

The objective of present study is to ascertain association between the past seasonal insolation, UVB light, air temperature (AT), TOCA during maternal gestation or month of birth and MS risk in offspring. Significant correlations may shed more light on the role of early physicochemical factors in aetiology of the disease.

MATERIAL AND METHOD

Information concerning assemblage of MS offspring was derived from database of the Central Statistical Office in Warsaw. The cohort included 436 deceased MS people (171 men, 265 women) with average age at death reaching 55.8 and 56.4 years. Data comprised month of birth, gender, age and province at death. No information was available whether place of exposure to physicochemical factors during maternal gestation was identical with location of meteorological influences. Diagnosis of the disease was established according to the ICD code 6/7-10, 340, 345, G35. The entire MS cohort was born in the years 1918-1995 and died in the year 2007. MS offspring were exposed *in utero* to preceding birth 9-month

ICD 6/7–10, 340, 345, G35. Wszyscy chorzy na SM urodzili się w latach 1918–1995 i zmarli w 2007 roku. Potomstwo z SM przez 9 miesięcy było wystawione *in utero* na poprzedzające urodzenie czynniki środowiskowe. Badano relację między słonecznym promieniowaniem (SOR), poziomem radiacji UVB, TOCA, temperaturą powietrza (AT) i miesięczną liczbą potomstwa, które później zachorowało na SM. Dane dotyczące przeszłego 9-miesięcznego usłonecznienia (1965–1970), promieniowania UVB (1996–2003), TOCA (1963–2007) i temperatury powietrza (1931–1960) w Polsce otrzymano z Instytutu Meteorologii i Gospodarki Wodnej w Warszawie. Miesięczne usłonecznienie rejestrowano w godzinach, poziom promieniowania UVB był monitorowany w jednostkach dawki wywołującej maksymalny rumień (MED), TOCA mierzono w jednostkach Dobsona, a temperaturę powietrza – w stopniach Celsjusza. Korelację między przeszłymi fizykochemicznymi czynnikami i liczbą miesięcznych urodzeń potomstwa z następowym SM przeprowadzono za pomocą testu regresji liniowej.

WYNIKI

Tabela 1 przedstawia zmienne 9-miesięczne promieniowanie słoneczne podczas ciąży i nierówne miesięczne rozmieszczenie urodzeń 436 potomków, u których rozwinęło się SM. Istotnie krótsze usłonecznienie podczas matczynej gestacji wykazało asocjację z większą liczbą potomstwa, które w późniejszym życiu zachorowało na SM. Tabela 1 pokazuje, że matki, które urodziły w kwietniu 59 dzieci (23 chłopców i 36 dziewczynek) z następowym SM, były wystawione podczas ciąży na słoneczne promieniowanie trwające średnio 91 godzin. Natomiast matki, które urodziły w listopadzie 28 dzieci (10 chłopców, 18 dziewczynek) z późniejszym SM, doznały napromieniowania słonecznego trwającego średnio 148,3 godziny. Wykazano odwróconą asocjację pomiędzy gestacyjnym usłonecznieniem i liczbą niemowląt obu płci, które później zachorowały na SM. Stwierdzono odwróconą korelację między tymi zmiennymi: współczynnik $r = -0,579$, $p = 0,048$ (rys. 1).

Oznacza to, że im krótsze było usłonecznienie podczas matczynej gestacji, tym większa była liczba potomstwa z następowym SM. Co więcej, wystawienie matek w środkowej Polsce na promieniowanie UVB jesienią i zimą było dużo mniej intensywne (12,2–110 jedn. MED) niż wiosną i latem (180,2–364,6 jedn. MED). W konsekwencji urodzone w kwietniu dzieci (59/436) najpierw wymienionych matek częściej chorowały na SM aniżeli urodzonych w listopadzie (28/436) później wymienionych matek (tabela 1). Poszukiwano analogicznej asocjacji pomiędzy poziomem promieniowania UVB podczas gestacji a liczbą potomstwa, które później zachorowało na SM. Odwróconą korelację ustalono między poziomem promieniowania UVB podczas matczynej gestacji w różnych regionach Polski a liczbą urodzeń z następowym SM.

environmental factors. Relation was studied between gestational solar radiation, UVB rays level, TOCA, AT and the monthly number of offspring destined to develop MS. Data pertaining to the past 9-month insolation (1965–1970), UVB radiation (1996–2003), TOCA (1963–2007) and air temperature (1931–1960) in Poland were obtained from the Institute of Meteorology in Warsaw. Monthly insolation was registered in hours, UVB radiation level was monitored in maximal erythema dose units (MED), total ozone concentration in the atmosphere in Dobson's units and air temperature in C degrees. Correlation between previous monthly physicochemical factors and the number of monthly birth of offspring with subsequent MS was carried out using linear regression analysis.

