

Früherkennung, Diagnostik und Medikation bei Autismus Spektrum Störungen

Christian Popow

Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie
Medizinische Universität Wien und
Landesklinikum Mauer

Kosten*

US\$

Kosten pro Kind (Basisleistungen, Produktivitätsverluste (E/Kd))

1.4m-2.4m

* Prävalenz (0.52%) * Bevölkerung US (325m) = 1.69m
/ 80a (jährliche Kosten)

236bn-405bn
3bn-5bn

Österreich (1%) * Bevölkerung (8.8m) = 88.000
/ 80a (jährliche Kosten)

12bn-21bn
150m-264m

*nach Buescher AV et al (2014) JAMA Pediatr 68:721-8

Inhalt

- Autismus Spektrum Störungen
 - DSM-5, ICD-11
 - Ursachen
- Diagnostik
 - allgemein, Früherkennung, Methoden
- Therapie
 - Methoden, Evidenz, medikamentöse Therapie

Diagnose ASD

- DSM-5: 299.0
- 2 Kriterien:
 - A. Persistierende **Probleme der sozialen Kommunikation und Interaktion**
(Reziprozität, verbale und nicht verbale Kommunikation, Probleme im Eingehen und Aufrechterhalten von sozialen Beziehungen)
 - B. **Eingeschränktes, stereotypes oder repetitives Verhalten**
(Stereotypien, einseitige Interessen, sensorische Integrationsprobleme)
 - C. **Frühe Manifestation** - jedenfalls bis die sozialen Fähigkeiten überfordert sind
 - D. Signifikante **Beeinträchtigung der sozialen Funktionen**
 - E. **Ausschluss** schwere intellektuelle Beeinträchtigung oder Entwicklungsverzögerung (kann natürlich auch Symptom sein)

Diagnose ASD

- **Specifyers**
 - mit/ohne begleitende intel. Beeinträchtigung
 - mit/ohne Sprachentwicklungsverzögerung
 - bekannte medizinische oder genetische Erkrankung oder Umweltbedingung (ev. Zusatzcode)
 - verknüpft mit anderer Entwicklungs-, Hirnentwicklungs- oder Verhaltensstörung (ev. Zusatzcode)
 - mit Katatonie
- **3 Schweregrade**
 - Level 3 - benötigt massive Unterstützung
 - Level 2 - benötigt deutliche Unterstützung
 - Level 1 - benötigt Unterstützung
- neue Diagnose: “**Social Communication Disorder**” (315.39, ohne Stereotypien)
14% nach DSM-IV Kriterien


Kim YS et al, JAACAP 53:500-508, 2014

6A02 Autism spectrum disorder

ICD-11

Parent

Neurodevelopmental disorders

Show all ancestors up to top 

ICD-10 : F84.0



Description

Autism spectrum disorder is characterized by persistent deficits in the ability to initiate and to sustain reciprocal social interaction and social communication, and by a range of restricted, repetitive, and inflexible patterns of behaviour and interests. The onset of the disorder occurs during the developmental period, typically in early childhood, but symptoms may not become fully manifest until later, when social demands exceed limited capacities. Deficits are sufficiently severe to cause impairment in personal, family, social, educational, occupational or other important areas of functioning and are usually a pervasive feature of the individual's functioning observable in all settings, although they may vary according to social, educational, or other context. Individuals along the spectrum exhibit a full range of intellectual functioning and language abilities.

Inclusions

- Autistic disorder
- Pervasive developmental delay

Exclusions

- Developmental language disorder (6A01.2)
- Schizophrenia or other primary psychotic disorders (6A20-6A4Z)

All Index Terms

There are no index terms associated with this entity

ICD-11

- 06 Mental, behavioural or neurodevelopment disorders
 - **Neurodevelopmental disorders**
 - 6A02 **Autism spectrum disorder**
 - 6A02.0 ASD **without DID*** and with **mild or no impairment of functional language**
 - 6A02.1 ASD **with DID** and with mild or no impairment of functional language
 - 6A02.2 ASD **without DID** and with **impaired functional language**
 - 6A02.3 ASD **with DID** and with impaired functional language
 - 6A02.4 ASD **without DID** and with **absence of functional language**
 - 6A02.5 ASD **with DID** and with absence of functional language
 - 6A02.Y **Other** specified autism spectrum disorder
 - 6A02.Z Autism spectrum disorder, **unspecified**

* DID - disorder of intellectual development

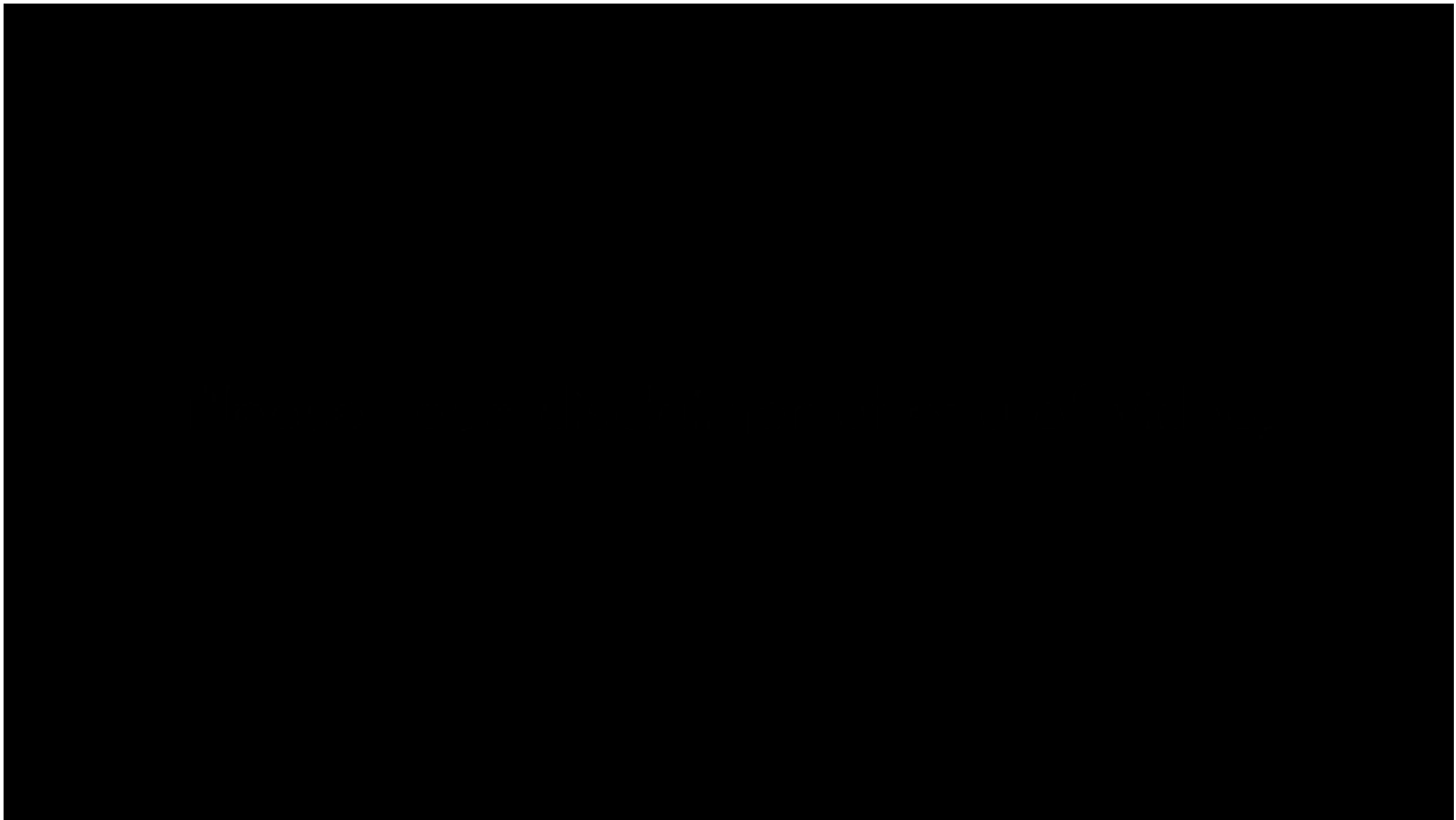
Symptome

- **qualitative Beeinträchtigung** von
 - **sozialer Gegenseitigkeit**
 - Mangel im nonverbalen Verhalten (Mimik, Gestik, soziales Lächeln)
 - Mangel an geteilter Aufmerksamkeit
 - auffälliger Blickkontakt (kein Hauptsymptom!)
 - **Kommunikation und Sprache**
 - SER, 1/3 entwickeln keine oder stark eingeschränkte Sprache, kaum komp. Gestik
 - Monologisieren, “gestelzte” Sprache, Neologismen, “einseitige” Kommunikation
- **eingeschränkte Interessen, stereotype Verhaltensmuster**
 - Spezialinteressen, Manierismen, ungewöhnliche sensorische Interessen
- **Flexibilitätsprobleme**
- **abnorme Entwicklung vor dem 3. Lebensjahr**

Early Signs

- **Soziale Kommunikation und Interaktion** (Jones 2014)
 - Eltern-Kind-Interaktion (12m), Sprache (↓Vokalisationen (6m)), Blickfokussierung und Aufmerksamkeitswechsel (Eye Tracking, ERPs Gesichter)
- **Temperament und Regulation** (Rothbart 2008, Clifford 2013)
 - ↓Selbstregulation (Essen, Schlafen), ↓Extraversion, ↑Reaktivität/neg. Affektivität
- **Motorische Entwicklung** (Nickel 2013, Fournier 2010)
 - verlangs. Meilensteine, Tonus, Haltung, Koordination, Feinmotorik
- **Sinneswahrnehmung und -verarbeitung** (Lane 2010)
 - Hyper-/Hyposensitivität, Modulationsstörung, Wahrnehmungs- und Verarbeitungsprobleme
- **Hirnarchitektur** (Wolff 2012, Shen 2013)
 - größere Hirnmasse, verlangsamtes Pruning; MRT Auffälligkeiten (insbes. Hirnmasse, lange Bahnen)

Early Signs



Early MRT Signs

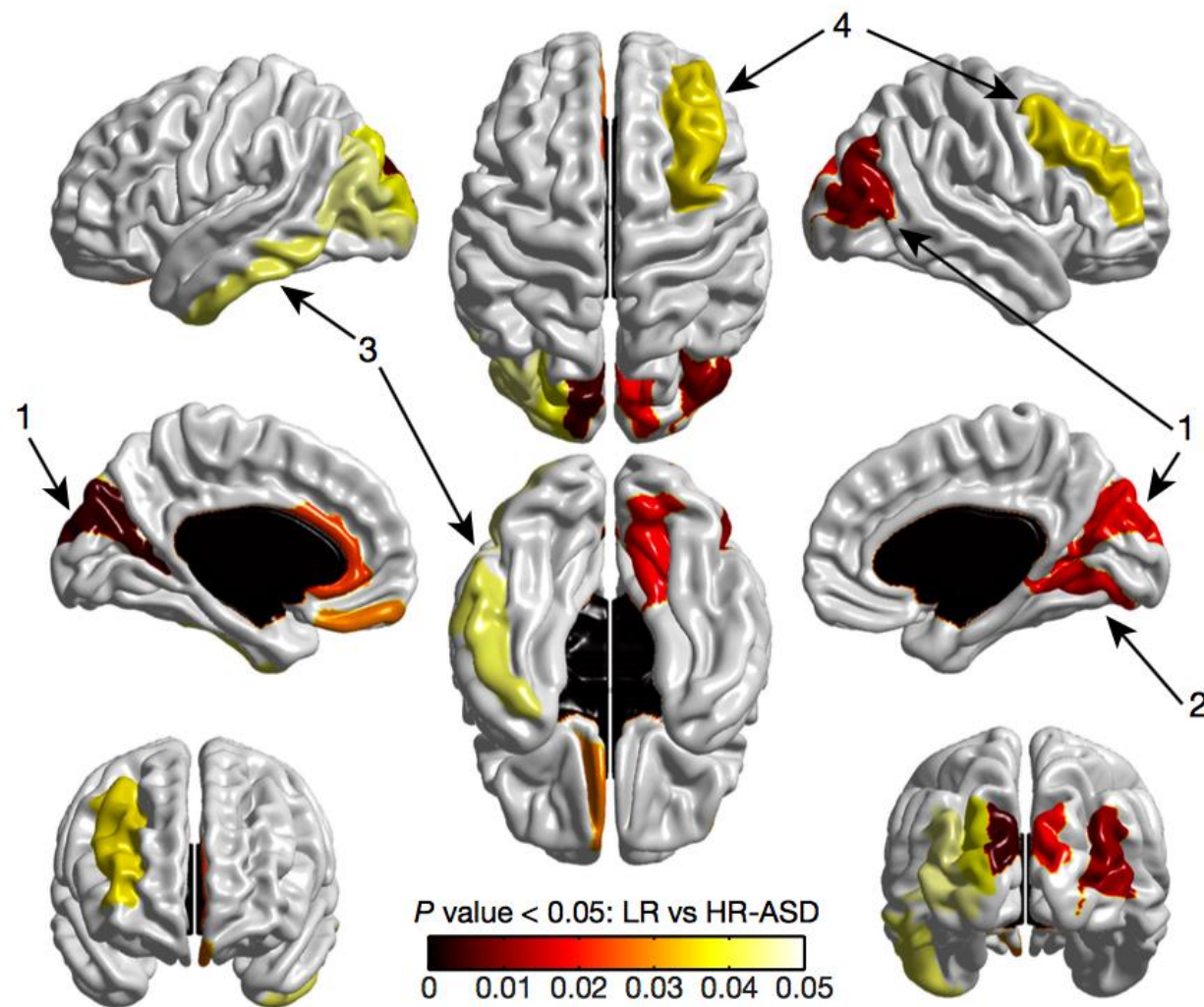


Figure 2 | Cortical regions that show significant expansion in surface area from 6 to 12 months in HR-ASD. A map of significant group differences in surface area from 6 to 12 months. Exploratory analyses were conducted with a surface map containing 78 regions of interest (see Supplementary Information), using an adaptive Hochberg method of $P < 0.05$. The coloured areas show the group effect for the HR-ASD versus LR subjects. Compared to the LR group, the HR-ASD group had significant expansion in the cortical surface area in the left/right middle occipital gyrus and right cuneus (1), right lingual gyrus (2), and to a lesser extent in the left inferior temporal gyrus (3), and middle frontal gyrus (4) (HR-ASD, $n = 34$; LR, $n = 84$).

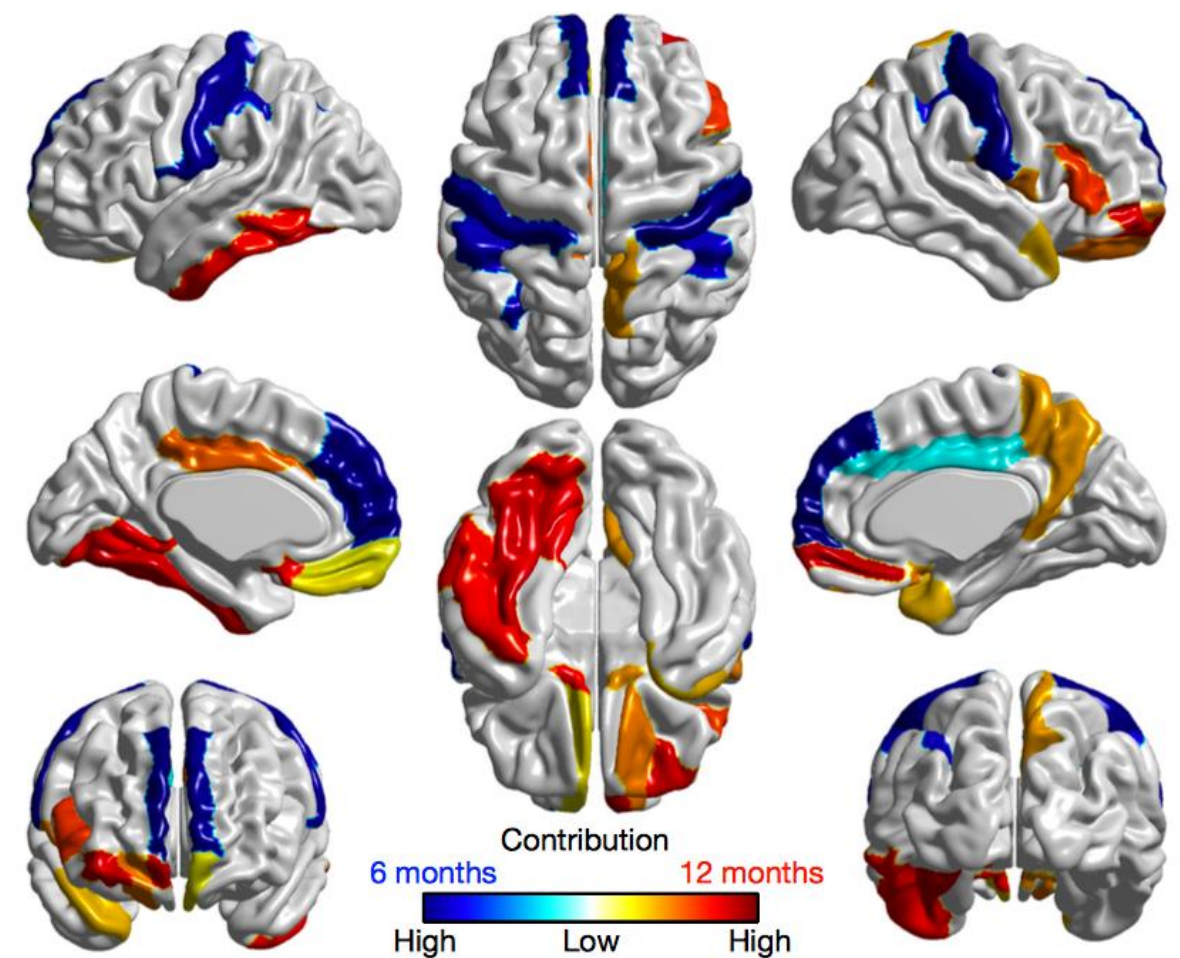
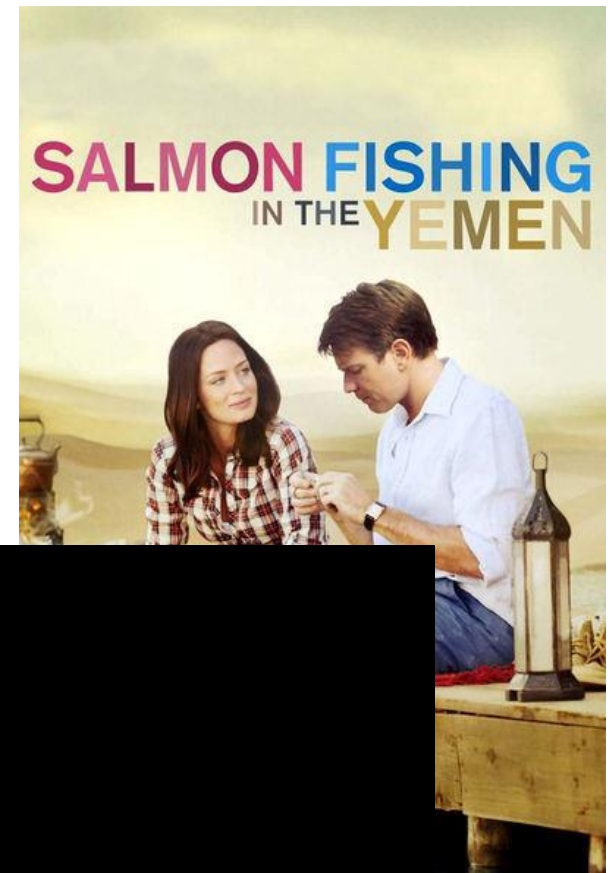


Figure 3 | Visualization of cortical regions with surface area measurements among the top 40 features contributing to the reduction in deep learning dimensionality. The cortical regions with surface area measurements that were among the top 40 features obtained from the nonlinear deep learning approach are visualized. The top 10 deep learning features observed include: surface area at 6 months in the right and left superior frontal gyrus, post-central gyrus, and inferior parietal gyri, and intracranial volume at 6 months. These features produced by the deep learning approach are highly consistent with those observed using an alternative approach (linear sparse learning) (Extended Data Fig. 1). Two tables listing the top 40 features from the deep learning approach and sparse learning are provided in Supplementary Tables 2 and 3.

