

# GILLBERGCENTRUM FÖR NEUROPSYKIATRI VID SAHLGRENSKA AKADEMIN

- **Bakgrund och mål**

Klassisk autism är ett av de tillstånd som är mest allvarligt handikappande för en människas utveckling. Andra autismspektrumstörningar (ASCs "autism spectrum conditions"), inklusive Aspergers syndrom, är vanligare än autistiskt syndrom och kan leda till svår eller måttlig psykosocial dysfunktion både under barndomsåren och senare i vuxenlivet. ASCs överlappar med – och kan vara svåra att särskilja från – andra tidigt symptomatiska syndrom som föranleder utvecklingsneurologiska kliniska undersökningar (ESSENCE, "early symptomatic syndromes eliciting neurodevelopmental clinical examinations") ett begrepp som nyligen lanserats av Christopher Gillberg). ESSENCE omfattar, bland andra syndrom, ADHD, Tourettes syndrom, dyspraxi (DCD). Vid Gillbergcentrum kommer ASCs och andra ESSENCE (inklusive anorexia nervosa) att studeras med avseende på epidemiologi och utveckling över tid, klinisk presentation/tidiga symptom och komorbiditet, heritabilitet och molekylär genetik, neurobiologi, neurofysiologi, neuropsykologi, och behandling.

Under 2011-2015, kommer Gillbergcentrum – under ledning av Christopher Gillberg (CG) och innehavaren av Birgit Olssons lektorat/professur i Neuropsykiatri – att fokusera på

- I. **epidemiologi och "komorbiditet"** för ASCs – inklusive autism och Aspergers syndrom – och andra ESSENCE (inklusive anorexia nervosa och andra tidigt förekommande allvarliga ätstörningar), undersökandes variation sett till kultur, region och kön, och tidstrender;
- II. **tidiga symptom (inklusive spädbarnssymptom)** – tidig screening och diagnos av ASCs;
- III. **genetiska och epigenetiska studier** av ASCs och andra ESSENCE i form av alltifrån tvillingstudier och förlängda familjestudier till DNA- och genfunktion;
- IV. **patogenesen** för ASCs och andra ESSENCE, inklusive neurokemi, medicinsk imaging, och neurofysiologiska skillnader;
- V. **epilepsi** inom ESSENCE och ESSENCE hos barn med feberkramper, och svårbehandlad epilepsi
- VI. ASCs inom särskilda **beteendefenotypsyndrom**, inklusive utfallsstudier;
- VII. **neuropsykologin**, inklusive **eye-tracking**, hos ASCs och andra ESSENCE;
- VIII. **utfall och ingripande**, inklusive livskvalitet och hälsoekonomi för ASCs;
- IX. **genuseffekter** kommer att analyseras för samtliga ovanstående punkter och utgör huvudfokus för en speciell flickorienterad underordnad studie.

- **Översikt av forskningsfältet**

ASC har blivit ett högprioriterat forskningsområde. Amerikanska NIH (nationella hälsoinstitutet) och brittiska MRC (medicinska forskningsrådet) har identifierat ASC som ett forskningsområde i behov av starkt ekonomiskt stöd från statliga finansieringsorgan. Autistiskt syndrom, som förr troddes vara en extremt sällsynt *sjukdom* är nu konceptualiserad som en klinisk presentation av ett bredare spektrum/ett av flera syndrom med liknande men inte identiska fenotyper. Mycket av detta förändrade perspektiv på autism är ett resultat av de banbrytande ASC-studierna som Göteborgsgruppen har genomfört, och reflekteras i titeln på Gillbergs nya omfattande lärobok för Oxford University Press, "The Autisms". I mer än 25 år har Gillberggruppen varit – och är fortfarande – i framkant inom autismforskning rörande epidemiologi, klinisk presentation, genetik, epigenetik, neurobiologi, och prognos. CG har handlett ett stort antal doktorander till doktorsexamen, varav 6 har doktorerat de senaste 4 åren, och han handleder för närvarande 11 doktorander till inom projektet. Göteborgsgruppen har genererat 100 refereegranskade publikationer sedan 2007 (januari 2011). De flesta av Gillberggruppens banbrytande forskningsfynd har nu blivit – eller håller på att bli – replikerade av andra grupper, inklusive den högre förekomsten, den höga frekvensen av

associerade medicinska störningar (12-35% av alla fall av autistiskt syndrom), den nästan universella ”komorbiditeten” med andra utvecklings- eller psykiatriska störningar som kan diagnostiseras, den höga frekvensen av ”autistiska drag” bland barn i allmänhet, gener kopplade till autism (neurologiner, neurexin, SHANK-3 och andra tidiga utvecklingsneurologiska gener som påverkar synapsbildning, och som rapporterats av Gillberggruppen i Nature och Nature Genetics 2003, 2007, 2008, 2009 och 2010), frontotemporal dysfunktion och hjärnstamsskada (viktiga delar av det s.k. default-nätverket, som består av hjärnstammen, lillhjärnan och de prefrontala och temporal regionerna i hjärnan) som ofta påträffas inom ASCs, hög frekvens av ASCs vid förekomst av specifika medicinska tillstånd (inklusive ett antal så kallade beteendefenotypsyndrom) och dålig prognos i klassiska fall av autism, något bättre för Aspergers syndrom. Vid andra tillfällen har vi varit först med att replikera andra gruppers viktiga forskningsfynd, såsom mycket hög ärfthet (tvillingstudier), och kromosomregioner av intresse för kartläggning av gener och analys av kandidatgener. Genom forskning och utveckling, har CG också bidragit starkt till det förändrade perspektivet, såväl nationellt som internationellt, på beteendestörningar hos barn, framförallt i fråga om ADHD. Christopher Gillberg, tillsammans med forskarkollegan och hustrun Carina Gillberg, och deras kollega Maria Råstam och hennes doktorand Elisabet Wentz har även legat i täten inom långtidspopulationsstudier rörande anorexia nervosa, som demonstrerat det nära sambandet mellan denna svåra ätstörning och ASC/ESSENCE.

