

EN PÅ TUSEN DRABBAS AV AUTISM

Svensk tätposition inom barnneurologi/psykiatri

För svensk medicinsk forskning kring autism–Retts syndrom har Medicinska forskningsrådet, MFR, under de senaste åren delat ut ca 200 000 kronor/år. En särskild planeringsgrupp arbetar för att upprätthålla en hög internationell nivå och redovisar här sina aktiviteter.

Autism (infantil autism, »Kanners syndrom») innebär en, i allmänhet mycket svår, störning i den normala utvecklingen med bristande förmåga vad gäller ömsesidig social interaktion och kommunikation (verbal och icke verbal) tillsammans med mycket uttalad begränsning av beteendepertoar och fantasi. Symtom börjar oftast uppträda före 1 års ålder och praktiskt taget alla med svåra funktionsstörningar har uppvisat tecken härpå före 2,5 års ålder. Ungefär 1 på 1 000 födda barn drabbas och pojkar två–tre gånger så ofta som flickor.

Majoriteten (65–85 procent) har samtidigt mental retardation, och en tredjedel utvecklar epilepsi, antingen under de första levnadsåren eller i puberteten.

Ungefär var fjärde person med autism har samtidigt en annan medicinsk sjukdom såsom tuberös skleros, partiell tetrasomi 15 eller fragil X. En speciell variant av högfungerande autism (dvs autism med intelligenskvot överstigande 70) är troligen det s k Aspergers syndrom, som förekommer åtminstone tre gånger så ofta som autism.

Först på senare år har det blivit uppenbart att vissa tillstånd hos normalt begåvade individer med empatibrist, sociala interaktionsproblem, ritualism och snäva, monomana intressen är nära

besläktade med autism. Ibland uppfylls i sådana fall diagnoskriterier för Aspergers syndrom, andra gånger blir diagnosen »autistiska drag». I familjer med ett barn med autism är risken kraftigt ökad att syskon skall födas med autism, Aspergers syndrom eller autistiska drag.

Retts syndrom innebär alltid en mycket svår störning i den normala utvecklingen, som ofta fortlöper utan avvikelser under de första 6 till 18 levnadsåren. Därefter stagnerar utvecklingstakten, huvudet (hjärnan) slutar växa sekundärt till avstannad hjärntillväxt, den fysiska utvecklingen i övrigt bromsas upp, handfunktionen försämras liksom ofta social interaktionsförmåga och motorisk koordination. Efter några år igenkänns syndromet på kombinationen av försämrad/förlorad handfunktion, förlorat tal eller joller, svår utvecklingsstörning, skolios och epilepsi.

Den internationella sjukdomsklassifikationen, ICD-10, räknar Retts syndrom som en särskild variant av »autism och autismliknande tillstånd» eller »pervasive developmental disorders». Detta ifrågasätts av dem som menar att Retts syndrom bör ses som ett av många tillstånd som, liksom t ex tuberös skleros, har en undergrupp med betydande autistisk symptomatologi.

Inbjudna experter

Planeringsgruppen har vid sina möten presenterat pågående egen forskning liksom inbjudit internationella experter, t ex Margaret Bauman, som gjort banbrytande insatser på det neuropatologiska området vid autism, Uta Frith, som lanserat nya teorier om det kognitiv-psykologiska substratet vid autism och Aspergers syndrom, samt Thierry Deonna, som gjort betydelsefulla studier av sambandet mellan epilepsi/epileptogena EEG-förändringar och beteendevikelser.

Nya samarbetsprojekt inom forskningen om autism och Retts syndrom har initierats inom gruppen. Internationella samarbetsstudier, bl a med ovan nämnda Bauman och Frith, har startat.

Autism

Ifråga om autism är flera av gruppens medlemmar, eller inbjudna fors-

I planeringsgruppen, som sedan tillkomsten träffats vid sex tillfällen, ingår representanter för *barnneuropsykiatri* (S Ehlers, C Gillberg, A-L von Knorring, S Steffenburg), *psykiatri* (H-O Åkesson), *barnneurologi* (B Hagberg), *pediatrik* (I Witt-Engeström), *audiologi* (U Rosenhall), *klinisk barnneurofysiologi* (J Bjure), *neuropatologi* (Å Oldfors), *neurobiologi* (A Dahlström, A Hamberger), *genetik* (J Wahlström, M Anvret), *neurokemi* (P Fredman) och *kognitiv psykologi* (E Hjelmqvist).

