

Aetiologische Faktoren und Komorbiditäten der Autismus-Spektrum-Störungen

Marine Jequier Gygax¹, Anne M. Maillard, PhD¹, Lausanne

Übersetzung: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Autismus-Spektrum-Störungen (ASS) betreffen eine grundlegende Funktion unserer Gesellschaft, d. h. die Fähigkeit zu kommunizieren und sozial zu interagieren. Im DMS-5¹⁾ beruhen die diagnostischen Kriterien dieser Entwicklungsstörung auf einem Zusammenspiel von Verhaltensstörungen, wie ein Defizit an sozialer Interaktion und Kommunikation oder das Vorhandensein beschränkter, stereotyper und repetitiver Verhaltensmuster (*siehe auch Artikel von S. Manificat*).

Der Begriff Spektrum verweist auf die extreme Heterogenität des im Begriff ASS zusammengefassten klinischen Phänotypus. Die Störung variiert sowohl in Schweregrad als auch in der Art der beobachteten Symptome und Verhalten. So beinhaltet das Spektrum nonverbale Kinder mit schwerem Entwicklungsrückstand ebenso wie Kinder mit einem guten kognitiven Potential oder gar ausserordentlichen Kompetenzen in spezifischen kognitiven Bereichen (insbesondere Gedächtnis). ASS sind oft mit anderen Entwicklungsstörungen assoziiert, wie intellektuelle Defizite, spezifische Sprachstörungen oder Aufmerksamkeitsdefizit mit/ohne Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Zu dieser grossen Komplexität kommt noch die Entwicklungsdynamik hinzu, mit Symptomen die in dauerndem Wandel begriffen und entwicklungsabhängig sind.

Die Erbllichkeit von ASS ist beträchtlich und variiert je nach Studie von 38% bis 90%²⁾. Eine neuere Studie aus Schweden schätzt die Erbllichkeit der ASS auf 50% der Bevölkerung, und legt nahe, dass genetische Faktoren das Risiko eine ASS zu entwickeln, zur Hälfte erklären. Die Autoren zeigen ebenfalls, dass in einer Familie, in welcher diese Diagnose bei einem Familienmitglied gestellt wurde, das Risiko für «genetisch Nahestehende», eine ASS zu entwickeln, erhöht ist³⁾.

Zur grossen klinischen Heterogenität kommt eine nur bruchstückhafte Kenntnis der ätiologischen Faktoren und neurobiologischen Mechanismen, die der ASS zugrunde liegen, hinzu. Alle Studien stimmen darin überein,

dass genetische, epigenetische, metabolische und Umweltfaktoren zur Entwicklung von ASS beitragen^{4),5)}. Wir wollen hier aktuelle Kenntnisse zu den ätiologischen Faktoren, und anschliessend gewisse häufig beobachtete Komorbiditäten von ASS darstellen.

Genetik der Autismus-Spektrum-Störungen

Entsprechend der klinischen Heterogenität ist auch die genetische Architektur der ASS sehr variabel. Sie umfasst monogene und polygene Faktoren, und sowohl seltene Genomvarianten mit starker Penetranz für ASS wie gängige Genomvarianten mit schwächerer Penetranz, deren Häufung aber Ursache einer ASS sein kann⁶⁾. Die bekanntesten monogenen, mit ASS assoziierten Formen wurden schon vor einigen Jahren beschrieben (*Tab. 1*). Ihr Studium ermöglichte die Identifizierung gewisser «pathogener Mechanismen»^{6),7)}, ohne jedoch ein Korrelat zu einem spezifischen klinischen ASS-Phänotyp herstellen zu können.

Dank Fortschritten im Bereich der Genetik konnten in neuerer Zeit seltene und gängige Varianten polygener Formen mit ASS assoziiert werden^{8),9)}. Diese schliessen Kopienzahlvariationen (CNV) ein, die in einer Modifizierung der Chromosomenarchitektur bestehen, mit Verlust (Deletion) oder Übermass (Duplikation) an genetischem Material in einer mehr oder weniger grossen Chromosomenregion, und eine variable Anzahl Gene betreffen¹⁰⁾ (*Abb. 1*).

