

# BUPgen prosjektet

## Forskningsnettverket NeuroDevelop

### Utviklingsforstyrrelser hos barn og ungdom. Journalstudie av årsak og forløp

**Terje Nærland**  
Psykolog / PhD

Leder:

Forsker ved:

Forskningsnettverket: **NeuroDevelop**

- NevSom. Nasjonal kompetansesenter for  
nevrotviklingsforstyrrelser og hypersomnier, OUS

- SFF NORMENT - K.G. Jepsen senter for psykoseforskning, Inst  
klin med, UIO



## NevSom

Nasjonalt kompetansesenter for nevroutviklingsforstyrrelser og hypersomnier  
– ADHD, autisme, Tourettes syndrom og hypersomnier

- Forsiden
- Om NevSom
- Diagnosene
- Prosjekter
- Nettverk
- Publikasjoner
- Nyttige kontakter
- Nyhetsbrev
- Tidsskriftet INNSIKT
- Flere saker

Søk i NO

### KURSKALENEREN

- 08.09.2016 Polysomnografi (PSG) - skåring av søvn og søvnerelaterte hendelser for viderekomne studie
- 09.09.2016 New developments in behavioral phenotypes and neurodegenerative diseases
- 13.09.2016 23rd Congress of the European Sleep Research Society



5-15s hjemmeside: [www.5-15.org](http://www.5-15.org)

### Innføringskurs i bruk av kartleggingsverktøyet 5-15

5-15 er et spørreskjema for kartlegging av vansker hos barn i alderen 5 til 15 år. Motorikk, oppmerksomhet, språk, læring og sosial fungering er blant de områdene som dekkes i skjemaet. Instrumentet finnes i foreldre- og lærerversjon, og er det mest brukte på sitt område Norden.

NevSom tilbyr kurs i bruk av 5-15 5-15 er et elektronisk nettbasert skåringsverktøy, og er gratis tilgjengelig for fagpersoner på [www.5-15.org](http://www.5-15.org). Innhold: På kurset vil oppbygging og bruk av instrumentet bli gjennomgått. Det vil bli gitt en praktisk demonstrasjon av 5-15 og hvordan man kan bli registrert som bruker. Anvendelse vil bli vektlagt i form av kasustikk og diskusjon om forventede profiler ved ulike tilstandsbilder, samt implikasjoner for... [Les mer](#)



## UiO : Norment: Norsk senter for forskning på mentale lidelser

Det medisinske fakultet

- Forsiden NORMENT
- Forskning
- Tjenester og verktøy
- Om senteret
- Personer

### Ukens forsker



Antipsykotiske legemidler og hjernens struktur  
**PhD-student Kjetil Nordbø Jørgensen**  
14. jun. 2016

Klinisk innsikt og kulturelle forskjeller ved psykoser  
**Post doc Akiah Ottesen Berg**  
25. mai. 2016



### TOP-prosjektet

Senterets forskningsvirksomhet er samlet i TOP-prosjektet (Tematisk Organisert Psykoseforskning), et tverrfaglig forskningsprosjekt innen psykoselidelser.

→ [Les mer](#)

