

**Diplomarbeit**

**Welche Bedeutung hat die Syndromologie in der  
Diagnose „Autismus Spektrum Störung“?**

eingereicht von  
**Doreen Uta Marit Hochmiller**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**  
an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am  
**Institut für Humangenetik**

unter der Anleitung von  
ao. Univ.-Prof. Mag. DDr. Erwin Petek

Graz, am 13.3.2014

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 30.1.2014

Doreen Uta Marit Hochmiller

In dieser Arbeit verwendete ich vorwiegend die grammatikalisch maskuline Form. Natürlich sind immer beide Geschlechter gemeint.

## **I. Danksagungen**

Hiermit möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mir beim Verfassen dieser Arbeit zur Seite gestanden sind.

Besonderer Dank gilt dabei Herrn Prof. DDr. Mag. Erwin Petek für die engagierte und gewissenhafte Betreuung meiner Diplomarbeit und die anregenden Diskussionen über Autismus.

Ich möchte mich bei meinen Freunden bedanken, die mich immer unterstützt und begleitet haben.

Zum Schluss möchte ich mich ganz besonders bei meiner Familie, bei meinen Eltern Dr. Elke und Dr. Richard Hochmiller sowie meinen Mann Mag. Helfried Hochmiller bedanken, die mich während des Studiums fachlich sowie menschlich stets unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Sohn Maurits, der größtes Verständnis für mein Studium aufbrachte und der mir durch seine unkomplizierte Art den Abschluss ermöglichte.

In liebevoller Erinnerung an meine Großmutter Dkfm. Jehsenko

## **II. Zusammenfassung**

### **Hintergrund**

Das verstärkte Auftreten von Autismus in den letzten Jahren führt zu neuen Überlegungen über die Ursache von Autismus. Um die Zusammenhänge bei der Entstehung der Erkrankung besser zu verstehen, ist es wichtig die verschiedenen Risikofaktoren in diesen Zusammenhang zu untersuchen. Das Ziel dieser Arbeit ist es die Bedeutung der Syndromologie in der Diagnose „Autismus Spektrum Störung“ heraus zu arbeiten.

### **Methodik**

Mittels Literaturrecherche konnte über die Entwicklung der Forschung im Bereich Autismus verschiedene Forschungsansätze und Ergebnisse untersucht werden. Diese Grundlagen fügte ich zu einem Gesamtbild zusammen, um so die Bedeutung der Syndromologie bei der Erkrankung „Autismus Spektrum Störung“ zu bewerten.

### **Ergebnisse**

Die Autismus Spektrum Störungen ist auf verschieden Einflussfaktoren wie Genetik, Umweltfaktoren, neuropathologischen sowie idiopathischen Ursachen zurückzuführen. Ein Anteil davon ist klar der Syndromologie zuzuordnen. Aufgrund dieses Anteils kann die Bedeutung klar dargestellt werden.

### **Schlussfolgerung**

Die Ergebnisse führen zu einem Anteil von rund 10 %, in denen die „Autismus Spektrum Störungen“ in Zusammenhang mit einem verifizierten Syndrom auftritt.

# **III. Abstract**

## **Background**

In the last years the increase of the diagnosis autism was tremendous. This leads to new thoughts about the reasons for this. It is important to know about the risk factors to understand the context between the development of this illness. The target of my work is the assessment of the syndromology in the diagnosis of autism spectrum disease.

## **Methods**

By analyzing the literature search I could find the progress of research in the area of autism and I could look into different research approaches and results. On this basis I made a general view to value the importance of the syndromology in the diagnosis autism spectrum disease.

## **Results**

The autism spectrum disease is due to different risk factors such as genetic, environmental, neuropathologic and idiopathic reasons. A part of this can be matched to the syndromology and the importance of this part can be clearly described.

## **Conclusion**

The results show that about 10% of autism spectrum disease occurs together with a verified syndrome.

### III. Abkürzungen

ASD	AutismSpectrumDisease
ICD	International ClassificationofDisease
DSM	Diagnosticand Statistical Manual of Mental Disorders
PRKCB1	ProteinkinaseCbeta 1
Fmr1	Fragile X Mental Retardation Gen
MECP2	methyl-CpGbindingprotein typ 2
NLGN	Neurogilin
DNA	Desoxyribonucleinacid
TSC	TuberousSclerosis Gen
GABA	gamma- Aminobutyricacid
En2	Engrailed
PTEN	Phosphatase andTensin homolog
OXTR	Oxytocin Receptor
TS	Tuberöse Sklerose
ADHD	Attention DeficitHyperactivityDisorder
FXS	Fragiles X Syndrom
CGG	Cytosin-Guanin-Guanin
FMRP	Fragile X Mental Retardation Protein
RNA	Ribonucleicacid
mRNA	Messenger RNA
DS	Down Syndrom
NF1	Neurofibromatose Typ 1

# Inhaltsverzeichnis

<b>I. Danksagungen</b> .....	<b>3</b>
<b>II. Zusammenfassung</b> .....	<b>4</b>
<b>III. Abstract</b> .....	<b>5</b>
<b>IV. Glossar und Abkürzungen</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Einleitung:</b> .....	<b>8</b>
<b>2 Autismus:</b> .....	<b>9</b>
2.1 <i>Definition, Historisches und Begriffsfindung</i> .....	9
2.2 <i>Ätiologie und Epidemiologie</i> .....	10
2.3 <i>Risikofaktoren:</i> .....	11
2.3.1 <i>Genetische Risikofaktoren:</i> .....	12
2.3.2 <i>Genetische Merkmale des Autismus:</i> .....	14
2.3.3 <i>Neuropathologische Risikofaktoren:</i> .....	15
2.3.4 <i>Umweltfaktoren</i> .....	16
2.4 <i>Klassifikation</i> .....	21
2.5 <i>Symptome</i> .....	24
<b>3 Der Syndromale Autismus</b> .....	<b>26</b>
3.1 <i>Definition Syndrome</i> .....	26
3.2 <i>Syndromaler Autismus:</i> .....	26
3.3 <i>Tuberöse Sklerose:</i> .....	27
3.3.1 <i>Definition</i> .....	27
3.3.2 <i>Ätiologie und Pathogenese</i> .....	27
3.3.3 <i>Assoziation mit Autismus</i> .....	28
3.3.4 <i>Bewertung des Zusammenhang TS und Autismus</i> .....	28
3.4 <i>Fragiles X Syndrom:</i> .....	29
3.4.1 <i>Definition:</i> .....	29
3.4.2 <i>Ätiologie und Pathogenese:</i> .....	29
3.4.3 <i>Phänotyp:</i> .....	30
3.4.4 <i>Assoziation mit Autismus:</i> .....	30
3.4.5 <i>Bewertung des Zusammenhangs</i> .....	31
3.5 <i>Down Syndrom:</i> .....	31
3.5.1 <i>Definition:</i> .....	31
3.5.2 <i>Ätiologie und Pathogenese:</i> .....	32
3.5.3 <i>Assoziation mit Autismus:</i> .....	32
3.5.4 <i>Bewertung des Zusammenhangs Autismus und DS</i> .....	35
3.6 <i>Weitere Syndrome</i> .....	36
<b>4 Zusammenfassende Bewertung:</b> .....	<b>37</b>
4.1 <i>Diskussion und Schlussfolgerung</i> .....	37
4.2 <i>Bewertung der auslösenden Faktoren</i> .....	38
4.3 <i>Bewertung der Häufigkeit</i> .....	38
<b>5 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>39</b>

## 1 Einleitung:

Das Auftreten von Autismus Spektrum Störungen, im Folgenden kurz ASD genannt, das sich von der englischen Bezeichnung „Autism Spectrum Disease“ ableitet, ist in den vergangenen Jahren gestiegen. Lag zu Beginn der Forschungen die Häufigkeit des Auftretens von Autismus Spektrum Störungen bei 0,041% so liegt der weltweite Median heute bei 0,62-0,72%. Neben dem verstärktem Auftreten diverser Risikofaktoren ist auch ein besseres und früheres Diagnoseverfahren die Ursache für diesen Anstieg.<sup>1</sup>

Das Auftreten der Störung beginnt bereits im frühen Kindesalter und manifestiert sich durch Auffälligkeiten in der sozialen Interaktion, in der Kommunikation und durch stereotype Verhaltensmuster. Die Ursache für das Auftreten ist gemäß aktuellem Forschungsstand nicht restlos aufgeklärt. Dabei können genetische Ursachen sowie psychosoziale und biologische Umweltfaktoren in der Ätiologie von Autismus Spektrum Störungen eine Rolle spielen.<sup>2</sup>

ASD sind häufig multifaktoriell, wobei viele verschiedene Risikofaktoren zusammen eine Rolle spielen.<sup>3</sup> Autismus kann auch auf dem Boden einer anderen Grunderkrankung auftreten. Auf diese Form des syndromalen Autismus möchte ich im Besonderen eingehen. Dabei untersuche ich die Bedeutung der Syndromologie in der Diagnose Autismus Spektrum Störung.

In der Arbeit gebe ich einen Überblick über das Krankheitsbild Autismus, multifaktorielle Erkrankungen, Genetik Neuropsychiatrische Störungen sowie den Autismus Spektrum Störungen. Ich gehe speziell auf die drei häufigsten genetischen Erkrankungen ein, deren Betroffene Merkmale zeigen, die autistischen Verhaltensweisen zuzuordnen sind. Dabei zeige ich den Zusammenhang zwischen den häufigsten Syndromen und dem Auftreten von typischen Charakteristika.

Zum Schluss werde ich eine Bewertung zu den oben genannten Zusammenhängen geben und einen Ausblick auf weitere Forschungsarbeiten.

## 2 Autismus:

### 2.1 Definition, Historisches und Begriffsfindung

Im Jahr 1911 wurde das erste Mal der Begriff „Autismus“ von dem Psychiater Paul Eugen Bleuler beschrieben. Er leitete das Wort von dem griechischen Wort „autos“, das soviel bedeutet wie „selbst“, und „ismos“, dem Zustand oder Orientierung ab. Bleuler beschrieb damit Personen, die soziale Kontaktschwierigkeiten hatten, sich zurückzogen und Störungen des Realitätsbezuges hatten.<sup>4</sup> Er ordnete diese Symptome den schizophrenen Erkrankungen zu.

Im Jahr 1943 beschrieb der Kinderpsychiater Leo Kanner 11 Kinder, die deutliche Auffälligkeiten in der Sprache und der Kommunikation zeigten. An diesen Kindern beschrieb Kanner die 4 Kernsymptome von Autismus:

1. Beeinträchtigung von reziproken sozialen Interaktionen
2. Eine abnorme Sprachentwicklung
3. Repetitive und ritualisierende Verhaltensweisen
4. Ein eingeschränktes Interessensspektrum

Diese Kinder hatten auch massive Kontakt- und Beziehungsstörungen. Kanner vermutete, dass es sich dabei um eine angeborene Störung im Bereich des affektiven Cortexes handelt, genau so, wie andere Kinder mit angeborenen Fehlbildungen oder geistigen Defiziten auf die Welt kommen.<sup>5</sup>

Der österreichische Kinderarzt Hans Asperger veröffentlichte 1944 die erste Definition des späteren Asperger Syndroms. Er beschrieb Kinder im Alter von 6-11, die alle eine erhebliche Störung im sozialen Umgang und mit anderen Menschen hatten. Diese Störung betraf fast ausschließlich Knaben. Die meisten von diesen Kindern hatten eine normale Intelligenz oder waren hochbegabt, einige hatten eine Sonderbegabung. Diese Sonderbegabung äußerte sich dadurch, dass diese Kinder bis in das kleinste Detail über dieses eine Thema Bescheid wussten.

Asperger erkannte auch, dass es zu einem gehäuften Auftreten in Familien kam, in denen aus der Anamnese andere auffällige Familienmitglieder vorhanden sind. Dadurch vermutete er, dass diese Störung eine angeborene genetische Ursache haben muss.

Das andere Auffällige bei Aspergers Arbeit war, dass es sich bei den betroffenen Kindern fast ausschließlich um Knaben handelte. Dies lässt wiederum vermuten, dass die Vererblichkeit von der väterlichen Seite ausgehen muss.<sup>6</sup>

Lange wurden die Entdeckungen von Asperger nicht ernst genommen. Man orientierte sich an den Erkenntnissen von Kanner, die den Autismus als eine frühe Form der schizophrenen Störung schließen ließen. Dadurch erfolgte auch nach der damals gültigen ICD9 (International Classification of Disease) die Klassifizierung des Autismus nahe an den Psychosen.<sup>7</sup>

In der neuen Definition der Weltgesundheitsorganisation, der ICD 10, wird Autismus zu den „tiefgreifenden Entwicklungsstörungen, die durch qualitative Abweichungen in den wechselseitigen sozialen Interaktionen und Kommunikationsmustern und durch ein eingeschränktes, stereotypes, sich wiederholendes Repertoire von Interessen und Aktivitäten gekennzeichnet sind“, gezählt.<sup>8</sup> Diese qualitativen Auffälligkeiten sind in allen Situationen ein grundlegendes Funktionsmerkmal des betroffenen Kindes.

1979 stellten Wing und Gould in einer Studie fest, dass es Kinder gibt, die nicht den klassischen Kriterien für Autismus entsprachen. Diese Kinder wiesen ein auffälliges Sozialverhalten auf, sodass die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer psychiatrischen Erkrankung sehr hoch war. Sie nannten es „autistisches Spektrum“.<sup>9</sup> Dadurch wurde in den Klassifikationen die Untergruppe des atypischen Autismus und des „Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified“.

## 2.2 Ätiologie und Epidemiologie

Seit der ersten epidemiologischen Studie von Lotter ist die Prävalenz, die Anzahl der Erkrankten zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer definierten Bevölkerungsgruppe, von Autismus Spektrum Störungen stetig gestiegen. Diese zeigte, dass 4 von 10000 Personen in den vereinigten Staaten von Amerika autistische Symptome aufweisen.<sup>3</sup> Als mögliche Ursache für diesen Anstieg nahmen sie an, dass sich die Diagnosekriterien für den Ein- oder Ausschluss von Autismus geändert haben.<sup>10</sup>

Heutzutage werden die Ursachen für diesen Anstieg sehr kontroversiell diskutiert. Als mögliche Auslösfaktoren werden 4 Haupthypothesen genannt:

1. Die Diagnosekriterien wurden mit der Publikation von DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) geändert,
2. Diagnostischer Zuwachs und Erweiterung,
3. Eine gesteigerte Aufmerksamkeit für Zeichen und Symptome von Autismus und
4. Ein individuelles Risiko für verschiedene Risikofaktoren, wie zum Beispiel ein erhöhtes mütterliches Alter bei der Geburt des Kindes.<sup>11</sup>

Ob dieser Anstieg in einem Zusammenhang mit dem Anstieg von anderen Risikofaktoren steht, kann nicht genau gesagt werden. Der wahrscheinlichste Grund für diesen Anstieg ist, dass die Aufmerksamkeit für diese Erkrankung gesteigert wurde.<sup>12</sup> Andererseits gab es Veränderungen in der Diagnosestellung und die Patienten sind bei Diagnosestellung jünger.<sup>13</sup>

Heutzutage ist die weltweite Prävalenz von Autismus im Durchschnitt 0,62-0,70%.<sup>12</sup> Dies entspricht annähernd einer Verdopplung der betroffenen Patienten in den letzten Jahren.