RESULTS

Table 1 presents fluctuating 9-month solar radiation (SOR) during pregnancy and uneven monthly distribution of 436 birth of offspring destined to develop MS. Significantly shorter insolation during maternal gestation was associated with the greater number of offspring, who later in life acquired MS. Table 1 shows that mothers bearing in April 59 children (23 boys and 36 girls) with subsequent MS have been exposed during pregnancy to the past solar radiation lasting on average only 91.0 h, whereas mothers giving birth in November of 28 children (10 boys, 18 girls) with subsequent MS have experienced insolation lasting on average 148.3 h.

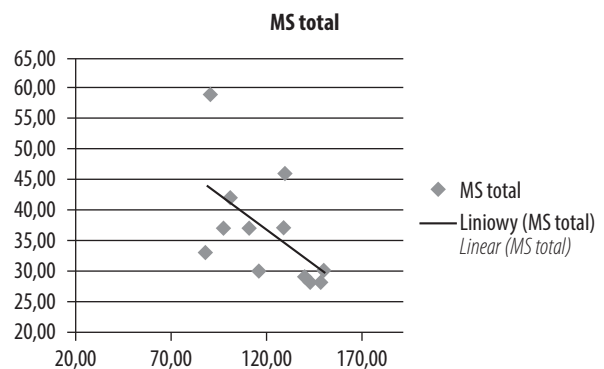
Inverse association was found between gestational insolation and the number of neonates of either sex destined to develop MS. Significant inverse correlation was ascertained between these variables: coefficient $r = -0.579$, $p = 0.048$ (fig. 1).

In other words, the shorter was SOR during maternal gestation, the greater number of newborns with subsequent MS. Furthermore, exposure of mothers to UVB light in autumn and winter was much less intensive (12.2–110.0 MED units), than in spring and summer (180.2–364.6 MED units) in central Poland. Consequently, April born children (59/436) of the former mothers develop MS more frequently than November born offspring (28/436) of the latter mothers (table 1). Analogous association was sought for level of gestational UVB light and the number of offspring, who later in life acquired MS. Inverse correlations were found between level of UVB radiation during maternal gestations in different regions of Poland and the number of birth with subsequent MS. Correlation coefficient in central Poland was $r = -0.587$, $p = 0.035$ and in northern, central and southern Poland was $r = -0.598$, $p = 0.040$. Similar relation was found between level of UVB radiation and the birth number of boys or girls. Peak of UVB radiation level took place in June (365.7 MED units) and nadir of the birth number in MS occurred in September

Miesiąc urodzenia Month of birth	Liczba miesięcznych urodzeń w SM The monthly number of birth in MS			Średnie ustępnienie podczas 9-miesięcznej gestacji w godzinach (1965–1970) Mean solar radiation during 9-month gestation in hours (1965–1970)	Średni poziom promieniowania UVB podczas gestacji w jednostkach MED (1996–1998) Mean level of UVB radiation during 9-month gestation in MED units (1996–1998)	Średnia temperatura powietrza podczas 9-miesięcznej gestacji w stopniach Celsjusza (1931–1960) Mean air temperature during 9-month gestation in °C (1931–1960)	Średnie całkowite stężenie ozonu w atmosferze podczas 9-miesięcznej gestacji w jednostkach Dobsona (1963–2007) Mean total ozone concentration in the atmosphere during 9-month gestation in Dobson's units (1963–2007)	Miesięczne całkowite stężenie ozonu w atmosferze w jednostkach Dobsona (1963–2007) Monthly total ozone concentration in the atmosphere in Dobson's units (1963–2007)
	Ogółem Total	M M	K F					
Jan	46	20	26	129,9	186,1	8,8	323,3	340
Feb	30	13	17	116,1	154,2	7,0	323,7	372
Mar	42	10	32	101,3	127,8	5,6	326,6	381
Apr	59	23	36	91,0	114,4	4,5	331,8	386
May	33	14	19	88,4	117,4	4,2	337,2	369
Jun	37	13	24	97,8	137,7	4,5	343,3	355
Jul	37	18	19	111,1	167,2	5,3	349,1	339
Aug	37	15	22	129,1	198,0	6,9	352,7	320
Sept	28	14	14	142,9	216,3	7,1	351,3	300
Oct	30	10	20	150,0	222,8	9,5	345,4	287
Nov	28	10	18	148,3	221,0	10,1	336,2	288
Dec	29	11	18	140,0	208,5	9,9	328,4	312
Mean (SD)	36,3 (SD 9,1)	14,2 (SD 3,7)	22,0 (SD 6,0)	120,5 (SD 22,5)	172,6 (SD 41,4)	6,9 (SD 2,1)	337,4 (SD 10,8)	337,4 (SD 35,8)