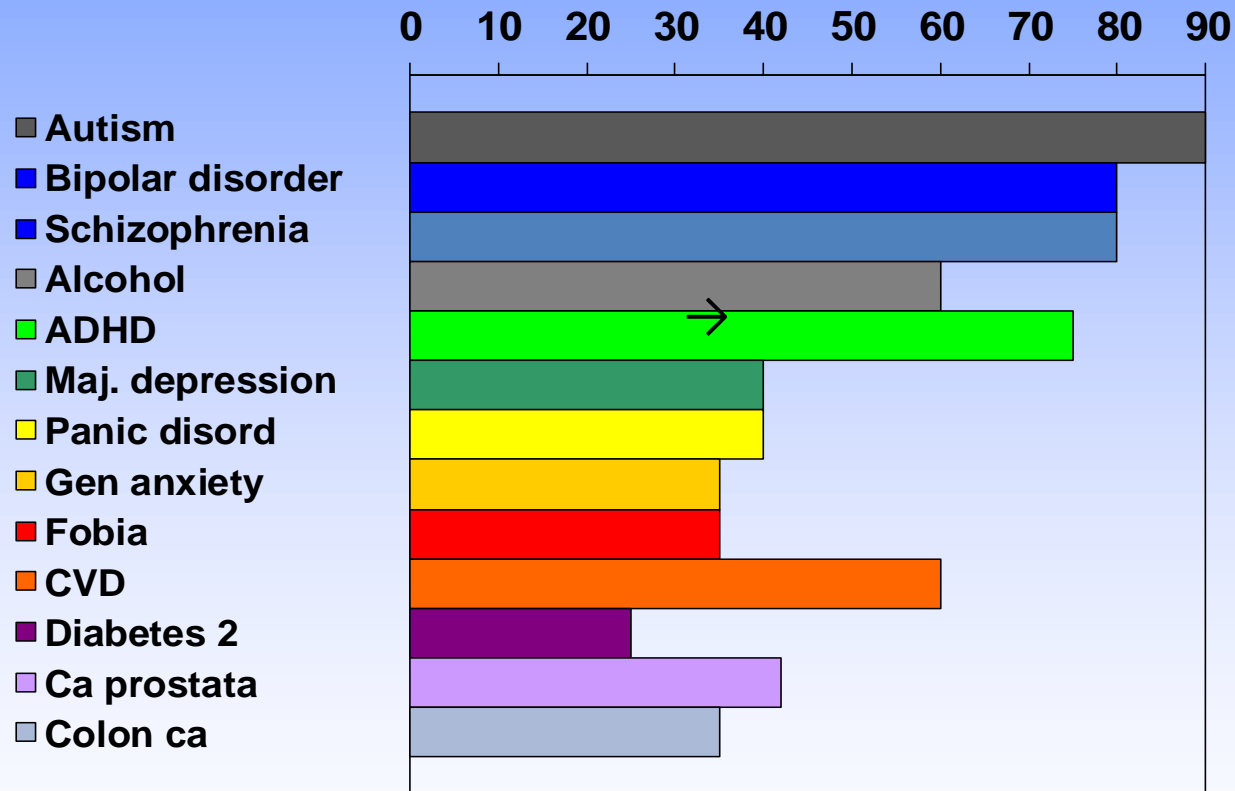
### Aktuelle nyheter

- Kom schizofreni med menneskehjernens utvikling?  
15. aug. 2016 10:35
- Christine Lyckje Brandt disputerte den 13. juni 2016  
14. jun. 2016 13:51

→ [Tidligere nyheter](#)

# Autismespekterforstyrrelser

Sentrale funn: Arvelighet v ASD.



Arvelighet: Både **spontane mutasjoner** og **familiære arvelighet** inngår



# Arvelighet

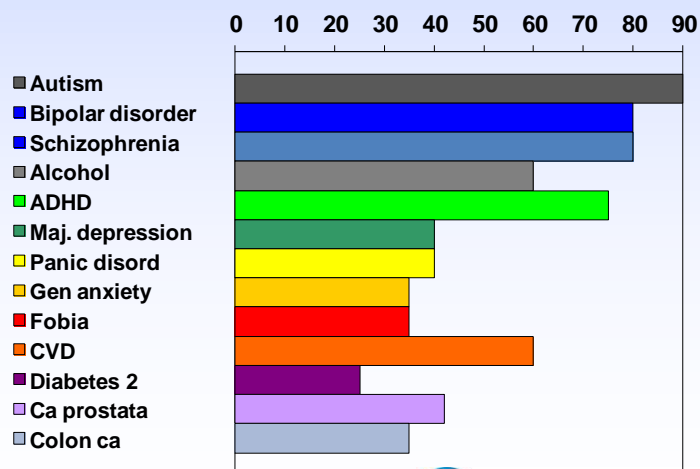
Lite av variasjonen er forklart av gener i dag

Identifiserte gener forklarer i dag:

- ~ 0% depresjon, angst
- ~ 1-2% i schizofreni og bipolar
- ~ 2-15% i autisme

Gåten:

Den manglende forklarte arvelighet



# Autismespekterforstyrrelser

## Genetiske årsaker til ASD

- **Monogenetiske** veier til ASD  
(delesjoner, mutasjoner, CNVer i **enkeltgen**)
  - «Syndrom-ASD»: FMR1, TSC1&2, NF1,
  - «ideopatisk-ASD»: SHANK3, NLGN3&4)
    - Ikke spesifikke for ASD
    - Sjeldne men potente
    - Fysiologien «tilgjengelig»: medikament mulig
- **Kombinasjon av vanlige** men lite potente **gen-varianter** (SNPer)
  - Sannsynligvis vanligst årsak til ASD
  - Krever ekstreme utvalg for å finne
  - Vanskelig å forstå fysiologien
- **Gen-gen** interaksjon og **gen-miljø** interaksjon



