

Social, sproglig og kognitiv udvikling hos børn med Angelmans syndrom

Overlæge John R. Østergaard & professor Anegen Trillingsgaard

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Børneafdelingen, og Risskov, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Afdeling

Resumé

Introduktion: Et indgående kendskab til det kognitive og sproglige udviklingsniveau samt de sociale og kommunikative karakteristika hos børn og unge med Angelmans syndrom (AS) er en forudsætning for en optimal pædagogisk indsats.

Materiale og metoder: Seksten børn mellem fem år og 15 år blev rekrutteret i et samarbejde med Angelmanforeningen i Danmark. De havde alle en q11-q13-deletion af det maternelt derivede kromosom 15. Udviklingsniveauet blev vurderet med Mullens udviklingstest og anvendelse af autisme diagnostic observation schedule – generic (ADOS-G) muliggjorde observation af kvaliteten af blandt andet ikke-sproglige sociale og kommunikative interaktioner.

Resultater: Børnene med AS havde en sprogforståelse og ikke-sproglig kognitiv funktion svarende til et udviklingsniveau på 9-12 måneder. På det ekspressive sprogområde var niveauet omkring seks måneder. En kvalitativ indholdsanalyse af de spørgsmål i testen, som lagde en grænse for børnenes ekspressive sprogudvikling, tydede på specifikke vanskeligheder med produktion af sproglyde. Ud fra de opnåede resultater med ADOS-G kunne 13 ud af de 16 børn klassificeres inden for spektret for autismeforstyrrelser.

Diskussion: Den relativt dårlige ekspressive sprogfunktion kunne ikke forklares ved en mangelfuld sprogforståelse eller evne til social kommunikation, men er måske betinget af forstyrrelser i den eksekutive talefunktion. Det må formodes, at børn med AS vil profitere af brug af billeder og piktogrammer som understøttende kommunikationsmiddel.

Angelmans syndrom (AS) er karakteriseret ved en svær mental retardation, en bevæge- og balanceusikkerhed og en karakteristisk adfærdsprofil med tendens til latterudbrud. Andre karakteristika er dysmorfe ansigtstræk, en abnorm elektroencefalografi (EEG)-kurve, søvnforstyrrelser og epilepsi [1-4]. Der foreligger kun enkelte detaljerede beskrivelser af den sociale, sproglige og kognitive udviklingsprofil hos børn og voksne med AS [5-7], og i de hidtidig publicerede undersøgelser har man ikke taget højde for eventuelle forskelle betinget af den genetiske baggrund for AS. Hos 70-75% af tilfældene kan en q11-q13-deletion af det maternelt derivede kromosom 15 påvises, hos ca. 5% kan paternal uniparental disomi (UPD) af kromosom 15 konstateres, og hos ca. 5% findes der en imprintingdefekt (ID). Hos en del af de resterende ca. 20%

kan mutation i E3-ubiquitinproteinligasegenet (UBE3A), der er lokaliseret i 15q11-q13, påvises. I en lille restgruppe gør hidtil ukendte mekanismer sig gældende [8].

Der har i de senere år været et stigende fokus på forekomsten af autismespektrumforstyrrelser hos svært udviklingshæmmede, herunder hos individer med kromosomabnormiteter som fragilt X-syndrom, Downs syndrom, tuberøs sklerose [9] og AS [10]. *Steffenburg et al* [10] vurderede således i en epidemiologisk undersøgelse fra 1998, at fire ud af fire børn med AS havde autisme.

