

Forskningsprojekt om arvelige faktorer ved autisme

af Lennart Pedersen, faglig leder og specialist i børneneuropsykologi

Danske forskere deltager i internationalt forskersamarbejde

I begyndelsen af januar måned 2000 offentliggjorde den engelske avis Sunday Times en artikel, der fortalte omverdenen: "Britiske videnskabsfolk har identificeret lokaliseringen af de gener, som medfører autisme". I artiklen pegede man allerede på muligheden for at undersøge for autisme i fostertilstanden. Denne nyhed blev formidlet i en søndagsudgave af en dansk avis. Som det så ofte er tilfældet, skal man imidlertid tage sådanne nyheder med et gran salt. I Danmark deltager en større gruppe familier faktisk i ovennævnte projekt. Som en af deltagerne i det internationale forskningsprojekt vil jeg i denne artikel beskrive, hvorledes undersøgelsen skrider frem, og hvad vi kan forvente os heraf i den nærmeste fremtid.

Optakten

I juli 1995 deltog undertegnede sammen med professor Rodney Cotterill fra Danmarks Tekniske Universitet (DTU) og psykolog Demetrios Haracopos, leder af Videnscenter og Center for autisme, i et internationalt møde i London. Initiativet til mødet kom fra professor sir Michael Rutter og hans forskerhold fra Medical Research Council i London. Andre forskerhold fra USA, Frankrig, Holland og Tyskland var ligeledes inviteret. Det var Rodney Cotterill, der havde foranstaltet, at også Danmark blev inviteret.

Multi-plex-familierne

Formålet med dette forskersamarbejde er at forsøge at samle mindst 200 såkaldte "multi-plex"-familier, som alle skulle have 2 eller flere børn/andre familiemedlemmer med autisme eller beslægtet udviklingsforstyrrelse. På baggrund af tidligere studier af tvillinger og omfattende familie-undersøgelser ved man, at risikoen for at få flere børn med autisme stiger betragteligt, hvis man har ét barn i forvejen. Risikoen for at få barn nummer to med autisme er ca. 3 pct. og ved enæggede tvillinger er risikoen helt oppe på over 50 pct. En sådan forøgelse hos enæggede tvillinger taler klart for stærke genetiske faktorer ved autisme.

Fra andre genetisk betingede sygdomme/syndromer som Tuberøs Sclerose og Fragilt-X ved man, at disse ofte har en øget sammenhæng med autisme. 50 pct. af børn med Tuberøs Sclerose har også autisme eller beslægtede symptomer og ca. 5-15 pct. af børn med Fragilt X har også autisme. Denne sammenhæng mellem autisme og Tuberøs Sclerose og Fragilt X bestyrker yderligere troen på den genetiske faktor ved autisme.

Ideen med at undersøge multi-plex-familier er, at man her kan sammenligne gener hos børn eller familie-medlemmer med autisme med de raske familiemedlemmers. Dér, hvor de handicappede medlemmers gener er ens og samtidigt forskellige fra de øvrige familiemedlemmers gener, skulle der være øget mulighed for at finde de specifikke gener

for autisme. Ud fra en bredere viden om genetisk betingede sygdomme anslår eksperter, at der i tilfælde med autisme måske er involveret mellem tre og helt op til otte forskellige gener. Man antager således ikke, at autisme nedarves gennem ét bestemt gen, men at der er tale om nogle samtidigt forekomne fejl i flere gener på én gang.

Håb om ny viden om hjernen

Autisme er en kompleks forstyrrelse, som involverer en gennemgribende forstyrrelse af udviklingen på mange områder: socialt samspil, kommunikation, leg og interesser, kognition og indlæring m.v. Vi har i dag kun begrænset viden om den hjernemæssige baggrund for udviklingen af de forstyrrelser, som autisme medfører. En mere specifik viden om hjernens funktioner og de dysfunktioner, som er baggrunden for autisme, vil give nogle nye og vigtige bud på behandling og forebyggelse. Imidlertid er vi ikke i stand til at følge hjernens udvikling hos det spæde barn, der senere udvikler autisme. Vi har hverken viden om eller apparatur til at undersøge de tidligste hjernefunktioner og psykologiske aspekter, der præger børn i den tidligste alder, hvor autismen viser sig. Det er her, at forskning i gener kommer ind som en alternativ mulighed. Generne er koder for de tusindvis af proteiner, som i fællesskab opbygger og former vore celler. Når et gen, der er knyttet til udviklingen af autisme, er lokaliseret, så kan studiet af dets associerede protein identificeres. Herefter står tilbage at undersøge den mulige rolle netop dette eller de proteiner spiller i hjernens udvikling og funktion.

Internationalt forskersamarbejde

Forskersamarbejdet mellem de deltagende lande blev kaldt "The International Molecular Genetic Study of Autism Consortium". Efter det første møde i det internationale konsortium samlede vi en gruppe af fagfolk i Danmark, som kunne gennemføre projektet. Ud over Rodney Cotterill, Demetrious Haracopos og undertegnede blev følgende tilknyttet projektet: overlæge og professor Karen Brøndum-Nielsen fra John F. Kennedy Institutet, overlæge Torben Isager fra Børnepsykiatrisk Afdeling, Glostrup og afdelingslæge Gunna Eriksen fra Børneafdelingen, Gentofte. Herefter søgte vi den Videnskabetiske Komité for Københavns Amt om tilladelse til at gennemføre projektet. Denne opnåede vi i foråret 1996. Herefter har der været et løbende arbejde med at skaffe økonomiske midler til at dække udgifterne til projektet. Specielt Sofiefonden har stillet en del midler til rådighed, men også andre fonde har ydet tilskud. John F. Kennedy Institutet har fået finansieret deres del af projektet af midler fra Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd og Rodney Cotterill fra Statens Naturvidenskabelige Forskningsråd.

