



# Autismus - Spektrum - Störung

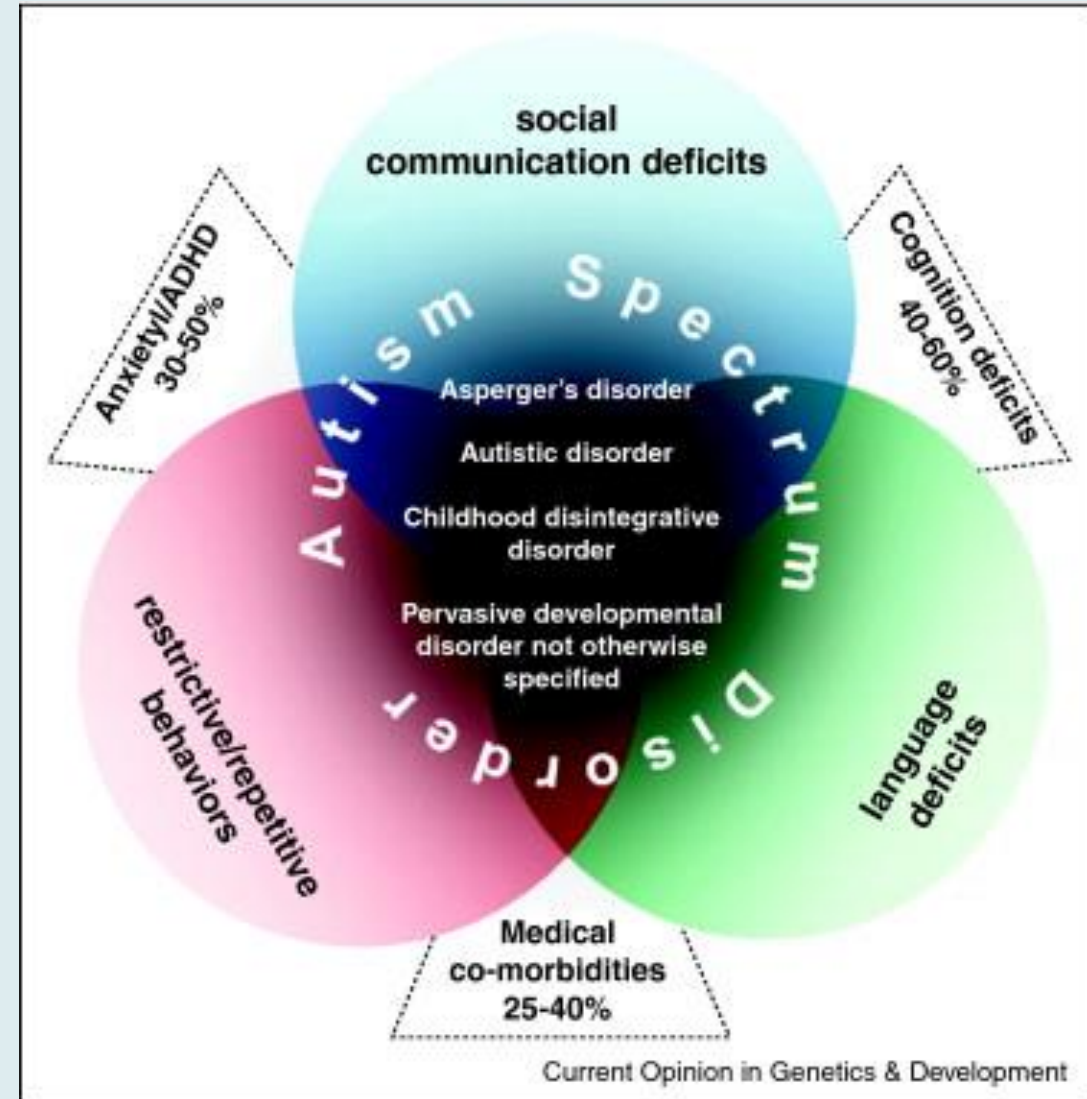
von Magdalena Gompert und Lena Stephanie Keufgens

# Inhalt

- Generelle Übersicht: Autismus
- Die 3 Haupttypen
- Ursachenforschung
- Umwelteinflüsse und Genetische Komponenten
  - Topoisomerasen
  - Transkriptomveränderungen
  - Shank3

## Definition ASD

- Neurologische Besonderheit mit Schwierigkeiten
  - Interaktion
  - Kommunikation
  - Verständnis
- **Sowie**
  - Stereotypen
  - Spezialinteressen
  - Abweichende Wahrnehmungsverarbeitung