Filme und Spielfilme

- Rainman / Der wahre Rainman, Kim Peek
(<https://www.youtube.com/watch?v=H2HiLtgGdVg>)
- Being there (Welcome Mr Chance)
- Mercury rising (Das Mercury Puzzle)
- Salmon fishing in the Yemen (Lachsfischen im Jemen)
- Le goût des merveilles (Birnenkuchen mit Lavendel)

Lachsfischen im Jemen



Le goût des merveilles



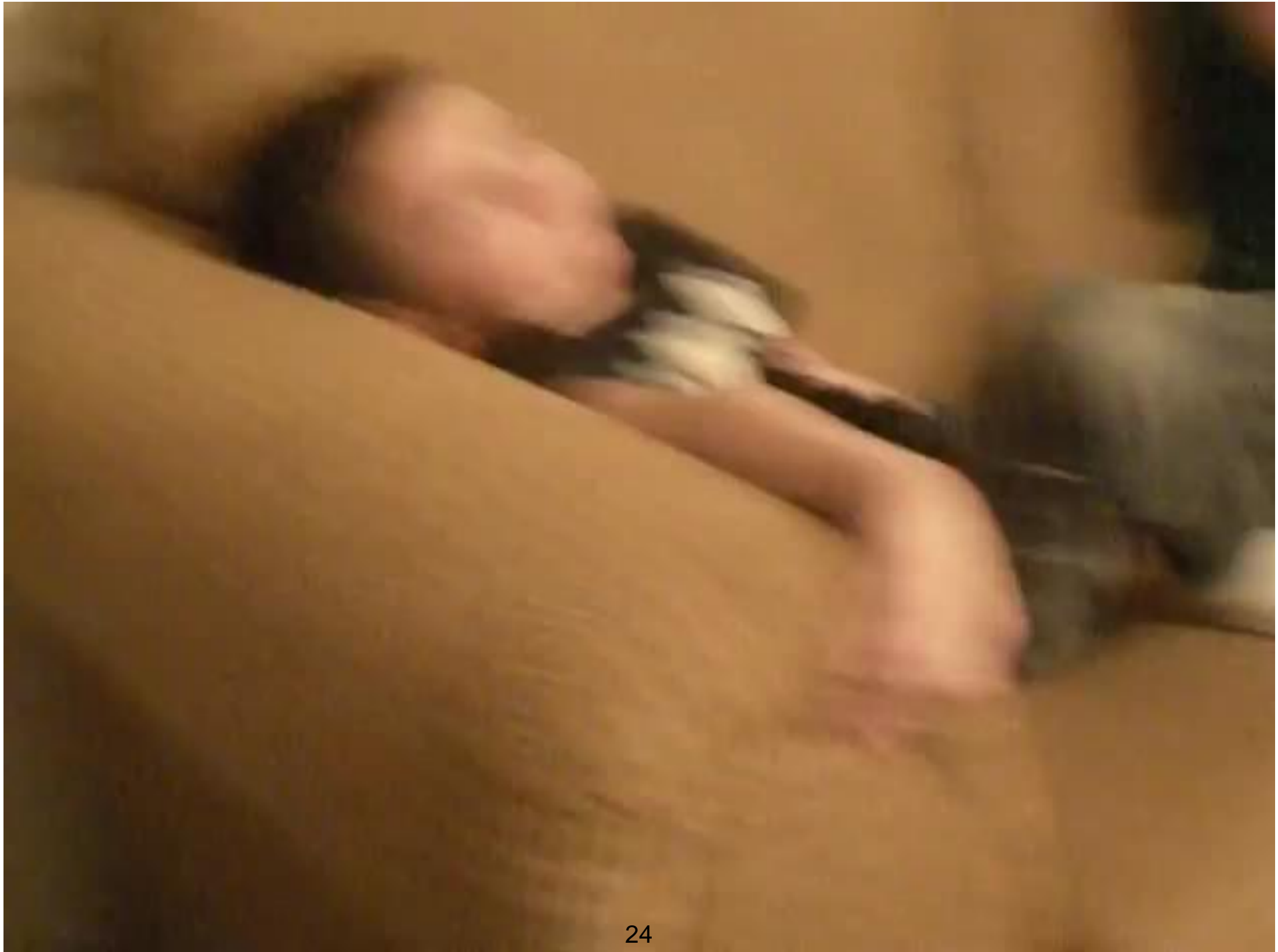
eingeschränkte Interessen



Selbststimulation/Stimming



Temper Tantrums / Zornanfälle



ASD: Ursachen?

- epistatisch multifaktoriell: genetische + Umweltfaktoren
 - Genetik
 - Konkordanz (monozygot. Zw.) 60-90%, (dizygot. Zw.) 0-30%
 - Chromosomenanomalien, CNVs (Deletionen/Duplikationen), SNPs (single-nucleotide polymorphism)
(<http://projects.tcag.ca/autism/>)
 - hpts. Gene die die Hirnentwicklung betreffen (Synapsenbildung und -funktion, Chromatin remodeling)
 - Assoziation: Chromosomenanomalien - Dysmorphie - vermind. kogn. Leistungsfähigkeit
 - syndromale vs. nicht syndromale ASD
 - unterscheiden sich im Schweregrad, Epilepsierate (bis 40% vs 1%); m:f Ratio (1:3 vs. 1:6), Geschwisterrisiko (4% -> akzidentell vs. bis 30%)

Genetik

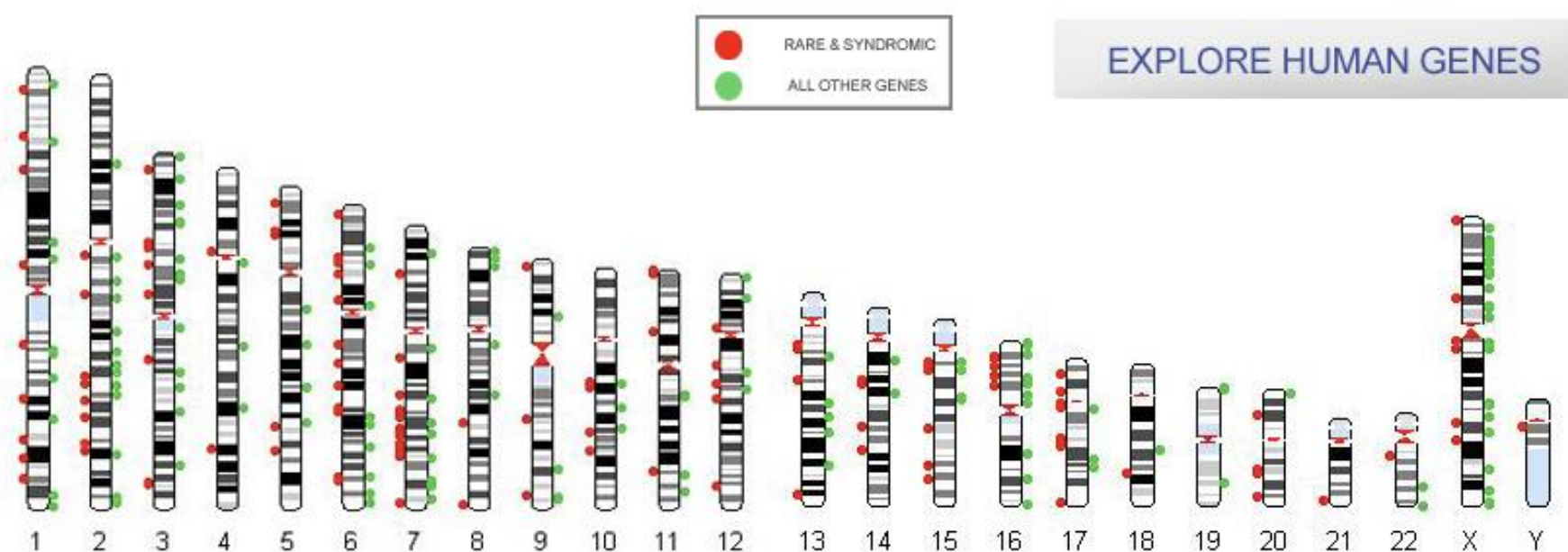
- >100 spezif., >800 unspezif. Gene/Genloci <-> ASD
(An JY & Claudianos C (2016) Neurosci Biobehav Rev 68: 442-453)
- bei > 40% der ASD Patienten genet. Veränderungen nachweisbar
(O’Roak BJ et al (2012) Nature 485(7397):246-250)
 - > 10% CNVs, >30% Exom- oder Genomsequencing
 - GWAS/Gen Sequencing ->
 - Neuritenaussprossung
 - Synapsenbildung und -funktion
 - Wnt-Signalübertragung
 - Chromatin Remodeling
 - Dysregulation von Transkription und Splicing
(de la Torre Ubieta et al (2016) Nat Medicine 22(4):345-361)

	Unique ID	Gene Symbol	Gene Name	Chromosome Loc	Genetic Category	Gene Ranking	Biallelic	# of Variants	Associated Disorders	# of Reports	Primary Reference	Display
<input type="checkbox"/>	GEN471	ADNP	Activity-dependent neuroprotector homeobox	20q13.13	Rare Single Gene variant	★★★★★		43	<div><div>ASD</div><div>DD</div><div>EP</div><div>ID</div></div>	21	O'Roak BJ , et al. 2012	Edit
<input type="checkbox"/>	GEN587	ANK2	Ankyrin 2, neuronal	4q25-q26	Rare Single Gene variant	★★★★★		69	<div><div>ASD</div><div>ID</div></div>	12	Iossifov I , et al. 2012	Edit
<input type="checkbox"/>	GEN357	ARID1B	AT rich interactive domain 1B (SWI1-like)	6q25.3	Rare single gene variant	★★★★★		92	<div><div>ASD</div><div>ADHD</div><div>DD</div><div>ID</div></div>	33	Nord AS , et al. 2011	Edit
<input type="checkbox"/>	GEN642	ASH1L	Ash1 (absent, small, or homeotic)-like (Drosophila)	1q22	Rare single gene variant	★★★★★		37	<div><div>ASD</div><div>DD</div><div>ID</div></div>	10	Willsey AJ , et al. 2013	Edit
<input type="checkbox"/>	GEN577	ASXL3	Additional sex combs like 3 (Drosophila)	18q12.1	Syndromic	★★★★★		52	<div><div>ASD</div><div>DD</div><div>ID</div></div>	15	Dinwiddie DL , et al. 2013	Edit
<input type="checkbox"/>	GEN548	CHD2	Chromodomain helicase DNA binding protein 2	15q26.1	Multigenic CNV	★★★★★		41	<div><div>ASD</div><div>ADHD</div><div>DD</div><div>EP</div><div>ID</div><div>OCD</div><div>TS</div></div>	24	Carvill GL , et al. 2013	Edit
<input type="checkbox"/>	GEN334	CHD8	chromodomain helicase DNA binding protein 8	14q11.2	Rare Single Gene variant	★★★★★		77	<div><div>ASD</div><div>DD</div><div>ID</div><div>SCZ</div></div>	27	O'Roak BJ , et al. 2012	Edit
<input type="checkbox"/>	GEN610	DEAF1	DEAF1 transcription factor	11p15.5	Rare single gene variant	★★★★★		27	<div><div>ASD</div><div>EP</div><div>ID</div></div>	13	Vulto-van Silfhout AT , et al. 2014	Edit
<input type="checkbox"/>	GEN367	DYRK1A	Dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1A	21q22.13	Syndromic	★★★★★		103	<div><div>ASD</div><div>DD</div><div>EP</div><div>ID</div></div>	32	O'Roak BJ , et al. 2012	Edit
<input type="checkbox"/>	GEN111	GRIN2B	glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B	12p13.1	Genetic Association	★★★★★		155	<div><div>ASD</div><div>ADHD</div><div>DD</div><div>EP</div><div>ID</div><div>OCD</div><div>SCZ</div></div>	42	O'Roak BJ , et al. 2011	Edit
<input type="checkbox"/>	GEN659	KMT2C	Lysine (K)-specific methyltransferase 2C	7q36.1	Rare single gene variant	★★★★★		42	<div><div>ASD</div><div>DD</div><div>ID</div></div>	13	O'Roak BJ , et al. 2012	Edit
<input type="checkbox"/>	GEN179	NRXN1	neurexin 1	2p16.3	Rare Single Gene variant	★★★★★	Yes	245	<div><div>ASD</div><div>ADHD</div><div>BPD</div><div>DD</div><div>EP</div><div>ID</div><div>SCZ</div><div>TS</div></div>	70	Feng J , et al. 2006	Edit
<input type="checkbox"/>	GEN368	POGZ	Pogo transposable element with ZNF domain	1q21.3	Rare single gene variant	★★★★★		73	<div><div>ASD</div><div>DD</div><div>ID</div></div>	21	Neale BM , et al. 2012	Edit
<input type="checkbox"/>	GEN204	PTEN	phosphatase and tensin homolog (mutated in multiple advanced cancers 1)	10q23.31	Syndromic	★★★★★		66	<div><div>ASD</div><div>ADHD</div><div>DD</div><div>EP</div><div>ID</div></div>	46	Goffin A , et al. 2001	Edit
<input type="checkbox"/>	GEN213	RELN	Reelin	7q22.1	Genetic Association	★★★★★		98	<div><div>ASD</div><div>DD</div><div>EP</div><div>ID</div></div>	44	Persico AM , et al. 2001	Edit
<input type="checkbox"/>	GEN224	SCN2A	sodium channel, voltage-gated, type II, alpha subunit	2q24.3	Rare Single Gene variant	★★★★★		193	<div><div>ASD</div><div>ADHD</div><div>DD</div><div>EP</div><div>ID</div></div>	49	Weiss LA , et al. 2003	Edit
<input type="checkbox"/>	GEN229	SHANK2	SH3 and multiple ankyrin repeat domains 2	11q13.3-q13.4	Rare Single Gene variant	★★★★★		72	<div><div>ASD</div><div>ADHD</div><div>DD</div><div>EP</div><div>ID</div><div>SCZ</div></div>	23	Berkel S , et al. 2010	Edit
<input type="checkbox"/>	GEN230	SHANK3	SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3	22q13.33	Rare Single Gene variant	★★★★★		241	<div><div>ASD</div><div>BPD</div><div>DD</div><div>EP</div><div>ID</div><div>SCZ</div></div>	61	Durand CM , et al. 2006	Edit
<input type="checkbox"/>	GEN245	SYNGAP1	synaptic Ras GTPase activating protein 1	6p21.32	Rare Single Gene variant	★★★★★		84	<div><div>ASD</div><div>DD</div><div>EP</div><div>ID</div></div>	40	Hamdan FF , et al. 2011	Edit
<input type="checkbox"/>	GEN256	TSC2	tuberous sclerosis 2	16p13.3	Genetic Association	★★★★★		54	<div><div>ASD</div><div>DD</div><div>EP</div><div>ID</div></div>	23	Smalley SL 1998	Edit
<input type="checkbox"/>	GEN635	WDFY3	WD repeat and FYVE domain containing 3	4q21.23	Rare Single Gene variant	★★★★★		37	<div><div>ASD</div><div>ADHD</div><div>ID</div></div>	11	Iossifov I , et al. 2012	Edit
<input type="checkbox"/>	GEN289	AFF2	AF4/FMR2 family, member 2	Xq28	Syndromic	★★★★		33	<div><div>ASD</div><div>ADHD</div><div>DD</div><div>EP</div><div>ID</div></div>	14	Abrams MT , et al. 1997	Edit
<input type="checkbox"/>	GEN406	ANK3	Ankyrin 3, node of Ranvier (ankyrin G)	10q21.2	Genetic Association	★★★★		30	<div><div>ASD</div><div>ADHD</div><div>BPD</div><div>DD</div><div>EP</div><div>ID</div><div>SCZ</div></div>	23	Bi C , et al. 2012	Edit

990 Genloci
2.250 CNVs
38.296 Protein
interactions
1.165 Tiermodelle

Kandidatengene

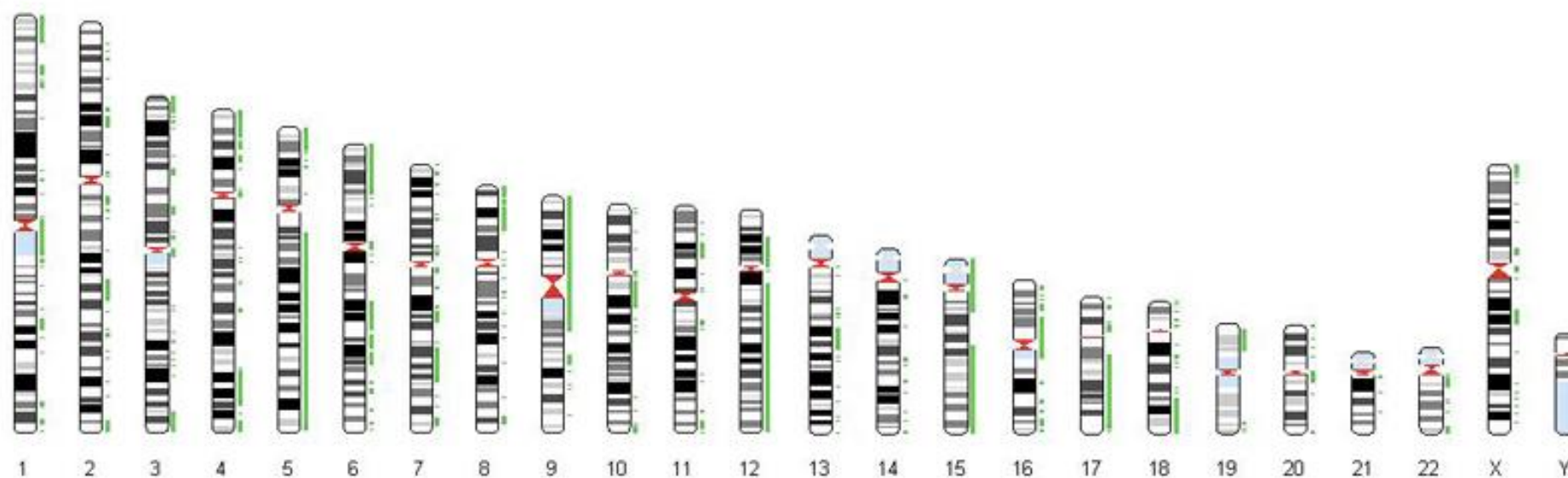
2q, 7q, 16p, 17q; 11p



990 Genloci
2.250 CNVs
38.296 Protein
interactions
1.165 Tiermodelle

CNVs

EXPLORE COPY NUMBER VARIANTS



CLICK ON ANY CHROMOSOME TO OBTAIN A LIST OF COPY NUMBER VARIANTS AT THAT CHROMOSOME.

