



**Karolinska
Institutet**

**Beteendefenotyper vid
sällsynta neurogenetiska syndrom
- Williams syndrom
- Turners syndrom**

Charlotte Willfors, leg psykolog, med. Dr.

Forskargruppen sällsynta diagnoser
Institutionen för molekylär medicin och kirurgi
Karolinska institutet

Centrum för sällsynta diagnoser
Klinisk genetik
Karolinska universitetssjukhuset

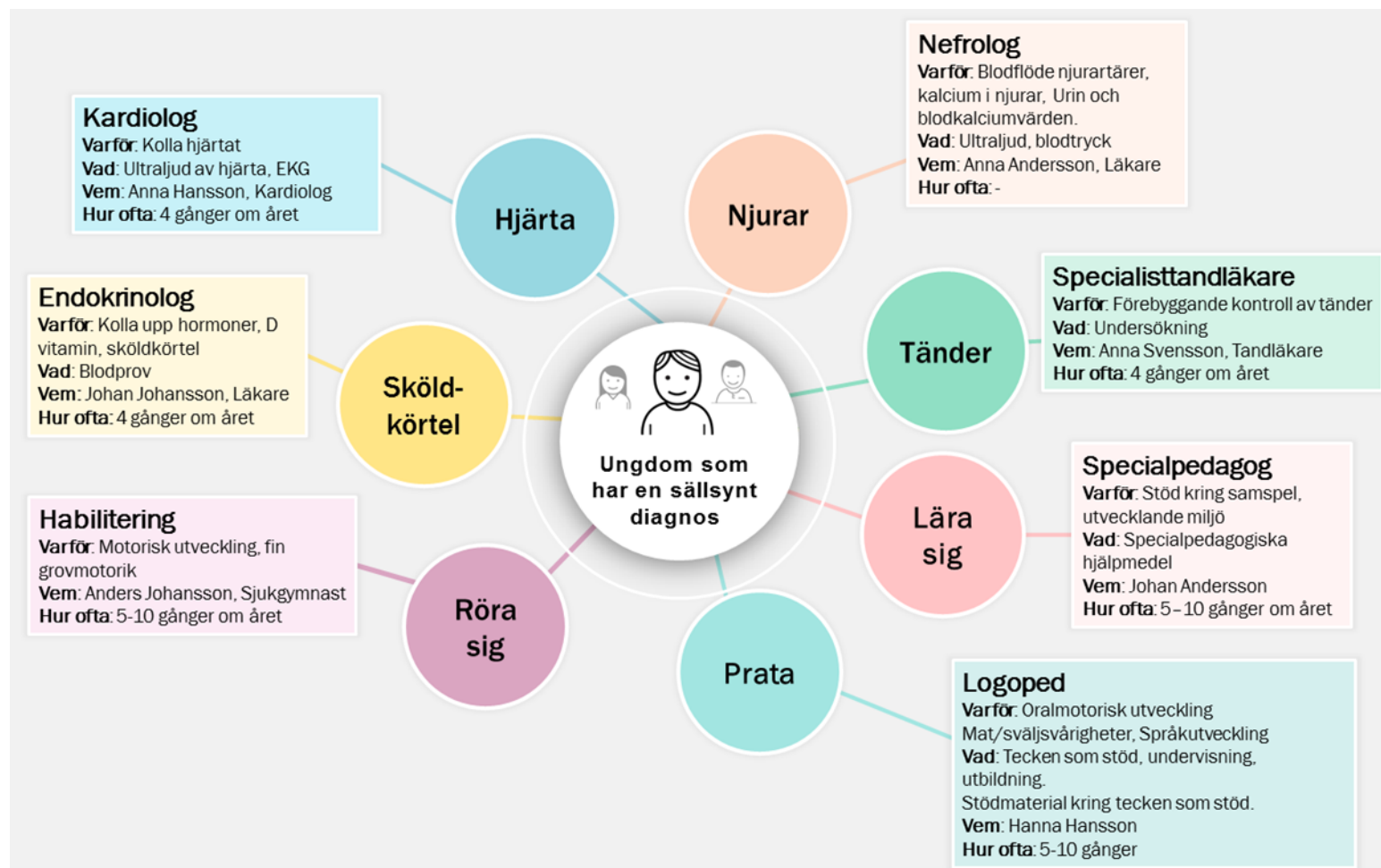
Sällsynt men vanligt

- Definition: $<1/2000$
- >8000 olika sällsynta tillstånd
- 30 millioner individer drabbade inom EU
- Ca 80% genetisk orsak
- Ordet syndrom kommer från grekiska och betyder att "springa tillsammans"
- En kombination av avvikelser som tros ha en gemensam etiologi

Sällsynta syndrom

- Ofta komplex symtombild med flertal organ påverkade.
- Ibland lång process att få en diagnos och vissa får aldrig en diagnos trots svåra funktionsnedsättningar och allvarliga symtom.
- Trots diagnos, ofta otillräcklig kunskap inom hälso- och sjukvård, försäkringskassa, socialtjänst och skola.
- Patienter och anhöriga får ofta argumentera för insatser från vård och samhälle och ”utbilda” sin omgivning.
- Brister i samordning och helhetssyn vilket medför särskilda svårigheter för personer som lever med sällsynta diagnoser.
- Övergång från barn till vuxen ofta en stötesten pga hur hälso- och sjukvården är uppbyggd.

