

Autismespekterforstyrrelser

Årsaker til autisme og relevans for tiltak

Sola 08.11.24

Terje Nærland

Seniorforsker: NevSom. Nasjonal kompetansesenter for nevroutviklingsforstyrrelser og hypersomnier, **OUS**

Senterleder: K.G. Jebsen senter for utviklingsforstyrrelser, Institutt for klinisk medisin, **UIO**

Plan

- Hva er Autismespekterforstyrrelser (ASD)
 - Definisjoner
 - Årsaker
- Generelt om ASD tiltak ved ulike årsaker

Autismespekterforstyrrelser: definisjon

Det **atferdsmessige** uttrykket for biologisk betinget dysfunksjon som defineres ved avvikende atferd på følgende områder:
(ICD-10)

- A. Kvalitative avvik i sosialt samspill**
- B. Kvalitative avvik i kommunikasjonsmønster**
- C. Begrenset, stereotyp og repeterende repertoar av interesser og aktiviteter**
 - ICD-11 A og B slått sammen
 - Settes uavhengig av IQ og biologisk årsak

Kort om siste endring av diagnosekriteriene

- **F84.0 Barneautisme**
- F84.1 Atypisk autisme
- F84.2 Retts syndrom
- F84.3 Annen disintegrativ forstyrrelse i barndommen
- F84.4 Forstyrrelse med overaktivitet forbundet med psykisk utviklingshemning og bevegelsesstereotyper
- **F84.5 Asperger syndrom**
- F84.8 Andre spesifiserte gjennomgripende utviklingsforstyrrelser
- F84.9 Uspesifisert gjennomgripende utviklingsforstyrrelse

- **ICD-11: Autismespekterforstyrrelser**

ASD i ICD-11

- Subkategoriene borte, men følgende skal spesifiseres:

	Lite eller ingen svekkelse av funksjonelt språk	Svekkelse i funksjonelt språk	Uten eller neste uten funksjonelt språk
Uten utviklingshemning	6A02.0	6A02.2	—
Med Utviklingshemning	6A02.1	6A02.3	6A02.5

- **Sannsynlig årsak (sjeldentilstand) skal spesifiseres**
 - Triaden har blitt en dyade.
 - Uvanlig sensorisk prosessering inn som kjernesymptom
 - Tillater diagnostisering i høyere alder
- Understreker krav om at **tilstanden skal gi nedsatt funksjon på en rekke av livets områder**

Om diagnostiske definisjoner

- A. Sosial interaksjon og Sosial kommunikasjon
- B. Begrensede/stereotype atferd og interesser

A og B er ikke særlig relaterte fenomener

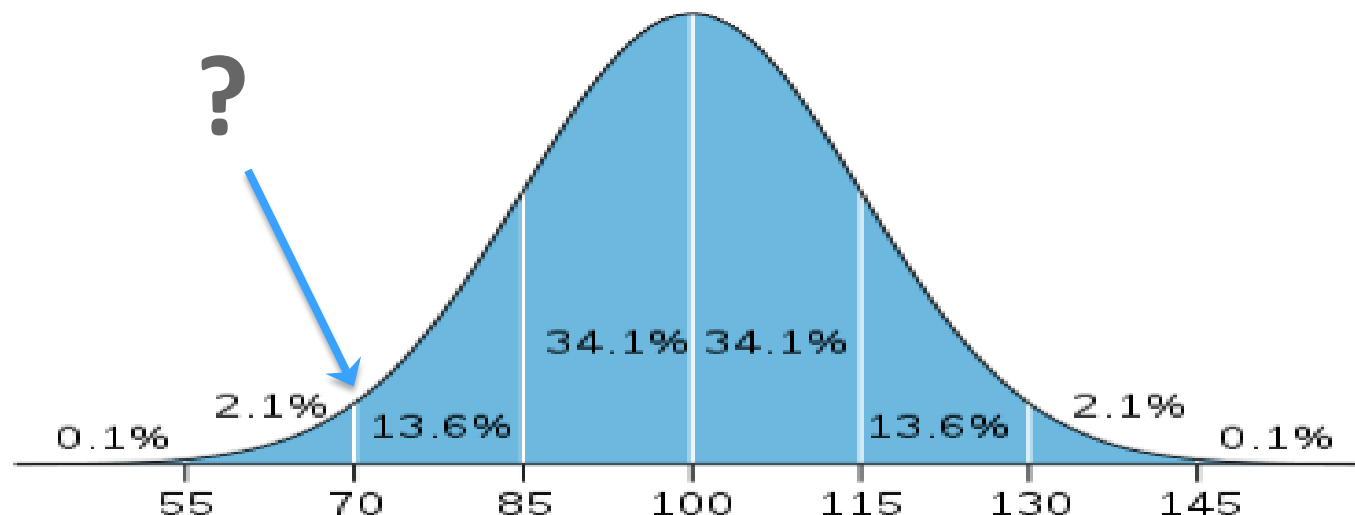
- Definert som et særskilt problem å ha avvik på begge
- **Psykiatriske diagnoser er *produkter/beslutninger*, ikke *oppdagelser***
- Vanskeliggjør å finne biomarkører (“Autisme gener”) eller generelle intervensjoner

