
Samband mellan autismspektrumstörningar och epilepsi

ELINA JOKIRANTA-OLKONIEMI

Kvalitativa avvikelser i den sociala interaktionen och kommunikationen samt beteendemässiga särdrag hör till symtombilden i autismspektrumstörningar. Det förekommer betydande variation i symtomens svårighetsgrad och i symtombilden, vilket ställer krav på bedömningen och behandlingen. Patienterna har oftare än vanligt samtidiga neurologiska störningar, främst psykisk utvecklingsstörning¹ och epilepsi. Detta gäller särskilt för flickor, vilket kan dock eventuellt bero på underdiagnostik av autismspektrumstörningar hos flickor med normal till hög kognitiv kapacitet. Också epilepsipatienter har autismspektrumstörningar oftare än genomsnittet. Noggrann diagnostik för att upptäcka eventuell samsjuklighet är således en viktig del av bedömningen av både autismspektrumstörningar och epilepsi.

SKRIBENTEN

Elina Jokiranta-Olkonieni, FD och psykolog, arbetar som postdoktoral forskare vid Åbo universitet. Hon har bland annat studerat epilepsi hos barn med bipolära störningar.

Diagnostiska kriterier

Autismspektrumstörningar är en grupp neurobiologiska utvecklingsstörningar, där huvudsymtomen utgör den så kallade autistiska triaden: 1) kvalitativa avvikelser i social interaktion och 2) i kommunikationsförmågan samt 3) beteendemässiga särdrag, så som begränsade, mekaniska upprepade rutiner, ritualer och intresseområden samt motoriska manér (1). Vanligen avses med autismspektrumstörningar autism i barndomen, Aspergers syndrom och andra eller ospecificerade genomgripande utvecklingsstörningar. Tabell I beskriver autismspektrumstörningar enligt ICD-10.

I klassificeringen DSM-5 som infördes 2013 gjordes betydande förändringar i kriterierna och klassificeringen av autismspektrumstörningar. De tidigare separata diagnoserna (till exempel autism i barndomen, Aspergers syndrom) ersattes med den över-

gripande benämningen autismspektrumstörning. Den autistiska triaden ersattes med två symtomdimensioner genom att problem med social interaktion och kommunikation slogs ihop till en symtomdimension. Avvikelser i sinnesförmågelserna eller ovanligt intresse för sinnesförmågelser från omgivningen togs dessutom med i symtombilden. Diagnosens svårighetsgrad fastställs genom att bedöma personens stödbehov i tre nivåer (personen behöver 1 = krävande särskilda stödåtgärder; 2 = särskilda stödåtgärder; 3 = stödåtgärder).

Etiologi

Etiologin till autismspektrumstörningar är ännu oklar. Inverkan av genetiska faktorer är dock betydande (2). Autismspektrumstörning hos ett syskon ökar risken för störningen hos övriga syskon, och risken hos identiska tvillingar är större än hos icke-identiska (2, 3). Den genetiska bakgrunden till autismspektrumstörningar är troligen mångfasetterad och samverkan mellan flera gener spelar en central roll. Förutom de genetiska faktorerna har också sambandet mellan miljöfaktorer och autismspektrumstörningar, speciellt faktorer under graviditet och förlösning, undersökts i ett flertal studier (4). Under den senaste tiden

¹ Enligt ICD-10 heter det fortfarande psykisk utvecklingsstörning, numera rekommenderas vanligen termen intellektuell funktionsnedsättning.

har fynd angående sambandet mellan immunologiska faktorer och autismspektrumstörningar diskuterats. Det finns tecken på att autismspektrumstörningar har samband med förhöjda inflammationsparametrar (5) och användning av antibiotika (6) under graviditeten. Nuvarande forskningsevidens är dock otillräcklig för exakt verifiering av de olika miljöfaktorernas roll i autismspektrumstörningars etiologi (4). I och med tilltagande epigenetisk kunskap har man börjat anse att uppkomsten av autismspektrumstörningar påverkas av både ärftliga faktorer och miljöfaktorer samt av interaktionen mellan dem, trots att de bakomliggande mekanismerna och de olika faktorernas relativa andel fortfarande är oklara (7).