Phänotyp ASD

klin. / psycholog. Abklärung



ASD bestätigt

Abklärung: Schweregrad, Beeinträchtigung, Komorbidität
genetische Abklärung



nicht syndromale ASD

isolierte ASD, leichte/mäßige ER



syndromale ASD

Dysmorphie, Fehlbildungen, Epilepsie,
schwere ER

+ Familienanamnese: aCGH

Konsanguinität,
selekt. Nahrungsmittelaversion: **metabol. Testg.**

ER/ männl. ohne ER: aCGH: fragile X;
SNPs -> Subkategorien?

unklar: **wiederholte klin. Dysmorphieabklärung**
(ev. spätere Manifestation)

aCGH: Array Comparative Genomic Hybridization
NGS: next generation sequencing
WES: whole exome sequencing

Verd. spezif. chromos. oder Punktmutation:
aCGH oder spezif. Gensequenzierung
(Rett, Smith Magenis)

Verd. spezif. Stoffwechselerkrankung:
metabol. Testung

Verd. Mitochondropathie: **gezielte Abklärung**

unklar:

1. aCGH: fragile X
2. wenn negativ: **gezieltes NGS oder WES**

nach: Robert C et al (2017) In J Mol Sci 18:618-648

Syndromale ASD

mütterl. 15q11-q13	↑ ER, ↑ SER, Hyperaktivität, Krämpfe (75%), urogenit. Fehlbildungen
Angelman Syndrom 15q11-13 mütterl. Deletion/väterl. Disomie	↑ ER, ↑ SER, Stereotypien, ADHS, Gesichtsdysmorphie Mikrocephalie, Krämpfe (>1a), Ataxie
PWS (Prader Willi S.) 15q11-13 mütterl. Disomie/väterl. Deletion	ER, Stereotypien, Hyperphagie, Zornanfälle, Wachstumsret., Dysmorphien, Hypogonadismus, Hypotonie
PMS (Phelan-McDermid Syndr.) 22q13.3 Deletion	↑ ER, SER, motor. Koordinationsprobleme, Krämpfe, Dysmorphien, URT Infektionen, GER, Katatonie
16.p11.2	↑ ER, motor. Koordinationsprobleme, Schizophrenie, ADHS, kong. Fehlbildungen
invertierte Duplikation/Deletion 8p21-23	ER, SER, ADHS, leichte Gesichtsdysmorphie, Hypotonie, Agnesie des Corp. call., Herzfehlbildungen
Down Syndrom (Trisomie 21)	↑ ER (bei ASD), Gesichtsdysmorphie, Herz- und GI Fehlbildungen
Smith-Magenis Syndr. 17p11.2 Deletion	variabler ER, Gesichtsdysmorphie, Skoliose, periph. Neuropathie, Hypotonie

Syndromale ASD II

Potocki-Lupski Syndr. 17p11.2 Duplikation	ER, SER, Hypotonie, Gedeihstörung, Dysphagie, Schlafapnoen, CV Anomalien, EEG Veränd., Weitsicht.
2q37 Deletion	ER, Hypotonie, Hyperakt., OCD, Schlafstörung, Krämpfe, Mikrocephalie, Gesichtsdysm., CV Fehlbildg.
CHARGE Syndrom 8q21.1	ER, Hyperakt., OCD, Fehlbildungen (Kolobom, Herz, Choanalatresie, Wachstumsverz., urogenit. Ohren)
Tuberöse Sklerose 9q34, 16p13.3	~ER, ektodermale Anomalien, Nierenfehlbildungen, Krämpfe
Rett Syndrom Xq28	↑ER, ↑SER, stereotype Handbewegg., progress. ↓ Hirnentw., Motoneuron und respirator. Symptome
San Filippo Syndr. 17q25.3	↑ER, SER, progressive Regression, Hepatomegalie MPS-III (Heparansulfat)
Smith Lemli Opitz Syndr. 1q12-13	~ER, SER, Gesichtsdysmorphie, Gaumenspalte, Herzfehlb., Hypospadie, Syndaktylie (2-3 Zehe)

Syndromale ASD III

ASL (Adenosylsuccinatlyase)
Mangel 22q13.1-2

~ER, Krämpfe

Carnitinmangelsyndrom
GAMT 19p13.3, CRTR Xq28

↑ER, ↑SER, Krämpfe, Hypotonie

Fragile X Syndr. Xq27.3

~ER, Gesichtsdysmorphien, Makroorchie

Neurofibromatose Typ I

~ER, Café au lait Flecke, axillär/inguinal Pigmentflecke
Neurofibrome, Lisch Knötchen (Iris)

Sotos Syndrom 5q35.3

ER, anfängl. Riesenwuchs, Gesichtsdysmorphien

Cornelia de Lange Syndr.
(mult. Genveränd.)

ER, SER, Minderwuchs, mult. Fehlbildg. (Gesichts-
dysm., Brachymetac., Herz, Nieren), ER, Htrichose

ADNP- (Helsmoortel-Van der
Aa) Syndr. 20q13.13

↑ER, ↑SER, Gesichtsdysmorphie, Hypotonie, Er-
nährungs-, Augenprobleme, Krämpfe, Herzfehlb.

Timothy Syndr. 12p13.33

~ER, SER, Gesichtsdysmorphie, ↑QTc, Syndaktylien,
Herzfehlb., Krämpfe

22q13 del (Phelan McDermid Syndrom)

Dysmorphic Feature	Percentage (%)	Medical Comorbidities	Percentage (%)
Macrocephaly	7-31	Hypothyroidism	3-6
Microcephaly	11-14	Sleep disturbance	41-46
Dolichocephaly	23-86	Gastroesophageal reflux	42-44
Long eyelashes	43-93	Increased pain threshold	10-88
Bulbous nose	47-80	Constipation/diarrhea	38-41
High arched palate	25-47	Brain imaging abnormalities	7-75
Malocclusion/widely spaced teeth	19	Recurrent upper respiratory infections	8-53
Full cheeks	25	Renal abnormalities	17-26
Pointed chin	22-62	Lymphedema	8-53
Large fleshy hands	33-68	Seizures	14-41
Hypoplastic/dysplastic nails	3-78	Strabismus	6-26
Hyper-extensibility	25-61	Short stature	11-13
Abnormal spine curvature	22	Tall stature/accelerated growth	3-18
Sacral dimple	13-37	Cardiac defects	3-25
Syndactyly of toes 2 and 3	48	Precocious or delayed puberty	35 12



<https://globalgenes.org/>, en.wikipedia.org

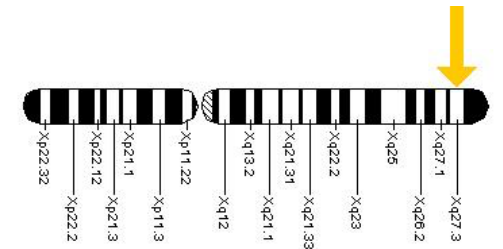
Psychiatric and Neurologic Manifestations	Percentage (%)
Autism Spectrum disorder	>25
Intellectual Disability	~100
Global Developmental Delay	~100
Absent or severely affected speech	>75
Sensory seeking behaviors (mouthing of objects)	>25
Teeth grinding	>25
Hyperactivity and inattention	>50
Stereotypical movements	>50
Hypotonia	>50
Fine and gross motor abnormalities	>90
Poor fine motor coordination	>90
Gait Abnormalities	>90
Visual tracking abnormalities	>85
Seizure disorder	17-41

Fragile X Syndrom

- Phänotyp
 - große, abstehende Ohren, Länge. Gesicht, hoher Gaumen, überstreckbare Finger, Senkfüße, weiche Haut, postpubertär große Hoden, Hypotonie, Strabismus
 - variable intell. Beeinträchtigung
 - autist. Störung, ADHS, Epilepsie (40%)



www.en.wikipedia.org



Rett Syndrom

- genet. bedingte neurolog. Entwicklungsstörung (MECP2 Gen (Methyl Cytosin Bindungsprotein 2, X-Chrom.) -> Genexpression beeinträchtigt, es gibt auch and. Mutationen und Carrier; 1:10.000-15.000, 1^o Mädchen)
- zunächst normale Entwicklung, dann ER, Handmotorikausfälle, “Waschbewegungen”, verzög. Hirn- und Schädelwachstum, Gehprobleme, Krampfanfälle, intell. Beeinträchtigung

4 Stadien:

- früher Beginn (6-18m)
- rasche Verschlechterung (1-4a)
- Pseudo-Stabilität (2-10a)
- Späte motorische Verschlechterung



<https://www.newsgram.com/>

Smith-Magenis Syndrom

genet. bedingte Erkrankung

(Mikrodeletion 17p11.2, RAI 1 Gen, 1:15.000-25.000)

ER

Gesichtsdysmorphie

(breites Gesicht, große Wangen, große Unterkiefer, flache Nasenwurzel, "Karpfenmund", n. außen prominente Oberlippe)

Schlafprobleme

(Tagesschläfrigkeit, Ein- und Tagesrhythmik)

Verhaltensauffälligkeiten

(Zornanfälle, SVV, Selbsttröstung, "lick and flip", Detailorientierung)

komorbide Angst-, Zwangserkrankung, ADHS



<https://www.nettavisen.no/>

Diagnostik ASD

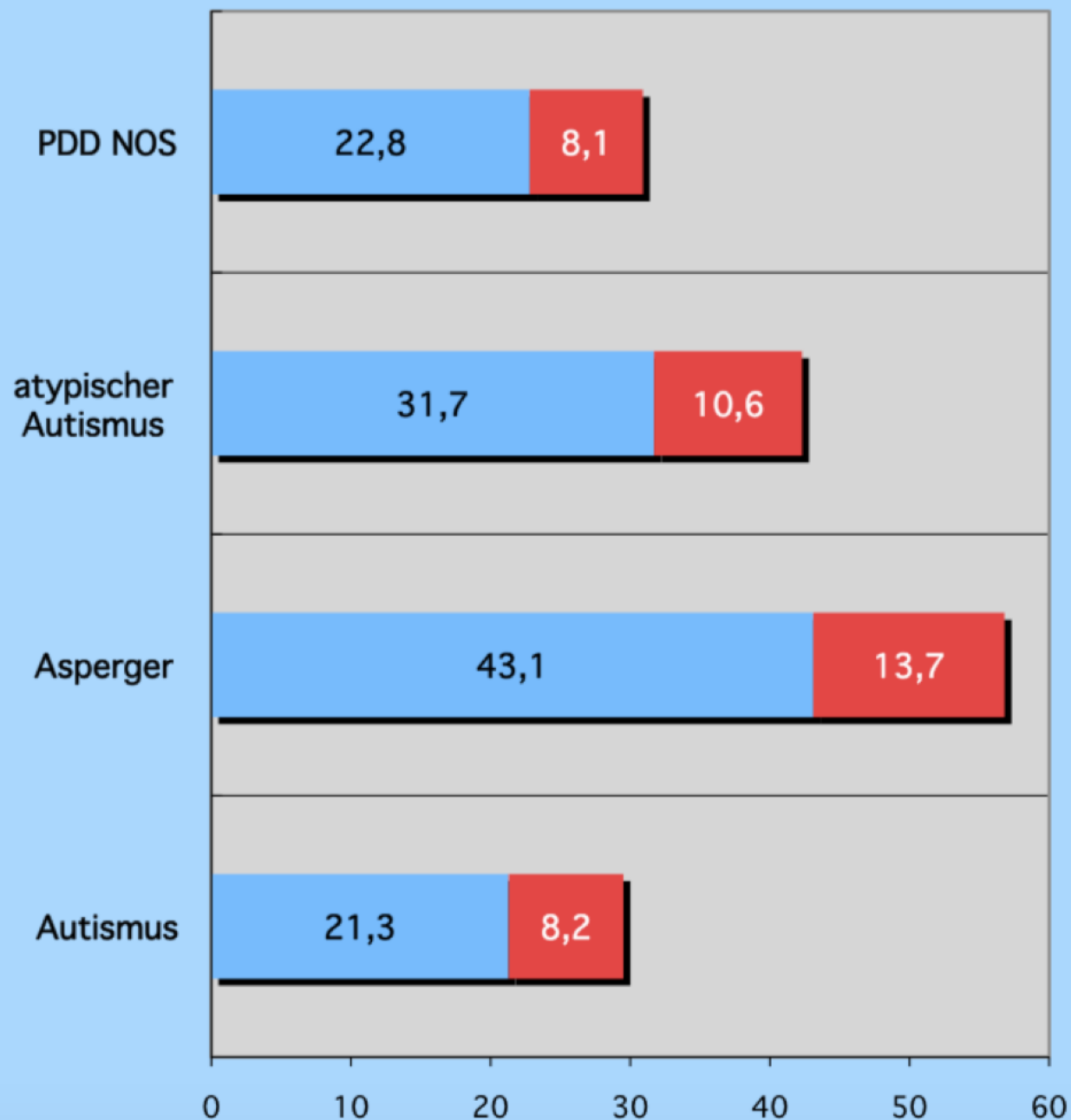
- möglichst frühe Diagnostik (Therapie!)
- Realität :
 - Vorstellung beim Pädiater: frühkindl. Autismus 2a, Asperger 4a
Dg <10%, 10% “wächst s. aus”
Diagnostik: frühkindl. Autismus 6a, Asperger 8a!

(Howlin & Moore, 1997; Howlin & Agsharian, 1999)

Frankfurter Studie zu Frühsymptomen

Alter bei ersten Sorgen

Alter, an dem Eltern
besorgt waren & Hilfe suchten
(Monate)



- Sorgen begannen ab **23. Monat**
 - 12% von Geburt an
 - 30% vor dem 1. Lebensjahr
 - 66% vor dem 2. Lebensjahr
 - 90% vor dem 3. Lebensjahr
- Durchschnittliches Intervall zwischen ersten Sorgen und Erstvorstellung: **8 Monate**
- Durchschnittliches Alter bei Diagnosestellung:

Autismus	6 Jahre
Asperger	11 Jahre

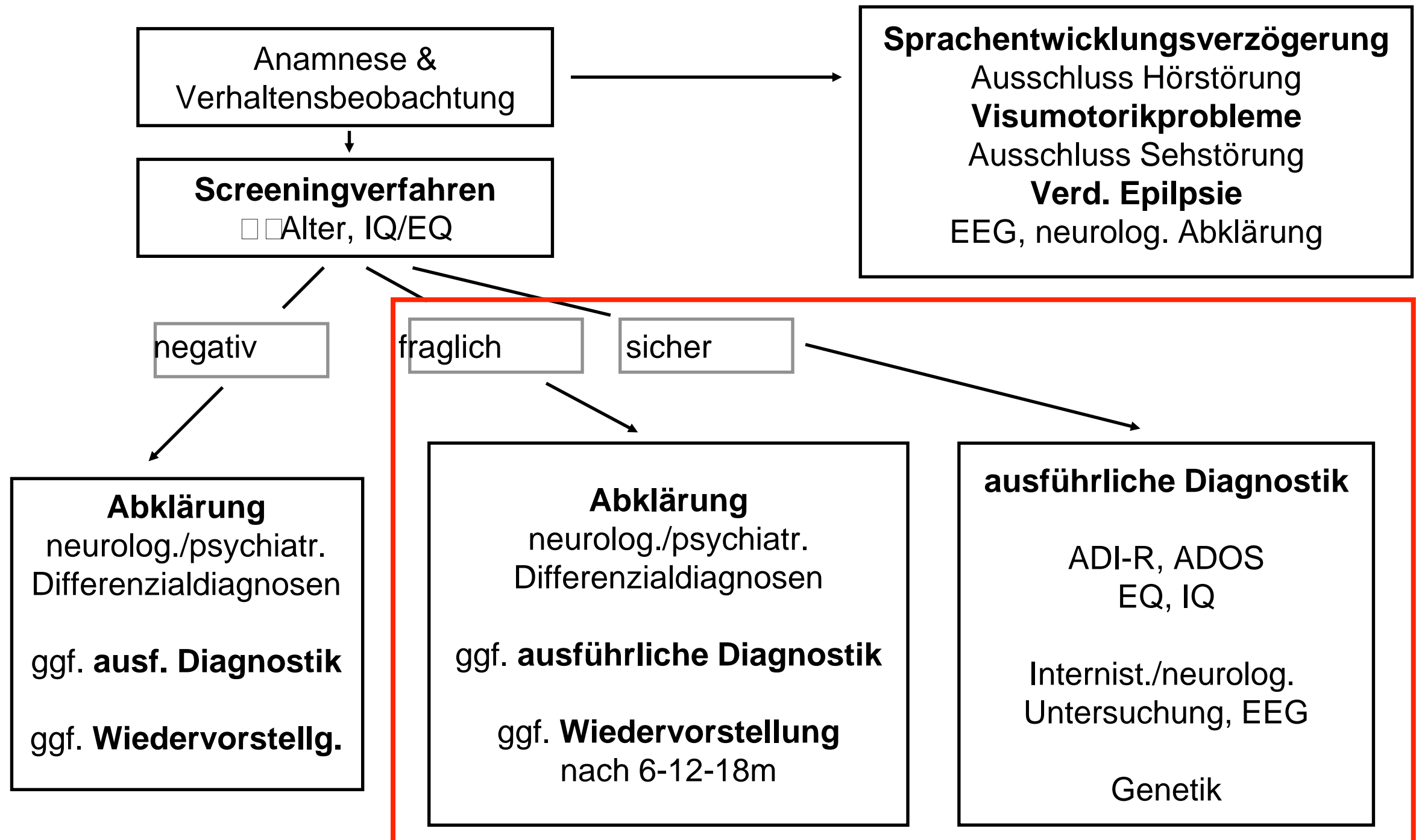
Diagnostik

- Verhaltensbeobachtung, -beschreibung, Anamnese
 - prä-/ perinatale Faktoren, Familie & soziales Umfeld, Entwicklung, med. Vorgeschichte, aktuelle Probleme
- Standardisierte Diagnostik inkl. Komorbiditäten
 - Screening (□□ungenügende Sensitivität und Spezifität!)
 - falsch positiv: <2a, EA < 18m, falsch negativ: ↑ IQ, ?unauff. Entwicklung
 - Diagnostik Goldstandard: (FSK/SRS-2) + ADI-R + ADOS
 - Zusatzdiagnostik:
 - Intelligenz-, Entwicklung: Bailey Scales, SON-R, HAWIVA
 - Funktionsniveau: VABS (Vineland adaptive behaviour scales)
 - Hör-, Sprach-, Sehtest, ET Wahrnehmungsteest (SIPT, SPM)
- Probleme bei der Diagnostik

Wann an Autismus denken?