- **Projektbeskrivning**

Den övergripande designen för studier genomförda vid Gillbergcentrum ser ut som följer:

- ✓ Identifiering av alla möjliga fall inom en geografiskt begränsad ålderskohort, följt av (a) noggrann klinisk undersökning i syfte att identifiera alla fall, och (b) långtidsuppföljning.
- ✓ Värkning av fall av ASC och andra ESSENCE (inklusive anorexia nervosa) både på Barnneuropsykiatriska kliniken (BNK), som är Göteborgs rikstäckande klinik för ASC-diagnostik, genom olika befolkningsbaserade projekt i Göteborg, Stockholm (där CG är konsult), Glasgow och Bergen (CG gästprofessor) och Färöarna (CG konsult), och, vid behov, adekvata jämförelsegrupper för (a) tvärsnitts-/fall-referentstudier, (b) noggrann jämförelse med befolkningsgrupperna i syfte att belysa hur representativ (eller icke-representativ) den kliniskt identifierade gruppen är, och (c) utfallsstudier där fall av ASC fungerar som sina egna kontrollgrupper
- ✓ Alla fall diagnostiseras efter omfattande och detaljerade neuropsykiatriska/neuropsykologiska/neurobiologiska utvärderingar och lever alla upp till strikta operationaliserade fenomenologiska kriterier för ASC. Verktøyen för screening och diagnostik är internationellt accepterade. I de fall där befintlig metodologi är bristande, utvecklas verktøyen istället inom Gillbergcentrum. I det senare fallet, blir dessa verktøy, i sin tur, ofta de nya internationella ”standardverktøyen” på området (t.ex. CHAT, ASSQ, ASDI, ASDASQ, A-TAC, DISCO-11, se nedan).
- ✓ Därmed innehåller den större gruppen av ASC/ESSENCE-fall en representativ proportion värvad efter befolkningscreening. Denna representativa grupp utgör ett unikt urval sett ur ett internationellt perspektiv. De jämförs med kliniskt värvade grupper utifrån en mängd olika bakgrundsvariabler. Analyserna har visat att kliniskt värvade Göteborgsfall av autism – på grupp-nivå – liknar fall hämtade ur den allmänna befolkningen. Nya fall kommer att värvas under 2011-2015 både genom BNK, och genom flera nya populationsscreeningstudier.
- ✓ De befolkningsrepresentativa grupperna följs ur ett prospektivt perspektiv och kontrasteras mot andra grupper både utanför och inom gruppen av ESSENCE (epilepsi,

mental retardation, ADHD, Downs syndrom, 22q11-deletionsyndromet, och "normala") och matchas utifrån olika aspekter (kön, ålder, klasstillhörighet etc), beroende på frågorna som ställs i varje enskild studie.

- ✓ De befolkningsrekryterade grupperna av fall med ASC/ESSENCE är särskilt intressanta eftersom man med fog kan anta att väldigt få fall med syndromet har missats. (Steffenburg & Gillberg 1986, Gillberg et al. 1991, Gillberg & Wing 1999). Ett register på BNK fungerar som en "lättillgänglig" databas för alla diagnostiserade fall i Göteborg.

#### Definition av populationsgrupper av ASC och andra ESSENCE

ASC-kohorterna i Göteborg, Stockholm, Bergen, Glasgow och Färöarna är unika utifrån ett internationellt perspektiv. Ingen annan grupp har tillgång till liknande stora urval av befolkningsrepresentativa fall (undersökta i enlighet med ett djupgående studieprotokoll som samtliga nämnda forskningsgrupper använder) som tillåter långtidsuppföljning. Stora grupper av individer (n>1500) med ASC/ESSENCE som uppfyller DSM-III-R/DSM-IV/föreslagna DSM-V-kriterier för autismspektrumsyndrom eller Gillbergs (1991) kriterier för Aspergers syndrom, har identifierats av den göteborgska gruppen för autismforskning, och finns tillgängliga att studera. De nya Göteborgs- (n=120), Stockholms- (n=200), och Glasgowkohorterna (n=300), som för närvarande håller på att screenas och fastställas i samarbete med Carmela Miniscalco, Elisabeth Fernell respektive Helen Minnis, kommer att vara unika i det att de är de hittills största förskole- och spädbarnspopulationerna av barn med ASC/ESSENCE genomgåendes långvariga, djupgående långtidsuppföljningsbedömningar.

#### Internationell-interdisciplinär forskning

Gillbergcentrum för Neuropsykiatri är interdisciplinärt och involverar samarbete mellan lokala, inhemska och internationella genetiker, neurofysiologer, patologer, radiologer, epidemiologer, kognitiva psykologer, utbildningsspecialister, logoped, barnläkare, allmänläkare, neurologer och psykiatriker

#### Arbetsplan

Projektet består av flera delar:

- I. Epidemiologin och "komorbiditeten" hos ASC och andra ESSENCE inklusive regional och kulturell variation, tidstrender och genuseffekter och ålder vid fastställd diagnos*