Epidemiologi

Uppskattningen av prevalensen för autismspektrumstörningar varierar globalt. En konservativ uppskattning av prevalensen är 0,6–0,7 procent (8). En undersökning från Finland rapporterade prevalensen till 0,4–0,8 procent (9, 10). Dessa uppskattningar är måttfullare än nyligen publicerade studier som har rapporterat prevalenser på upp till 1–2,6 procent (11, 12). Ökande prevalens av autismspektrumstörningar har rapporterats under de senaste decennierna, sannolikt till följd av förbättrad och tidigare diagnostik, men också på grund av förändringar i de diagnostiska kriterierna (8).

Pojkar har oftare autismspektrumstörningar än flickor. Skillnaden mellan könen håller dock på att minska. Tidigare bedömdes störningen vara 4–5 gånger vanligare hos pojkar än hos flickor (13), men nu anser man att den förekommer 2–3 gånger så ofta hos pojkar som hos flickor (10, 11). Hos finländska barn som har diagnostiserats inom den specialiserade sjukvården är autismspektrumstörningar

3,5 gånger så vanliga hos pojkar som hos flickor (14). Den minskande skillnaden i prevalens mellan könen beror sannolikt på att autistiska symtom hos flickor upptäckts bättre än förr och diagnosen ställs i ett tidigare skede.

Neurologisk samsjuklighet

Psykisk utvecklingsstörning och epilepsi är de vanligaste neurologiska störningarna som förekommer tillsammans med autismspektrumstörningar. Uppskattningar om prevalensen för dessa störningar vid autismspektrumstörningar varierar betydligt. Studier som grundar sig på kliniska patientmaterial rapporterar vanligen högre prevalenstal än befolkningsbaserade studier. Det finns många potentiella orsaker till skillnaderna. Kliniska studier är ofta små och inte lika representativa som befolkningsbaserade studier. Därmed är kliniska studier mer utsatta för urvalsfel och slumpmässiga fel. Enligt en konservativ uppskattning har i genomsnitt cirka hälften av individer med autism någon grad av psykisk utvecklingsstörning.

Tabell II innehåller aktuella studier som undersökt prevalensen av epilepsi vid autismspektrumstörningar. Två av studierna använde fall-kontrollmetodik, medan resten av studierna inte hade kontroller (Tabell II). Storleken på dessa studier varierade mellan 753 (17) och 14 381 (16) fall och prevalensen för epilepsi varierade mellan 6,6 (15) och 26 (19) procent (Tabell II). Spridningen kan delvis bero på deltagarnas ålder: material som omfattar äldre deltagare (över 12 år) rapporterar ofta relativt högre prevalenstal för epilepsi än material med yngre deltagare (19).

I ett finländskt registermaterial från den specialiserade sjukvården hade 13 procent av barn och unga med diagnosen autismspektrumstörning också diagnosen psykisk utvecklingsstörning (15). Psykisk utvecklingsstörning och epilepsi förekom relativt sett oftast

Tabell I. Autismspektrumstörningar enligt ICD-10.

Diagnoskod och benämning	Symtombild
F84.0 Autism i barndomen	Störningar och/eller fördröjd utveckling inom alla delområden i triaden som kan konstateras före tre års ålder
F84.5 Aspergers syndrom	Ingen kliniskt betydande fördröjd utveckling av språk eller kognition, problemen med social interaktion och stereotypierna är lindrigare
F84.8 och F84.9 Annan eller ospecificerad genomgripande utvecklingsstörning	Barnet har symtom på autismspektrumstörning, men de diagnostiska kriterierna för andra autismspektrumstörningar uppfylls inte

Tabell II. Undersökningar om prevalensen av/risken för epilepsi vid autismspektrumstörningar.