Formålet med nærværende undersøgelse har været at beskrive børnenes kognitive og sproglige udviklingsniveau samt deres sociale og kommunikative karakteristika, primært for at skaffe et bedre grundlag for vejledning og pædagogisk indsats over for børn med AS, sekundært for at belyse den angivne komorbiditet i forbindelse med autisme. For at få en homogen studiepopulation har vi valgt udelukkende at inkludere børn med verificeret 15q11-q13-deletion. I området 15q11-q13 findes en række GABA^A-receptorsubunitgener (GABRB3, GABRA5 og GABRG3). Disse gener er alle involveret i en hæmmende synaptisk transmission, og en påvirket funktion af GABA-receptorerne menes derfor i det mindste delvist at være involveret i Angelman-fænotypen, herunder specielt epilepsien [3]. Således har en musemodel med manglende GABRB3-receptorgen såvel EEG-forandringer, epilepsi som fænotypisk adfærd lig det, der er typisk for patienter med AS [11].

Materiale og metoder

Børnene blev rekrutteret i et samarbejde med Angelmanforeningen i Danmark. På undersøgelsestidspunktet havde foreningen kendskab til 20 børn mellem fem år og 15 år med verificeret maternel 15q11-q13-deletion. Alle blev tilbudt deltagelse, men af praktiske årsager kunne fire ikke deltage. Femten af de 16 deltagende (ni piger og syv drenge) var i anti-epileptisk behandling. Alle havde været uden epileptiske anfald i de sidste tre måneder inden undersøgelsen.

Børnenes udvikling blev vurderet ved hjælp af Mullens udviklingstest [12], der er specielt rettet imod den allertidligste udvikling og derfor velegnet til at vurdere udviklingsprofilen hos svært retarderede børn. Børnene blev testet inden for kategorierne 1) sprogforståelse (*receptive language*), 2) ekspressiv sprogfunktion (*expressive language*) og 3) visuel opfattelse og forståelse (*visual reception*). Sidstnævnte er et mål for ikke-sproglig kognitiv funktion. De opnåede scorere blev omregnet til en udviklingsalder i måneder.

Desuden anvendtes *autism diagnostic observation schedule* –

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

generic (ADOS-G) [13], der er et internationalt anerkendt og meget anvendt instrument til diagnosticering af autismespektrumforstyrrelser. ADOS-G testens modul 1 blev anvendt. Det er beregnet til brug på børn, der befinder sig på et førsprogligt funktionsniveau, og det består af adskillige semistrukturerede, standardiserede situationer, som muliggør observation af ikkesproglige sociale og kommunikative interaktioner samt imaginære aktiviteter (»som om-leg«) og stereotyp brug af legetøj. Dette giver undersøgeren mulighed for at fokusere på kvaliteten af interaktioner og undersøge forekomsten af særlig adfærd, der kendetegner autismespektrumforstyrrelser. I ADOS-G skelner man mellem autisme og atypisk autisme, også kaldet *pervasive developmental disorder – not otherwise specified* (PDD-NOS), på baggrund af antallet af symptomer og deres sværhedsgrad. Vurderingen i ADOS-G beregnes som talværdier, såkaldte scorer, hvor høj score er udtryk for tilstedeværelse af sværere og flere autismesyntomer. Ud fra den opnåede talværdi kunne børnene klassificeres i tre grupper: 1) autisme, 2) PDD-NOS og 3) ikkeautisme. Videoptagelser af undersøgelserne muliggjorde dobbeltobservationer og test for interrater-reliabilitet [14].

Undersøgelsen er godkendt af Videnskabetiske Komité, Århus Amt.

Resultater

Mullens udviklingstest

Det mentale udviklingsniveau belyst ved Mullens udviklingstest er vist i **Tabel 1**. Heraf fremgår det, at børn med AS (kronologisk alder 5-15 år) havde en sprogforståelse, der gennemsnitlig lå på udviklingstrinnet for børn på 9,3 måneder (interval 5-15 måneder), en ekspresivt sprogudvikling, der gennemsnitlig lå på niveauet for børn på 5,8 måneder (interval 3-10 måneder) og en visuel opfattelse og forståelse, der gennemsnitlig lå på niveauet for børn på 11,8 måneder (interval 8-17 måneder). Trods en kronologisk alder på 5-15 år opnåede ingen af børnene på nogen af de undersøgte områder en udviklingsalder, der lå højere end et barns på 17 måneder. Som det fremgår af **Figur 1**, havde de ældste af børnene samme lave funktionsniveau som de yngste, og der var således ingen korrelation mellem den kronologiske alder og udviklingsalderen inden for de enkelte færdigheder.

