

## Autism och medicinska syndrom/sjukdomar

2008-02-19  
Viviann Nordin

### Autism kan finnas

- tillsammans med alla andra former av funktionshinder
  - vanligare vid vissa former
  - **inget tillstånd som 'skyddar'**
- vid alla nivåer av begåvning
- vanligare vid generell utvecklingsstörning än vid normal begåvning
- och vanligare vid svår än vid lätt utvecklingsstörning

### Vad avgör prognosen\* vid autism?

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

\* livskvalitet, anpassning i samhället

### Generell utvecklingsstörning / intellektuellt funktionshinder / mental retardation (MR)

- **'avsevärd nedsättning av förståndsfunctionerna'** -  $IQ < 70$  enligt allsidigt sammansatt test (innebär begränsad utvecklingspotential)
- **väges samman med förmåga till anpassning** (behov av hjälp)
- har uppstått under utvecklingsperioden
  - (enligt 'Omsorgsbok' från 70-talet vilket stämmer väl med definition i DSM-IV / ICD-10)

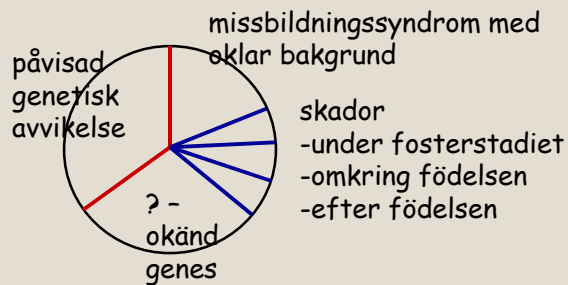
### Tecken på utvecklingsstörning

- **redan i nyföddhetsperioden**
  - som vid Downs syndrom
- **i småbarnsåldern / förskoleåldern**
  - långsam utvecklingstakt
  - ibland samtidigt annan diagnos (som autism)
- **i skolåldern**
  - stora inlärningsproblem



Barn med Downs syndrom (bild från hemsida)

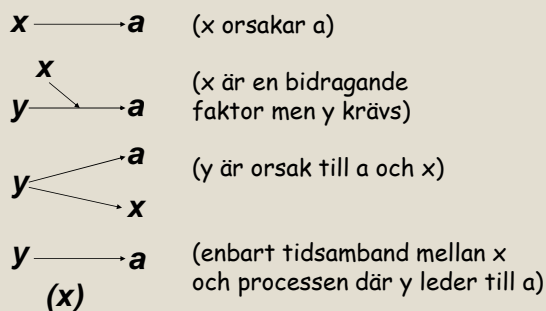
### Orsak till utvecklingsstörning



### Tillstånd inom autismspektrum



### Olika samband mellan tillståndet $a$ och faktorn $x$ :



### Genetik vid autism

- genetisk förändring ger syndrom/sjukdom som ofta/ibland också leder till autism
  - kromosomförändring
  - mikrodeletionssyndrom - liten bit av kromosom saknas (och andra mindre avvikelser i kromosomer)
  - mutation i en enskild gen
- 'sårbarhetsgener'
- samt inverkan av epigenetiska faktorer

### Utvecklingen vid Downs syndrom

- generell utvecklingsstörning
  - vid mosaicism ?
- med speciell profil - ofta
  - social-emotionell utveckling (++)
  - motorik (+/-)
  - språk (-)
  - abstrakt tänkande (--)
- men schablonbilden stämmer inte alltid - autism förekommer (8%)

Barn med "markörkromosom 15"  
(bild från hemsida)



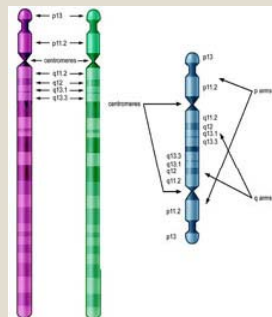
## Flicka, 6 år

- graviditet och förlossning u.a. Första barnet.
- 4 mån: BVC-sköterska misstänker sen utveckling och dålig tillväxt
- 8 mån: klart försenad, sparsamt joller, stereotypa rörelser
- 12 mån: utredning
  - EEG visade epileptiform aktivitet
  - magnetkameraundersökning ua
  - kromosomanalys ...