Författare, publiceringsår, land, källnummer	Forskningsupp-lägg	Diagnostiska kriterier, datainsamlingsmetod	Samplstorlek och diagnoser	Resultat
Jokiranta m.fl., 2013, Finland; (15)	Riksomfattande be-folkningsbaserad registerundersökning	ICD-9 och ICD-10, riksomfattande register	4 705 undersökta personer med autismspekt-rumstörning och 18 745 matchade kontroller	6,6 % med epilepsi. Risken för epilepsi hos autismpatienter ORstd=6,0, 95 CI 5,0–7,3
Kohane m.fl., 2012, USA; (16)	Retrospektiv preva-lensstudie baserad på patientmaterial från fyra sjukhus	ICD-9, elektroniskt sjukhusmaterial	14 381 under-sökta personer med diagnostise-rad autismspekt-rumstörning	Epilepsi hos 19,4 %
Su m.fl., 2016, Taiwan; (17)	Befolkningsbaserad kohortstudie	ICD-9, nationellt patientdatasystem	753 undersökta med autism-spektrumstörning och 7 530 matchade kontroller	Epilepsirisken hos autismpatienter HRstd=8,4, 95 % CI 5,5–12,7
Suren m.fl., 2012, Norge; (18)	Riksomfattande be-folkningsbaserad registerundersökning	ICD-10, riksomfat-tande register	2 352 barn med diagnostiserad autismspekt-rumstörning	Epilepsi hos 11,2 %
Viscidi m.fl., 2013, USA (19)	Tvärvetenskaplig studie där man sammanställde information från 3 patientmaterial och en befolkningsba-serad enkätundersökning	Kriterierna ADI-R och/eller ADOS, i enkäten uppgift från föräldern. Patienter rekryterade från sjukhus och kliniker, enkäten gjordes som telefonintervju	5 815 undersökta personer med diagnostiserad autismspekt-rumstörning	Av barn i åldern 2–17 hade 12,5 % epilepsi, av barn över 12 26 %

HRstd = standardiserad riskkvot; ORstd= standardiserad oddskvot, 95 % CI: 95 % konfidensintervall

hos de patienter som hade diagnosen autism i barndomen eller annan ospecificerad genomgripande utvecklingsstörning (15). Tre procent av patienterna med Aspergers syndrom hade epilepsi (15). Prevalensen för dessa samtidiga störningar är betydande, med beaktande av att prevalensen för psykisk utvecklingsstörning i befolkningen enligt finländska studier är 0,4–0,7 procent (20, 21) och för epilepsi 0,5–0,7 procent (22, 23).

Psykisk utvecklingsstörning ökar i sig risken för epilepsi oberoende av andra samtidiga störningar. Ju svårare den psykiska utvecklingsstörningen är, desto större är risken. Epilepsi förekommer också oftare vid autismspektrumstörning med samtidig psykisk utvecklingsstörning (15). I en meta-analys hade mer än en femtedel av psykiskt utvecklingsstörda autister epilepsi, medan epilepsi

förekom hos 8 procent av autistiska patienter utan epilepsi (24).

Neurologiska samtidiga störningar kan också ha en koppling till könet. Symtombilden hos flickor med autismspektrumstörning framträder ofta som allvarligare än hos pojkar, och flickorna har oftare både psykisk utvecklingsstörning och epilepsi (15, 24). Detta har orsakat livlig diskussion om huruvida fenomenet är verkligt eller om autismspektrumstörningar är underdiagnostiserade hos flickor med normal eller hög kognitiv kapacitet. Det finns mycket som talar för det senare alternativet, eftersom autismspektrumforskningen historiskt sett i första hand har beskrivit symtom som förekommer hos pojkar. Flickors symtombild kan se annorlunda ut än pojkars, och diagnostiska verktyg och screeningformulär kanske inte upptäcker lika lätt symtom hos flickor som hos pojkar

(25). Detta antagande stöds till exempel av undersökningar som visar att autistiska flickor utan psykisk utvecklingsstörning vanligen får sin diagnos senare än pojkarna (26).