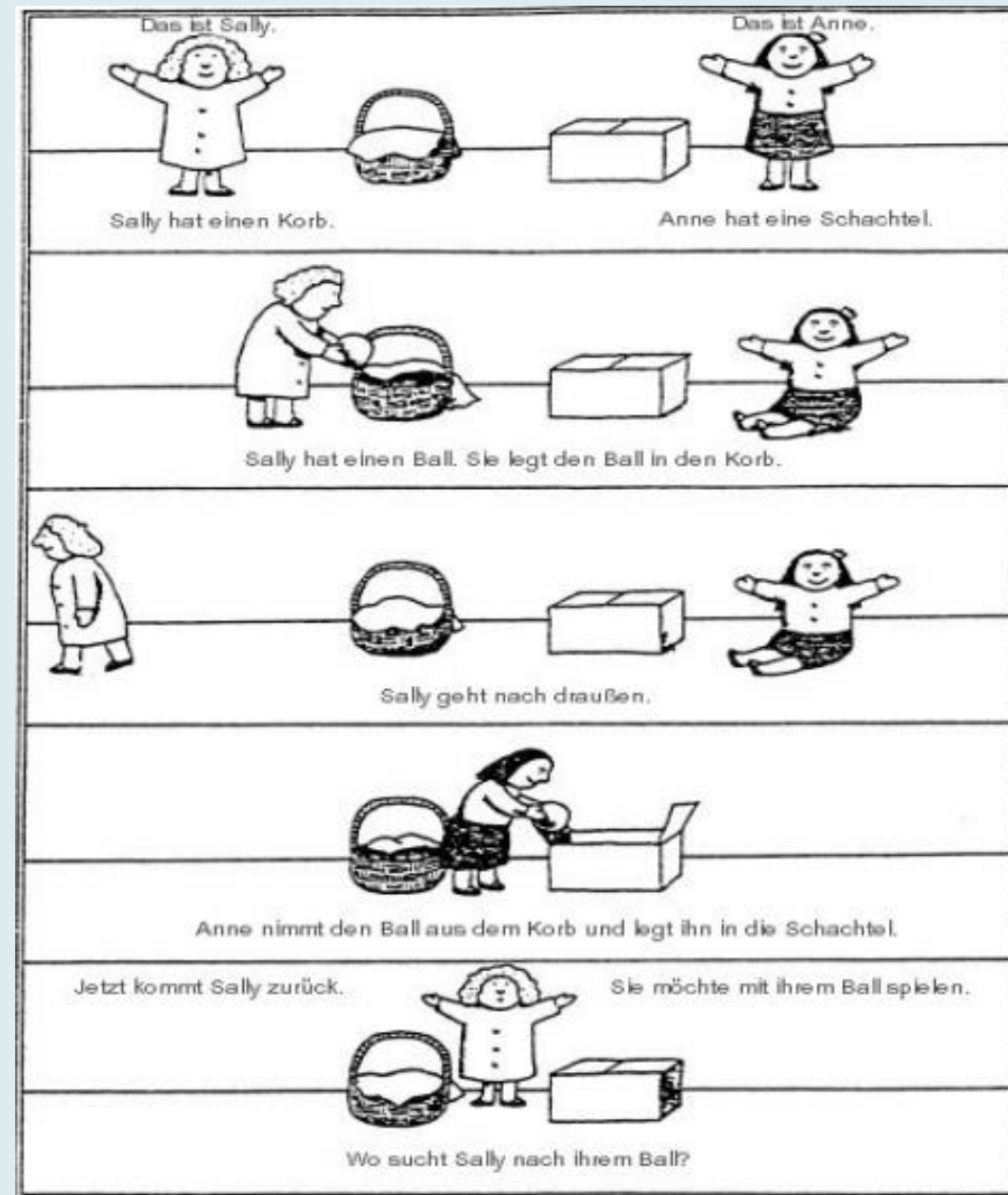
# Arten von Autismus

- ➔ Frühkindlicher Autismus  
(Kanner – Syndrom)
- ➔ Atypischer Autismus
- ➔ Asperger - Syndrom