- ASD diagnosen er ikke *forklarende*
 - Ikke sosiale vansker *på grunn av* ASD
 - Vi forsker på å finne de forklarende *mekanismer*

Kort epidemiologi

- Litt over 1% av befolkningen
- I bestemte årsaks-grupper: 10-90%
- Kjønnratio: avhenger av IQ og årsak

Utfordringer ved å definere spektrum-diagnoser



Biologisk:

Skjer ikke noe spesielt ved IQ 70, ADI-SosInt 10

Klinisk:

Forskjellen på å leve med IQ 65/75,

Vitenskapelig:

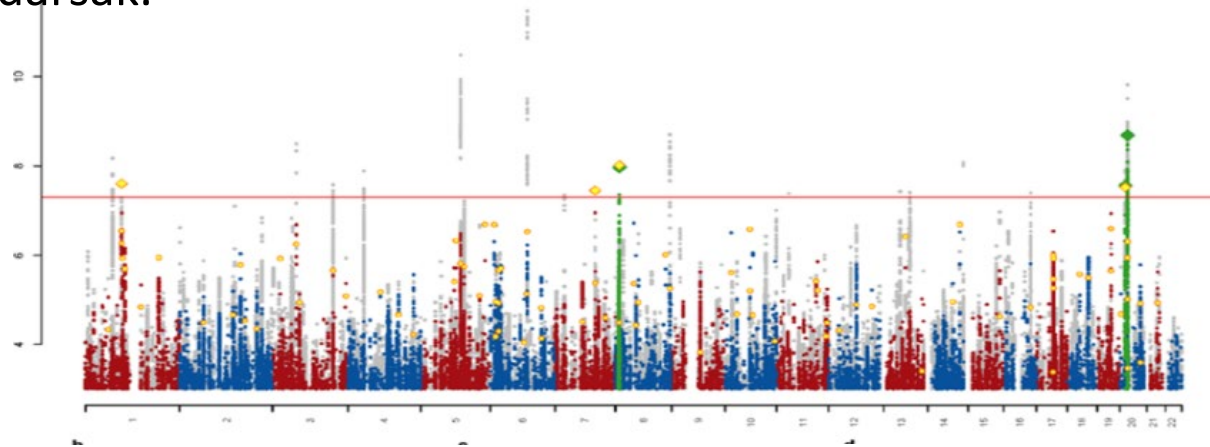
Gjør case-control konseptet tvilsomt

Variasjonen i spekteret

Arv:	Spontan mutasjon	Familiær arvelighet
Intelligens:	Dyp utviklingshemning	Uvanlig høy IQ
Språk:	Språkløs	Fremragende språk (kun pragmatiske vansker)
Motorikk:	Ekstremt klossete	Normalt god motorikk
Medisinske funn:	Anatomiske, fysiologiske, genetiske	Ingen
Sosiale ferdigheter:	Ekstrem tilbaketrekking	Subtile avvik
Spesielle ferdigheter:	Fremtredende	Ingen

Stor variasjon i ASD biologi: grov todeling:

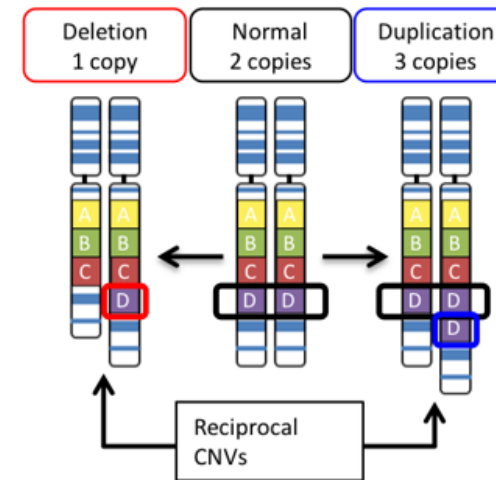
- “**Idiopatiske**” Ca 75% av de med ASD har “ukjent” årsak idag.
 - Vanlige-varianter hovedårsak.
 - Går i slekten