Autismspektrumstörningar hos epilepsipatienter

Det är välkänt att autismspektrumstörningar har en neurologisk samsjuklighet som är större än genomsnittet och området är väl undersökt. Däremot har det först nyligen kommit fram forskningsevidens om autismspektrumstörningar hos epilepsipatienter. Några studier med såväl kliniska som befolkningsbaserade sampel har publicerats i ämnet. I kliniska forskningsmaterial förekommer autismspektrumstörningar hos 4–21 procent av epilepsipatienterna (27, 28). I befolkningsbaserade studier har epilepsipatienter rapporterats ha 8–10 gånger högre risk för autismspektrumstörningar jämfört med kontroller (17, 29). I ett finländskt registermaterial hade mer än hälften av patienterna först fått epilepsidiagnos och först senare en diagnos tillhörande autismspektret (15). Dessutom finns det belägg för att risken för autismspektrumstörning är relativt sett högre hos epilepsipatienter med en diagnostiserad psykisk utvecklingsstörning (28). I genomsnitt förekommer samtidig psykisk utvecklingsstörning hos en fjärdedel av epilepsipatienterna.

Forskningen har utvidgats till att omfatta även epilepsipatienternas familjemedlemmar. I en svensk befolkningsstudie hade barn och syskon till epilepsipatienter autismspektrumstörningar oftare än genomsnittet (29). I en dansk befolkningsbaserad studie hade yngre syskon till epilepsipatienter ökad risk för autismspektrumstörningar (30). Risken var dubbelriktad, eftersom risken för epilepsi också var ökad hos yngre syskon till patienter med autismspektrumstörning. Risken för epilepsi och autismspektrumstörning hos yngre syskon var störst om ett äldre syskon hade diagnos på båda störningarna (30). Det finns än så länge rätt få undersökningar om risken för autismspektrumstörning hos epilepsipatienter och deras anhöriga. Det behövs ytterligare forskning för att bestyrka resultaten och för att förstå de bakomliggande mekanismerna.

Större hänsyn till samtidiga störningar i patientarbetet

De ovan beskrivna resultaten har gett upphov till diskussion om orsaker till att diagnosen

autismspektrumstörning fördröjs hos epilepsipatienter. Till exempel har epilepsi kunnat bli diagnostiserad i ett tidigare skede än när autismspektrumstörningar vanligen diagnostiseras, och epilepsin kan vara så svårbehandlad att det inte är ändamålsenligt eller alltid ens möjligt att undersöka andra samtidiga störningar.

Det är väsentligt med fortsatt utveckling av klinisk praxis, inte minst för att autismspektrumstörningar fortfarande är underdiagnostiserade. Detta gäller särskilt för individer med normal eller hög kognitiv kapacitet. Då kan epilepsidiagnosen öka chansen att också en eventuell samtidig autismspektrumstörning upptäcks. Detta gäller särskilt för flickor (29).

En patient utan tidigare diagnos kan ofta komma under behandling för andra problem, och det är ofta befogat att de mer påfallande symtomen behandlas i första hand. Under behandlingen är det dock viktigt att också beakta möjligheten av andra störningar. Insikten om att epilepsi och autismspektrumstörningar ansamlas i familjer är viktig när man utvecklar metoder för tidig upptäckt och behandling. Det är till exempel av avgörande betydelse för barnets prognos att autism upptäcks och rehabiliterande behandling inleds i ett tidigt skede. Dessutom kan tidig upptäckt minska risken för sekundära sjukdomar, som till exempel affektiva störningar.

