

Medicinsk utredning och uppföljning

2009-09-29

Viviann Nordin



Diagnostik vid utvecklingsproblem - minst tre olika aspekter

benämning/term som stämmer bäst med symptom/problem

kartläggning - av svårigheter och starka sidor

medicinsk utredning

ger tillgång till samhällets insatser, rätt information osv.

för rätt träning, anpassning av miljö osv.

Ur livsperspektiv - vad har betydelse?

- tidig/intensiv - och fortsatt - träning
- stressfaktorer
- tillgång till 'autismvänlig miljö'
- samtidiga andra utvecklingsproblem
 - begåvning - begåvningsprofil
 - språk
- **ev. samtidiga sjukdomar/syndrom**

Autism kan finnas som del i ett syndrom:

skada eller genetiskt syndrom som ger ändrad funktion i hjärnan

autism

blindhet

dövhet

cerebral pares

utvecklingsstörning

Autismspektrumtillstånd förekommer

- hos 0,6-1% i en befolkning
- vanligare vid utvecklingsstörning
 - olika siffror - 15% - 28% (Bryson 2008 Canada)
- vanligare vid svår än vid lätt utvecklingsstörning
- speciellt ökad förekomst vid några syndrom
 - fragilt X-syndrom
 - tuberös scleros
 - fenyktonuri
 - syndromet CHARGE
 - ??

Moss J & Howlin P. Journal of Intellectual Disability Research 2009

Autism/autistiska drag finns

- ibland **kopplat specifikt till ett syndrom**
- ibland **kopplat till graden av utvecklingsstörning**
- viktigt uppmärksamma autism för att ge rätt insatser
- men även om diagnoskriterier stämmer kanske bilden är annorlunda?
 - ex. ögonkontakten vid Fragilt X syndrom
 - vid Retts syndrom annorlunda stereotypier, sällan autism

Studie av utvecklingsnivå hos 18 par av barn med Downs syndrom med och utan autism

Bild ur:

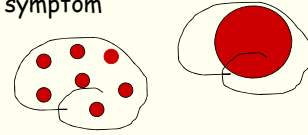
C. A. Molloy och medarbetare
Differences in the clinical presentation of Trisomy 21 with and without autism

Journal of Intellectual Disability Research 2009;
53 part 2:143-151

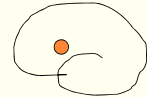
utvecklings-
nivån lägre i
gruppen med
autism

Samband mellan en 'hjärnskada' och funktionsstörningar

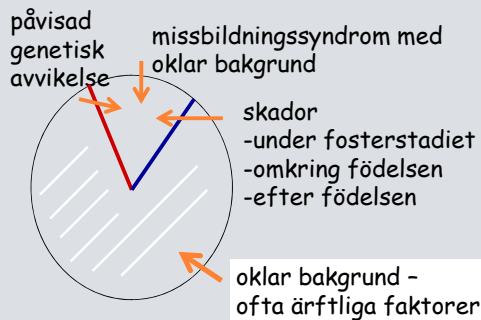
- utbredd dysfunktion i hjärnan ger omfattande symptom



- begränsad skada kan 'råka' drabba känslig punkt i ett nätverk



Orsak till autismspektrumtillstånd



Vad bör den medicinska utredningen innefatta?

- hitta samtidiga tillstånd som påverkar funktionen och kanske kan behandlas
 - sjukdom / syndrom / medicinskt tillstånd
 - synsvårigheter, hörselnedsättning
 - tillväxtstörning
 - annat som påverkar hälsa/välbefinnande
- bör hjärnan avbildas? - EEG göras?
- överväga genetisk utredning
- andra laboratorieundersökningar?

Vad visar magnetkameraundersökning vid autism utan känt annat syndrom?