Tabela 1. Sezonowa liczba urodzeń potomstwa z SM i czynniki fizykochemiczne podczas matczynej gestacji
Table 1. The seasonal number of birth in MS offspring and physicochemical factors during material gestation

Współczynnik korelacji w środkowej Polsce wyniósł $r = -0,587$, $p = 0,035$, a w północnej, środkowej i południowej Polsce $-r = -0,598$, $p = 0,040$. Podobną relację wykazano między poziomem promieniowania UVB i liczbą urodzeń chłopców lub dziewczynek. Szczyt poziomu promieniowania UVB wystąpił w czerwcu (365,7 jedn. MED), a niż urodzeń z następowym SM – we wrześniu i listopadzie (28/436). Opóźnienie między tymi zmiennymi sięgało 5 miesięcy. Jednakże bardziej miarodajne jest porównanie czasu promieniowania UVB podczas gestacji z czasem urodzenia potomstwa, które w późniejszym życiu zachorowało na SM. Wystąpiła uderzająca zgodność czasu niższego poziomu radiacji UVB (114,4 jedn. MED) i najliczniejszych miesięcznych urodzeń w kwietniu z następowym SM (59/436) (rys. 2). Dane przedstawione na rys. 2 podtrzymują twierdzenie, że mniej intensywne promieniowanie UVB podczas gestacji w zimie, które wiąże się z niższym poziomem krążącej witaminy D, podwyższa ryzyko SM. Jeśli wyższe TOCA silniej absorbuje promieniowanie UVB, warto zbadać możliwą asocjację między wystawieniem podczas matczynej gestacji na przeszłe stężenie ozonu w atmosferze i liczbą urodzeń z następowym SM. Relację między wymienionymi zmiennymi zbadano za pomocą testu liniowej regresji. Nie stwierdzono znamiennej korelacji pomiędzy stężeniem całkowitego ozonu w powietrzu podczas matczynej gestacji

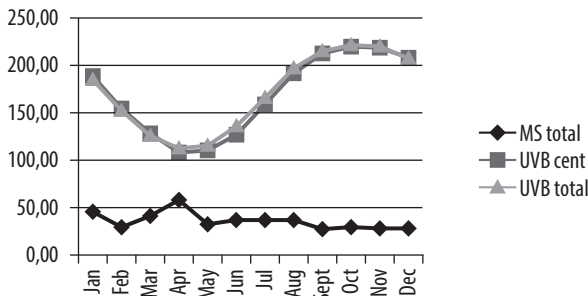


Rys. 1. Graficzne przedstawienie regresji między średnią słoneczną radiacją (mierzoną w godzinach; zmienna x) doświadczoną w ciągu 9 miesięcy przez ciężarne matki i liczbą potomstwa z SM urodzonego z tych cięż (zmienna y). Regresja charakteryzowała się ujemnym, umiarkowanym kątem nachylenia ($-0,236x + 64,74$). Współczynnik odwróconej korelacji był znamienny: $r = -0,579$, $p = 0,048$

Fig. 1. Graphic presentation of regression between mean solar radiation (measured in hours, variable x) experienced during 9 months by gestating mothers and the number of offspring with MS born from these gestations (variable y). Regression was characterized by negative, moderate slope ($-0.236x + 64.74$). Inverse correlation coefficient was significant: $r = -0.579$, $p = 0.048$

a liczbą dzieci, u których w późniejszym życiu rozwinęło się SM (tabela 1). Współczynnik korelacji wyniósł $r = -0,280$, $p = 0,830$. Obliczenie dowiodło, że stężenie całkowitego ozonu w atmosferze podczas matczynej gestacji nie wpłynęło na zwiększenie ryzyka SM. Jednakże obserwacja pokazała interesującą asocjację między przeszłym miesięcznym stężeniem ozonu a miesięczną liczbą urodzeń potomstwa z SM. Rozpatrując tę relację, można stwierdzić, że nadmiarowi urodzeń z SM w kwietniu (59) towarzyszyło najwyższe miesięczne stężenie całkowitego ozonu (386 jedn.). Analogicznie niedoborowi urodzeń potomstwa z SM w listopadzie (28) towarzyszyło drugie najniższe stężenie całkowitego ozonu w atmosferze (288 jedn.) (tabela 1). Znalezione istotną pozytywną korelację między miesięcznym stężeniem całkowitym ozonu w atmosferze i miesięczną liczbą urodzeń potomstwa z SM: $r = +0,631$, $p = 0,028$ (rys. 3).