- auffälliges kommunikatives Verhalten, keine Freunde, spielt im Kindergarten allein, Gruppenverhalten schwierig
- einseitige Interessen, repetitives Verhalten
 - baut „Züge“ durch die Wohnung, die nicht verschoben werden dürfen
- verzögerte/keine Sprachentwicklung
 - kaum Brabbeln, wenig Gesten
- eingeschränkte Flexibilität, Zornanfälle
- auffälliger oder fehlender Blickkontakt
 - wenig soziales Lächeln / freudige Emotionen

Screening

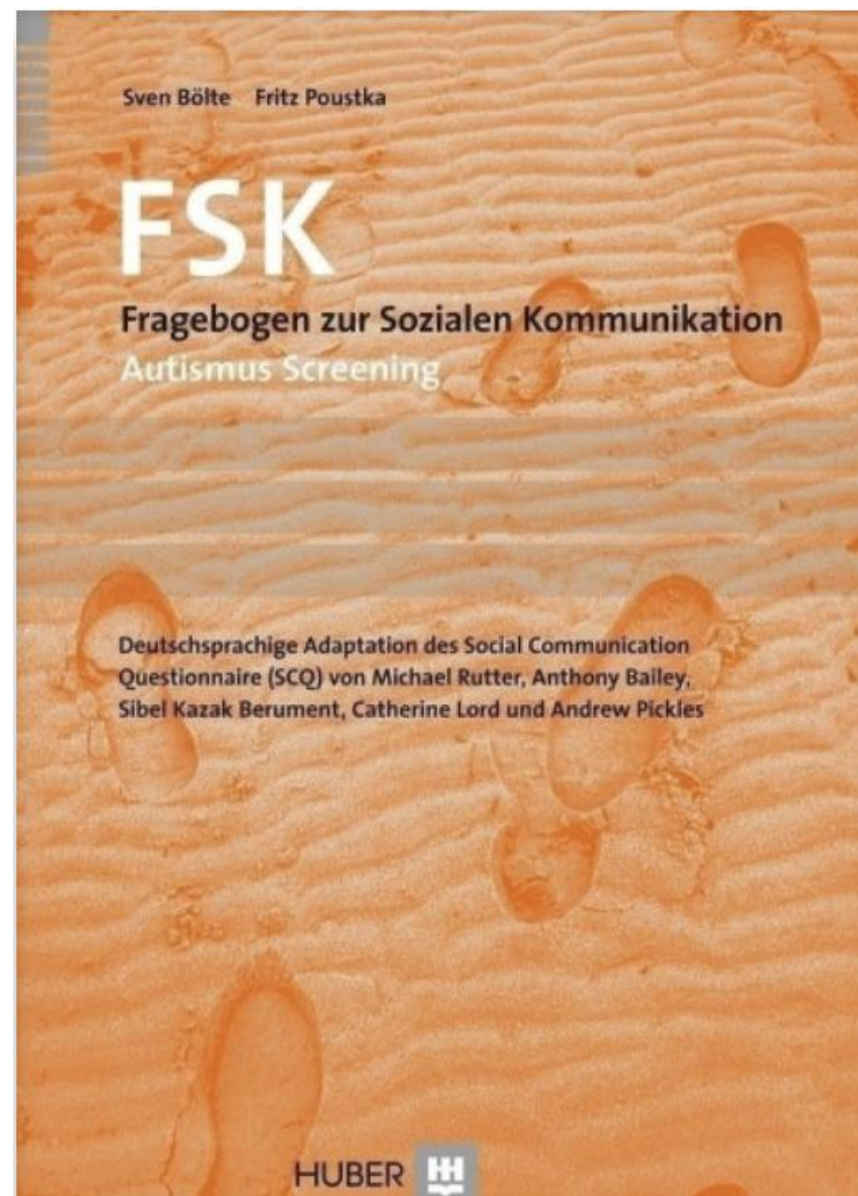


Diagnostik

- **Autismus spezifische Tests**
 - **FSK** (Fragebogen zur Sozialen Kommunikation, 40 Items, =SCQ),
SRS-2 (Soziale Reaktivitäts Skala, 65 Items)
MCHAT-R (Modified Checklist for Autism in Toddlers, 20 Items)
 - **ADOS 2** (5 Module (nach Alter und Sprachniveau) / **ADI-R** (Elterninterview)
- **zusätzliche Diagnostik**
 - **Entwicklung/Intelligenz**
 - **DES** (Denver Entwicklung Skalen 0-6), **VABS II** (Vineland Adaptive Behaviour Scales);
WPPSI-IV (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence), **HAWIK-IV** (Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Kinder), **K-ABC-II** (Kaufman Assessment Battery for Children), **AID-3** (Adaptives Intelligenz Diagnostikum); **SON II** (Snijders-Oomen Intelligenztest 2 1/2-7, 5 1/2-17); **Raven** Matrizen
 - ADHS: **DISYPS II**, **Conners**, **TOVA**
 - **Sensor. Integration, Sprachentwicklung**
 - **SIPT** (Sensory Integration and Praxis Test), **SPM** (Sensory Processing Measure)
 - **SETK 2, 3-5** (Sprachentwicklungstest für 2 bzw. 3-5 jährige Kinder)

FSK

(Fragebogen zur sozialen Kommunikation)



Fragebogen zur sozialen Kommunikation (FSK)

Lebenszeit

Name des Kindes _____

Geburtsdatum _____

Datum _____

Alter _____

Geschlecht ☐ weiblich ☐ männlich

ausgefüllt von _____

Beziehung zum Kind _____

Anweisungen Vielen Dank, dass Sie sich die Zeit für die Bearbeitung dieses Fragebogens nehmen. Bitte beantworten Sie alle Fragen, indem Sie ja oder nein ankreuzen. Die Fragen beziehen sich auf Verhaltensweisen, die miteinander in Beziehung stehen. Antworten Sie bitte immer mit ja, falls ein beschriebenes Verhalten jemals aufgetreten ist. Bitte antworten Sie immer mit ja oder nein, auch wenn Sie es nicht immer ganz genau wissen. Antworten Sie in diesen Fällen nach dem, was Sie am ehesten vermuten.

1. Kann sie/er heute einige zusammenhängende Worte oder kurze Sätze sagen? ja ☐ nein ☐

Falls nein, bitte mit Frage 8 fortfahren.

2. Können Sie heute mit ihr/ihm ein wechselseitiges »Gespräch« führen, an dem Sie beide teilnehmen oder wobei sie/er auf das Bezug nimmt, was Sie gesagt haben? ja ☐ nein ☐

3. Hat sie/er jemals auffällig merkwürdig gesprochen oder Dinge nahezu gleichlautend ständig wiederholt? Gemeint sind Sätze, die sie/er von anderen gehört hat oder die sie/er selbst gebildet hat. ja ☐ nein ☐

4. Stellte sie/er jemals ungehörige oder unangebrachte Fragen oder macht sie/er solche Aussagen? Hat sie/er zum Beispiel in unpassenden Situationen jemals regelmäßig persönliche Fragen gestellt oder Äußerungen zu persönlichen Dingen gemacht? ja ☐ nein ☐

5. Verwechselte sie/er jemals Fürwörter, d. h., sagte sie/er du oder sie/er statt ich? ja ☐ nein ☐

6. Benutzte sie/er jemals Wörter, die sie/er selbst erfunden zu haben schien, oder drückte sie/er jemals Dinge in merkwürdiger, indirekter oder übertragener Weise aus? Zum Beispiel, indem sie/er statt »Dampf« »heißer Regen« sagte? ja ☐ nein ☐

7. Wiederholte sie/er jemals die gleichen Sachen in genau demselben Wortlaut oder bestand sie/er darauf, dass Sie dieselben Sachen immer wieder erzählen? ja ☐ nein ☐

SRS

(Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität)



SRS PROFILE SHEET John N. Constantino, M.D. **PARENT REPORT** **MALE**

Child's Name: _____ Chronological Age: _____

Ethnicity: _____ Respondent's Name: _____

Administration Date: _____ Relationship to Child: ☐ Mother ☐ Father ☐ Other _____

This profile for the SRS is designed to aid in diagnosis and treatment planning. The user should be familiar with the materials presented in the SRS Manual (WPS Product No. W-3998). No diagnostic or treatment decisions should be made solely on the basis of this report without confirming information from independent sources.

SRS TOTAL SCORE RESULTS

T-Score	Total Raw Score
100	117-118
	115-116
	113-114
	110-112
	108-109
95	106-107
	104-105
	100-103
	100-101
90	98-99
	96-97
	94-95
	92-93
	90-91
	87-89
85	85-86
	83-84
	81-82
	79-80
	77-78
80	75-76
	73-74
	71-72
	68-70
	67-68
	65-66
	62-64
	60-61
	58-59
	56-57
75	54-55
	52-53
	50-51
	48-49
	46-47
	44-45
	42-43
	39-41
	37-38
	35-36
	33-34
	31-32
	29-30
	27-28
	25-26
	23-24
	21-22
	19-20
	16-18
	14-15
	12-13
	10-11
	8-9
	6-7
	4-5
	3-3
	0-1

Total Raw Score: _____

T-Score: _____

TOTAL SCORE DISCUSSION

Total T-score of 76.7 or higher. The result is in the severe range. Scores in this range are strongly associated with a clinical diagnosis of Autism Disorder (Asperger's Disorder, at more severe cases of PDD-NOS). They suggest a severe interference in everyday social interactions. In most clinical and educational settings, SRS scores at or above 76.7 from two separate informants provides very strong evidence of the presence of a clinically depressive autism spectrum condition.

T-score of 66.7 through 75.7. The result is in the mild to moderate range. Scores in this range indicate deficiencies in reciprocal social behavior that are clinically significant and are resulting in mild to moderate interference in everyday social interactions. These scores are typical for children with mild or "high functioning" autism spectrum conditions, such as PDD-NOS, and higher functioning children with Asperger's Disorder.

T-score of 55.7 or less. The result is in the normal range. Children in the general population and not affected by autism spectrum conditions typically obtain scores in this range. When obtained on ratings in clinical settings, scores in this range usually suggest the absence of an autism spectrum condition, and any psychosocial dysfunction noted at referral is more likely to be due to a non-autism-related condition. Rarely, children with very mild, "high functioning" autism spectrum conditions may be rated in the upper end of this range (55.7 to 58.7).

TREATMENT SUBSCALE RESULTS

T-Score	Social Responsiveness	Social Cognition	Social Communication	Social Motivation	Autistic Interests
100	118	118	118	118	118
95	115	115	115	115	115
90	112	112	112	112	112
85	109	109	109	109	109
80	106	106	106	106	106
75	103	103	103	103	103
70	100	100	100	100	100
65	97	97	97	97	97
60	94	94	94	94	94
55	91	91	91	91	91
50	88	88	88	88	88
45	85	85	85	85	85
40	82	82	82	82	82
35	79	79	79	79	79
30	76	76	76	76	76
25	73	73	73	73	73
20	70	70	70	70	70
15	67	67	67	67	67
10	64	64	64	64	64
5	61	61	61	61	61
0	58	58	58	58	58

T-Score: _____

Raw Score: _____

wps
Weber Psychologische Services
and your confidence

Published/updated 07/10/2009
Only for purchase from WPS.
Please contact us at 020-928 0847
or wps@wps.com

Copyright © 2009 by WPS. ALL RIGHTS RESERVED.
Not to be reproduced in whole or in part without written permission of Weber Psychologische Services.
All rights reserved. **WPS** Printed in G.D.

EXAMINER: REMOVE THIS SHEET BEFORE COMPLETING FORM.

ADOS 2

Autism Diagnostic Observation Scheme

Autism Diagnostic Observation Scheme

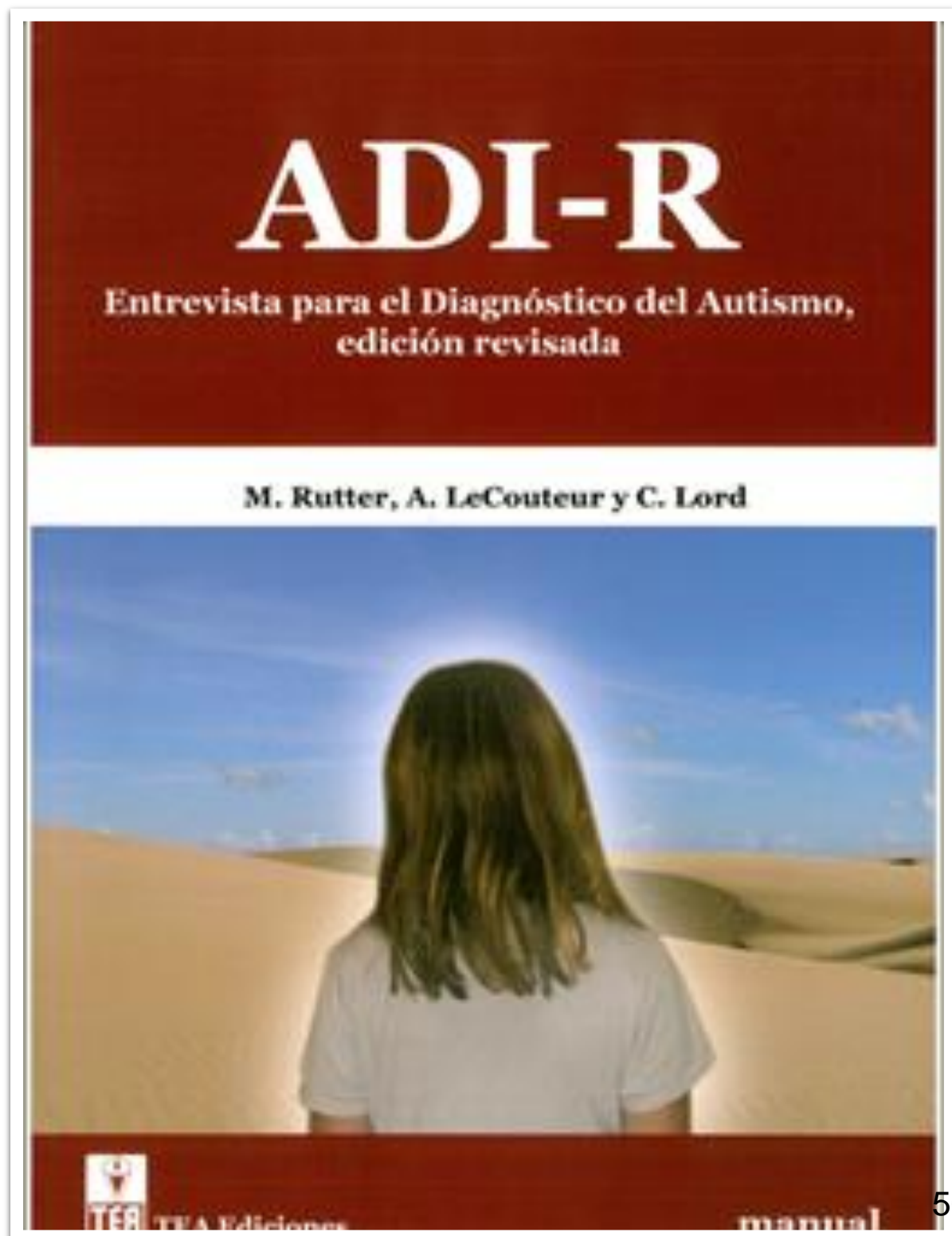


ADOS-2

- Toddler Module
 - for children between 12 and 30 months of age who do not consistently use phrase speech
- Module 1
 - for children 31 months and older who do not consistently use phrase speech
- Module 2
 - for children of any age who use phrase speech but are not verbally fluent
- Module 3
 - for verbally fluent children and young adolescents
- Module 4
 - for verbally fluent older adolescents and adults

ADI-R

Autism Diagnostic Interview



ADI-R Assessment Creation Form

Primary Project: EVANPROJ1

Experiment ID in this project:

Subject Details

Selected Subject

Accession NRG109_S00001

Label SUB1

[Change Subject](#)

Assessment Date

(SELECT) ▼

(SELECT) ▼

(SELECT) ▼

Description

Value

Notation

A Total

(SELECT) ▼ Other

Qualitative Abnormalities in Reciprocal Social Interaction Total (Cutoff=10)

B (Verbal) Total

(SELECT) ▼ Other

Qualitative Abnormalities in Communication (Cutoff=8)

B (Non-Verbal) Total

(SELECT) ▼ Other

Qualitative Abnormalities in Communication (Cutoff=7)

C Total

(SELECT) ▼ Other

Restricted, Repetitive, and Stereotyped Patterns in Behavior (Cutoff=3)

D Total

(SELECT) ▼ Other

Abnormality of Development Evident at or Before 36 Months (Cutoff=1)

Diagnosis

According to the ADI-R

Affected Status Classification of the Diagnosis

According to ADI-R (source was AGRE)

[Submit](#)

ASD Diagnostikprobleme

- Einschätzung der Symptomatik durch Eltern oft problematisch
 - ↓Kenntnisse über Entwicklungsschritte, “Abwehr”
- Einschätzung durch Ärzte
 - selten, “stigmatisierend”, unsicher, fehlende Biomarker, Screeningvorgaben
- Mädchen verfügen oft über gewisse social skills
- Übergänge im unteren und oberen Spektrum schwierig zu klassifizieren
- Differenzialdiagnosen bei AS: frühkindliche Psychose, Bindungsstörung, ADHS, Störung des Sozialverhaltens
- Reading the Mind in the Eyes?

