

14. Bjarnason NH, Hitz M, Jorgensen NR et al. Adverse bone effects during pharmacological breast cancer therapy. *Acta Oncologica* 2008;47:747-54.
15. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2007;103:708-11.
16. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253-63.
17. Aft R, Naughton M, Trinkaus K et al. Effect of zoledronic acid on disseminated tumour cells in women with locally advanced breast cancer: an open label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2010;11:421-8.
18. Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM. Bisfosfonates for osteoporosis treatment are associated with reduced breast cancer risk. *Br J Cancer* 2010;102:799-802.
19. Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. *Clin Breast Cancer* 2009;9:77-85.
20. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4875-82.

Mave-tarm-systemets mulige relation til autisme

Christina Warrer Schnohr

Leo Kanner introduerede diagnosen autisme i 1943 med beskrivelse af 11 sygehistorier [1]. Patienternes karakteristika var, at de ikke opfattede sig selv som selvstændige individer, havde besvær med at relatere sig til omkringværende personer, havde en karakteristisk (manglende) social omgang og kunne være uanfægtede i situationer, hvor de blev tiltalt. Ydermere var de kendetegnet af monotone sproglige gentagelser, og de udviste tvangsprægede gentagne handlinger [1]. Autismen er et paraplybegreb for en række neuropsykiatriske lidelser, som betegnes autismespektrumtilstande (AST). De hyppigste er infantil autisme, Aspergers syndrom, atypisk autisme og gennemgribende uspecificeret udviklingsforstyrrelse [2] (F84 i International Classification of Diseases 10).

Autisme har tiltrukket sig opmærksomhed de senere år. Det skyldes, at man i en række undersøgelser har påvist en øget prævalens samtidig med, at der er sparsom viden om årsagerne til lidelsen. Gennem familie- og tvillingestudier har man fastslået, at autisme har en betydelig genetisk komponent [3-4]. Miljøfaktorer har endvidere en betydning [5], men ætiologien er dog uafklaret [4-8]. Formålet med denne artikel er at præsentere et potentielt supplement til sygdomsopfattelsen med fokus på det gastrointestinale system, som også underbygges af Kanners tidlige arbejde.

AUTISME I DANMARK

Der er usikkerhed om prævalensen af AST i Danmark, og i undersøgelser angiver man mellem 15 og 100 pr. 10.000 børn [2, 9]. En epidemisk udbredelse i USA og tal fra 2009 på en pr. 100 børn [10], kan måske betyde, at vi i Danmark kan forvente en stigning. *Lauritsen et al* angiver netop dette, fordi der igennem de senere år har været generelt øget fokus på autisme og ændrede procedurer i registreringen [2]. Meget tyder på, at den øgede prævalens ikke nødvendigvis er i

overensstemmelse med incidensen. *Shattuck et al* har benævnt det »en administrativ prævalens« [6], som er fremkommet delvist på baggrund af det forøgede fokus.

Gen-miljø-interaktion

Den internationale forskning i autisme har i betydelig grad fokus på genetik som ætiologisk faktor. Autismen er betegnet som et syndrom med en stærk genetisk komponent, der sættes i sammenhæng med neurale systemer i cortex [11]. I flere studier har man påpeget potentielle genkandidater, og der foreligger massiv dokumentation for en genetisk komponent i autisme [3-4, 11].

Selv undersøgelser med genetisk hovedfokus til lægger interaktionen mellem gener og gen-miljø stor betydning [4], og som ved et overvældende antal andre lidelser er det sandsynligt, at sygdomsmekanismerne ved autisme også involverer miljøfaktorer, f.eks. prænatale faktorer, fødevareallergi eller toksiske påvirkninger [5, 8, 12-14]. I en omfattende litteraturgennemgang konkluderede man, at miljøet også spiller en rolle i

STATUSARTIKEL

Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet



Leo Kanner.



FAKTABOKS

Årsagen til autisme er uafklaret.

Prævalensen er steget, men incidensen er ukendt.

Forskningen i autisme har historisk set haft hovedfokus på genetik.

Fleere prospektive studier er igangsat for at undersøge gen-miljø-interaktion i autisme.

Fleere studier peger på, at diætintervention vil være et egnet supplerende behandlingstilbud.

autisme, bl.a. fordi der ikke er 100% konkordans for monozygot tvillinger [3]. I en undersøgelse i *Pediatrics* fra 2009 pegede man ligeledes på relevansen af at inddrage miljøfaktorerens betydning i udviklingen af autisme [5]. I en anden undersøgelse beskriver man, hvordan tre prospektive undersøgelser i Californien, Norge og USA er i sin vorden med hovedfokus på sammenhængen mellem autisme og gen-miljø-interaktioner [7].