# Kjente Genetiske årsaker til ASD

Høyere forekomst enn i resten av befolkningen

- Angelman syndrom
- 22q11.2
- CHARGE-syndromet
- Cri de Chat
- Cornelia de Lange
- Down syndrom
- Dystrofia myotonica
- Fragilt X-syndrom
- Klinefelters syndrom
- Moebius syndrom
- Nevrofibromatose 1
- Noonan syndrom
- Partial Tetrasomy 15
- Prader-Willis syndrom
- Rubinstein Taybi
- Smith-Magenis
- Sotos
- Turners syndrom
- Tuberøs sklerose
- Ubehandlet PKU
- Williams Syndrom

# Autismespekterforstyrrelser

## Sentrale utfordringer: Årsaker til ASD

- Svært få ASD risikofaktorer er spesifikke
  - De er samtidige risikofaktorer for ID og/eller epilepsi
- Pleiotropi (samme genfeil → ulik fenotyp)
  - Eksempelet 22q11.2 del (DiGeorge, VCFS)
    - SZ-ASD
- Finner man bedre det biologiske grunnlag for bestanddelene av ASD enn av selve den diagnostiske konstruksjonen?
  - Ja → men blir enda mindre ASD spesifikke



# Hva er hensikten med å vite etiologi

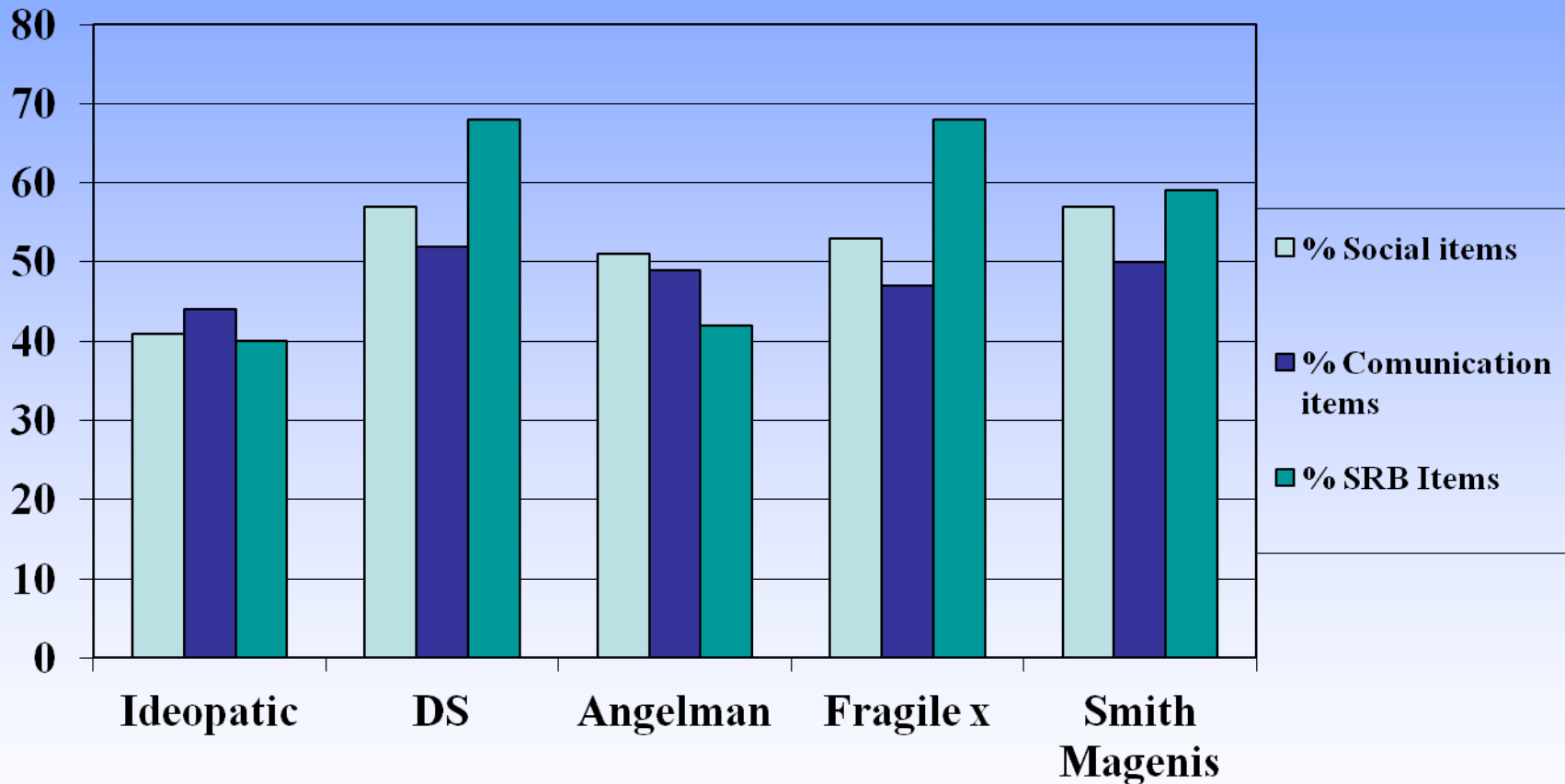
## Hva skal vi med årsaksdiagnose?