Niveauet for den ekspresive sprogfunktion var lavere end niveauet for såvel sprogforståelsen som for den ikkesproglige kognitive funktion. En kvalitativ indholdsanalyse af de spørgsmål i testen, som lagde et loft over børnenes ekspresive sprogudvikling, tydede på specifikke vanskeligheder med hensyn til produktion af sproglyde. Fjorten ud af 16 børn frembragte ikkesproglige lyde og 13 frembragte enkelte vokalisationer (ah, eh). Derimod havde kun to ud af 16 børn sproglyde med konsonanter (p, d, k, g, m).

Komorbiditet med autisme

Ud fra de opnåede resultater ved den diagnostiske vurdering

med ADOS-G kunne ti børn med AS (fire piger og seks drenge, i alt 64% af AS-gruppen) klassificeres som havende autisme, mens yderligere tre (to piger og en dreng) kunne indplaceres i gruppen PDD-NOS inden for det brede autismespektrum. Kun tre (18%), alle piger, faldt uden for autismespektret. Interraterreliabilitet var 80%.

I **Tabel 2** vises korrelationen mellem sværhedsgraden af autisme og den mentale udviklingsalder målt ved Mullens udviklingstest hos de 16 børn med AS. Heraf fremgår det, at autisme hos børn med AS var negativt korreleret til lav mental alder, korrelationen var højsignifikant med hensyn til sprogforståelsen.

En kvalitativ analyse af de observerede sociale og kommunikative færdigheder i ADOS-G viste, at næsten alle børnene udviste social interesse og spontan glæde ved social interaktion og gav udtryk for følelsesmæssige tilstande svarende til et udviklingsniveau inden for et barns første leveår. Ni ud af 16 udviste begyndende brug af gestus og seks ud af 16 anvendte »at pege« med kommunikativ intention. Samlet syntes deres evne til intentionel ikkesproglig kommunikation således at være begrænset. ADOS-G er et diagnostisk instrument og ikke normeret med hensyn til udviklingsalder, men ud fra en udviklingspsykologisk synsvinkel kan børnenes intentionelle kommunikative funktion på de foreliggende observationer skønnes at være på et niveau, der svarer til 8-10 måneders børns [15].

Forudsætningen for at lave en valid autismediagnostik er en udviklingsalder på minimum 12 måneder [16], da autisme diagnosticeres på baggrund af fravær af sociale kommunikative funktioner, som normalt først er til stede efter dette tids-