Die Prävalenz für alle tiefgreifenden Entwicklungsstörungen beträgt 6-10/1000. Davon haben 50% der Betroffenen eine geistige Behinderung, 30% eine geringe Verringerung der Intelligenz und 20% haben eine normale oder auch überdurchschnittliche Intelligenz. Die Prävalenz des frühkindlichen Autismus beträgt 1-6/1000. Knaben sind davon 4-mal häufiger betroffen als Mädchen.<sup>14,15</sup>

Die Prävalenz für das Asperger Syndrom beträgt 0,25 Promille, wobei auch hier wiederum Knaben 8-mal häufiger betroffen sind als Mädchen. Der Grund, warum Knaben häufiger betroffen sind als Mädchen, hat laut Lintas et al.<sup>16</sup> mit den höheren fetalen Androgenspiegeln bei Knaben zu tun.

Aufgrund von externen Stressfaktoren kann es zu einer Unterdrückung des Proteinkinase C beta Gen (PRKCB1) im Temporallappen kommen. Dies kann eine Veränderung des PRKCB1 Isozymes zur Folge haben. Diese epigenetische Interaktion steht in Zusammenhang mit Autismus. Während Frauen aufgrund anderer Hormone gegen diese Isozymaufteilung geschützt sind, kann dies bei Männern auftreten. Dies erklärt zum Teil, warum es eine männliche Prädominanz für Autismus gibt und warum Männer auf Umweltfaktoren empfindlicher reagieren.<sup>17</sup>

Die oben erwähnte Studie beweist, dass Männer häufiger von ASD betroffen sind. Es unterstützt die Hypothese, dass höhere fetale Androgenspiegel in Knaben eine höhere Erregung im Corpus amygdaloidem des medialen Teils des Temporallappens haben und so Knaben sensitiver in Bezug auf Umweltfaktoren sind.

### **2.3 Risikofaktoren:**

Autismus Spektrum Störungen zeigen ein breites Spektrum an möglichen Entstehungsursachen. Dazu gehören genetische Ursachen als auch Umweltfaktoren und eine Interaktion zwischen beiden. Epidemiologische Studien haben verschiedene Risikofaktoren entdeckt.<sup>18</sup> Keiner von diesen Risikofaktoren ist alleine für das Auftreten von Autismus Spektrum Störungen verantwortlich. Das Zusammenspiel von Genen und Umweltfaktoren ist bis heute noch in den Anfangsstadien der Forschung.<sup>19</sup>

Schon zu Zeiten der Erstbeschreibung durch Kanner und Asperger wurde eine genetische Ursache für das Auftreten des Autismus angenommen. Der Autismus weist eine multifaktorielle Genese auf, wobei die genetische Komponente mit bis zu 90% sehr stark vertreten ist.<sup>20</sup> Trotz intensiver Forschungsarbeit ist bis dato kein Gen

gefunden worden, das die einzige Ursache für die Entstehung dieser Erkrankung darstellt.

Man vermutet heutzutage, dass bis zu 100 Gene an der Entstehung des Autismus beteiligt sind.<sup>21</sup> Ein gehäuftes familiäres Auftreten kommt ebenso vor, wie ein bis zu 96%iges Auftreten bei monozygoten Zwillingen.<sup>14 15</sup>

### 2.3.1 Genetische Risikofaktoren:

Bis heute wurden mehrere Gene identifiziert, die im Zusammenhang mit dem Auftreten von Autismus stehen. Einige dieser Gene sind am X-Chromosom lokalisiert. Dazu gehören:

1. Fmr1, das Fragile X Mental Retardation Gen, auf das ich später noch näher eingehen werde,
2. methyl-CpGbinding protein type 2 gene (MECP2), das in Verbindung mit dem Rett-Syndrom steht, welches nach der ICD 10 ebenso wie der Autismus zu den tiefgreifenden Entwicklungsstörungen gehört<sup>22</sup> Dieses Protein ist im Zentralnervensystem bei der Regulation und der Entwicklung von synaptischen Verbindungen aktiv.<sup>23</sup> MeCP2-Gen ist auf dem q Arm des X-Chromosoms lokalisiert. Da es an das X-Chromosom gebunden ist, ist es auch an die Inaktivierung des X-Chromosoms gebunden. Bis vor kurzem war von MeCP2 nur bekannt, dass es für die Stilllegung von Genen verantwortlich ist.<sup>24</sup>

Die Genstilllegung steht jedoch nicht mit der Aktivität des MeCP2 in Beziehung. Dieses Protein bindet die methylierte DNA<sup>25</sup> und geht nach der Bindung einen Komplex mit dem Enzym Histon Deacetylase 1 ein. Dadurch werden Acetylgruppen von Histonen entfernt. Die genaue Funktion von MeCP2 in Zusammenhang mit ASD ist nicht geklärt. Ob MeCP2 als Promotor oder Stopper bei der epigenetischen Regulation von Autismus fungiert, ist unklar. Fest steht, dass es eine Korrelation zwischen der verringerten Expression von MeCP2 und ASD gibt.

3. NLGN 3 und NLGN 4  
Auch können Mutationen im Neurogilin 3 und 4, das an das X-Chromosom gekoppelt ist, Autismus verursachen.<sup>26</sup> In dem menschlichen Genom wurden 5 Gene entdeckt, die für Neurogilin codieren. Bei Patienten mit Autismus Spektrum Störungen wurden Veränderungen in diesen Genen gefunden. Die betroffenen Gene sind auf 3q26 (NLGN1), 17p13 (NLGN2), Xq13 (NLGN3) und Xp22.3 (NLGN4) lokalisiert.  
Mutationen von NLGN3 und NLGN4 sind am häufigsten bei der Entstehung von Autismus Spektrum Störungen anzutreffen. Diese Mutationen sind häufiger bei Knaben zu finden, als bei Mädchen.<sup>27</sup> Die Folge von diesen Mutationen ist, dass es zu einer Störung von Neurogilinverarbeitenden Prozessen kommt, wodurch die Stimulierung von der Synapsenbildung gestört ist.<sup>28</sup>

Möglicherweise sind diese Veränderungen der synaptischen Verbindungen die zugrunde liegende Ursache für alle Patienten mit einer Autismus Spektrum Störung.

4. TSC1 und TSC2, die für die Entstehung der Tuberösen Sklerose verantwortlich sind. Auf diese Erkrankung komme ich ebenfalls später noch zurück.

Außerdem führen Mutationen in DLX, Reelin, Engrailed und PTEN zu autistischem Phänotyp und zu neurologischen Pathologien.

- DLX Gene wurden mit Autismus assoziiert.<sup>29</sup> Diese Gene regulieren normalerweise die Entwicklung von einer Untergruppe von kortikalen und strialen Neuronen. An zwei mit Autismus in Verbindung stehenden Orten, nämlich 2q31.1 und 7q21.3, enthalten ebenfalls die DLK1/2 und DLX5/6 Komplexe. In einer Studie wurde berichtet, dass Mutationen in den DLX Genen 2 und 5 die Entwicklung von GABA Neuronen im Vorderhirn verändern.<sup>30</sup> Veränderungen in dem GABAergen System können ebenfalls mit eine Ursache für die Ausbildung von Autismus sein.
- Reelin: Dieses Gen ist auf Chromosom 7 lokalisiert. Es wird auch mit der Entstehung von Autismus in Zusammenhang gebracht.<sup>31</sup> Normalerweise wird Reelin im Gehirn von Erwachsenen von GABAergen Neuronen exprimiert.<sup>32</sup> Außerdem reguliert Reelin das Wachstum von dendritischen Zellen in GABAergen Kleinhirn-Purkinjezellen.<sup>33,34</sup>
- Engrailed (En2): Dieses Gen ist ebenfalls auf Chromosom 7 lokalisiert und kann mit Autismus in Verbindung gebracht werden. Die Patienten weisen neuronale Veränderungen auf.
- PTEN (Phosphatase and Tensin homolog): Mutationen im PTEN, das ein Tumorsuppressorgen ist, kann zu autistischen Symptomen führen. Dieses Gen ist auf Chromosom 10q23 lokalisiert.<sup>35</sup> Die Folge dieser Veränderung äußert sich in einer autosomal dominanten Erkrankung, dem Cowden Syndrom, die zur Ausbildung von multiplen Harmatomen und zu Makrocephalus führt.<sup>20</sup> Kinder, die autistische Symptome aufweisen und einen Makrocephalus haben, sollten auf eine PTEN-Gen Mutation getestet werden, auch wenn andere harmatomale Syndrome fehlen, da bei einer Gruppe von ASD und Makrocephalus 17% von den Betroffenen eine Mutation in diesem Gen aufwiesen.<sup>36</sup>

Die ersten genetischen Ursachen, die in Zusammenhang mit Autismus gebracht wurden, waren in Kombination mit anderen Syndromen. Dazu gehören Tuberöse Sklerose, das Tumorsuppressorgen PTEN<sup>13</sup> und Fragile X Syndrom. Fragiles X-Syndrom, Tuberöse Sklerose und Trisomie 21 sind die häufigsten genetischen Erkrankungen, bei denen auch eine autistische Komponente vorhanden ist.<sup>20</sup>

### 2.3.2 Genetische Merkmale des Autismus:

Schon die Urväter der Autismus Forschung Kanner ( 1943)<sup>5</sup> und Asperger (1944)<sup>6</sup> vermuteten, dass es sich bei der von ihnen erkannten und beschriebenen Verhaltensauffälligkeit am ehesten um eine angeborene Störung handeln muss.

In Studien, die in Familien durchgeführt wurden, in denen Autismus gehäuft vorkam, wurde auf eine genetische Komponente in der Ätiologie des Autismus geschlossen. Darin wurde gezeigt, dass das Risiko eines Kindes an Autismus zu erkranken um 5% höher ist, wenn das Geschwisterkind ebenfalls an Autismus erkrankt ist. Wahrscheinlich ist das Risiko sogar noch höher, muss doch bedacht werden, dass Eltern, die bereits ein an Autismus erkranktes Kind haben, häufig kein weiteres mehr bekommen.

Des Weiteren liegt die Konkordanz Rate bei monozygoten Zwillingen bei 64%, wobei sie bei dizygoten Zwillingen bei 9% liegt.<sup>37</sup> In anderen Studien, in denen die Einschlusskriterien anders gewählt wurden, lag die Konkordanz bei monozygoten Zwillingen bei 82%, im Gegensatz zu dizygoten Zwillingen mit 10%.<sup>38</sup> In einer Studie nach Freitag<sup>39</sup>, die an monozygoten Zwillingen durchgeführt wurde, lag die Konkordanz Rate sogar bei bis zu 96%.

Diese Tatsache lässt darauf schließen, dass es noch andere Risikofaktoren für die Entstehung von Autismus geben muss. Ein weiteres Argument, das für die genetische Ursache des Autismus spricht, ist die Tatsache, dass Verwandte ersten Grades häufig leichte, klinisch nicht manifeste Probleme auf sozialer und kommunikativer Ebene haben.

Dadurch wird vermutet, dass eine Disposition für die Störung vorliegt, diese aber meist subklinisch bleibt und nur in seltenen Fällen zu einer schweren autistischen Störung und somit zum Vollbild des Autismus führt. Interessanterweise zeigen die Eltern von autistischen Kindern häufig milde klinische Symptome. Diese Tatsache lässt darauf schließen, dass eine gewisse genetische Prädisposition von den Eltern an die Kinder vererbt werden muss.

Ob die Kinder von Autisten auch wieder autistische Züge hätten, lässt sich leider nicht nachvollziehen, da die meisten Autisten kinderlos sind. Umweltfaktoren spielen für die Entstehung dieser Störung nur eine untergeordnete Rolle. In vier Studien wurde gezeigt, dass Geschwister von Autisten ein erhöhtes Risiko haben, an einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung zu erkranken, die nicht dem Autismus entspricht.<sup>40 41 42</sup>

Die häufigste Chromosomenveränderung, die zu der Erkrankung des Autismus führt, ohne in einem Zusammenhang mit einem anderen Syndrom assoziiert zu sein, ist eine Duplikation in der 15q11-q13 Region. Bei 5% der Patienten mit Autismus ist diese genetische Veränderung nachzuweisen. Bei 1% der Krankheitsfälle liegt die Ursache in einer großen Mikrodeletion auf Chromosom 16p11.2 und 22q.<sup>43</sup>

In den letzten Jahren wurde festgestellt, dass Autismus hauptsächlich durch Kombinationen von häufigen Veränderungen verursacht wird. Dabei handelt es sich um eine große Anzahl von seltenen, sich wiederholenden oder nicht wiederholenden Mutationen, die zur Ausbildung von ASD führen.<sup>44</sup>

Jamain et al.<sup>26</sup> identifizierte einige wenige Gene, von denen mit Sicherheit gesagt werden kann, dass sie im Zusammenhang mit Autismus Spektrum Störungen stehen.

Mindestens zwei Orte auf dem X-Chromosom sind für eine Prädisposition von Autismus verantwortlich. Bei Frauen, die an Autismus erkrankt sind, wurde eine de novo Chromosomendeletion an Xp22.3 entdeckt. Der zweite Ort an Xq13-21 zeigte eine höhere Allele „sharing around markers“ DXS7132 (52 cM) und DXS6789 (62 cM) in Analysen von betroffenen Geschwistern von 2 unterschiedlichen Genomscans.<sup>26</sup>

Bailey et al.<sup>45</sup> vermuteten, dass Autismus eine heterogene Erkrankung ist, die mit diversen Ursachen inklusive genetischen in Verbindung gebracht werden kann. Außerdem kommt Autismus in einer engen Komorbidität mit vielen weiteren psychischen Störungen vor. Die meisten dieser sind mit geistiger Behinderung assoziiert.

### **2.3.3 Neuropathologische Risikofaktoren:**

Autismus ist häufig mit mentaler Retardierung verknüpft. Auch Epilepsie und Angststörungen sind häufige Begleiterscheinungen.<sup>46 47</sup>

Der Beginn der Erkrankung bei Kindern ist nicht einheitlich. Bei manchen Kindern manifestieren sich die Symptome bereits vor dem 18. Lebensmonat. 25%-40% der Kinder mit Autismus scheinen sich initial bis 18-24 Monaten normal zu entwickeln. Wann sie sich dann zurückentwickeln, ist unklar.

Dieser unterschiedliche Beginn der Erkrankung lässt auf verschiedene neuropathologische Ursachen schließen. In post mortal durchgeführten Autopsiestudien an Patienten, die an Autismus litten, wurden prä- und postnatale Entwicklungsabnormalitäten entdeckt, die mehrere Regionen des Gehirnes betreffen. Dazu gehören das Kleinhirn, die kortikale weiße Substanz, der Mandelkern (Corpus amygdaloidem), der Hirnstamm und die Großhirnrinde.<sup>48</sup>

Die epigenetische Regulation des Oxytocin Rezeptor Gen (OXTR) spielt ebenfalls eine Rolle in der Ätiologie von ASD.<sup>49</sup>

Lange wurde dem Oxytocin, zusammen mit Vasopressin, eine prosoziale Funktion zugeschrieben.<sup>50</sup> Insel et al. war der Erste, der einen Zusammenhang zwischen Oxytocin und ASD vermutet hat.<sup>51</sup>

In Tierversuchen an OXTR und Oxytocin-knockout Mäusen wurde gezeigt, dass sie ein verringertes soziales Gedächtnis haben und außerdem war ihre Fähigkeit, andere Individuen zu erkennen, reduziert. Beides sind häufige Symptome bei ASD.<sup>52</sup>

### **2.3.4 Umweltfaktoren**

Obwohl genetische Faktoren in der Entstehung von Autismus Spektrum Störungen eine große Rolle spielen, dürfen Umweltfaktoren bei der komplexen Pathogenese von Autismus Spektrum Störungen nicht vergessen werden. Dazu gehört: Contergan (Thalidomid), Valproinsäure, Thiomersal, mütterliche Infektion und Impfungen.

