**Visuospatial förmåga hos barn och ungdomar med PANDAS och PANS**

**Författare:** **Malin Blomberg**

Handledare: Gustav Nilsonne

Bihandledare: Eva Hesselmark

Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet  
Malin Blomberg  
Läkarprogrammet KI  
Examensarbete 30 p  
Höstterminen 2016



****

**Visuospatial förmåga hos barn och ungdomar med PANDAS och PANS**

*Bakgrund:* Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections (PANDAS) och Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS) är neuropsykiatriska sjukdomar som drabbar barn, med symptom på tvångssyndrom och tics tillsammans med andra neuropsykiatriska symptom. Debuten är alltid akut, och symptomen går i skov. Etiologin tros vara autoimmun, med autoantikroppar mot de basala ganglierna. Det är inte känt huruvida patienter med PANDAS/PANS också har nedsatta kognitiva funktioner såsom visuospatial förmåga. *Syfte*: Att undersöka om barn och ungdomar med PANDAS och/eller PANS har nedsatt visuospatial förmåga, jämfört med friska av matchande ålder och kön. *Material och Metoder:* 18 patienter mellan 8 och 18 års ålder med PANDAS/PANS rekryterades från hela Sverige genom att tillfråga alla patienter som utretts med Cunninghampanelen. 25 friska ålders- och könsmatchade jämförelsebarn (ålder 6 till 19 år) rekryterades från två skolor i Stockholm, Sverige. Testbatteriet bestod av 6 figurer av varierande svårighetsgrad som skulle ritas av (maxpoäng = 12). Gruppernas testresultat jämfördes med linjär regression. *Resultat*: Medelåldern för patientgruppen var 12,7 år (standardavvikelse ± 3,1) och för jämförelsegruppen 12,9 år (standardavvikelse ± 4,1). Patientgruppens poäng var 0,5 poäng lägre än jämförelsegruppens (CI 95 % [-2,19 – 1,19], *p* = 0,55). Effekten av ålder var signifikant med 0,26 poäng mer per år för alla försökspersoner ([0,04, 0,49], *p* = 0,02)*. Slutsats*: Ingen signifikant skillnad i visuospatial förmåga mellan grupperna kunde observeras. Framtida studier bör använda mer sensitiva mätmetoder för visuospatial förmåga.

**Visuospatial ability in children and adolescents with PANDAS and PANS**

*Introduction:* Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections (PANDAS) and Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS) are neuropsychiatric disorders affecting children and adolescents, with symptoms of OCD and tics together with other neuropsychiatric symptoms. Onset is always sudden, and the disease is characterized by exacerbations. The etiology is presumably autoimmune, with auto-antibodies against the basal ganglia. Whether patients with PANDAS/PANS have disabilities in cognitive functions such as visuospatial ability is unknown. *Aims:* To investigate whether children and adolescents with PANDAS/PANS have impaired visuospatial ability, compared to healthy individuals of matched age and sex. *Materials and Methods:* 18 patients between ages 8 and 18 with PANDAS/PANS were recruited in Sweden by inviting all patients investigated using the Cunningham panel to participate. 25 healthy controls of matching age (6– 19 years) and sex were recruited from two schools in Stockholm, Sweden. The tests consisted of 6 figures of different difficulty which were to be copied (max points = 12). Test results were compared using linear regression. *Results:* Mean age of the patient group was 12.7 (SD ± 3.1) and 12.9 (SD ± 4.1) of the control group. The patients had 0.5 points less than the controls (CI 95 % [-2.19 – 1.19], *p* = 0.55). The age effect was significant, 0.26 points per year ([0.04, 0.49], *p* = 0.02). *Conclusions:* No significant difference in visuospatial ability between the groups were found. Future studies should use more sensitive measures of visuospatial ability.

*Keywords:* PANDAS, PANS, visuospatial ability, control groups

# Bakgrund

**PANDAS och PANS**

Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections (PANDAS) och Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS) är relativt nya sjukdomsbegrepp som inte är allmänt kända av kliniker. Det vetenskapliga materialet om dem är därför relativt sparsamt. Ännu finns ingen ICD-10-kod eller diagnos i Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders 5 (DSM5) för tillstånden. Kunskapen om PANDAS och PANS bygger på studier om de närliggande sjukdomarna Sydenhams korea och tvångssyndrom (1, 2).

*Bakgrunden till PANDAS*

År 1998 publicerade Swedo et. al. (1). den första artikeln som föreslog PANDAS som en ny sjukdomsentitet. PANDAS innebär mycket plötsligt insjuknande, ofta på en timme eller en dag, av tvångssyndrom och/eller tics hos barn och ungdomar. Utöver tvångssyndrom/tics förekommer alltid andra psykiatriska symptom, däribland separationsångest, emotionell labilitet, kognitiva nedsättningar och motoriska störningar (1)*.* De drabbade barnen är ofta unga, med medelålder vid debut på 7,4 år för tvångssyndrom och 6,3 år för tics (1). Fler pojkar än flickor drabbas, med en kvot på 2,6:1 (1). Teorin för PANDAS är att det är en autoimmun sjukdom som påverkar de basala ganglierna, och att den uppkommer som följd av infektion med grupp A-streptokocker (GAS-infektion) (1). Symptomen vid PANDAS kommer och går i skov, vilka möjligen orsakas av nya GAS-infektioner. Fem föreslagna kriterier krävs för diagnosen PANDAS: tvångssyndrom eller tics, prepubertal start av symptom, akut debut och skovvist förlopp, association med GAS-infektion vid symptomstart/skov samt association med neurologiska avvikelser (1)*.*

*Bakgrunden till PANS*

Att uppkomsten av PANDAS föregåtts av GAS-infektion har visats vara svårt att bekräfta, framför allt eftersom barnen ofta drabbas och undersöks efter att infektionen avklingat. Ett seminarium hölls vid National Institute of Health 2010 där diskussionen ledde till att GAS-infektion inte bör vara med i kriterierna för tillståndet, utan att det är det akuta insjuknandet som är det viktigaste och utmärkande för sjukdomen (2, 3). Swedo et al. (2) föreslog därför år 2012 ett nytt namn för syndromet, PANS, vilket är ett vidare begrepp än PANDAS, där GAS-infektion uteslutits ur kriterierna. Ungdomar efter pubertetsstart inkluderas, och tics finns inte längre med i kriterierna (2). Kriterierna innefattar: abrupt start av tvångssyndrom eller allvarlig minskning av födointag, samtidig förekomst av minst två av sju ytterligare neuropsykiatriska symptom (oro, emotionell labilitet, irritabilitet, tillbakagång i utveckling, sämre skolprestation, känsel- eller motoravvikelser, kroppsliga symptom såsom sömnstörning eller störd urinering) samt att symptomen ej bättre kan förklaras av annan känd sjukdom (2)*.*

## *Tvångssyndrom*

Tvångssyndrom är en neuropsykiatrisk sjukdom som ofta startar i barndomen och drabbar ca 2,3 % av populationen (4). Syndromet innefattar tvångstankar och/eller tvångshandlingar (5). Tvångstankar är återkommande oönskade tankar och impulser vilka ofta leder till ångest och lidande (5). En tvångshandling är antingen en konkret handling, exempelvis att tvätta händerna, eller en mental handling, exempelvis att upprepa ord i huvudet (5). Tvångshandlingarna syftar till att bli av med ångest som skapas av tvångstankar (5). Etiologin till tvångssyndrom är okänd, men det finns växande intresse för hypotesen att åtminstone somliga typer av tvångssyndrom, särskilt de som startar i barndomen, är immunmedierade (6). Tvångssyndrom är ett centralt symptom hos patienter med PANDAS och PANS, vilka anses vara immunmedierade (1, 2).

*Sydenhams korea*

Diagnoserna PANDAS och PANS har påtagliga likheter med sjukdomen Sydenhams korea, delvis på grund av att de delar många symptom, men framför allt på grund av den förmodade immunmedierade etiologin (1, 2). Sydenhams korea är en neurologisk manifestation av akut reumatisk feber, vilken orsakas av GAS-infektion (7). Korea betyder danssjuka, och symptomen vid Sydenhams korea är framför allt ofrivilliga rörelser (främst i extremiteter och ansikte), talsvårigheter och försämrad koordination (8). Ofta förekommer neuropsykiatriska symptom, exempelvis finns en hög prevalens av tvångssyndrom hos patienterna (9). Dessa tvångssyndrom, liksom andra psykiatriska störningar vid Sydenhams korea, uppkommer vanligtvis före de koreiforma rörelserna (10). Teorier för hur PANDAS och PANS är kopplat till Sydenhams korea föreslår att PANDAS/PANS är ett förstadium till Sydenhams korea (2, 3), alternativt att de har två olika patofysiologiska mekanismer som båda leder till påverkan på de basala ganglierna (3). Troligen är det den gemensamma autoimmuna reaktionen mot de basala ganglierna som ger de gemensamma symptomen (3).