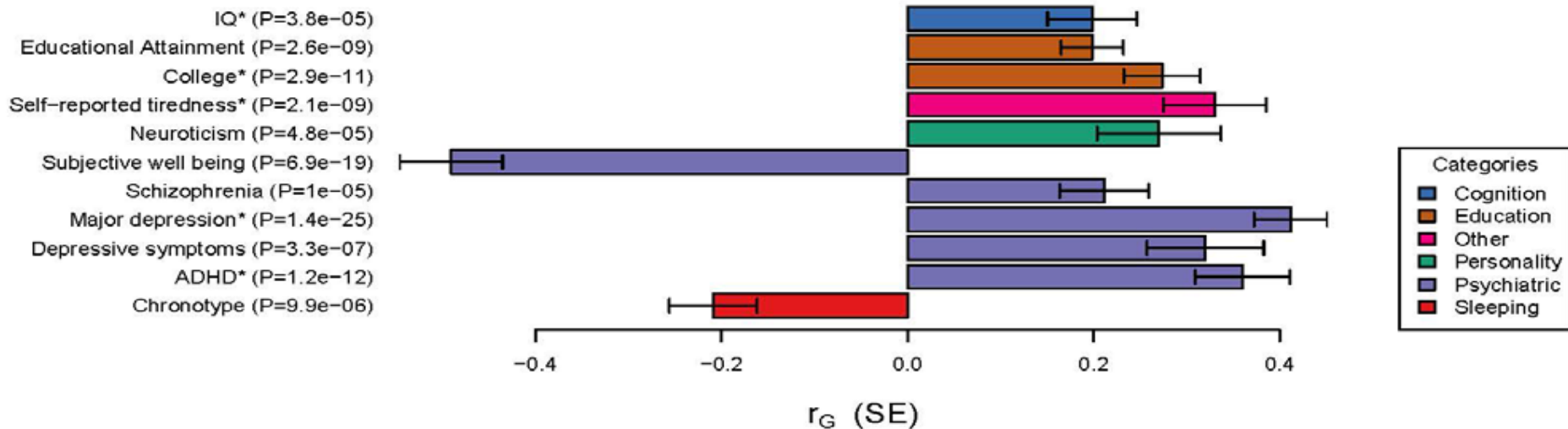
- **Sjeldne tilstander**

- Feks 22q11.2del, Smith Magenis, Tuberøs sklerose
- **Ekstremt forhøyet risiko** for ASD, ID, SCZ
- **Variierende** organ manifestasjon:
Immunsystem, Hjerte, Epilepsi

- **Gen-Gen** Kombinasjon av vanlige og sjeldne varianter
- **Gen-Miljø**



Effekt av Vanlige varianter



Samlede effekt av Vanlige varianter (Polygen risikoskärer) kan brukes til:

- IKKE til diagnostisering!
- Forstå symptombildet
- Finne undergrupper
- Tilpasse og målrette behandling