SETK-2, 3-5, SET 5-10

Sprachentwicklungstest

- Diagnose rezeptiver und produktiver Sprachverarbeitungsfähigkeiten
- 4 - 10 Untertests
 - Verstehen (Wörter, Sätze; Sätze; Sprachverständnis)
 - Produktion (Wörter, Sätze; Sätze; Sprachproduktion)
 - Wortschatz
 - Enkodierung semantischer Relationen
 - Verarbeitungsgeschwindigkeit
 - Morphologische Regelbildung; Grammatik, Morphologie
 - Phonologisches AG für Nichtwörter / auditive Merkfähigkeit
- Kurzform als Screening, standardisiert, normiert

Reading the Mind in the Eyes

eifersüchtig

panisch



arrogant

gehässig

entschlossen

antizipierend



drohend

schüchtern

verärgert

feindlich



schockiert

voreingenommen

irritiert

gedankenreich

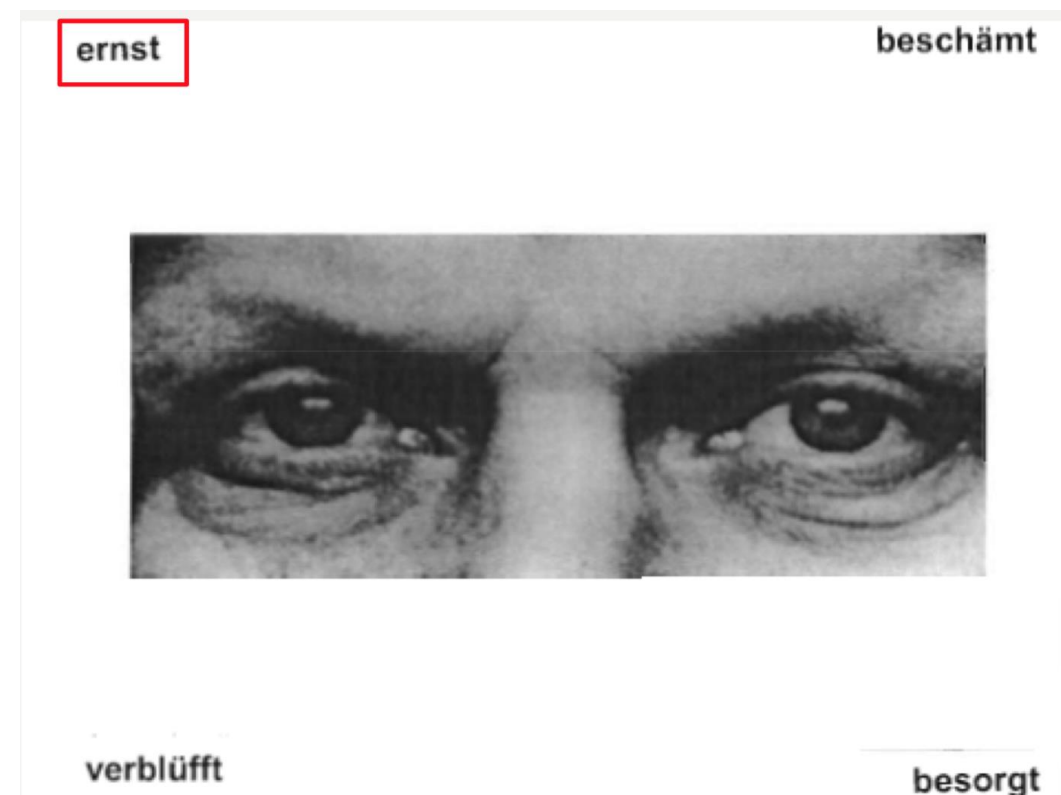


ermutigend

sympathisch

Reading the Mind in the Eyes

Erwachsene: 36, Kinder: 28 Augenpaare
explorativ anwendbar
keine Normen



SIPT

Sensory Integration and Praxis Test



- 1. Visuelle Wahrnehmung**
räumliche Vorstellung (Puzzle)
Figur-Grund-Wahrnehmung
- 2. Somatosensorische Wahrnehmung**
taktile, muskuläre, Gelenkwahrnehmung,
Formwahrnehmung, Kinästhesie
- 3. Koordination**
Koordination auf verbale Anweisung
Zeichnung kopieren
Konstruktion
Haltungskoordination
Mundkoordination
sequenzielle Koordination
- 4. Sensorimotorische Koordination**
beidseitige motorische Koordination
Stehen und Gehen
Auge-Hand-Koordination
Postrotatorischer Nystagmus

SPM™

Sensory Processing Measure

L Diane Parham et al (2010)

spm-p: 2-5 Jahre

spm: 5-12 Jahre

Fragebogen:

Eltern- und Lehrerversion

Skalen (Roh-, T-Werte, %ilen):

Soziale Partizipation

Sehen

Hören

Spüren

Körperwahrnehmung

Gleichgewicht und Bewegung

Planen und Einfälle

Gesamtscore



Sally & Ann TOM



Eye tracking

Black MH et al (2017) Neurosci Behav Rev 80:488-515:

Fixierdauer:

↓Augen, ~Mund, ↑and. Körperteile,
± unabhängig von der Emotion, aber

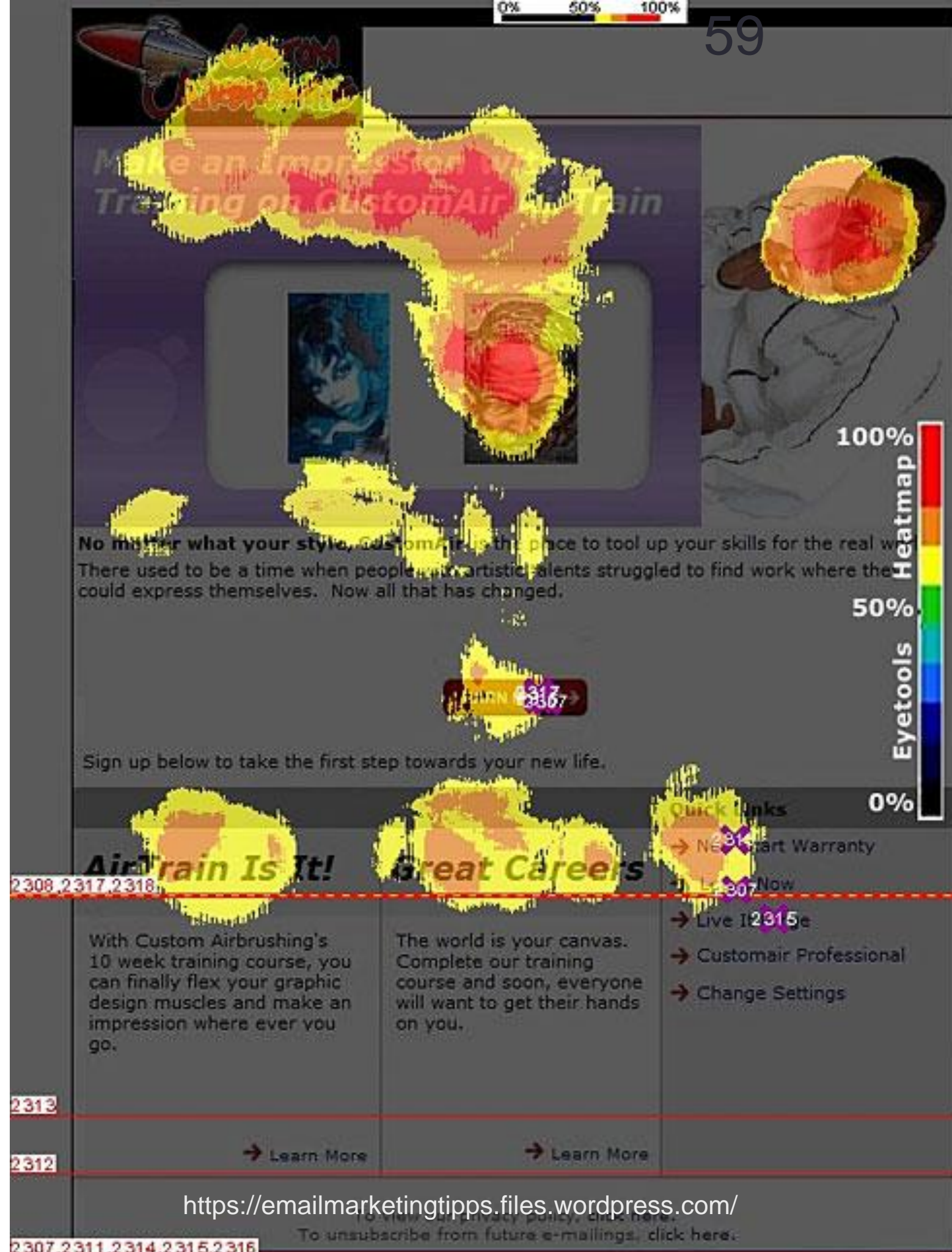
ET und EEG Größerer Augenbereich, weniger
kaum Daten über low funct. ASD
dass Menschen mit ASD Probleme beim

Erkennen von Emotionen in Gesichtern haben.

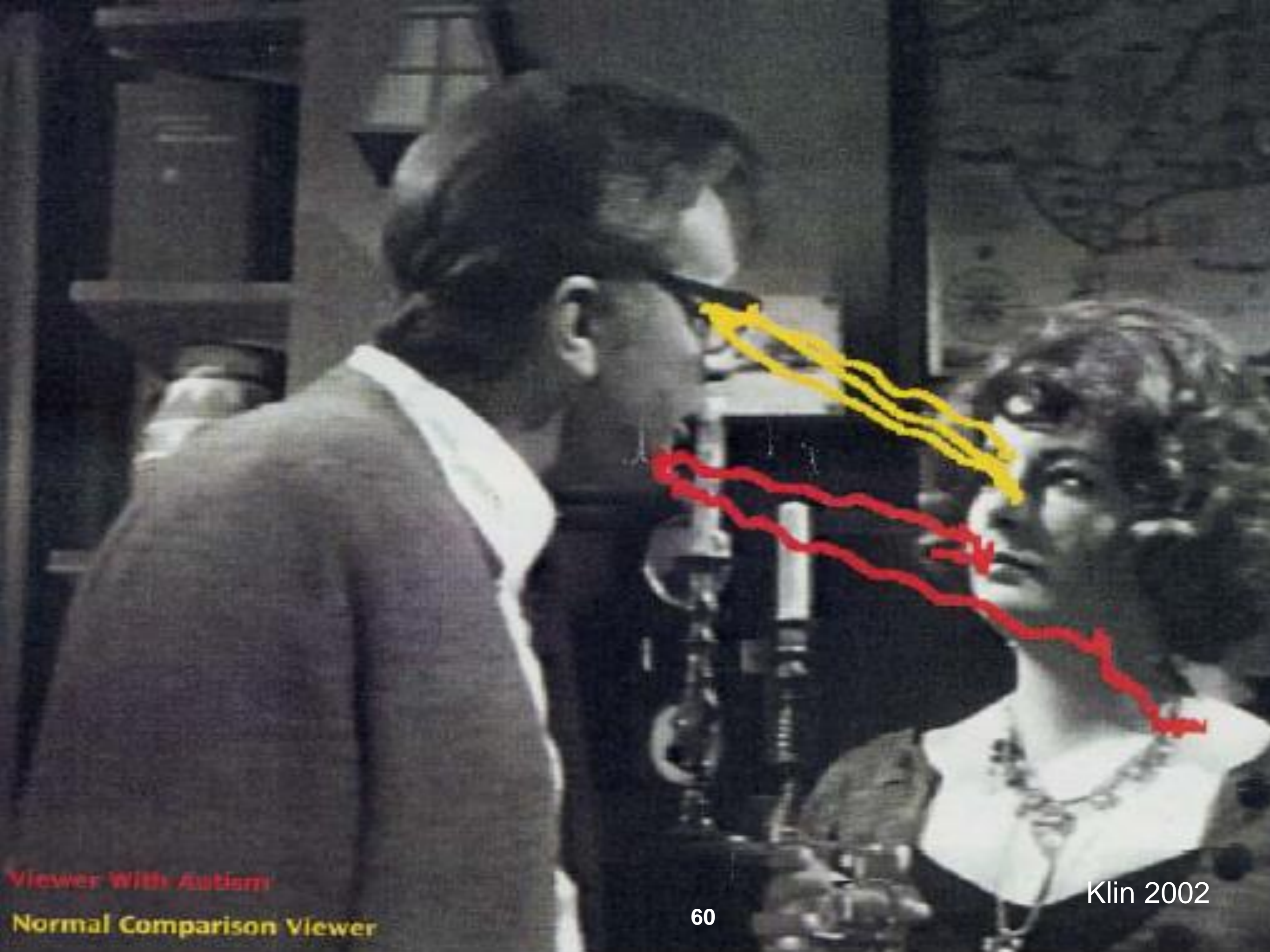
Eye tracking Untersuchungen zeigten atypi-
sche Blickbewegungen beim Erkennen von
emotionalen Gesichtsausdrücken.

EEG Studien zeigten eine atypische Modulation
des N170 ERP und atypische kortikale Aktivität
bei der Gesichtserkennung.

(Black MH et al (2017) Neurosci Biobehav Rev 80:488-515)