Sjukdomsförlopp

Prevalensen av PANDAS/PANS är okänd i populationen, liksom hos patienter med tvångssyndrom eller tics (3). Uppkomst av PANDAS sker vanligtvis en vecka till ett fåtal månader efter en GAS-infektion och starten är alltid abrupt (symptomutveckling under 24–48 timmar) (1, 11). Svårighetsgraden på tvångstankarna/handlingarna anses vara måttlig till svår (12). Sjukdomen går vanligtvis i skov, med symptom som återkommer månader till år efter första insjuknandet (11). Vissa individer är friska mellan skoven, medan andra enbart uppvisar lindring av symptomen (11). Ett fåtal patienter får progressiv förvärring av symptom med tiden (11). Eftersom PANDAS uppmärksammades först på 90-talet är det dock oklart hur den utvecklas över längre tid. Williams et al. (3) beskriver i en sammanfattningsartikel att patienter som genomgått Sydenhams korea har kvarstående skador på de basala ganglierna, kvarstående psykiatriska symptom och sänkt exekutiv förmåga i vuxen ålder. Kanske gäller detta även för patienter med PANDAS/PANS.

Utredning

PANDAS och PANS är diagnoser som kan ställas först efter att andra möjliga sjukdomar uteslutits (13). År 2013 hölls en konferens om PANS vid Stanford University, där kliniker och forskare från många olika lärosäten och fält inom pediatriken medverkade (13). Vid diskussion om hur misstänkta fall bör utredas fastslogs att vid misstanke om sjukdomen behövs en omfattande undersökning med status och anamnes, psykisk och neurologisk bedömning, utvärdering av infektionssjukdom samt utredning av ärftlighet (av autoimmun sjukdom, inflammatorisk sjukdom eller immunbrist) (13). Viktiga differentialdiagnoser för PANDAS/PANS är tvångssyndrom, Sydenhams korea, anorexia nervosa, selektiv ätstörning, Tourettes syndrom, tics, bipolär sjukdom, autoimmun encefalit, systemisk autoimmun sjukdom och Wilsons sjukdom (13).

Sedan 2013 finns analysbatteriet Cunninghampanelen, som utvecklats av det amerikanska företaget Moleculera labs i Oklahoma för att med blodprover testa patienter för neuropsykiatriska sjukdomar såsom PANDAS och PANS (14). Moleculera labs tar emot beställningar från Europa via det svenska speciallaboratoriet Wieslab, dit läkare kan remittera för provtagning (15). Cunninghampanelen innehåller analys av autoantikroppar mot dopamin D1-receptorn, dopamin D2-receptorn, lysogangliosid och tubulin, samt aktivitet av enzymet calcium calmodulin dependent protein kinase II (CaMKII) (14). Panelens diagnostiska värde har emellertid inte undersökts systematiskt.

Etiologi

Orsaken till uppkomsten av PANDAS är GAS-infektion enligt kriterierna (1), medan orsaken till PANS inte är fastslagen (2). Gemensamt för dem båda är teorin om en autoimmun etiologi som orsakar inflammation i hjärnan (1, 2).

### Autoimmunitet och de basala ganglierna

Korsreaktiva antikroppar mot antigen i hjärnan identifierades första gången 1976, då IgG-antikroppar som reagerade med antigen i neuron i nucleus caudatus och nucleus subthalamicus (tillhörande de basala ganglierna) påträffades hos barn med reumatisk feber (16). Vid Sydenhams korea är teorin att antikroppar mot streptokock A-antigen tar sig igenom blod-hjärnbarriären och binder till specifika antigen på/i neuron i de basala ganglierna (3, 17, 18). Studier av patienter med Sydenhams korea har lett till upptäckten av autoantikroppar mot ett flertal kroppsegna antigen (18), däribland dopamin D1-receptorn (19), dopamin D2-receptorn (19, 20), lysogangliosid-GM1 (17) och tubulin (21). Bindning av autoantikroppar leder till induktion av CaMKII, vilket är ett enzym som är inblandat i flera signalvägar, däribland syntes och frisättning av neurotransmittorer (17). Även hos patienter med PANDAS har autoantikroppar mot de basala ganglierna påträffats, liksom den autoantikroppsmedierade aktiveringen av CaMKII (18, 22, 23). Modifiering av aktiviteten av CaMKII har föreslagits som orsak till de neuropsykiatriska symptom som uppkommer vid bland annat Sydenhams korea och PANDAS (22, 23). Exempelvis har förhöjd aktivitet av CaMKII påträffats vid skov hos patienter med PANDAS, medan aktiviteten under frisk period ej varit förhöjd (23).

Visuospatial förmåga

Visuospatial förmåga är vår förmåga att organisera och förstå den två- och tredimensionella rymden omkring oss (24). Det inkluderar flera aspekter, såsom spatialt minne, mentala bilder, rotation, avstånds- och djupperception, navigation och visuospatial konstruktion (24). Visuospatial konstruktion är förmågan att se att ett objekt eller en bild är uppbyggd av delar och att sedan kunna konstruera en kopia av objektet/bilden med dessa delar (25). Förmågan till visuospatial konstruktion varierar mellan individer i samma ålder, vilket har lett till att visuospatial konstruktionsförmåga ingår i nästan alla intelligenstester (25). Visuospatial konstruktion är en central kognitiv förmåga och har stor betydelse för vårt vardagliga liv, då det behövs för att exempelvis knäppa knappar, bädda sängen och montera möbler (25).

### Visuospatial förmåga och de basala ganglierna

De basala ganglierna anses traditionellt ha en roll i motorisk kontroll, men de är även inblandade i flera högre kognitiva funktioner, såsom uppmärksamhet, visuospatial funktion, minne, språk och exekutiva funktioner (26). Striatum, som är en del av de basala ganglierna, tar emot signaler från alla kortikala regioner samt från thalamus och det limbiska systemet och spelar en roll i bearbetningen av all kognitiv funktion (26). Bland patienter med hjärnblödning i de basala ganglierna har 97 % nedsättning i minst tre kognitiva funktioner, och 80 % har svåra nedsättningar i visuospatial förmåga (26). Patienter med skador i de basala ganglierna kan alltså förväntas uppvisa nedsatta kognitiva funktioner, inklusive visuospatial förmåga, vilket kanske även gäller för patienter med PANDAS/PANS.

### Tester för visuospatial förmåga

### Vanligt använda tester för visuospatial förmåga vid tvångssyndrom är kopieringstestet i Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF) och blockdesigntestet i Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) (27). Kopieringstestet i ROCF består av en komplex figur som ska ritas av (28), medan WAIS blockdesigntest består av ett antal tvåfärgade klossar som ska flyttas och under tidspress ordnas så att de bildar ett givet mönster (29). En översiktsartikel från 2015 (27) fann att WAIS blockdesigntest oftare visar en funktionsnedsättning i visuospatial förmåga hos tvångssyndrompatienter än ROCF kopieringstest, som i majoriteten av fallen inte hittade någon skillnad mot en jämförelsegrupp. En möjlig orsak till denna skillnad är att patienter med tvångssyndrom har allmänt långsammare bearbetning och det är bara WAIS blockdesigntest av dessa två test som tar hänsyn till tiden vid bedömning av utförandet (27). WAIS finns i en version anpassad till barn, vid namn Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) (30). Andra vanligt använda tester för kognition och visuospatial förmåga är klocktestet, vanligtvis utförd som ett tilläggstest i Mini-Mental State Examination (MMSE) vid demensutredning (31) och kopieringen av en kub, som finns exempelvis i Short Test of Mental Status (STMS) (32).

### Visuospatial förmåga vid PANDAS/PANS

Studier av visuospatial förmåga på barn med tvångssyndrom visar motsägelsefulla resultat. En metaanalys från 2015 (33) fann att barn med tvångssyndrom i genomsnitt presterade en fjärdedels standardavvikelse sämre än friska jämförelsepersoner gällande visuospatial förmåga, dock utan statistisk signifikans. I en annan metaanalys från 2013 (34) som jämförde vuxna med tvångssyndrom med friska jämförelsepersoner påvisades däremot en signifikant skillnad, där patienterna presterade drygt en tredjedels standardavvikelse sämre än friska i visuospatiala tester (ROCF kopieringstest och/eller WAIS blockdesigntest). En möjlig orsak till skillnad i resultat mellan vuxna och barn är att testerna är för svåra för barn så att ingen skillnad ses mellan frisk och sjuk (33). Dessutom är det föreslaget att de kognitiva nedsättningarna inte uppkommer förrän barnet blivit äldre (33).