Im Verlaufe der letzten Jahre wurden zahlreiche CNV sowie deren Assoziation mit Entwicklungsstörungen wie z. B. ASS entdeckt. Es ist interessant festzustellen, dass ein CNV einerseits mit ASS, Schizophrenie oder intellektuellem Defizit assoziiert sein kann, und andererseits ein und dieselbe Störung durch mehrere CNV bedingt sein kann.

Die CNV (Deletion und Duplikation) auf dem Chromosom 16 in der Region 16p11.2 wurden in klinischer und molekularer Hinsicht in den letzten Jahren gut untersucht, und weitere CNV werden erforscht (*Tab. 2*). Für gewisse

CNV beträgt das Risiko, ASS zu entwickeln bis 40% (z. B. Duplikation 1q21.1)¹¹⁾. Als Beispiel sei erwähnt, dass die Prävalenz der CNV 16p11.2 für Deletion und Duplikation 1/1000 beträgt^{12),13)}. Das Risiko ASS zu entwickeln ist ca. 20% für die Deletion und ebenso gross für die Duplikation. Nur die Duplikation wurde mit der Schizophrenie assoziiert. Diese CNV erklären ca. 1% aller ASS-Fälle^{9),14)}. Die klinischen Manifestationen sind zahlreich (energetische Störung, Entwicklungsverzögerung, spezifische Sprachstörung, Makro- oder Mikrocephalie) und können sich schon früh in der Entwicklung zeigen.

Perinatale Faktoren, mütterliche Krankheiten und Umweltfaktoren

Perinatale Asphyxie, Frühgeburtlichkeit und intrauterine Wachstumsstörung sind bekannte Risikofaktoren für eine suboptimale Hirnentwicklung, mit Auswirkungen auf höhere kognitive Funktionen wie die soziale Kognition¹⁵⁾. Prä- und perinatale Risikofaktoren, die möglicherweise mit ASS einhergehen können, unterteilen sich in zwei Gruppen: Umweltbedingt toxische Elemente (Valproinsäure, Alkohol, Kokain) und mütterliche Krankheiten (Diabetes, Autoimmunkrankheiten, Allergien und Infekte wie Röteln, CMV, Influenza während der Schwangerschaft). Schliesslich könnten gewisse Umweltfaktoren wie Pestizide, Luftverschmutzung (Feinpartikel) oder gewisse hormonaktive Stoffe (*Endocrine Disrupters*) durch Beeinflussung der frühen Entwicklung gewisser Hirnstrukturen, eine Rolle beim Auftreten von ASS spielen. Studien am Tier gehen wohl in diese Richtung, es gibt derzeit jedoch keine formelle wissenschaftliche Beweise, die erlauben, eine Beziehung zwischen diesen Umweltfaktoren und einer pathogenen Wirkung auf den Menschen herzustellen¹⁶⁾.

Stoffwechselkrankheiten

Obwohl bei weniger als 10% der ASS-Patienten vorhanden¹⁷⁾, werden verschiedene Stoffwechselkrankheiten, wie Phenylketonurie, Kreatinmangel-Syndrome, Purinstoffwechselstörungen oder Adenylsuccinatylasemangel, mit dem Auftreten von ASS in Zusammenhang gebracht. ASS können Erstmanifestationen einer Oligosaccharidose sein. Metabolische Abklärungen sind bei einem Kind mit ASS indiziert, dessen klinische Anamnese Elemente wie Lethargie, zyklisches Erbrechen, früh aufgetretene Epilepsie, autistische Regres-

¹ Centre Cantonal Autisme, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

sion, unerklärter Immundefekt und/oder Dysmorphiezeichen, kognitiver Entwicklungsrückstand, Automutilation, Muskelschwäche sowie neurologische Zeichen wie Tonusanomalien oder Ataxie aufweist (vollständige Übersicht siehe¹⁸⁾).