<b>Autismus-Spektrum</b>			
<b>FRÜHKINDLICHER AUTISMUS</b>		<b>ATYPISCHER AUTISMUS</b>	<b>ASPERGER SYNDROM</b>
<b>LFA</b>	<b>HFA</b>		<b>AS</b>
LOW FUNCTIONING AUTISMUS	HIGH FUNCTIONING AUTISMUS	ATYPISCHER AUTISMUS	ASPERGER SYNDROM
<b>Erste Besonderheiten</b>			
VOR DEM 3. LEBENSJAHR	VOR DEM 3. LEBENSJAHR	EVENTUELL AUCH SPÄTER	VOR DEM 3. LEBENSJAHR
<b>Soziale Interaktion, Kommunikation &amp; Verständnis</b>			
SCHWIERIGKEITEN	SCHWIERIGKEITEN	EVENTUELL *	SCHWIERIGKEITEN
<b>Sprache</b>			
VERZÖGERT, TEILWEISE KEINE LAUTSPRACHE	VERZÖGERT, TEILWEISE KEINE LAUTSPRACHE	EVENTUELL VERZÖGERT, BEINTRÄCHTIGT ODER AUSBLEIBEND*	FRÜH, HOHES SPRACHNIVEAU
<b>Sonstiges</b>			
ATYPISCHE, MANCHMAL REPETITIVE BEWEGUNGEN	ATYPISCHE, MANCHMAL REPETITIVE BEWEGUNGEN	EVENTUELL ATYPISCHE, MANCHMAL REPETITIVE BEWEGUNGEN*	SPEZIALINTERESSEN, MANCHMAL MOTORISCHE SCHWIERIGKEITEN
<b>(Gemessene) Intelligenz</b>			
NIEDRIG	NORMAL BIS HOCH	NIEDRIG BIS HOCH	NORMAL BIS HOCH

# Theory of mind

- ▶ Ein eigenes Ich/Selbst haben und dieses auch einer anderen Person zuschreiben können
- ▶ Wichtig für Empathie



## Frühkindlicher Autismus

- Unterteilung in „low-“ und „high-functioning-autism“
- beginnt vor dem 3. Lebensjahr
- starke Sprachauffälligkeiten: 30 % entwickeln keine Lautsprache
- Fehlende Empathie
- atypische, manchmal repetitive Bewegungen
- Kognitive Beeinträchtigungen

# Atypischer Autismus

- Atypisches Erkrankungsalter
- Atypische Symptomatik
- Intelligenz: niedrig bis hoch

# Asperger - Syndrom

- Schwierigkeiten mit sozialer Kommunikation
- Schwierigkeiten in der sozialen Interaktion
- Schwierigkeiten im sozialen Verständnis



# Spezialinteressen und Inselbegabung



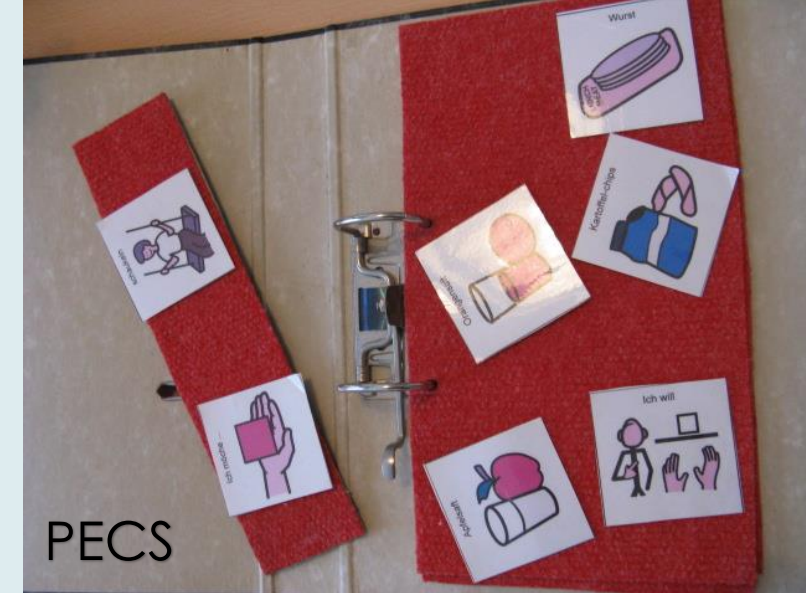
- Fotografisches Gedächtnis
- Perfektes Gehör
- Außergewöhnliches Langzeitgedächtnis
- Mathematisches Talent
- Schnelles Erlernen von Sprachen
- Musikalisches Talent

# Behandlung

- Früher Therapiebeginn wichtig
- Medikamentöse Behandlung der Begleitsymptome
- Keine medikamentöse Behandlung von Autismus selbst!
- Soziale Therapien
  - Wahrnehmungsförderung
  - Musiktherapie, Kunsttherapie
  - Kommunikationstraining
  - Emotionstraining

# Therapeutische Ansätze

- ▶ TEACCH – Ansatz (Treatment and Education of Autistic and related Communication handicapped children)
- ▶ PECS (Picture Exchange Communication System)
- ▶ ABA (Applied Behavior Analysis)



# Ursachen

- ▶ genetische Faktoren
- ▶ Hirnschädigungen
- ▶ Underconnectivity Theorie
- ▶ Monotropismus Theorie
- ▶ Umwelteinflüsse