#### **2.3.4.1 Thalidomid und Valproinsäure:**

Thalidomid, ein Sedativum, wurde in den 50er und 60er Jahren unter dem Markennamen Contergan häufig von Schwangeren als antinausetisches Medikament eingenommen. Die Einnahme dieser Substanz führte, neben den anderen Nebenwirkungen dieses Arzneimittels, zu einem Anstieg der Inzidenz von autistischen Kindern.<sup>54</sup>

In manchen Studien wurde auch ein Zusammenhang zwischen Autismus und Serotonin hergestellt.<sup>55 56</sup> Thalidomid bewirkt am Tag 9 der Embryonalperiode gesteigertes Serotonin im Plasma, im Hippocampus und im frontalen Cortex. Durch dieses veränderte Serotoninsystem kommt es möglicherweise zum Auftreten von Autismus.

Valproinsäure ist der mit Abstand beste untersuchte Umweltfaktor für die Entstehung von Autismus. Valproinsäure wird erfolgreich für die Behandlung von Epilepsien und bipolaren Störungen eingesetzt. So wie auch Thalidomid bewirkt Valproinsäure eine Erhöhung der Serotoninspiegel im Hippocampus, im frontalen Cortex und im Kleinhirn bei Embryonen am 9. Entwicklungstag.<sup>57</sup>

Valproinsäure verbessert die DNA-Demethylierung. Dieser Vorgang ist wichtig für die reversible Hypermethylierung bei Epilepsie und Depression, kann aber mit methylierenden Prozessen, die für die normale Entwicklung des Gehirnes wichtig sind, interferieren. Die Kinder von Patientinnen, die in der frühen Schwangerschaft Valproinsäure eingenommen haben, haben ein erhöhtes Risiko an Autismus zu erkranken.<sup>58</sup>

In einer Studie, die an Ratten durchgeführt wurde, wurde gezeigt, dass der Nachwuchs von weiblichen Ratten, denen Valproinsäure gegeben wurde, eine Reduktion der Purkinje-Fasern im Kleinhirn von 11%. Außerdem ist das Volumen des Kleinhirns herabgesetzt (31%). Dadurch ist die Anzahl der Neurone in der inferioren Olive signifikant reduziert.<sup>59</sup>

#### **2.3.4.2 Quecksilber:**

Methylquecksilber ist eine echte organische Verbindung. Eine Exposition in der Kindheit ist mit Veränderungen in der Sprache, der Aufmerksamkeit und des Gedächtnis verbunden.<sup>60 61 62</sup>

Eine akute Vergiftung mit Methylquecksilber während der Entwicklung führt zu einem Zelltod im Hippocampus, zu einer Reduktion der Neurogenese und zu schweren Lerndefiziten. Dies zeigten Falluel-Morel et al<sup>61</sup> in einer Studie. Schon eine einzige Applikation von Methylquecksilber führt zu einem Verlust von ¼ der Größe des Hippocampus, wobei auch noch Tage später die Zellzahl um die Hälfte gesunken ist. Dies wurde zwar an Ratten gezeigt, jedoch auch Menschen sind von dieser Vergiftung nicht verschont. Menschen, die viel Waltran essen oder in stark umweltverschmutzten Regionen leben, können höhere Level an Methylquecksilber erreichen.

Eine andere mögliche Ursache zu einem erhöhten Level von Quecksilber zu kommen und somit einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung von Autismus zu haben, ist Thiomersal. Dies ist eine organische Verbindung, die Quecksilber enthält. Thiomersal wurde seit den 30er Jahren in großem Umfang genutzt, um biologische Produkte und Medikamente, dazu gehören auch Impfstoffe, vor einer mikrobiellen Verunreinigung zu schützen.

In Thiomersal ist nicht Methylquecksilber enthalten, sondern Ethylquecksilber, von dem einige Eltern angenommen haben, dass diese Substanz die Ursache für das Auftreten von geistigen Beeinträchtigungen, inklusive Autismus, ist.<sup>63</sup>

Seit dem Ende der 90er Jahre wurde über einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von thiomersalhältigen Impfungen und dem Entwicklungsergebnis diskutiert. Das war zu dem Zeitpunkt, als festgestellt wurde, dass für Kinder, die mehrere thiomersalhältige Impfungen in jungen Jahren erhielten, das Risiko besteht den Grenzwert für Methylquecksilber zu überschreiten.<sup>64</sup>

In mehreren epidemiologischen Studien wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen in der Kindheit erhaltenen Impfungen, die Thiomersal enthielten, und Entwicklungsstörungen inklusive Autismus herauszufinden. Das Ergebnis war nicht eindeutig und es konnten sowohl signifikante als auch nicht signifikante Assoziationen beschrieben werden.<sup>64 65 66</sup>

#### **2.3.4.3 Alkohol während Schwangerschaft:**

Alkoholkonsum in der Schwangerschaft bewirkt eine Verringerung des fetalen Wachstums.<sup>67</sup> Dabei ist nicht auszuschließen, dass in Folge der geistigen Retardierung autistische Merkmale auftreten. In einer großen prospektiven Studie von Eliassen und Coautoren<sup>68</sup> konnte kein Zusammenhang zwischen Alkoholexposition und Autismus herausgefunden werden.

#### **2.3.4.4 Geburtsrisiken Mütterliche Risikofaktoren**

In einer Studie von Langridge <sup>69</sup> wurde gezeigt, dass mütterliche Risikofaktoren während der Schwangerschaft einen Einfluss auf die Entstehung von Autismus Spektrum Störungen haben kann. Als mögliche präpartale Ursachen werden erwähnt: Drohender Abort vor der 20SSW, Schwangerschaftshypertonus, Harnwegsinfekte, Asthma und vorzeitige Plazentalösung.

Im Vergleich zu einer Spontangeburt besteht ebenfalls ein höheres Risiko für die Ausbildung einer ASD bei jeglicher Komplikation während des Geburtsvorganges.

Des Weiteren zeigen alle Formen des Geburtsvorganges (Vakuumextraktion, Forceps, geplante oder notfallmäßige Sectio, Beckenendlage) und jede Komplikation während des Geburtsvorganges ein erhöhtes Risiko eine Autismus Spektrum Störung zu entwickeln.

#### **2.3.4.5 Mütterliches Rauchen**

Mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft führt zu einem verringerten fetalen Wachstum. <sup>70</sup> Möglicherweise beeinflusst das Rauchen die Verhaltensentwicklung des Kindes. <sup>71</sup> Ob ein Zusammenhang des Rauchens als möglicher Risikofaktor für Autismus besteht, kann nur vage vermutet werden. Der Prozentanteil der Mütter, die während der Schwangerschaft rauchten, war in einer Studie von Kalkbrenner <sup>72</sup> höher bei Müttern niedrigerer Bildung, jüngerem Alter bei der Geburt ihres Kindes und unter Nichtverheirateten. Mütterliches Rauchen kann sicherlich nur ein weiterer möglicher vager Risikofaktor sein.

#### **2.3.4.6 Virusinfektionen Impfung**

Das Risiko für die Mutter, während der Schwangerschaft eine Virusinfektion zu bekommen, ist gesteigert, da eine jede Schwangerschaft auf das mütterliche Immunsystem eine suppressive Wirkung besitzt.

So können mütterliche Virusinfektionen pränatal oder auch frühkindliche Virusinfektionen bei der Entstehung von Autismus eine Rolle spielen. <sup>73</sup> Die Ursache könnte darin liegen, dass das Gehirn bei der Geburt noch nicht vollständig entwickelt ist <sup>74</sup> und dadurch für den viralen Schaden sehr empfänglich. <sup>75</sup>

Zu den mit Autismus assoziierten Viren gehören:

- Herpes simplex Virus:

Die Herpesenzephalitis kann die Entwicklung von Autismus triggern. Dies wurde durch mehrere Studien bestätigt. Viele von diesen Patienten hatten eine Beteiligung des Temporallappens. <sup>76 77 78</sup>

- Cytomegalivirus

Angeborene Infektionen mit dem CMV, das ebenfalls zur Familie der Herpesviren gehört, können ebenfalls zu autistischen Symptomen führen.<sup>79</sup>

- Varizella-Zoster-Virus

Eine postnatale Varizellainfektion mit Enzephalitis kann ebenfalls mit der Entstehung von Autismus assoziiert sein.<sup>80</sup>

- Rubellavirus:

In den frühen 70er Jahren hat Chess<sup>81</sup> herausgefunden, dass bei Kindern, die kongenitale Röteln hatten, eine höhere Inzidenz von Autismus vorlag. In den darauffolgenden Jahren versuchte Stubbs<sup>82</sup> einen Zusammenhang zwischen pränataler Rötelinfection und Autismus herzustellen. Er erkannte, dass autistische Kinder auf eine Rötelimpfung eine veränderte Immunantwort haben. Dies deutete darauf, dass diese Kinder den Rötelvirus kongenital erworben haben.

Ein weiterer Risikofaktor kommt von der mütterlichen Seite. Eine große Studie entdeckte einen Zusammenhang zwischen mütterlicher Virusinfektion im ersten Trimester und Autismus.<sup>83</sup> Mütterliche Virusinfektionen können das Immunsystem sowohl der Mutter als auch ihres Fetus abändern. Das kann zu epigenetischen Veränderungen bei ihren Kindern führen.<sup>84</sup>

Des Weiteren wurde in einer Studie<sup>85</sup> gezeigt, dass intrauterine Virusinfektionen zu einer vorzeitigen Geburt führen und dadurch wiederum ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ASD besteht. Wie jedoch der pathogenetische Mechanismus zwischen Infektion und ASD ist, ist unklar. Bekannt ist, dass eine intrauterine Infektion zu einer vorzeitigen Geburtseinleitung führen kann. Dies wäre eine mögliche Erklärung in der Entstehung von Autismus.

Ob jedoch ein Zusammenhang mit Masern-Mumps-Röteln-Impfung<sup>86</sup>, Impfstoffe, die Thiomersal<sup>87</sup> enthalten, oder wiederholten Impfungen besteht, kann nicht bestätigt werden.<sup>88</sup>

#### **2.3.4.7 Alter der Eltern:**

Ein Risikofaktor von väterlicher Seite wurde von Kong et al<sup>89</sup> untersucht. Sie fanden im Sperma von älteren Männern im Vergleich zu dem Sperma von jüngeren Männern mehr DNA-Mutationen. Diese Mutationen finden sich auch in ihrem an Autismus erkrankten Nachwuchs. Dadurch scheint, dass auch das väterliche Alter ein Risikofaktor für Autismus ist.

Ein wichtiger Faktor ist mit Sicherheit auch das fortgeschrittene väterliche oder mütterliche Alter oder auch beide. Wie dabei ein biologischer Zusammenhang besteht, ist unklar.<sup>90 91 92</sup>

Roelfsema et al. ging in einer Studie nach, ob die Prävalenz von Autismus Spektrum Störungen in Städten, in denen der informations-technologie Sektor höher ist, ebenfalls größer ist.<sup>93</sup> In seiner Studie wurde dies bestätigt. Das könnte die Theorie bestätigen, dass Umweltverschmutzung ein möglicher Risikofaktor ist, ein an Autismus erkranktes Kind zu bekommen.

Roelfsema interpretierte seine Ergebnisse noch in einer anderen Weise. Er meinte, dass in dieser Region, in der er seine Studie durchführte, die Diagnose einer Autismus Spektrum Störung sehr häufig, diagnostiziert wird. Eine weitere mögliche Interpretationsweise seiner Ergebnisse ist, dass Eltern und medizinisches Fachpersonal für ASD sehr gut geschult sind. Die erhöhte Prävalenz in der Großstadt kann auch auf Grund einer geringeren Diagnosestellung im ländlichen Raum bedingt sein.

#### **2.3.4.8 Vergiftungen durch Schwermetalle als Ursache und Folge von Autismus**

In einer Arbeit von Janet K et al. wurde festgestellt, dass es im Gehirn einen Zusammenhang mit der Quecksilbervergiftung und der Pathologie des Gehirn bei ASD gibt.<sup>94</sup> Dabei wurde gezeigt, dass es bei beiden Erkrankungen zu Veränderungen im Gehirn in Form von Degeneration von Mikrotubuli, Überwucherung von dendritischen Zellen, Neuroinflammation und oxidativem Stress kommt.

Es gibt Hinweise, dass Kinder mit Autismus anfälliger sind, eine Schwermetallvergiftung zu bekommen als Kinder, die sich normal entwickeln.<sup>95 96</sup> Geier und Geier<sup>97</sup> gingen in einer Studie den Steroidhormonkonzentrationen nach. Sie zeigten, dass der Testosteronspiegel im Serum in Abhängigkeit von dem Alter und des Geschlechts des Patienten erhöht war.

Demzufolge waren die Serumkonzentrationen von dem follikelstimulierendem Hormon, Cystathionin und dem Homocystein verringert. Außerdem waren die Plasmakonzentrationen von Gluthatione, Methionin und Cystein verringert. Diese Studienergebnisse lassen auf eine mögliche zyklische Interaktion zwischen der Methionin Zyklus Transsulfuration und dem androgenen Hormonzyklus zu.<sup>97</sup> Es wurde gezeigt, dass Kinder mit Autismus niedrige Plasmakonzentrationen von Glutathion und Sulfat haben. Diese beiden Stoffe sind für die Entgiftung essentiell.<sup>98</sup> In Studien wurde gezeigt, dass es eine nicht unwesentliche Verbindung zwischen Autismus und Schwermetallen gibt.<sup>100</sup>

Dieser Zusammenhang steht mit der Höhe der Belastung des Körpers in proportionalem Zusammenhang. Je größer die Belastung des Kindes mit Schwermetallen, desto schlimmer sind die autistischen Symptome, die das Kind entwickelt

Zu den Schwermetallen gehört nicht nur Quecksilber. Auch Cadmium, Blei und Arsen zeigen eine Assoziation mit dem Auftreten von Autismus. Das Hauptaugenmerk der Forschung wurde jedoch bis jetzt immer auf Quecksilber gelegt. Quecksilber ist für eine Vielzahl von Störungen mit negativen Effekten auf das Gehirn und viele andere

Organsysteme des Körpers verantwortlich. Wenn Quecksilber im Gehirn bei der Pathologie von Autismus eine Rolle spielt, dann muss es auch Ähnlichkeiten im Gehirn bei einer Quecksilberintoxikation mit dem Gehirn eines Kindes mit ASD geben.

Solche Ähnlichkeiten wurden von Bernard und Coautoren im Jahr 2000 <sup>101</sup> dokumentiert. Sie sagten dass es Ähnlichkeiten der Symptome von Autismus mit der Intoxikation durch Quecksilber gibt.

Andere Metalle wie Kupfer und Zink sind für die Entwicklung essentiell und spielen eine wichtige Rolle im Zentralnervensystem. Aber auch hier ist die Menge das Entscheidende. Zu viel oder zu wenig von diesen Stoffen kann die Ursache für verschiedene Krankheiten sein und kann auch in der Ätiologie von ASD eine Rolle spielen. Die Höhe der Kupferkonzentration korreliert mit der Schwere der autistischen Symptome.<sup>102</sup>

Nach Filipek und Coautoren<sup>103</sup> scheinen sich in manchen Fällen autistische Kinder bis zu dem Alter von 1-3 Jahren normal zu entwickeln. Danach tritt plötzlich eine Wende in der Entwicklung auf, bei der es zum Auftreten von autistischen Verhaltensweisen kommt.<sup>103</sup> Der Grund kann nicht nur alleine in der Konzentration von Spurenelementen liegen. Nach Schanen 2006, Yasuda et al. 2011 <sup>104 105</sup> muss dies die Folge einer genetischen oder epigenetischen Ursache sein. Ohne prädisponierende genetische Veränderungen kann keine ASD auftreten. Bei Kindern, die an einer ASD erkrankt sind, ist häufig ein Mangel an Zink und eine Erhöhung der Kupferkonzentration nachweisbar.<sup>106</sup>

Die Einnahme von Folsäure vor der Konzeption und in der frühen Schwangerschaft scheint eine protektive Wirkung zu haben.<sup>107</sup>

## 2.4 Klassifikation

Die Symptome variieren stark. Sie reichen von leichten bis zu schweren, so wie sie in der Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) definiert sind.