Sammanfattning

Vid autismspektrumstörningar är variationen stor i symtombilden och symtomens svårighetsgrad. Störningarna upptäcks oftare och i ett tidigare stadium än förr. Normal till god kognitiv kapacitet ökar dock risken för att autismspektrumstörningar förblir oupptäckta, i synnerhet bland flickor. Vid autismspektrumstörningar förekommer ökad neurologisk samsjuklighet för bland annat epilepsi och psykisk utvecklingsstörning, och diagnostiken är således utmanande. Tidig upptäckt och inledning av behandling av såväl autismspektrum- som andra eventuella samtidiga störningar är av central betydelse. Behandlingen och rehabiliteringen bör planeras i nära samarbete med patienten och anhöriga.

Elina Jokiranta-Olkonemi
ekjoki@utu.fi

Inga bindningar

Referenser

1. World Health Organization, (1992). International classification of diseases, 10. upplagan, ICD-10. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
2. Colvert, E., Tick, B., McEwen, F., Stewart, C., Curran, S., Woodhouse, E., et al. Heritability of autism spectrum disorder in a UK population-based twin sample. *JAMA Psychiatry* 2015;72:415–423.
3. Jokiranta-Olkonemi, E., Cheslack-Postava, K., Sucksdorff, D., Suominen, A., Gyllenberg, D., Chudal, R., et al. Risk of Psychiatric and Neurodevelopmental Disorders Among Siblings of Proband With Autism Spectrum Disorders. *JAMA Psychiatry* 2016;73:622–629.
4. Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. Prenatal risk factors for autism: Comprehensive meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* 2009;195:7–14.
5. Brown, A.S., Sourander, A., Hinkka-Yli-Salomäki, S., McKague, I.W., Sundvall, J., Surcel, H.M. Elevated maternal C-reactive protein and autism in a national birth cohort. *Molecular Psychiatry* 2014;19:259–264.
6. Atladóttir, H.Ö., Henriksen, T.B., Schendel, D.E., Parner, E.T. (2012). Autism after infection, febrile episodes, and antibiotic use during pregnancy: an exploratory study. *Pediatrics* 2012;130:1447–54.
7. Grafodatskaya, D., Chung, B., Szatmari, P., Weksberg, R. Autism spectrum disorders and epigenetics. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2010;49:794–809.
8. Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y., Kim, Y., Kauchali, S., Marcín, C., et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Research* 2012;5: 160–179.
9. Lampi, K., Lehtonen, L., Tran, P., Suominen, A., Lehti, V., Banerjee, P. N., et al. Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants. *The Journal of Pediatrics* 2012;161:830–836.
10. Mattila, M., Kielinen, M., Linna, S., Jussila, K., Ebeling, H., Bloigu, R., et al. Autism spectrum disorders according to DSM-IV-TR and comparison with DSM-5 draft criteria: An epidemiological study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2011;50:583–592.e11.
11. Kim, Y., Leventhal, B., Koh, Y., Fombonne, E., Laska, E., Lim, E., et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *The American Journal of Psychiatry* 2011;168:904–912.
12. Atladóttir, H., Gyllenberg, D., Langridge, A., Sandin, S., Hansen, S., Leonard, H., et al. The increasing prevalence of reported diagnoses of childhood psychiatric disorders: A descriptive multinational comparison. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2015;24: 173–183.
13. Fombonne, E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Research* 2009;65:591–598.
14. Hinkka-Yli-Salomäki, S., Banerjee, P. N., Gissler, M., Lampi, K., Vanhala, R., Brown, A.S., et al. The incidence of diagnosed autism spectrum disorders in Finland. *Nordic Journal of Psychiatry* 2014;68:472–480.
15. Jokiranta, E., Sourander, A., Suominen, A., Timonen-Soivio, L., Brown, A.S., Sillanpää, M. Epilepsy among children and adolescents with autism spectrum disorders: a population-based study. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2014;44:2547–57.