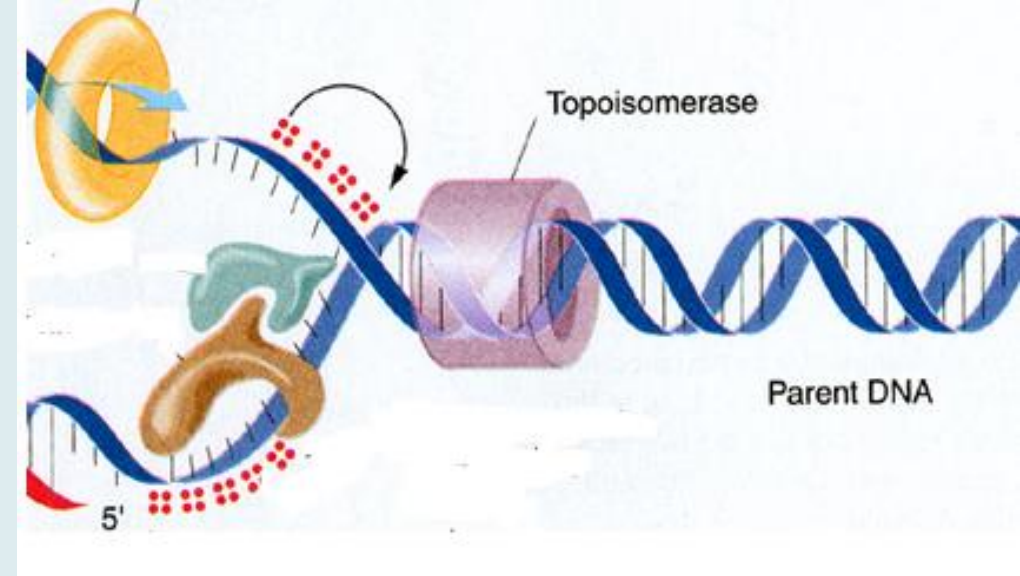
# Umwelteinflüsse

- Pestizide
- Komplikationen während der Schwangerschaft
- Drogenmissbrauch während der Schwangerschaft

# Genetische Einflüsse

# Topoisomerasen

- Familie von Enzymen
  - Änderung der Topologie von DNA-Molekülen
- Bei manchen Betroffenen sind die Topoisomerasen mutiert
- Topotecan (TOP1) → reduziert die Expression von Genen, die länger als 200kb sind
  - dosisabhängig



- ▶ Studie zeigte, dass TOP1 und TOP2 für die Expression von langen Genen gebraucht werden
- ▶ Gene, die in Zusammenhang mit ASD gestellt werden → extrem lang
- ▶ Verminderte Expression nach TOP1-Inhibition
- ▶ ABER: Mechanismus noch unklar