## 'Markörkromosom 15'

(isodicentrisk kromosom 15)

- liten extra kromosom med material från kromosom 15
- påverkan på utseende, tillväxt
- epilepsi
- utvecklingsstörning
- ibland autism
- sällsynt men förekommer vid kromosom-analys hos personer med autism



Isodicentric chromosome 15 (idic(15)). Two normal copies chromosome 15 (one chromosome comes from the mother and the other from the father (left)).

## Angelmans syndrom

- 1:12 000-20 000 barn
- nästan alltid en deletion 15q 11-13 i kromosom från modern
- utseende med bred mun, framskjutande haka, skelning, ljus hår, blå ögon
- ofta epilepsi
- balansproblem/ataxi
- svår utvecklingsstörning
  - inget tal, förstår bättre
- lättutlöst skratt - men också frustration
- stereotypier, kommunikationsproblem
  - svår utvecklingsstörning mer än autism?



Pojke med Fragilt-X-syndrom (från hemsida)

## Fragilt X-syndromet

- den vanligaste formen av ärftlig utvecklingsstörning
  - FMR1-genen på X-kromosomens långa arm
  - en 'trinukleotid-repeat'-sjukdom
- komplicerad form av ärftlighet
  - 1 pojke av 4000 föds med syndromet
  - flickor med full mutation kan ha allt från inga symptom till klart syndrom
  - både män och kvinnor kan vara bärare, ha en premutation

### Fragilt X-syndromet

- utseende
  - långsmalt ansikte med hög och bred panna
  - ofta stort huvudomfång
  - efter puberteten stora testiklar
  - låg muskeltonus och överrörliga leder
- utveckling och beteende
  - sen språkutveckling
  - lätt till måttlig utvecklingsstörning
  - hyperaktivitet
  - känslighet för sinnesstimuli, svårt med ögonkontakt m.m.
- autism hos en minoritet



Pojke med FAS  
(bild från hemsida)

### Fetalt alkoholsyndrom (FAS)

- alkohol påverkar fostret under hela graviditeten
- tillväxthämning före och efter födelsen
- mikrocefali, speciella ansiktsdrag
  - epikantusveck, slät överläpp
- utvecklingsproblem i varierande grad
  - utvecklingsstörning, ADHD, autism ...
- vanligt med hörselnedsättning
- vanligt med underutveckling av synbanorna
- andra missbildningar (som hjärtfel) förekommer

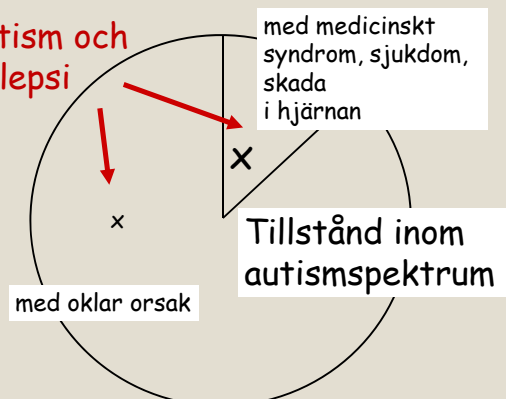
### Autism och hörselnedsättning - samband?

- gemensam bakomliggande orsak, ex
  - röda hund (rubella) i fosterstadiet
  - vissa andra tillstånd med skada/missbildning i hjärnstammen
    - ex. en liten andel av fallen med fosterskada pga thalidomid (Neurosedyn)

### Autism hos blinda barn

- koppling till skador och/eller missbildningar i CNS
- och oftast samtidigt generell utvecklingsstörning (undantag finns)
- alla blinda barn har något senare utveckling av mentalisering / theory of mind
- viktigt att hitta autismspektrumproblem - specialkunskap krävs vid utredning

### Autism och epilepsi



### Flicka, 12 år gammal

Nu: autism, skolgång i träningskola

Tidigare:

nyföddhetsperiod utan komplikationer

från 2 års ålder svårbehandlad epilepsi

utveckling -

normal i starten;

från 3-4 år - samma frågor och samma  
lekar; 'tjatig';

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.