Korelacja między tymi zmiennymi wskazuje, że zmniejszona absorpcja promieniowania UVB przez cieńszą warstwę całkowitego ozonu w atmosferze w miesiącu urodzenia potomka z SM zmniejszała ryzyko choroby. W związku z tym faktem niższe stężenie ozonu wykazało asocjację z mniejszą liczbą urodzeń potomstwa z SM w tym samym miesiącu. Matczynej gestacji kończącej się w kwietniu towarzyszyły mniej korzystne warunki meteorologiczne niż w przypadku gestacji kończącej się w listopadzie. Matki rodzące w listopadzie mniej potomstwa



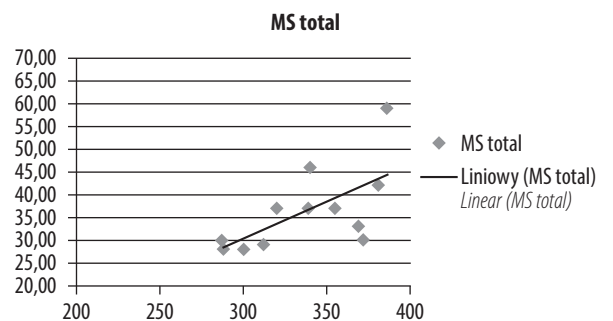
Rys. 2. Miesięczna zmienność gestacyjnego poziomu promieniowania UVB w różnych regionach Polski (górna krzywa) i miesięcznej liczby urodzeń potomstwa z następowym SM (dolna krzywa). Na osi rzędnych przedstawiono wartości światła UVB lub liczbę miesięcznych urodzeń z następowym SM, zaś na koordynacie odciętych zaznaczono kalendarzowe miesiące. Należy zwrócić uwagę na charakter czasu zagięcia górnej sinusoidalnej krzywej w dół i wygięcia dolnej krzywej ku górze w kwietniu

Fig. 2. Monthly variation of gestational UVB radiation level in different regions of Poland (upper curve) and the monthly number of offspring birth with subsequent MS (lower curve). On ordinate axis values of UVB light level or the monthly number of birth in MS are presented and on abscissa coordinate calendar months are shown. Note temporality of upper sinusoidal curve bent downwards and flexure of lower curve upwards in April

and November (28/436). Lag between these variables extended for 5 months. However, more relevant is comparison between time of gestational UVB light level and time of birth of offspring who developed later in life the disease. There was striking, consistent temporality of lowest UVB radiation level (114.4 MED units) and the highest monthly number of offspring with subsequent MS (59/436) born in April (fig. 2).

Data presented in fig. 2 support evidence that gestational less intensive UVB light in winter, which is associated with lower circulating vitamin D level, significantly increased MS risk.

Since higher TOCA more strongly absorbs UVB radiation, it is worthwhile to study possible association between maternal exposure during gestation to the past ozone content in the atmosphere and the number of offspring with subsequent MS. Relation between mentioned variables was studied by linear regression test. There was no significant correlation between concentration of total ozone in the air during maternal gestation and the number of newborns who were destined to develop MS (table 1). Correlation coefficient was $r = -0.280$; $p = 0.830$. The calculation proves that TOCA during maternal gestation did not influence MS risk. However, there was observation showing interesting association between the past monthly ozone concentration and the monthly birth number of MS offspring. Looking into this relation one may consider that excess of birth in April (59) was accompanied by the highest monthly total ozone concentration (386 units). By analogy deficiency of MS birth in November (28) was



Rys. 3. Analiza metodą liniowej regresji została przeprowadzona między miesięcznym stężeniem atmosferycznego ozonu (mierzonego w jednostkach Dobsona; zmienna x) i miesięczną liczbą urodzeń potomstwa z SM (zmienna y). Miesięczna zawartość ozonu wykazała pozytywną korelację z miesięczną liczbą urodzeń potomstwa z SM: $r = +0,631$, $p = 0,028$

Fig. 3. Linear regression analysis was carried out between monthly atmospheric ozone concentration (measured in Dobson's units; variable x) and the monthly birth number of MS offspring (variable y). Monthly ozone content showed positive correlation to the monthly number of MS people birth: $r = +0.631$, $p = 0.028$

z następowym SM były wystawione na przeszłą wyższą temperaturę powietrza (średnia w ciągu 9 miesięcy – 10,1°C). Natomiast matki rodzące w kwietniu więcej potomstwa z SM były wystawione na niższą temperaturę powietrza (średnia – 4,5°C). Test liniowej regresji wykazał jednak, że AT podczas gestacji nie korelowała istotnie z liczbą potomstwa z SM: $r = -0,473, p = 0,104$.