Mit ASS assoziierte Komorbiditäten Motorische Entwicklungsstörung

Die Besonderheiten der motorischen Entwicklung bei ASS haben schon früh Aufmerksamkeit erregt¹⁹⁾ und umfassen eine verzögerte Entwicklung motorischer Kompetenzen, repetitive motorische Verhaltensweisen (Stereotypien), und ein auffälliges Gehmuster (Zehenspitzenengang, Ataxie, instabile Haltung). Insbesondere wurden gewisse Finger- und Handstereotypien sowie Gehmodelle, im Vergleich zu stereotypen Bewegungsmuster bei Patienten mit Entwicklungsrückstand oder bei Vergleichspopulationen, als typisch für ASS erkannt²⁰⁾. Das Vorhandensein dieser Stereotypien ist im Allgemeinen mit einer schwere-

ren kognitiven Störung und einer ungünstigeren Entwicklung verbunden. Beinahe 90% der Patienten mit ASS weisen kognitive Defizite und eine Störung der motorischen Entwicklung auf²¹⁾.

Spezifische Sprachstörung

Obwohl die verzögerte Sprachentwicklung im DMS-5 nicht mehr zu den diagnostischen Kriterien der ASS gehört, handelt es sich um eine häufige Komorbidität. Die Differentialdiagnose zwischen spezifischer Sprachstörung (z. B. Dysphasie) und ASS ist beim jungen Kind oft schwierig und erfordert eine spezialisierte Abklärung. Bei ASS können in der Tat mit Ausnahme einer isolierten expressiven Störung alle Arten Sprachstörung beobachtet werden²²⁾. Allgemein leiden Kinder mit ASS an einem gestörten Sprachverständnis und einer pragmatischen verbalen (und nonverbalen) Sprachstörung. Eine pragmatische Sprachstörung besteht in der Unfähigkeit, Sprache und nonverbale Zeichen (Gesten, Kontext) in der

Interaktion korrekt einzusetzen. Kinder mit ASS haben ein sehr beschränktes Bewusstsein des Sprachgebrauches und wenden Kommunikation unpassend oder ungenügend an. Es fällt ihnen oft schwer, eine Unterhaltung aufrecht zu erhalten und Redewendungen zu folgen. Die Störung der Pragmatik bleibt selbst beim erwachsenen ASS-Patienten mit einem guten kognitiven Niveau und ohne Störungen des Wortverständnisses bestehen^{23), 24)}.

Zu den charakteristischen, bei Kleinkindern mit ASS und Sprachverzögerung beobachteten Zeichen gehört fehlendes Zeigen mit dem Finger, fehlende Reaktion beim Nennen seines Vornamens, unmittelbare oder verzögerte Echolalie, eigentümliche Prosodie, Gebrauch der Drittperson um von sich selbst zu sprechen. Ältere Kinder kennzeichnen sich durch phrasenhafte, «auswendig gelernte» Ausdrucksweisen sowie wörtliche Interpretation und für bare Münze nehmen (Schwierigkeit Humor, Ironie, Doppelsinn zu verstehen). Eine

Syndrom	Gen	Klinische Charakteristika	ASS-Patienten mit Syndrom	Syndrom-Patienten die ASS aufweisen
Fragiles-X-Syndrom ^{43), 44)}	FMR1	Schwere der ASS korreliert mit geistiger Retardierung, Angstgefühlen, Schlafstörungen Dysmorphie (längliches Gesicht, Prognathismus, grosse Ohren, manchmal Makrozephalie)	2–3%	20–40%
Tuberöse Sklerose Bourneville ⁴⁵⁾	TSC1, TSC2	Entwicklungsrückstand und Auftreten von ASS, assoziiert mit früh manifesten infantilen Spasmen Hypopigmentierte Flecken, Angiofibrome, shagreen Patches, intrakardiale Rhabdomyome, kortikale Tubera	3–4%	40–80%
Neurofibromatose Typ 1 ⁴⁶⁾	NF1	Café-au-lait-Flecken, kutane und zerebrale Neurofibrome, N.opticus-Gliome, Makrozephalie, manchmal geistige Retardierung ASS assoziiert mit Aufmerksamkeitsstörungen (mit/ohne Hyperaktivität)	unbekannt*	25%
Dystrophinopathie Typ Duchenne ⁴⁷⁾	Xp21	Muskelschwäche, Zehenspitzenengang, neuropsychiatrische Störungen die mit einer Deletion des distalen Exons auf dem Dystrophin-Gen korrelieren	unbekannt*	17%
Angelman Syndrom – Duplikation 15q ^{48), 49)}	UBE3A	Hypotonie, geistige Retardierung, schwer gestörte Sprachentwicklung, Epilepsie	1–2%	>40%
PTEN Hamartom-Tumor-Syndrom ⁵⁰⁾	PTEN	Makrozephalie, geistige Retardierung, fokale und generalisierte epileptische Anfälle	unbekannt*	unbekannt*