16. Kohane, I., McMurphy, A., Weber, G., MacFadden, D., Rappaport, L., Kunkel, L., ym. (2012). The co-morbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders. *PLoS One* 2012;7, e33224–e33224.
17. Su, C., Chi, M., Lin, S., & Yang, Y. Bidirectional association between autism spectrum disorder and epilepsy in child and adolescent patients: A population-based cohort study. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2016; 25:979–987.
18. Surén, P., Bakken, I., Aase, H., Chin, R., Gunnes, N., Lie, K., et al. Autism spectrum disorder, ADHD, epilepsy, and cerebral palsy in Norwegian children. *Pediatrics* 2012;130:e152–e158.
19. Viscidi, E., Triche, E., Pescosolido, M., McLean, R., Joseph, R., Spence, S., et al. Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PLoS One* 2013;8, e67797.
20. Arvio, M., & Sillanpää, M. Prevalence, aetiology and comorbidity of severe and profound intellectual disability in Finland. *Journal of Intellectual Disability Research* 2003;47:108–112.
21. Westerinen, H., Kaski, M., Virta, L., Almqvist, F., Iivanainen, M. Prevalence of intellectual disability: a comprehensive study based on national registers. *Journal of Intellectual Disabilities Research*, 2007;51:715–725.
22. Keränen, T., Riekkinen, P. J., & Sillanpää, M. Incidence and prevalence of epilepsy in adults in eastern Finland. *Epilepsia* 1989;30:415–421.
23. Sillanpää, M., Kälviäinen, R., Klaukka, T., Helenius, H., & Shinnar, S. Temporal changes in the incidence of epilepsy in Finland: Nationwide study. *Epilepsy Research*, 2006;71:206–215.
24. Amiet, C., Gourfinkel An, I., Bouzamondo, A., Tordjman, S., Baulac, M., Lechat, P., et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: Evidence from a meta-analysis. *Biological Psychiatry* 2008;64:577–582.
25. Kirkovski, M., Enticott, P., & Fitzgerald, P. A review of the role of female gender in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2013;43: 2584–2603.
26. Begeer, S., Mandell, D., Wijnker-Holmes, B., Venderbosch, S., Rem, D., Stekelenburg, F., Koot, H.M. Sex differences in the timing of identification among children and adults with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2013;43:1151–56.
27. Geerts, A., Brouwer, O., van Donselaar, C., Stroink, H., Peters, B., Peeters, E., et al. Health perception and socioeconomic status following childhood-onset epilepsy: The Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia* 2011;52:2192–2202.
28. Reilly, C., Atkinson, P., Das, K., Chin, Richard F. M. C., Aylett, S., Burch, V., et al. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: A population-based study. *Pediatrics* 2014;133: e1586–93.
29. Sundelin, H.E., Larsson, H., Lichtenstein, P., Almqvist, C., Hultman, C.M., Tomson, T., et al. Autism and epilepsy: A population-based nationwide cohort study. *Neurology* 2016;87:192–197.
30. Christensen, J., Overgaard, M., Parner, E.T., Vestergaard, M., Schendel, D. Risk of epilepsy and autism in full and half siblings - A population-based cohort study. *Epilepsia*, 2016;doi: 10.1111/epi.13595. [elektronisk prepublikation]

Summary

The relation between autism spectrum disorders and epilepsy

Autism spectrum disorders are early-onset neurodevelopmental disorders characterized by qualitative abnormalities in social interaction and communication, stereotypic, repetitive behavior, and narrow interests. The most commonly reported neurological comorbid disorders among patients are epilepsy and intellectual disability, especially among female patients. Such a relatively higher neurological comorbidity maybe due to under-recognition of autism spectrum disorders among females with normal or high cognitive functioning. Patients diagnosed with epilepsy are also at increased risk for autism spectrum disorders. Patients diagnosed either with autism spectrum disorders or epilepsy therefore need screening for comorbidities.