



**Karolinska
Institutet**

UNIKA

**- en studie av hjärna och beteende vid sällsynta
syndrom med intellektuell funktionsnedsättning**

Charlotte Willfors
Leg psykolog, PhD

Centrum för Sällsynta Diagnoser
Karolinska Universitetssjukhuset

Forskargruppen sällsynta diagnoser
Institutionen för molekylär medicin och kirurgi
Karolinska institutet

Intellektuell funktionsnedsättning (IF)

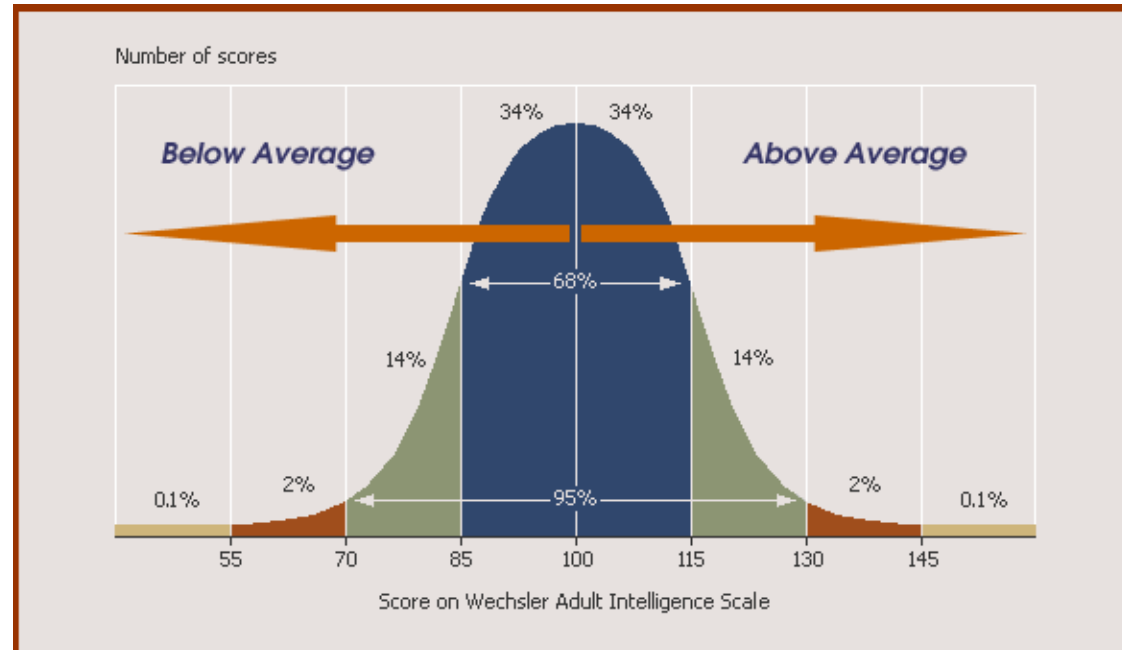
Prevalence ca 1%

Definition:

- Brister i intellektuella funktioner (HIK < 70)
- Brister i adaptiv funktionsförmåga (kognitivt, socialt, praktiskt)
- Bristerna ska ha visat sig under utvecklingsperioden

Svårighetsgrader:

- Lindrig (50-55 till 70)
- Måttlig (35-40 till 50-55)
- Svår (20-25 till 35-40)
- Mkt svår (<20-25)



Vilka symtom ger IF?

- IF tar sig olika uttryck på hos olika individer
- Samma grundläggande behov som andra men kan ha svårare att uttrycka sina behov
- Tar ofta längre tid att lära sig saker
- Uppfattar världen mer konkret, svårt med det abstrakta (tex symboler, siffror) – lättare med bilder
- Kan vara svårt att generalisera kunskap
- Svårt att planera och utvärdera sitt egna beteende – svårt att anpassa, utvärdera och förändra sitt egna beteende
- Svårigheterna följer oftast med hela livet, men tar sig olika uttryck under livsförloppet

Vad vet vi om orsakerna?