Die Grundlage für die Diagnose einer autistischen Störung ist das Verhalten der Betroffenen. Nach Lorna Wing war Autismus eine „Triade der Beeinträchtigungen“.<sup>108</sup> Dabei kommt es zu Beeinträchtigungen der sozialen Interaktion, der Kommunikation und des sozialen Verständnisses.

## Autismus beeinträchtigt in drei Verhaltensbereichen

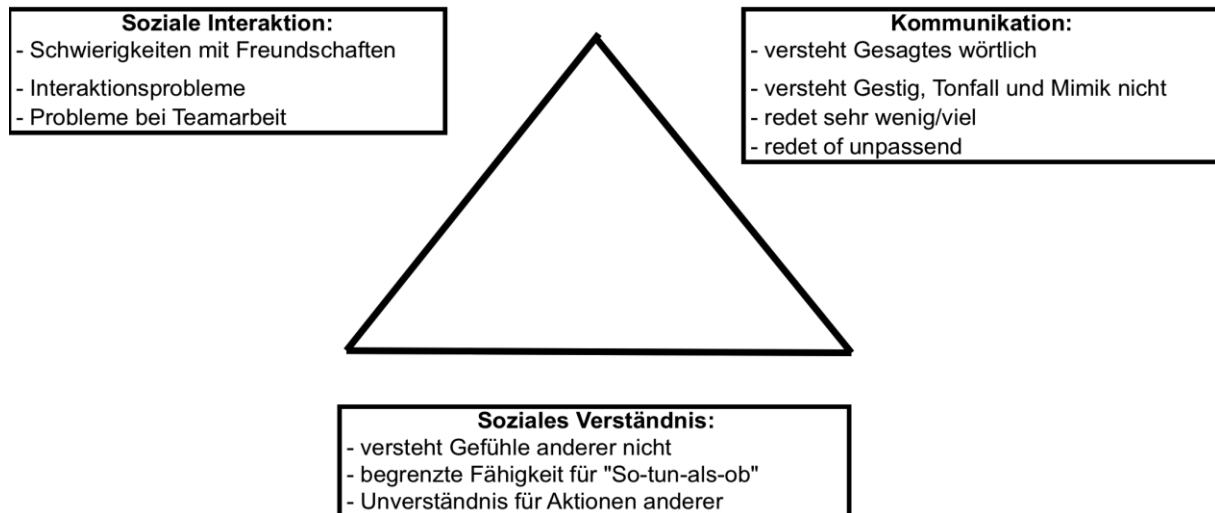


Abb. 1 Beeinträchtigung in drei Verhaltensbereichen nach Wing L., modifiziert nach: <http://autismus-kultur.de/autismus/autipedia/asperger-syndrom.html>

Wing und Gould gaben diesen Kindern, die zwar diese charakteristischen Symptome aufwiesen aber eine normale bis hohe Intelligenz aufwiesen, die Diagnose Asperger Syndrom.<sup>108</sup> Diese betroffenen Kinder konnten eine normale Schule besuchen, auch einem geregelten Berufsleben nachgehen und sie lebten sowohl mit ihren Familien als auch alleine. Dadurch erfüllten sie nicht die charakteristischen Kriterien für die Diagnose Autismus.

Autismus gehört nach der Einteilung der ICD 10<sup>109</sup> zu den tiefgreifenden Entwicklungsstörungen. Diese werden in mehrere Untergruppen unterteilt:

<b>Klassifikation Entwicklungsstörungen</b>		
F84	<b>Tief greifende Entwicklungsstörungen</b>	
F84.0	Frühkindlicher Autismus	
F84.1	Atypischer Autismus	
F84.2	Rett -Syndrom	
F84.3	Andere desintegrative Störung des Kindesalters	
F84.4	Überaktive Störung mit Intelligenzminderung und Bewegungsstereotypen	
F84.5	Asperger Syndrom	
F84.8	Sonstige tief greifende Entwicklungsstörungen	
F84.9	Tief greifende Entwicklungsstörung, nicht näher bezeichnet	

Die Kategorie der tiefgreifenden Entwicklungsstörungen umfasst verschiedene Subtypen, die zu dem Begriff Autismus-Spektrum-Störungen zusammengefasst werden. Dazu gehören: frühkindliche Autismus, der atypische Autismus, das Asperger-Syndrom, die nicht näher bezeichnete und sonstige tiefgreifende Entwicklungsstörungen.

Tiefgreifende Entwicklungsstörungen kennzeichnen sich durch qualitative Abweichungen in den wechselseitigen sozialen Interaktionen und Kommunikationsmuster und durch ein eingeschränktes, stereotypes, sich wiederholendes Repertoire von Interessen und Aktivitäten. Diese qualitativen Abweichungen sind in allen Situationen ein grundlegendes Funktionsmerkmal des betroffenen Kindes.

Frühkindlicher Autismus:

Diese Form der tiefgreifenden Entwicklungsstörung ist durch eine abnorme oder beeinträchtigte Entwicklung definiert, die sich bereits vor dem 3. Lebensjahr manifestiert. Außerdem ist sie durch ein charakteristisches Muster abnormer Funktionen in psychopathologischen Bereichen gekennzeichnet. Dazu gehören die soziale Interaktion, die Kommunikation und ein eingeschränktes stereotyp repetitives Verhalten. Nebenbei können zu diesen eben beschriebenen charakteristischen Verhaltensweisen noch eine Vielzahl von unspezifischen Problemen wie Essstörungen, Phobien, Wutausbrüche oder autodestruktive Aggression dazukommen.

Atypischer Autismus:

Der atypische Autismus unterscheidet sich vom frühkindlichen Autismus in zwei Bereichen. Entweder sind die betroffenen Kinder bei Krankheitsbeginn älter als 3 Lebensjahre oder sie erfüllen die diagnostischen Kriterien nicht in allen 3 zuvor erwähnten Bereichen. Diese Form der tiefgreifenden Entwicklungsstörung tritt häufig bei schwer retardierten bzw. bei Patienten mit einer schweren rezeptiven Störung der Sprachentwicklung auf.

Rett-Syndrom:

Dieses Syndrom wurde bisher hauptsächlich bei Mädchen beschrieben. Die betroffenen Kinder entwickeln sich scheinbar anfänglich normal. Der Beginn dieser Erkrankung liegt zwischen dem 7. und 24. Lebensmonat. In dieser Zeit erfolgt ein teilweiser oder vollständiger Verlust der Sprache, der lokomotorischen Fähigkeiten und der Gebrauchsfähigkeiten der Hände gemeinsam mit einer Verlangsamung des Kopfwachstums. Charakteristisch sind der Verlust von zielgerichteten Handbewegungen und das Auftreten von stereotypen Drehbewegungen der Hände und Hyperventilation. Des Weiteren ist die Sozial- und Spielentwicklung gehemmt, wobei jedoch das soziale Interesse erhalten bleibt.

Andere desintegrative Störung des Kindesalters:

Diese Störung ist definiert durch eine Periode normaler Entwicklung vor dem Beginn der Erkrankung. Danach erfolgt der Verlust vorher erworbener Fähigkeiten verschiedener Entwicklungsbereiche innerhalb weniger Monate. Begleitet wird diese Störung typischerweise von einem allgemeinem Interessensverlust an der Umwelt und von stereotypen, sich wiederholenden motorischen Bewegungsabläufen (Manierismen) und einer Störung der sozialen Interaktionen und der Kommunikation, ähnlich wie beim Autismus.

Überreaktive Störung mit Intelligenzminderung und Bewegungsstereotypien:

Diese Störung ist schlecht definiert und von unsicherer nosologischer Vielfalt. Dazu zählen Kinder mit einer schweren Intelligenzminderung (Intelligenzquotient unter 35), Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsstörungen und stereotypen Verhaltensweisen. Begleitet wird dieses Syndrom häufig von einer Vielzahl von umschriebenen oder globalen Entwicklungsverzögerungen.

Asperger-Syndrom:

Diese Form der tiefgreifenden Entwicklungsstörungen ist durch dieselbe Form qualitativer Abweichungen der wechselseitigen sozialen Interaktionen charakterisiert, wie sie für den Autismus typisch sind. Hinzu kommt jedoch noch ein eingeschränktes, stereotypes sich wiederholendes Repertoire von Interessen und Aktivitäten. Die Unterscheidung von dem Autismus erfolgt in erster Linie durch die fehlende allgemeine Entwicklungsverzögerung und dem Entwicklungsrückstand der Sprache und der kognitiven Entwicklung.

## 2.5 Symptome

Die Diagnosestellung erfolgt durch das Vorhandensein und den Schweregrad von verschiedenen Symptomen aus dem Kernbereich. Außerdem müssen noch bestimmte Entwicklungsaspekte vorliegen. Die einzelnen Verhaltensweisen, die zu der Triade der Beeinträchtigung<sup>108</sup> gehören, sind:

### 1. Beeinträchtigung in der sozialen Interaktion:<sup>2</sup>

- Unfähigkeit, Blickkontakt, Mimik, Körperhaltung und Gestik zur Regulation sozialer Interaktionen zu verwenden
- Unfähigkeit, Beziehungen zu Gleichaltrigen aufzunehmen mit gemeinsamen Interessen, Aktivitäten und Gefühlen
- Mangel an sozio-emotionaler Gegenseitigkeit, die sich in einer Beeinträchtigung oder devianten Reaktion auf die Emotionen anderer äußert
- Mangel an Verhaltensmodulation entsprechend dem sozialen Kontext; labile Integration sozialen, emotionalen und kommunikativen Verhaltens

- Mangel, spontan Freude, Interessen oder Tätigkeiten mit anderen zu teilen (z. B. Mangel, anderen Menschen Dinge, die für die Betroffenen von Bedeutung sind, zu zeigen, zu bringen oder zu erklären)

## **2. Beeinträchtigung der Sprache und der Kommunikation:<sup>2</sup>**

- Verspätung oder vollständige Störung der Entwicklung der gesprochenen Sprache, die nicht begleitet ist durch einen Kompensationsversuch durch Gestik oder Mimik als Alternative zur Kommunikation (vorausgehend fehlendes kommunikatives Geplapper)
- Relative Unfähigkeit, einen sprachlichen Kontakt zu beginnen oder aufrechtzuerhalten, bei dem es einen gegenseitigen Kommunikationsaustausch mit anderen Personen gibt
- Stereotype und repetitive Verwendung der Sprache oder idiosynkratischer Gebrauch von Worten oder Phrasen
- Mangel an verschiedenen spontanen Als-ob-Spielen oder sozialen Imitationsspielen

## **3. Eingeschränkte und stereotype Verhaltensmuster, Interessen und Aktivitäten:<sup>2</sup>**

- Umfassende Beschäftigung mit gewöhnlich mehreren stereotypen und begrenzten Interessen, die in Inhalt und Schwerpunkt abnorm sind; es kann sich aber auch um ein oder mehrere Interessen ungewöhnlicher Intensität und Begrenztheit handeln
- Zwanghafte Anhänglichkeit an spezifische, nicht funktionale Handlungen oder Rituale
- Stereotype und repetitive motorische Manierismen mit Hand- und Fingerschlagen oder Verbiegen oder komplexe Bewegungen des ganzen Körpers
- Vorherrschende Beschäftigung mit Teilobjekten oder nicht funktionalen Elementen des Spielmaterials (z. B. ihr Geruch, die Oberflächenbeschaffenheit oder das von ihnen hervorgebrachte Geräusch oder Vibration)

Für die Diagnosestellung „frühkindlicher Autismus“ ist das Vorhandensein folgender Kriterien ausschlaggebend:

- Von diesen 12 Symptomen der drei Kernbereiche müssen mindestens 6 vorhanden sein. Mindestens 2 von diesen Symptomen müssen aus dem Bereich sozialer Interaktion und mindestens je 1 Symptom aus den Bereichen Sprache/Kommunikation, Stereotypen und Sonderinteressen.
- Vor dem 3. Lebensjahr muss eine auffällige und beeinträchtigte Entwicklung, die sich in einer verzögerten Sprachentwicklung oder in Auffälligkeiten beim Spielen äußert.
- Andere psychische Erkrankungen, wie zum Beispiel Psychosen, elektiver Mutismus oder Zwangsstörungen, die ein ähnliches klinisches Erscheinungsbild bieten können, müssen ausgeschlossen werden.

Aufgrund der unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten der einzelnen Symptome ergibt sich kein einheitliches Krankheitsbild. Die betroffenen Kinder zeigen daher ein sehr uneinheitliches Krankheitsbild. Manche Kinder ziehen sich sehr in sich zurück, haben wenig verbale Äußerungen und zeigen oft auch motorische Stereotypien. Andere wiederum suchen auf eine distanzlose Art und Weise von sich selbst aus Kontakt mit anderen. Diese zeigen auch einen großen Wortschatz, verwenden diesen auch sehr geschickt aber wenig kommunikativ. Außerdem sind sie sehr aufdringlich und haben spezielle Sonderinteressen. Eine andere Gruppe von Betroffenen verhält sich eher passiv im Kontakt mit anderen.

### 3 Der Syndromale Autismus

#### 3.1 Definition Syndrome

Als Syndrome bezeichnet man Muster angeborener Anomalien mit einer bekannten Ätiologie. Der gemeinsame pathogenetische Mechanismus ist jedoch nicht immer bekannt. Die primäre Ursache kann multifaktoriell oder monogen bedingt sein.<sup>110</sup>

#### 3.2 Syndromaler Autismus:

In 10-15% der Erkrankten mit ausgeprägter Autismus –Symptomatik liegt die Ursache in einem genetischen Defekt. Dabei kommt es zu einer Beteiligung von genetischen Faktoren. Als **syndromaler Autismus** wird das gemeinsame Auftreten von Autismus in Kombination mit einem bekannten Syndrom bezeichnet.<sup>111</sup> In einer Reihe von Studien wurde festgestellt, dass bei autistischen Kindern verschiedene andere Erkrankungen auftreten. Obwohl die Komorbiditäten häufig eine genetische Ursache haben, variiert deren Häufigkeit in verschiedenen Studien beträchtlich. Die Anzahl der betroffenen Gene schwankt zwischen 5-10, in manchen Studien sogar bis 100.<sup>21</sup>

Die häufigsten Syndrome, die mit Autismus Spektrum Störungen assoziiert sind, sind das Fragile X Syndrom, Tuberöse Sklerose und Trisomie 21, auf die ich in meiner Arbeit noch im Besonderen eingehen werde. Bei diesen Erkrankungen ist eine genetische Ursache der mögliche Grund für das Auftreten von Autismus.

### **3.3 Tuberöse Sklerose:**

#### **3.3.1 Definition**

Die Tuberöse Sklerose (TS) ist eine autosomal dominant vererbte neurokutane Systemerkrankung, die mit einer Prävalenz von 1-1,7/10000 auftritt.<sup>112</sup> Dabei kommt es zum Auftreten von Fehlbildungen und Tumoren des Gehirns, zu hypomelanotischen Hautveränderungen und Angiofibromen in anderen Organsystemen.

#### **3.3.2 Ätiologie und Pathogenese**

Die TS ist genetisch heterogen.<sup>113</sup> Bei etwa 50% der Erkrankungsfälle ist das Gen, nämlich TSC1 auf Chromosom 9q34 und bei der anderen Hälfte der Betroffenen ist das Gen auf Chromosom 16p13 (TSC2), beschrieben.<sup>114</sup> Ungefähr 2/3 aller Fälle beruhen auf einer de novo Mutation in einem dieser beiden Gene.