nature
genetics

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41588-019-0344-8>

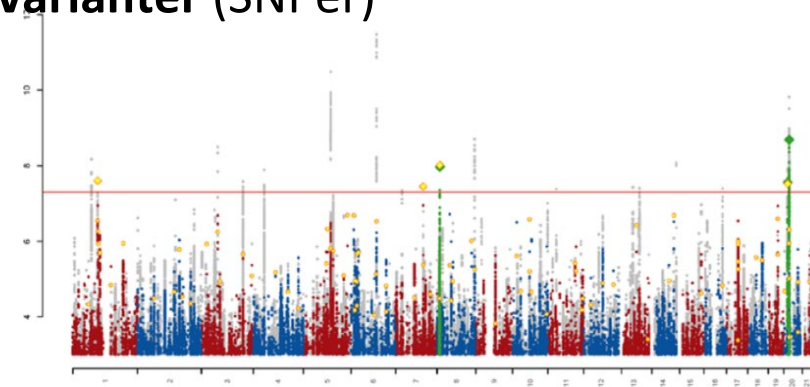
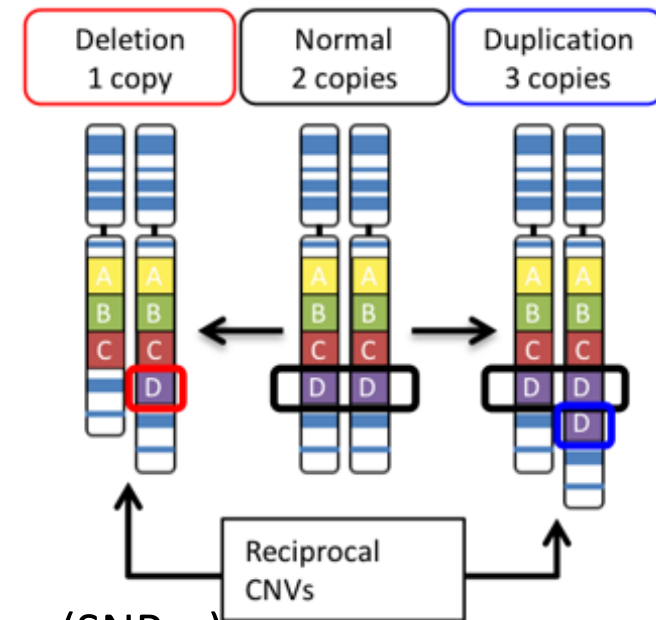
Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder

Ny GWAS i 2025.

- BUPGEN deltar med N 600.
- MoBa ABC deltar også

«Sjeldne» årsaker til Autismespekterforstyrrelser

- **Enkel-gen** veier til ASD
 - FMR1, TSC1&2, ADPN, SHANK3, RAI1 +ca 150)
 - Ikke spesifikke for ASD
 - Sjeldne, men potente
- **Kopitallsvariant** veier til ASD
 - 22q11.2DS, DS, 7q11.23 del, 7p11.2, 16p11.2 16q24.3 del+++
 - Ikke ASD spesifikke
 - Stor variasjon i fremtredelse
- Kombinasjon av **vanlige** men lite potente **gen-varianter** (SNPer)
- **Gen-gen** interaksjon



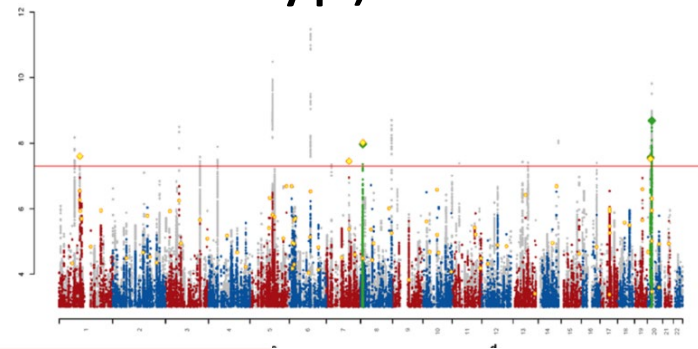
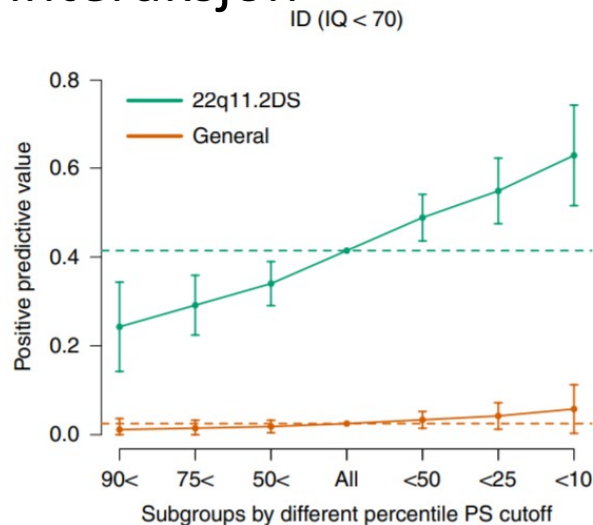
Autismespekterforstyrrelser

Hva er effekten av miljø?