Endast en tidigare studie har undersökt visuospatial förmåga specifikt hos barn med PANDAS (6). I denna studie där 26 barn med PANDAS undersöktes med ROCF kopieringstest fick 84 % av patienterna med PANDAS poäng under den 1:a percentilen för en frisk åldersmatchad jämförelsegrupp (6). Detta tyder på stark visuospatial nedsättning hos barn med PANDAS. Patienterna tycktes framför allt ha svårt för att minnas de viktiga strukturerna som bilden var uppbyggd av, och istället fokuserade de på oviktiga detaljer (6).

Således är litteraturen om visuospatial förmåga hos barn med PANDAS och PANS begränsad. Det är inte känt huruvida den förmodade avvikelsen i de basala ganglierna hos patienter med PANDAS/PANS påverkar patientens visuospatiala förmåga, och om detta i sin tur leder till svårigheter för patienten i det vardagliga livet. Ytterligare studier behövs för att belysa eventuell funktionsnedsättning hos patientgruppen, varför denna studie är motiverad.

# Syfte

Syftet med denna studie var att undersöka huruvida barn och ungdomar med PANDAS och/eller PANS har nedsatt visuospatial förmåga, jämfört med friska av matchande ålder och kön.

# Material och metod

Detta är en experimentell studie, och en delstudie i en pågående studie vid namn ”Uppföljning av Pedriatic Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS) samt validitetsprövning av laboratorieanalys för diagnostisering av tillståndet”. En patientgrupp och en jämförelsegrupp rekryterades och testades med ett testbatteri för visuospatial funktion, för att kunna jämföra patienternas prestation med friska. Testbatteriet utformades för denna studie och var ej tidigare validerat, utan valdes på grund av dess enkelhet jämfört med andra validerade tester.

## Försöksgruppen

Försökspersonerna i denna studie omfattade barn och ungdomar av båda könen, i åldrarna 6–19 år, sammanlagt 18 patienter och 25 jämförelsepersoner. Informerat samtycke inhämtades från samtliga försökspersoner, samt från målsmän för försökspersoner yngre än 18 år. Alla försökspersoner tilldelades ett randomiserat kontrollnummer. Som tack för medverkan gavs försökspersonerna två biobiljetter var.

## Rekrytering av patientgruppen

Alla vuxna och barn i Sverige som utretts med Cunninghampanelen sedan panelen lanserades år 2013 fram till juni 2014 (*n* = 154, uppgift från Wieslab), inbjöds att delta i huvudstudien ”Uppföljning av Pedriatic Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS) samt validitetsprövning av laboratorieanalys för diagnostisering av tillståndet”. Inbjudan skedde genom ett skriftligt brev till patienterna via Wieslab. 60 personer tackade ja till att ingå i studien, varav två exkluderades (en på grund av ålder över 40 år, och en på grund av att tillgång till testresultat från Cunninghampanelen saknades). Testningen utfördes under 2015 och 2016, och patienternas familjer erbjöds flera tider för testning för att hitta ett för dem lämpligt tillfälle. 53 patienter genomgick intervjuer och tester, utförda av psykiatriker Susanne Bejerot och doktorand Eva Hesselmark, för att fastställa eventuell diagnos samt undersöka bland annat visuospatial förmåga. De övriga fem avböjde att medverka av personliga skäl. Bland personer under 20 års ålder (*n* = 40, variationsvidd 5–20 år) uppfyllde 18 stycken (variationsvidd 8–18), enligt Bejerot och Hesselmark, kriterierna för PANS och/eller PANDAS utformade av Swedo et al. (1, 2). Dessa 18 utgjorde patientgruppen i denna delstudie. Se flödesschema för inklusion och exklusion av patientgruppen i figur 1 a).

## Matchning av jämförelsepersoner

Till patientgruppen matchades en jämförelsegrupp med avseende på kön och ålder, och förbestämd till 25 personer. Matchningen gjordes mot hela patientgruppen under 20 års ålder (*n* = 40), och inte enbart mot de patienter som hade PANDAS och/eller PANS, för att möjliggöra jämförelse med patienter utan PANDAS/PANS (jämförelse ej utfört i denna delstudie). Patienternas ålder var vid matchningstillfället endast angivet med en ungefärlig ålder (plus/minus ett år). 25 jämförelsepersoner till 40 patienter matchades. Patienterna ordnades i en lista efter kön och sedan efter ålder (pojkar först, i sjunkande ålder), och därefter fördelades jämförelsepersoner jämnt över listan med patienter, se tabell 1. Åldern för en jämförelseperson definierades som personens senaste födelsedag, dvs om denna var 6 år och 1 månad räknades det som 6 år, och likaså om det var 6 år och 11 månader. Åldern accepterades till ett år äldre eller ett år yngre än uträknad ålder vid svårighet att rekrytera korrekt ålder (*n* = 4).

**Tabell 1. Matchning av jämförelsepersoner.** Ålder för alla patienter under 20 års ålder (*n* = 40) mot vilka jämförelsegruppen (*n* = 25) matchades. Patientgruppen i denna lista är ej enbart de patienter med PANDAS/PANS (*n* = 18) som är undersökta i denna studie, utan visar alla de 40 patienterna som användes vid matchning av jämförelsegruppen. Listan är ordnad efter kön och ålder. Åldern angiven för jämförelsepersonerna var en önskad ålder.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Patient nr.** | **Patientgrupp pojkar**  **(ålder i år)** | **Jämförelsegrupp pojkar**  **(ålder i år)** | **Patient nr.** | **Patientgrupp flickor**  **(ålder i år)** | **Jämförelsegrupp flickor**  **(ålder i år)** |
| 1. | 19 | 19 | 21. | 8 | 8 |
| 2. | 19 |  | 22. | 8 |  |
| 3. | 18 | 18 | 23. | 7 | 7 |
| 4. | 18 | 18 | 24. | 7 |  |
| 5. | 18 | 18 | 25. | 6 | 6 |
| 6. | 18 |  | 26. | 5 |  |
| 7. | 15 | 15 | 27. | 5 | 5 |
| 8. | 14 |  | 28. | 17 | 17 |
| 9. | 14 | 14 | 29. | 17 | 17 |
| 10. | 14 |  | 30. | 16 |  |
| 11. | 14 | 14 | 31. | 15 | 15 |
| 12. | 14 | 14 | 32. | 14 |  |
| 13. | 13 | 13 | 33. | 14 | 14 |
| 14. | 12 |  | 34. | 13 |  |
| 15. | 11 | 11 | 35. | 11 | 11 |
| 16. | 10 |  | 36. | 11 | 11 |
| 17. | 10 | 10 | 37. | 11 | 11 |
| 18. | 9 |  | 38. | 10 |  |
| 19. | 9 | 9 | 39. | 7 | 7 |
| 20. | 9 | 9 | 40. | 5 |  |

## Rekrytering av jämförelsegruppen

Jämförelsepersonerna i denna studie var ämnade att representera den friska populationen bestående av svenska barn och ungdomar i 5–19 års ålder utan psykisk sjukdom. 25 friska barn och ungdomar rekryterades och testades under hösten 2016 av läkarkandidaterna Malin Blomberg och Erika Unsbo. Jämförelsepersoner i 6–15 års ålder rekryterades från Sjöängsskolan i Älvsjö, Stockholm, och åldrarna 16–19 år rekryterades från Didaktus gymnasium i Liljeholmen, Stockholm. Efter en kort presentation av studien gavs samtyckesblankett till intresserade personer att ta med hem till vårdnadshavare. För ungdomar över 18 år fyllda behövdes inget samtycke från vårdnadshavare utan dessa personer fyllde själva i blanketten. På gymnasieskolan lämnades samtyckesblanketter ut enbart till ungdomar med önskad ålder och kön, medan alla intresserade barn i de grundskoleklasser som besöktes fick en samtyckesblankett. Samtyckesblanketten ombads att returneras inom ett par dagar, via skolsköterska, klassföreståndare eller direkt till testledare. Påminnelser och manuell inhämtning i klasserna upprepades till dess att alla 25 jämförelsepersoner rekryterats. I händelse av samtidig returnering av fler godkända försökspersoners samtyckesblanketter inom en ålders- och könskategori än vad som behövdes användes lottning. Lottningen skedde på så sätt att en av testledarna blundandes drog en samtyckesblankett ur bunten. Samtyckesblanketten bestod av en sida information om studien, samt en sida för ifyllning av samtycke och frågor om barnets hälsa, vilka fungerade som bedömningsgrund för exklusionskriterier.