Durch eine Mutation in einem dieser zwei Gene kommt es zu einer Störung der normalen Aktivität. Die Folge ist, dass deren normale Proteine Hamartin (ist das Produkt des TSC1) und Tuberin (ist das Produkt von TSC2) in ihrer Funktion gestört sind. Normalerweise sind diese Proteine für die Zelldifferenzierung, Migration und Proliferation verantwortlich. Durch deren Ausfall kommt es zu vermehrter Zellteilung, sodass ein Hamartom heranwächst.

Die Folge der falschen genetischen Information ist das Wachstum von Hamatomen (das sind benigne Mischtumore) in verschiedenen Organen. (Nieren, Zentralnervensystem, Haut, Herz, Lunge und Netzhaut).<sup>115</sup> Im zentralen Nervensystem kommt es zur Bildung von Gliazellknoten in der Hirnrinde, die Tubera genannt werden, und zu periventrikulären subependymalen Hirntumoren.<sup>113</sup>

In über 90% der Fälle kommt es durch die zerebrale Beteiligung zu schwerwiegenden Komplikationen. Epilepsie, geistige Retardierung und verschieden ausgeprägte Verhaltensweisen sind eine Folge davon.<sup>115</sup> Die Betroffenen neigen häufig zu autistischen Merkmalen, zu Aufmerksamkeits-Hyperaktivitätssyndrom (ADHD, nach der englischen Bezeichnung für Attention Deficit Hyperactivity Disorder) und zu Schlafstörungen.

### 3.3.3 Assoziation mit Autismus

Die Häufigkeit des Auftretens von Autismus ist bei der Tuberösen Sklerose am Häufigsten.<sup>116</sup> Die Prävalenz von Autismus in Kombination mit bekannter Tuberöser Sklerose beträgt ungefähr 16-65%. Andererseits liegt die Häufigkeit von Tuberöser Sklerose bei Patienten mit Autismus bei 0-4%.<sup>117 118</sup> 40-45% der Patienten mit Tuberöser Sklerose erfüllen die Kriterien für eine tiefgreifende Entwicklungsstörung oder Autismus.<sup>119</sup> Bei Patienten, die an TS und Autismus erkrankt sind, haben im rechten Cerebellum Knoten. Dies lässt auf eine mögliche Ursache für den Syndromalen Autismus schließen.<sup>120</sup> Wieso es zu einer Assoziation von Tuberöser Sklerose und Autismus kommt, ist nicht geklärt. Smalley et al.<sup>119</sup> hat dazu 3 mögliche Entstehungshypothesen formuliert:

1. Die Zerstörung der Funktion des Tuberösen Sklerose Gens in einem frühen embryonalen Entwicklungsstadium führt zu einer abnormen Entwicklung des Gehirn in Regionen, die auch bei Autismus oder anderen tiefgreifenden Entwicklungsstörungen betroffen sind.
2. Ein anfälliges Gen, das auch der Entstehung von Autismus zugrunde liegt, ist in einem ungleichgewichtsmäßigen Zusammenhang mit einem Tuberösen Sklerose Gen.
3. Sekundäre Effekte des Tuberöse Sklerose Gens, wie Krampfanfälle, geistige Retardierung oder Harmatombildung in bestimmten Bereichen des Gehirns führen zu Gehirnabnormalitäten, die wiederum zu Autismus oder anderen tiefgreifenden Entwicklungsstörungen führen.

Anders als beim Autismus alleine betrifft die Tuberöse Sklerose nicht gehäuft Knaben. Ebenso ist es mit dem Auftreten von Autismus und Tuberöser Sklerose zusammen. Es sind sowohl Knaben als auch Mädchen annähernd gleich häufig betroffen.

### 3.3.4 Bewertung des Zusammenhang TS und Autismus

Die Inzidenz von Autismus zusammen mit Tuberöser Sklerose scheint noch höher zu sein als das Auftreten von kardialen oder renalen Organveränderungen.<sup>20</sup> Die Patienten werden routinemäßig auf diese Veränderungen untersucht, der syndromale Autismus bleibt aber häufig unentdeckt.

Die Entstehung von autistischen Symptomen scheint außerdem davon abhängig zu sein, in welchem kritischen neuronalen Entwicklungsstadium und wo im zentralen Nervensystem die Tubera auftreten. Es wurde herausgefunden, dass es einen Zusammenhang zwischen Autismus und Tuberöser Sklerose gibt.

Patienten scheinen ein höheres Risiko zu haben zusätzlich autistische Symptome zu entwickeln, wenn die Tubera sich im Temporallappen befinden.<sup>121</sup>

### **3.4 Fragiles X Syndrom:**

#### **3.4.1 Definition:**

Das Fragile X Syndrom (FXS) ist die häufigste Form von angeborener intellektueller Beeinträchtigung.<sup>122</sup> Es ist eine Erkrankung, die nur ein einzelnes Gen betrifft. Die Häufigkeit des Auftretens von FXS bei Knaben ist 1/3500 und 1/9000.<sup>123</sup> Die Prävalenz für den syndromalen Autismus bei FXS beträgt 25-33%.<sup>124 125</sup>

Historisches:

1943 wurde das klinische Bild erstmals von den englischen Ärzten Martin und Bell beschrieben. Nach den Erstbeschreibern dieses Krankheitsbildes wird das Fragile X Syndrom auch als Martin-Bell-Syndrom bezeichnet. Sie vermuteten bereits einen X-chromosomal gebundenen Erbgang.<sup>126</sup> In den Jahren 1972-1975 beschrieben G. und B. Turner den geschlechts- gebundenen Erbgang. Sie führten diese Form der geistigen Behinderung auf eine Veränderung auf dem X-Chromosom zurück.<sup>127</sup>

1977 identifizierten Verkerk et al das für das Fragile X-Syndrom verantwortliche Gen. Außerdem entdeckten sie eine Trinukleotid-Repeat-Verlängerung. Die genaue Funktion des FMR1-Proteins(Fragile X Mental Retardation) ist noch nicht geklärt.<sup>128</sup>

#### **3.4.2 Ätiologie und Pathogenese:**

Da es sich bei dieser Erkrankung um einen X-chromosomal rezessiven Erbgang handelt, sind die betroffenen Patienten meistens Männer. Die Mutter fungiert dabei als Überträgerin.<sup>129</sup> Betroffene Frauen zeigen mildere klinische Symptome. Als Ursache liegt eine Mutation im „Fragile X Mental Retardation 1 (FMR1)“ Gen zu Grunde.

Dieses Gen befindet sich auf Chromosom Xq27.3. Bei diesem Syndrom unterscheidet man 2 Mutationsschritte. Wenn sich dieses CGG-Repeat auf maximal 200 Wiederholungen vermehrt, so kommt es bei den Betroffenen zu keinen klinischen Auffälligkeiten. Diesen Schritt bezeichnet man als Prämutation.<sup>130</sup> Bei der vollständigen Mutation kommt es zu einer Erhöhung der normalerweise 5-55 Trinukleotidwiederholungen von CGG (Cytosin-Guanin-Guanin) auf 200-1000 in der 5'untranslatierten Region des Gens.

Durch Methylierung wird der Promotor dieses Gens inaktiviert, wodurch das Protein FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein) nicht mehr gebildet werden kann.<sup>128</sup> Dadurch kommt es zur Ausprägung des FXS. FMRP ist ein RNA-gebundenes Protein, das im Zytoplasma synaptische und zytoskelettassoziierte Proteine reguliert. Auf Grund des Fehlens von FMRP kommt es zu einer Dysregulation der Translation der mRNA, wodurch eine veränderte synaptische Funktion und der Verlust des Proteins entsteht.<sup>131</sup>

### **3.4.3 Phänotyp:**

Das FXS ist in seinem morphologischen Erscheinungsbild sehr verschieden. Betroffene können milde klinische Merkmale aufweisen, wie ein langes Gesicht, prominente Ohren, einen gebogenen Gaumen und Makroorchitiden. Andererseits können die Betroffenen auch ein großes Spektrum von neuropsychiatrischen Phänotypen aufweisen.

Diese reichen von leichten Problemen beim Lernen oder emotionaler Dysregulation bis hin zu schwerer geistiger Beeinträchtigung.<sup>122</sup> Autistische Verhaltensweisen wie soziale Beeinträchtigung, Beklommenheit, Vermeiden von Blickkontakt, stereotype Verhaltensmuster und verzögerte Sprachentwicklung sind häufig mit FXS kombiniert.<sup>132</sup> Dadurch fallen sie bereits im Kindesalter auf. Das FXS ist somit die häufigste monogenetische Ursache für ASD.

Es sind sowohl Knaben als auch Mädchen von der Erkrankung betroffen. Die Prävalenz für das Auftreten bei Knaben beträgt 1:2000-1:4000 und bei Mädchen mindestens 1:8000. Mädchen weisen normalerweise eine geringere klinische Ausprägung auf. Der Grund liegt darin, dass auf dem zweiten ererbten X-Chromosom das FMR1-Gen normal aktiviert ist und in seiner Funktion nicht gestört ist.<sup>133</sup>

Obwohl die meisten Mädchen mit FXS keine intellektuellen Defizite aufweisen, zeigen sie jedoch eine große Vielfalt von psychiatrischen und kognitiven Beeinträchtigungen. Dazu gehören Ängste, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom, Autismus und Unvermögen selbstständig zu handeln.<sup>134 135</sup>

### **3.4.4 Assoziation mit Autismus:**

Die Prävalenz für das Auftreten von Autismus bei Patienten mit FXS beträgt 25-33%<sup>124 125</sup> Umgekehrt beträgt die Prävalenz für das Auftreten von FXS in Autismus ungefähr 2%.<sup>136 137</sup> Ungefähr 30% der Betroffenen mit FXS weisen nach der DSM-IV die klinischen Merkmale für Autismus auf. Die Ursache dafür muss in der Mutation des FMR1 Gens liegen. Einerseits, weil die Assoziation von Autismus und FXS sehr hoch ist, und andererseits, weil der durch das FXS verursachte Autismus zur Gänze die Kriterien für Autismus nach DSM-IV erfüllt.

Diese Tatsache ist wichtig, da es an Hand der Klinik der Betroffenen keinen Unterschied in den Ausprägungen des Autismus gibt, egal ob es sich um juvenilen oder syndromalen Autismus handelt oder ob eine andere monogenetische Ursache für den Autismus vorliegt. Die Ausprägung von Autismus ist abhängig von der Expression des FMRP. Die Patienten mit sehr niedrigem Spiegel von FRMP sind häufiger von Autismus betroffen.<sup>138 139</sup>

### **3.4.5 Bewertung des Zusammenhangs**

Wie ein Zusammenhang zwischen dem fragilen X-Syndrom und Autismus besteht ist noch nicht geklärt und ein aktuelles Forschungsthema. Es wurde angenommen, dass das mutierte Gen auf dem X-Chromosom möglicherweise ein für Autismus verantwortliches Gen beherbergt.<sup>20</sup> Auf dem X-Chromosom wurden Abschnitte beschrieben, die mit sozialer Beeinträchtigung in Zusammenhang zu bringen sind. Wie jedoch ein Zusammenhang zwischen FXS und Autismus besteht, ist noch nicht geklärt.

Ein anderer Zusammenhang zwischen diesen beiden Krankheiten besteht möglicherweise über das FMRP. Dabei handelt es sich um ein RNA Bindungsprotein, dessen Herabgesetztheit autismusrelevante Gene an verschiedenen Orten dysregulieren kann.<sup>140</sup> Das FMRP kommt reichlich im Hippocampus und Kleinhirn vor, in den Regionen, die auch bei Kindern mit Autismus häufig malformiert sind.<sup>141</sup> Nichts desto Trotz bedarf es noch weiterer Forschung in diesem Bereich, um die genauen Zusammenhänge zwischen diesen Erkrankungen zu erkennen.

## **3.5 Down Syndrom:**

### **3.5.1 Definition:**

Das Down Syndrom (DS) ist eine Genommutation, bei der das 21. Chromosom dreifach vorliegt. Mit einer Prävalenz von 1:1000 Lebendgeburten ist es heutzutage die häufigste Chromosomenstörung, die zu einer geistigen Retardierung führt.<sup>142</sup>

Down Syndrom wurde das erste Mal 1828 von dem englischen Arzt John LangdonHeydon Down als Krankheitsbild und spezifische Form der geistigen Behinderung beschrieben.<sup>143</sup>

Im Jahre 1959 wurde von Lejeune und Mitarbeitern das erste Mal beim Menschen die Trisomie 21 bei dieser Erkrankung festgestellt.<sup>143</sup> Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Erkrankung steigt mit zunehmendem Alter der Mutter. Bei ungefähr 60% der Zygoten mit Trisomie 21 kommt es zu einem Spontanabort und 20% der Kinder werden tot geboren.<sup>143</sup>

Diese Erkrankung ist gekennzeichnet durch Hypotonie, Wachstums- und Entwicklungsverzögerungen, geistige Retardierung und Lerndefizite <sup>144</sup>

Zusätzlich weisen diese Patienten veränderte Gesichtszüge, Fehlbildungen im Darmtrakt wie Duodenalatresie oder –stenose oder auch ein Megakolon, und Herzfehler auf. Weibliche Patienten mit Down Syndrom sind fertil, das Risiko ein ebenfalls an Down Syndrom erkranktes Kind zu bekommen, liegt bei 50%. Männliche Patienten mit Trisomie 21 sind trotz normaler Pubertät infertil. <sup>145</sup>Down Syndrom Patienten sind vor allem im Säuglings- und Kindesalter sehr infektanfällig. <sup>146</sup>

### **3.5.2 Ätiologie und Pathogenese:**

Bei ungefähr 95% der Patienten liegt eine freie Trisomie 21 vor, die durch Non-disjunction in der ersten oder zweiten meiotischen Teilung entsteht. 2/3 dieser freien Trisomie entstehen durch Non-disjunktion in der ersten meiotischen Teilung der Eizelle. Nur 5% der Krankheitsfälle kommen auf Grund einer Non-disjunktion in der ersten oder zweiten meiotischen Teilung der Spermatogenese vor. Bei den Fällen der Trisomie 21, die auf Grund einer mütterlichen Non-disjunktion entstanden sind, ist das mütterliche Alter deutlich erhöht. Ein Zusammenhang mit dem väterlichen Alter konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Wenn dieser vorhanden sein sollte, dann muss dieser von sehr geringer Bedeutung für das Auftreten einer pränatalen Chromosomenaberration sein. <sup>147</sup>

Die Ursache für die restlichen 5% der Krankheitsfälle liegt in einer Translokationstrisomie oder in einem Mosaikbefund. Die Translokationstrisomie ist im Gegensatz zur freien Trisomie nicht von dem mütterlichen Alter abhängig. Diese können familiär bedingt sein oder auch de novo entstehen. <sup>147</sup>

### **3.5.3 Assoziation mit Autismus:**

Die Diagnose von Autismus bei Patienten mit Down Syndrom ist schwierig. Kinder mit DS scheinen einerseits gut sozialisiert, humorvoll und freundlich zu sein, andererseits werden sie auch als stur, nicht veränderungsfähig beschrieben und sie zeigen zwanghafte Wesenszüge. Folglich neigen ihre Eltern dazu, ihre sozialen Defizite gering zu schätzen. Auf der anderen Seite neigen professionell geschulte Personen die Verhaltensweisen der Patienten mit DS als Folge der Chromosomenveränderung zu interpretieren und nicht als mögliche Komorbidität mit Autismus. <sup>148</sup>

Es ist schwierig bei Patienten mit DS zu unterscheiden, ob ihre Verhaltensweisen in Zusammenhang mit Autismus stehen, oder ob diese auf Grund ihrer geistigen Beeinträchtigung hervorgerufen werden. Aber genau diese Unterscheidung ist essentiell. In den verschiedenen Literaturen wird berichtet, dass Kinder mit DS und Autismus kognitiv eingeschränkter sind, als Kinder, die keine zusätzliche autistische Komponente aufweisen. <sup>149 150 151</sup>

Unklar ist bis heute, welchen Einfluss die geistige Beeinträchtigung auf die Entwicklung von zusätzlichen autistischen Verhaltensweisen hat.<sup>149 152</sup>

Die Prävalenz für das Auftreten von DS in Patienten mit Autismus liegt bei 0 bis 16,7%. Das Auftreten von Autismus bei Patienten mit Trisomie 21 liegt zwischen 1% und 10%. Die aktuelle Forschung konzentriert sich auf mögliche Faktoren, die zu einer Prädisposition von Autismus in Zusammenhang mit DS führen.