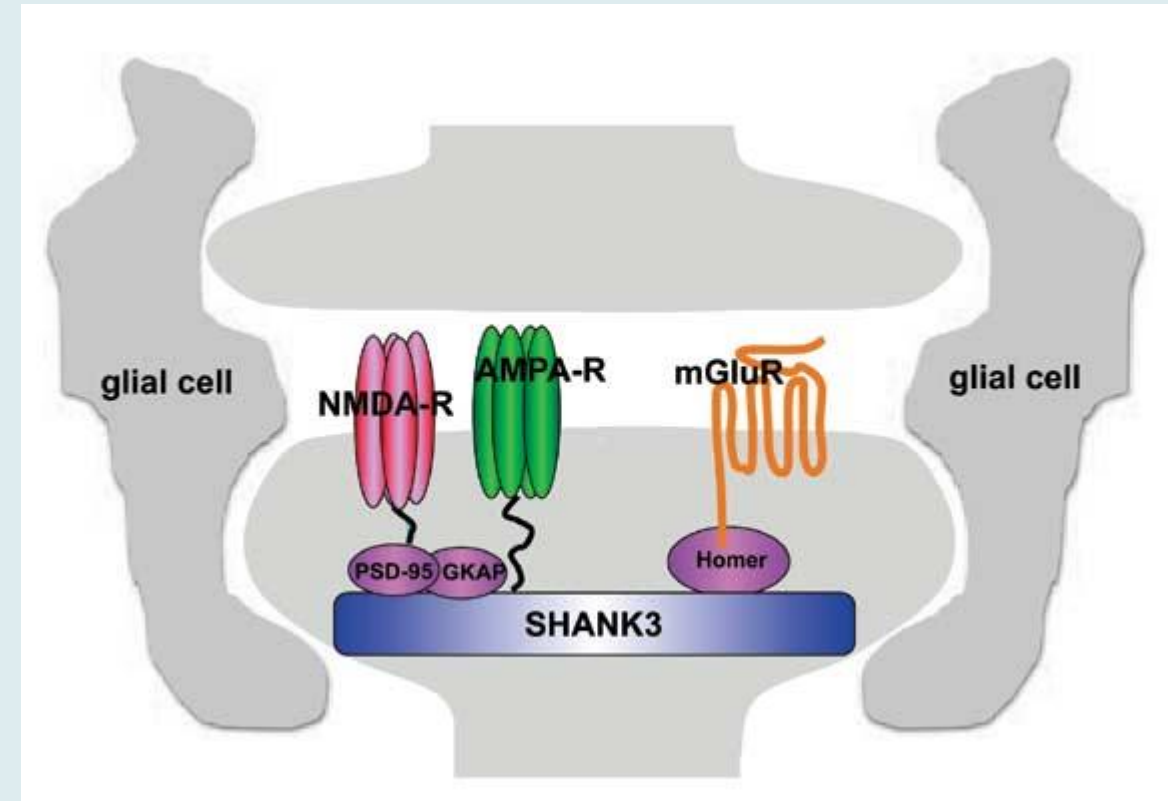


# Shank3 und Autismus

- ▶ Mutationen im Shank3-Gen werden mit Autismus in Verbindung gebracht
- ▶ Gen fehlt bei Betroffenen oft
  - ▶ 22q13 deletion syndrome (Phelan-McDerimid-Syndrom)
- ▶ ABER: nicht alle Autisten weisen eine Mutation dieses Gens auf
  - ▶ Nur etwa 1%

# Shank3 - Gen

- auf dem menschlichen Chromosom 22
- ➔ Kodiert Schlüsselprotein (ProSAP2) von glutamatergen Synapsen
  - ➔ Wichtig für die Ausbildung von Synapsen
  - ➔ Wichtig für die Ausbildung von Spines
  - ➔ Wichtig für die Weiterleitung von neuronalen Signalen