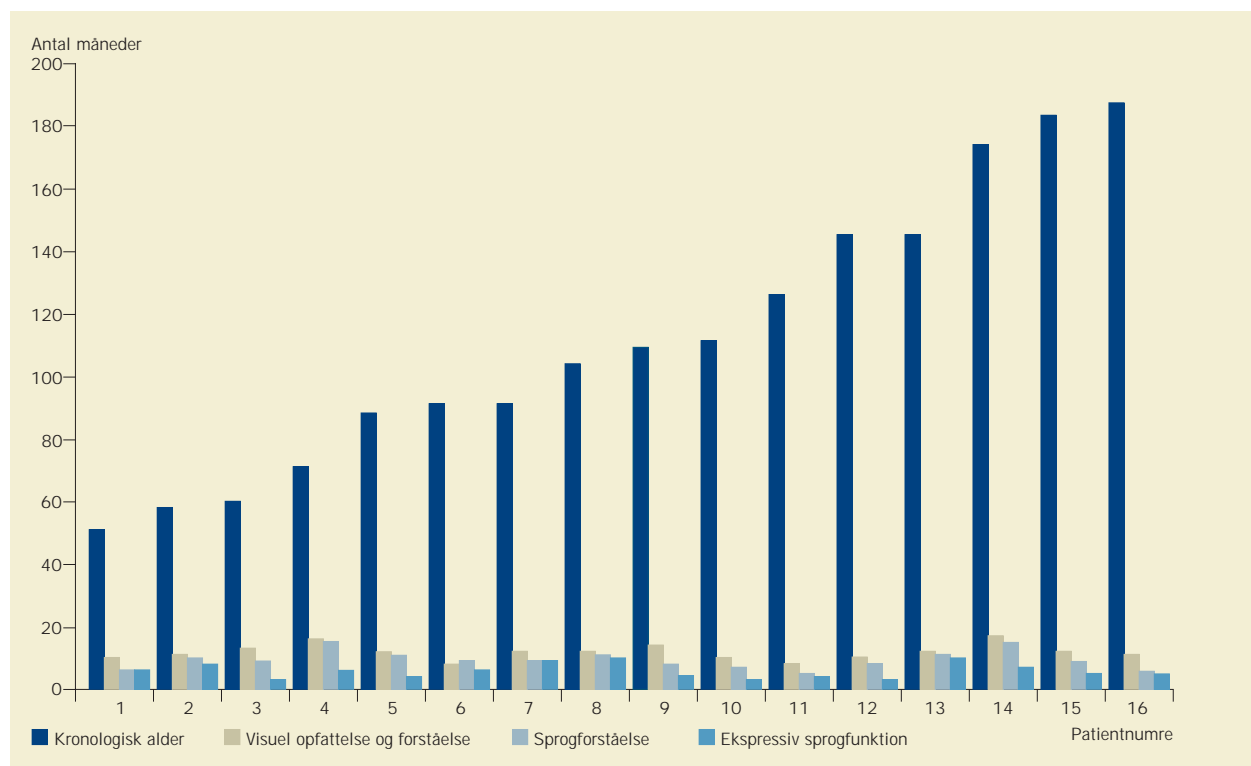
Tabel 1. Den mentale udviklingsalder i måneder belyst ved Mullens udviklingstest hos 16 børn med Angelmans syndrom.

Delfunktioner	Middel	Standard-deviation	Minimum	Maksimum
Sprogforståelse	9,3	2,9	5	15
Ekspresiv sprogfunktion	5,8	2,4	3	10
Visuel opfattelse og forståelse	11,8	2,5	8	17

Tabel 2. Korrelationen udtrykt som Spearman Rho-værdi, mellem *autism diagnostic observation schedule – generic* (ADOS-G)-score (grad af autisme) og den mentale udviklingsalder inden for områderne sprogforståelse, ekspresiv sprogfunktion og ikkesproglig funktion hos 16 børn med Angelmans syndrom. Udviklingsalderen er vurderet ved hjælp af Mullens udviklingstest.

	Sprogforståelse	Ekspresiv sprogfunktion	Visuel opfattelse og forståelse
Spearman's Rho	-0,722	-0,380	-0,514
p-værdi	0,000	0,047	0,141

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE



Figur 1. Kronologisk alder i måneder sammenholdt med aldersniveau for visuel opfattelse og forståelse, sprogforståelse og ekspressiv sprogfunktion hos 16 børn med Angelmans syndrom.

punkt. Det lave mentale funktionsniveau, der kendetegnede børnene med AS i tidligere [5-7] og i denne undersøgelse, må derfor udgøre en risikofaktor for at autismediagnosen er overestimeret. Denne problemstilling behandles udførligt af *Trillingsgaard & Østergaard* [14].