Autosomalt dominant  
(gen från en förälder räcker) -  
men nymutation i 50%



### Tuberös skleros

(Tuberous sclerosis complex /TSC)

- kan orsakas av mutation i två olika gener som kodar för proteinerna tuberin resp. hamartin
- hamartin-tuberin-komplex
  - reglerar annat protein som
  - reglerar kaskad av tillväxtfaktorer
  - Marcotte 2006
- autism hos 17% av barn med TSC
- TSC hos 0,9% av barn med autism
  - enligt Wong, Hong-Kong, 2006

### Autism vid epilepsi

- minst 1/10 av personer med epilepsi har/får svårigheter inom autismspektrum
- extra vanligt med autism
  - vid ep + svår utvecklingsstörning
  - tidig debut av epilepsi
  - vid svår epilepsi med tillbakagång i utvecklingen

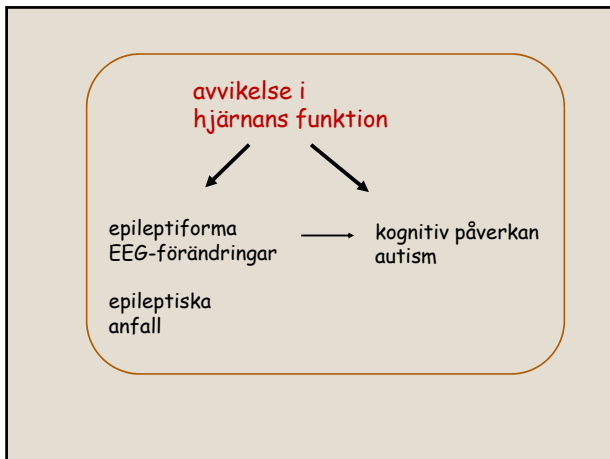
- Jämför - 'regressiv autism'
  - viss tillbakagång under andra levnadsåret
- Jämför - desintegrativ störning
  - tillstånd inom autismspektrum
  - svår förlust av färdigheter efter 2 års ålder

### Epilepsi vid autism

- 25-30% av personer med autism får någon gång epilepsi
- studie av 889 barn med autism
  - med EEG-registrering 24 tim
  - 61% hade epileptiform aktivitet på EEG - under sömn
  - samma frekvens om barnet haft/inte haft period med tillbakagång
  - vanligt med EEG-förändringar i ena el båda tinningloberna
  - Chez och medarb (Chicago) 2006

### Så vilket är då sambandet mellan epilepsi och autism?

- (sluppmässigt sammanträffande)
- oftast finns en bakomliggande störning i hjärnans funktion som ger både ep och autism
- hos ett fåtal barn finns epileptiform process i tidig ålder som kan påverka speciellt känsliga nätverk för social utveckling och kommunikation
- men epilepsi är en sällsynt orsak till regression vid autism

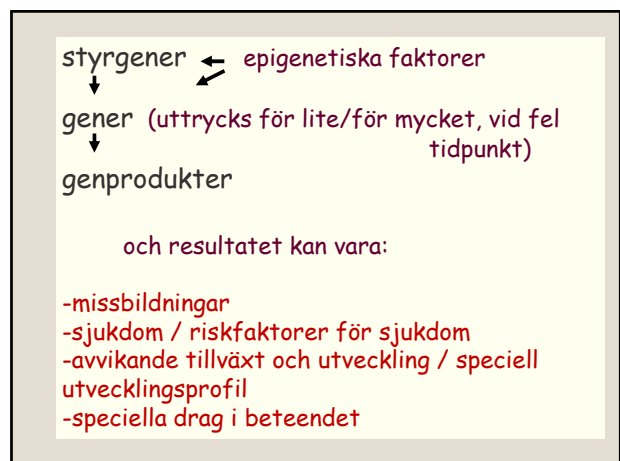


- ### Praktiska konklusioner
- inga bevis för att behandling mot epilepsi kan påverka utvecklingen i stort
    - Tuchman 2007
  - fast fallbeskrivningar av det motsatta finns
    - Deonna 2006
  - enstaka forskare rekommenderar behandling vid påvisade epileptiforma förändringar på EEG
    - Chez 2006
  - annars utreda och behandla epilepsi vid autism enligt "vanliga principer"
    - ingen anledning att "underbehandla"
  - och viktigt - tänka på autism vid epilepsi