OMÓWIENIE

W obecnym badaniu podjęto próbę ustalenia asocjacji między długością usłonecznienia lub intensywnością promieniowania UVB a liczbą matczynej gestacji zakończonych urodzeniem potomstwa, które w późniejszym życiu zachorowało na SM. Pod tym względem wystąpiła odwrócona korelacja pomiędzy matczynym wystawieniem w czasie ciąży na SOR lub światło UVB i liczbą urodzeń z następowym SM. Bieżące wyniki są poparte odwróconą asocjacją między poziomem promieniowania UVB w czasie ciąży a ryzykiem SM u potomstwa w Australii⁽⁴⁾. Znalaziono ścisłą zależność pomiędzy gestacyjną niską dawką światła UVB, szczególnie w pierwszym trymestrze, i wyższym wskaźnikiem zachorowalności na SM wśród potomstwa⁽⁴⁾. Bieżące badanie wykazało także pozytywną korelację między miesięcznym TOCA i miesięczną liczbą urodzeń dzieci z następowym SM.

Gestacja w lecie wiąże się ze zdrowotnymi czynnikami środowiskowymi. Dłuższe matczyne wystawienie podczas ciąży na SOR i promienie UVB, niższe TOCA w miesiącu urodzenia, wyższa temperatura powietrza, rzadsze zakażenia herpeswirusami (HSV-1, HHV-6), zmiany stylu życia wraz z letnimi wakacjami należy wziąć pod uwagę jako zmniejszające ryzyko SM u potomstwa urodzonego jesienią^(1,3,5,14). Podczas lata ciężarne matki mogły być mniej wystawione na wdychanie mieszanin zawierających sadzę, hydrokarbony, mgłę albo kurz w części wietrzonych domach^(3,15). Jednakże letnie środowisko nie wywiera ochronnego wpływu na zakażenie wirusem Epsteina–Baar^(15,16). Gestacji zakończonej w kwietniu towarzyszyły z kolei: krótsze usłonecznienie, niższy poziom promieniowania UVB, grubsza warstwa ozonu w atmosferze i częstsze zachmurzenie^(4,17). Oprócz tego ciąża w zimie wiąże się z niższą temperaturą powietrza, większym prawdopodobieństwem sezonowych zakażeń wirusowych oraz niższym spożyciem witaminy D i innych witamin, wskutek ograniczonej konsumpcji świeżych jarzyn lub owoców^(13,18). Szczególnie zimą ciężarne matki mogły być wystawione w domu na bierne wdychanie dymu tytoniowego⁽⁷⁾. Podczas gestacji mogą działać także inne czynniki ryzyka: stres małżeńskiej separacji, praca w zamkniętym pomieszczeniu albo noszenie zimowego ubrania osłabiają efekt wyższego poziomu promieniowania UVB⁽⁷⁾. Czynniki te – nie w odosobnieniu, lecz łącznie z niedoborem 25-hydroksywitaminy D i z zakażeniem wirusem Epsteina–Baar – zwiększają we wczesnym okresie życia i podczas dojrzewania ryzyko SM⁽¹⁹⁾.

accompanied by the second lowest concentration of atmospheric ozone (288 units) (table 1). Significant positive correlation was found between monthly TOCA and the monthly number of MS birth: $r = +0.631, p = 0.028$ (fig. 3).

Correlation between these variables indicates that diminished absorption of UVB radiation by thinner layer of total atmospheric ozone during month of MS birth reduces risk of the disease. In point of fact, lower monthly ozone concentration was associated with the less numerous birth of MS offspring during the same month. Maternal gestation terminated in April was accompanied by other less favourable meteorological factors than gestation ending in November. Mothers bearing in November less MS offspring were exposed to the past higher air temperature (on average during 9 months 10.1°C). On the contrary, mothers bearing in April more MS offspring were exposed to lower air temperature (on average 4.5°C). Linear regression test showed that AT during gestation did not correlate significantly with the number of newborns: $r = -0.473, p = 0.104$.

DISCUSSION

In the present study an attempt was undertaken to establish association between duration of insolation or intensity of UVB radiation and the number of maternal gestations terminated by birth of offspring who later in life developed MS. There was inverse correlation between maternal exposure during pregnancy to SOR or UVB light and the number of birth with subsequent MS. Current results are supported by inverse association between UVB radiation level during pregnancy and risk of MS in offspring in Australia⁽⁴⁾. Close relationship was found between gestational low dose UVB light, particularly in the first trimester, and higher MS incidence ratio among offspring⁽⁴⁾. Present study showed also positive correlation between monthly atmospheric total ozone concentration and the monthly number of birth of children with subsequent MS.