Det gastrointestinale system

Da *Leo Kanner* beskrev de 11 børn, inkluderede han en række kendetegn, som sjældent omtales i relation til autisme. Fra artiklen refereres (forfatterens oversættelse): »Donald havde aldrig udvist normal appetit, og han spiste papir. Richard havde problemer med sin afføring. Paul kastede meget op i sit første leveår. Barbara spiste meget dårligt og fik flaske fra første leveår, hun nægtede at spise fra tremånedersalderen, hun led af fejlernæring og fik sondemad fem gange dagligt gennem sit første leveår. Herbert kastede op fra fødslen og indtil tremånedersalderen. Alfred havde problemer med sin modermælkserstatning de første to måneder, senere kunne man finde sten og andre genstande i hans afføring. John havde flere problemer med kosten og havde været indlagt gentagne gange pga. ernæringsproblemer« [1].

Ovenstående illustrerer, om end kasuistisk, at disse tidligt beskrevne personer med autisme også udviste symptomer, der var relateret til mave-tarm-systemet. I og med at årsagerne til autisme fortsat er ukendte, kunne der være perspektiver i at rette fokus mod netop mave-tarm-systemet. Dette underbygges af en række videnskabelige undersøgelser [15-18].

I flere undersøgelser diskuterer man, hvilke sammenhænge der er mellem det gastrointestinale system og autisme [4, 12-19]. Det er tidligere beskrevet, at mange børn med autisme har mavesmerter og tegn i deres afføring på patologiske tilstande [1, 19]. I andre undersøgelser har man dokumenteret en højere prævalens af histologiske abnormaliteter i øsofagus, mave, tynd- og tyktarm og en øget permeabilitet i tarmvæggene [16]. I en undersøgelse i *British*

Medical Journal fra 2002 konkluderede man, at før de blev diagnosticeret med autisme havde børn med autisme ikke en højere forekomst af sygdom i mave-tarm-kanalen end sammenlignelige børn uden autisme [15]. I andre undersøgelser har man dog ikke kunnet finde en øget forekomst af sygdomme i mave-tarm-kanalen hos personer med autisme [13, 18].

En række kasuistikker [8, 12] har dannet baggrund for undersøgelser af kostens glutein- og kasein-indholds betydning for autisme, idet der er fundet opioide peptider fra fødevareproteiner i urinen hos personer med autisme. En bagvedliggende hypotese er, at personer, der udvikler AST, har en genetisk fundet peptidasedeficiens, eller at de peptidaseregulerende proteiner fremmes af et *overload* i kosten af eksorfine forstadier [12]. *Knivsberg et al* viste, at udviklingen i interventions-gruppen var signifikant bedre end i kontrolgruppen målt på tilbagetrukkethed, »osteklokke«, og på hvor svære børnene var at distrahere [17]. De randomiserede undersøgelser er gennemgået i et *Cochrane-review* fra 2008, som konkluderede, at den tilgængelige evidens var svag, og i *reviewet* efterspurgte man randomiserede studier af høj kvalitet med mange individer [18]. Denne konklusion er ganske typisk for de enkeltstående randomiserede studier, i hvilke man har undersøgt denne hypotese [8, 13].

Dansk forskning har bidraget substantielt ved i 2010 at publicere fund fra en blindet og randomiseret undersøgelse af 72 børn, der blev fulgt op i to år i et *case-cross-over-design*. I alt 55 børn gennemførte det første år, og 35 børn deltog til afslutningen af opfølgingsperioden. Effekten af en gluten- og mælkefri diæt blev undersøgt i to forsøgsperioder, i hvilke man ved henholdsvis 12 og 24 måneder målte barnets adfærdsændring og bl.a. sammenholdt dette med ændringer i urinpeptidprofilen [8]. Man fandt en signifikant forbedring hos interventionsgruppen målt ved Autism Diagnostic Observation Scale, Gilliam Autism Rating Scale og Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale IV. Disse skalaer omfatter sproglig formåen, social interaktion, stereotyp adfærd og udviklingsforstyrrelser [8].

SUPPLEMENT I DEN BEHANDLINGSMÆSSIGE TILGANG TIL AUTISME?

Komplekse sygdomme opstår ofte i samspil mellem arvelige faktorer og miljø [5, 20]. Denne sygdomsforståelse lader til at være relevant for autisme, og området kan have gavn af, at miljøfaktorer integreres i forskningen af genetiske komponenter, og at denne forskning inddrages i debatten omkring de behandlingsmæssige tilgange til AST. Et relevant spørgsmål

kan være, hvorvidt den variation, man observerer i AST, kan være påvirket af patologiske tilstande i mave-tarm-systemet. Det er indiskutabelt, at personer med AST har en genetisk sårbarhed, men hvis tilstanden forværres ved ubalance(r) i det gastrointestinale system, vil tilstandens udtryk bedres ved en succesfuld behandling af en sådan sekundær lidelse.

En tilgang til behandling af autisme med sekundært fokus på gastrointestinale lidelser er bl.a. udbredt i USA og Norge. I denne tilgang er det centralt, at individet udredes for fødevarerallergi, og ofte afprøves en diætintervention [13]. Principperne i denne behandling kan findes beskrevet i en *case report*, som er bragt i en artikel af Nancy O'Hara [14]. Eksemplet anbefales som en illustration af den behandlingsmæssige tilgang, som strækker sig videre end blot anbefalinger vedrørende diæt, da den også omfatter undersøgelse af vitamin- og mineralmangel samt toksiske påvirkninger [14].