Åtta befolkningscreeningstudier avseende ASC och andra ESSENCE (inklusive anorexia nervosa) har genomförts eller pågår för närvarande, tre i Göteborg (Wentz 2000, Gillberg et al 2006, Nygren et al 2009), två på Färöarna (Ellefsen et al 2006, Biskupsto et al pågående), en i Bergen (Posserud et al 2006), en i Stockholm (Fernell & Gillberg 2010) och en i Glasgow (Thompson et al 2009, och pågående). Screening-metoderna för de fyra kohorterna av skolbarn (en göteborgsk, två färöiska) har liknat eller liknar dem som använts i Gillberg et al (1991), Ehlers & Gillberg (1993) och Posserud et al (2006, 2008). Frågeformuläret ASSQ (Autism Spectrum Screening Questionnaire) och fokuserade registersökningar har använts för detektion, och antingen DISCO (DIagnosis of Social and Communication disorders, alltså diagnos av sociala och kommunikativa störningar) eller ADI-R, och, i vissa studier, ADOS för preciserade diagnostiska bedömningar. Dessa diagnostiska verktyg har också använts (eller används för närvarande) i de tre förskolekohorterna (Göteborg, Stockholm, Glasgow), men screening-metoderna inkluderar istället M-CHAT-formuläret och en språkscreening. Det pågår också stora studier av ADHD i samarbete med Bergen och Glasgow. Alla fall genomgår ett lämpligt IQ-test eller Vineland Social Maturity Scale. Ett av upptagningsområdena är Göteborg (målområdet i de föregående studierna avseende autism, ADHD, och anorexia

nervosa), vilket möjliggör analys av möjliga förändringar över tid i fråga om förekomst inom ett geografiskt distrikt. Särskilda åtgärder vidtas för att försäkra att man inte missar några flickor/kvinnor under screening-processen, men, trots det, tror vi att, åtminstone inom den färöiska befolkningen har ett antal flickor med ASC missats i den första befolkningsstudien. De färöiska ASC-kohorterna och deras familjer deltar för närvarande i en stor familjegenetisk studie (se nedan), och uppföljande screening av den populationsgrupp som man ursprungligen riktade in sig på kommer, med hjälp av ASSQ, och A-TAC (Hansson et al 2005), att fokusera på att hitta tidigare förbisedda flickor och på de faktorer som bidrog till att de missades första gången. Tillgången till dessa olika kohorter möjliggör analys av eventuella förekomstskillnader utifrån region och ålder vid fastställd diagnos. Anorexia nervosa-kohorten och dess kontrollgrupper kommer att följas upp med samma verktyg 25 år eller mer efter störningens uppkomst. Detta kommer att möjliggöra ytterligare precisering av den fenotyp av anorexia vars utfall liknar det för ASC (medan utfall inom undergruppen med anorexi men inte ASC generellt sett verkar mycket bra).

Ett nytt screening-frågeformulär (som Kopp och Gillberg har tagit fram), skraddarsytt för "flickbeteenden", kommer att användas vid sidan av vårt väletablerade ASSQ i vidareuppföljningen av kohorterna. Två andra nyligen utvecklade screening-frågeformulär för föräldrar (FTF (Kadesjö et al 2004) och A-TAC) kommer att användas för att täcka in spektrumet av komorbida "ESSENCE"-problem associerade med autism. Epidemiologiska studier är mödosamma, tidskrävande och kostsamma. Bra studier av denna sort kan, emellertid, fortfarande genomföras mer rigoröst och ge mer pålitliga resultat i Skandinavien (och Skottland) än i de flesta andra regioner i världen. Det internationella forskningsområdet har ett stort intresse för dessa studier. Detta är delvis på grund av den exceptionella möjligheten att bemöta frågan om huruvida förekomsten av autism håller på att stiga (i Göteborg, på Färöarna, eller både och), och om så är fallet, vilka skäl det kan finnas till detta. Våra preliminära analyser indikerar att, åtminstone i Göteborg, är förekomsten stabil, och att ökningen i registrerade fall av autism snarare beror på ökad medvetenhet än en reell ökning av antalet "faktiska" fall. Möjligheten att jämföra forskningsfynd från våra nya studier med dem från de tidigare populationsstudierna av autistiskt syndrom i Göteborg och på Färöarna är en unik tillgång som ingen annan internationell grupp kan erbjuda. Eva Billstedt (psykolog) disputerade nyligen på dessa frågor, och **Rannva Biskupsto** (psykolog), **Eva Kocovska** (psykolog), och **Martina Barnevik-Olsson** (barnpsykiatriker) håller för närvarande på att registrera sig för doktorsstudier avseende Färöarna- och Stockholmskohorterna (se längre ned).

## *II. Tidiga symptom/identifiering av ASC/ESSENCE, inklusive eventuell differentierande genuseffekt*

En internationell samarbetsstudie tillsammans med ledande autismforskare i Storbritannien (Simon Baron-Cohen) och USA (Marian Sigman) har färdigställts men data har inte ännu analyserats. Detta projekt riktar in sig på att identifiera tidiga symptom av autism genom att i spädbarnsåldern undersöka syskon till individer diagnostiserade med autistiskt syndrom. Syskonen värvas prospektivt och undersöks (inklusive på videoinspelningar) vid 4, 8, 12, 18, 36, 72, och 120 månaders ålder. Man väljer syskon eftersom de löper omkring 20 gånger större risk att ha autism jämfört med barn inom befolkningen i stort. Liksom inom andra delar av projektet, fokuseras det specifikt på en möjlig skillnad i fenotyp beroende på kön. Studien inkluderar även bekräftelse av CHAT (Checklist for Autism in Toddlers, alltså checklista för autism hos barn i koltåldern), utvecklad av oss under 1990-talet (Baron-Cohen et al. 1992).