Summer gestation is connected with beneficial environmental factors. Longer maternal exposure during pregnancy to solar and UVB radiation, lower TOCA during month of birth, higher air temperature, less frequent infections with herpesviruses (HSV-1, HHV-6), changes of lifestyle including sunny holidays should be taken into account as factors reducing risk of MS in autumn born offspring^(1,3,5,14). During summer gestating mothers might be less exposed to inhalation of toxic mixtures including soot, hydrocarbons, fog or dust in more ventilated homes^(3,15). Summer environment, however, does not have protective effect against Epstein–Barr virus infection^(15,16). On the contrary, gestation terminated in April was accompanied by shorter insolation, lower UVB level, thicker layer of ozone in the atmosphere and more frequent cloudiness^(4,17). Furthermore, winter gestation is

Wiadomo, że TOCA wykazuje sinusoidalną, sezonową wariację pomiędzy niższą wartością w okresie od września do grudnia i wyższą wartością od marca do maja (tabela 1). Mimo to nie wiązało się z ryzykiem SM. Z drugiej strony rzadsze TOCA na jesieni pochłaniało mniej promieniowania UVB i wykazało istotną asocjację z proporcją potomstwa urodzonego u schyłku roku. Natomiast AT fluktowała podczas gestacji od 0° do 5,6°C i nie korelowało to z liczbą potomstwa, które w późniejszym okresie życia zachorowało na SM ($p = 0,10$).

Studium zdrowia pielęgniarek (The Nurses Health Study) wykazało, że nieliczne istotne asocjacje istniały między czynnikami prenatalnymi i SM⁽⁷⁾. O możliwym wzroście ryzyka SM świadczyły gestacyjne zakażenia (względne ryzyko – 1,48) oraz przyjmowanie estrogenów (2,16) albo leków nasennych (3,99)⁽⁷⁾. Jednakże nie tylko czynniki środowiskowe mogą być rozpatrywane w patofizjologii choroby⁽²⁰⁾. Kobiety częściej niż mężczyźni noszą allel HLA-DRB1*15, który jest powszechnie uznawany za gen wrażliwości na SM⁽²⁰⁾. Wykazano, że przyrodnie rodzeństwo matczyne pochodzenia jest bardziej zagrożone tą chorobą w porównaniu z ojcowskim przyrodnym rodzeństwem⁽²¹⁾. Ponadto kobiety częściej chorują na schorzenia autoimmunizacyjne i mają bardziej zmienny poziom witaminy D w surowicy, z silniejszą skłonnością do zmniejszającego się stężenia w zimie^(22,23). W tej kwestii ustalono asocjację pomiędzy niższym poziomem 25-hydroksywitaminsy D i wyższym ryzykiem SM^(2,24). Niedostateczne promieniowanie słoneczne oraz niższy poziom witaminy D są niezależnymi czynnikami ryzyka SM i nie ma wątpliwości, że radiacja UVB wykazuje ważne działanie immunosupresyjne^(22,24). Sezonowa zmienność aktywności immunologicznej u zdrowych osób i u chorych na SM wykazała, że latem aktywność przeciwzapalnych cytokin była wyższa, podczas gdy jesienią wzrastała aktywność cytokin prozapalnych⁽²⁵⁾. Promienie UVB i przyjmowanie witaminy D modyfikują zróżnicowanymi drogami czynność adaptacyjnego układu odpornościowego^(24,25). Radiacja UVB hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (IL-12, IL-2, IFN- γ , TNF- α), natomiast witamina D bezpośrednio moduluje odpowiedź swoistych komórek CD8+T na wirusa Epsteina–Barr^(25–27). Niedobór promieniowania UVB podczas matczynej gestacji może także skutkować niższą ekspresją genu HLA-DRB1*15 i innych genów nie-HLA, które wpływają na reakcje autoimmunologiczne⁽¹²⁾. Ostatnio badano inne możliwe mechanizmy przemiany witaminy D i jakości odpowiedzi komórek T, które miały relacje z sezonowym skutkiem urodzenia⁽⁸⁾. W badaniu krwi pępowinowej zdrowych ludzi urodzonych w maju wykryto niższe stężenie witaminy D i zmniejszony wskaźnik regulatorowych limfocytów T do efektorowych limfocytów T⁽⁸⁾. Geny wrażliwości na SM również były aktywne w komórkach T z krwi pępowinowej⁽²⁸⁾. Dane te zgadzają się z hipotezą, że mniej reaktywne elementy odpowiedzi na witaminę D (VDRE) w regionie promotora genu HLA-DRB1*15, niższe stężenie witaminy D, gorsza

linked with lower air temperature, higher likelihood of seasonal viral infections, by lower intake of vitamin D and other vitamins due to limited consumption of fresh vegetables or fruits^(13,18). Gestating mothers might be frequently exposed to passive smoking at home especially during winter⁽⁷⁾. Other risk factors might also operate during gestation. Marital separation stress, indoor occupation or wearing winter clothing might weaken beneficial effect of UVB higher radiation level⁽⁷⁾. These factors not in isolation, but jointly with deficiency of 25-hydroxyvitamin D and with Epstein–Barr virus infection increase in early life and adolescence risk of MS⁽¹⁹⁾.