KONKLUSION

På trods af usikkerheden om prævalensen af autisme i Danmark vil der være økonomiske gevinster ved at hjælpe personer med AST til at blive socialt og kognitivt mere velfungerende. En behandling og eventuel bedring vil gøre det muligt at frigøre ressourcer fra personer, som er livslangt behandlings- og institutionskrævende til gavn for både individ og samfund. Under henvisning til den sparsomme evidens kan det være relevant at udvide sygdomsbegrebet omkring AST til at inkludere nogle af de »nye« områder, som AST er koblet til, herunder fødevarerallergi og gastrointestinale lidelser. Selv om styrken i den videnskabelige dokumentation er relativt svag, er der gennemført flere blinde randomiserede forsøg [8, 12, 13, 17, 18]. Disse i kombination med en række kasuistikker og *case reports* danner grundlag for en udvidelse af sygdomsopfattelsen til også at inddrage miljøfaktorer. Den lange række undersøgelser, i hvilke man har dokumenteret genetiske sammenhænge til autisme, har endnu ikke peget på behandlingsmæssige tiltag og vil kunne suppleres med viden om gen-miljø-interaktioner. Det bliver således interessant at følge resultaterne fra de kommende undersøgelser, som har hovedfokus på gen-miljø-interaktioner [7].

Hvis man gennem yderligere undersøgelser kan dokumentere positive interventionsresultater, vil det kunne have effekt også på relativt kort sigt. *Waterhouse* foreslår, at man i forskningen omkring autisme »starter på en frisk« og udvider sit fokus fra genforskningen til at inddrage samtlige forhold, som har vist sig at have betydning for udviklingen af autisme [20]. *Whiteley* efterspørger et mere systemisk syn på AST [8], hvilket man kun kan tilslutte sig.

I det amerikanske diagnosesystem indførte man i 2007 et supplement til den amerikanske klassifikation af autisme ved at tilføje en decimal til kode 299.00 (*autism current or active*), så der nu er supplementet med 299.01 (*autism residual state*). Dette kan ses som et tegn på, at der i lægefaglige grupper i USA er set ændringer i tilstanden, hvilket man nu vil monitorere med registeroplysninger. Ingen taler om helbredelse, ligesom tilfældet er for en række andre kroniske sygdomme, men evidensen tillader os at pege på faktorer, som potentielt kan lindre den måde sygdommen udtrykker sig på hos individer med AST. En konkret anbefaling på baggrund heraf kan være, at de lægefaglige professioner med kontakt til personer med AST orienterer om de fund, der er beskrevet i nærværende artikel og overvejer dem som behandlingstilbud.

KORRESPONDANCE: Christina Warrer Schnohr, Østerbrogade 41, 4. th., 2100 København Ø. E-mail.: christina@schnohr.dk

ANTAGET: 24. august 2010

FØRST PÅ NETTET: 13. december 2010

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943;2:24.
2. Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB. The incidence and prevalence of pervasive developmental disorders: a Danish population-based study. *Psychol Med* 2004;34:1339-46.
3. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics* 2004;113:e472-86.
4. Zafeiriou DI, Ververi A, Vargiami E. Childhood autism and associated comorbidities. *Brain Dev* 2007;29:257-72.
5. Bilder D, Pinborough-Zimmerman J, Miller J et al. Prenatal, perinatal, and neonatal factors associated with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2009;123:1293-300.
6. Shattuck PT. The contribution of diagnostic substitution to the growing administrative prevalence of autism in US special education. *Pediatrics* 2006;117:1028-37.
7. Szpir M. Tracing the origins of autism: a spectrum of new studies. *Environ Health Perspect* 2006;114:A412-8.
8. Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg A-M et al. The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutritional Neuroscience* 2010;13:87-100.
9. Petersen DJ, Bilenberg N, Hoerder K et al. The population prevalence of child psychiatric disorders in Danish 8- to 9-year-old children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15:71-8.
10. Prevalence of autism spectrum disorders - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 2009. www.politiken.dk (1. maj 2009).
11. Pollex F, Lauder JM. Toward a developmental neurobiology of autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004;10:303-17.
12. Reichelt KL, Knivsberg AM. Can the pathophysiology of autism be explained by the nature of the discovered urine peptides? *Nutr Neurosci* 2003;6:19-28.
13. Elder JH, Shankar M, Shuster J. The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev Disord* 2006;36:413-20.
14. O'Hara NH, Szakacs GM. The recovery of a child with autism spectrum disorder through biomedical interventions. *Altern Ther Health Med* 2008;14:42-4.
15. Black C, Kaye JA, Jick H. Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. *BMJ* 2002;325:419-21.
16. Horvath K, Perman JA. Autistic disorder and gastrointestinal disease. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:583-7.
17. Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T et al. A randomised, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutr Neurosci* 2002;5:251-61.
18. Millward C, Ferriter M, Calver S et al. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD003498.
19. Theoharides TC, Doyle R, Francis K et al. Novel therapeutic targets for autism. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:375-82.
20. Waterhouse L. Autism overflows: increasing prevalence and proliferating theories. *Neuropsychol Rev* 2008;18:273-86.