Eine Überlegung ist, ob ein Zusammenhang zwischen infantilen Spasmen und Autismus und DS besteht. Diese Spasmen sind sehr häufig bei Kindern mit DS zu finden. Solche Spasmen sind andererseits auch ein Risikofaktor für Autismus.<sup>153</sup>

Insbesondere ist die Dauer von diesen Spasmen wichtig. Bei Patienten mit DS dauern diese sehr lange, weil die möglichen Behandlungsoptionen eine verzögerte Wirkung aufweisen. In einer Studie wurde die lange Dauer von den Spasmen mit Autismus und geringerer geistiger Entwicklung in Zusammenhang gebracht.<sup>154</sup>

Eine andere Überlegung ist, ob ein Zusammenhang mit Hypothyreose gegeben ist. Diese Hypothyreose ist häufig bei Patienten mit DS anzutreffen und außerdem ein Risikofaktor für Autismus.<sup>153</sup>

In einer Studie von Hill et al. wurde die Fehlfunktion des vasoaktiven intestinalen Peptids in Zusammenhang mit Entwicklungsverzögerung und kognitiven Defiziten gebracht. Eine Blockade dieses Peptides während der Entwicklung zeigt sich in Wachstums- und Entwicklungsverzögerung und bei Erwachsenen in kognitiver Dysfunktion. Außerdem ist das vasoaktive intestinale Peptid im Blut von neugeborenen Kindern mit Autismus und Down Syndrom erhöht.<sup>155</sup>

Es gibt noch einen weiteren Zusammenhang zwischen Autismus und Down Syndrom. In einer Studie von Okado et al. wurde gezeigt, dass es einen Zusammenhang von biogenen Aminosäuren gibt. Diese sind für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Synapsen in verschiedenen Bereichen des Zentralnervensystems sowohl während der Entwicklung als auch bei Erwachsenen notwendig.

Bei Patienten, die an Autismus oder Down Syndrom erkrankt sind, ist der Spiegel von diesen biogenen Aminosäuren im Gehirn herabgesetzt. Außerdem scheint die Anzahl von Synapsen bei den betroffenen Patienten verringert zu sein.<sup>156</sup>

Noch ist unklar was die Ursache für die Komorbidität Autismus bei Kindern mit DS ist. In einigen Studien wurde gezeigt, dass es eine hohe Inzidenz von assoziierten medizinischen Faktoren gibt, die möglicherweise an der Entstehung von Autismus als Komorbidität beteiligt sind. Die Ursache liegt nicht in einem einzigen medizinischen Leiden, sondern in einer erhöhten Zahl von allen assoziierten medizinischen Zuständen.

Rasmusen et al <sup>157</sup> identifizierten in einer schwedischen Studie an 25 Patienten mit DS und Autismus einige Faktoren, die möglicherweise an der Pathogenese des Autismus beteiligt sind. Dazu gehören:

### **1. Vererbung/ familiäre Faktoren:**

Bei ein paar Patienten befanden sich einer oder mehrere Verwandte der ersten oder zweiten Generation, bei denen Autismus, ein schweres Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom oder eine Lernschwäche diagnostiziert wurde. Bei anderen Studienteilnehmern gab es in der Familie ähnliche Probleme, die aber nicht so schwerwiegend waren. Außerdem fanden sie bei anderen Personen auch andere psychiatrische Störungen, in erster Linie Bipolar.

### **2. Pränatale Faktoren**

Bei 40% der Untersuchten fanden sich pränatale Komplikationen wie vaginale Blutungen, Infektion oder maternale Hypertonie. Bei den restlichen verlief der Schwangerschaftsverlauf komplikationslos.

### **3. Perinatale Faktoren**

Zu den perinatalen Komplikationen zählen vorzeitiger Schwangerschaftsabbruch mit anschließenden Phasen von Hypoglykämie und Hypokalzämie, schwere peripartale Asphyxie und Toxikose der Mutter mit intrauteriner Asphyxie des Kindes.

### **4. Neonatale Faktoren**

Die neonatalen Faktoren waren nicht so gravierend. Dazu gehören eine verlängerte Atemüberwachung, Beatmung mit Continuous positive airway pressure oder chirurgische Eingriffe auf Grund angeborener Fehlbildungen.

### **5. Kongenitale Malformationen**

Morbus Hirschsprung, angeborene Herzfehler, Pankreas anulare und Hypospadie fanden sich bei 4 Kindern. Im Zuge der chirurgischen Intervention kam es bei einem Kind zu Schädigung des Zentralnervensystems, wahrscheinlich durch Kreislaufkomplikationen während des Eingriffes.

### **6. Epilepsie**

5 Kinder hatten infantile Spasmen, wobei nur einer epileptische Anfälle weiter hat.

### **7. Hypothyreoidismus**

Bei 5 Kindern wurde die Diagnose Hypothyreoidismus gestellt und adäquat behandelt.

## **8. Schwere Infektionen in der frühen Kindheit**

18 Kinder hatten häufigere Infektionen aber nur ein Kind hatte eine Infektion mit potentiell schädigendem Charakter des Gehirnes, nämlich eine Meningoenzephalitis.

## **9. Defizite im Hören oder Sehen**

Die visuellen Defizite fanden sich häufiger als die akustischen. Andere schwere organische Erkrankungen wie juvenile chronische Arthritis, linksseitige spastische Hemiparese und Zöliakie kamen bei 5 Kindern vor.

## **10. Vasoaktives intestinales Peptid**

Eine Blockade dieses Peptides während der Entwicklung führt zu Wachstums- und Entwicklungsverzögerung, neuronale Dystrophie und bei Erwachsenen zu kognitiver Dysfunktion. Das vasoaktive intestinale Peptid ist im Blut von neugeborenen Kindern mit Autismus und DS erhöht.<sup>155</sup>

Als mögliche weitere Ursache für das Auftreten von Autismus bei Kindern mit DS wurde eine Studie durchgeführt, in der gezeigt wurde, dass im Gehirn von Kindern mit DS und Autismus im Vergleich zu Kindern, die nur an Trisomie 21 erkrankt sind, die Menge an weißer Gehirnschicht im Kleinhirn und Hirnstamm vermehrt sind. Die Folge war, dass diese betroffenen Kinder häufiger stereotype Verhaltensmuster zeigten.<sup>158</sup>

In den Familien, deren Kinder DS und ASD zeigten, kamen unter den Verwandten positive Familienanamnese in Bezug auf ASD, Sprachprobleme, Intelligenzminderungen und Kommunikations- und Lernprobleme als in Familien von Kindern, die nur an DS erkrankt sind.<sup>159</sup>

### **3.5.4 Bewertung des Zusammenhangs Autismus und DS**

Generell ist das Auftreten von Autismus bei Patienten mit DS mit annähernd 10% nicht sehr hoch.

Ungefähr 80% der betroffenen Kinder mit DS und Autismus sind Knaben.<sup>160</sup> Das ist wiederum im Zusammenhang mit der Prävalenz von Autismus, der ja deutlich mehr Knaben als Mädchen betrifft.

### 3.6 Weitere Syndrome

Des Weiteren gibt es noch eine Reihe von anderen genetischen Syndromen, bei denen Autismus als syndromaler Autismus auftreten kann.

Dazu gehören: Neurofibromatose Typ 1 (NF1), eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung.<sup>161</sup> Das betroffene Gen befindet sich auf dem langen Arm des Chromosoms 17. Durch diese Veränderung kommt es zu einer verringerten Produktion von dem Protein Neurofibromin, das ein Tumorsuppressor ist.<sup>20</sup>

Die NF1 manifestiert sich in Pigmentstörungen der Haut in Form von Café-au-lait-Flecken, sommersprossenartigen Hautveränderungen im Bereich der Achselhöhlen und Leisten (Axillary- oder Inguinal-Freckling)<sup>161</sup> Die Prävalenz von Neurofibromatose Typ 1 beträgt ungefähr 1:3000<sup>162</sup>, wobei die Prävalenz von Patienten mit NF1 und Autismus 0% bis 1,4% beträgt.<sup>163</sup> Die Ursache könnte mit dem NF1-Gen vermittelt werden. Dieses Gen wurde auch als eine mögliche Ursache für Autismus in Erwägung gezogen.<sup>164</sup>

Angelman, Prader-Willi, isodizentrisches 15q Chromosom-Syndrom, Smith-Lemli Opitz Syndrom, Cohen Syndrom, Smith Magenis Syndrom, Mukopolysaccharidose Typ III sind weitere Syndrome mit der möglichen Entwicklung von Autismus.

Bei Anorexia nervosa kann ebenfalls Autismus auftreten. Das kann durch Mutationen in für den Serotonintransporter codierenden Genen vermittelt werden.<sup>165</sup>

## 4 Zusammenfassende Bewertung:

### 4.1 Diskussion und Schlussfolgerung

Autismus Spektrum Störungen sind eine sehr heterogene Erkrankung, die sich sowohl in der Vererbung als auch im Erscheinungsbild sehr voneinander unterscheiden können. Diese komplexe Erkrankung kann einerseits monogen andererseits auch multifaktoriell bedingt sein. Nicht zu vergessen sind Umwelteinflüsse, die ebenfalls eine wichtige Rolle in der Entstehung von ASD darstellen.

Des Weiteren ist bereits häufig eine genetische Prädisposition vorhanden. Diese kann sich bei den Eltern als milde klinische Form einer autistischen Störung bemerkbar machen oder symptomlos sein. Eine andere mögliche Ursache ist das Auftreten von Autismus zusammen mit einem bekannten Syndrom.

Der Grund für die Entstehung von ASD ist trotz intensiver Forschung bis heute nicht vollständig geklärt. Von den vielen identifizierten genetischen Ursachen hat sich noch keine als Alleinige herausgestellt. Bei dem syndromalen Autismus ist zwar das vorhandene Syndrom bekannt. Warum es jedoch zu der Entstehung von Autismus dabei kommt, ist noch in vielen Fällen unklar.

Auf Grund der geistigen Retardierung der betroffenen Patienten ist es schwierig, eine genaue Diagnose zu stellen. Komplikationen während des Geburtsvorganges können mit Autismus assoziiert werden, wobei die Folge von diesen Komplikationen meistens in einem intellektuellen Defizit endet und weniger in der Ausbildung von ASD.

Die geistige Retardierung der betroffenen Personen lässt auch schwer eine genaue Diagnose zu. Die vorhandenen Tests, die der Standard für die Diagnosestellung sind, können bei diesen Personen nur schwer oder gar nicht durchgeführt werden.

Die meisten Risikofaktoren alleine können nicht die einzige Ursache für das Auftreten von Autismus sein. Eine gewisse genetische Prädisposition muss vorliegen, da sonst bei monozygoten Zwillingen eine 100%iges Auftreten von Autismus vorliegen würde. Umweltfaktoren können dann anschließend die Entstehung von Autismus triggern.

Bei der Entstehung von ASD spielen genetische Faktoren eine große Rolle. Wie in den Zwillingsstudien gezeigt, lag die Konkordanzrate bei monozygoten Zwillingen bei rund 95 %.<sup>166</sup> Dies zeigt, dass nicht beide Kinder autistische Symptome aufweisen müssen. Dadurch müssen noch andere Faktoren existieren, die den verbleibenden Prozentanteil zu der 100 % Marke auffüllen.

Kritisch anzumerken ist, dass bis jetzt noch nicht alle genetischen Möglichkeiten in Zusammenhang mit Autismus gefunden wurden. Geht man davon aus, dass möglicherweise mehr als 100 Gene in Zusammenhang zu bringen sind, ist die aktuelle Forschung noch nicht weit.

Der Anstieg von Autismus resultiert meistens in einem Anstieg der Aufmerksamkeit von Personen zu einer Autismus Spektrum Störung. Die Bevölkerung reagiert schneller auf abnorme Verhaltensweisen von Kindern. Ebenfalls sind Personen in Sozialberufen besser auf diese Verhaltensweisen geschult. Dadurch ist ein frühes therapeutisches Eingreifen möglich.

In den vergangenen Jahren kam es zu Veränderungen in den Diagnosekriterien. Dies führte zu einem Anstieg der Inzidenz für ASD. Auch Fehldiagnosen und die Sensibilisierung der Leute für diese Erkrankung führen zu einem ungewollten und fehlerhaften Anstieg dieser Erkrankung. Der Bekanntheitsgrad der Diagnose Autismus ist in den letzten Jahren stark gestiegen. Dies lässt die Bevölkerung für diese Erkrankung aufmerksamer werden. Dies wird auch in Zukunft zu einem Anstieg der Inzidenz von Autismus Spektrum Störungen führen.

## **4.2 Bewertung der auslösenden Faktoren**

An Hand retrospektiver Daten ist es möglich Rückschlüsse auf mögliche ätiologisch relevante Faktoren zu schließen. Die vielen verschiedenen möglichen Umweltfaktoren sind sicherlich in einer gewissen Weise abwendbar. Diese sind von der Dosis abhängig. Ohne jedoch einer genetischen oder epigenetischen Prädisposition kann wahrscheinlich kein Umweltfaktor alleine zu einer autistischen Störung führen.

## **4.3 Bewertung der Häufigkeit**

Gemäß Literatur von Holtmann<sup>167</sup> kann man zum Schluss kommen, dass aktuell rund 10 % der Krankheitsfälle dem syndromalen Autismus zuzuordnen sind.

Andere Ansätze findet man in Studien von Freitag<sup>14</sup> und Gillberg<sup>153</sup>, die dem syndromalen Autismus bis zu 25 % der Krankheitsfälle zuschreiben. Daher ist anzunehmen, dass die Quote von 10% eher noch ansteigen kann, insbesondere aufgrund der zunehmenden epigenetischen Veränderungen. Diese Faktoren führen höchst wahrscheinlich zu einem weiteren Anstieg der Diagnose Autismus und daher muss man die Bewertung der Häufigkeit aktuell mit größer gleich 10 Prozent annehmen.