TOCA is known to exhibit sinusoidal, seasonal variation between lower value in September–December and higher value in March–May (table 1). Despite that variation TOCA was not associated with risk of MS. On the other hand, thinner TOCA in autumn absorbed less UVB radiation and showed significant association with smaller proportion of offspring born at the end of year. AT fluctuated during gestation by 0 up to 5.6°C and did not show correlation with the birth number of offspring who later in life developed MS ($p = 0.10$).

The Nurses Health Study showed that few significant associations existed between prenatal factors and MS⁽⁷⁾. Possible increase in incident MS risk was suggested by gestational infection (relative risk 1.48), by taking oestrogens (RR 2.16) or sleep medication (RR 3.99)⁽⁷⁾. However, not only environmental factors during gestation can be involved in the pathophysiology of the disease⁽²⁰⁾. Women more frequently than men carry HLA-DRB1*15 allele, which is generally recognized as MS susceptibility gene⁽²⁰⁾. There is significantly higher MS risk in maternal half-siblings as compared to paternal half-siblings⁽²¹⁾. In addition, women suffer more frequently from autoimmune diseases and have more fluctuating vitamin D serum level with stronger tendency to decreasing concentration in winter^(22,23). There is established association between lower level of 25-hydroxyvitamin D and higher risk of MS^(2,24). Insufficient SOR and lower vitamin D level are independent MS risk factors, and there is no doubt that UVB radiation exerts important immunosuppressive effect^(22,24). Seasonal variation of immunological activity in healthy subjects and MS individuals showed that during summer they had higher activity of anti-inflammatory cytokines, but during autumn they demonstrated increased pro-inflammatory cytokine activity⁽²⁵⁾. UVB rays or dietary intake of vitamin D modify in different pathway function of adaptive immune system^(24,25). UVB radiation inhibits production of pro-inflammatory cytokines (IL-12, IL-2, IFN- γ , TNF- α), whereas vitamin D directly modulates CD8+T specific cell response to Epstein–Barr virus^(25–27). Deficiency of UVB radiation during maternal gestation may also result in lower expression of foetal HLA-DRB1*15 gene and other non-HLA genes which influence autoimmune reactions⁽¹²⁾. Other possible mechanisms of vitamin D metabolism and

funkcja regulatorowych limfocytów T i większa proporcja autoreaktywnych komórek T predysponują do SM szczególnie w przypadku dzieci urodzonych wiosną^(4,8,28). Obecne badanie ma przynajmniej trzy ograniczenia, ponieważ nie bierze pod uwagę indywidualnego wystawienia ciężarnych matek na czynniki fizykochemiczne, spożycia witaminy D i osobniczej wrażliwości na promieniowanie UVB. Niemniej potwierdza ono hipotezę, że wybrane czynniki fizykochemiczne podczas matczynej gestacji są ważne w etiologii SM.

WNIOSKI

Dłuższe usłonecznienie i wyższy poziom promieniowania UVB podczas matczynej gestacji zmniejszają ryzyko SM u potomstwa i działają ochronnie. Analiza regresji wykazała istotną korelację pomiędzy miesięcznym TOCA i miesięczną liczbą urodzeń potomstwa z następowym SM.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Acheson E.: The epidemiology of multiple sclerosis. W: Mathews W., Acheson E., Batchelor J. (red.): *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1985: 3–46.
2. Ascherio A., Munger K.: Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann. Neurol.* 2007; 61: 504–513.
3. Marrie R.: Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 709–718.
4. Staples J., Ponsonby A., Lim L.: Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis. *BMJ* 2010; 340: c1640.
5. Willer C.J., Dyment D.A., Sadovnick A.D. i wsp.: Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ* 2005; 330: 120–123.
6. Cendrowski W.: Distortion of birth distribution in multiple sclerosis: relation to season, gender and residential province. *Med. Biol. Sci.* 2012; 26: 39–44.
7. Gardener H., Munger K.L., Chitnis T. i wsp.: Prenatal and perinatal factors and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 2009; 20: 611–618.
8. Disanto G., Watson C., Meier U. i wsp.: Month of birth and thymic output. *JAMA Neurol.* 2013; 70: 527–528.
9. Engelsen O., Brustad M., Aksnes L., Lund E.: Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem. Photobiol.* 2005; 81: 1287–1290.
10. Cendrowski W.: Wzrastające występowanie stwardnienia rozsianego u kobiet ma związek z paleniem papierosów. *Aktualn. Neurol.* 2013; 13: 267–274.
11. Waubant E., Mowry E.M., Krupp L. i wsp.: Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk. *Neurology* 2011; 76: 1989–1995.
12. Tang J., Zhou R., Luger D.: Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J. Immunol.* 2009; 182: 4624–4632.
13. Tremlett H., van der Mei I.A., Pittas F. i wsp.: Monthly ambient sunlight, infections and relapse rates in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2008; 31: 271–279.