* «Unbekannt» bedeutet, dass die Assoziation von ASS mit dem monogenen Syndrom bekannt und beschrieben ist, die Zahlen zur Prävalenz jedoch unbekannt oder in der Literatur inkonstant sind.

Tabelle 1: Beispiele monogener mit ASS assoziierter Syndrome

verzögerte Sprachentwicklung ist deshalb beim Kleinkind ein Warnzeichen. Im Gegensatz zum Kind mit ASS zeigt ein Kind mit einer spezifischen Sprachstörung Freude am gemeinsamen Spielen und der Austausch ist qualitativ und quantitativ gefälliger. In beiden Fällen soll das Kind auf eine mögliche Hörstörung abgeklärt werden, mittels Audiogramm und/oder evozierten Potentialen.

Epilepsie

Die Epilepsieprävalenz bei Patienten mit ASS wird allgemein auf 30% geschätzt, mit zwei Spitzen für das Auftreten einer Epilepsie: Die erste im Kleinkindesalter, die zweite in der Adoleszenz²⁵⁾. Bei gewissen klinischen Bildern kann eine autistische Regression epileptischen Ursprungs vermutet werden, wie im Falle erworbener Aphasie bei einer während dem Schlaf sehr aktiven Epilepsie (vom Typ kontinuierliche Spike-Wave-Aktivität), oder bei spät auftretenden infantilen Spasmen²⁶⁾. Bei einem Kind mit ASS, das eine verzögerte Sprachentwicklung, geringes oder fehlendes Interesse für die Klangumwelt zeigt und an Schlafstörungen leidet, sollte ein EEG durchgeführt werden.

Bei pädiatrischen Patienten mit tuberöser Sklerose Bourneville (TSB) besteht das Risiko, gleichzeitig mit spät auftretenden infantilen Spasmen eine kognitive Regression zu erfahren²⁷⁾. Selbst ohne Regression ist die kognitive Entwicklung im Allgemeinen ungünstig und das ASS-Risiko bei gleichzeitigem Bestehen

von infantilen Spasmen höher²⁸⁾. Frühzeitiges Beherrschen der infantilen Spasmen durch Vigabatrin soll die Schwere der Symptomatik von ASS begrenzen²⁹⁾. ASS können auch bei kindlichen epileptischen Syndromen wie West-, Lennox-Gastaut-, Doose- oder Dravet-Syndrom (schwere myoklonische Epilepsie des Säuglings) auftreten³⁰⁾.

Der Typ mit ASS assoziierter epileptischer Krisen (und epileptiforme Pattern) ist variabel; es gibt keine für Autismus spezifische Epilepsieform und antiepileptische Behandlung³¹⁾. In der Praxis, und angesichts der häufigen Assoziation von Epilepsie und ASS, muss beim geringsten Verdachtsmoment und insbesondere bei kommunikativer und sprachlicher Verhaltensregression sowie bei TSB an Epilepsie gedacht werden.

Schlafstörungen

Schlafstörungen (Einschlafstörungen, unbefriedigende Schlafdauer und -qualität) kommen bei 40-90% der Patienten mit ASS vor³²⁾. Diese Störungen werden bei der Anamneseaufnahme von allen Angehörigen angegeben. Zahlreiche Studien dokumentieren bei Patienten mit ASS kürzere Schlafdauer, verminderter Anteil REM-Schlaf und häufiges Aufwachen nachts³³⁾. Ein bekannter Mechanismus besteht in einem gestörten zirkadischen Rhythmus, bedingt durch eine Anomalie der Gene, welche die Melatoninproduktion regulieren (*Clock Genes*)³⁴⁾. Je schlechter ein Kind

mit ASS schläft, desto grösser ist das Risiko, hyperaktives Verhalten und schwere Stereotypen zu entwickeln³²⁾.