En annan studie avseende tidiga symptom, som kommer att utgöra grunden för doktoranderna **Gudrun Nygren** (barnläkare) och **Gunilla Andersson** (speciallärare), har just lanserats. Alla 30 månader gamla barn i Göteborg screenas för tal- och språkproblem och autistiska symptom (M-CHAT). Barn som screenar positivt och en grupp barn som screenar

negativt, plus alla barn under 30 månaders ålder hos Barnvårdscentralen som misstänks lida av ASC, refereras till BNK för djupgående utvärdering, inklusive BNK-protokollet som berörts under punkt I. Specialläraren besöker barnet i förskolemiljön och intervjuar personal, helt omedveten om all vidare work-up som utförs på kliniken. Detta görs med en specifik tanke om att bedöma möjligheten att det bästa diagnostiska verktyget för unga barn som misstänks ha ASC är att undersöka förskolesituationen ”på plats”. Alla barn som diagnostiserats med ASC kommer att refereras för omedelbart intensivt flerdimensionellt ingripande och följas upp i enlighet med strukturerade studieprotokoll. Denna uppföljning görs av ”blinda” bedömare över en period på flera år. Interventionsstudier rörande dessa barn kommer att utgöra grunden för doktoranden **Birgitta Spjut** (psykolog). Undergrupper av barnen med respektive utan ASC inom detta projekt kommer att delta i genetiska och neurofysiologiska (EEG och eye-tracking) studier som kommer att generera ytterligare doktorandprojekt.

Glasgow- och Stockholmstudierna (som båda finansieras separat) kommer att tillhandahålla data för tidiga symptom (inklusive eventuella indikatorer som identifierats vid födseln) av ASC och utgöra grunden för att föreslå förbättring av spädbarnsscreening för tidigaste möjliga identifiering av ASC (vilket har visats vara viktigt för tidigt ingripande och bättre utfall). Stockholmskohorten kommer att ges samma och liknande eye-tracking-paradigm som de som använts i den nya Göteborgsstudien av tidiga symptom, och detta kommer att ge en möjlighet att genomföra en interregional jämförelse av resultat.

### *III. Genetiska studier av ASC*

En annan internationell samarbetsstudie pågår för närvarande på rörande genetiken för autism. Denna studie omfattar en europeisk syskonpar-, trilling-, och ”berörd individ”-studie lanserad och ledd av Gillberg, i samarbete med Marion Leboyer, en ledande fransk autismforskare, och Thomas Bourgeron, en världsledande fransk molekylärgenetiker vid Pasteurinstitutet. Kandidatregioner på kromosomer 1,2,6,7,15,16,17,18,22 och X – huvudsakligen identifierade i vår första genotypning-studie av syskonparen (Philippe et al 1999) – är nu eller håller på att bli kartlagda. Samarbetet med det världsledande franska genetiska laboratoriet är avgörande. Tillsammans har vi identifierat varianter av, och muterade, neurologiner (tidiga utvecklingsgener som påverkar synaptogenes) hos familjer med flera fall av autism (Jamain et al 2003) och demonstrerat att möss överbelastade med neurologiner beter sig på ett mycket autismliknande sätt, upptäckter som har replikerats eller för närvarande håller på att replikerats av andra grupper. Vi har även funnit SHANK-3-genvarianter (inblandade i glutamatmetabolism) (Durand et al 2009). Tillsammans med det stora internationella konsortiet AGP (Autism Genome Project) har vi funnit evidens som implicerar en neurexingen (en annan tidig utvecklingsgen som påverkar synaptogenes) i fall av autism. Alla dessa upptäckter har publicerats i Nature eller Nature Genetics. Vi har nyligen även identifierat variationer och mutationer hos ASAT-genen i fall av autism och ADHD och demonstrerat att dessa kan relateras till minskad melatoninaktivitet (Melke et al 2008). Vi är för närvarande inblandade i ett omfattande projekt med Thomas Bourgeron där vi undersöker frekvensen och typen av CNVs i vår stora autism-urvalsgrupp. Vi samarbetar även med Niklas Dahls grupp i Uppsala, Britt-Marie Anderlids grupp i Stockholm, och Elias Eriksson från avdelningen för farmakologi vid Göteborgs Universitet för olika delprojekt rubricerade som ”Genetiska studier”. Microarray-studier och studier avseende den möjliga kopplingen mellan ASC och androgenrelaterade gener och funktioner pågår för närvarande. Vår nuvarande ”autism-DNA-bank” omfattar fullständiga kliniska data och DNA från ungefär 760 individer, varav omkring 420 lider av ASC. Denna studie kommer att ligga till grund för minst två doktorsavhandlingar, där ena är Gudrun Nygrens.

Vi är också väldigt aktivt inblandade i den nya Unga Svenska Tvillingregisterstudien rörande autism; finansiering för den är dock inte inkluderad här. Flera artiklar (t.ex.

Lichtenstein et al 2010) från denna studie har publicerats i mycket högt ansedda medicinska tidskrifter.

#### *IV. Patogenesen för ASC, inklusive eventuella neurofysiologiska könsskillnader*

GAP samarbetar med flera svenska, norska, danska, brittiska, franska, och amerikanska grupper i jakt på den underliggande patofysiologin för ASC. Alla våra studier på det här området utgår delvis ifrån två kompletterande teorier, default network-teorin (Buckner et al 2008) och teorin om dysfunktion hos synaptiska gener och klockgener (Bourgeron 2007).

Vi har publicerat PET- och SPECT-studier rörande AS och autistiskt syndrom (Happé et al 1996, Gillberg et al 1993). PET-studien var ett samprojekt med en ledande autismgrupp i London; SPECT-studien genomfördes i samarbete med kollegor från Göteborg. Vi planerar ytterligare funktionella imaging-studier med Martin Ingvar vid Karolinska Institutet, och dessa kommer att inkludera högfungerande ungdomar med ASC som utsätts för kognitivt utmanande uppgifter.

Just nu pågår en djupgående studie av specifika EEG-mönster, och EEG-respons på sensoriska stimuli i mycket unga barn med autistiskt syndrom (utan epilepsi), i samarbete med Mikael Elam och Elena Orekhova vid Institutionen för neurovetenskap och fysiologi i Göteborg. Denna studie, som även kommer att analysera vilket inflytande kön och genetiska faktorer har, kommer att ingå i Gudrun Nygrens doktorsavhandling.