Komplex vardag och bristande samordning inom vården



Ojämn kunskapsutveckling

- Snabb utveckling inom genetiken
- Tex >1000 kända genetiska orsaker till IF
- Idag kan den exakta genetiska orsaken fastställas hos ca ~70% av patienter med IF (jämfört med 20% för 8 år sedan)
- Forskningen av effekter på hjärna och kopplingar till beteende släpar efter

UNIKA-studien

PI

Professor Ann Nordgren



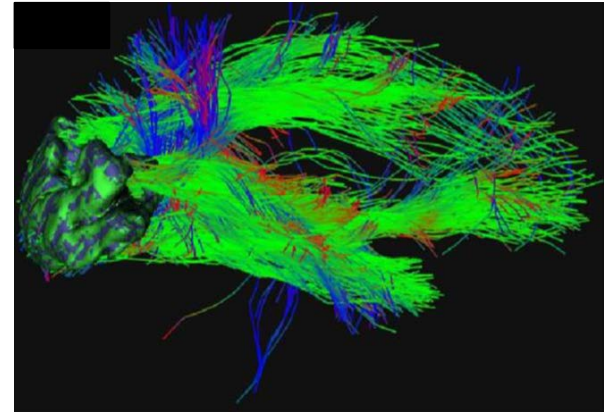
Syfte

Att bidra till förbättrad vård och behandlingsmöjligheter för individer med sällsynta neurogenetiska syndrom.

Metod

En tvärvetenskaplig multinivådesign där vi ingående kartlägger beteende- och neurologiska fenotyper vid olika syndrom:

- Beteende, kognition, funktion, (neuro)psykiatri
- Eye-tracking
- Somatik (rutinprover i blod och urin, journalgenomgång)
- Dysmorfologi (fotografier)
- Strukturell and funktionell hjärn-avbildning (MRI)
- Reprogrammering av iPS celler (hudbiopsier)





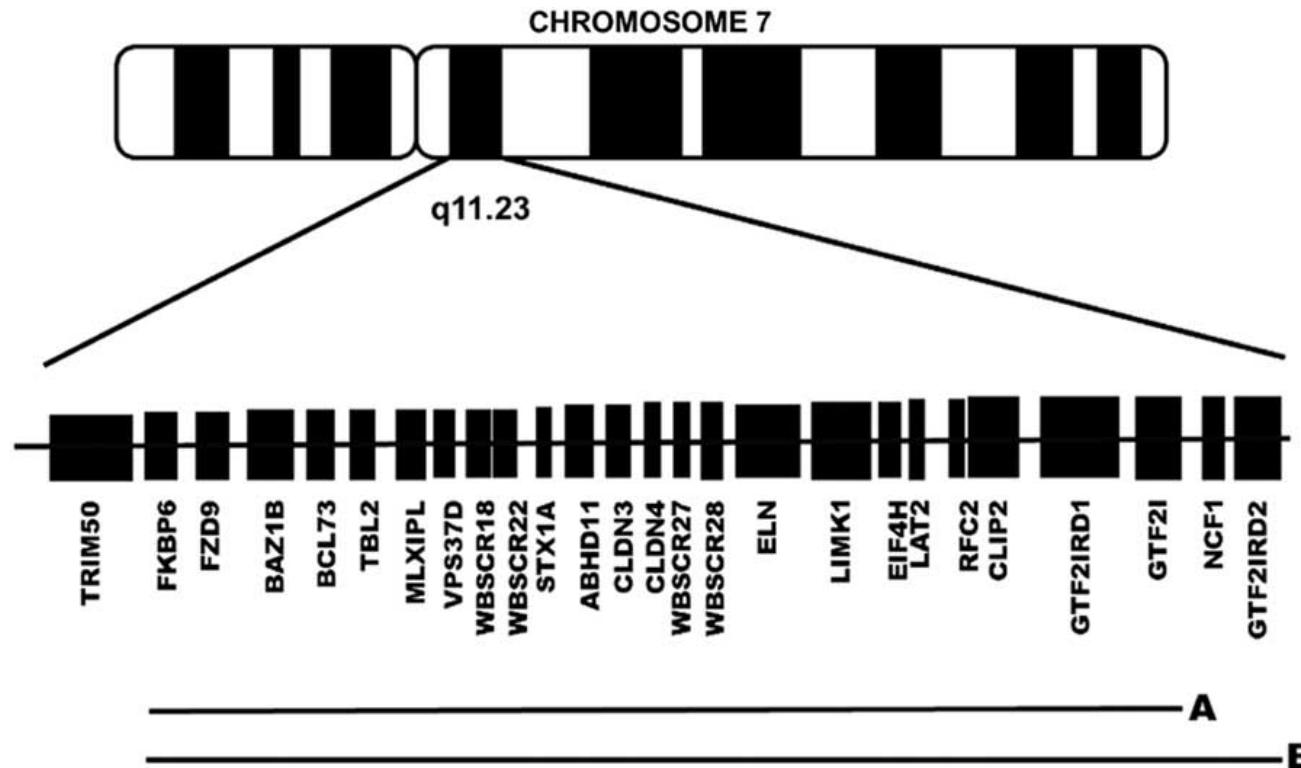
**Karolinska
Institutet**

Williams syndrom



Bakgrund – Williams syndrom

- Prevalens ca 1:7500
- Orsakat av en deletion av 24-28 genes på kromosom 7q11.23



Serrano-Juarez et al. 2018

Fysiologisk fenotyp vid WS

- Hjärt- eller kärlförändringar
 - Supravalvulär aortastenos
 - Pulmonalisstenos
 - Högt blodtryck
- Högt kalkvärde
- Försenad motorisk utveckling
- Navel- och/eller ljumskbräck
- Hes röst
- Synproblem
- Kortvuxenhet
- Tidig pubertet
- Typisk utseende med uppnäsa, liten haka, stor mun, stora och lågt placerade öron, lockigt hår, framträdande adamsäpple hos pojkar



IF och ojämn kognitiv/beteendeprofil

Lindrig till måttlig IF.