Planeringsgruppen har under åren 1992–95 fått 251 000 kronor av Medicinska forskningsrådet för mötesaktiviteter.

kare, nu engagerade i internationellt uppmärksammade studier av neuropatologi [1], neurofysiologi (PET-scan, SPECT- och ABR-studier) [2], neurokemi (fr a monoaminer, glia- och synapsmarkörer i CSF) [3], genetik (syskonparstudie samt fragil X- och tuberös skleros-studier, utvidgade familjestudier och tvillingstudier) [4], neurooftalmologi [5], neuropsykologi [6], klinik (bl a tidiga symtomstudier och utarbetande av diagnosinstrument) [7] samt prognos [8]. Preliminära resultat från dessa studier – ännu ej publicerade eller under publicering – visas i Faktaruta 1.

Retts syndrom

Forskargruppen är avseende Retts syndrom intensivt engagerad i frontlinjeforskning inom neuropatologi [1], neurofysiologi [2], neurokemi [3], genetik [4] och klinik [5]. Preliminära resultat från dessa studier, eller studier gjorda av inbjudna forskare, redovisas i Faktaruta 2. För ännu ej publicerade data anges referenser eller huvudansvarig.

Intensiv forskning

Planeringsgruppen har haft ett mycket positivt inflytande på forsknings-samordning och intensitet inom området autism och Retts syndrom. Praktiskt taget alla som är aktiva inom dessa forskningsfält i Sverige är medlemmar eller adjungerade till gruppen. Möjligheten att regelbundet inbjuda andra

Författare

CHRISTOPHER GILLBERG

professor, ordförande i planeringsgruppen, avdelningen för barn- och ungdomspsykiatri, Göteborgs universitet, Annedalsklinikerna, Göteborg.

FAKTARUTA 1

Preliminära resultat vid autism (referens eller huvudansvarig, om ännu ej publicerade data)

Neuropatologi

- Minskat antal Purkinjeceller i cerebellum. Minskat antal avvikande dentritter (Anders Oldfors)
- Minskat antal Purkinjeceller i cerebellum, avvikande dentritträd. »Too many cells too small»; amygdala [5, 8]

Neurofysiologi autism

- Minskat blodflöde temporalt och frontalt vid SPECT [10]
- Specifika avvikelser i Brodmanns area 8 vid PET (Christopher Frith, Stephan Ehlers, Christopher Gillberg)
- Ökad frekvens perifer hörselnedsättning. Förlängt III-V-intervall på ABR (Ulf Rosenhall)

Neurokemi autism

- Förhöjd GFA-proteinnivå i CSF [1]
- Förhöjd/förändrad gangliosidomsättning i CSF (Pam Fredman, Annika Lekman, Viviann Nordin)

Genetik

- Förhöjd frekvens autism och Aspergers syndrom bland syskon till barn med autism [9]
- Fragil X ger förhöjd frekvens av autism [9]
- Tuberös skleros ger kraftigt förhöjd risk för autism [8]
- Hög konkordans för autism bland enägstvillingar, låg bland tvåägstvillingar [9]
- Autismliknande tillstånd hos barn med kromosomal fragilitet i närheten av fragil X-locus (Jan Wahlström)

Neurooftalmologi

- Förhöjd frekvens av autism vid kongenital blindhet (inklusive ROP), Moebius syndrom och thalidomid-embryopati [15]
- Avvikande ögonrörelser vid autism [9]

Neuropsykologi

- Avvikande neuropsykologiska fynd vid testning med WISC, WCST, Theory of Mind-test och tester av »exekutiva funktioner» (Stephan Ehlers, Agneta Nydén, Erland Hjelmqvist)

Klinik

- Speciella symtom iakttagbara före 18 månaders ålder [4]
- Skallomfånget är ökat vid idiopatisk autism och Aspergers syndrom [8, 9]
- Hög frekvens autism vid epilepsi/mental retardation [8, 9, 14]

Prognos

- Mycket variabel (tidig död/psykosocial oförmåga, suicid, vuxenpsykiatrisk diagnos och till »nästan frisk» vid Aspergers syndrom) [7, 9, 14].

världsauktoriteter inom klinik och grundforskning har inneburit ytterligare stimulans för ett redan mycket aktivt svenskt forskningsfält.

Efter tillkomsten av planeringsgruppen har svenska forskare kommit att inta en alltmer framskjuten position inom barnneuropsykiatri/barnneurologi. Planeringsgrupper av detta slag har stor betydelse för upprätthållandet av hög forskningsstandard inom relativt smala områden. Autism och Retts syndrom är sådana smala forskningsfält, som dock, i sig, torde innehålla nycklar till en bättre förståelse också av det normala nervsystemets utveckling och tidiga funktion.