- studier av **hjärnvoly**
 - ökad total volym i tidig barndom (hos en grupp)
 - variationer i storlek för olika områden
 - ex. tinninglob, amygdalakärnor - många olika fynd
- studier av **uppbyggnad och mognad**

Bild ur

Amaral och medarbetare, Trends in Neuroscience, 2007

med översikt över studier av hjärnans volym vid autismspektrumtillstånd

Vad visar magnetkameraundersökning vid autism utan känt annat syndrom?

- studier av **hjärnvoly**m
- studier av **uppbyggnad och mognad**
 - normalt eller med lätta, ospecifika fynd
 - ex. **signalförändringar i vit substans** (förbindelsestrådarna) - ex. i tinningloberna
 - hos 30/69 barn med autism, majoriteten hade också utvecklingsstörning
 - gav **inte anledning till åtgärd i något fall**

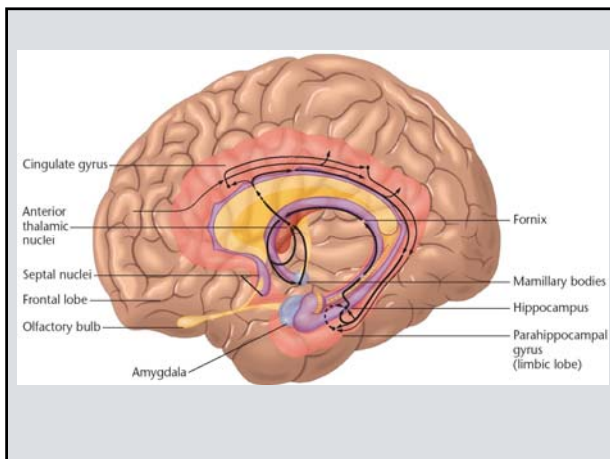
– Boddaert och medarbetare, 2009 (Paris)
www.plosone.org Volume 4; Issue 2

Bild som visar traktografi ur:

Luca Pugliese och medarbetare

The anatomy of extended limbic pathways in Asperger syndrome: A preliminary diffusion tensor imaging tractography study

NeuroImage 2009; 47: 427-434



Abnormal **functional connectivity** in autism spectrum disorders during face processing

Bild

... "possibly secondary to aberrant early developmental processes, may underlie functional abnormalities and their concomitant behavioural abnormalities."

Kleinhans m.fl. 2008 (Seattle, USA)
Brain 131: 1000-12

Orsak-verkan??

Magnetkameraundersökning/ datortomografi av hjärnan görs vid ...

- svår förlust av färdigheter / tillbakagång i utvecklingsnivå
- svårbehandlad epilepsi och/eller om EEG ger misstanke på lokaliserad process

+ vid ...

- enligt samma principer som vid andra tillstånd inom barnmedicin/neuropediatrik

Vid autism:

- ökad risk få epilepsi
 - speciellt vid autism + utvecklingsstörning
 - särskilt förhöjd risk svårbehandlad epilepsi med tidig debut
 - ibland kan epilepsi inverka på utvecklingen
 - men är inte förklaring till den tillbakagång man kan se i åldern 1½-2 år hos barn med autism

Flicka, 12 år gammal

Nu: autism, undervisning på träningskolenivå

Tidigare:

nyföddhetsperiod utan komplikationer;
från 2 års ålder svårbehandlad epilepsi

Utveckling:

normal i starten;
från 3-4 år - samma frågor och samma lekar;
'tjätig';
inga samtal, ingen lek med jämnåriga

Diagnos: Autism och generell
utvecklingsstörning -
sekundärt till **Tuberös scleros**

Från inga symptom till svår,
komplex bild:
tumörer i hjärnan,
epilepsi,
utvecklingsstörning, autism.