Bei einem Kind mit Schlafstörungen sollten, als Vorbedingung für das versuchsweise Einführen einer medikamentösen Therapie vom Typ Melatonin, verhaltenstherapeutische Massnahmen (Einschlafrituale, Schlafhygiene) ergriffen werden. Retrospektive (auf Rückmeldungen der Eltern beruhend) und prospektiv randomisierte Studien³⁵⁾ haben die Wirksamkeit von Melatonin nicht nur auf Schlafqualität und -dauer, sondern auch auf Symptome wie Angstgefühle und soziale Schwierigkeiten nachgewiesen. Eine weitere prospektive Studie hat gezeigt, dass die Mehrzahl der Kinder mit ASS auf eine Melatoninindosis von 1 oder 3 mg, 30 Minuten vor dem Schlafengehen verabreicht, ansprechen, mit einer Verbesserung des Einschlafens während 17 Wochen, ohne Nebenwirkungen und ohne Leber-, Nieren- oder endokrine Funktionsstörungen³⁶⁾.

Gastrointestinale Störungen

Die Assoziation gastrointestinale Störungen und ASS hat eine hohe Prävalenz, je nach Studie bis zu 90%³⁷⁾. In einer neueren Studie weisen 37% der Kinder mit ASS gastrointestinale Störungen auf, v. a. in Form von Obstipation, verglichen mit pädiatrischen Vergleichspopulationen signifikant häufiger als andere Störungen wie Durchfall, Erbrechen, schmerzhafte Darmperistaltik, Magenschmerzen³⁸⁾. Pathophysiologisch weisen Kinder mit ASS und gastrointestinalen Störungen eine mit entzündlichen Magendarmkrankheiten, wie Mo. Crohn oder ulzerös-hämorrhagische Kolitis, vergleichbare Schleimhautentzündung auf³⁹⁾. Gewisse Autoren erörtern die mögliche Rolle des Mikrobioms beim Entstehen der besonderen Verhaltensformen von Kindern mit ASS, und die Wirkung von Therapien wie Diäten (Ausschluss von Gluten/Kasein, ketogene Diät), Behandlung durch Probiotica oder Stuhltransplantation^{40), 41), 42)}. Keine dieser Massnahmen ist derzeit anerkannt und die ersten Resultate benötigen eine Bestätigung bevor diese Therapien empfohlen werden können.

Schlussfolgerung

ASS sind multiple Störungen mit zahlreichen Facetten, oft mit weiteren Störungen verbunden. Spezifisch ist ASS jedoch die gestörte soziale Interaktion und eine mangelhafte oder unangepasste Anwendung der Kommunikation. Initial wird man sich vergewissern, dass