- Kunnskap om andre særtrekk enn ASD (Somatiske tilstander, sansemessige forhold ol.)
- Avgjørende for biologisk intervensjon
- Sannsynligvis viktig for ped/psyk intervensjon
  - Profil av ASD symptom



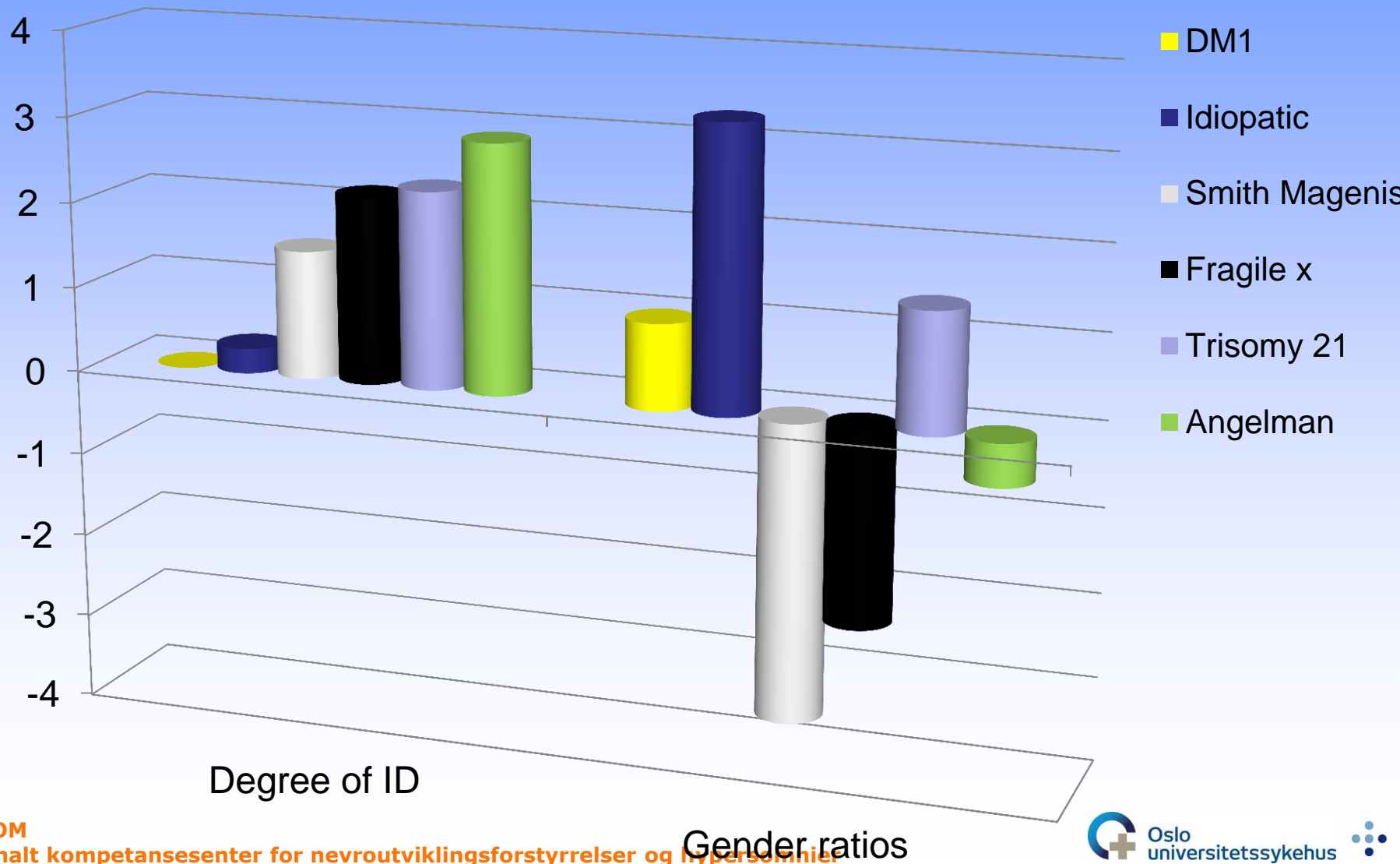
# Hva er hensikten med å vite etiologi

## SCQ profil ved ulik etiologi



# Hva er hensikten med å vite etiologi

## Forskjell i Utviklingshemning og Kjønnratio



# BUPgen

## Bakgrunn og forskningsspørsmål

- Høy arvelighet, men ofte ukjent patofysiologi
- På jakt etter gen-gen og gen miljø interaksjoner
- Hva er de tidlige risikofaktorer nevroutviklingsforstyrrelser?
- Kan symptomer og biologiske markører skille mellom de ulike diagnostiske kategoriene (ASD, SCZ, bipolar, ADHD)?
- Pleiotropi: Eks. Hvorfor utvikler noen med 22q11 ASD, andre SCZ, andre igjen kun somatiske symptomer?
- Opplevelse av tjenestetilbudet og holdninger til genteknologi (N=ca 1500)

# BUPgen

## Design

- Forskningsregister, Biobank og forskningsprosjekter
  - Finansiering: NFR, HSØ, SFF/KG Jebsen
- Inklusjon av personer med utviklingsforstyrrelser i Norge ved 24 institusjoner (N nå ca 800)
  - Kontrollgruppe N=12 000
- Samarbeid med Amerikanske og Europeiske prosjektet for tilstrekkelig utvalg til GWAS
- Kopling til alle tilgjengelig registeropplysninger for vurdering av miljøinteraksjonen

# BUPgen

## Hvem inkluderes?

- Personer som blir henvist til en BUPgen-institusjon med **spørsmål om** autismspekter vansker (ASD)
- Personer som kommer til en BUPgen-institusjon med ASD diagnose
- Personer med ASD diagnose som er journalført av en BUPgen-institusjon
- Personer med bestemt genfeil som er assosiert med ASD (22q11 varianter + 20 andre)

# BUPgen

## Data

- Standardisert klinisk utredning
  - Autismevarsler
  - Evneprøve
  - SRS
- Somatisk protokoll m diagnoseliste
- DNA fra Blodprøve/spyttprøve
- Hjerne-MRI
- Standardiserte ekstra undersøkelser
  - Nevrokognitive tester
  - EEG protokoller
- Journal og registeropplysninger