Dominant ärftlighet
- men nymutation i 50%



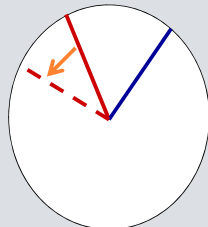
Epilepsi och autism: praktiska konklusioner

- misstänka/utesluta epilepsi vid anfall och vid förlust av språk och andra färdigheter
- observera ev. bieffekter till medicinering
 - vid höga doser, flera preparat
 - men i regel har behandlingen god effekt
 - och oftast sämre situation utan behandling
 - **ingen anledning att 'underbehandla' epilepsi** för att en person har autism
- viktigt att **upptäcka** autism hos barnen med svår epilepsi och utvecklingsstörning

Genetik

Orsak till autismspektrumtillstånd

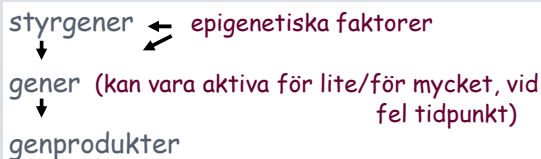
- med hjälp av ny
metodik kan
genetiska
förändringar
hittas hos en
större andel



-men obs - de nya metoderna får inte ge
'falsk säkerhet' (normal utredning är
inte lika med 'inget ärftligt')

Gener - strängar av DNA som

- är recept/koder för tillverkning av äggviteämnen
- komplext mönster för varje led i utvecklingen
- liten andel av generna är verksamma ('uttrycks')
- variation mellan olika vävnader och
- olika perioder i utvecklingen
- funktion i en gen påverkas av
 - styrgener ...
 - epigenetiska faktorer



och slutresultatet kan vara:

- utvecklingsprofil, begåvning
- speciella drag i beteendet
- sjukdom / riskfaktorer för sjukdom
- missbildningar

Genetik vid avvikelser i utvecklingen

- **genetisk förändring*** kopplad till syndrom/sjukdom som påverkar utvecklingen
 - kromosomförändring
 - mikrodeletions- eller duplikationssyndrom
 - mutation i en enskild gen
- **flera/många samverkande gener**
- samt inverkan av epigenetiska faktorer*
 - (ex. något leder till 'skev inaktivering av kromosomer' - i stället för att slumpen får avgöra vilken av de två kromosomerna i en cell som "uttrycks")

*kan ärvas eller uppstår hos individen

N, pojke 7 år

- vid 3 års ålder - påtagligt sen språkutveckling - också känslig/ängslig - kommer för utredning
- ärftlighet: mammas mosters barn har utvecklingsstörning
- DNA-analys med frågeställningen fragilt X visar full mutation
 - pojkens mamma har premutation utan några symtom
- föräldrar och förskola samarbetat
 - tränat lek, samspel, ögonkontakt vid kommunikation
- rädsla för höga ljud och ffr.a. hundar
 - begränsar i vardagen, remitterad till barnpsyk.-team



Pojkar med Fragilt X-syndrom, bilder från hemsidor för intresseföreningar

Fragilt X-syndromet (FXS)

- **den vanligaste formen av ärftlig utvecklingsstörning**
- ett 'trinukleotid-repetitions-syndrom'
- i en gen på X-kromosomen
- vid >200 repetitioner 'tystas' genen
 - 60-200 premutation
- FMRP (fragile X mental retardation protein)
 - ett äggviteämne som deltar i utvecklingen av nervceller
 - ex. Schuett et al 2009, Pfeiffer o Huber 2009

Fragilt X-syndromet

- 1 pojke av 4000 föds med syndromet
- för flickor med full mutation - från inga symptom till tydligt syndrom
- utveckling, beteende
 - pojkar får oftast **lätt-måttlig utvecklingsstörning**
 - flickor mera lindriga inlärningssvårigheter
 - sen språkutveckling, upprepningar i språket
 - hyperaktivitet
 - **ängslighet, känslighet för sinnesstimuli**
 - **svårighet med ögonkontakt**
- **autismspektrumtillstånd hos 20-50% ??**
 - risk för överdiagnostik?