Diskussion

Vi fandt i lighed med andre [5-7], at børn med AS er svært retarderede. Ved ingen af de udviklingsområder som blev undersøgt, havde børnene funktioner, der svarede til eller lå over en almindelig udvikling i 17-måneders-alderen; det gjaldt også for de 14-15-årige. Den ekspressive sprogfunktion var endnu lavere, således hos enkelte svarende til et udviklingstrin på tre måneder. *Penner et al* [6] foreslog i deres undersøgelse af børn med AS, at den sparsomme udvikling på det ekspressive område skulle ses som en følge af mangler i den sociale udvikling. Resultaterne i nævnevende undersøgelse viste imidlertid, at børn med AS har en social interesse og er i stand til spontant at udtrykke følelsesmæssige tilstande med mimik, men er mere begrænsede i deres evne til intentionel social kommunikation, det vil sige, det at kommunikere med nogen om noget. Skønsmæssigt vurderedes børnenes intentionelle kommunikation dog til at være svarende til et barns i 8-10-måneders-alderen. Dermed synes den relativt dårligere ekspressive sprogfunktion at være utilstrækkelig forklaret ved en mangelfuld evne til social intentionel kommunikation. Vores resulta-

ter peger derimod på, at personer med AS kunne have specifikke sproglige mangler med hensyn til formulering af sproglige, specielt konsonanter. Dette er i overensstemmelse med *Jolleff et al* [5], der har foreslået, at den manglende ekspressive formåen ved AS skulle opfattes som forstyrrelser i udførelsen af eksekutive motoriske aktiviteter, herunder talefunktionen. Da børnene udviklingsmæssigt var længere fremme i sprogforståelsen og med hensyn til evnen til ikke-sproglig kommunikation, kunne der være god mening ved hjælp af billeder og piktogrammer at hjælpe deres kommunikation på vej. En mangelfuld evne til imitation [5], motoriske vanskeligheder og det generelt lave udviklingsniveau begrænser imidlertid brugen af tegn som kommunikationsunderstøttende middel, i hvert fald hos børn med AS betinget af 15q11-q13-deletion.

Inden for de senere år er der offentliggjort undersøgelser, hvori der dokumenteres en sammenhæng mellem de forskellige genotyper ved AS og deres fænotyper [3, 8]. Således blev gangfunktion opnået to et halvt år senere hos børn med AS på grund af 15q11-q13-deletionen end hos de børn, hvor AS var betinget af UPD eller ID, og forekomsten af mikrocefali var 2-3 gange større. Halvdelen af børn med AS betinget af enten UPD eller ID kunne i disse undersøgelser anvende mellem tre og ti forståelige ord, og alle anvendte tegn i deres kommunikation. Dette i modsætning til børn med AS med 15q11-q13-deletion. Her var den ekspressive sprogfunktion, som i denne undersøgelse, stort set ikkeeksisterende [3, 8]. Desværre

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

findes der endnu ingen systematiserede undersøgelser, som også indbefatter den sociale udvikling og adfærd hos en stor gruppe af børn og unge med AS betinget af UPD eller ID, kun en enkelt kasuistisk meddelelse [17]. Her blev der, ligesom i nærværende undersøgelse, anvendt såvel Mullens udviklingstest som ADOS-G. Barnet var på testtidspunktet 15 år gammel og havde AS forårsaget af UPD. Sprogforståelsen blev vurderet til at svare til et 28 måneder gammelt barns, den ekpressive sprogfunktion til et 18 måneder gammelt barns, og ved ADOS-testen faldt han uden for det autistiske spektrum [17]. Dette kunne tyde på, som også foreslået af *Trillingsgaard & Østergaard* [14], at den påviste høje komorbiditet mellem autisme og AS [10] kunne være overestimeret på grund af det lave funktionsniveau blandt børn med 15q11-13-deletionen, hvilket gør det vanskeligt sikkert at skelne en udviklingsforsinkelse (mental retardation) fra en udviklingsafvigelse (autisme). Imidlertid er den påviste mulige komorbiditet mellem autisme og AS interessant, idet flere og flere undersøgelser tyder på, at kromosom 15, og især området 15q11-q13, kan have betydning i udviklingen af autisme. Således findes der flere studier, hvori der afsløres forekomst af genetiske variationer inden for især GABA-receptor-genkomplekset i 15q11-q13-området hos personer med autisme [18-20].