- Hög samsjuklighet – somatisk och (neuro)psykiatriskt
- Genetisk heterogenitet (>1000 kända genetiska orsaker till IF)
- Idag kan den exakta genetiska orsaken fastställas hos ~70% (jämfört med 20% för 8 år sedan)
- Forskning på fenotyper släpar efter – särskilt vilka effekter olika genetiska orsaker ger på hjärna och beteende
- Stor fenotypisk och etiologisk heterogenitet – subgruppering nödvändigt
- Studier av gener-hjärna-beteende kan bidra till individanpassade terapier, pedagogik och ett förbättrat omhändertagande

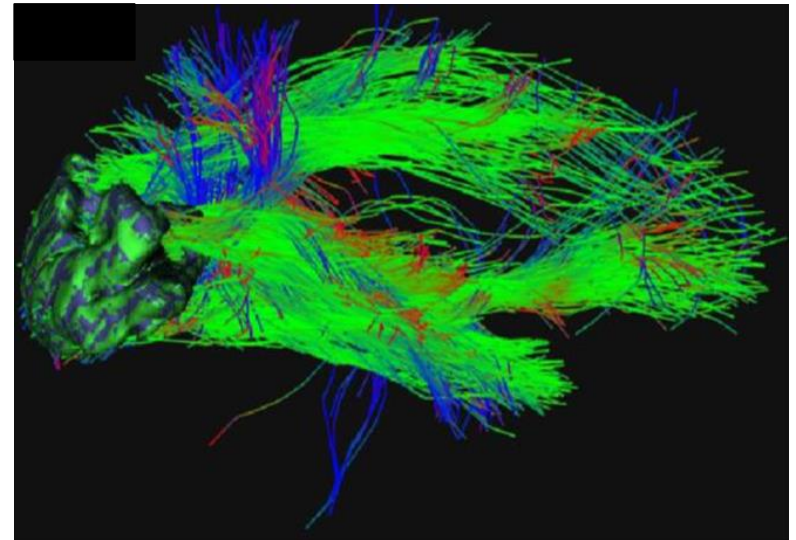
Syfte

Att bidra till förbättrad vård och behandlingsmöjligheter för individer med IF.