Styrkor

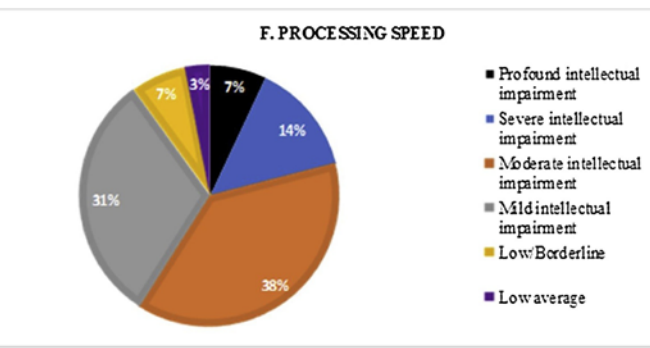
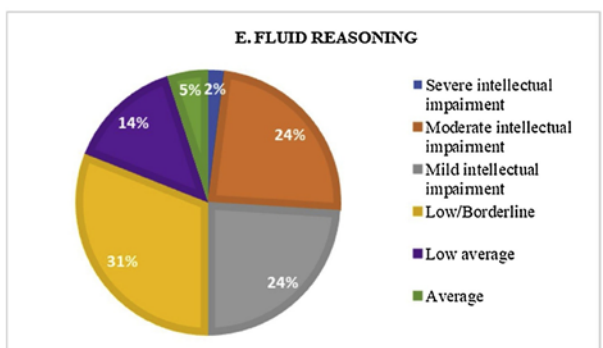
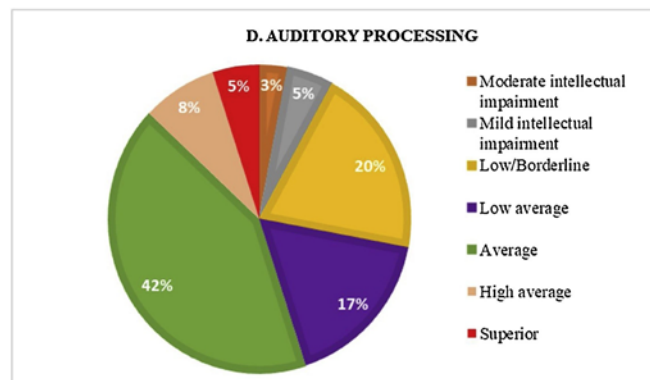
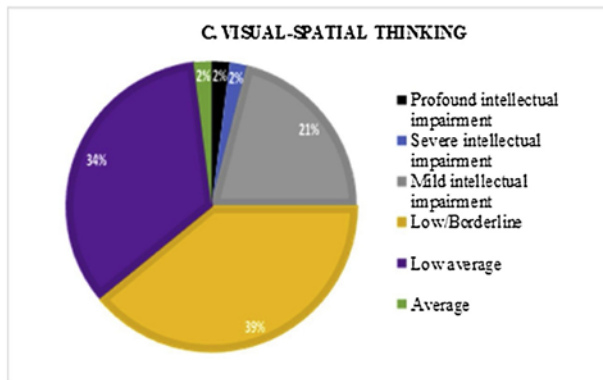
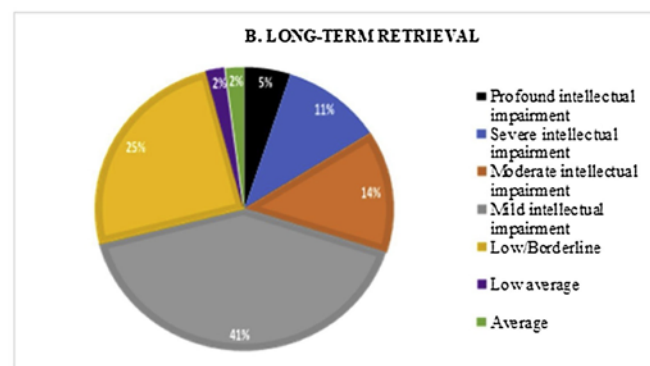
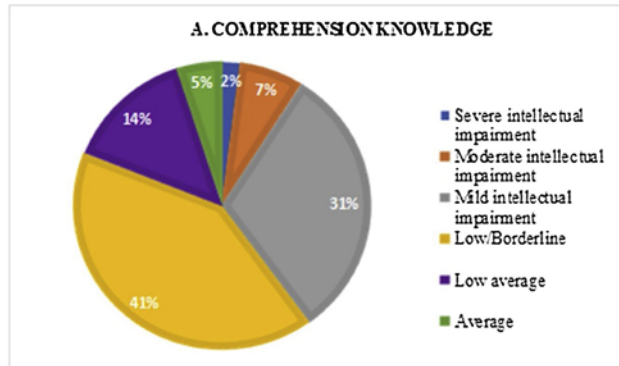
- Socialt driv och oräddhet
- Mer sällskapliga än tex DS
- "Cocktail personlity"
- Positiv inställning, mindre fördomar än tex DS
- Hög empati
- Expressiv språkförmåga
- Auditivt korttidsminne (styrka >70%)
- Musikaliskt intresse

Auditiv hyper-
sensitivitet

Svårigheter

- Svårt att skapa och bibehålla relationer
- Impressiv språkförmåga
- Visuospatiala svårigheter
- Exekutiva svårigheter
- Bristande uthållighet
- Autistiska svårigheter
- Ångestproblematik (96%)
- Lokalt>globalt processande

Kognitiva förmågor – stor spridning!