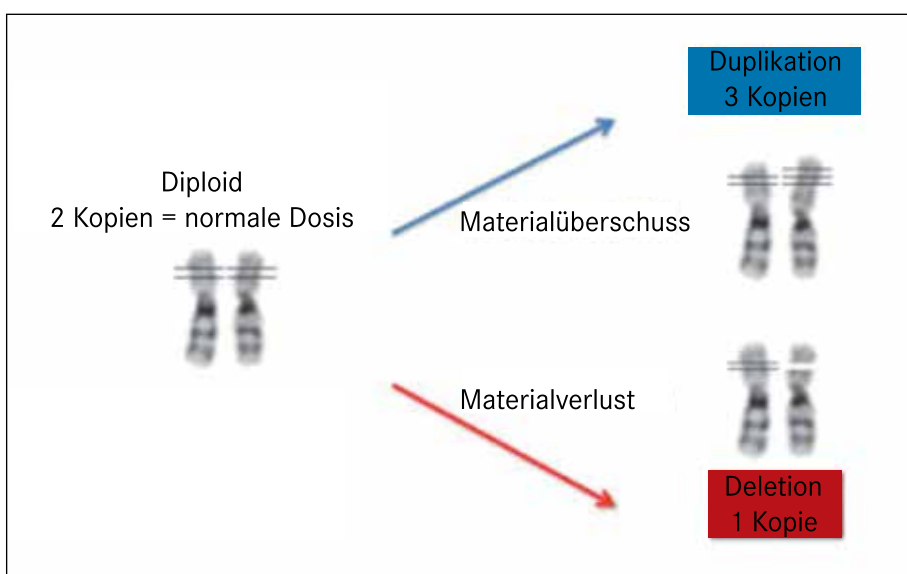


Abbildung 1: Kopienzahlvariationen (CNV) auf einem Chromosomenpaar. Links befindet sich ein («normales») diploides Chromosomenpaar mit 2 Kopien der Region. Die Deletion charakterisiert sich durch das Vorhandensein einer einzigen Kopie der Region auf dem Chromosomenpaar, während die Duplikation das genetische Material auf einem der Chromosomen verdoppelt, was zu 3 Kopien der Region führt.

das Kind nicht an einem neurosensorischen Defizit, wie Hör-, Seh- oder neuro-ophthalmologischer Störungen leidet, welches die Entwicklung von Kommunikationskompetenzen behindern könnte.

Am Entstehen von ASS sind zahlreiche und noch schlecht verstandene Ätiologien und pathogenetische Faktoren beteiligt, und die vorliegende Übersicht erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Man kann festhalten, dass die derzeit untersuchten biologischen Mechanismen ganz allgemein an der Hirnentwicklung beteiligt sind, ohne dass ein spezifischer Zusammenhang mit ASS nachgewiesen werden könnte. Wohl haben genetische Untersuchungen bei der Suche nach der Ätiologie in der klinischen oder Grundlagenforschung eine vorrangige Rolle eingenommen, der Blick des Kliniklers verbleibt jedoch zentral beim Erkennen des klinische Bildes und seiner Variabilität. Nur ein gemeinsamer Einsatz klinischer Kompetenzen und wissenschaftlicher Forschung werden zu einem besseren Verständnis der ASS und der Rolle der verschiedenen Risikofaktoren führen.

Kinder bei denen eine Autismus-Spektrum-Störungen vermutet wird, müssen pluridisziplinär abgeklärt werden. Dabei steht der Kinderarzt in vorderster Linie und ist auf mehreren Ebenen tätig: Von Frühdiagnostik bis zur Langzeitbetreuung gewisser Komorbiditäten und Unterstützung der Familie.

Referenzen

- 1 APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5. (Amer Psychiatric Pub Incorporated, 2013).
- 2 Malhotra D, Sebat J. CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell* 148, 1223-1241, doi:10.1016/j.cell.2012.02.039 (2012).

- 3 Sandin S et al. The familial risk of autism. *JAMA* 311, 1770-7, doi:10.1001/jama.2014.4144 (2014).
- 4 Grafodatskaya D, Chung B, Szatmari P, Weksberg R. Autism spectrum disorders and epigenetics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49: 794-809, doi:10.1016/j.jaac.2010.05.005.
- 5 Schiff M et al. Should metabolic diseases be systematically screened in nonsyndromic autism spectrum disorders? *PLoS One* 2011; 6: e21932, doi:10.1371/journal.pone.0021932.
- 6 Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci* 2015;16: 551-63, doi:10.1038/nrn3992.
- 7 de la Torre-Ubieta L, Won H, Stein J L, Geschwind DH. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nat Med* 2016; 22: 345-61, doi:10.1038/nm.4071.
- 8 Gaugler T et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nat Genet* 2014; 46: 881-5, doi:10.1038/ng.3039.
- 9 Sanders SJ et al. Insights into Autism Spectrum Disorder Genomic Architecture and Biology from 71 Risk Loci. *Neuron* 2015; 87: 1215-33, doi:10.1016/j.neuron.2015.09.016.
- 10 Watson CT, Marques-Bonet T, Sharp AJ, Mefford HC. The genetics of microdeletion and microduplication syndromes: an update. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2014; 15: 215-44, doi:10.1146/annurev-genom-091212-153408.
- 11 Bernier R et al. Clinical phenotype of the recurrent 1q21.1 copy-number variant. *Genet Med* 2015 doi:10.1038/gim.2015.78.
- 12 D'Angelo D et al. Defining the Effect of the 16p11.2 Duplication on Cognition, Behavior, and Medical Comorbidities. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 20-30, doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2123.
- 13 Zufferey F et al. A 600 kb deletion syndrome at 16p11.2 leads to energy imbalance and neuropsychiatric disorders. *J Med Genet* 2012; 49: 660-668, doi:10.1136/jmedgenet-2012-101203.
- 14 Fernandez BA et al. Phenotypic spectrum associated with de novo and inherited deletions and duplications at 16p11.2 in individuals ascertained for diagnosis of autism spectrum disorder. *J Med Genet* 2010; 47: 195-203, doi:10.1136/jmg.2009.069369.
- 15 Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 2011; 128: 344-355, doi:10.1542/peds.2010-1036.