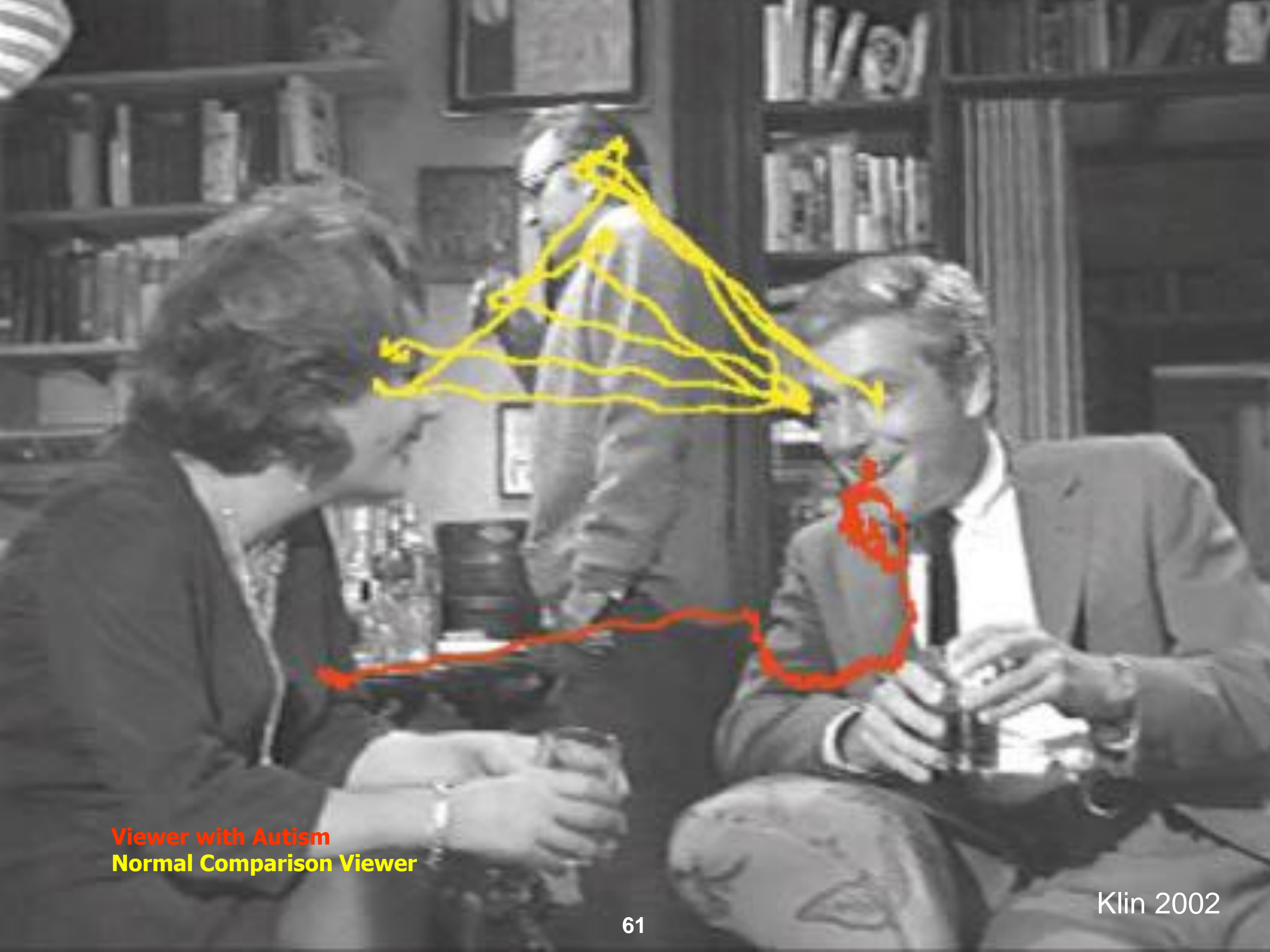


<https://emailmarketingtips.files.wordpress.com/>



Viewer With Autism

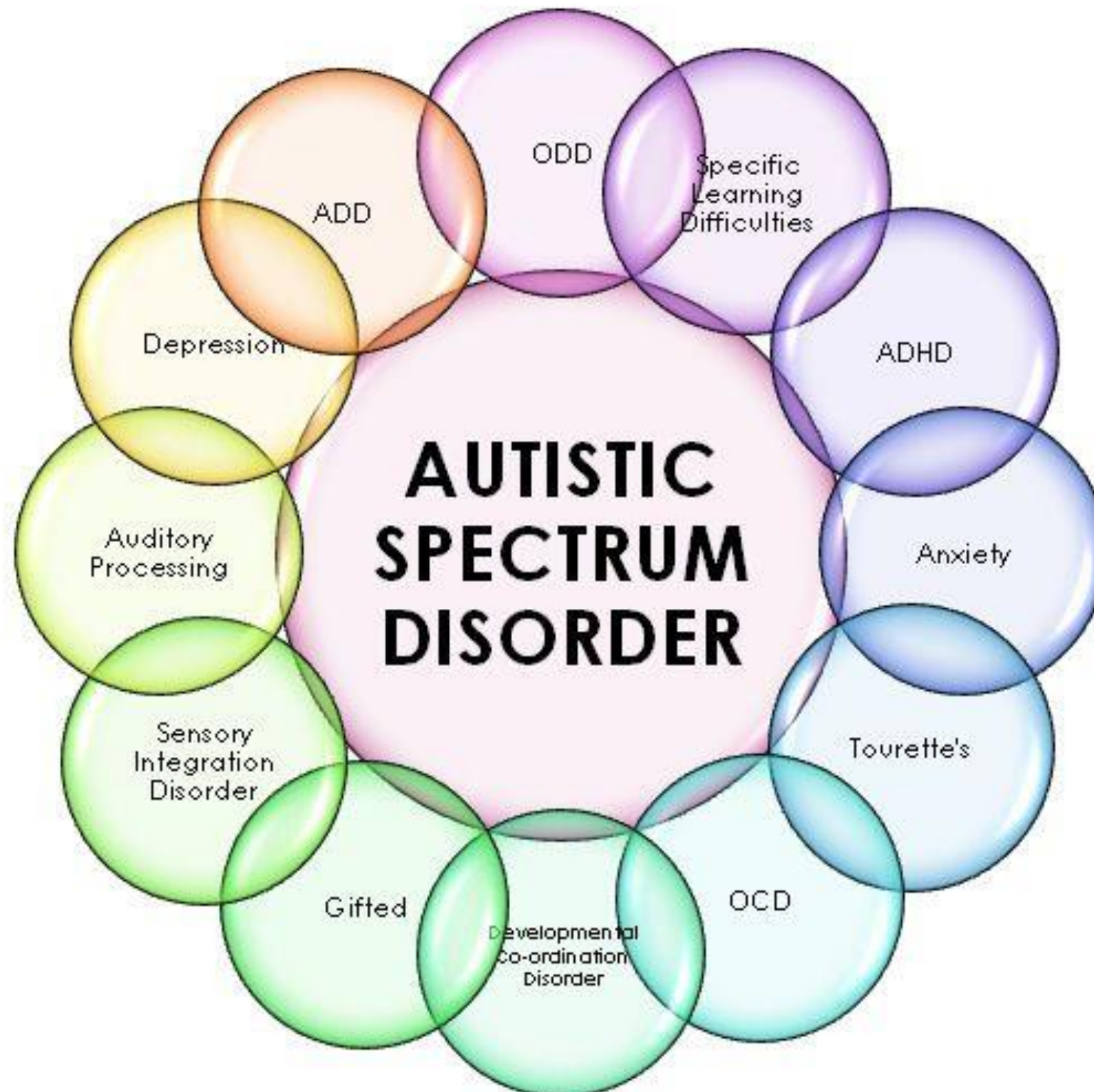
Normal Comparison Viewer



Viewer with Autism
Normal Comparison Viewer

Klin 2002

Komorbidität

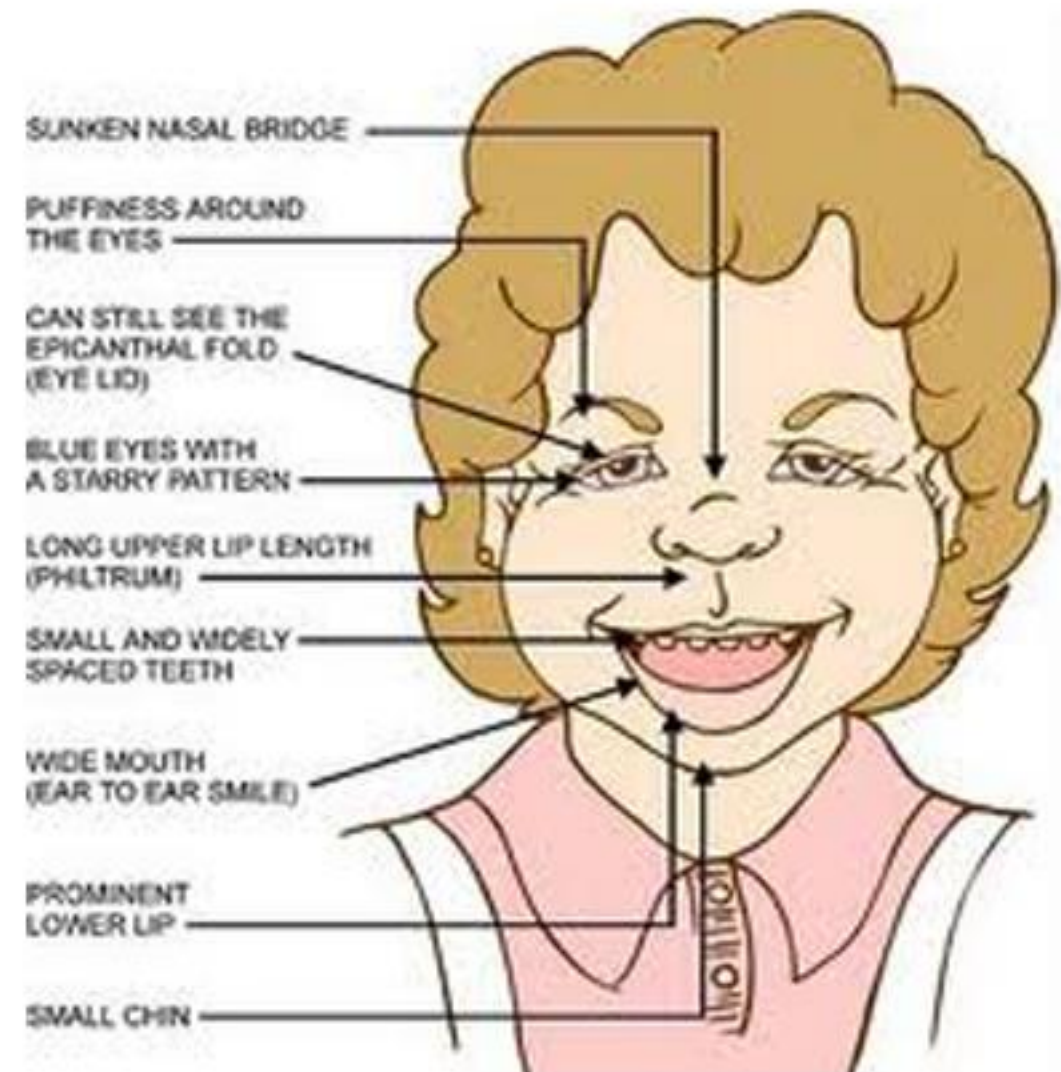


Komorbidität ASS

Comorbidity	Normal %	ASD %
ADHS	5-7	30-75
Sensor. Integrationsstörg.	7.5-15	>75
zentr. Hörverarb. Störung	2-5	?
Entwicklungsverzögerung	2-3	25-70
Angststörungen	20-40	11-84
Depression	3 / 2	20 / 11
Epilepsie	1-3	25-34
Zwangserkrankung	2.5	37
Ticerkrankung	1-2	6.5

Differenzialdiagnose

- ADHS
- Angelman Syndrome (Chr. 15) ► ☐
- Bindungsstörung
- BPD
- Fragile X Syndrome (FMR1)
- SER / CAPD
- autist. Verhalten
- Mutismus
- Schizoide PSt
- Schizophrenie
- Zwangserkrankung



<http://healthlifemedia.com>

Therapie

- Standard: Verhaltenstherapie, funktionelle Therapie, sog. Kompetenztraining, Beratung inkl. Elternberatung
- Medikation
(Penagarikano O (2015) Expo Neurobiol 24(4):301-311)
- Diät?

Therapie

“... no cure for autism at present, the word
,treatment‘ should only be used in a very limited
sense, reflecting interventions aimed at helping
people with ASDs to **adjust more effectively to their
environment**“
”

- K. Francis. Autism interventions: a critical update (2005) Dev Med Child Neurol 47:493-9

(VT) Therapieoptionen

- Methoden
 - strukturierte verhaltenstherapeutische Therapien (ABA etc)
 - funktionelle (rehabilitative) Therapien
 - logopädische
 - Ergotherapie
 - Physiotherapie
 - soziales Kompetenztraining
 - Beratung
- Guidelines
 - CDN: *Evidence-based practices for children and adolescents with ASD (CMH Ontario 2003)*
 - GB/AUS: *Plan for the identification, assessment, diagnosis and access to early interventions for pre-school and primary school aged children with ASD (NIASA 2003)*

Burrhus Frederic Skinner (1904-1990)



Verhaltensforscher (Harvard Univ.)

Operantes Konditionieren:

MO-S^D-R-S^{rein}

(antecedent-behavior-consequence
Bedingung-Verhalten-Konsequenz)

Verbal Behavior:

Sprache als Verhalten

mand-tact-intraverbal-echoic-
autoclitic

Therapie ASD

BF Skinner

- ABA (Applied Behavioral Analysis)
basierend auf “Verbal Behavior” (BF Skinner), mit Varianten:
 - DTT - Discrete Trial Training
 - PRT - Pivotal Response Treatment
 - PECS - Picture Exchange Communication System
 - ESDM - Early Start Denver Model
- Elternteraining

Lovaas OI, Teaching Developmentally Disabled Children, The Me Book, 1981

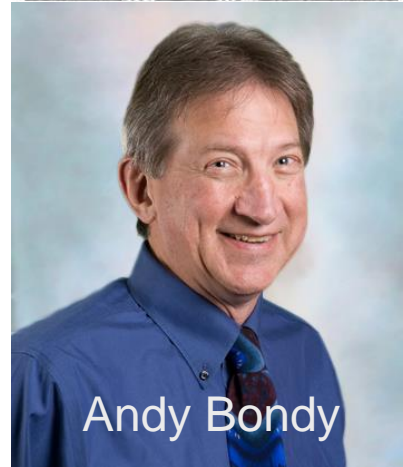
Bondy A, Frost L, The Picture Exchange Communication System, Sem Speech Lang, 1998

Koegel R&L, The PRT Pocket Guide, 2012

Rogers SJ, Dawson G, Early Start Denver Model for Young Children with Autism, 2010



Ole Ivar Lovaas



Andy Bondy



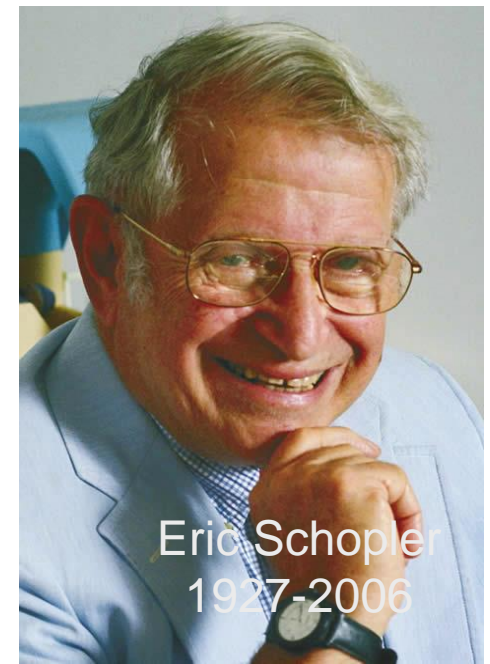
Lynn Koegel



Sally J Rogers

Therapie ASD

- TEACCH (Program for the Treatment and Education of Autistic and related Communication-handicapped Children (1971)
 - IEPs (Individualized Education Plan), Struktur (Schemata, vis. Zeitplane), Organisation des Umfelds



DTT

(Discrete Trial Treatment)



Behavior Frontiers

unit three discrete trial teaching

PRT

Pivotal Response Treatment



90,000 he's OK this

PECS

(Picture Exchange Communication System)

1. How to communicate

- single pictures for items

2. Distance and Persistence

- single pictures - generalization

3. Picture Discrimination

- 2 or more pictures to ask for favorite things

4. Sentence Structure

- simple sentences: “I want” + “item”

5. Answering Questions

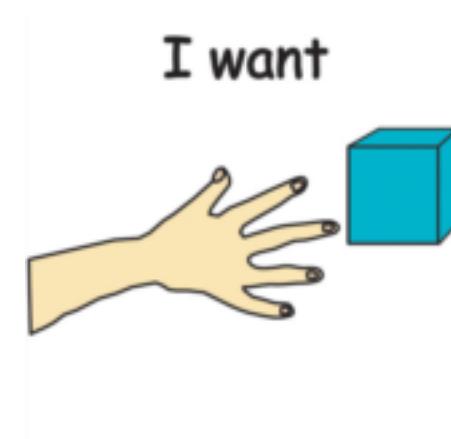
- “what do you want?”

6. Commenting

- “what do you see/hear, what is it ...?” - “I see/hear, it is ...”



Skinner's 5 verbal operants:
mand
tact
intraverbal
echoic
autoclitic



PECS Phases

Phase I

How to Communicate

- Spontaneous Requesting
- 2-Person Prompt Procedure
- Pick up, reach, release



Phase II

Distance and Persistence

- Travel to Communicative Partner
- Carry PECS Book
- Persistence across obstacles

Phase IIIA

Simple Discrimination

- Highly-preferred vs. non-preferred
 - 1/2 second rule
- 4-Step Error Correction Procedure



Phase IIIB

Conditional Discrimination

- Correspondence Checks
- 4-Step Error Correction Procedure
- Find pictures in book

Phase IV

Sentence Structure

- Construct and exchange Sentence Strip
 - Backstep Error Correction Procedure
- Constant Time Delay to encourage speech



Attributes

Descriptive Vocabulary

- Request specific items
- Size, Color, Shape, etc.
- Action words

Phase V

Answering, "What do you want?"

- Maintain spontaneous requesting
- Progressive Time Delay



Phase VI

Commenting

- Responsive Commenting
- Commenting versus requesting
- Spontaneous Commenting



ESDM

(Early Start Denver Model)

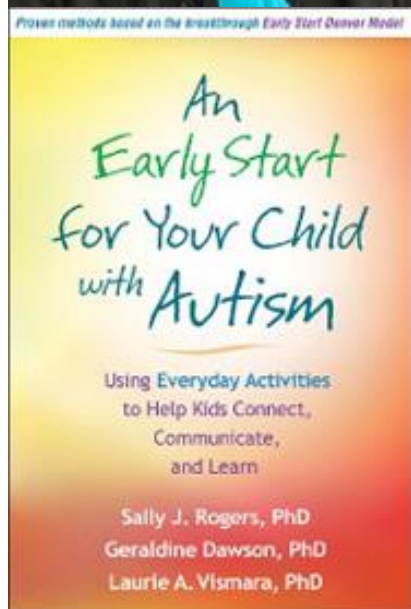
entwickelt von Sally Rogers und Geraldine Dawson
für autistische Kinder 1-4a

“naturalistische” ABA Anwendung
entwicklungskonform

bezieht Eltern von Anfang an in die Therapie ein
zentriert auf wechselseitigen Austausch und positive Stimmung
gemeinsames Engagement und Aktivitäten
Sprache und Kommunikation werden innerhalb einer positiven,
gefühlsbetonten Beziehung

zB Sprachförderung

1. Spiel und soziale Interaktion fördern
2. Nachahmen <->
3. nichtverbale Kommunikation im Zentrum
4. Platz für verbale Kommunikation schaffen
5. einfache Sprache verwenden
6. Gegenstände und Bilder zur Unterstützung verwenden

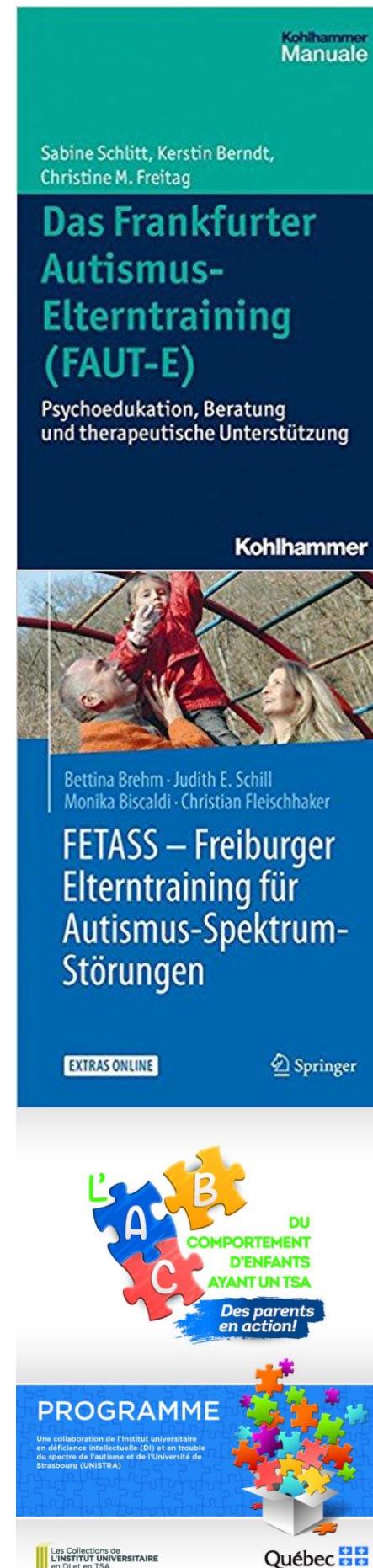


ESDM



Elterntraining

- FAUT-E Das Frankfurter Autismus-Elterntraining, Schlitt et al, 2015
- FETASS - Freiburger Elterntraining für Autismus-Spektrum-Störungen, Brehm et al 2015
- Programme L' ABC du comportement d'enfants ayant un TSA : des parents en action! Ilg et al, 2016
- Postorino V et al (2017) Clin Child Family Psychol Rev: 8 RCTs, 653 Teiln.: SMD (ES) = -0.59 für unangepasstes Verhalten



Elterntraining Inhalte

- Psychoedukation
- Verhaltensbeobachtung und -analyse
- Verhaltensmodifikation
- Förderung der sozialen Kommunikation
- Schulische Förderung
- Nachhaltigkeit

Therapieeffekte

- Rogers, Vismara (2008) Evidence-based comprehensive treatments for early autism (J Clin Child Adolesc Psychol 37:8-38)
- RCTs: pos. Effekte, kurz- und langfristig, Verbesserung Entwicklung, Symptomschwere, maladaptives Verhalten; unklar: Berufsfähigkeit, soz. Funktionsfähigkeit

Weitere Therapieansätze

TMS - Transkranielle Magnetstimulation

12 x 1x/Woche DLPFC -> verbessert autonome Funktion & Verhalten
(Oberman LM et al (2016) Autism Res 9(2):184-203)

Neurofeedback

Bisher nur kleine Studien, Verbesserungen von Sprache, Verhalten und Interaktion?

(Kouijzer ME et al (2010) Autism Spectr Disord 4(3):386-399)

Medikation

- antiaggressiv, Tics
 - Risperidon (0.01-0.12 mg/kg), Aripiprazol (0.03-0.4 mg/kg);
andere Atypika (Quetiapin (0.5-25 mg/kg); AD (zB Sertralin 1 mg/kg)
 α 2-Agonisten (Clonidin, Guanfacin); nicht mehr: Clozapin, Haloperidol
- ADHS
 - Atomoxetin (1.3 mg/kg), Methylphenidat (1 mg/kg); Guanfacin (0.05-0.12 mg/kg)
Naltrexon, α 2-Agonisten (Clonidin, Guanfacin)
- Schlafstörung
 - Melatonin (3-6 mg), ev. Clonidin (0.003 mg/kg)
- Sonstiges (Akutsedierung)
 - Lorazepam (0.02 - 0.05 mg/kg);
(Levomepromazin 4%=40 mg/mL; 0.5-1.5 mg/kg)

ASD Neurotransmitters

GABA ↓

15q11-13

-> GABRB3, GABRA5,
GABRG3
GAD65, GAD67

SEROTONIN ↓

neurogenesis
cell migration & survival
synaptogenesis
synaptic plasticity
SSRIs, (Clomipramine)

DOPAMINE (D2) ↑ (↓)

DAT ↓ (SLC6A3)