- ### Genetik vid autism
- genetisk förändring kopplad till syndrom/sjukdom som ofta/ibland ger autism
  - 'sårbarhetsgener' och 'skyddande' gener
  - samt inverkan av epigenetiska faktorer

- ### Gener - strängar av DNA som
- är recept/koder för tillverkning av äggviteämnen
  - komplext mönster för varje led i utvecklingen
  - i viss stund är en liten andel av generna verksamma ('uttrycks')
  - variation mellan olika vävnader / tidpunkter
  - funktion i en gen påverkas av
    - styrgener, epigenetiska faktorer



### Enligt syskon/tvillingstudier

- 3-5% risk att syskon får autism
  - vilket lär stämma med multifaktoriell bakgrund
- tvilling till barn med autism
  - om **enäggstvillingar**
    - **autistiskt syndrom i 60%**
    - tillstånd inom autismspektrum i 92%
  - om **tvåäggstvillingar**
    - tillstånd inom autismspektrum i 10%
    - Bailey m.fl. 1995

### Aktuell syskonstudie från Japan

- förekomst av **autismspektrumtillstånd**
  - **bland alla barn 2,1%**
    - bland pojkar 3,3%, flickor 0,82%
  - **bland syskon till barn med autism 10%**
    - om första barnet var pojke - 7,7%
    - om första barnet var flicka - 20%
    - Sumi och medarb. 2006

### Japansk syskonstudie, forts.

- risken större för syskon till någon med det kön som har lägst prevalens
- det krävs större genetisk "belastning" för att en flicka skall få autism
- stämmer med s.k. **multifaktoriell tröskelmodell**
  - enligt Sumi 2006



### Teratologi

- = studie av missbildningar och deras orsaker, genetiskt och via omgivningsfaktorer
- **fosterskador med känd förekomst av autism**
  - röda hund-, **CMV-infektion under graviditet**
  - **etanol, kokain**
  - **thalidomid (Neurosedyn)\*** - Strömland m.fl. 1992
  - **valproat \***
- autism vid flera syndrom med "tidig fosterskada" med oklar genetik
  - med ofta påverkad funktion i hjärnstammen
- \*djurmodeller finns - man ser bl.a. ändrad funktion i gener som inverkar på utvecklingen

### Möjliga effekter av 'skador' i fosterstadiet

- direkt skada
- seneffekt
  - succesiv förlust av nervceller
  - ansamling av toxisk substans
  - 'skada' vid en tidpunkt men effekten synlig först med barnets utveckling
- immunologisk reaktion hos modern tidigt i graviditeten påverkar nervsystemets utveckling hos fostret??
  - Meyer m.fl. 2006

### Faktorer under graviditet och nyföddhetsperiod

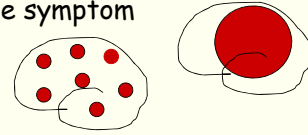
- svensk studie via register av barn <10 år som 1987-1994 vårdats med diagnos autism
- med autism 408 + jämförelsegrupp 2040
- i gruppen med autism fanns övervikt för
  - missbildningar
  - låg födelsevikt och även "tung för tiden"
  - inte helt optimalt vid förlossningen (Apgar <7 vid 5 min)
  - blödningar under graviditeten
  - rökning under tidig graviditet (enligt MVC-journal)
  - mödrar födda utanför Europa o Nordamerika
    - Christina Hultman, Pär Sparén, Sven Cnattingius; Epidemiology 2002

### Samband med missbildningar?

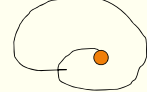
- många rapporter av diskreta yttre avvikelser i utseendet
- i studier av grupper med autism har man funnit ökad förekomst av missbildningar
  - i Danmark - Lauritsen m.fl. 2000
  - i Sverige - Hultman m.fl. 2002
  - i USA - Wier m.fl. 2006 -
    - ca 10% vid autismspektrumtillstånd, ca 6% i jämförelsegrupp
- typerna av missbildningar varierar