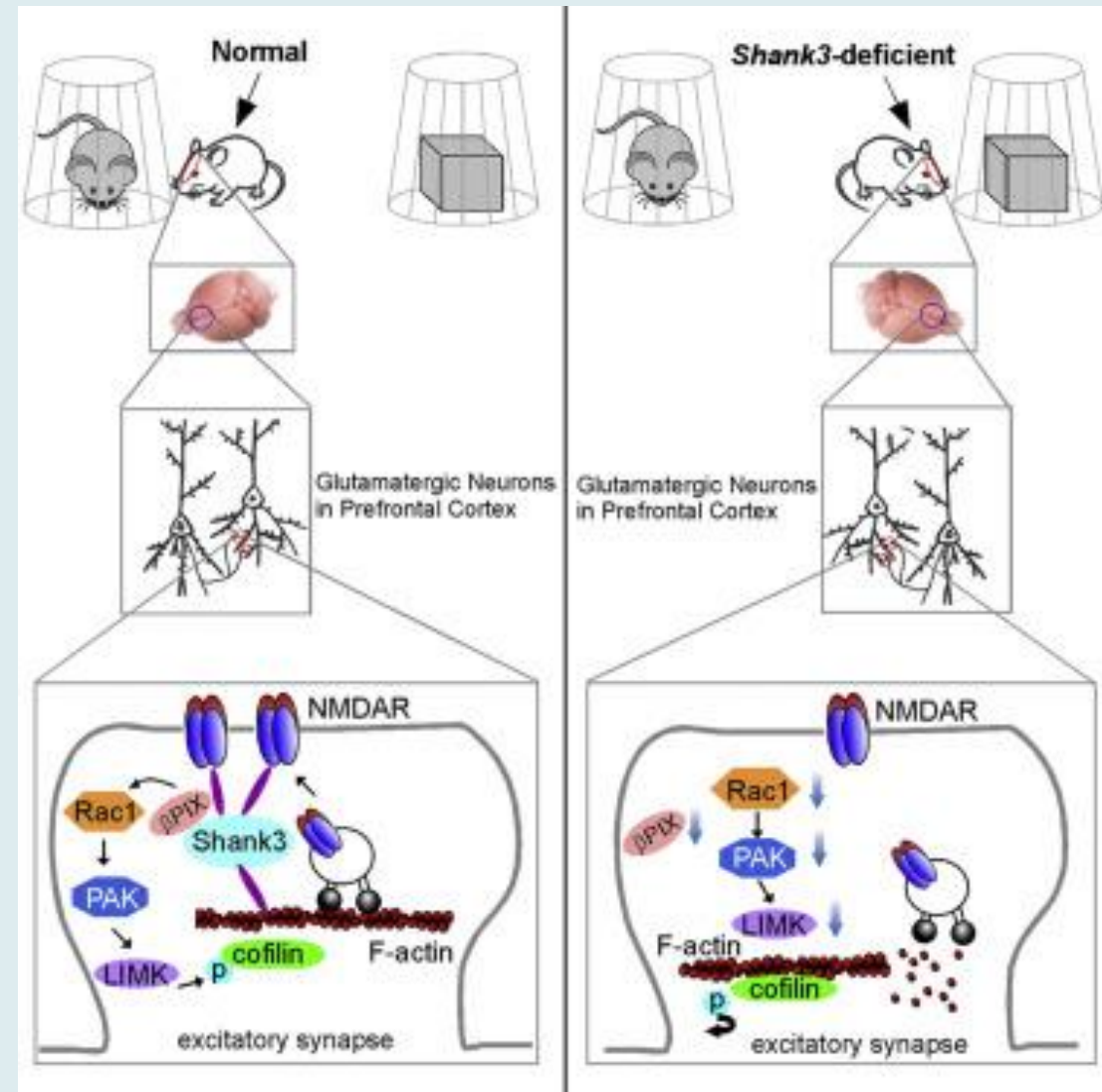


<http://www.eurekaselect.com/136237/article>

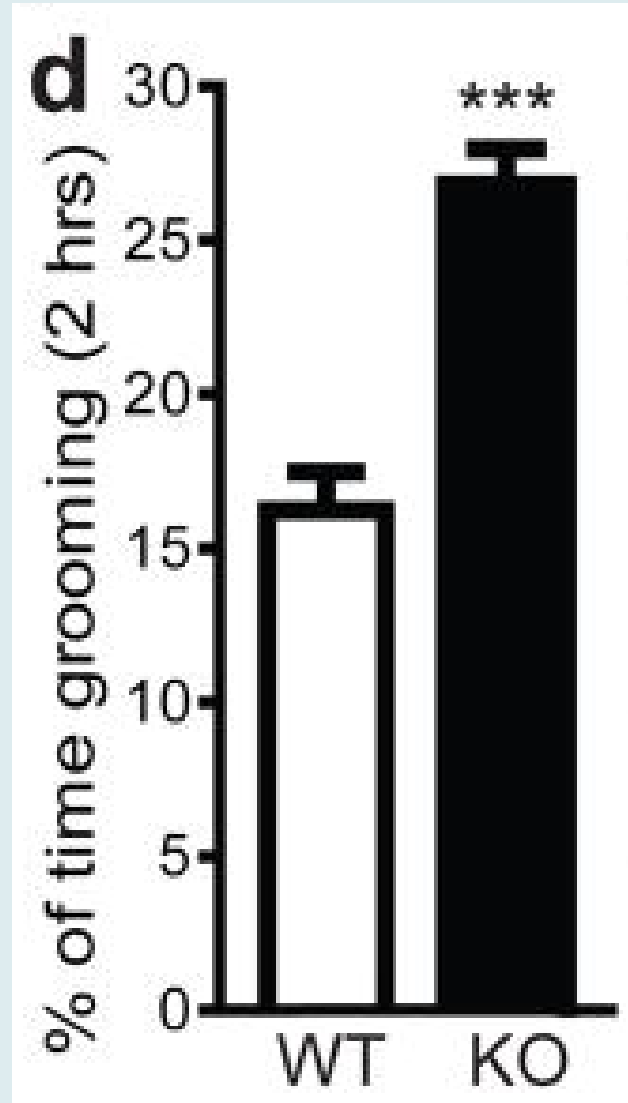
# Knockout von Shank3

19

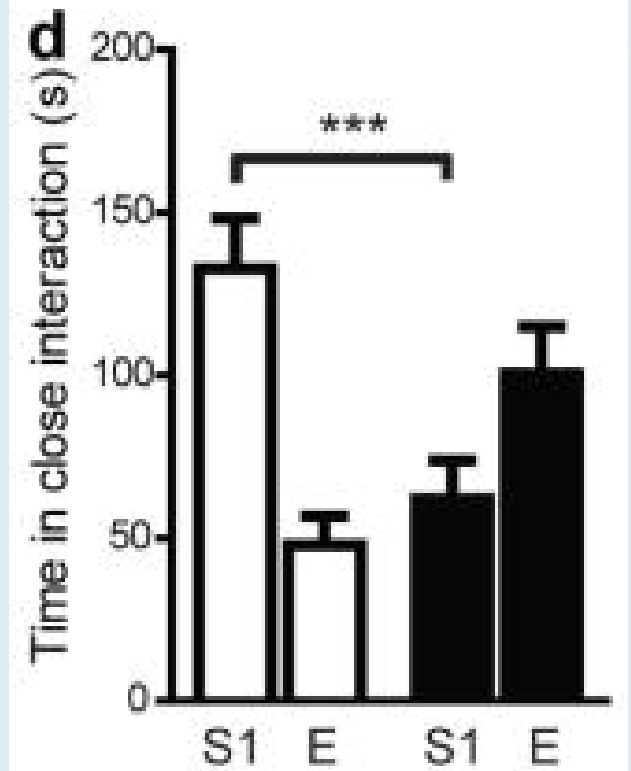
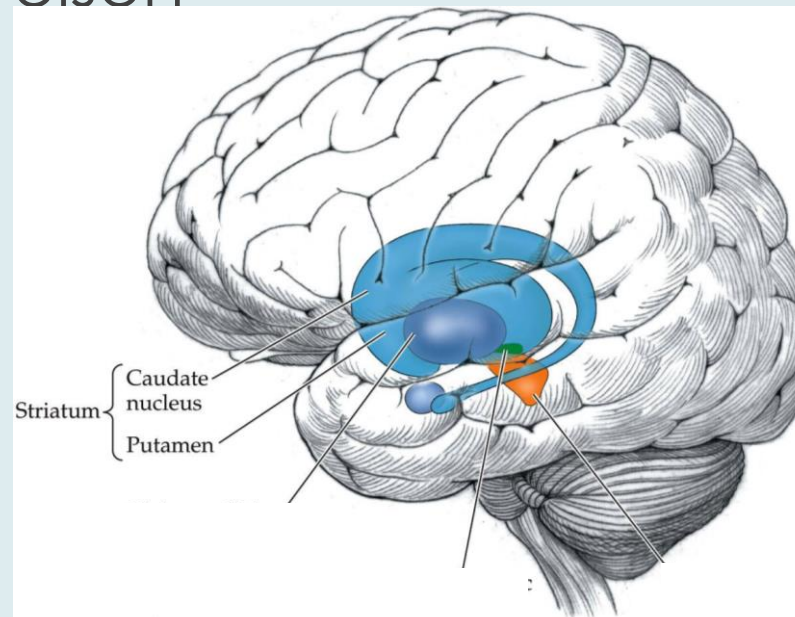
- Im Mausmodell
- Mäuse → autistisches Verhalten
- Zudem zwanghaftes Verhalten
  - Selbstverletzungen
  - Außergewöhnliche Fellpflege



<http://www.cell.com/cms/attachment/2038221210/2052462565/fx1.jpg>



- Verringerte soziale Interaktion
- Abnormes soziales Verhalten
- Ursache
  - Synapsen im Striatum weisen eine reduzierte Dichte von dendritic spines auf



Zeit die eine Maus mit einer anderen Interagiert  
 S1: Fremde Maus  
 E: Leerer Käfig  
 Weiß: WT  
 Schwarz: KO

## Weitere Ergebnisse der Shank3-Forschung

- 2011: eben beschriebene Studie des MIT
- 2016: Feng et al. schalteten Shank3-Gen während der embryonalen Entwicklung aus
- Schalteten Gen mithilfe von Tamoxifen 2-4 Monate nach der Geburt wieder an
- Anzahl der Dendriten im Striatum nahmen zu
- Symptome konnten umgekehrt werden
- Jetzt: Forschung nach perfektem Zeitpunkt zum Anschalten



Guoping Feng

# Veränderung des Transkriptoms

- ▶ Durchführung der Studie
  - ▶ RNA Sequenzierung und quantitative Analyse von postmortalem Hirngewebe