## 5 Literaturverzeichnis

- [1] Meng-Chuan Lai, Michael V Lombardo, Simon Baron-Cohen; Autism; page 2; [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com); Published online September 26, 2013  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61539-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61539-1)
- [2] M. Noterdaeme; Autismus – Spektrum - Störungen – ein Überblick zum aktuellen Forschungsstand; Pädiatrietage 2011; Seite 11,12; Thieme Verlag
- [3] Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 1966; 1: 124–35
- [4] Haeber A., Nutzerorientierung beim frühkindlichen Autismus, Seite 19, Diplomica Verlag GmbH, 2011
- [5] Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. Nervous Child 1943; 2: 217 – 250
- [6] Asperger H. Die autistischen Psychopathen im Kindesalter. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 1944; 117: 76 – 136
- [7] International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) <http://www.cdc.gov/nchs/icd/icd9.htm>
- [8] World Health Organization. (1992). The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization. International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM) <http://www.cdc.gov/nchs/icd/icd9.htm>
- [9] Wing L, Gould J., Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. J Autism Dev Disord. 1979 Mar;9(1):11-29
- [10] Fisch GS., Nosology and epidemiology in autism: classification counts. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2012; 160C: 91–103
- [11] Keyes KM, Susser E, Cheslack-Postava K, Fountain C, Liu K, Bearman PS. Cohort effects explain the increase in autism diagnosis among children born from 1992 to 2003 in California. Int J Epidemiol 2012; 41: 495–503
- [12] Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. Autism Res 2012; 5: 160–79.
- [13] Fombonne E, Quirke S, Hagen A. Epidemiology of pervasive developmental disorders. In: Amaral DG, Dawson G, Geschwind DH, eds. Autism spectrum disorders. New York, NY: Oxford University Press, 2011: 90–111
- [14] Freitag, C.M. (2007) The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. Mol. Psychiatry 12, 2–22

- [15] Abrahams, B.S. and Geschwind, D.H. (2008) Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat. Rev. Genet.* 9, 341–355
- [16] C. Lintas, R. Sacco, K. Garbett et al., “Involvement of the PRKCB1 gene in autistic disorder: significant genetic association and reduced neocortical gene expression,” *Molecular Psychiatry*, vol. 14, no. 7, pp. 705–718, 2009.
- [17] E. Metzger, A. Imhof, D. Patel et al., “Phosphorylation of histone H3T6 by PKCbeta(I) controls demethylation at histone H3K4,” *Nature*, vol. 464, no. 7289, pp. 792–796, 2010
- [18] Rodier PM. Environmental exposures that increase the risk of autism spectrum disorders. In: Amaral DG, Dawson G, Geschwind DH, eds. *Autism spectrum disorders*. New York, NY: Oxford University Press, 2011: 863–74
- [19] Corrales MA, Herbert M. Autism and environmental genomics: synergistic systems approaches to autism complexity. In: Amaral DG, Dawson G, Geschwind DH, eds. *Autism spectrum disorders*. New York, NY: Oxford University Press, 2011: 875–92
- [20] Dimitrios I. Zafeiriou , Athena Ververi, Euthymia Vargiami, Childhood autism and associated comorbidities *Brain & Development* 29 (2007) 257–272
- [21] Xu J, Zwaigenbaum L, Szatmari P, Scherer WS. Molecular cytogenetics of autism. *CurrGenom* 2004;5:347–64.
- [22] <http://www.icd-code.de/icd/code/F84.-.html>
- [23] S. Luikenhuis, E. Giacometti, C. F. Beard, and R. Jaenisch, “Expression of MeCP2 in postmitotic neurons rescues Rett syndrome in mice,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 101, no. 16, pp.6033– 6038, 2004.
- [24] S. Cohen, Z. Zhou, and M. E. Greenberg, “Activating a repressor,” *Science*, vol. 320, no. 5880, pp. 1172–1173, 2008.
- [25] D. H. Yasui, S. Peddada, M. C. Bieda et al., “Integrated epigenomic analyses of neuronal MeCP2 reveal a role for longrange interaction with active genes,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 104, no. 49, pp. 19416–19421, 2007.
- [26] S. Jamain, H. Quach, C. Betancur et al., “Mutations of the Xlinked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism,” *Nature Genetics*, vol. 34, no. 1, pp. 27– 29, 2003.
- [27] K. M. Steinberg, D. Ramachandran, V. Patel et al., “Identification of rare X-linked neuroligin variants by massively parallel sequencing in males with autism spectrum disorder,” *Molecular Autism*, vol. 3, pp. 1–8, 2012.

- [28] D. Comoletti, A. De Jaco, L. L. Jennings et al., "The Arg451Cys- neuroligin-3 mutation associated with autism reveals a defect in protein processing," *Journal of Neuroscience*, vol. 24, no. 20, pp. 4889–4893, 2004.
- [29] S.-C. Chang, D. L. Pauls, C. Lange, R. Sasanfar, and S. L. Santangelo, "Common genetic variation in the GAD1 gene and the entire family of DLX homeobox genes and autism spectrum disorders," *American Journal of Medical Genetics B*, vol. 156, no. 2, pp. 233–239, 2011.
- [30] T. Stühmer, S. A. Anderson, M. Ekker, and J. L. R. Rubenstein, "Ectopic expression of the Dlx genes induces glutamic acid decarboxylase and Dlx expression," *Development*, vol. 129, no. 1, pp. 245–252, 2002.
- [31] F. J. Serajee, H. Zhong, and A. H. M. MahbubulHuq, "Association of Reelin gene polymorphisms with autism", *Genomics*, vol. 87, no. 1, pp. 75–83, 2006.
- [32] E. Bonora, K. S. Beyer, J. A. Lamb et al., "Analysis of reelin as a candidate gene for autism", *Molecular Psychiatry*, vol. 8, no. 10, pp. 885–892, 2003.
- [33] A. Guidotti, J. Auta, J. M. Davis et al., "Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study," *Archives of General Psychiatry*, vol. 57, no. 11, pp. 1061–1069, 2000.
- [34] T. Curran and G. D’Arcangelo, "Role of Reelin in the control of brain development," *Brain Research Reviews*, vol. 26, no. 2-3, pp. 285–294, 1998.
- [35] Waite KA, Eng C. Protein PTEN: form and function. *Am J Hum Genet* 2002;70:829–44.
- [36] Butler MG, Dasouki MJ, Zhou XP, Talebizadeh Z, Brown M, Takahashi TN, et al. Subset of individuals with autism spectrum disorders and extreme macrocephaly associated with germline PTEN tumour suppressor gene mutations. *J Med Genet* 2005;42:318–21.
- [37] Smalley SL, Asarnow RF, Spence MA., Autism and genetics. A decade of research *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Oct;45(10):953-61.1988
- [38] Folstein S, Rutter M. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry*.1977; 18:297–321. [PubMed: 562353]
- [39] Freitag C. Neurobiologie; Umweltfaktoren, Immunsystem, Neuroanatomie, Neurochemie und Neurophysiologie. In: Bölte S, Hrsg. Autismus: Spektrum Ursachen, Diagnostik, Intervention, Perspektiven. Bern: Huber, 2009
- [40] Bolton P, Macdonald H, Pickles A, Rios P, Goode S, Crowson M, Bailey A, Rutter M. A case-control family history study of autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 1994 Jul;35(5):877-900.

- [41] DeLong GR, Dwyer JT. Correlation of family history with specific autistic subgroups: Asperger's syndrome and bipolar affective disease *J Autism Dev Disord*. 1988 Dec;18(4):593-600.
- [42] Gillberg C, Gillberg IC, Steffenburg S. Siblings and parents of children with autism: a controlled population-based study *Dev Med Child Neurol*. 1992 May;34(5):389-98.
- [43] Schroer, R.J.; Phelan, M.C.; Michaelis, R.C.; Crawford, E.C.; Skinner, S.A.; Cuccaro, M.; Simensen, R.J.; Bishop, J.; Skinner, C.; Fender, D.; Stevenson, R.E. Autism and maternally derived aberrations of chromosome 15q. *Am. J. Med. Genet.*, 1998, 76 (4), 327-336.
- [44] H. Geschwind *Genetics of Autism Spectrum Disorders* Daniel Trends Cogn Sci. 2011 September ; 15(9): 409–416. doi:10.1016/j.tics.2011.07.003.
- [45] Bailey A, Phillips W, Rutter M. Autism: towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *J Child Psychol Psychiatry*. 1996 Jan;37(1):89-126.
- [46] R. Tuchman and I. Rapin, "Epilepsy in autism," *Lancet Neurology*, vol. 1, no. 6, pp. 352–358, 2002.
- [47] L. Lecavalier, "Behavioral and emotional problems in young people with pervasive developmental disorders: relative prevalence, effects of subject characteristics, and empirical classification," *Journal of Autism and Developmental Disorders*, vol. 36, no. 8, pp. 1101–1114, 2006.
- [48] R. S. Williams, S. L. Hauser, and D. P. Purpura, "Autism and mental retardation. Neuropathologic studies performed in four retarded persons with autistic behaviour," *Archives of Neurology*, vol. 37, no. 12, pp. 749–753, 1980
- [49] S. Jacob, C. W. Brune, C. S. Carter, B. L. Leventhal, C. Lord, and E. H. Cook Jr., "Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism," *Neuroscience Letters*, vol. 417, no. 1, pp. 6–9, 2007.
- [50] J.-P. Gouin, C. S. Carter, H. Pournajafi-Nazarloo et al., "Marital behaviour, oxytocin, vasopressin, and wound healing," *Psychoneuroendocrinology*, vol. 35, no. 7, pp. 1082–1090, 2010.
- [51] T. R. Insel, "Oxytocin—a neuropeptide for affiliation: evidence from behavioral, receptor autoradiographic, and comparative studies," *Psychoneuroendocrinology*, vol. 17, no. 1, pp. 3–35, 1992.
- [52] J. N. Ferguson, L. J. Young, E. F. Hearn, M. M. Matzuk, T. R. Insel, and J. T. Winslow, "Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene," *Nature Genetics*, vol. 25, no. 3, pp. 284–288, 2000.

- [53] Y. Takayanagi, M. Yoshida, I. F. Bielsky et al., "Pervasive social deficits, but normal parturition, in oxytocin receptor-deficient mice," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 102, no. 44, pp. 16096–16101, 2005.
- [54] K. Stromland, V. Nordin, M. Miller, B. Akerstrom, and C. Gillberg, "Autism in thalidomide embryopathy: a population study," *Developmental Medicine and Child Neurology*, vol. 36, no. 4, pp. 351–356, 1994.
- [55] D. Hranilovic, Z. Bujas-Petkovic, R. Vragovic, T. Vuk, K. Hock, and B. Jernej, "Hyperserotonemia in adults with autistic disorder," *Journal of Autism and Developmental Disorders*, vol. 37, no.10, pp. 1934–1940, 2007.
- [56] J. Piven, G. Tsai, E. Nehme, J. T. Coyle, G. A. Chase, and S. E. Folstein, "Platelet serotonin, a possible marker for familial autism," *Journal of Autism and Developmental Disorders*, vol. 21, no. 1, pp. 51–59, 1991.
- [57] G. Williams, J. King, M. Cunningham, M. Stephan, B. Kerr, and J. H. Hersh, "Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association," *Developmental Medicine and Child Neurology*, vol. 43, no. 3, pp. 202–206, 2001.
- [58] J. L. Ingram, S. M. Peckham, B. Tisdale, and P. M. Rodier, "Prenatal exposure of rats to valproic acid reproduces the cerebellar anomalies associated with autism," *Neurotoxicology and Teratology*, vol. 22, no. 3, pp. 319–324, 2000.
- [59] N. Narita, M. Kato, M. Tazoe, K. Miyazaki, M. Narita, and N. Okado, "Increased monoamine concentration in the brain and blood of fetal thalidomide- and valproic acid-exposed rat: putative animal models for autism," *Pediatric Research*, vol. 52, no. 4, pp. 576–579, 2002.
- [60] P. Grandjean, E. Budtz-Jørgensen, R. F. White et al., "Methylmercury exposure biomarkers as indicators of neurotoxicity in children aged 7 years," *American Journal of Epidemiology*, vol. 150, no. 3, pp. 301–305, 1999.
- [61] A. Falluel-Morel, K. Sokolowski, H.M. Sisti, X. Zhou, T. J. Shors, and E. DiCiccio-Bloom, "Developmental mercury exposure elicits acute hippocampal cell death, reductions in neurogenesis, and severe learning deficits during puberty," *Journal of Neurochemistry*, vol. 103, no. 5, pp. 1968–1981, 2007.
- [62] P. W. Davidson, D. A. Cory-Slechta, S.W.Thurston et al., "Fish consumption and prenatal methylmercury exposure: cognitive and behavioral outcomes in the main cohort at 17 years from the Seychelles child development study," *NeuroToxicology*, vol.32, no. 6, pp. 711–717, 2011.
- [63] A. Hviid, M. Stellfeld, J. Wohlfahrt, and M. Melbye, "Association between thimerosal-containing vaccine and Autism," *Journal of the American Medical Association*, vol. 290, no. 13, pp. 1763– 1766, 2003.

- [64] W. W. Thompson, C. Price, B. Goodson et al., “Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 357, no. 13, pp. 1281–1292, 2007.
- [65] K. M. Madsen, M. B. Lauritsen, C. B. Pedersen et al., “Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data,” *Pediatrics*, vol. 112, no. 3 I, pp. 604–606, 2003.
- [66] G. Delong, “A positive association found between autism prevalence and childhood vaccination uptake across the U.S. population,” *Journal of Toxicology and Environmental Health A*, vol. 74, no. 14, pp. 903–916, 2011.
- [67] Brooke OG, Anderson HR, Bland JM, et al. Effects on birth weight of smoking, alcohol, caffeine, socioeconomic factors, and psychosocial stress. *BMJ* 1989;25:795–801.
- [68] Marie Eliassen, Janne S Tolstrup, Anne-Marie Nybo Andersen, Morten Grønbaek, Jørn Olsen and Katrine Strandberg-Larsen Prenatal alcohol exposure and autistic spectrum disorders—a population-based prospective study of 80 552 children and their mothers, *International Journal of Epidemiology* 2010;39:1074–1081
- [69] Langridge AT, Glasson EJ, Nassar N, Jacoby P, Pennell C, et al. (2013) Maternal Conditions and Perinatal Characteristics Associated with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. *PLoS ONE* 8(1): e50963. doi:10.1371/journal.pone.0050963
- [70] Brooke OG, Anderson HR, Bland JM, et al. Effects on birth weight of smoking, alcohol, caffeine, socioeconomic factors, and psychosocial stress. *BMJ* 1989;25:795–801.
- [71] Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT. Maternal smoking before and after pregnancy: effects on behavioural outcomes in middle childhood. *Pediatrics* 1993; 92:815–22.
- [72] Amy E. Kalkbrenner, Joe M. Braun, Maureen S. Durkin, Matthew J. Maenner, Christopher Cunniff, Li-Ching Lee, Sydney Pettygrove, Joyce S. Nicholas, and Julie L. Daniels Maternal Smoking during Pregnancy and the Prevalence of Autism Spectrum Disorders, Using Data from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network volume 120 | number 7 | July 2012, *Environmental Health Perspectives* Page 1042-1048
- [73] Jane E Libbey,<sup>1</sup> Thayne L Sweeten,<sup>1</sup> William M McMahon,<sup>2</sup> and Robert S Fujinami<sup>1</sup>, Autistic disorder and viral infections, *Journal of NeuroVirology* (2005) 11, 1–10.
- [74] Rosenberger PB (1975). Editorial: infectious disease and the immature brain. *N Engl J Med* 293: 39–40.
- [75] Sells CJ, Carpenter RL, Ray CG (1975). Squeal of central nervous system enterovirus infections. *N Engl J Med* 293: 1–4.