D1R agonists

mesocorticolimbic circuit

atyp. antipsychotics

Methylphenidate

HISTAMINE ↑

HNMT

H1R, H2R, H3R

GLUTAMATE ↑

excit. AMPA ↑

Glu transporter ↑

Glu Antagonists

*(Amantadine,
Memantine)*

ACETYLCHOLINE ↓

forebrain cholinergic
dysfunction

choline ↓

nAChR, CHRNA7

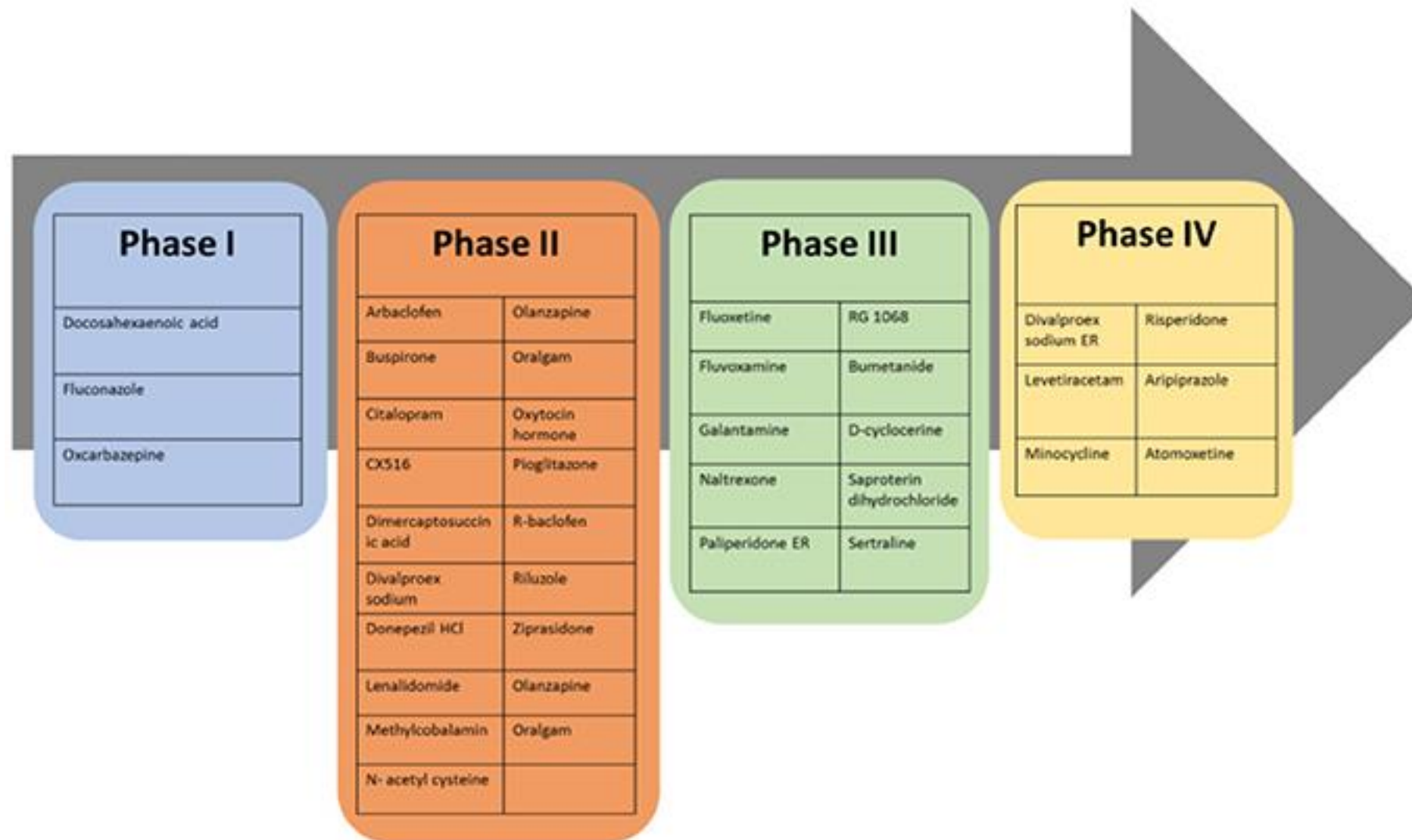
AChE Inhibitors

(Rivastigmine,

Donepezil,

Galantamine)

Promising drugs for ASD



Beeinflussung des Sozialverhaltens

- Sozialverhalten im Gehirn reguliert durch
 - Opioid μ Rezeptoren
(Pelissier LP et al (2017) Brit J Pharmacol (early view))
 - Oxytocin (OXT) / Arginin-Vasopressin (AVP)
(Preti A et al (2014) J Child Adolesc Psychopharmacol 24(2):54-68)
 - IGF-1 (Insulin-like Growth Factor)
(Costales J & Kolvzon A (2016) Eurosci Biobehav Rev 63:207-222)
- cerebraler Folsäuremangel
 - führt zu Konzentrationsschwäche, Depression
 - Versuche mit hoch dosierter Folsäuresubstitution
-> Kommunikationsverbesserung
(Frye RE et al (2016) Mol Psychiatry doi:10.1038/mp.2016.168)

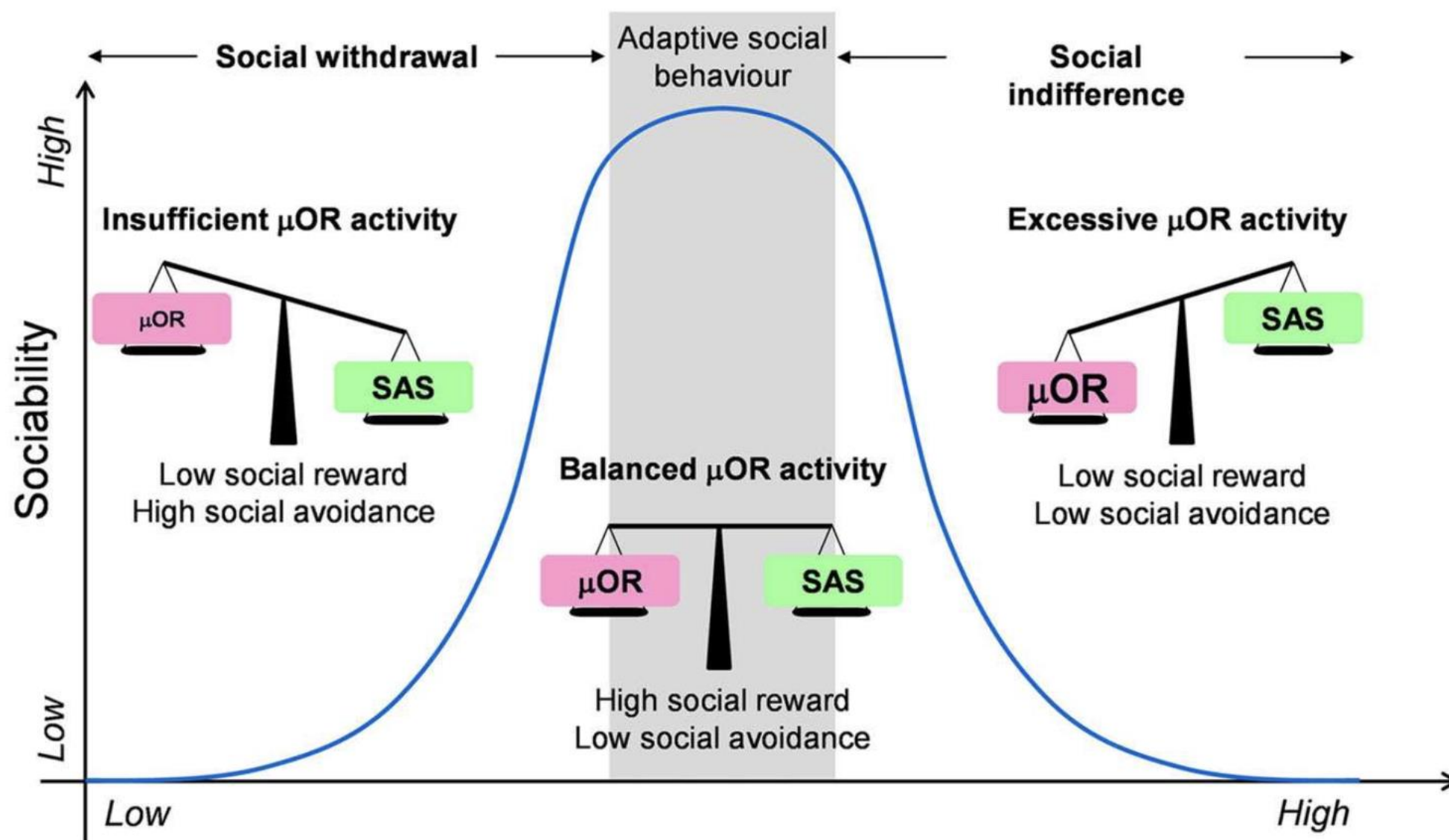
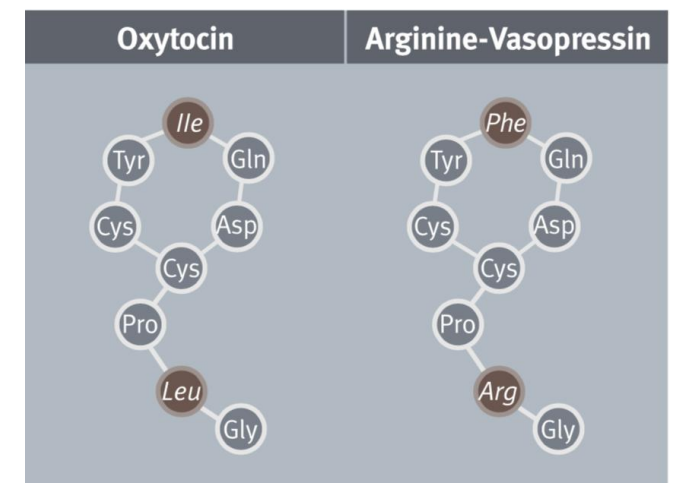


Figure 2

The μ receptor balance model. Activity of μ receptors (μ OR) competes with SAS* to drive social behaviours. In a narrow window of optimal functioning, μ receptor activity is balanced with SAS to allow adaptive social behaviour. These conditions are ideal to detect social reward (good signal to noise ratio). On the left part of the curve, low μ receptor activity, due to social distress, pharmacological antagonism or genetic anomaly, leads to reduced social reward and/or motivation and leaves the field clear for SAS to elicit social withdrawal (insufficient signal). On the right part of the curve, excessive μ receptor activity, due to intense and/or prolonged exposure to opioid ligands or increased μ receptor expression, saturates the reward system and produces social indifference (excessive noise). Importantly, in this model, blocking μ receptor activity in the case of excessive tone, or stimulating μ receptor when the tone is too low, can restore normal, adaptive, social behaviour.

Oxytocin



- Oxytocin (OT) und Arginin-Vasopressin (AVP) regulieren im Gehirn (vorw. Hippocampus, Hypothalamus, VTA, Amygdala) adaptives soziales Verhalten (Caldwell HK (2017) Neuroscientist doi: 10.1177/1073858417708284)
- ↑soziale Exploration, ↓Aggression, ↑gesellsch. Anerkennung, ↑soziale Interaktion
- geschlechtsspezifisch (zB AVP Aktivierung von A1a Rezeptoren im Hypothalamus bewirken unterschiedliche Reaktionen (Aggression))
- Aktivierung
 - von OT Rezeptoren bewirkt eher ↑ soziale Anerkennung und Belohnung,
 - von A1A Rezeptoren eher ↑ der sozialen Kommunikation
 - aber es gibt wechselseitige Aktivierung insbes. bei supranormalen Hormonspiegeln
- Review RCTs: sign. Wirkung v.a. auf TOM (Keech B et al (2017) Psychoneuroendocrinol 87:9-19, Torres N et al (2018) Neurosci Biobehav Rev 90:309-331)

Mikrobiom und psychische Gesundheit

Infant gut microbiome @ 1 yr predicts cogn.
performance @ 2 ys. Carlson AL et al (2017)
Biol Psychiatry

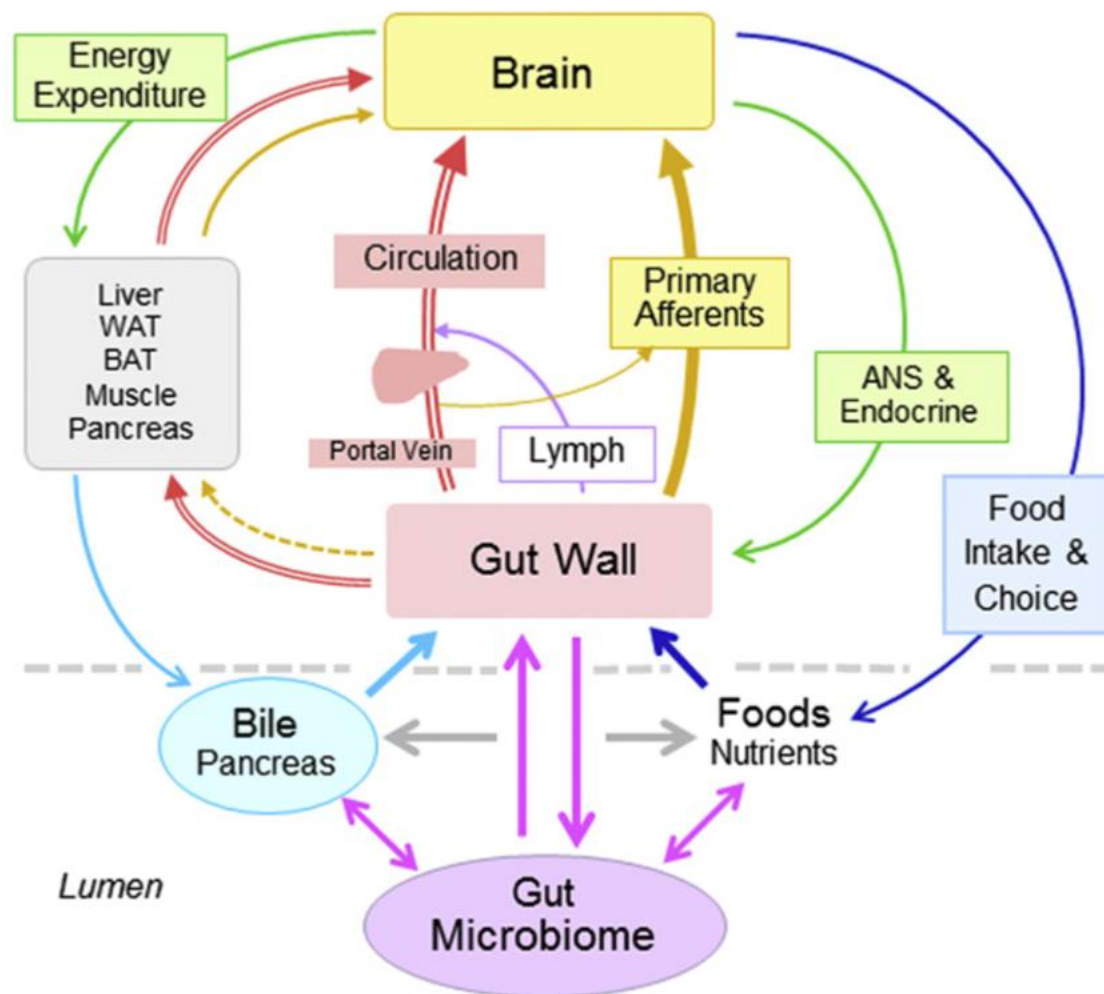


Figure 2. Signaling pathways between gut microbiota and behavior. Schematic diagram showing potential signaling pathways through which the gut microbiome can affect metabolic and mental health. In the intestinal lumen, microbiota, food, bile acids, and mucosal factors interact with each other. The intestinal mucosa then propagates information to other organs, including the brain, through the blood circulation and sensory nerves. In turn, the brain can affect the mucosa and eventually gut microbiota directly or indirectly (via other organs) through changes in autonomic nervous system (ANS) and endocrine outflow and through changes in food intake quantity and choice. BAT, brown adipose tissue; WAT, white adipose tissue.

(Bruce-Keller AJ et al (2017) Biol Psychiatry)

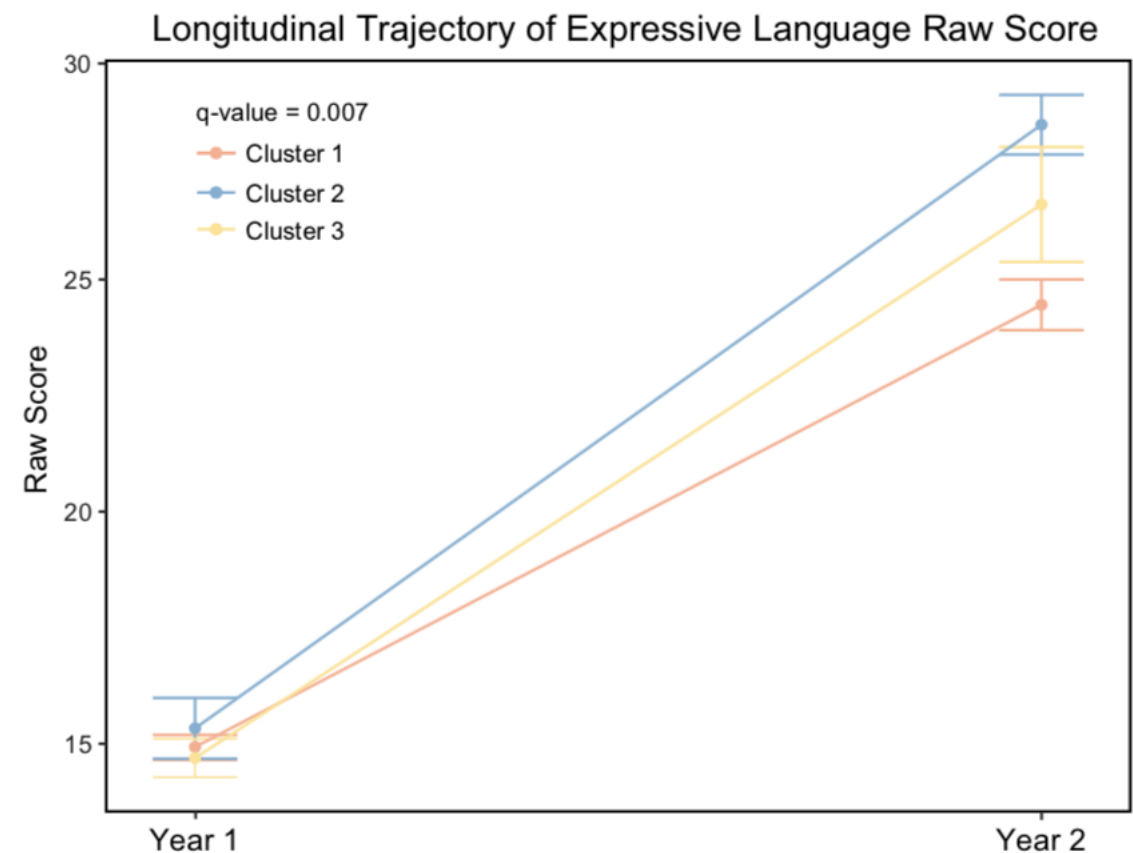


Figure 5. Change in receptive language and expressive language scales from 1 to 2 years of age differs between clusters. Plot of average raw scores by cluster from 1 to 2 years of age. (receptive language $q = .007$, expressive language $q = .007$) Covariates: sex, age at Mullen testing, maternal education, paternal education, paternal ethnicity, twin status, total household income, and maternal psychiatric history.