## Exklusionskriterier för jämförelsegruppen

Fyra exklusionskriterier fanns för jämförelsepersonerna: 1) nuvarande eller tidigare diagnos på eller behandling för psykiatrisk eller neuropsykiatrisk sjukdom (exempelvis ADHD, autism eller tvångssyndrom), 2) nuvarande eller tidigare diagnos på eller behandling för autoimmun sjukdom (exempelvis diabetes typ 1 eller sköldkörtelsjukdom), 3) nuvarande eller tidigare diagnos på sjukdom som kan ge motoriska besvär (till exempel reumatism, skolios eller muskelsjukdom), 4) pågående behandling med läkemedel som kan påverka motoriken (bland annat läkemedel mot astma). Påverkad motorik har använts som exklusionskriterium på grund av att samma jämförelsepersoner användes till en annan delstudie om motoriska avvikelser vid diagnoserna PANDAS och PANS. Exklusionskriterierna bedömdes med hjälp av frågor i samtyckesblanketten där barnet och målsmän fyllde i ”ja” för närvaro eller ”nej” för frånvaro av sjukdom/behandling. Vid ett eller flera ”ja” exkluderades barnet från undersökningen. Samtyckesblanketten informerade om att underskrift från två målsmän var nödvändig vid förekomst av två målsmän till barnet. För att minska risken för att barn genomgick studien trots att en målsman förblivit oinformerad om studien eller ej samtyckt, har underskrift av endast en förälder använts som exklusionskriterium. Dock frångicks detta exklusionskriterium vid brist på personer som ville delta (i respektive ålders- och könsgrupp), och då har underskrift av endast en målsman godkänts. Se flödesschema för inklusion och exklusion till jämförelsegruppen i figur 1 b).

|  |  |
| --- | --- |
| a)  Patienter undersökta med Cunningham-panelen (n=154)  Tackade ja till inbjudan (n=60)  Lämpliga i huvudstudien (n=58)  Exkluderade (n=2): • >40 års ålder (n=1)  • Resultat från  Cunninghampanelen ej tillgängligt (n=1)  Genomgick psykiatrisk undersökning samt visuospatiala tester efter förmåga(n=53)  Drog sig ur studien (n=5)  Inkluderade i denna delstudie som patient med PANS och/eller PANDAS (n=18)  Exkluderades pga ej PANS eller PANDAS enligt psykiatrisk bedömning (n=22)  Patienter <20 år, använda vid matchning av jämförelsegrupp(n=40) | b)  Tillfrågade personer 5–19 år (n=350)  Tackade ja till inbjudan (n=66)  Lämpliga i studien (n=41)  Exkluderades ur studien (n=25): •Fel ålder och/eller kön (n=22) •Intag av läkemedel (astmamedicin) (n=1) •Psykiatrisk sjukdom (autism) (n=1) och ADHD (n=1)  Utvalda deltagare till jämförelsegruppen (n=25)  Genomgick visuospatiala tester (n=25)  Exkluderade genom lottning eller på grund av enbart en underskrift från målsman (n=16) |

**Figur 1: Flödesschema för inkluderade i studien.** a) flödesschema över rekrytering av patientgrupp, b) flödesschema över rekrytering av jämförelsegrupp.

## Mätning av visuospatial förmåga

Testbatteriet var framtaget till denna studie av psykiatriker Susanne Bejerot och doktorand Eva Hesselmark. Sammanlagt bestod testbatteriet av sex rituppgifter för visuospatial funktion. Fem av uppgifterna var figurer av varierande svårighetsgrad som av försökspersonen ritades av efter förmåga (figur 1: kvadrat, figur 2: ihåligt kors, figur 3: cirkel, figur 4: 3D-kub, figur 5: 3D-kors). Den sjätte uppgiften var en cirkel i vilken en klocka skulle ritas med urtavla och visare. Se figur 2 för exempelillustration och bilaga 1 för exakt utformning av testbatteriet. Per rituppgift delades 0–2 poäng ut, och maxpoäng var således 12 poäng per försöksperson. De aspekter som bedömdes var symmetri, storlek och form i förhållande till originalbilden. Klockan bedömdes endast på symmetrin av urtavlan, och ej på visarnas placering. Noll poäng innebar ett otillfredsställande utförande av uppgiften, ett poäng för medelmåttigt utförande, och två poäng för gott utförande av uppgiften. Patienterna utförde testerna antingen i hemmiljö eller institutionsmiljö. Jämförelsegruppen utförde testerna i ett ledigt rum på skolan under skoltid. Alla försökspersoner fick obegränsad tid till uppgifterna. De försökspersoner som påbörjat testerna men ej utfört kopiering av alla figurer inkluderas i resultatet, och de figurer som patienten ej ritat av gavs noll poäng. De försökspersoner som ej påbörjat testerna alls inkluderades ej i studien. Två oberoende skattningar av resultatet utfördes, av läkarkandidat Malin Blomberg samt läkarkandidat Erika Unsbo. Med statistiska analyser jämfördes patientgruppen och jämförelsegruppen dels för poängen på alla sex uppgifter sammanslagna, och dels för poängen på enbart de två svåraste testerna, 3D-figurerna, sammanslagna. Analys av pojkars och flickors resultat (på alla sex uppgifterna sammanslagna) separat utfördes, med jämförelse mellan patientgruppen och jämförelsegruppen.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Korrekt bild** | **2 poäng** | **1 poäng** | **0 poäng** |
| a) | b) | c) | d) |
| e) | f) | g) | h) |

**Figur 2. Exempelbilder.** Två av de sex testerna använda i denna studie visas här, det ihåliga korset och 3D-korset. Bild a) och e) visar figurerna somförsökspersonen fick se och rita av. Resterande bilder är figurer som ritats av försökspersoner, där b) och f) uppnått 2 poäng, c) och g) uppnått 1 poäng, och d) och h) graderats 0 poäng.

Statistiska metoder

### Procentsatser användes för att beskriva försöksgruppens uppdelning mellan könen. Medelvärden med standardavvikelser räknades ut för ålder och poäng för de olika grupperna. Skattningar av två oberoende bedömare jämfördes med Pearsons korrelation för att se hur väl de korrelerade och på så sätt bedöma dess tillförlitlighet. För att jämföra testresultat mellan patienterna och jämförelsegruppen räknades poängskillnader samt 95% konfidensintervall ut med linjär regression. Ålder var kovariat i den linjära regressionsmodellen eftersom testresultaten förbättrades med stigande ålder. Linjär regression valdes som analysmetod därför att det tillåter att testresultaten jämförs medan man kontrollerar för effekten av ålder. Vald signifikansnivå var satt till p <0,05. Analyserna utfördes i statistikprogrammet R (35).

## Forskningsetiska överväganden

Studien utfördes för att förbättra förståelse för sjukdomarna PANDAS och PANS. Sådan förståelse kan möjliggöra bättre ombesörjande för patienterna, varför studien är motiverad trots det intrång som testning av denna mycket utsatta patientgrupp innebär. Studien innefattade omyndiga och patienter med intellektuell funktionsnedsättning, varför autonomiprincipen i vissa fall frångåtts i och med att vårdnadshavare samtyckt i patientens ställe. Medverkan har då ändå tolkats som frivillig om patienten utfört uppgifterna utan att gå därifrån. Utöver den intellektuella funktionsnedsättningen var majoriteten av patienterna barn, vilket likaså är en sårbar grupp. Denna åldersgrupp var nödvändig eftersom patienterna drabbas av sjukdomen i barndomen. Jämförelsegruppen behövde innefatta personer i samma åldrar för att möjliggöra åldersrelaterad bedömning av testresultaten. Testerna medförde ej risk för fysisk skada. Psykisk påfrestning kan ha tillförts försökspersonerna vid inbjudan till studien, då detta kan ha medfört en påminnelse om sjukdom hos personen. Eventuell närvaro av sjukdom hos jämförelsepersoner kan ha avslöjats för personal på skolan (vid tillfrågan om deltagande som jämförelseperson) då samtyckesblanketter med frågor om personens hälsa ofta inhämtades via skolpersonal. Dock fanns inget krav på att återlämna ifylld blankett, så barnet kunde själv undvika detta avslöjande genom att ej återlämna blanketten vid närvaro av sjukdom. Psykisk påfrestning har heller ej kunnat uteslutas vid testtillfället, men testerna som försökspersonerna utsattes för var liknande uppgifter som de utsätts för i en normal skolmiljö. Principiellt liknande tester har dessutom använts många gånger förut i liknande studier. För att minska eventuell psykisk påfrestning gavs försökspersonerna vid testtillfället god återkoppling och uppmuntran oavsett kvaliteten på dess prestation. I händelse av resultat under förväntad funktionsnivå hos en jämförelseperson informerades ansvarig projektledare Susanne Bejerot, för diskussion om eventuell utredning. Hos jämförelsegruppen inhämtades ej personnummer, men däremot personens namn och ålder, information om sjukdomar, samt vårdnadshavares namn och underskrift. Gällande patienterna behandlades känslig personuppgift i form av uppgift om sjukdom. Alla försökspersoner tilldelades ett randomiserat kontrollnummer för att skydda deras identitet, vilket använts som enda identifikation vid skattningar och framtagande av resultat. Således innefattade studien inga risker för patienterna utöver eventuell psykisk påfrestning, vilket får anses vara motiverat med tanke på den nytta studien kan ha för patienter med PANDAS eller PANS i framtiden.