Litteratur

1. Ahlsén G, Rosengren L, Belfrage M, Palm A, Haglid K, Hamberger A et al. Glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid of children with autism and other neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 734-43.
2. Åkesson HO, Wahlström J, Witt-Engerström I, Hagberg B. Rett syndrome: Potential gene sources – phenotypical variability. *Clin Genet* 1995; 48: 169-72.
3. Anvret M, Zhang ZP. Current status of genetic research in Rett syndrome. *Neuropediatrics* 1995; 26: 88-9.
4. Baron-Cohen S, Allen J, Gillberg C. Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack and the CHAT. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 839-43.
5. Bauman ML. Microscopic neuroanatomic abnormalities in autism. *Pediatrics* 1991; 87: 791-6.
6. Belichenko PV, Oldfors A, Hagberg B, Dahlström A. Rett syndrome: 3-D confocal microscopy of cortical pyramidal dendrites and afferents. *Neuroreport* 1994; 5: 1509-13.
7. Ehlers S, Gillberg C. The epidemiology of Asperger syndrome. A total population study. *J Child Psychol Psychiatry* 1993; 34: 1327-50.
8. Gillberg C. *Clinical child neuropsychiatry*. Cambridge and New York: Cambridge University Press, 1995.
9. Gillberg C, Coleman M. The biology of the autistic syndromes. *Clinics in developmental medicine* No 126. London, New York: Mac Keith Press, 1992.
10. Gillberg IC, Bjure J, Uvebrandt P, Gillberg C. SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) in 31 children and adolescents with autism and autistic-like conditions. *European Child & Adolescent Psychiatry* 1993; 2: 50-9.
11. Hagberg B. Rett syndrome – a review. *Acta Paediatr* 1995; 84: 971-6.
12. Hagberg B, ed. Rett syndrome – clinical & biological aspects. *Clinics in Developmental Medicine* No. 127. London: Mac Keith Press, 1993.
13. Hagberg BA, Skjeldal OH. Rett variants: a suggested model for inclusion criteria. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 5-11.
14. Nordin V, Gillberg C. Autism spectrum disorders in children with physical or mental disability or both. Part I: Epidemiological and clinical findings. *Dev Med Child Neurol* 1996, in press.
15. Strömland K, Nordin V, Miller M, Åkerström B, Gillberg C. Autism in thalidomide embryopathy: A population study. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 351-6.

FAKTARUTA 2

Preliminära resultat vid Retts syndrom

Neuro-histo-morfologi

- Unika utvecklingsavvikelser i dendritträdets finare arkitektur [6]
- Stöd för att hjärnförändringarna vid Retts syndrom är av mycket tidig postnatal genes och inte utgörs av prenatala missbildningar (sålunda ingen dysgenesi) [11, 12]
- Perspektiv på sikt för någon form av biologisk behandlingsbarhet i form av vid födelsen insatt trofisk faktor. Det har dock ännu ej kunnat påvisas brist på sådan trofisk faktor; biologisk screening finns ej heller tillgänglig [11]

Neurofysiologi

- Avvikande perfusions-/cirkulationsmönster i hjärna enligt SPECT [12]

Neurokemi

- Biokemiska studier avseende flera markörer pågår [11]

Genetik/Genealogi

- Märklig genetisk transmissionsform indicerad, stämmer ej med hos mänskliga kända nedärvningsprinciper. Signifikant ökad konsanguinitet inom mor- och farföräldragenerationerna. Distinkta geografiska »Rettbyar» med kluster flera generationer bakåt i tiden (slutet av 1700-/början av 1800-talet) [2, 3]
- Exklusion av flertalet kända X-kromosom-loci [3]
- Exklusion av visst apoptos-locus (Bc12) [3]
- Preliminära stöd för kromosomal lokalisering av Rett-sjukdomen till korta armen på kromosom 11 [3]

Klinik

- Skallomfångsanalys av förlängsämning av tillväxt i relation till motorisk invaliditet vid 12 års ålder (Gudrun Hagberg, Ingegerd Witt-Engerström, Ylva Stenbom)
- Diagnostisk modell utarbetad för definiering av atypiska Rett-varianter utanför det klassiska Rett-området. Samarbetsprojekt Sverige-Norge [13]
- Rett-varianter finns. Av särskilt intresse är för närvarande »preserved speech variant» [11-13]
- Kartläggning av Rett-skolios, analys av naturalförloppet i olika grupper och stadier av sjukdomen [12]
- Sammanfattande kliniska utvärderingar var vi idag står i den komplexa kliniska diagnostiken. Detta gäller inte minst kartläggningen av de mycket speciella symtom- och beteendevikelserna som karaktäriserar Retts syndrom: hyperventilations- och apnéepisoderna, luftslukningen (»bloating»), det karaktäristiska tandknarrandet, de trofiska fotförändringarna, benhyperhidrosen m m [12].