Endokrina parametrar/genetiska markörer utforskas i ett samprojekt med Elias Eriksson.

Hjärnpatologin i fall av ASC undersöks i ett gemensamt obduktionsprojekt med Albert Einstein School of Medicine in New York (Karen Weidenheim och Isabelle Rapin) (Weidenheim et al 2001).

Vi var först med att demonstrera en stark koppling mellan talidomidembryopati, hjärnstamskada under första trimestern, och autism (Strömberg et al 1994). Upptäckten ledde till att vi startade en ny studie på tre andra tidiga hjärnstamskadesyndrom, nämligen Möbius syndrom, Chargesyndrom och Goldenhars syndrom. Rapporter från denna studie har redan publicerats (Johansson et al 2001, 2006), och ett antal andra utgjorde grunden för en doktorsavhandling av Maria Johansson 2007. ASC är starkt överrepresenterade bland fall av dessa syndrom. Vi håller, tillsammans med Pat Rodier i Rochester, USA, på att forska vidare på sambandet mellan talidomid/hjärnstam i ett projekt finansierat av NIH.

#### *V. Epilepsi inom ESSENCE och ESSENCE inom epilepsi*

Epilepsi förekommer hos 25-35% av alla med autistiskt syndrom och är huvudfokus för en annan doktorsavhandling av barnläkare Susanna Danielsson (2009). Den kliniska typen, EEG-korreleten och neuroimaging-resultaten kommer att jämföras mellan representativa grupper av individer med ASC. Den longitudinella utvecklingen av epilepsi i fall av autism bevakas i resultatstudien (*VIII. Se nedan*). Uppföljning av autismsymptom pre- och postoperativt hos barn som genomgår epilepsikirurgi är ämne för en särskild underordnad studie. En interkulturell autism-epilepsistudie, i samarbete med Brian Neville, Martin Bax, Jeremy Turk och doktorand Nicola Barnes i London, håller för närvarande på att färdigställas. Det pågår nu även en ny allmän populationsstudie av autism och andra ESSENCE i förhållande till feberkramper; denna kommer att ligga till grund för en doktorsavhandling av neuropediatriker **Gill Nilsson**.

#### *VI. ASC och andra ESSENCE bland särskilda beteendefenotypsyndrom*

Som nämnts ovan studeras flera "hjärnstamsyndrom" utifrån hur de förhåller sig till förekomst och typ av ASC. Beteenden och neuropsykologi för personer med ASC är också ämne för en omfattande studie av 100 individer med 22q11-deletionsyndromet, som utgjorde grunden för en doktorsavhandling av psykiatriker **Ylva Anckarkrona**. Studier av ASC-beteende/neuropsykologi görs också i mindre grupper av individer med Downs syndrom, Williams syndrom, Möbius syndrom, och tuberös skleros i syfte att försöka fastställa

hjärnmekanismer/riskfaktorer som kan förklara det faktum att endast vissa fall med dessa kromosom-/genstörningar har ASC.

*VII. Neuropsykologin för autistiskt syndrom, AS, och anorexia nervosa, med hänsyn till kön.*

En neuropsykolog på BNK, som år 2000 disputerade på neuropsykologiska och kognitiva upptäckter på området autistiskt syndrom (Nydén 2000), har nu gått vidare till att undersöka interhemisferisk överföring inom ASC. Baserat på en hypotes om glutamatergisk dysfunktion hos personer med autism, förutspåddes det att autismgruppen skulle prestera dåligt på test som rörde hjärnbalksfunktion. Projektet – genomfört i samarbete med Arvid Carlsson – fick fram stöd för denna hypotes (Nydén et al 2004). Nydén och doktorand **Bibbi Hagberg** kommer att fortsätta detta neuropsykologiska arbete genom att mäta inlevelseförmåga, central coherence (förmåga att se större samband), narrativ förmåga, pragmatik, dikotiskt lyssnande och andra uppmärksamhetsbaserade uppgifter i familjer till syskonpar som identifierats i de genetiska studierna, och genom att mäta procedurrell inläring och eye-tracking hos de nya epidemiologiska urvalsgrupperna av ASC och hos barn med ”specifikt” språkhandikapp. I den 25-åriga uppföljningsstudien av anorexia nervosa-fall och kontrollgrupper från den allmänna befolkningen, kommer neuropsykologi i högsta grad att stå i centrum.

*VIII. Resultat och ingripande vid autistiskt syndrom, Aspergers syndrom, och anorexia nervosa inklusive livskvalitet och hälsoekonomi*

En grupp på 120 individer med autistiskt syndrom/atypisk autism identifierade efter populationsscreening av Göteborgsgruppen under barndomen (under 10 års ålder) har blivit uppföljda vid åldrarna 17-40 år med hjälp av bland annat djupgående klinisk undersökning och DISCO. Detta är den längsta prospektiva uppföljningsstudien av representativa fall av autism någonsin. Vissa av fynden som gjordes låg till grund för psykolog Eva Billstedts doktorsavhandling (2007). Den standardiserade mortalitetsration inom denna grupp kommer att analyseras i en ny studie.

En grupp på 100 män/pojkar med Aspergers syndrom identifierade efter populationsscreening och registersökningar av Göteborgsgruppen under barndomen (under 15 års ålder) har följts upp 5-20 år senare vid åldrarna 15-35 år. Detta är den första prospektiva långtidsuppföljningsstudien av Aspergers syndrom som någonsin genomförts (Gillberg & Cederlund 2005). En del av resultaten låg till grund för barnpsykiatriker Mats Cederlunds doktorsavhandling (2007). Neuropsykologiska upptäckter från den här studien kommer att inkluderas i psykolog Bibbi Hagbergs doktorsavhandling. Ny uppföljning av kohorten i åldrarna 20-40 år pågår för närvarande.