Utöver detta måste nämnas att denna delstudie endast behandlar de uppgifter och resultat som ingår i just denna delstudie, dvs det visuospatiala testet, men utöver dessa rituppgifter genomgick patienterna många fler tester såsom långa intervjuer och blodprover. Jämförelsepersonerna genomgick endast det visuospatiala testet samt skrivuppgifter och motoriska tester. Etiska tillstånd finns från regionala etikprövningsnämnden i Stockholm. Tidigare ansökan med diarienummer 2014/551-31/2, tidigare beviljad ändringsansökan med diarienummer 2014/1711, och förnyad etikansökan med diarienummer 2015/964-31.

# Resultat

## Försöksgruppen

Av de 18 patienterna var 7 flickor (39 %), och bland de 25 jämförelsepersonerna var 8 flickor (32 %). Medelåldern var snarlik i de olika grupperna, 12,7 år (standardavvikelse ± 3,1) för patientgruppen och 12,9 år (standardavvikelse ± 4,1) för jämförelsegruppen. Svarsfrekvensen för jämförelsegruppen, vid tiden då personerna blivit tillsagda att återlämna samtyckesblanketten, var 19 %, medan 39 % av de tillfrågade patienterna svarade ja på inbjudan (se flödesschema i figur 1). En försöksperson (i patientgruppen) påbörjade testerna utan att slutföra kopiering av alla figurer (3D-kub och 3D-kors saknades), men ingen försöksperson avstod helt från att utföra testerna. Medelpoäng för alla tester sammanslagna (maxpoäng = 12) var 9,06 poäng (standardavvikelse ± 3,2) för patientgruppen och 9,60 poäng (standardavvikelse ± 2,6) för jämförelsegruppen. I ett försök att kringgå takeffekten som syns i resultatet, där många av försökspersonerna fick maxpoäng, bröts de två svåraste testerna (3D-testerna) ut och analyserades för sig. Medelpoäng för enbart 3D-testerna sammanslagna (maxpoäng = 4) var 2,41 (standardavvikelse ± 1,5) för patientgruppen och 2,44 (standardavvikelse ± 1,6) för jämförelsegruppen. I tabell 2 visas antalet försökspersoner, medelpoäng samt andel som nått maxpoäng för varje ålder (6–19 år).

**Tabell 2. Försökspersonernas antal och poäng på visuospatiala tester, fördelat efter ålder.** Försöksgruppen bestående av 18 patienter och 25 jämförelsepersoner uppdelade efter ålder. Medelpoängen samt andelen som nått maxpoäng är angiven för alla sex visuospatiala testerna sammanslagna.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ålder** | **Antal försökspersoner** | | | **Medelpoäng (maxpoäng = 12)** | | | **Andel som nått maxpoäng (%)** | | |
|  | **Alla** | **Sjuka** | **Friska** | **Alla** | **Sjuka** | **Friska** | **Alla** | **Sjuka** | **Friska** |
| **6** | 2 | 0 | 2 | 5 | - | 5 | 0 | - | 0 |
| **7** | 2 | 0 | 2 | 5,5 | - | 5,5 | 0 | - | 0 |
| **8** | 2 | 1 | 1 | 9,5 | 11 | 8 | 0 | 0 | 0 |
| **9** | 4 | 2 | 2 | 9 | 9,5 | 8,5 | 0 | 0 | 0 |
| **10** | 6 | 4 | 2 | 8,3 | 7,3 | 10,5 | 17 | 25 | 0 |
| **11** | 5 | 2 | 3 | 10 | 8 | 11,3 | 60 | 50 | 67 |
| **12** | 1 | 1 | 0 | 10 | 10 | - | 0 | 0 | - |
| **13** | 4 | 2 | 2 | 9 | 6,5 | 11,5 | 25 | 0 | 50 |
| **14** | 6 | 3 | 3 | 11,8 | 11,7 | 12 | 83 | 67 | 100 |
| **15** | 2 | 0 | 2 | 11 | - | 11 | 50 | - | 50 |
| **16** | 1 | 1 | 0 | 12 | 12 | 12 | 100 | 100 | - |
| **17** | 2 | 1 | 1 | 10,5 | 12 | 9 | 50 | 100 | 0 |
| **18** | 5 | 1 | 4 | 9,4 | 6 | 10,3 | 20 | 0 | 25 |
| **19** | 1 | 0 | 1 | 8 | - | 8 | 0 | - | 0 |
| **Totalt** | 43 | 18 | 25 | 9,37 | 9,06 | 9,60 | 33 | 33 | 32 |

## Skattningens tillförlitlighet

De två skattarnas bedömning av testerna korrelerade starkt, både avseende sammanlagd poängen för alla tester (*r* = 0,93, 95 % konfidensintervall [0,88, 0,96], *p* <0,0001), samt gällande enbart de två sammanslagna 3D-figurstesterna (*r* = 0,93, [0,88, 0,96], *p* <0,0001) (figur 3). Därför var det motiverat att vid uträkning av resultat använda endast en bedömares skattning. Resultaten är uträknade från skattningen av testerna utförd av Malin Blomberg. Figur 2 visar exempelbilder samt poäng på några av testerna, där båda skattarna givit samma poäng, för att illustrera hur poängsättningen gjorts. Här syns tydligt skillnad i visuospatial förmåga mellan olika försökspersoner.

|  |
| --- |
| a) |
| b) |

**Figur 3. Jämförelse av två skattares poängsättning av försökspersonernas testresultat**. Diagram över given poäng för var och en av försökspersonerna, både patienter och jämförelsepersoner sammanslaget (n= 43). Varje punkt är en eller flera försökspersoners poäng (tjockare ring indikerar fler än en försöksperson). a) visar försökspersonernas sammanslagna poäng för alla sex testerna (maxpoäng = 12). b) visar försökspersonernas sammanslagna poäng för de två 3D-testerna (maxpoäng = 4).

## Visuospatial förmåga

Det var ingen betydande skillnad mellan patientgruppen och jämförelsegruppen i visuospatial förmåga, varken gällande alla tester sammanslagna (tabell 3 och figur 4 a) eller endast de två 3D-testerna sammanslagna (tabell 3 och figur 4 b). Inte heller fanns någon skillnad mellan grupperna när de delats upp efter kön (tabell 3 och figur 5). Effekten av ålder var signifikant med 0,26 poäng mer per år för alla försökspersoner ([0,04, 0,49], *p* = 0,02), beräknat på den sammanslagna poängen för alla sex tester, vilket innebär att en person får 0,26 poäng mer på testerna för varje år. För flickor och pojkar separat var effekten av ålder 0,36 poäng per år för flickor ([-0,14, 0,87], *p* = 0,14) och 0,23 poäng per år för pojkar ([-0,05, 0,51], *p* = 0,10), vilket inte längre var signifikant.

**Tabell 3. Visuospatial förmåga hos barn och ungdomar med PANDAS/PANS jämfört med friska.** Jämförelse av visuospatiala tester mellan patientgruppen (*n* = 18) och den friska jämförelsegruppen (*n* = 25), uträknat med linjär regression, angivet med 95 %-igt konfidensintervall och *p*-värde. Detta visas för studiens alla sex visuospatiala tester sammanslagna, samt för endast de två 3D-testen sammanslagna. Positivt värde på poängskillnaden innebär att friska hade bättre poäng.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Poängskillnad mellan frisk och sjuk (poäng)** | **Konfidensintervall (95%)** | ***p*** |
| **Alla tester (0–12 poäng möjligt)** | 0,50 | -2,19 – 1,19 | 0,55 |
| **3D-testerna (0–4 poäng möjligt)** | 0,01 | -0,96 – 0,93 | 0,98 |
| **Flickor, alla tester (0–12 poäng möjligt)** | 0,60 | -3,71 – 2,52 | 0,69 |
| **Pojkar, alla tester (0–12 poäng möjligt)** | 0,51 | -2,73 – 1,70 | 0,64 |

|  |
| --- |
| a) |
| b) |

**Figur 4. Visuospatial förmåga hos barn och ungdomar med PANDAS/PANS samt friska.** Poäng på visuospatiala tester för patientgruppen (*n* = 18) och den friska jämförelsegruppen (*n* = 25), i förhållande till ålder. Varje punkt representerar en försöksperson. a) Varje försökspersons sammanslagna poäng på alla sex visuospatiala tester (maxpoäng = 12). b) Varje försökspersons sammanslagna poäng för de två 3D-testerna (maxpoäng = 4). Linjerna är baserad på linjär regression för grupperna var för sig, där röd är patienter och svart är friska jämförelsepersoner.

|  |
| --- |
| a) |
| b) |

**Figur 5: Visuospatial förmåga uppdelat efter kön, hos barn och ungdomar med PANDAS/PANS samt friska.** Poäng på försökspersonernas sammanslagna poäng på alla sex visuospatiala tester (maxpoäng = 12). Varje punkt representerar en försöksperson. a)Poäng för flickor med PANDAS/PANS (*n* = 7) och friska flickor (*n* = 8) i förhållande till ålder. b) Poäng för pojkar med PANDAS/PANS (*n* = 11) och friska pojkar (*n* = 17) i förhållande till ålder. Linjerna är baserade på linjär regression för grupperna var för sig, där röd är patienter och svart är friska jämförelsepersoner.