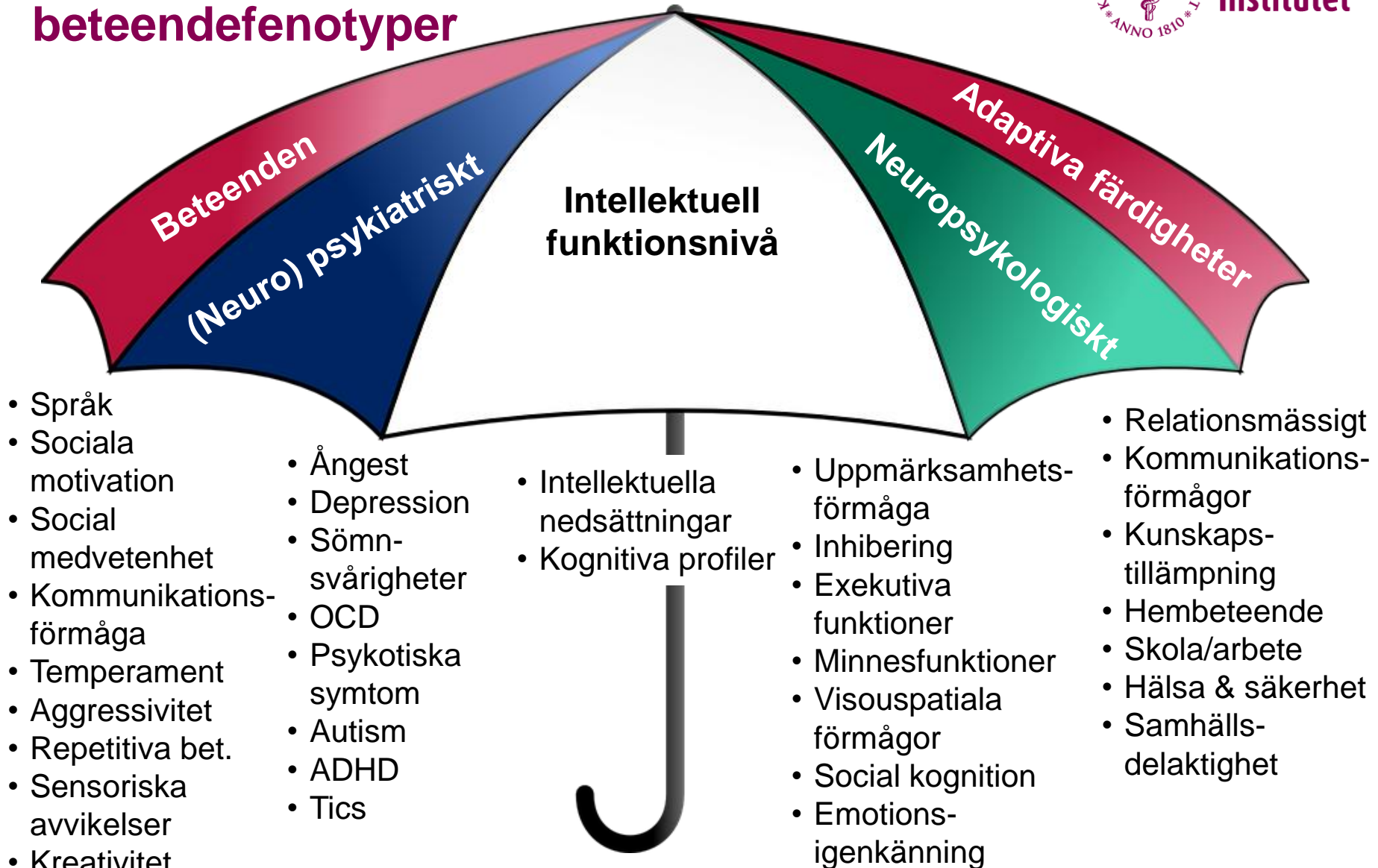
Metod

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

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



UNIKA - Multinivåkartläggning av beteendefenotyper



Datainsamling – grupper och rekrytering

Grupper (N=5-50)

- Turner syndrom
- Williams syndrom
- ARID1B – Coffin Siri syndrom
- KBG syndrom
- SATB2
- Noonan syndrom etc..

Rekrytering

- CSD – anhörigträffar, utbildningsdagar
- Ågrenska stiftelsen – familjeträffar
- Patientorganisationer – FB grupper, utskick, träffar
- Klinisk genetik

Datainsamling – undersökningar

Innan besöket:

- Information skickas till familjerna
- Kontakt via telefon och e-post
- Frågeformulär skickas till familjerna
- Samtycken samlas in

1:a besöket (1,5 dag):

- Kliniska intervjuer med frl/individ
- Neuropsykologiska test/observationer
- Eye-tracking
- Provtagning (hud, blod, urin)
- Längd och vikt
- Fotografering

Efter 1:a besöket:

- Återkoppling till familjen
- Remiss/hänvisning (vid behov)
- Insamling av kliniska journaler

2:a besöket (2 tim):

- Neuropsykologiska test
- Frågeformulär
- MRI-undersökning av hjärnan (45 min)

Efter 2:a besöket:

- Bilder undersöks av radiolog
- Återkoppling till familjen
- Remiss vid behov

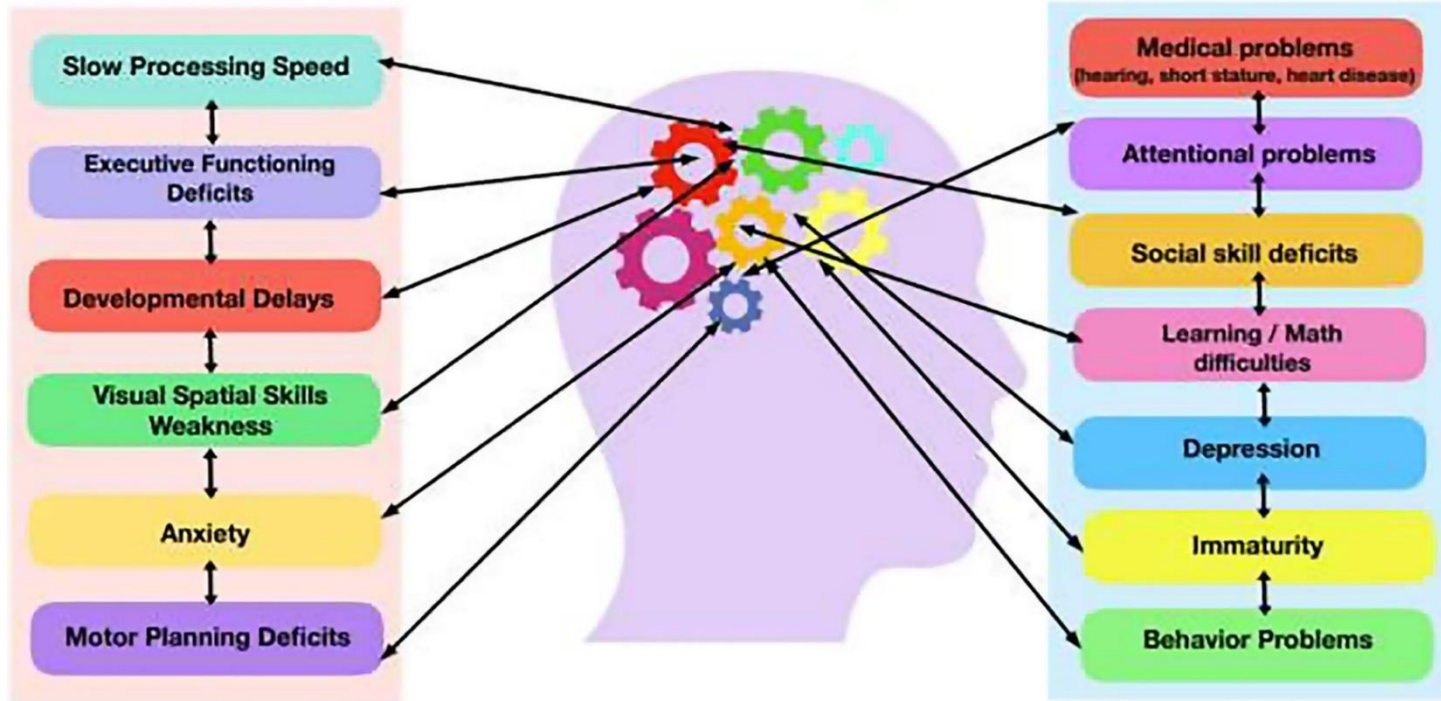
UNIKA – så långt har vi kommit

- Etiskt tillstånd, databas och kliniskt team för undersökningar
- Pilotstudie av Turners syndrom slutförd (N=30) - manuskript under bearbetning
- Pågående datainsamling av Williams syndrom:
 - 23 WS-individer undersökta, ytterligare 2 bokade innan sommaren (ytterligare 17 har gjort eye-tracking)
 - Första iPS-cellerna är på gång (från tre individer)
 - Protokollet för MRI-undersökning av hjärnan är fastställt, datainsamlingen påbörjades i december 2019 och ska slutföras under 2020
 - Preliminära resultat från eye-tracking data – datainsamling av kontrollgrupp är nästan slutförd

Turners syndrom (TS)

- TS är ett relativt vanligt genetiskt syndrom (1:2500 levande födda flickor)
- Orsakas av en komplett eller partiell avsaknad av en X-kromosom, med eller utan mosaicism
- Fenotyp
 - kortvuxna
 - sadelnacke
 - karaktäristiska ansiktsdrag
 - hjärtfel
 - njuravvikelser
 - endokrina svårigheter
 - nedsatt hörsel