J Moss & P Howlin. J of Intellectual Disability Research 2009

Studie av Fragilt X-syndrom

- ett barn i familjen har fått diagnos under perioden 2001-2007
 - medelålder vid diagnos
 - 36 månader för pojkar
 - 42 månader för flickor
 - familjen hade fått ett **yngre barn med full mutation** innan diagnosen var ställd på första barnet
 - i **25%** om första barnet var en pojke (53/213)
 - i **39%** om flicka (14/36)
- Bailey och medarbetare. Pediatrics 2009; 124: 527-33

Genetik vid autism - ex. från tvillingstudie

- tvilling till barn med autism
 - om **enäggstvillingar**
 - **autistiskt syndrom i 60%**
 - tillstånd inom autismspektrum i 92%
 - om **tväggstvillingar**
 - tillstånd inom autismspektrum i 10%

Bailey och medarbetare. Psychol Med 1995; 25: 63-77

Klar ärftlighet men ändå frågor:

- svårt förklara den stora skillnaden mellan enäggstvillingar och syskon
- och svårt att hitta 'sårbarhetsgenerna'
- hög andel av nya mutationer?
- eller har gener och **omgivningsfaktorer** tillsammans större effekt än var för sig??
- gendefekt som speciellt försämrar möjligheten att lära av erfarenhet???
- **hjbnnntrg58y**

Bl.a. Kinney m.fl. 2009; Moraine m.fl. 2009; Rutter 2008

Genetik vid avvikelser i utvecklingen

- genetisk förändring kopplad till syndrom/sjukdom som påverkar utvecklingen
 - kromosomförändring
 - mikrodeletions- eller duplikationssyndrom
 - mutation i en enskild gen
- flera/många samverkande gener
- samt inverkan av epigenetiska faktorer

- **samt inverkan av omgivningsfaktorer?**

Hypoteser och alternativ behandling

avvikande funktion i hjärnan

faktorer som bidrar till/utlöser en kedja av

"sårbarhetsfaktorer"

Finns det faktorer som bidrar till utvecklingen av autism?

- många teorier, många rapporter
 - tidiga infektioner ...
 - tarmsjukdom ...
 - immunologisk sjukdom - kärlekskada - dålig genomblödning i hjärnan??
 - en medfödd rubbning i ämnesomsättningen gör att tungmetaller samlas i kroppen??
 - samt ytterligare ...

Varför inte stödja **alla** behandlingsförsök?

- erfarenhet av att tidigare rapporter inte kunnat bekräftas (ex. secretin)
- företrädarna för alternativ behandling är ofta 'slarviga'/alltför entusiastiska
 - t.ex. refererar bara positiva fynd i de studier man bygger sin metod på
 - ändrar inte sina hypoteser efter ny forskning
 - samma företrädare kan tjäna bra med pengar
- vissa typer av behandling kan medföra **risiker för barnet!!**
- allt BRUS av rapporter gör att vi kanske inte observerar det som är viktigt???

En HYPOTES:

skadad tarmslemhinna släpper igenom peptider från gluten och kasein ut i blodet ('leaky gut')

peptider skadar hjärnan

opioida peptider utsöndras i urin (en markör)

Urinprover från

- 65 pojkar med autism, 158 utan
- analyserade med hittills använd teknik (vätskekromatografi) som visade 'toppar' av peptider i urinen hos vissa barn i båda grupperna
- fortsatt analys med ny och bättre metod (mass-spektrometri) visade att dessa toppar **inte** bestod av opioida peptider

• H Cass och medarbetare, Archives of Disease in Childhood, 2008; 93: 745-750

En HYPOTES:

skadad tarmslemhinna släpper igenom peptider från gluten och kasein ut i blodet ('leaky gut')

peptider skadar hjärnan

opioida peptider utsöndras i urin (en markör)

"We suggest that this present study demonstrates that children with autism should not be subjected to investigation of urinary opioid peptides or their parents to the expense of the assays which are still **widely advertised on the internet by commercial laboratories** around the world."