T-cell responsiveness were recently investigated in relation to seasonal birth effect⁽⁸⁾. Examination of cord blood from healthy individuals born in May showed reduced concentration of vitamin D and decreased ratio of regulatory T-cell/effector T-cell⁽⁸⁾. MS genes are also active in cord blood T-cells⁽²⁸⁾. The data agree with hypothesis that less reactive vitamin D response elements (VDRE) inside HLA-DRB1*15 promoter region, lower vitamin D concentration, impaired regulatory T-cell function and increased proportion of T autoreactive cells predispose individuals to MS particularly those born in spring^(4,8,28). Present study has at least three shortcomings, because it does not take into account individual exposure of pregnant mothers to physicochemical factors, dietary intake of vitamin D and particular sensitivity to UVB radiation. Nevertheless, present investigation confirms the hypothesis that selected physicochemical factors during maternal gestation are capable of becoming important in the MS aetiology.

CONCLUSIONS

Longer insolation and higher level of UVB radiation during maternal gestation reduce MS risk in offspring and have protective effect.

Regression analysis proved significant correlation between monthly TOCA and the monthly number of offspring birth with subsequent MS.

14. Avgil M., Ornoy A.: Herpes simplex virus and Epstein-Barr virus in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection. *Reprod. Toxicol.* 2006; 21: 436–445.
15. Lauer K.: Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Expert Rev. Neurother.* 2010; 10: 421–440.
16. Sotgiu S., Pugliatti M., Sotgiu M.A. i wsp.: Seasonal fluctuation of multiple sclerosis births in Sardinia. *J. Neurol.* 2006; 253: 38–44.
17. Cendrowski W.: December insolation and UVB radiation are associated with multiple sclerosis mortality in Poland. *Aktualn. Neurol.* 2013; 13: 130–135.
18. van der Mei I.A., Ponsonby A.L., Blizzard L., Dwyer T.: Regional variation in multiple sclerosis prevalence in Australia and its association with ambient ultraviolet radiation. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 168–174.
19. Munger K., Levin L., O'Reilly E. i wsp.: Epstein-Barr virus, serum 25-hydroxyvitamin D and risk of multiple sclerosis: no evidence for interaction. *Mult. Scler.* 2010; 16 suppl. 10: S249.
20. Hensiek A.E., Sawcer S.J., Feakes R. i wsp.: HLA-DR 15 is associated with female sex and younger age at diagnosis in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 72: 184–187.
21. Ebers G., Sadovnick A., Dyment D.: Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *Lancet* 2004; 363: 1773–1774.
22. Handel A., Giavannoni G., Ebers G.C., Ramagopalan S.V.: Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2010; 6: 156–166.

23. Langer-Gould A., Gupta R., Van Den Eeden S. i wsp.: The curious case of vitamin D, pregnancy, breastfeeding and postpartum multiple sclerosis relapses. *Neurology* 2010; 74 supl. 2: A404.
24. Lucas R.M., Ponsonby A.L., Dear K. i wsp.: Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology* 2011; 76: 540–548.
25. Munger K., Ascherio A.: Risk factors in the development of multiple sclerosis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2007; 3: 739–748.
26. Lysandropoulos A., Jacquiéry E., Zekeridou A. i wsp.: Effect of vitamin D on Epstein-Barr-specific CD8+T cells in patients with early multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2010; 222: 16–17.
27. Ponsonby M., Lucas R.M., van der Mei I.A.: UVR, vitamin D and three autoimmune diseases: multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis. *Photochem. Photobiol.* 2005; 81: 1267–1275.
28. Maurano M.T., Humbert R., Rynes E. i wsp.: Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA. *Science* 2012; 337: 1190–1195.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocztę.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych. W tytule przelewu proszę wpisać: „Prenumerata AN”.
 - Drogą mailową: redakcja@neurologia.com.pl.
 - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.psychiatria.com.pl/gazeta.an/pol/index.php?akcja=zamow_prenumerate.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly “Aktualności Neurologiczne”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 8 EUR. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 30 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 8 EUR per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
 - By filling-in attached form and making a payment by bank or post-office.
 - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 For foreign subscribers: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Deutsche Bank PBC S.A. Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44 Account number: 15 1910 1048 2215 9954 5473 0002 SWIFT Code/IBAN: DEUTPLPK Please provide a precise address and nominative data.
 - By e-mail: redakcja@neurologia.com.pl.
 - By phone or by fax: phone: +48 22 651 97 83, fax: +48 22 842 53 63.
 - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.psychiatria.com.pl/gazeta.an/index.php?akcja=zamow_prenumerate.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.