### Olika samband mellan en 'hjärnskada' och funktionsstörningar

- utbredd skada i hjärnan ger omfattande symptom



- begränsad skada kan 'råka' drabba känsliga punkter i nätverk



### Studier med avbildning av hjärnan

- snabb tillväxt under första levnadsåren
- annorlunda uppbyggnad av hjärnbarken
  - fler och smalare 'minikolumner'
  - fler 'sambandstrådar' i 'närområdet' - men sämre samverkan 'på avstånd'
  - Casanova 2007
- minskat antal av viss typ av celler i lillhjärnan (Purkinjeceller)

### Studier av hjärnans uppbyggnad och funktion vid autism

- vanligt med avvikelser vid funktionsstudier
  - men vad beror på skada och vad beror på annorlunda utnyttjande?

### Finns det en immunologisk reaktion i hjärnan vid autism?

- absolut inte den bild man ser vid de kända immunologiska sjukdomarna i hjärnan
- vid autism finns
  - normal nivå på celler och äggvita i cerebrospinalvätskan
  - intakt blod-hjärn-barriär
  - inte någon inflammation som påverkar blodkärl
- en särskild form av reaktion i glia-celler??
  - visat vid obduktioner enligt Vargas m.fl. 2005

### Så sammanfattningsvis om hjärnan

- inga tecken på
  - akut cellskada eller succesiv celledöd
- däremot hållpunkter för
  - förändring i viktig process tidigt i hjärnans utveckling
  - där genetiska faktorer och omgivningsfaktorer kan samverka
- effekten av denna 'felutveckling'
  - 'disconnection syndrome'?
  - avvikande funktion i spegelneuron??

### Spiegelneuron / "mirror neurons"

- kedjor av nervceller som är aktiva
  - när man utför en handling och
  - när andra gör samma rörelse
- en annan persons känsla påverkar samma kedjor, som när man själv känner
- förståelse av avsikt utan "lång tanke-process"
- viktigt för imitation av mimik/gester
- annorlunda funktion hos personer med autism?
  - Gallese 2006, Williams 2006, Rizzolatti 2006
- "man måste uppleva något inom sig för att verkligen förstå" (fenomenologisk filosofi)

### Två skilda nätverk i hjärnan??

- ett som är aktivt under utåtriktade, kognitiva uppgifter (som matte-beräkningar)
  - ett som är aktivt under sociala, emotionella, introspektiva uppgifter
  - studie med fcMRI (functional connectivity MRI)\*
  - 12 ungdomar med autism, 12 i jämförelsegrupp
  - ett nätverk förändrat vid autism medan det andra är intakt
    - Kennedy och Courchesne, NeuroImage 2008
- \* lågfrekventa spontana fluktuationer av BOLD (blood oxygenation level-dependent) signal i områden som hör samman funktionellt

### Neurokemi vid autism

- ett återkommande fynd sedan 1961 (!) är högt **serotonin** i blod (i trombocyter)
- serotonin bildas från aminosyran tryptofan - som finns i sädeslag, kött, mjölkprodukter
- serotonin är en **neurotransmittor**
- har också **betydelsefull roll under nervsystemets uppbyggnad**

### Neurokemi forts.

- aktuell **hypotes** - avvikelser i mängden serotonin i hjärnan under visst skede i fosterstadiet ger annorlunda uppbyggnad av hjärnan
  - Whitaker-Azmitia 2005, Boylan et al 2007
  - McNamara 2008

### Hypoteser

- mot 'min' bild av hur utvecklingen av nervsystemet tidigt kommit på fel spår står
- andra hypotesbyggen
  - skador i tarmen, läckage av peptider till hjärnan, oxidativ stress osv osv
- vad är visat?