Miezah et al, 2020

Ojämn språklig förmåga språk

- Försenad tidig utveckling av tal
- God förmåga till fonemisk medvetenhet (höra olika delar av ord, rimma)
- God förmåga att producera ord och ljud (expressivt språk)
- Spatialt språk (förståelse och produktion) är extremt låg
- Använder ofta egenpåkittade ord, använder i ovanligt hög grad av bekräftande språk
- Har svårt att ge "lagom" mycket information
- Svårt att förstå abstrakta begrepp
- Sammanställning av forskning visar att den verbala förmågan är ojämn men totalt på samma nivå som den icke-verbala förmågan (Brock, 2007)

Sensorisk känslighet

- Ca 80% lider av hyperacusis
 - Leder till starka reaktioner och rädsla för stimuli tex ballonger som kan smälla, gråtande spädbarn, vissa maskiner, fyrverkerier
 - Finns redan hos små barn med WS, minskar något hos vuxna
 - 75% av WS uppvisar ”auditory fascination”
 - En koppling mellan hyperacusis och musikalitet har föreslagits men inte kunnat påvisas
- Studier visar att individer med hög sensoriskt känslig även lider av mer repetitiva och stereotypa beteenden
- Större sensorisk känslighet är även kopplat till:
 - större svårigheter att klara sig i vardagen
 - större exekutiva svårigheter
 - mer ångest
 - mer beteendeproblem

Förändringar under livsförloppet

Studie på 92 individer med WS, 19-53 år gamla, och longitudinell data från 43 individer som följdes upp efter 12 år (Elison et al, 2010).

Fysiskt:

- >50% fortsatte att uppleva hälsorelaterade problem över tid (hjärta, leder, mag- och tarmproblem). Ingen tydlig försämring i hälsan över tid.

Självständigt boende:

- Äldre bodde i högre grad själva, dock bodde ca 30% fortfarande hos sina föräldrar när de var 40+.

Att kunna ta hand om sig själv (hem, pengar, resa):

- Ingen förändring över tid, >50% av samtliga behövde stöd.
- Korrelation med IQ, lägre IQ innebar sämre förmåga.

Socialt fungerande:

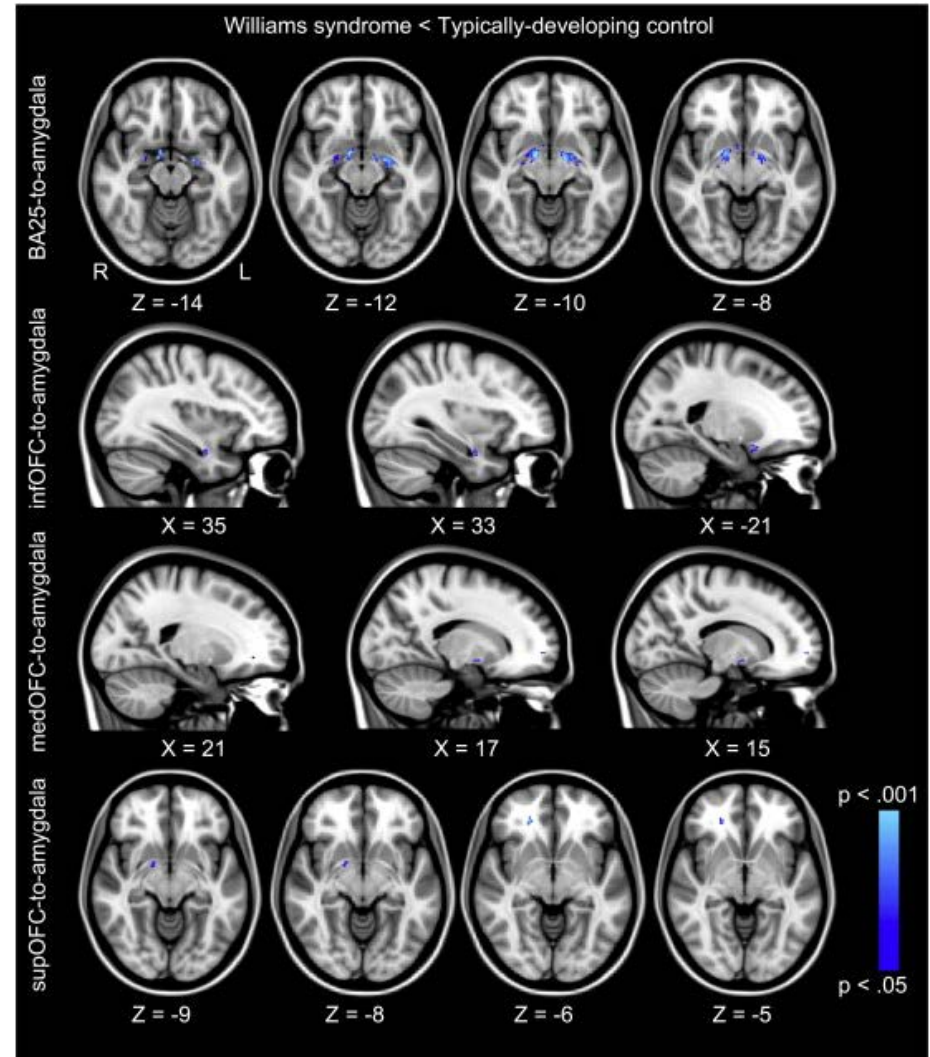
- Förmågan att skapa relationer och kvalitet på relationer förbättrades tydligt över tid.

Beteendeproblem (överaktivitet, distraktion, söka uppmärksamhet, bossighet, begränsade intressen, tvång, aggressivt beteende):

- Minskade över tid.