H Cass, 2008

Vilket hälsoläge har **gruppen** barn med autism??

- ingen ökad infektionsbenägenhet
- vanligare med selektivt intag av mat
 - men sällan näringsbrist eller tillväxtstörning
- vanligare med förstoppning

- och lika vanligt som bland alla barn med
 - celiaki, komjölsintolerans, födoämnesallergi ...
 - inflammatorisk tarmsjukdom
 - reflux av maginnehåll (som kan ge skador på matstrupen, smärtor, luftvägsbesvär)

Har barn med autism täta infektioner??

- samma frekvens infektioner under första två levnadsåren som i kontrollgrupp
 - Bild ur Rosen och medarbetare. Pediatrics 2007; 119: e61-e69

Inte vanligare med mag-tarm-problem **hos barn som sedan får diagnos autism**

- register-studie hos 'general practioners'
 - samma frekvens, 10%, med mag-tarm-symtom bland barn som fått diagnos autism som i kontrollgrupp
 - Black och medarbetare. BMJ 2002
- prospektiv studie med frågeformulär
 - 78 av ca 13 000 barn fått autismspektrumdiagnos
 - samma frekvens avföringsproblem tom 18 mån
 - vid 30 o 42 mån tendens till ökad avföringsfrekvens i gruppen med autismspektrumtillstånd
 - Sandhu och medarbetare. Arch Dis Child 2009

Hur ofta har barn med autism mag-tarmsymtom?

- populationsbaserad studie från Minnesota
 - 124 barn/ungdomar med autism + 2 matchade kontroller för varje
 - ställda diagnoser
 - **obstipation 34%** -- jfrt 18% hos kontroller
 - **selektivt ätande 25%** -- jfrt 16%
 - diarré, kräkningar, smärtor med samma frekvens
 - Ibrahim och medarbetare. Pediatrics 2009

Autism och immunologiska sjukdomar i familjen

- rapporter att immunologiska sjukdomar är vanligare i familjer till barn med autism
- ex. en registerstudie i Danmark, barn födda 1993-2004
 - ökad förekomst av :
 - reumatoid artrit och celiaki hos mödrar
 - diabetes typ 1 i familjen
- gemensamma ärftliga faktorer??
- ändrad miljö under fosterstadiet??
 - Atladottir och medarbetare. Pediatrics 2009

Ingår immunologiska reaktioner i förloppet vid autism?

- många olika avvikelser har rapporterats
- inte alls så tydliga fynd som vid kända autoimmuna sjukdomar som påverkar hjärnan !!
- **en hypotes att immunreaktion hos modern under graviditeten påverkar utvecklingen av hjärnan hos fostret ??**
 - Shi m.fl. 2009, Meyer m.fl. 2008, Winter m.fl. 2008

Kvicksilverförgiftning??

- hypotes att individer exponeras + har genetiskt orsakad störning i utsöndringen
- studie av 1047 barn 7-10 år i USA
 - ingen korrelation mellan mängden kvicksilver i vaccin m.m. och resultat på neuropsykologiska tester
 - Thompson och medarbetare 2007
- **inget kvicksilver i svenska barnvacciner sedan 1992**
- **men ev. kan tungmetaller påverka mutationsfrekvensen?? - och därigenom leda till autism??**

Inga bevis för att behandling mot tungmetaller behövs/hjälper!