Ytterligare en grupp bestående av 60 kliniska fall med Aspergers syndrom följs upp i tidig vuxen ålder med hjälp av, bland andra verktyg, DISCO. Denna grupp ställs mot 60 ålders- och könsmatchade fall av schizofreni i syfte att analysera överlappning/gränser mellan de två grupperna. Datainsamling rörande detta kommer att färdigställas inom kort. Denna studie kommer att utgöra grunden för doktorsavhandlingar skrivna av doktoranderna **Tove Lugnegård** (psykiatriker) och **Maria Hallerbäck** (barnpsykiatriker).

Utfallen efter ett respektive två år efter olika typer av ingripande, inklusive intensiva Brett upplagda träningsprogram. Detta arbete kommer att ligga till grund för en doktorsavhandling för **Åsa Lundholm-Hedvall** (psykolog).

Utfallet i vuxen ålder för ASC är också i fokus i **Lena Nylanders** doktorsarbete, som studerar kohorter av vuxenpsykiatriska patienter, med inriktningen att försöka identifiera ASC och utveckla screening-verktyg för ASC inom vuxenpsykiatriska vården.

Det 25-åriga utfallet för anorexia nervosa kommer att studeras bland de 51 fall och 51 köns- och åldersmatchade jämförelsefall som följts sen tidiga tonåren.

Inom alla dessa studier, kommer livskvalitet, hälsoekonomi, och familjens upplevelse av situationen att studeras.

#### *IX. Genuseffekter – ”Flickprojektet”*

ASC är mycket vanligare bland manliga individer, med en kvot på ungefär 4:1 mellan pojkar och flickor under barndomen. Vi var bland de första som belyste möjligheten att flickor/kvinnor som drabbas av de typiska brister som ASC medför kan uppvisa en något annorlunda beteendefenotyp än pojkar/män (Kopp & Gillberg 1992, Gillberg 1992, Kopp 2010). Exempelvis kan flickor ibland inte presentera med misstanke om ASC utan istället med andra handikappande problem såsom depression och anorexia nervosa. Till följd av detta har ett projekt med medvetet höjd kvot av deltagande flickor pågått sedan 1998. Hundra flickor (i åldrarna 3-18 år) med problem med social interaktion undersöktes mycket ingående utgående ifrån ASC och komorbiditet. Dessa har ställts mot ”icke-klinikflickor” ur befolkningen i stort, och kommer att ställas mot klinikpojkar med sociala interaktionsproblem, i syfte att försöka identifiera kliniska/biologiska (inklusive genetiska/neurokemiska) könsspecifika markörer för ASC. Det 10-åriga utfallet för dessa flickor kommer att analyseras i en ny studie, med start 2011. Slutsatserna som kan dras utifrån studien av dessa flickor kommer att vara vägledande för hur man skall gå till väga i flera av de andra substudierna. Denna studie var huvudfokus för **Svenny Kopp** (psykiatriker) när hon disputerade i september 2010.

#### • **Preliminära resultat**

Göteborgsstudierna av ASC/ESSENCE har pågått i 35 år och har varit ledande inom det internationella forskarsamhället i mer än 25 av dessa. Dessa prospektiva longitudinella populationsbaserade och kliniska fall-kontrollstudier riktar in sig på frågor som rör förekomst (inklusive förändringar över tid), diagnostisk identifiering, genetik, patogenes, neuropsykologi och utfall.

Vår grupp var först med att påvisa en högre förekomst av autism (än vad som tidigare rapporterats) (Gillberg et al 1991), en upptäckt som sedan dess har replikerats av de flesta andra forskargrupper (Fombonne 2005). Förekomsten av autistiskt syndrom ligger omkring 1-3 per 1000 individer snarare än 1-5 på 10000, vilket var den gängse angivna siffran i litteratur fram tills 1990-talet. Det har på senare tid kommit rapporter som indikerar att förekomsten kan vara ännu högre (Gillberg & Söderström 2003, Baron-Cohen et al, personlig kommunikation) och ett, högst kontroversiellt, påstående att denna ökning skulle kunna bero på förändrade vaccinationsmönster i västvärlden. I pionjärstudier rörande Aspergers syndrom fann vi att förekomsten låg på ungefär 4 på 1000 (Ehlers & Gillberg 1993, Kadesjö et al 1999). Dessa resultat har nu replikerats av andra (se t.ex. Fombonne 2005). Vi var de första som rapporterade den höga frekvensen av ASC-drag bland barn inom befolkningen i stort (Posserud et al 2006) och lade fram teorin att empatistörningar, t.ex. ASC (Gillberg 1992), skulle kunna befinna sig i ena änden av normalfördelningen av empatisk förmåga inom befolkningen.

Göteborgsgruppen var bland de första att dokumentera vikten av underliggande specifika störningar, skador och dysfunktioner i hjärnan inom autism i kliniska, neuroanatomiska och neuroradiologiska studier. Vi var tidigt i framkant i fråga om genetisk forskning på området, fortsättandes på samma spår som en brittisk tvillingstudie (Folstein & Rutter 1977), en riktig milstolpe på området, hade påbörjat. Gillbergs internationella konsortium P.A.R.I.S. samarbetar med Bayleys grupp i Storbritannien, och det stora Autism Genome Project (AGP), och det finns stora separata (inklusive EU och NIH) anslag för dessa projekt rörande genetiken för autism. Tillsammans har studierna i Storbritannien och Göteborg fått fram starka belägg för att klassisk autism har extremt hög heritabilitet (t.ex. Steffenburg et al 1989).