# BUPgen

## Registeropplysninger

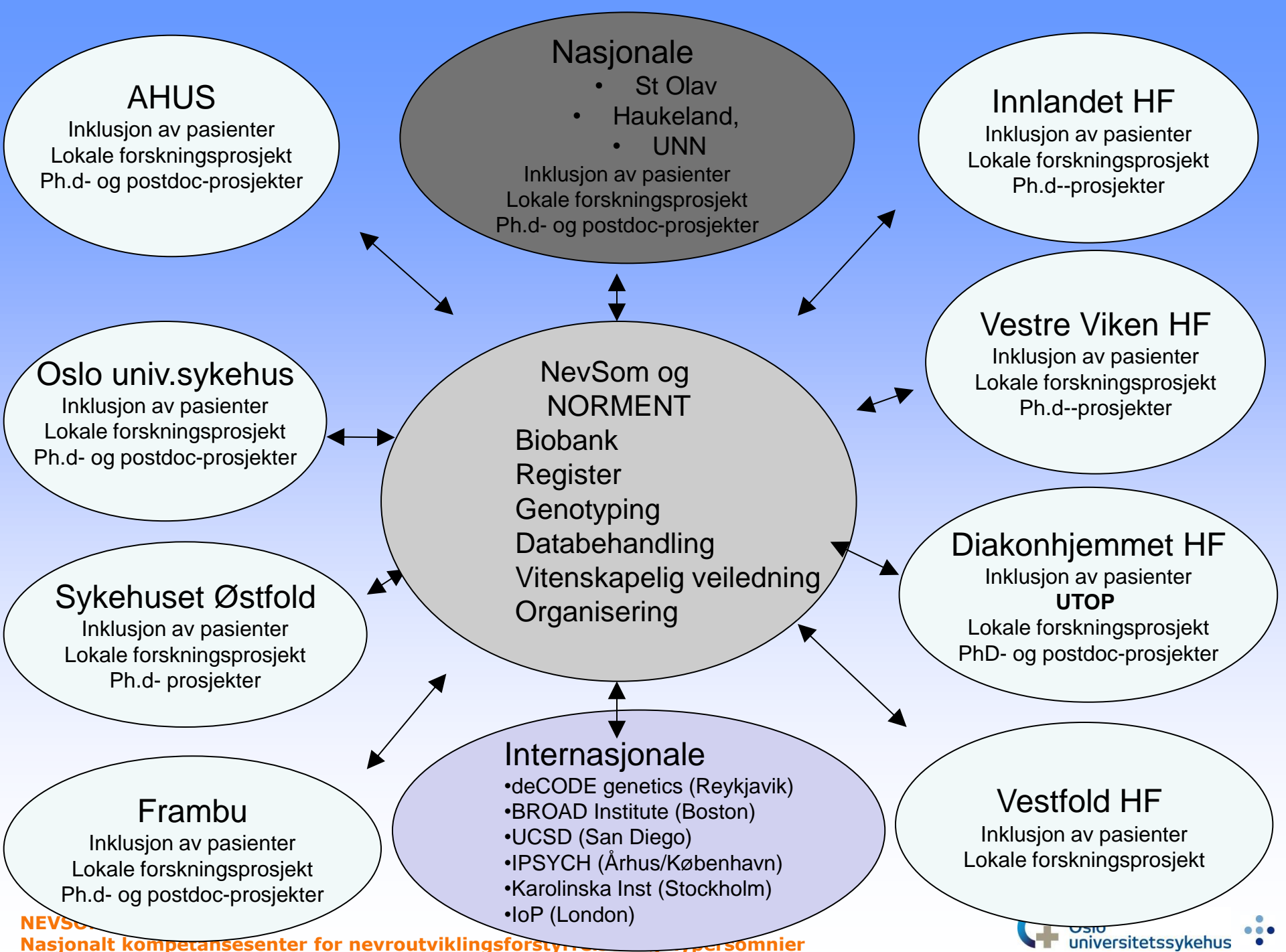
- Fødselsregister
  - Svangerskap, APGAR og lignende.
- Reseptregister
  - Medikamentbruk
- Trygderegister
  - Sykemeldinger og lignende.
- Vaksinereregister
  - Vaksinerings
- Nasjonalt Pasientregister
  - Andre tilstander
- Statistisk Sentralbyrås familie- og sosialregister
  - Sosiodemografiske forhold

# BUPgen

## Status

- Finansiering: HSØ, Andre RHF, NFR, SFF/KG Jebsen (EU, NIH)
- **Inklusjon** av personer med utviklingsforstyrrelser i Norge ved 24 institusjoner BUPgen (N = 850) UTOP (N=200)
  - Kontrollgruppe N=12 000
- Deltar nå i den første store GWAS for ASD (N= 38 000)
- Kopling til alle tilgjengelig registeropplysninger for vurdering av miljøinteraksjonen
- **Substudier:**





Felles Konesjon, Biobank, Database til 2050. Felles administrasjon: Oversikt delstudier og samtykker, hvem har trukket seg. Database godkjent

inkl samtykke

Felles multisenterstudie. Utviklingsforstyrrelser. Standardprotokoll. Varighet 2050. n= 850 ASD, n=12 000 kontroller

Delstudier Egne REK, inkl samtykke

Journalstudien ASD (Andreassen, Nærland)

Immunologi (Hope)

ERP (Høyland)

22Q11 (Øverland, Abrahamsen)