- chelator-behandling gör att tungmetaller som är lagrade i kroppen utsöndras i urinen
- förberedande studie av 15 barn m autism, 4 utan
 - som fick chelatorsubstansen DMSA
 - test av mängden kvicksilver, kadmium, arsenik och bly som utsöndrades
 - **inga hållpunkter för tungmetallförgiftning**
 - Soden och medarbetare. Clin Toxicol 2007
- **risker med chelator-behandling**
 - urlakning också av nödvändiga metaller m.m.
 - en studie i USA stoppad



Medicinering

Hälso- och sjukvård som självklart ska erbjudas -

- uppföljning av tillväxt, syn, hörsel, vaccinationer
- obs av näringsintag, råd från dietist v.b.
- utredning vid symptom
 - på mag-tarm-sjukdom, oklara smärtor, allergi ...
 - ev. mer frikostigt än annars - pga svårigheter tyda signaler?
- **medicinering v.b.**

Medicinering vid autism och ...

- sömnstörning
 - finns någon orsak som
 - sömnapnéer, reflux, ??
 - **sömndagbok**, förbättra **rutiner**, 'sömnskola'
 - ofta **melatonin** till hjälp
 - kapslar (licenspreparat), med effekt några timmar och/eller
 - depottablett Circadin, 2 mg (idag utan läkemedelsrabatt), inte registrerat för barn (men används)

Melatonin vid autism

- utsöndring av melatonin-metaboliter i urin under natten signifikant lägre i grupp med autism än i kontrollgrupp
 - Tordjman och medarbetare. 2005
- 107 barn med autism behandlade med melatonin
 - sömn vid uppföljning 25% ua, 60% bättre
 - lätta bieffekter hos enstaka barn (ej ep-anfall)
 - Andersen och medarbetare. 2008

Medicinering vid autism och ...

- 'ADHD-problematik'
 - behandling kan övervägas vid uttalade problem med uppmärksamhet och impuls kontroll - som t.ex. påverkar inläring
 - samma preparat som vid 'isolerad' ADHD
 - metylfenidat (Concerta, Equasym, Medikinet, Ritalin)
 - atomoxetin (Strattera)
 - men inte god effekt lika ofta
 - försiktig start och dosökning
 - obs biverkningar

B, pojke 6 år

- tidigare/nuvarande sjukdomar
 - född med gomsplatt, opererad x 2
 - täta infektioner, periodvis nedsatt hörsel
- utveckling
 - brister i blickkontakt, mimik/gester
 - sen att tala, bristande språkförståelse
 - svår hyperaktivitet och impulsivitet
 - begränsad lek, 'ser' inte andra barn
- diagnos: tillstånd inom autismspektrum + 'ADHD-problematik'
- medicinering mot ADHD med god! effekt

Medicinering vid autism och ...

- irriterabilitet, utbrott, svängande humör, nedstämdhet - 'besvärlighet'
 - kräver **teamarbete!**
 - specialistkunskap i psykiatri/neuropsykiatri +
 - familj/vårdare/hab-team med kunskap om personen med autism
 - innan behandling startas
 - 'isbergstänkande' - orsak?? - något att förbättra??
 - avgöra 'arbetsdiagnos' eller symtombild att behandla
 - bestämma vilka symtom som skall observeras och hur
 - bestämma tid för utvärdering

Risperidon till barn med funktionshinder??

- 23 barn med Downs syndrom + autism + beteendestörning, ålder 8 år (+/- 2.6 år)
- dos 0,5-1 mg/dag i ca 3 mån
- god effekt mot utbrott och självdestruktivt beteende; förbättrad sömn
- viktuppgång 2,8 +/- 1,5 kg
 - Capone och medarbetare 2008

Risperidon-studie, forts.

- fortsatt medicinering till totalt 3 år (n=21)
 - den positiva effekten kvarstod
 - sparsamt biverkningar
 - vikten stabiliserades
 - inga metabola förändringar av betydelse (men hur väl studerat??)

Reyes och medarbetare 2006

Risperidon (Risperdal) till barn med autism

- atypiskt neuroleptikum
- med viss effekt mot irriterabilitet, repetitivt beteende och avskärmning
- biverkningar: ffr.a. viktuppgång
- små grupper behandlade

– Jesner m.fl. i Cochrane-studie 2007