### Aminosyror i blod

- inget speciellt mönster hos barn med autism
- men inte ovanligt med brist på essentiella aminosyror (som måste tillföras i kosten)
- risken något ökad vid gluten- och kaseinfri diet
  - Arnold m.fl., Rochester New York, 2003

### - om mag-tarmproblem vid autism

- välkänt med **nutritionsproblem pga selektivt ätande**
- varierande frekvens av trög mage, lös avföring, gaser m.m.
  - bl.a. pga olika definitioner och olika urval av barn att studera
- inga tecken på inflammation i tarmen enligt aktuell studie från Stockholm
  - 24 barn med autism -
  - markörerna calprotectin och NO i avföringen
  - Fernell m.fl. 2007

### Mag/tarm-sjukdomar före diagnos autism

- genomgång av register hos "general practioners" fann anteckning om detta för
- 9/96 barn med autism
- 41/449 barn utan autism (kontrollerade för ålder osv)
- alltså samma antal
  - Black et al, British Medical Journal, 2002

### Skall man analysera peptider i urin?

- speciellt mönster av peptider i urin som tecken på störning i omsättningen av opioider?
  - Reichelt, Oslo
- inget stöd i andra studier
  - senast enligt Hanna och medarb, 2007
- mitt svar: NEJ

### Kvicksilverförgiftning??

- 1047 barn 7-10 år
- 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**

### Behövs behandling mot tungmetaller?

- chelator-behandling gör att tungmetaller som är lagrade i kroppen utsöndras i urinen
- förberedande studie
  - 15 barn med autism, 4 utan
  - fick chelatorsubstansen DMSA
  - test av mängden kvicksilver, kadmium, arsenik och bly som utsöndrades
- **inga hållpunkter för tungmetallförgiftning**
  - Soden m.fl. 2007

### Hyperbar syrgasbehandling (HBOT)?

- rapporter om god effekt vid flera olika tillstånd
  - utan kontrollgrupper
- studie av barn med cerebral pares
  - med en kontrollgrupp som bara fick luft
  - samma resultat i båda grupperna
    - viss liten förbättring av motoriken
    - mer tydlig förbättring av självkontroll och uppmärksamhet
    - Collet 2001, Hardy 2002

### Viktigt med forskning - ex. secretin:

- Secretin är en peptid som är viktig för matsmältningen
- 3 barn med autism och mag-tarm-problem fick en injektion sekretin vid utredning - förbättrades
  - Horwath 1998, Maryland
- nya studier med 95 + 20 + 64 + 60 + 56 barn har inte visat någon positiv effekt
  - inte heller i subgrupper med mag-tarm-problem eller period med tillbakagång i utvecklingen

### Att tänka på vid tolkning av studier -

- **bias** (ungefär förutfattad mening)
- **placebo-effekter**
  - **är realiteter!**
- viktigt värdera antal och urval till studier
- behov att jämföra med förloppet utan någon behandling
- (nästan) alla barn med autism gör framsteg - metoden måste ge bättre resultat!!

### Önskvärt vid studier

- av t.ex. kompletterande och alternativ behandling
- slumpvis fördelning till grupp med/utan behandling
  - **"dubbel-blind" metodik** (varken familj eller den som bedömer) skall känna till vilken behandling barnet får
  - **"säkra" instrument vid bedömning**
  - **"god statistik"**

### Exempel på metod-studie: dubbelblind dietbehandling

- 13 barn med autism
- gluten- och kasein-fri diet - 6 v med, 6 v utan
- "dubbel-blind"
- inga mätbara förändringar på gruppnivå
  - men liten grupp, kort tid ...
- flera rapporter om god effekt
- vilka veckor hade barnen diet? - 5 föräldrar gissade rätt, 7 gissade fel
  - Elder o medarb. (College of Nursing, Gainesville, Florida) 2006

### Varför medicinsk utredning?

- förklara - underlätta
- ge underlag för genetisk vägledning
- behandla grundsjukdom (sällan)
- hitta och behandla samtidig sjukdom eller funktionsstörning
  - som epilepsi, syn-, hörselnedsättning
- hälsokontroll
- = samma principer som vid andra former av problem i utvecklingen

### Risker vid autism?

- selektivt ätande - nutritionsproblem
- obstipation
- skaderisker
- självdestruktivitet
- biverkningar till
  - medicinering
  - alternativ o kompletterande behandling
- missade sjukdomstecken, missad behandling
- förlust av ork och tid genom behandling utan effekt