Turners syndrom – beteendefenotyp



Hutaff-Lee et al. 2018

- Interaktion mellan olika neuropsykologiska och socioemotionella nedsättningar
- Specifika kognitiva profiler
- Nedsättningar i exekutiv funktion och informationsprocessande
- ~25% uppfyller kriterier för ADHD (1.3% av kvinnliga normalpopulationen)
- Subtila sociala svårigheter

Pilotstudie - Metod

C-nivå uppsats, psykologprogrammet - Matilda Hutley, Mandy Sarjanen

Grupp

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

Mått

- WAIS-IV – kognitiva profiler
- ASRS – ADHD symtom
- AQ – autistiska symtom



Pilotstudie - Resultat

| Färdighet | Medel (spänn) |
|-------------------------|----------------|
| HIK | 94,5 (72-126) |
| Verbal förmåga | 107,6 (83-137) |
| Perceptuell förmåga | 90,3 (62-116) |
| Arbetsminne | 90,7 (65-119) |
| Informationsprocessande | 91,1 (76-128) |

$p < 0.05$

- Hög prevalens av ADHD (23% > cut-off för diagnos)
- Ingen ökning av autistiska symtom

Nästa steg:

- Eye-tracking

Williams syndrom (WS)

- Deletion av vanligtvis 26-28 gener i region 7q11.23
- Förekommer hos 1:7500
- Typiska ansiktsdrag
- Hjärtfel
- Spridda resultat gällande hjärnavvikelser
 - Avvikelse i hjärnvolymer (minskad vit substans)
 - Avvikande konnektivitet i hippocampus
 - Avvikelse i myeliniseringen främst i frontalloben

Williams syndrom – beteendefenotyper

- Överempatiska och hypersociala
- Mer fördomsfria än andra grupper
- Mild till måttlig intellektuell funktionsnedsättning
- Försenad och atypisk språklig utveckling
- Starkare verbalt än perceptuellt
- Repetitiva and stereotypa beteenden och intressen är vanligt
- Svårt med social ömsesidighet
- ADHD vanligt (65%)
- Ångestproblematik vanligt (ca 54% har specifik fobi, 96% har tydliga symtom)
- Musikaliskt talang och/eller intresse

Nästa steg

- Avsluta datainsamlingen av WS (N=30)
- Hjärnavbildning WS - datainsamling påbörjas i december
- Multinivåanalyser för att kombinera beteende, eye-tracking, hjärnavbildning
- Samarbete med Chalmers för att utveckla AI-baserade pedagogiska hjälpmedel
- Fortsatt datainsamling av andra syndrom

Forskningssteam och samarbetspartners

| | |
|------------------------------|---|
| Forskningsledare: | Ann Nordgren - Prof, MD klinisk genetik |
| Projektkoordinator/post doc: | Charlotte Willfors - PhD, psykolog |
| Doktorand: | Hanna Björlin Avdic – MD barnpsykiatriker Katja Ekholm - Ssk |
| RA/databasansvarig: | Marcus van der Poll - Statistiker, psykologstudent |
| Eye-tracking: | Johan Lundin-Kleberg - PhD, psykolog Eva Serlachius - Ass prof, MD psykiatriker |
| Genetik: | Britt-Marie Anderlid - Ass prof, MD klinisk genetik Anna Lindstrand - Ass prof, MD klinisk genetik Malin Kvarnung – PhD, MD klinisk genetik Fulya Taylan - Ass prof molekylärbiologi MaiBritt Giacobini - PhD, MD klinisk genetik/psykiatri |
| iPS celler: | Mastoureh Shahsavani – PhD, molekylärbiologi |
| Hjärnavbilning: | Janina Neufeld - Ass prof Jan Beucke – PhD Sven Bölte - Prof, psykolog |
| AI: | Claes Strannegård - Prof, Chalmers |

Ågrenska stiftelsen

Tack till alla deltagare och deras familjer!

Finansiellt stöd från:

Promobiliastiftelsen

Sunnerdahls stiftelse

Jerringfonden

Samariten

HKH Kronprinsessans Lovisas förening för barnsjukvård

Sävstaholms stiftelse

Åke Wibergs stiftelse

Sällsynta fonden