- 16 Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz, Z. Genetic Syndromes, Maternal Diseases and Antenatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Front Neurosci* 2016; 10: 316, doi:10.3389/fnins.2016.00316.
- 17 Manzi B, Loizzo AL, Giana G, Curatolo P. Autism and metabolic diseases. *J Child Neurol* 2008; 23: 307-14, doi:10.1177/0883073807308698.
- 18 Campistol J et al. Inborn error metabolic screening in individuals with nonsyndromic autism spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58: 842-87, doi:10.1111/dmnc.13114.
- 19 Damasio AR, Maurer RG. A neurological model for childhood autism. *Arch Neurol* 1978; 35: 777-86.
- 20 Goldman S et al. Motor stereotypies in children with autism and other developmental disorders. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 30-8, doi:10.1111/j.1469-8749.2008.03178.x.
- 21 Rinehart N, McGinley J. Is motor dysfunction core to autism spectrum disorder? *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 697, doi:10.1111/j.1469-8749.2010.03631.x.
- 22 Chevrie-Muller C, Narbona, J. Le langage de l'enfant: aspects normaux et pathologiques. (Elsevier Masson, 2007).
- 23 Rapin, I. & Dunn, M. Update on the language disorders of individuals on the autistic spectrum. *Brain Dev* 2003; 25: 166-72.
- 24 Rapin I et al. Subtypes of language disorders in school-age children with autism. *Dev Neuropsychol* 2009; 34: 66-84, doi:10.1080/87565640802564648.
- 25 Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurol* 2002; 1: 352-8.
- 26 Deonna T, Roulet-Perez E. Early-onset acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome, LKS) and regressive autistic disorders with epileptic EEG abnormalities: the continuing debate. *Brain Dev* 2010; 32: 746-52, doi:10.1016/j.braindev.2010.06.011.
- 27 Saemundsen E, Ludvigsson P, Rafnsson V. Autism spectrum disorders in children with a history of infantile spasms: a population-based study. *J Child Neurol* 2007; 22: 1102-1107, doi:10.1177/0883073807306251.
- 28 Zaroff CM, Devinsky O, Miles D, Barr WB. Cognitive and behavioral correlates of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19: 847-852, doi:10.1177/08830738040190110101.
- 29 Bombardieri R, Pinci M, Moavero R, Cerminara C, Curatolo P. Early control of seizures improves long-term outcome in children with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2010; 14: 146-9, doi:10.1016/j.ejpn.2009.03.003.
- 30 Cuisset J-M et al. [Neuropediatric approach to autism]. *Arch Pediatr* 2005; 12: 1734-41, doi:10.1016/j.arcped.2005.09.016.
- 31 Depositario-Cabacar DF, Zelleke TG. Treatment of epilepsy in children with developmental disabilities. *Dev Disabil Res Rev* 2010; 16, 239-47: doi:10.1002/ddrr.116.
- 32 Goldman SE et al. Defining the sleep phenotype in children with autism. *Dev Neuropsychol* 2009; 34: 560-73, doi:10.1080/87565640903133509.
- 33 Malow BA et al. A sleep habits questionnaire for children with autism spectrum disorders. *J Child Neurol* 2009; 24: 19-24, doi:10.1177/08830738088321044.
- 34 Bourgeron T. The possible interplay of synaptic and clock genes in autism spectrum disorders. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2007; 72: 645-54, doi:10.1101/sqb.2007.72.020.
- 35 Wright B et al. Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial.