Mikrobiom - Einflüsse

- Der Einfluss des Mikrobioms auf zerebrale Funktionen ist derzeit im Fokus der Autismusforschung
- Das Mikrobiom von Kindern mit ASD ist unterschiedlich im Vergleich zu normotyp. Kindern -> Behandlungsoption Probiotika? Medikation? Mikrobiomtransplantation?
Buie T (2015) Clin Ther 37(5):976-983

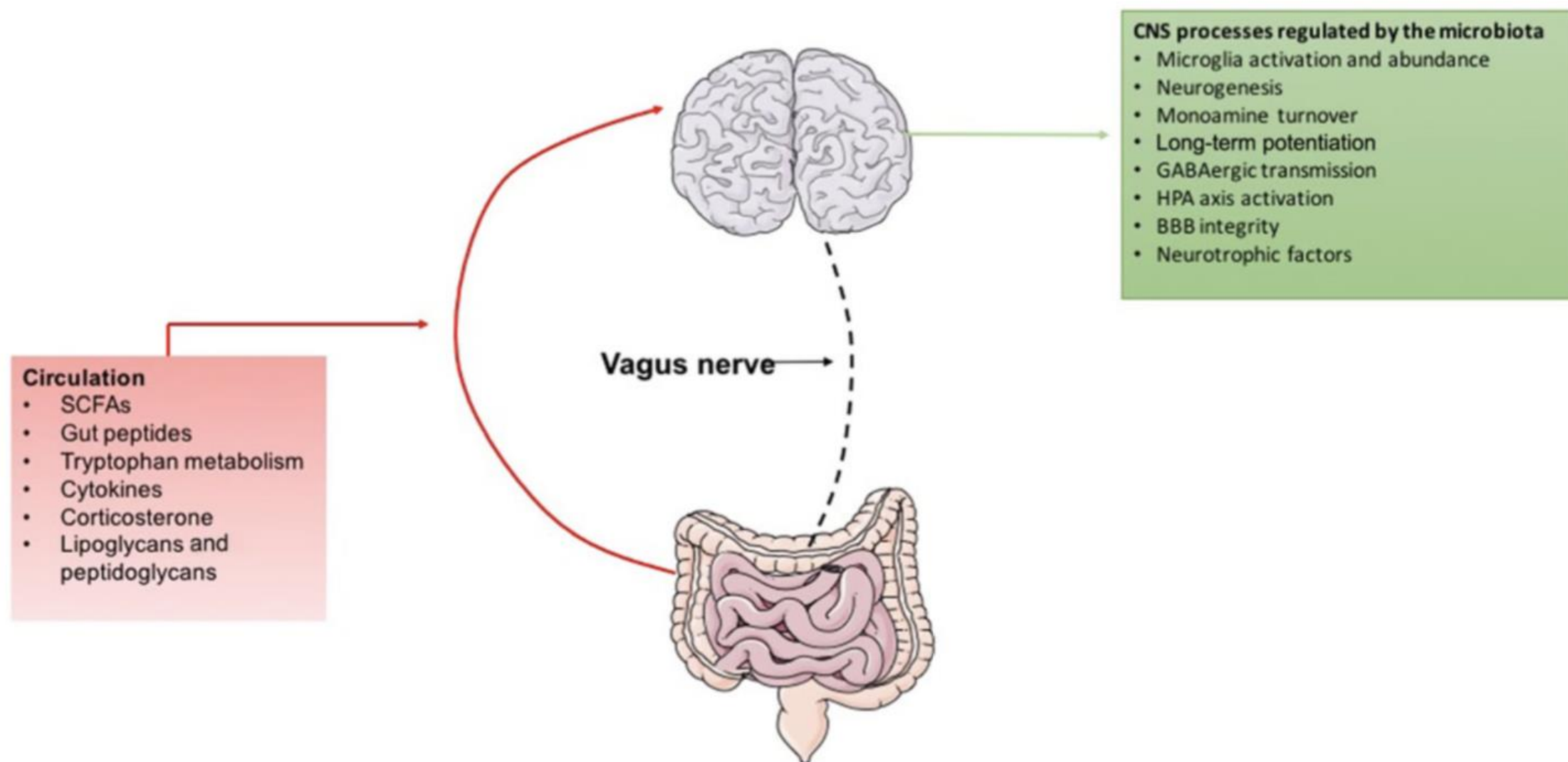


Figure 1. Key mechanisms underlying communication between the gut microbiota and the brain. Gut bacteria can signal to the brain through a variety of mechanisms. These include the production of SCFA metabolites, modulation of immune signaling to the brain, and transmission via the vagus nerve. These mechanisms serve to influence central homeostatic processes, such as neurotransmission, neurogenesis, and neuroinflammation, all of which are involved in several neurological and psychiatric conditions. SCFAs, short-chain fatty acids; BBB, blood–brain barrier; HPA, hypothalamic–pituitary–adrenal axis; CNS, central nervous system; GABA, γ -amino butyric acid.

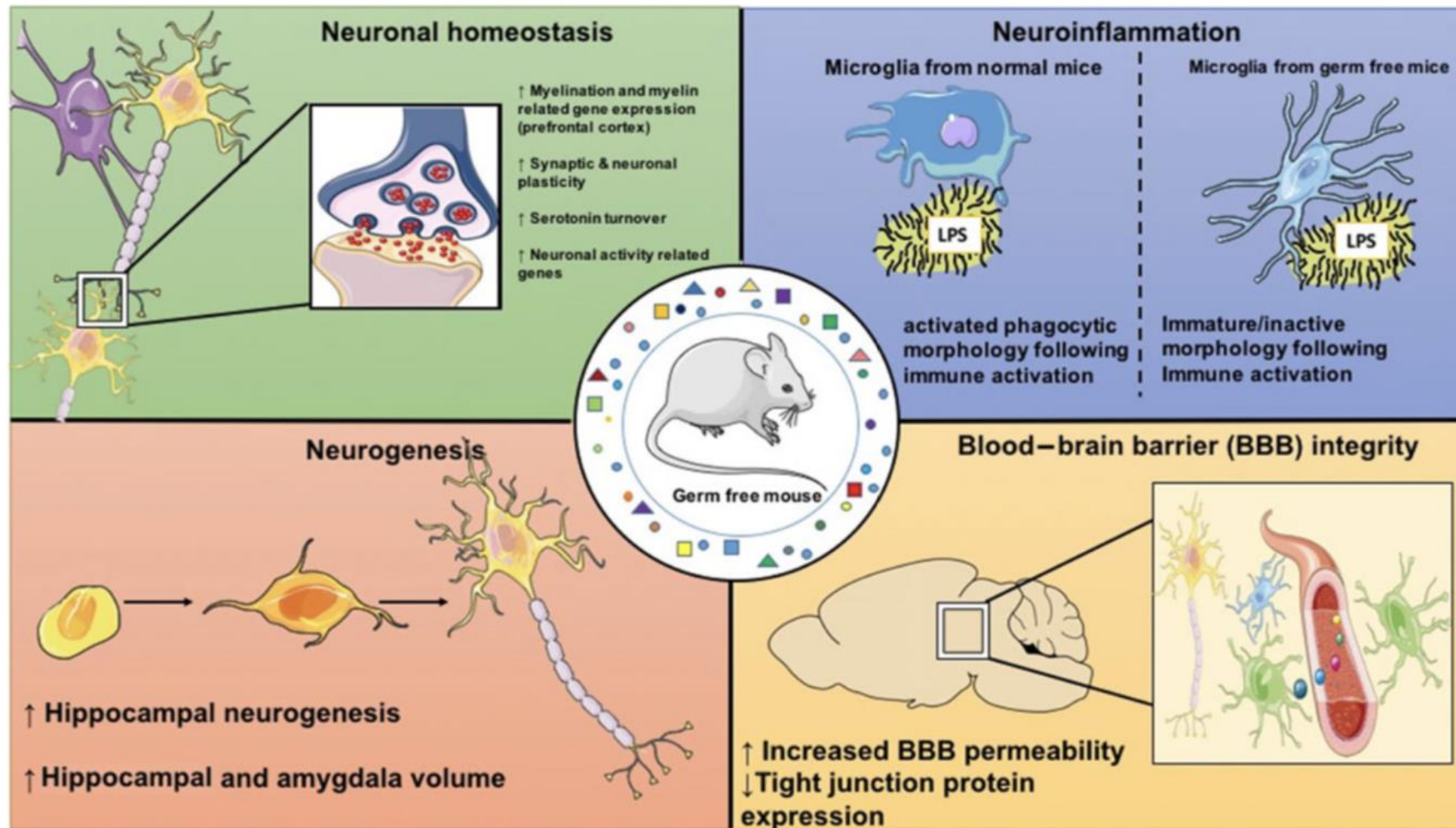


Figure 2. Germ-free mice display alterations to central physiological processes. In the absence of a microbiota, germ-free mice display several unique alterations to brain physiology and chemistry. Microglia from germ-free mice display an immature phenotype and fail to respond to bacterial-associated molecular patterns (i.e., LPS) as efficiently as specific pathogen-free or conventional mice. These mice also display increases in the permeability of the blood–brain barrier (BBB), which corresponds to a reduction in the expression of tight junction proteins. Reduction in the integrity of the BBB may allow for the translocation of immune cells and bacterial components into the brain of germ-free mice. Germ-free mice also exhibit increased neurogenesis, which corresponds to an increase in the volume of the hippocampus of these animals in comparison with specific pathogen-free or conventional animals. Finally, germ-free mice display several unique alterations to neuronal homeostasis. For instance, these animals exhibit hypermyelination of the frontal cortex along with increases in serotonin turnover in the hippocampus. Moreover, there is an increase in markers of synaptic and neuronal plasticity in these animals, which may correspond to the increases in neurogenesis and brain volume observed in these animals. For a comprehensive review on germ-free mice, see Ref. 122. LPS, lipopolysaccharide.

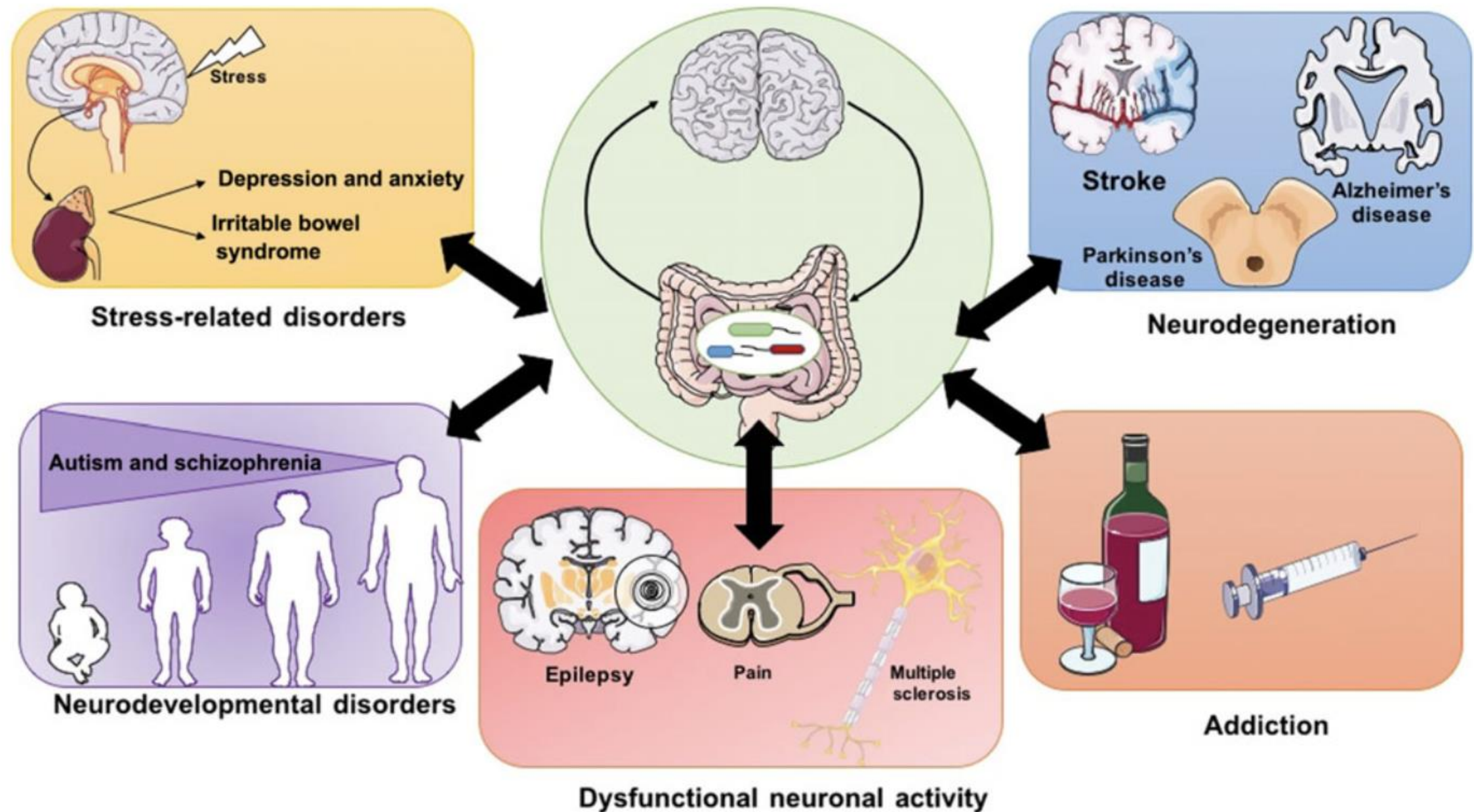


Figure 3. Overview of the gut–microbiota–brain axis in neurology and psychiatry. Evidence now suggests that the microbiota–gut–brain axis is involved in a variety of neurological and psychiatric conditions, such as depression, addiction, stroke, and Parkinson’s disease. Moreover, modulating the microbiota in these conditions using probiotics, prebiotics, or through diet has displayed efficacy in preclinical studies, with some clinical studies also demonstrating efficacy. However, a greater understanding of how the intestinal commensals are affected in these various conditions will allow for the rational development of microbiota-based therapies in these various disorders.

Prä- und postnatale Einflüsse

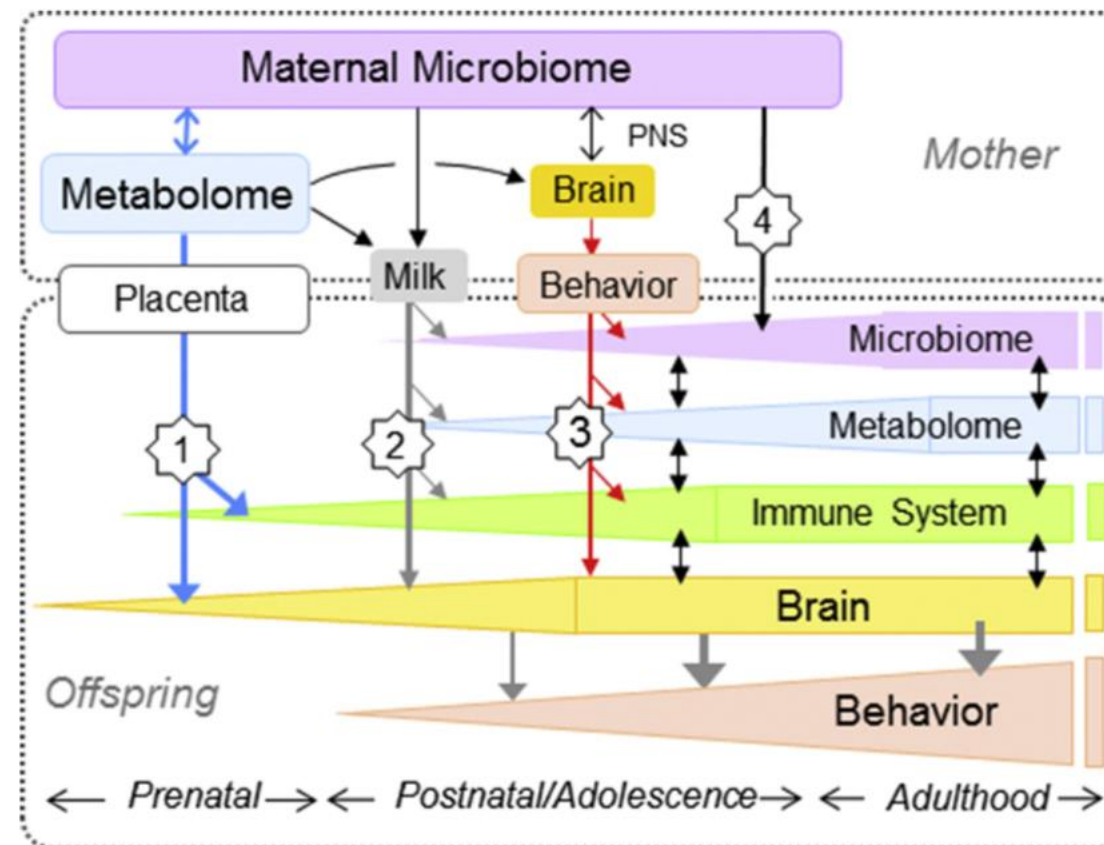


Figure 1. Schematic diagram showing the four major pathways of potential information transfer from the maternal gut microbiome to the brain and behavior of offspring. (1) Metabolites shaped by the maternal microbiome may enter the fetal circulation and affect early neurodevelopment of the fetus during gestation. (2) Metabolites shaped by the maternal microbiome contained in the milk may be ingested by offspring during lactation. (3) Maternal microbiota could affect mothering behavior via the mother's brain during the early neonatal period. (4) Maternal microbiota could be directly vertically transferred to offspring at birth and reinforced through coprophagia during the neonatal period. In addition, there are complex interactions between the microbiome, metabolome, immune system, brain, and behavior within offspring as shown in Figure 2. PNS, peripheral nervous system.

Diät

- Review (Sathe N et al, doi:10.1542/peds.2017-0346), 19RCTs
- Ω 3 FS, Verdauungsenzyme, Kamelmilch - keine Veränderung des Verhaltens
- Methyl-B12, Levocarnitin - fragliche Verbesserungen
- Gluten-, Kasein freie Diäten - Verbesserungen der Kommunikation und Zornanfälle (Elternberichte)

Situation in Österreich

- Versorgung
 - Institutionen
 - Wien: Sobieskigasse; Institut Keil; Autismushilfe; VKKJ
 - Niederösterreich: St Pölten, Ambulatorium Sonnenschein
 - Oberösterreich: Linz, Autistenhilfe KH Barmherzige Brüder; ProMente
 - Salzburg: Verein VIA, Therapiezentrum Autismus, Heilpädagogisches Zentrum, ProMente, Lebenshilfe
 - Tirol: Innsbruck, Vereine Aurea, Die Eule
 - Vorarlberg: Verein AKS
 - Kärnten: Klagenfurt & Wolfsberg: ProMente, Villach
 - Steiermark: Graz, Leibnitz: Verein Magnus
 - Burgenland: Bad Tatzmannsdorf: Verein Autismus Burgenland,
 - Niedergelassene funktionelle TherapeutInnen
 - aufsuchende Therapie
 - Nomaden, Knospe

Situation in Österreich

- **Schulische Förderung**

- Wien/NÖ: MentorInnen Begleitsystem
- Wien, NÖ, Bgld: Autismusbeauftragte

- **Unterstützung**

- erhöhte Familienbeihilfe, Pflegegeld
- Krankenkassen finanzierte Therapien

- **Wohnheime und Tagesstruktur für erwachsene Menschen**

- ASSIST, Auftakt, Balance, Caritas, Das Band, GIN, HABIT, KoMiT, Lebenshilfe; ZASPE, Das Band, Wiener Sozialdienste, etc.
- Hilfswerk, Jugend am Werk, Rainman's Home

Versorgung

- noch immer große Defizite
 - Diagnostik
 - strukturierte und funktionelle Therapien
 - Transition - keine Erwachsenenspezialisten
 - Berufsintegration
- aber
 - Bewusstsein ↑
 - 2 Zentren: Linz, St. Pölten
 - Schulintegration (Wien, Niederösterreich)
 - 2. ABA Lehrgang

Was ist möglich?

- **kurzfristig**

- Elternschulung
 - Verhalten analysieren, modifizieren
- Inklusion in Kindergarten und Schule
 - Kompetenz der Betreuer und LehrerInnen sowie Strategien verbessern
 - soziale Kompetenz stärken (SKT)

- **mittelfristig**

- Sensibilisierung für die Diagnose -> Früherkennung und -therapie, Transitionsverbesserung
- Aufbau von regionalen Diagnose- und Behandlungszentren -> individuelles Potenzial ausschöpfen

- **langfristig**

- Verringerung der Schwerstbehindertenrate und Förderung der Arbeitsplatzinklusion

Danke!