Ny evidens från den stora studien rörande unga svenska tvillingar (som Gillberg och hans grupp samarbetat med från start) ger ännu starkare belegg för denna heritabilitet i ett populations-sammanhang, inklusive den delade heritabiliteten med någon annan störning inom ESSENCE-gruppen (Lichtenstein et al 2010). Sedan tidiga 1990-talet har Gillberg lett projektet P.A.R.I.S., som fokuserar på genetiken för autism, och som har identifierat kromosomregioner av intresse och genmutationer inom ASC (Philippe et al 1999). Flera kandidatgener håller på att utforskas, inklusive neurologiner, neurexin, SHANK-3 (som vi har funnit vara muterade/implicerade i fall av ASC, alla dessa upptäckter har publicerats i Nature eller Nature Genetics), och andra gener inblandade i glutamatergisk, serotonergisk, melatonergisk, dopaminergisk transmission (t.ex. Jamain et al 2007, 2007, Melke et al 2008, Pinto och AGP 2010). VI har också varit först med att påvisa den patogenetiska vikten av genetiska fynd i uppföljande funktionella studier och knockoutmusmodeller. De flesta av våra fynd har nu bestyrkts av flera andra grupper.

Göteborgsgruppen har också varit ledande på området i fråga om studier av fenomenologiska skillnader relaterade till kön, ålder, och typ, grad och lokalisering av associerad hjärndysfunktion i fall av autism (Kopp & Gillberg 1992, Happé et al 1996, Gillberg 1999, Kopp 2010). Utvecklingen av screening-verktyg och diagnostiska verktyg för autism och dess spektrumstörning har varit en oerhört viktig och helt väsentlig del av forskningen (Baron-Cohen et al 1992, Ehlers & Gillberg 1993, Leekam et al 2000, Nylander & Gillberg 2001, Gillberg et al 2001, Kadesjö et al 2004, Hansson et al 2005). Utan denna forskning hade man inte kunnat komma över den nya epidemiologiska och kliniska kunskap vi har nu.

#### • Betydelse

Gillbergcentrum kommer att vara världsledande inom forskning på autism och andra ESSENCE. De epidemiologiska delarna (nya studier rörande förekomst, tidiga symptom och komorbiditet, utfall/intervention-studier, samt metodologiska och genetiska studier) är unika och kan inte genomföras vid andra forskningscenter. Att kunna följa ASC/ESSENCE över tid och region är särskilt viktigt och något som bevakas med stort intresse av det internationella forskarsamhället. De genetiska och patofysiologiska studierna är mycket viktiga och kommer, tillsammans med resultat från andra grupper, att kraftigt öka vår kunskap om de grundläggande, inklusive neurologiska, mekanismerna som ligger bakom utvecklingen av autistiska och andra utvecklingsneurologiska symptom, och, därmed, mekanismerna som står för normal social respektive kommunikativ utveckling. Interventionsstudien är unik. Tidig identifiering av ASCs och andra ESSENCE kommer att leda till tidigt ingripande, vilket, i sin tur, kommer att leda till bättre utfall.

#### • Referenser

*Baron-Cohen S, Allen J, Gillberg C. (1992) Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack and the CHAT. Br J Psychiatry 161:839-43.*

*\*Billstedt E, Gillberg IC, Gillberg C. (2005) Autism after adolescence population-based 13-22-year follow-up study of 120 individuals with autism diagnosed in childhood. J Autism Dev Disord 5:351-6*

*Bourgeron T (2007) The possible interplay of synaptic and clock genes in autism spectrum disorders. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 72:645-54.*

*Buckner RL, Andrews-Hann JR, Schacter DL (2008) The brain's default network: anatomy, function and relevance to disease. Ann NY Acad Sci 1124:1-38.*

*Croen LA, Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S. (2002) The changing prevalence of autism in California. J Autism Dev Disord 32:201-15.*

*Danielsson S, Gillberg IC, Billstedt E, Gillberg C, Olsson I. (2005) Epilepsy in young adults with autism: a prospective population-based follow-up study of 120 individuals diagnosed in childhood. Epilepsia 2005; 46:918-23*

*Durand CM et al (2007) Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. Nature Genetics 39:25-7.*

*Ehlers S, Gillberg C. (1993) The epidemiology of Asperger syndrome. A total population study. J Child Psychol Psychiatry 34:1327-50.*

*\*Ellefsen A, Backman H, Billstedt E, Gillberg IC, Gillberg C. (2006) Autism in the Faroe Islands. An epidemiological study. J Autism Dev Disord 37:437-44 .*

*Fernell E, Gillberg C (2010) Autism spectrum disorder diagnoses in Stockholm preschoolers. Res Dev Disabil 31:680-5*

*Folstein S, Rutter M. (1977) Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. J Child Psychol Psychiatry 18:297-321.*

*Fombonne, E. (2005) Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. J Clin Psychiatry 66 Suppl 10:3-8.*

*\*Gillberg C, Cederlund M. (2005) Familial and pre- and perinatal factors in Asperger syndrome. J Autism Dev Disord 35:159-66.*

*\*Gillberg C, Cederlund M, Lamberg K, Zeijlon L. (2006) "The Autism Epidemic". The registered prevalence of autism in a Swedish urban area. J Autism Dev Disord 36:429-35.*

*Gillberg C, Steffenburg S, Schaumann H. (1991) Is autism more common now than 10 years ago? Br J Psychiatry 158:403-9.*

*Gillberg C. (1992) Subgroups in autism: are there behavioural phenotypes typical of underlying medical conditions? J Intell Disab Res 36:201-14.*

*Gillberg C. (1999) Neurodevelopmental processes and psychological functioning in autism. Dev Psychopathol 11:567-87.*

*Gillberg C, Wing L. (1999) Autism: Not an extremely rare disorder. Acta Psychiatr Scand 99:399-406.*

*\*\*Gillberg C. (1992) The Emanuel Miller Memorial Lecture 1991: Autism and autistic-like conditions: subclasses among disorders of empathy. J Child Psychol Psychiatry 33:831-42.*