Ångestsymtom vid WS

- Ångestproblematik är vanligt vid WS (96% uppvisar symtom).
- Fobier och GAD vanligast. Fobierna är ofta relaterade till hyperacusis, men även att hamna i slagsmål, bli innebränd, vara med om en trafikolycka, sjukdomar.
- Blandade resultat ang om ångest minskar eller ökar med ålder.
- Studier av hjärnan visar strukturella och funktionella avvikelser i amygdala - ökad aktivitet i amygdala vid icke-sociala hotfulla stimuli.
- Förändrad myelinisering i frontalloberna. Prefrontala kortex reglerar aktiviteten i amygdala – har kopplats till ökad aktivitet och hög ångest.



Avery et al, 2012

Vilka psykologiska faktorer bidrar till den höga nivån av ångest vid WS?


- Låg förmåga till kognitiv flexibilitet (Ng-Cordell et al 2018)
- Sensorisk överkänslighet (Uljarevic et al 2018)
- Svårigheter att hantera osäkerhet (Uljarevic et al 2018, South et al 2021)
- Bristande emotionsreglering (Pitts et al 2016)
- Låg ålder, låg IQ (Pitts et al 2016)
- Flertal studier har även visat på inget samband mellan IQ och ångest (Leyfer et al 2006, Woodruff-Borden et al 2010, Riby et al 2014)

RESEARCH

Open Access

Williams syndrome: on the role of intellectual abilities in anxiety



Charlotte Willfors^{1,2*} , Deborah M. Riby³, Marcus van der Poll¹, Katja Ekholm^{1,2}, Hanna Avdic Björlin⁴, Johan Lundin Kleberg^{1,4†} and Ann Nordgren^{1,2†}

Tidigare studier är främst baserade på föräldraskattad data från frågeformulär.

Syftet med denna studie var att undersöka om följande variabler är kopplade till hög nivå av ångest:

- Inhibering (förmåga att stoppa upp sina impulser)
- Arbetsminne
- IQ
- Ålder

Undersökningsgrupp

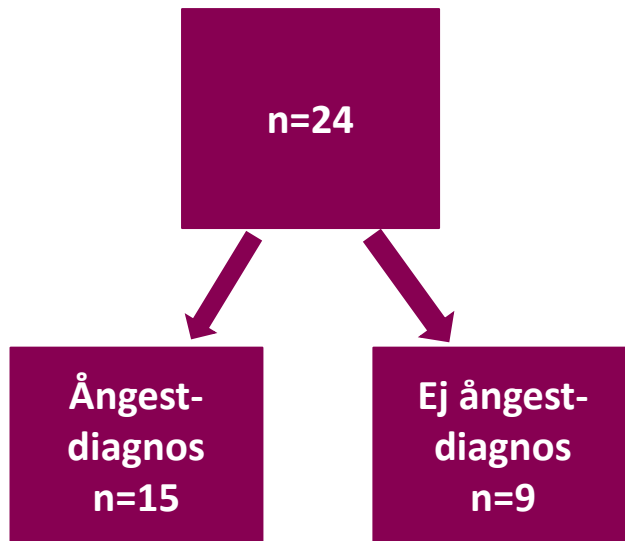
Kön: 12 kvinnor, 12 män

Ålder: Medel 24 år (9-53 år)

Method:

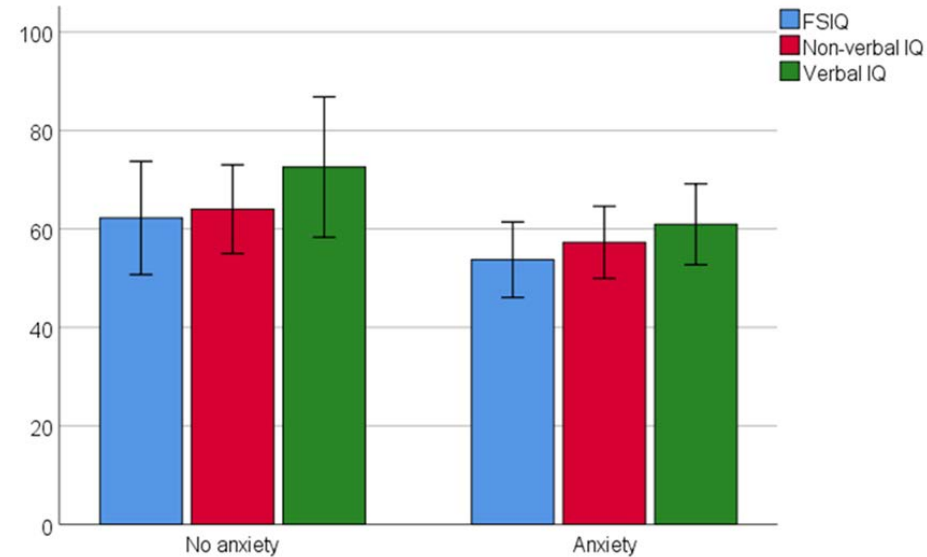
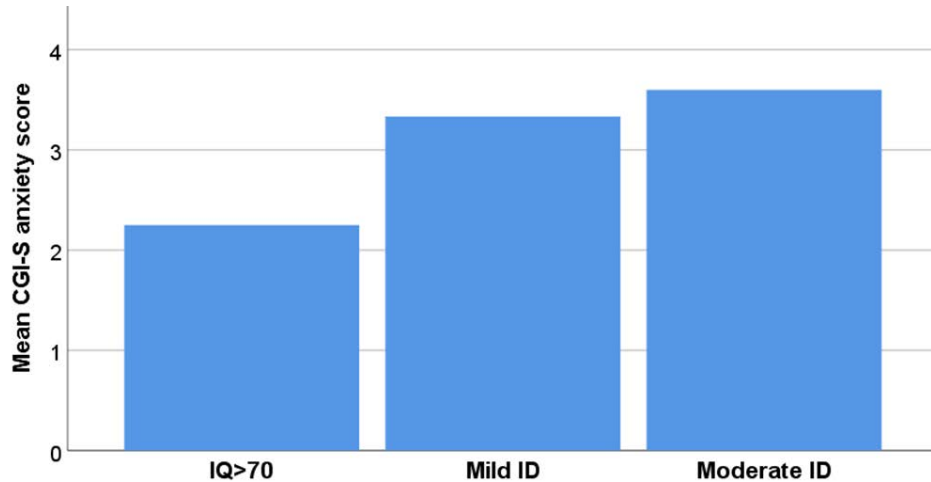
WISC-V/WAIS-IV, MINI + CGI-S, CPT-3