Korrespondance: *John R. Østergaard*, Pædiatrisk Afdeling A, Skejby Sygehus, DK-8200 Århus N. E-mail: joa@sks.aaa.dk

Antaget: 7. juni 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Tak til Angelmanforeningen i Danmark for økonomisk støtte til gennemførelsen af undersøgelsen.

Litteratur

1. Laan LAEM, Renier WO, Arts WFA et al. Evolution of epilepsy and EEG findings in Angelman syndrome. *Epilepsia* 1997;38:195-9.
2. Minassian BA, DeLorey TM, Olsen RW et al. Angelman syndrome: Correlation between epilepsy phenotypes and genotypes. *Ann Neurol* 1998;43:485-93.
3. Moncla A, Malzac P, Voelckel M-A et al. Phenotype-genotype correlation in 20 deletion and 20 non-deletion Angelman syndrome patients. *Eur J Hum Genet* 1999;7:131-9.
4. Østergaard JR, Balslev T. Efficacy of different anti-epileptic drugs in children with Angelman syndrome associated with a 15q11-13 deletion: the Danish experience. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:213-6.
5. Jolleff N, Ryan MM. Communication development in Angelman's syndrome. *Arch Dis Child* 1993;69:148-50.
6. Penner KA, Johnston B, Faircloth BH et al. Communication, cognition, and social interaction in the Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 1993;46:34-9.
7. Andersen WH, Rasmussen RK, Strømme P. Levels of cognitive and linguistic development in Angelman syndrome: a study of 20 children. *Log Phon Vocol* 2001;26:2-9.
8. Lossie AC, Whitney MM, Amidon D et al. Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome. *J Med Genet* 2001;38:834-45.
9. Wing L, Potter D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:151-61.
10. Steffenburg S, Gilberg C, Steffenburg U et al. Autism in Angelman syndrome. *Pediatric Neurol* 1996;14:131-6.
11. DeLorey TM, Haddforth A, Anagnostaras SG et al. Mice lacking the beta 3 unit of the GABA A receptor have the epilepsy phenotype and many of the behavioural characteristics of Angelman syndrome. *J Neurosci* 1998;18:8505-14.
12. Mullen EM. Mullen scales of early learning. Circle Pine: American Guidance Service, 1995.
13. Lord C, Rutter M, DiLavore PC. Autism diagnostic observation schedulegen-eric. Chicago, Illinois: University of Chicago, 1998.
14. Trillingsgaard A, Østergaard JR. Autism in Angelman syndrome. *Autism* 2004;8:163-74.
15. Von Tetzchner S. *Udviklingspsykologi*. Oslo: Gyldendal Akademisk 2001:314.
16. DiLavore P, Lord C, Opsahl A. The early diagnosis of autism: year one. New York: American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1994.
17. Thompson JR, Bolton PF. Case report: Angelman syndrome in an individual with a small SMC(15) and paternal uniparental disomy: a case report with reference to the assessment of cognitive functioning and autistic symptomatology. *J Autism Develop Disord* 2003;33:171-6.
18. Menold MM, Shao Y, Wolpert CM et al. Association analysis of chromosome 15 GABA a receptor subunit genes in autistic disorder. *J Neurogenet* 2001;15:245-59.
19. Buxman JD, Silverman JM, Smith CJ et al. Association between a GABRB3 polymorphism and autism. *Mol Psychiatry* 2002;7:311-6.
20. Shao Y, Cuccaro ML, Hauser ER et al. Fine mapping of autistic disorder to chromosome 15q11-q13 by use of phenotypic subtypes. *Am J Hum Genet* 2003;72:539-48.