- Det kjente genetiske bidraget er ikke 100%
 - Slump/Støy i hjerneutvikling: Biologisk, men ikke klart genetisk
- Kan ikke utelukke at deler av økt ASD forekomst skyldes miljøfaktorer
- Tidlige (svangerskaps) påvirkninger best dokumentert
- Kvasi-autisme: ASD lignende utvikling av **ekstreme** oppvekstmiljø
- Lett å avkrefte spesifikke påstander, umulig å generelt avkrefte miljøpåvirkning
- **Miljø x Gen modeller**

Sentrale utfordringer: Årsaker til ASD

- Ingen ASD risikofaktorer er ASD-spesifikke
 - De er samtidige risikofaktorer for ID, ADHD ++
 - Varierende organ manifestasjon: immun, hjerte, epilepsi
- Pleiotropi (samme genvariant → ulike fenotyper)
 - Gen-gen interaksjon



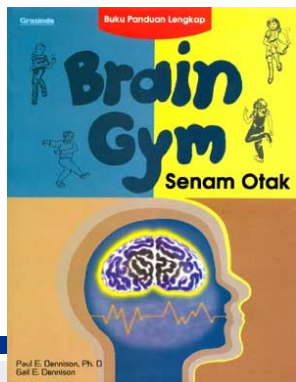
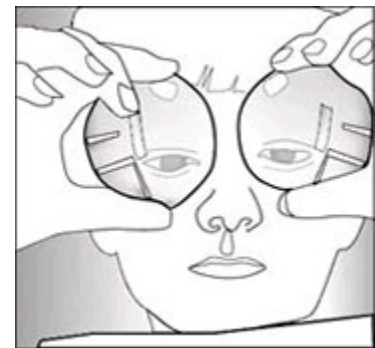
nature
medicine

Using common genetic variation to examine phenotypic expression and risk prediction in 22q11.2 deletion syndrome

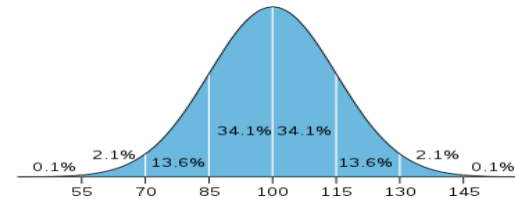
Hva vet vi om «Autisme-genene» ?

- Finnes ikke gener for kompleks atferd/psykiatriske symptomer
- Finnes ikke gener for politiske beslutninger (ICD)
- «Autisme-gener»:
 - Uttrykkes/brukes tidlig i utviklingen
 - Uttrykkes/brukes i hjernen
 - Er i hovedsak gener som «bygger og kopler opp hjerne» (omni-gent)
- Mange varianter er uten kjent funksjon
- Behov for **mye** nevrovitenskap for å forstå ASD

ASD Intervensjoner



Tiltak i spekterdiagnoser



Vanlige varianter

Typisk god somatisk helse og høy IQ

Sjeldne varianter

Alvorlig sykdommer, lav IQ

Betydelig forkortet levealder



- Mennesker med ASD skal **ikke** ha samme tjenestetilbud
- Behov i en del av spekteret må ikke påvirke behov i andre deler
 - Tilrettelegging i arbeidslivet / livreddende behandling

Autismespekterforstyrrelser

Intervensjon, hva virker?

- Du blir bedre i det du trener på
 - Generelt lite påvist generalisering
- Har vært lite sammenligning av intervensjoner matchet på: kompetent veiledning, engasjement, omfang
- Fint lite påviste langtidseffekter
 - Godt dokumentert behov for langvarige tiltak
 - Ikke påvist «kritiske perioder» for intervensjon
- Behov for:
 - Bedre beskrivelse av respondere og non-respondere
 - Langtidseffekter
- **Veldig få studier tar hensyn til årsaksdiagnosen**

Forskning på ASD og sjeldne diagnoser



Stiftelsen Kristian Gerhard Jebsen



K.G. Jebsen Centre for Neurodevelopmental disorders



BUPGEN biobank og helseregister

Inkluderer personer med mistanke om ASD

Inkluderer genvarianter som henger sammen med ASD

N 2400

Autismespekterforstyrrelser

Oppsummert

- ASD er definert ut fra atferds og personlighetsmessige trekk som ikke nødvendigvis henger biologisk sammen
 - Finner ikke biologiske eller psykologiske modeller som forklarer hele bredden av symptom
- ASD diagnoser gis til svært ulike biologiske grupper
 - En mengde ulike årsaker til ASD
 - Liten grunn til å anta at en og samme biologisk intervensjon skal virke på alle
 - Biologisk intervensjon på bestemte undergrupper sannsynlig
 - Grunn til å tro at også ped/psyk intervensjoner bør tilpasses biologisk undergrupper
- Men: ASD er for tiden en **klinisk nyttig** (fiksjon)
 - Kombinasjonen av trekk gir betydelig problem
 - Intervensjoner virker og er nødvendige