Baysiansk statistik



Psykiatriska och neuropsykiatriska diagnoser (n=24)	%
Ångesttillstånd	63
Specifik fobi	33
Paniksyndrom	13
Generaliserat ångesttillstånd	13
Ångesttillstånd ospeciferat	8
Tvångssyndrom	4
Posttraumatiskt stressyndrom	4
IF	92
Lindrig	71
Måttligt	21
ADHD	17
AST	13
Depression	13
Psykotiska symtom	8
Tics	4

Resultat - regressionsanalys



- Det finns inget samband mellan inhibering och ångest vid WS
- Kunde ej dra slutsatser om samband mellan arbetsminne och ångest
- Låg IQ och låg ålder förklarar ca 25% av variationen i ångest, 75% förklaras av andra faktorer som oförmåga att hantera osäkerhet och överkänslighet för sensoriska stimuli

Social funktion och autism vid WS

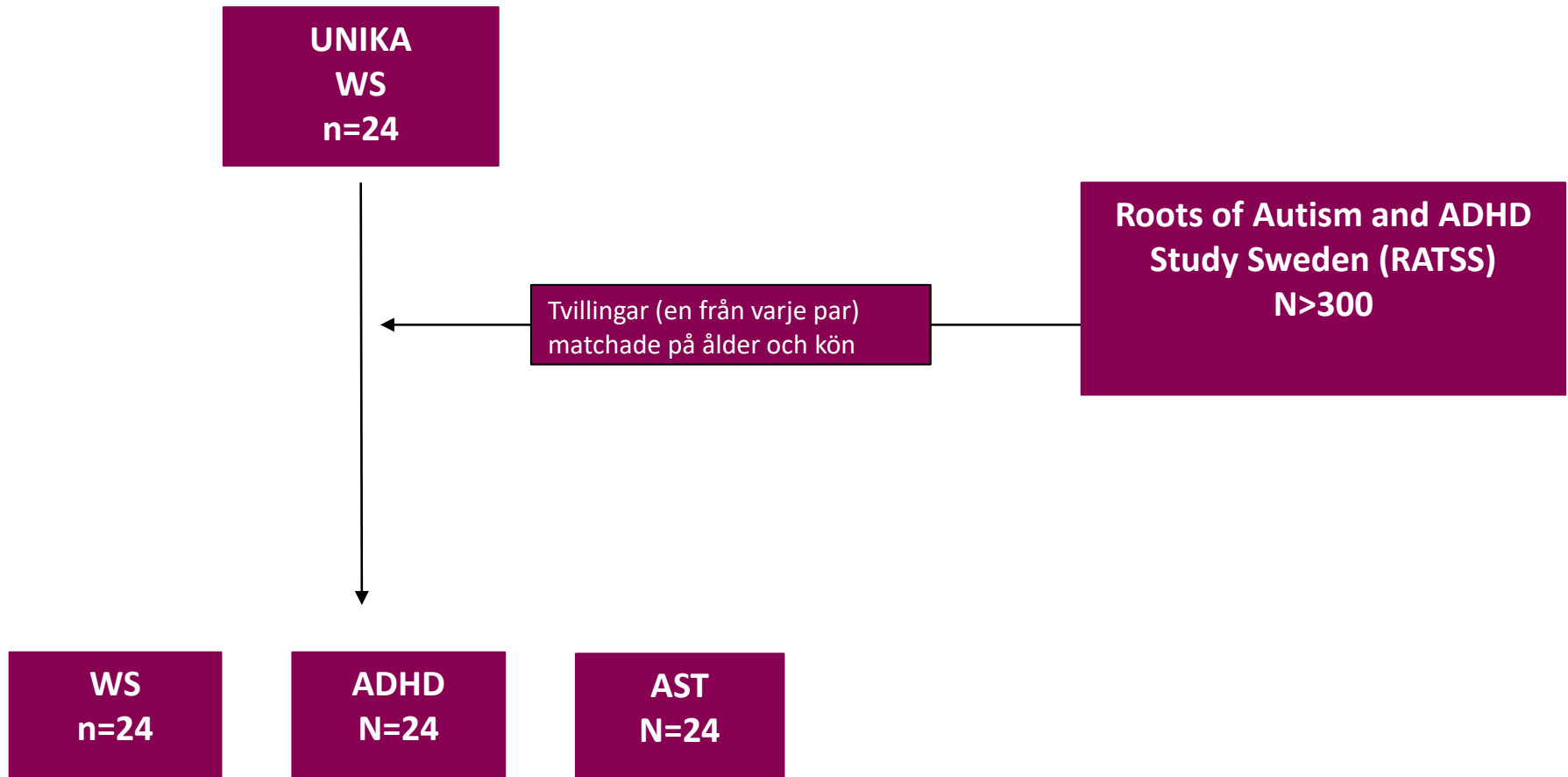
- ”Motsatta fenotypen till autism”
- Ca 30-35% av barn och ungdomar uppfyller AST-diagnos
- Sociala kompetensen ökar med stigande ålder till skillnad från tex PWS (men i likhet med AST)
- Stereotypa och repetitiva beteenden och intressen är vanligt
- Svårigheter med social ömsesidighet är vanligt
- Svårare att skapa och upprätthålla sociala relationer än tex personer med DS

(Klein-Tasman et al 2018)

Frågeställning:

1. Vilka autistiska beteenden och symtom är specifikt kopplade till WS?
2. Förändras de autistiska beteenden och symtomen över tid?