# Diskussion

Denna studie avsåg att studera om barn och ungdomar med PANDAS och/eller PANS har nedsatt visuospatial förmåga jämfört med en jämförelsegrupp, med friska ålders- och könsmatchade barn. Resultaten visade inte någon betydande skillnad mellan grupperna, även om effektens riktning var att patienterna med PANDAS och/eller PANS hade lägre poäng i visuospatiala tester. Detta skiljer sig från den enda tidigare publicerade studien med samma delfrågeställning (Lewin et al. (6)), där visuospatial förmåga hos 26 barn med PANDAS jämfördes med en frisk jämförelsegrupp. Studien visade en stor nedsättning i visuospatial förmåga hos barn med PANDAS (6). Våra resultat ligger mer i linje med en metaanalys som studerade barn med tvångssyndrom (Abramovitch et al. (33)), där en liten och ickesignifikant nedsättning i visuospatial förmåga påträffades.

Att våra resultat skiljer sig från den tidigare studien av barn med PANDAS kan bero på metodologiska orsaker, däribland val av subpopulation inom patientgruppen samt val av test. För det första inkluderade Lewin et al. (6) endast barn med diagnos på tvångssyndrom, trots att kraven för PANDAS innefattar antingen tvångssyndrom eller tics (1). Vi inkluderade barn och ungdomar med PANDAS och/eller PANS, varför några av dem hade tics eller ätstörning utan tvångssyndrom. Dock finns studier gjorda på barn med tics, som visar att även denna patientgrupp har visuospatial funktionsnedsättning (36), vilket delvis talar emot att skillnaden i resultat kan förklaras av de olika patientpopulationerna. För det andra använde sig Lewin et al. (6) av ROCF kopieringstest, medan vi använde oss av egenutformade tester. Båda testar framför allt visuospatial konstruktionsförmåga, men våra tester var mindre komplexa än ROCF.

Val av test kan ha stor betydelse för resultatet. I en annan översiktsartikel visar Abramovitch et al. (27) att WAIS blockdesigntest oftare finner visuospatial funktionsnedsättning hos tvångssyndrompatienter än vad ROCF kopieringstest gör. Att dessa två vanliga tester inte ger överensstämmande resultat visar på komplexiteten i diagnostiken och svårigheten i bedömningen av visuospatial förmåga. Lewin et al. (6) diskuterar möjligheten att ROCF kopieringstest är för avancerat för barn, och kanske snarare visar en försämring av andra funktioner i hjärnan. Metaanalysen av Abramovitch (33), av barn med tvångssyndrom där resultaten ligger i linje med våra resultat, använde sig av ROCF kopieringstest samt blockdesigntestet i Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC). WISC är en variant av WAIS, anpassad till barn, och kanske därför bättre än ROCF i studier med barn. Dock redovisar metaanalysen ingen skillnad i resultat mellan de olika testerna. Vi valde att utforma enkla tester för att passa barn. Testbatteriet var ej validerat, utan datainsamlingen utförd i denna studie var en del av valideringen, men åtminstone 3D-kuben och klocktestet är välanvända som mått på visuospatial konstruktionsförmåga i andra sammanhang såsom vid demensutredning (31, 32). Våra resultat visar en ökning av poäng med ålder, vilket tyder på att våra tester är tillräckligt känsliga för att mäta den förväntade ålderseffekten. Resultaten tyder även på att våra tester var för enkla för vår försöksgrupp. Redan i 11 års ålder hade 60 % av försökspersonerna alla rätt på testerna, vilket gav en takeffekt (se tabell 2).

För att undvika problemet med att våra tester var för enkla analyserade vi resultaten för enbart de två svåraste testerna, 3D-figurerna, separat. Resultatet blev dock detsamma, att ingen skillnad syntes mellan friska och sjuka, och takeffekten bestod. Analysen som utfördes med pojkar och flickor separat syftade till att undersöka huruvida en skillnad förelåg mellan könen i visuospatial förmåga hos patienterna jämfört med friska. Ingen skillnad kunde dock observeras. Genom att bryta ut pojkar och flickor var för sig, eller 3D-testerna var för sig, minskade chansen till att uppnå signifikanta skillnader, eftersom antalet studerade försökspersoner respektive möjliga poängskillnader mellan individer därmed minskade.

En orsak till att vi ej fann en skillnad i visuospatial förmåga mellan grupperna kan bero på låg sensitivitet och/eller specificitet i våra tester. Exempelvis kan låg sensitivitet ha orsakats av att maxpoängen endast var 12 poäng, vilket bidrar till avsaknad i skillnad mellan grupperna, jämfört med om fler poäng delats ut. Eventuella skillnader i visuospatial förmåga kan ha missats, då personer med olika förmåga till visuospatial konstruktion gavs samma poäng. I ROCF kopieringstest ges traditionellt max 36 (28), men andra poängsättningssystem har utvecklats för ROCF (37). Lewin et al. (6) anger ej möjlig maxpoäng, men redovisar patienter med 64 poäng på ROCF. Sensitiviteten och specificiteten hos våra tester var ej känd eftersom testerna ej var validerade. Testerna har dock tillräcklig känslighet för att mäta ålderseffekter, vilket talar för att det negativa resultatet avseende gruppskillnader är trovärdigt. I den studie som detta arbete är en delstudie i utfördes ingen powerberäkning för enbart frågan om visuospatial förmåga, utan powerberäkningen syftade till en annan mer övergripande frågeställning. Det var ej möjligt att beräkna en power för enbart denna delstudie eftersom eventuella skillnader i resultat mellan grupperna på dessa nya tester var svåra att förutse.

Det begränsade antalet försökspersoner orsakar svårigheter att uppnå signifikanta skillnader mellan patientgruppen och jämförelsegruppen om en skillnad skulle föreligga. Lewin et al. (6) använde en redan befintlig åldersbaserad jämförelsegrupp, dock anges ej hur stor. På grund av att vårt testbatteri ej använts förr krävdes en ny jämförelsegrupp. Den ringa storleken på vår jämförelsegrupp gör generaliserbarheten till den friska populationen sämre än om gruppen varit större. Dessutom finns möjlighet till systematiska skillnader mellan vår jämförelsegrupp och den friska populationen. Den initiala svarsfrekvensen för jämförelsegruppen var 19 %, och möjligen var de som ställde upp i högre utsträckning ordningsamma barn, eller hade föräldrar som ville att de skulle ingå i studien, medan barn som visste med sig att de inte är bra på att rita inte vågade ställa upp i de utlovade ritövningarna. Om detta stämmer kan vi ha fått ett bättre resultat för jämförelsegruppen. Att några barn exkluderades på grund av underskrift från endast en förälder kan ha genererat en jämförelsegrupp med mindre andel barn med endast en förälder. Eftersom barn som endast bor med en förälder i studier presterar sämre i kognitiva tester (38) kan detta ha påverkat våra resultat i samma riktning, det vill säga gett bättre resultat för jämförelsegruppen.

Jämförelsegruppens generaliserbarhet till den friska populationen kan även ha påverkats av att rekryteringen av jämförelsepersoner endast skedde från två skolor, eftersom det kan finnas socioekonomiska skillnader mellan olika skolor. Det är visat att barn med lägre socioekonomisk bakgrund presterar sämre i skolan (39), och har sämre visuospatial förmåga (40). Resultatet visar att två av de äldsta jämförelsepersonerna fick oväntat låga poäng på de visuospatiala testerna, noll poäng på 3D-testerna, trots att trenden är att poängen stiger med ålder. Statistik för denna gymnasieskola visar att endast 50 % av eleverna härifrån tog examen 2014, jämfört med i snitt 89 % för alla Sveriges gymnasieskolor samma år (41). 3D- kuben har studerats tidigare med resultatet att friska vuxna har god förmåga att kopiera denna utan större anmärkning (42). Detta sammantaget inger misstanke om att våra äldre jämförelsepersoner inte var representativa för den friska populationen, och att detta givit lägre poäng för jämförelsegruppen. Dock måste resultatet från dessa jämförelsepersoner inkluderas och räknas som en normalvariation, eftersom dessa personer intygade att de var friska och inte uppfyllde några exklusionskriterier. Istället kan skillnaden mellan just de äldsta (över 18 år) och resterande jämförelsepersoner diskuteras, att friskhet hos dessa över 18 år ej intygades av målsmän, och att testningen gjordes direkt efter påskrift utan vidare hesitation. Önskan att få de utlovande biobiljetterna vid medverkan kan ha lett till oärlighet om eventuell psykisk ohälsa.