CNV Lokalisation	ER/ID*	ASS	Schizophrenie
1q21.1	Deletion/Duplikation	Duplikation	Deletion/Duplikation
7q11.23	Deletion/Duplikation	Duplikation	
7q36.3		Duplikation	Duplikation
15q11.2-13.1	Duplikation	Duplikation	
15q13.3	Deletion	Deletion	Deletion
16p13.3	Duplikation	Duplikation	Duplikation
16p11.2	Deletion/Duplikation	Deletion/Duplikation	Duplication
22q11.2	Deletion/Duplikation	Duplikation	Deletion
22q13.3		Deletion	Duplikation

*Entwicklungsrückstand/intellektuelle Defizite

Tabelle 2: Wichtigste mit ASS und weiteren Entwicklungsstörungen assoziierte CNV. Angepasst nach Malhorta und Sebat²⁾

- J Autism Dev Disord 2011; 41: 175-84, doi:10.1007/s10803-010-1036-5.
- 36 Malow B et al. Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. J Autism Dev Disord 2012; 42: 1729-37; author reply 1738, doi:10.1007/s10803-011-1418-3.
- 37 Buie T et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. Pediatrics 2010; 125 Suppl 1: S1-18, doi:10.1542/peds.2009-1878C.
- 38 Fulceri F et al. Gastrointestinal symptoms and behavioral problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder. Dig Liver Dis 2016; 48: 248-54, doi:10.1016/j.dld.2015.11.026.
- 39 Walker SJ, Fortunato J, Gonzalez LG, Krigsman A. Identification of unique gene expression profile in children with regressive autism spectrum disorder (ASD) and ileocolitis. PLoS One 2013; 8: e58058, doi:10.1371/journal.pone.0058058.
- 40 Vuong HE, Hsiao EY. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. Biol Psychiatry 2017; 81: 411-23, doi:10.1016/j.biopsych.2016.08.024.
- 41 Ghalichi F, Ghaemmaghami J, Malek A, Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. World J Pediatr 2016; 12: 436-42, doi:10.1007/s12519-016-0040-z.
- 42 Li Q, Zhou J-M. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. Neuroscience 2016; 324: 131-9, doi:10.1016/j.neuroscience.2016.03.013.
- 43 Bassell GJ, Warren ST. Fragile X syndrome: loss of local mRNA regulation alters synaptic development and function. Neuron 2008; 60: 201-14, doi:10.1016/j.neuron.2008.10.004.
- 44 Clifford S et al. Autism spectrum phenotype in males and females with fragile X full mutation and premutation. J Autism Dev Disord 2007; 37: 738-47, doi:10.1007/s10803-006-0205-z.
- 45 Lipton, JO, Sahin M. The neurology of mTOR. Neuron 2014; 84: 275-91, doi:10.1016/j.neuron.2014.09.034.
- 46 Morris SM et al. Disease Burden and Symptom Structure of Autism in Neurofibromatosis Type 1: A Study of the International NF1-ASD Consortium Team (INFACT). JAMA Psychiatry 2016; 73: 1276-84, doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.2600.
- 47 Ricotti V et al. Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. Dev Med Child Neurol 2016; 58: 77-84, doi:10.1111/dmcn.12922.
- 48 Lee SY et al. Ube3a, the E3 ubiquitin ligase causing Angelman syndrome and linked to autism, regulates protein homeostasis through the proteasomal shuttle Rpn10. Cell Mol Life Sci 2014; 71: 2747-58, doi:10.1007/s00018-013-1526-7.
- 49 Hogart A, Wu D, LaSalle JM, Schanen NC. The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13. Neurobiol Dis 2010; 38: 181-91, doi:10.1016/j.nbd.2008.08.011.
- 50 Buxbaum JD et al. Mutation screening of the PTEN gene in patients with autism spectrum disorders and macrocephaly. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2007; 144B: 484-91, doi:10.1002/ajmg.b.30493.

Korrespondenzadresse

Marine Jequier Gygax, neuropédiatre FMH
Centre Cantonal Autisme
Les Allières
Av. Beaumont 23
1010 Lausanne
Tél: +41213148029
marine.jequier@chuv.ch

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.