Undersökningsgrupp



Prel resultat från mätning av ögonrörelser

- Personer med WS tittar i hög grad mot ansikten
- Lite forskning om de tittar i ögonen eller andra delar av ansiktet
- Hypo-arousal vid sociala stimuli

Frågeställning: Utifrån den hypersociala fenotypen förväntade vi oss att WS skulle titta mer och längre mot ögonregionen än kontroller och ville undersöka om det var kopplat till hypo-arousal.



Johan Lundin-Kleberg

Metod: Hastighet och sannolikhet för att flytta blicken mellan mun och ögon. Peak sackadisk hastighet användes som mått på arousal.

Grupper:

WS n=37

Spädbarn n=37

TD barn/ungdomar n=80

TD vuxna n=50

Personlighet och socialt driv vid WS



Personlighetsfaktorer som driver social interaktion vid WS jämfört med kontroller.

- Hos WS var social interaktion drivet av en **önskan om social närhet** och kunde prediceras av personlighetsdrag av sällskaplighet, människo-orientering och tillgivenhet.
- Hos kontroller var social interaktion drivet av **önskan om socialt inflytande** och predicerat av en kombination av att vara socialt övertygande, socialt synlig och dominant.

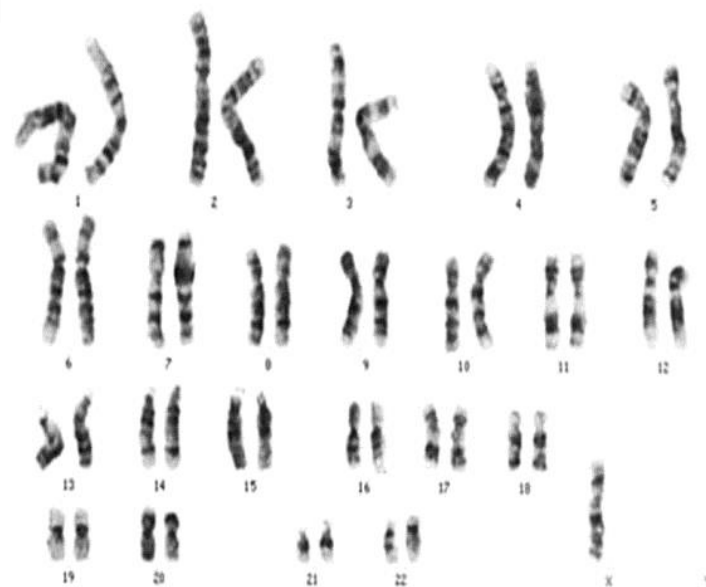


**Karolinska
Institutet**

Turners syndrom

Vad orsakar Turners syndrom?

- Avsaknad av ena eller delar av ena X-kromosomen
- I vissa fall har kvinnan en blandning av celler med X respektive XX-kromosomer, Mosaicism
- 1/2000 flickor
- I Sverige föds ca 40 flickor/år
- Symtom:
 - Kortvuxenhet
 - Utebliven pubertet - infertilitet
 - Hörselnedsättning
 - Högt blodtryck
 - Hjärtfel
- Avvikande utseende (halsveck, bred bröstorg, liten haka, utåtroterade armar, lågt hårfäste, lågt sittande öron)



TS - flera vägar till diagnos

- Prenatal diagnostik
 - Non-invasive prenatal testing (NIPT)
 - Ultraljud visar avvikelser - kromosomanalys
- Diagnos i nyföddhetsperioden (45%) (fysiska fynd, hjärtproblem, ödem)
- Utebliven tillväxt (35%)
- Utebliven pubertet (15%)
- Infertilitet i vuxen ålder (5%)
- Medelåldern vid diagnos: ca 10 år vid monosmi X, ca 18 år vid mosaicism
- Stort mörkertal pga många är välmående och otydliga symtom, framförallt de med mosaicism
- Korrelation mellan hur mycket av X-kromosomen som saknas och symtomnivå

(Neuro)psykiatriska tillstånd vid TS

Kliniska studier:

- ADHD: 24% hos barn, 2-7% hos vuxna
- AST: 2-3% hos barn och vuxna, 7% av vuxna uppvisar kliniskt sig symptom

Epidemiologisk registerstudie av >1300 flickor och kvinnor i sverige med TS:

- Ätstörningar: 7%
- IF: 4.5%
- AST: 2%
- Schizofreni och relaterade tillstånd: 2%
- ADHD: 1.6% (Avdic Björin, et al 2021)