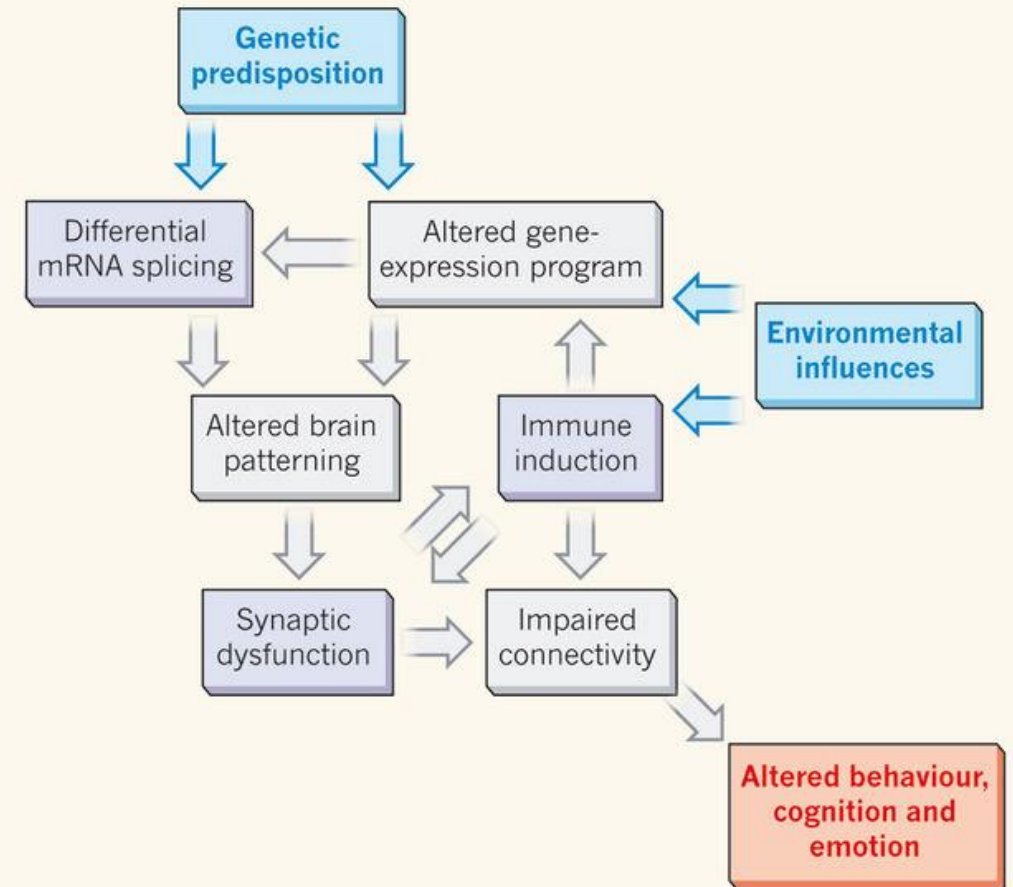
# Veränderungen des Transkriptoms

- ▶ Gen-Expressions-Module stören Entwicklung
- ▶ Bei Autisten → 2 Gen-Expressionsmodule
- ▶ M12: Verminderte Expression → zentrales Gen *A2BP1*
  - ▶ Stört synaptische Kommunikation zwischen Neuronen
- ▶ M16: Erhöhte Expression
  - ▶ Immunsystem im Gehirn wird überstimuliert



## Zusammenfassung

Autismus wird durch eine genetischen Veranlagung und Umwelteinflüsse bewirkt, die die typische Gen-Expression verändern und damit die Gehirnentwicklung verändern.



Vielen Dank für Eure Aufmerksamkeit

# Quellen

- ▶ <http://autismus-kultur.de/autismus/autipedia/autismus-spektrum-glossar.html>
- ▶ <https://www.autismus-koeln.de/autismus/fruehkindlicher-autismus-kanner.htm>
- ▶ <https://www.autismus-koeln.de/autismus/fruehkindlicher-autismus-kanner.htm>
- ▶ <http://autismus-kultur.de/autismus/atypischer-autismus-was-ist-das.html>
- ▶ <http://rollingplanet.net/die-10-grosen-irrtumer-uber-autismus-und-andere-fakten/>
- ▶ <http://www.autismus-koelnbonn.de/autismus/therapie.htm>
- ▶ <https://en.wikipedia.org/wiki/SHANK3>
- ▶ <http://news.mit.edu/2016/neuroscientists-reverse-autism-symptoms-0217?>
- ▶ <https://www.broadinstitute.org/blog/single-gene-spawning-multiple-disorders-guoping-feng-shank3-autism-schizophrenia>
- ▶ [http://www.autismus-ambulanz.de/cms/front\\_content.php?idcat=86](http://www.autismus-ambulanz.de/cms/front_content.php?idcat=86)
- ▶ [http://www.psy.lmu.de/epp/studium\\_lehre/lehrmaterialien/lehmaterial\\_ss10/wintersemester1011/krimmel\\_vuori/seminar1/sitzung10.pdf](http://www.psy.lmu.de/epp/studium_lehre/lehrmaterialien/lehmaterial_ss10/wintersemester1011/krimmel_vuori/seminar1/sitzung10.pdf)

- ▶ Devlin B, Scherer S (2012): Genetic architecture in autism spectrum disorder
- ▶ Frith U, Happe F: Autism spectrum disorder
- ▶ Shelton et al.: Tipping the balance of autism risk: potential mechanisms linking pesticides & autism
- ▶ Lyall et al.: Pregnancy complications and obstetric suboptimality in association with autism spectrum disorders in children of the nurses health study
- ▶ Feng et al.: Shank3 mutant mice display autistic-like behaviours and striatal dysfunction
- ▶ Voineagu et al.: Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology
- ▶ Korade Z., Mirnics K.: The autism disconnect
- ▶ King I et al. (2013) in Nature: Topoisomerases facilitate transcription of long genes linked to autism
- ▶ Plasschaert R., Bartolomei M.: A long genetic explanation
- ▶ Jiang et al.: Detection of Clinically Relevant Genetic Variants in Autism Spectrum Disorder by Whole-Genome Sequencing
- ▶ Walsh et al.: In search of biomarkers for autism: scientific, social and ethical challenges
- ▶ Lord et al.: Autism Spectrum Disorders
- ▶ Meyer-Lindberg A., Tost H.: Neural mechanisms of social risk for psychiatric disorders