- [76] DeLong GR, Bean SC, Brown FR III (1981). Acquired reversible autistic syndrome in acute encephalopathic illness in children. *Arch Neurol* 38: 191–194.
- [77] Gillberg C (1986). Onset at age 14 of a typical autistic syndrome. A case report of a girl with herpes simplex encephalitis. *J Autism Dev Disord* 16: 369–375.
- [78] Ghaziuddin M, Tsai LY, Eilers L, Ghaziuddin N (1992). Brief report: autism and herpes simplex encephalitis. *J Autism Dev Disord* 22: 107–113.
- [79] Stubbs EG (1978). Autistic symptoms in a child with congenital cytomegalovirus infection. *J Autism Child Schizophr* 8: 37–43.
- [80] Knobloch H, Pasamanick B (1975). Some etiologic and prognostic factors in early infantile autism and psychosis, *Paediatrics* 55: 182–191.
- [81] Chess S (1971). Autism in children with congenital rubella. *J Autism Child Schizophr* 1: 33–47.
- [82] Stubbs EG (1976). Autistic children exhibit undetectable hemagglutination-inhibition antibody titers despite previous rubella vaccination. *J Autism Child Schizophr* 6: 269–274.
- [83] H. 'O. Atlad'ottir, P. Thorsen, L. Østergaard et al., "Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders," *Journal of Autism and Developmental Disorders*, vol. 40, no. 12, pp. 1423–1430, 2010.
- [84] B. D. Pearce, "Modeling the role of infections in the etiology of mental illness," *Clinical Neuroscience Research*, vol. 3, no. 4-5, pp. 271–282, 2003.
- [85] McElrath TF, Hecht JL, Dammann O, Boggess K, Onderdonk A, et al. (2008) Pregnancy Disorders That Lead to Delivery Before the 28th Week of Gestation: An Epidemiologic Approach to Classification. *American Journal of Epidemiology* 168: 980–989.
- [86] Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1477–82.
- [87] Parker SK, Schwartz B, Todd J, Pickering LK. Thimerosal containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data. *Pediatrics* 2004; 114: 793–804.
- [88] DeStefano F, Price CS, Weintraub ES. Increasing exposure to antibody-stimulating proteins and polysaccharides in vaccines is not associated with risk of autism. *J Pediatr* 2013; published online March 29. DOI:10.1016/j.jpeds.2013.02.001.
- [89] A. Kong, M. L. Frigge, G. Masson, G. S et al., "Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk," *Nature*, vol. 488, pp. 471–475, 2012.

- [90] Sandin S, Hultman CM, Kolevzon A, Gross R, MacCabe JH, Reichenberg A. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51: 477–86.
- [91] Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 1203–12.
- [92] Lampi KM, Hinkka-Yli-Salomaki S, Lehti V, et al. Parental age and risk of autism spectrum disorders in a Finnish national birth cohort. *J Autism Dev Disord* 2013; published online March 12. DOI:10.1007/s10803-013-1801-3
- [93] Roelfsema MT, Hoekstra RA, Allison C, et al. Are autism spectrum conditions more prevalent in an information-technology region? A school-based study of three regions in the Netherlands. *J Autism Dev Disord* 2012; 42: 734–39.
- [94] Janet K. Kern, David A. Geier, Tapan Audhya, Paul G. King, Lisa K. Sykes, Mark R. Geier, Evidence of parallels between mercury intoxication and the brain pathology in autism
- [95] Holmes AS, Blaxill MF, Haley BE (2003) Reduced levels of mercury in first baby haircuts of autistic children. *Int J Toxicol* 22: 277–285.
- [96] Kern JK, Jones AM (2006) Evidence of toxicity, oxidative stress, and neuronal insult in autism. *J Toxicol Environ Health B* 9: 485–499.
- [97] Geier DA, Geier MR (2006) A clinical and laboratory evaluation of methionine cycle-transsulfuration and androgen pathway markers in children with autistic disorders. *Horm Res* 66: 182–188.
- [98] Gutman J (2002) *Glutathione - Your Bodies Most Powerful Protector* (3rd ed). Communications Kudo.ca Inc., Montreal, CA.
- [99] Kern JK, Waring RH, Ramsden DB, Grannemann BD, Garver CR, Trivedi MH (2004) Abnormal sulfation chemistry in autism. In: *Progress in Autism Research* Hauppauge (Columbus F, Ed). Nova Science Publishers, Inc., Hauppauge, NY.
- [100] Desoto MC, Hitlan RT (2010) Sorting out the spinning of autism: heavy metals and the question of incidence. *ActaNeurobiolExp (Warsz)* 70: 165–176.
- [101] Bernard S, Enayati A, Binstock T, Roger H, Redwood L, McGinnis W (2000) Autism: A Unique Type of Mercury Poisoning. ARC Research, Cranford, NJ.
- [102] Blaurock-Busch E, Amin OR, Dessoki HH, Rabah T (2012) Toxic metals and essential elements in hair and severity of symptoms among children with autism. *Maedica (Buchar)* 7: 38–48.
- [103] Filipek PA, Accardo PJ, Baranek GT, Cook EH Jr, Dawson G, Gordon B, Gravel JS, Johnson CP, Kallen RJ, Levy SE, Minshew NJ, Ozonoff S, Prizant BM,

Rapin I, Rogers SJ, Stone WL, Teplin S, Tuchman RF, Volkmar FR (1999) Screening and diagnosis of autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 29: 439–484.

[104] Schanen NC (2006) Epigenetics of autism spectrum disorders. *Hum Mol Genet* 15 (Spec No 2): R138–R150.

[105] Yasuda H, Yoshida K, Yasuda Y, Tsutsui T (2011) Infantile zinc deficiency: association with autism spectrum disorders. *Sci Rep* 1: 129.

[106] Faber S, Zinn GM, Kern JC 2nd, Kingston HM (2009) The plasma zinc/serum copper ratio as a biomarker in children with autism spectrum disorders. *Biomarkers* 14: 171–180.

[107] Suren P, Roth C, Bresnahan M, et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA* 2013; 309: 570–77.

[108] Wing L, Gould J. Severe impairment of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1979; 9: 11 – 29

[109] <http://www.icd-code.de/icd/code/F84.-.html>

[110] Tariverdian G., Buselmaier W., *Humangenetik* 3.Auflage Springer Verlag Seite 258

[111] Holtmann M, Bölte S., Poustka F., *Genetik des Autismus*, medgen 18 (2006), Seite 170-174

[112] Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y AcadSci* 1991;615:125–7

[113] Tariverdian G., Buselmaier W., *Humangenetik* 3.Auflage Springer Verlag Seite 185

[114] David Cohen, Nadège Pichard, Sylvie Tordjman, Clarisse Baumann, Lydie Burglen, Elsa Excoffier, Gabriela Lazar, Philippe Mazet, Clément Pinquier, Alain Verloes, and Delphine Héron, Specific Genetic Disorders and Autism: Clinical Contribution Towards their Identification, *Journal of Autism and Developmental Disorders*, Vol. 35, No. 1, February 2005, Seite 103-113

[115] Lewis JC, Thomas HV, Murphy KC, Sampson JR. Genotype and psychological phenotype in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 2004;41:203–7

[116] Gillberg C. Subgroups in autistic disorder: are there behavioural phenotypes typical of underlying medical conditions? *J Intellect Disabil Res* 1992;36:201–14.

[117] Volkmar FR, Paul R, Klin A, Cohen D. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. 3rd ed. New Jersey: Wiley; 2005.;

- [118] Wong V. Study of the relationship between tuberous sclerosis complex and autistic disorder. *J Child Neurol* 2006;21:199–204
- [119] Smalley SL. Autism and tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord* 1998;28:407–14
- [120] T. J. Eluvathingal, M. E. Behen, H. T. Chugani et al., “Cerebellar lesions in tuberous sclerosis complex: neurobehavioral and neuroimaging correlates,” *Journal of Child Neurology*, vol. 21, no. 10, pp. 846–851, 2006.
- [121] Bolton PF, Park RJ, Higgins JN, Griffiths PD, Pickles A. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain* 2002;125:1247–55.
- [122] Jacquemont S, Hagerman RJ, Hagerman PJ, Leehey MA. Fragile-X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMR1. *Lancet Neurol*. 2007 Jan;6(1):45-55.
- [123] Crawford DC, Acuna JM, Sherman SL. FMR1 and the fragile X syndrome: human genome epidemiology review. *Genet Med* 2001;3:359–71
- [124] Bailey Jr DB, Mesibov GB, Hatton DD, Clark RD, Roberts JE, Mayhew L. Autistic behavior in young boys with fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord* 1998; 28:499–508.
- [125] Rogers SJ, Wehner DE, Hagerman R. The behavioral phenotype in fragile X: symptoms of autism in very young children with fragile X syndrome, idiopathic autism, and other developmental disorders. *J Dev Behav Pediatr* 2001;22:409–17
- [126] J. P. Martin, J. Bell: A pedigree of mental defect showing sex linkage. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, London, 1943, 6: 154-156.
- [127] Gillian Turner, Brian Turner, X-linked mental retardation, *J Med Genet* 1974;11:109-113 doi:10.1136/jmg.11.2.109
- [128] Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell*. 1991;65:905-914.
- [129] Tariverdian G., Buselmaier W., *Humangenetik* 3. Auflage Springer Verlag Seite 199
- [130] Tariverdian G., Buselmaier W., *Humangenetik* 3. Auflage Springer Verlag Seite 206
- [131] Kao DI, Aldridge GM, Weiler IJ, Greenough WT: Altered mRNA transport, docking, and protein translation in neurons lacking fragile X mental retardation protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010, 107:15601–15606.

[132] Belmonte MK, Bourgeron T: Fragile X syndrome and autism at the intersection of genetic and neural networks. *NatNeurosci* 2006, 9:1221–1225.

[133] Sarimski K., Autismus und genetische Syndrome – spezifische Verhaltensmerkmale als Hilfe zur Diagnosefindung bei Kindern mit intellektueller Behinderung, *Medizin für Menschen mit geistiger oder mehrfacher Behinderung*, 3.Jahrgang, Heft 1, Juli 2006, Seite 8-15

[134] Lachiewicz AM, Dawson DV: Behavior problems of young girls with fragile X syndrome: factor scores on the Conners' Parent's Questionnaire. *Am J Med Genet* 1994, 51:364–369.

[135] Lasker AG, Mazzocco MM, Zee DS: Ocular motor indicators of executive dysfunction in fragile X and Turner syndromes. *Brain Cogn* 2007, 63:203–220

[136] Reddy KS: Cytogenetic abnormalities and fragile-X syndrome in Autism Spectrum Disorder. *BMC Med Genet* 2005, 6:3.;

[137] Kielinen M, Rantala H, Timonen E, Linna SL, Moilanen I: Associated medical disorders and disabilities in children with autistic disorder: a populationbased study. *Autism* 2004, 8:49–60

[138] Deborah D. Hatton, John Sideris, Martie Skinner, Jean Mankowski, Donald B. Bailey Jr, Jane Roberts, and Penny Mirrett, Autistic Behavior in Children With Fragile X Syndrome: Prevalence, Stability, and the Impact of FMRP, *American Journal of Medical Genetics Part A Volume 140A, Issue 17, pages 1804–1813, 1 September 2006*

[139] Danuta Z. Loescha,, Quang M. Buib, Cheryl Dissanayakea, Sally Clifforda, Emma Goulda, Danuta Bulhak-Paterson, Flora Tassone, Annette K. Taylor, David Hessle, Randi Hagerman, Richard M. Huggins Molecular and cognitive predictors of the continuum of autistic behaviours in fragile X, *NeurosciBiobehav Rev.* 2007 ; 31(3): 315–326.

[140] Hagerman RJ. Lessons from fragile X regarding neurobiology, autism, and neurodegeneration. *J Dev BehavPediatr* 2006;27:63–74.

[141] Saitoh O, Courchesne M, Egaas M, Lincoln A, Schriebman L. Cross-sectional area of the posterior hippocampus in autistic patients with cerebellar and corpus callosum abnormalities. *Neurology* 1995;45:317–24.

[142] Olsen CL, Cross PK, Gensburg LJ. Down syndrome: interaction between culture, demography, and biology in determining the prevalence of a genetic trait. *Hum Biol* 2003;75:503–20

[143] Tariverdian G., Buselmaier W., *Humangenetik* 3.Auflage Springer Verlag Seite 132

[144] Epstein, C., 1989. J. Down syndrome (trisomy 21), in: Shriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., Valle, D. (Eds.), *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, McGraw–Hill, New York, pp. 291–326.

- [145] Coyle, J.T., Oster-Granite, M.L., Gearhart, J.D., 1986. The neurobiologic consequences of Down syndrome. *Brain Res. Bull.* 16, 773–787
- [146] Tariverdian G., Buselmaier W., *Humangenetik* 3. Auflage Springer Verlag Seite 133
- [147] Tariverdian G., Buselmaier W., *Humangenetik* 3. Auflage Springer Verlag Seite 134
- [148] Kent L, Evans J, Paul M, Sharp M. Comorbidity of autistic spectrum disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:153-158
- [149] Molloy CA, Murray DS, Kinsman A et al. Differences in the clinical presentation of Trisomy 21 with and without autism. *J Intellect Disabil Res* 2009;53:143-151
- [150] Lowenthal R, Paula CS, Schwartzman JS, Brunoni D, Mercadante MT. Prevalence of pervasive developmental disorder in Down's syndrome. *J Autism Dev Disord* 2007;37: 1394-1395
- [151] DiGuseppi C, Hepburn S, Davis JM et al. Screening for autism spectrum disorders in children with Down syndrome: population prevalence and screening test characteristics *J Dev Behav Pediatr* 2010;31:181-191
- [152] Howlin P, Wing L, Gould J. The recognition of autism in children with Down syndrome - implications for intervention and some speculations about pathology. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:406-414
- [153] Gillberg C, Coleman M. *The biology of the autistic syndromes*. 3rd ed. London: Mac Keith Press; 2000
- [154] Eisermann MM, DeLaRaillere A, Dellatolas G, Tozzi E, Nabbout R, Dulac O, Chiron C. Infantile spasms in Down syndrome – effects of delayed anticonvulsive treatment. *Epilepsy Res* 2003;55:21–7
- [155] Joanna M. Hill, Anne M. Ades, Susan K. McCune, Nadia Sahir, Elizabeth M. Moody, Daniel T. Abebe, Linda S. Crnic, and Douglas E. Brenneman, Vasoactive intestinal peptide in the brain of a mouse model for Down syndrome, *Experimental Neurology* 183 (2003) 56–65
- [156] Okado N, Narita M, Narita N. A biogenic amine-synapse mechanism for mental retardation and developmental disabilities. *Brain Dev* 2001;23:11–5.
- [157] Rasmussen P, Börjesson O, Wentz E, Gillberg C. Autistic disorders in Down syndrome: background factors and clinical correlates. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:750-754
- [158] Carter JC, Capone GT, Kaufmann WE. Neuroanatomic correlates of autism and stereotypy in children with Down syndrome. *Neuroreport* 2008;19:653-656

[159] Ghaziuddin M. Autism in Down's syndrome: a family history study. *J Intellect Disabil Res* 2000;44:562-566

[160] George T. Capone, Marco A. Grados, Walter E. Kaufmann, Susana Bernad-Ripoll, and Amy Jewell: Down Syndrome and Comorbid Autism-Spectrum Disorder: Characterization Using the Aberrant Behaviour Checklist *American Journal of Medical Genetics* 134A:373–380 (2005)

[161] Tariverdian G., Buselmaier W., *Humangenetik*, 3. Auflage Springer Verlag, Seite 184

[162] Huson SM, Hughes R. *The neurofibromatosis: a pathogenetic and clinical overview*. London: Chapman & Hall; 1994.

[163] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed.: DSM-IV. Washington (DC): APA; 1994.

[164] Mbarek O, Marouillat S, Martineau J, Barthelemy C, Muh JP, Andres C. Association study of the NF1 gene and autistic disorder. *Am J Med Genet* 1999; 88:729–32.

[165] Ozaki N, Goldman D, Kaye WH, Plotnicov K, Greenberg BD, Lappalainen J, et al. Serotonin transporter missense mutation associated with a complex neuropsychiatric phenotype. *Mol Psychiatry* 2003;8:895, 933–6.

[166] Rosenberg RE, et al. Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs. *ArchPediatrAdolesc Med*. 2009; 163:907–914. [PubMed: 19805709]

[167] Holtmann M, Bölte S., Poustka F., *Genetik des Autismus*, medgen 18 (2006), Seite 170-174