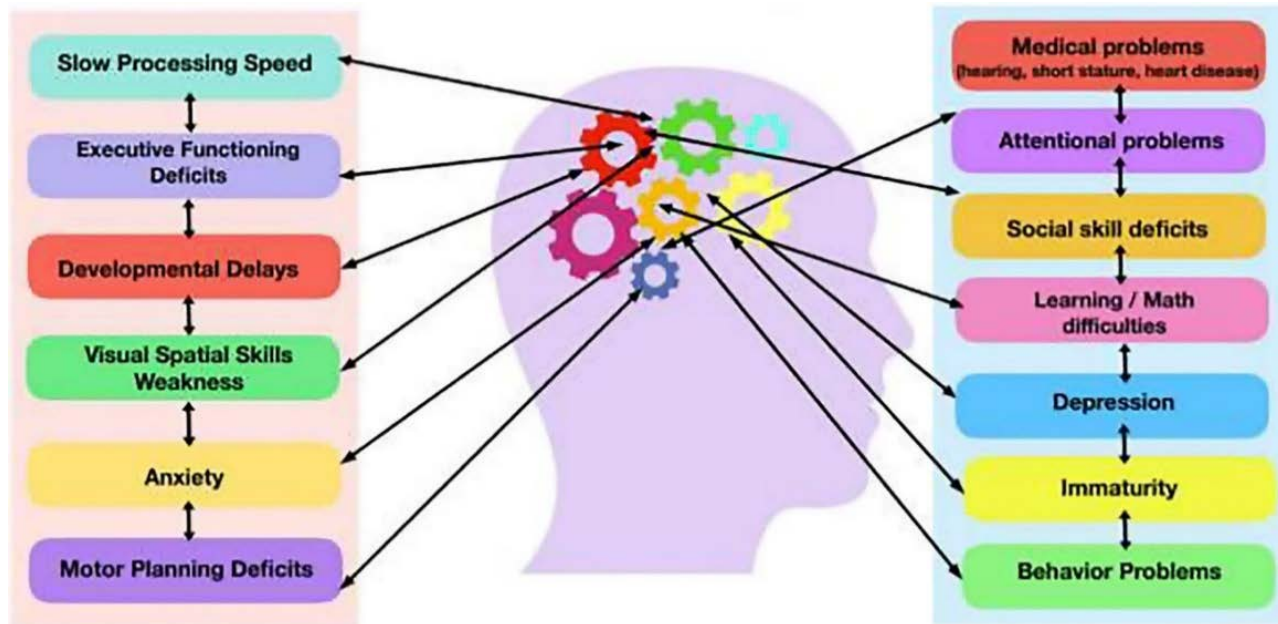
Turners syndrom – beteendefenotyp

Styrkor

- + Verbal förståelse
- + Lingvistisk förmåga
- + Fonologisk förmåga

Svårigheter

- Visuospatiala förmågor
- Matematisk förmåga
- Exekutiva funktioner
- Social kognition



Hutaff-Lee et al. 2018

Ojämn kognitiv profil interaktionen mellan olika områden av funktionsnedsättningar

Frågeställningar:

- Har den kognitiva ojämnheten en kliniskt signifikant effekt på individnivå?
- Hur interagerar olika områden av svårigheter?
- Finns det skillnader mellan olika karyotyper?

Grupp

- 30 kvinnor med TS
- Ålder medel: 41 år (spänn 18-75 år)

Mått

- WAIS-IV – kognitiva profiler
- ASRS – ADHD symtom
- AQ – autistiska symtom
- Journaldata ang karyotyp



Hanna Björlin Avdic

Social funktion och personlighet vid TS

Table 3. Performance on Social Responsiveness Scale Scores, by Group

	TS (n = 37)		Controls (n = 21)		<i>p</i>	Cohen's <i>d</i>
	Mean	SD	Mean	SD		
SRS Total Score	61.78	13.96	49.81	11.55	.012	0.91
Social Awareness	57.74	12.92	47.71	8.29	.018	0.59
Social Cognition	61.32	13.00	47.81	12.19	.004	1.06
Social Communication	59.77	12.80	49.81	10.31	.014	0.83
Social Motivation	54.49	10.34	52.19	11.41	.753	0.21
Autistic Mannerisms	69.10	15.60	52.76	13.30	.001	1.10

TS, Turner Syndrome; SRS, Social Responsiveness Scale. Multivariate analyses demonstrate significant between-group effects for total SRS score and all subscale scores, except for Social Motivation. Age and Verbal IQ score were used as covariates. Age \times Group interaction term was tested in a separate model.

- SRS-profiler hos flickor innan hormonbehandling (Hong et al, 2011)
- Personlighetsstudier tyder på att 45,X (monosomi) är mer extroverta och sociala, mindre irriterbara och mindre verbalt aggressiva än både mosaiker och kontroller (Pasaro Mendez et al, 1993, Boman et al, 2006)
- Kombinationen av hög social motivation, extraversion och socialt driv i kombination med låg social förmåga – lågt självförtroende och ångest

Sammanfattning

- **(Tidig) etiologisk diagnos** möjliggör att vi tidigare kan uppmärksamma utvecklingsförseningar, identifiera somatisk risk, ge rätt behandling.
- Ofta en **stor spridning** gällande beteendefenotyp inom diagnoserna – viktigt med ingående NP-utredning och kartläggning som följs upp.
- **Ojämn kognitiv och beteendeprofil** är inom de flesta syndrom typiskt.
- I vissa fall **atypiska utvecklingsbanor under livsförloppet** – men i många fall saknas kunskap om äldre åldersgrupper.
- Både **gener och miljö** påverkar – interaktion mellan fenotyp och omgivning.
- **Behandlingsstudier saknas ofta** – viktigt med tät uppföljning och utvärdering av behandlingar som sätts in.

Mer information om sällsynta diagnoser

Socialstyrelsen:

www.socialstyrelsen.se

Centrum för sällsynta diagnoser:

www.karolinska.se/sallsyntadiagnoser

www.csdsamverkan.se

CSD Karolinska funktionsbrevlåda:

sallsyntadiagnoser.karolinska@regionstockholm.se

Ågrenska stiftelsen:

www.agrenska.se

Orphanet:

www.orpha.net

Tack för er uppmärksamhet!

charlotte.willfors@ki.se