*Gillberg C, Gillberg IC, Råstam M, Wentz E. (2001) The Asperger Syndrome Diagnostic Interview (ASDI): a preliminary study of a new structured clinical interview. Autism 5:57-66.*

*\*Gillberg C, Söderström H. (2003) Learning Disability. Lancet 362:811-21.*

*Gillberg IC, Bjure J, Uvebrant P, Gillberg C. (1993) SPECT in 31 children and adolescents with autism and autistic-like conditions. Eur Child Adolesc Psychiatry 2:50-9.*

*Hansson S-L, Svanström A, Råstam M, Gillberg IC, Gillberg C, Söderström H. (2005) Psychiatric telephone interview with parents for screening of childhood autism – tics, attention-deficit hyperactivity disorder and other comorbidities (A-TAC): Preliminary reliability and validity. Br J Psychiatry 187:262-7.*

*Happé F, Ehlers S, Fletcher P, Frith U, Johansson M, Gillberg C, et al. (2006) "Theory of mind" in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome. NeuroReport 8:197-201.*

*\*\*Jamain S, Quach H, Betancur C, Råstam M, Colineaux C, Gillberg IC, Söderström H, Giros B, Leboyer M, Gillberg C, Bourgeron T et al. (2003) Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins *NLGN3* and *NLGN4* are associated with autism. Nature Genet 34:27-9.*

*Johansson M, Wentz E, Fernell E, Strömmland K, Miller MT, Gillberg C. (2001) Autism spectrum disorders in Möbius sequence: a comprehensive study of 25 individuals. Dev Med Child Neurol 43:338-45.*

*\*Johansson M, Råstam M, Billstedt E, Danielsson S, Strömmland, K, Miller M, Gillberg C. (2006) Autistic spectrum disorders and underlying brain pathology in CHARGE association. Dev Med Child Neurol 48:40-50.*

*Kadesjö B, Gillberg C, Hagberg B. (1999) Brief report: Autism and Asperger syndrome in Seven-Year-Old Children. A Total Population Study. J Autism Dev Disord 29:327-31.*

*Kadesjö B, Janols LO, Korkman M, Michelson K, Strand G, Trillingsgaard A, Gillberg C. (2004) The FTF (Five to Fifteen): The development of a parent questionnaire for the assessment of ADHD and comorbid conditions. Eur Child Adolesc Psychiatry 43:896-904.*

*Kopp S, Gillberg C. (1992) Girls with social deficits and learning problems: autism, atypical Asperger syndrome or a variant of these conditions. Eur Child Adolesc Psychiatry 1:89-99.*

*Kopp S. (2010) Girls with social and/or attention impairments. PhD Thesis. Gothenburg University.*

*Leekam S, Libby S, Wing L, Gould J, Gillberg C. (2000) Comparison of ICD-10 and Gillberg's criteria for Asperger syndrome. Autism 1:1-20.*

*Lichtenstein P, Carlström E, Råstam M, Gillberg C, Anckarsäter H. (2010) The genetics of autism spectrum disorders and other neuropsychiatric disorders in childhood. Am J Psychiatry (Epub ahead of print).*

*\*\*Melke J, Goubran-Botros H, Launay, J-M, Chaste P, Betancur C, Anckarsäter H, Råstam M, Nygren G, Leboyer M, Bourgeron T, Gillberg C. (2008) Mutations of the ASMT gene decreasing melatonin synthesis are associated to autism and hyperactivity. Mol Psychiatry 13.90-8.*

*Miller TM, Strömmland, K, Ventura L, Johansson M, Bandim JM, Gillberg C. (2005) Autism associated with conditions characterized by developmental errors in early embryogenesis. A mini review. Int J Dev Neuroscience 23:201-19.*

*Nydén A. (2000) Autism spectrum disorders. Developmental, cognitive, and neuropsychological aspects [M.D. Thesis]. Gothenburg: Gothenburg University.*

*Nydén A, Carlsson M, Carlsson A, Gillberg C. (2004) Interhemispheric transfer in high-functioning children and adolescents with autism spectrum disorders: a controlled pilot study. Dev Med Child Neurol 46:448-54.*

*Nylander L, Gillberg C. (2001) Screening for autism spectrum disorders in adult psychiatric out-patients: a preliminary report. Acta Psychiatr Scand 103:428-34.*

*Philippe A, Martinez M, Guilloud-Bataille M, Gillberg C, Råstam M, Sponheim E, et al. (1999) Genome-wide scan for autism susceptibility genes. Paris Autism Research International Sibpair Study. Hum Mol Genet 8:805-12.*

*Pinto D and AGP (2010) Functional impact of rare global copy number variation in autism spectrum disorders. Nature 466:368-72.*

*\*\*Posserud M-B, Lundervold A, Gillberg C. (2006) Autistic features in a total population of 7-9 year old children assessed by the ASSQ (Autism Spectrum Screening Questionnaire). J Child Psychol Psychiatry 47:167-75.*

*Steffenburg S, Gillberg C. (1986) Autism and autistic-like conditions in Swedish rural and urban areas: a population study. Br J Psychiatry 149:81-7.*

*Steffenburg S, Gillberg C, Hellgren L, Andersson L, Gillberg IC, Jakobsson G, et al. (1989) A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. J Child Psychol Psychiatry 30:405-16.*

*Strömmland K, Nordin V, Miller M, Åkerström B, Gillberg C. (1994) Autism in thalidomide embryopathy: A population study. Dev Med Child Neurol 36:351-6.*

*Weidenheim KM, Goodman L, Dickson DW, Gillberg C, Råstam M, Rapin I. (2001) Etiology and pathophysiology of autistic behavior: Clues from two cases with an unusual variant of neuroaxonal dystrophy. J Child Neurol 16:809-19.*