Intervensjon (Kaale)

Holdninger (Johannesen)

ASD G x E (Andreassen)

Executive funksjoner (Torske)

Plastisitet (Malt)

Subterskerl ASD (Møre og Romdalen)

SjeldenGEN Frambu, Nærland

Variasjon i hjernebiologi MRI (Andreassen, Nærland)

Epidmiologi (Nærland Andreassen)

RCT oxytocin (Quintana)

**NYE DELSTUDIER**

Overlapp protokoll

Nye delstudier REK



# OVERSIKT BUPGen Subprosjekter (Juni2016)

- PhD prosjektet: "**Forholdet mellom sosial fungering og kognitive funksjoner**", har mottatt midler fra Vestre Viken HF. Stipendiaten har ferdigstilt første artikkel for innsending september 2016. Bruker fellesdata: SRS, BRIEF (WISC). Egen/andreinstansers: nevropsykdata.
- PhD prosjektet: "**Elektrofysiologiske korrelater til sosial fungering**" har gjort ferdig datainnsamling og har første artikkel innsendt september 2016. Bruker primært egne data: ERP, bruker Fellesdata til å karakterisere utvalget.
- PostDoc prosjektet: "**Oppfølgingsstudie av RCT av tidlig intervensjon for barn med ASD**", er innvilget 3 årig stipend fra HSØ. Ny datainnsamling igangsettes mars 2016. Vil inkludere til BUPgen, vil bruke fellesdata for å karakteriser utvalget.
- PostDoc prosjektet: «**RCT av Oxytocin ved ASD**» Publisert 2017 Translational Psychiatry
- PhD prosjektet: "**Holdninger til genteknologi hos pårørende til personer med ASD**" har publisert 2 artikler (Psyc genetics, Int J Mol Sci). Egen BUPgen studie, ikke fra klinikkene.
- PhD prosjektet: "**The relationship between symptom severity and functional impairment in children with autistic symptoms**" er innvilget 3 årig stipend fra Helse Midt. Vil samle egne data samt ta i bruk SRS SCQ fra fellesdata rundt personer som ikke får ASD diagnose.
- PostDoc prosjektet: "**Immunologiske forhold ved ASD**" har startet analyse av sammenheng mellom ASD symptom og cytokiner. Bruker innsende blodprøvesvar, analyse av blodprøver. Vil bruke fellesdata SCQ,SRS for atferdsbeskrivelser.

# OVERSIKT BUPGen Subprosjekter (Juni2017)

- Prosjektet: "**Pleiotropi ved 22q11 varianter, - markører for ASD og psykoseutvikling**" startet i 2015 inklusjon av personer med 22q11 varianter. Kandidatgen analyser vil bli foretatt ila 2016. Inkludere alle med 22q11 (også de som ikke har noe tegn til ASD eller psykose)
- «**SjeldenGen**» Vi søker REK om å inkludere flere slike «Frambu grupper» i BUPgen (Smith Magenis, fragil x, Down og lignende.) etter samme prinsipp som 22q11. Her er det mange ulike prosjekt vi ser for oss å gjøre fremover: Hva skyldes variasjonen i disse gruppene. Her vil man bruke fellesdata for å beskrive «syndrom-ASDerne» vs matchede kontroller uten kjent biologisk årsak.
- PhD prosjektet «**Sosial fungering blant personer med PU uten ASD**». Vil inkludere disse til BUPgen mot å få tilgang til fellesdata for å karakterisere utvalget.
- PhD prosjekt v Ahus voksen «**Stimulusekvivalens og hjernens elektriske aktivitet ved autisme**» om ERP og læring (neuronal plastisitet)
- PhD prosjekt v Ahus voksen «**3q29 mikrolelesjonssyndrom**» som er assosiert med både ASD og psykose. Begge vil inkludere sitt utvalg til BUPgen mot tilgang til fellesdata for å finne matchede kontroller.
- Vi har data på opplevelser av «**tjenestetilbudet i Norge**» (fra samme skjema som vi spurte om holdninger til genetisk testing N=ca 1500) Disse bør vi analysere og komme i gang med skriving av ila året.
- Det vil bli gjennomført et «**behandlingprogram ift angst**» hvor de vil inkludere utvalget i BUPgen mot bruk av fellesdata for karakterisering av utv.
- **OCD intervensjonsprosjekt.**