I perioden fra 1995 til 1997 har vi deltaget i yderligere tre møder i London. På møderne gennemgår man hvert lands arbejde med at finde og undersøge familierne. Man diskuterer forskellige problemer vedr. afgrænsning af den gruppe, som skal indgå i undersøgelsen, og hvilke man i første omgang ønsker at holde udenfor (f.eks. hvis der er børn med bestemte tillægssygdomme eller handicap, som også kan være genetisk begrundet), kriterier for selve autismediagnosen osv. Laboratorieundersøgelserne bliver gennemgået og foreløbige resultater diskuteres med henblik på eventuel publikation. En speciel del af møderne går med at træne de deltagende gruppers personale i at administrere de

diagnostiske instrumenter, som bruges til undersøgelsen af de deltagende børn eller familiemedlemmer. Hensigten hermed er, at alle forskergrupperne har ensartede måder at diagnosticere og beskrive autisme på.

Undersøgelse af familierne

Hvert af de berørte familiemedlemmer diagnosticeres ved brug af Autisme Diagnostisk Interview - Rev. (ADI-R) og Autisme Diagnostisk Observations Skema (ADOS), ligesom der udføres en sproglig vurdering og ikke-sproglig vurdering til beskrivelse af personens mentale funktionsniveau. En neurologisk screening foretages med henblik på at udelukke mulige neurologiske sygdomme, der kan have genetisk baggrund, hvilket vil medføre, at personen ikke kan deltage i projektet. På alle familiemedlemmer foretages en blodprøve og DNA-test. Derudover foretages kromosom-analyse på de berørte familiemedlemmers blodprøver for at udelukke andre kromosom-afvigelser, som f.eks. Fragilt X. DNA-materialet sendes til et centralt laboratorium i England, som foretager de endelige og meget omfattende undersøgelser.

Deltagende familier fra Danmark

I Danmark tilmelder familierne sig oftest direkte til Center for Autisme, eller de får udleveret en informationsfolder af andre fagfolk, der er blevet gjort bekendt med projektet. Når familierne har ytret ønske om at deltage, fremsendes et større informationsbrev med en tilsagnsblanket. Når man skriftligt har givet tilsagn om at deltage, indkaldes familien efterfølgende.

Indtil dato har vi fået kontakt med eller information om 23 familier, der på den ene eller anden måde har vist interesse for projektet. 16 familier har været eller er ved at blive undersøgt.

Den enkelte familie får ikke automatisk besked om, hvad deres egne DNA-analyser viste. DNA analyserne bliver undersøgt anonymt og kan ikke umiddelbart identificeres. Hvis der senere viser sig afgørende resultater, der peger på identificerbare gener bag autisme, vil den enkelte familie blive spurgt, om de ønsker en specifik analyse af og information om deres eget DNA-materiale.

Foreløbige resultater

I marts måned blev den første artikel med de foreløbige resultater offentliggjort. Den omfattede undersøgelser af 99 multi-plex familier. Forskerne har især kigget på 10-15 områder på hvert kromosom for at finde de områder, som eventuelt kan indeholde gener, der kan disponere for autisme. Man har på nuværende tidspunkt fundet frem til mindst to kromosomer med suspekterede områder. Det område, der giver den stærkeste indikation, sidder på kromosom nr. 7, men man har også fundet et område på kromosom nr. 16. Det er for tidligt at sige noget om, hvorvidt der så vittterlig er tale om afgørende genetiske fejl i disse områder, der kan medføre autisme. Man ved dog, at andre gener i nærheden af

disse områder tidligere er blevet identificeret og har vist sig at have noget med hjerneudviklingen at gøre. Næste skridt i arbejdet vil blive at få bekræftet disse fund, eventuelt fra andre undersøgelser eller fra flere familier i denne undersøgelse. Hvis områderne herefter stadig viser sig at være suspekter, vil kortlægning af genmaterialet inden for disse områder være et nødvendigt skridt. Her kan inddragelse af familier med blot ét barn også blive nyttigt, hvor DNA-materiale kan analyseres ud fra samme indfaldsvinkel.

Hvad kan vi videre forvente?

De næste skridt vil være, at se om andre forskere kan bekræfte vores fund, og om vi selv kan bekræfte dette gennem næste gruppe af multi-plex familier. Endelig om man, ved hjælp af andre teknikker end den her anvendte, ligeledes kan bekræfte fundene. Herefter vil man forsøge at kigge områderne på kromosomerne nærmere efter. Der er i de indkredsede områder flere hundrede gener, som allerede er identificeret, og som man ved har betydning for hjernens udvikling og funktion. Deres mulige involvering i autisme vil blive undersøgt.

At identificere de forskellige gener, der er involveret i dispositionen for autisme er blot et af de første skridt i retning af at forklare, hvorledes forstyrrelsen opstår. Det kan være med til at bringe klarhed over, hvorledes de mange forskellige biologiske aspekter ved autisme hænger sammen og dermed også forhåbentlig hjælpe os på vej til at finde nye og specifikke behandlingsmuligheder.