Systematiska skillnader kan även ha förekommit mellan vår patientgrupp och hela gruppen med PANDAS/PANS i populationen. Det var fem familjer som nekade till patientens medverkan i studien trots ett initialt medgivande, och detta berodde antagligen på att personen vid tillfället var för sjuk för att orka delta i studien. Det är omöjligt att veta om dessa hade PANDAS/PANS, men om så var fallet gick vi kanske miste om de sjukaste i patientgruppen, vilket skulle kunna ge ett resultat för patientgruppen som är falskt bättre än sanningen, om man antar att barnen presterar sämre i visuospatiala tester ju sjukare de är. Dock genomgick inte 8 av de 40 patienterna som ställde upp i studien de visuospatiala testerna alls, troligen på grund av att de varit för sjuka för att orka alla huvudstudiens tester, och ingen av dessa 8 hade PANDAS eller PANS. Det kan tyda på att det framför allt är andra neuropsykiatriska åkommor än PANDAS och PANS som gör att patienten inte deltar i alla tester, så detta skulle kunna tala för att de fem patienterna som föll bort inte hade PANDAS eller PANS.

Eftersom matchningen av jämförelsegruppen gjordes mot en bredare patientgrupp än den använda patientgruppen i denna delstudie var fördelningen mellan åldrarna ej korrekt. Patientgruppens variationsvidd var 8–18 år medan jämförelsegruppens variationsvidd var 6–19 år. Det var fyra jämförelsepersoner med yngre ålder än den yngsta patienten (6–7 år), och en jämförelseperson äldre än den äldsta patienten (19 år). Detta drar ner poängen för jämförelsegruppen i förhållande till patientgruppen eftersom det framför allt är de yngre barnen som får låga poäng på testerna, medan äldre (från 11 år) ofta når maxpoäng. Detta gav en falskt lägre skillnad mellan grupperna.

Utöver ovan diskuterade möjliga orsaker kan avsaknaden av skillnad mellan grupperna bero på att patienterna ännu inte börjat uppvisa denna funktionsnedsättning, och att det därmed inte borde finnas en skillnad mellan grupperna. Studier på vuxna patienter med tvångssyndrom (34) visar mer konsekvent visuospatial nedsättning än studier av barn med tvångssyndrom (33). Det är föreslaget att de kognitiva nedsättningarna inte uppkommer förrän barnet blivit äldre (33). Vi studerade patienter upp till 18 års ålder, och kanske uppkommer funktionsnedsättningen i högre ålder än så. Vidare är det visat att förhöjda nivåer av antistreptokockantikroppar är associerat med större funktionsnedsättning för vissa kognitiva förmågor (dock ej specifikt för visuospatial konstruktion) hos patienterna med PANDAS (6). Patienternas familjer fick själva välja en tid för testning, vilket kan ha selekterat fram tillfällen då patienten ej befann sig i skov. Om patienterna vid testtillfället ej befann sig i skov (med förhöjda nivåer av antistreptokockantikroppar) borde de presterat bättre än om de varit i skov, och resultatet för patientgruppen blev således bättre, med en mindre skillnad mellan grupperna av friska och sjuka i denna studie. Det är även möjligt att det inte finns en nedsättning i visuospatial förmåga hos patienter med PANDAS/PANS, vilket våra resultat antyder.

Styrkor och svagheter

### Mått på visuospatial förmåga

Testerna i denna studie var ej tidigare använda. Nackdelen med egenutformade tester är att resultatet ej lätt kan jämföras med andra studiers resultat, och att det inte redan finns en stor jämförelsegrupp att använda. Introduktionen av ett nytt testbatteri till fältet syftade till att bättre passa till barn men troligen var våra tester istället för enkla. Poängsättningen av de visuospatiala testerna i denna studie bygger på subjektiv bedömning, men med hjälp av korrelation mellan två oberoende skattares poängsättning har vi visat att testet går att använda av olika skattare och ändå få överensstämmande resultat. Dock hade poängsättningen med fördel kunnat utföras med striktare regler, såsom de i The Boston Qualitative Scoring System utvecklade för ROCF (37).

### Patientgruppen

Rekryteringen av barn och ungdomar med PANDAS eller PANS gjordes via Cunninghampanelen på grund av att en av frågeställningarna i huvudstudien är huruvida panelen kan diagnostisera patienter med PANDAS/PANS. Eftersom Cunninghampanelen inte är välkänd bland kliniker har vi med denna metod antagligen missat ett antal patienter med PANDAS/PANS, då de inte remitterats för analys med denna panel. Rekryteringsmetoden genererade endast 18 barn och ungdomar med sjukdomarna till studien. Ännu finns inget register för patienter med PANDAS/PANS i Sverige, eller diagnoskod att söka efter i patientdatabaser, så andra rekryteringsmetoder var ej möjliga för denna tidsbegränsade studie. Patientgruppen undersöktes ibland flera år efter insjuknande i PANDAS eller PANS, och alla hade inte aktiva symptom vid testtillfället. På grund av att familjerna själva fick välja tid för testning kan det misstänkas att testtillfällena selekterats till då patienterna ej befann sig i skov.

### Åldersmatchningen

Den ålder som angivits för patienterna vid matchningstillfället var endast ungefärlig, och den riktiga åldern visade sig skilja sig med upp till ett år i någon riktning. Åldersmatchningen av jämförelsegruppen baserades på alla 40 inkluderade patienter under 20 års ålder, för att möjliggöra jämförelse med patienterna utan PANDAS/PANS (ej utfört i denna delstudie). Eftersom endast 18 av dessa 40 patienter inkluderades i denna delstudie var jämförelsegruppen ej direkt matchad mot denna delstudies patienter. Vid analys av resultaten med regressionsmodellen tog vi dock hänsyn till åldern, som en egen variabel, och då krävdes bara att spridningen av åldern var ungefär samma mellan grupperna.

### Jämförelsegruppen

En större jämförelsegrupp kunde med fördel använts för att reducera felkällor, men antalet var begränsat till 25 stycken på grund av tidsbrist och etiskt tillstånd på endast 25 försökspersoner. Även rekryteringen från endast två skolor, från en och samma stad i Sverige, gjordes på grund av tidsbrist.

Betydelse

Studier om PANDAS och PANS är viktigt för förståelse av sjukdomarna. Kunskap om visuospatial förmåga hos patientgruppen kan ge insikt i en av sjukdomarnas särdrag, och möjliga svårigheter patienterna handskas med. Visuospatial förmåga är en viktig kognitiv egenskap som behövs för ett självständigt liv, och därför är vetskapen om en eventuell funktionsnedsättning viktig för att fortsatt forskning ska sträva mot tidig diagnostik och behandling mot upprepade skov som kan förvärra funktionsnedsättningen.

## Fortsatt forskning

Framtida studier med samma frågeställning som denna borde använda sig av mer sensitiva mätmetoder av visuospatial förmåga. Exempelvis skulle en bedömningsmall med fler möjliga poäng kunna användas, för att bättre kunna upptäcka skillnader i visuospatial förmåga mellan individer. Patientgruppen skulle med fördel undersökas under skov, och jämförelsegruppen skulle behöva vara större, exempelvis med 100 personer, för att mer sannolikt få en grupp som representerar den friska populationen. En annan viktig frågeställning är huruvida eventuell visuospatial funktionsnedsättning påverkar patienternas vardagliga liv. Detta skulle kunna undersökas med en observationsstudie antingen i hemmiljö eller med uppgjorda situationer där försökspersonerna exempelvis ombeds att knäppa knappar, bädda sängen, bygga ihop möbler eller bygga en koja. Samma uppställning skulle göras för en jämförelsegrupp med barn av matchad ålder och kön. Precisa poängsätningssystem skulle krävas även för en sådan studie.

## Slutsatser

Denna studie visar inte någon betydande skillnad i visuospatial förmåga mellan barn och ungdomar med PANDAS och/eller PANS och friska barn av matchande ålder och kön. Framtida studier bör använda mer sensitiva mätmetoder för visuospatial förmåga.

# Arbetsfördelning

Förberedelserna för rekrytering och rekryteringen av jämförelsegruppen utfördes tillsammans med kurskamrat Erika Unsbo. Tillsammans har vi sökt efter litteratur om ämnesområdet, beskrivit matchningen av jämförelsegruppen samt utformat inklusionsflödesscheman.

# Tack

Jag vill tacka mina handledare Gustav Nilsonne och Eva Hesselmark för all hjälp med att få detta till ett färdigt examensarbete. Jag vill också särskilt tacka min studiekollega Erika Unsbo för ett gott samarbete. Tack till skolsköterska Agneta Hjertman och rektor Angela Svensson på Sjöängsskolan för att vi fick ta så mycket av er och era elevers tid. Tack till Erik Rudqvist som hjälpte oss på Didaktus gymnasium. Till sist tack till mina kurskamrater samt koordinator Margareta Hedström för god feedback under arbetets gång.

# Referenser

1. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. Am J Psychiatry. 1998;155(2):264-71.

2. Swedo SE, Leckman JF, Rose NR. From Research Subgroup to Clinical Syndrome: Modifying the PANDAS Criteria to Describe PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome). Pediatrics & Therapeutics. 2012;2012.

3. Williams KA, Swedo SE. Post-infectious autoimmune disorders: Sydenham's chorea, PANDAS and beyond. Brain Res. 2015;1617:144-54.

4. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. Mol Psychiatry. 2010;15(1):53-63.

5. American Psychiatric Association. MINI-D 5 Diagnostiska kriterier enligt DSM-5. Stockholm: Pilgrim Press AB; 2014.

6. Lewin AB, Storch EA, Mutch PJ, Murphy TK. Neurocognitive functioning in youth with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2011;23(4):391-8.

7. Taranta A, Stollerman GH. The relationship of Sydenham's chorea to infection with group A streptococci. Am J Med. 1956;20(2):170-5.

8. Swedo SE, Leonard HL, Schapiro MB, Casey BJ, Mannheim GB, Lenane MC, et al. Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance. Pediatrics. 1993;91(4):706-13.

9. Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL, Leonard HL, Ayoub EM, Hosier DM, et al. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. Am J Psychiatry. 1989;146(2):246-9.

10. Swedo SE. Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. Jama. 1994;272(22):1788-91.

11. Murphy TK, Gerardi DM, Leckman JF. Pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome. Psychiatr Clin North Am. 2014;37(3):353-74.

12. Murphy TK, Patel PD, McGuire JF, Kennel A, Mutch PJ, Parker-Athill EC, et al. Characterization of the pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome phenotype. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2015;25(1):14-25.

13. Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, Cunningham MW, Latimer ME, Murphy TK, et al. Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2015;25(1):3-13.

14. Moleculera labs. The Cunningham panel overview. Oklahoma city: Moleculera labs; 2015 [cited 2016. 09.06]. Available from: http://www.moleculeralabs.com/cunningham-panel-pandas-pans-testing/.

15. Wieslab. Pediatriska autoimmuna neuropsykiska syndrom (PANS eller PANDAS) (564). Malmö: Wieslab; 2016 [cited 2016 09.13]. Available from: http://www.wieslab.se/diagnostic-services/index.php?langId=2&headId=2&subId=18&pageId=18&catId=62.

16. Husby G, van de Rijn I, Zabriskie JB, Abdin ZH, Williams RC, Jr. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. J Exp Med. 1976;144(4):1094-110.

17. Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, Cunningham MW. Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. Nat Med. 2003;9(7):914-20.

18. Singer HS, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, Morris-Berry C, Kawikova I, Ben-Pazi H, et al. Neuronal antibody biomarkers for Sydenham's chorea identify a new group of children with chronic recurrent episodic acute exacerbations of tic and obsessive compulsive symptoms following a streptococcal infection. PLoS One. 2015;10(3):e0120499.

19. Ben-Pazi H, Stoner JA, Cunningham MW. Dopamine receptor autoantibodies correlate with symptoms in Sydenham's chorea. PLoS One. 2013;8(9):e73516.

20. Cox CJ, Sharma M, Leckman JF, Zuccolo J, Zuccolo A, Kovoor A, et al. Brain human monoclonal autoantibody from sydenham chorea targets dopaminergic neurons in transgenic mice and signals dopamine D2 receptor: implications in human disease. J Immunol. 2013;191(11):5524-41.

21. Kirvan CA, Cox CJ, Swedo SE, Cunningham MW. Tubulin is a neuronal target of autoantibodies in Sydenham's chorea. J Immunol. 2007;178(11):7412-21.

22. Kirvan CA, Swedo SE, Snider LA, Cunningham MW. Antibody-mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders. J Neuroimmunol. 2006;179(1-2):173-9.

23. Kirvan CA, Swedo SE, Kurahara D, Cunningham MW. Streptococcal mimicry and antibody-mediated cell signaling in the pathogenesis of Sydenham's chorea. Autoimmunity. 2006;39(1):21-9.

24. Bigelow RT, Agrawal Y. Vestibular involvement in cognition: Visuospatial ability, attention, executive function, and memory. J Vestib Res. 2015;25(2):73-89.

25. Mervis CB, Robinson BF, Pani JR. Visuospatial construction. Am J Hum Genet. 1999;65(5):1222-9.

26. Su CY, Chen HM, Kwan AL, Lin YH, Guo NW. Neuropsychological impairment after hemorrhagic stroke in basal ganglia. Arch Clin Neuropsychol. 2007;22(4):465-74.

27. Abramovitch A, Cooperman A. The cognitive neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: A critical review. JOCRD. 2015;5:24–36.

28. Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe: contribution a l'etude de la perception et de lat memoire. Archives de Psychologie. 1944;30:206-353.

29. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale. 4 ed. Administration and Scoring Manual. San Antonio, TX: Pearson; 2008.

30. Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children. 3 ed. Manual. 4 ed. New York, NY: Psychological Corporation; 1991.

31. Cacho J, Benito-Leon J, Garcia-Garcia R, Fernandez-Calvo B, Vicente-Villardon JL, Mitchell AJ. Does the combination of the MMSE and clock drawing test (mini-clock) improve the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment? J Alzheimers Dis. 2010;22(3):889-96.

32. Fountoulakis KN, Siamouli M, Magiria S, Panagiotidis PT, Kantartzis S, Terzoglou VA, et al. A standardized scoring method for the copy of cube test, developed to be suitable for use in psychiatric populations. Ann Gen Psychiatry. 2011;10(1):19.

33. Abramovitch A, Abramowitz JS, Mittelman A, Stark A, Ramsey K, Geller DA. Research Review: Neuropsychological test performance in pediatric obsessive-compulsive disorder--a meta-analysis. J Child Psychol Psychiatry. 2015;56(8):837-47.

34. Abramovitch A, Abramowitz JS, Mittelman A. The neuropsychology of adult obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. Clin Psychol Rev. 2013;33(8):1163-71.

35. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2016 [cited 2016. 11.20]. Available from: https://www.r-project.org/.

36. Randolph C, Hyde TM, Gold JM, Goldberg TE, Weinberger DR. Tourette's syndrome in monozygotic twins. Relationship of tic severity to neuropsychological function. Arch Neurol. 1993;50(7):725-8.

37. Somerville J, Tremont G, Stern RA. The Boston Qualitative Scoring System as a measure of executive functioning in Rey-Osterrieth Complex Figure performance. J Clin Exp Neuropsychol. 2000;22(5):613-21.

38. Sarsour K, Sheridan M, Jutte D, Nuru-Jeter A, Hinshaw S, Boyce WT. Family socioeconomic status and child executive functions: the roles of language, home environment, and single parenthood. J Int Neuropsychol Soc. 2011;17(1):120-32.

39. Sirin SR. Socioeconomic status and academic achievement: A meta-analytic review of research. Rev Educ Res. 2005;75(3):417-53.

40. Noble KG, McCandliss BD, Farah MJ. Socioeconomic gradients predict individual differences in neurocognitive abilities. Dev Sci. 2007;10(4):464-80.

41. Siris, skolverket. Siris, kvalitet och resultat i skolan.  Urval - Statistikexport Skol- eller kommunnivå, Gymnasieskolan  [internet]. Skolverket; [cited 2016. 12.13]. Available from: http://siris.skolverket.se/siris/f?p=SIRIS:62:0::NO:::.

42. Elman I, Chi WH, Gurvits TV, Ryan ET, Lasko NB, Lukas SE, et al. Impaired reproduction of three-dimensional objects by cocaine-dependent subjects. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2008;20(4):478-84.

# Bilaga 1 – Utformning av testbatteriet

Rituppgift 1. Rita av figurerna

Rituppgift 2. Rita av figurerna

Rita in siffor och visare så det blir en klocka som visar tiden ”Kvart i 5”: