

Seminar „Molekulare und biochemische Ursachen neuraler Krankheiten I“

Prof. Dr. Arnd Baumann

Vortrag „Autismus“

Lara Iaboli & Nadine Küchenmeister - Universität zu Köln - WiSe 2018 / 2019 - 15. November 2018

- **Was ist Autismus?**
- **Auslöser / Ursachen**
- **Behandlungs-/Therapiemöglichkeiten**
- **Forschung**

Was ist Autismus?

- den Begriff „Autismus“ (griech.: autos = selbst; ismos = Zustand/Orientierung) verwendete der Kinderpsychiater Leo Kanner erstmals 1934
- komplexe und vielgestaltete neurologische Entwicklungsstörung der Informations- und Wahrnehmungsverarbeitung
- wirkt sich auf die Entwicklung der sozialen Interaktion, der Kommunikation und das Verhaltensrepertoire aus

Was ist Autismus?

Gliederung in drei Typologien:

- „Frühkindlicher Autismus“ (F 84.0)
- „Asperger-Syndrom“ (F 84.5)
- „Atypischer Autismus“ (F84.1)

Was ist Autismus?

Merkmale des **frühkindlichen Autismus** zeigen sich bereits vor dem 3. Lebensjahr und sind in drei Bereichen besonders deutlich:

- im sozialen Umgang mit Mitmenschen
- in der Kommunikation
- in sich wiederholenden und stereotypen Verhaltensweisen

Was ist Autismus?

Merkmale **Atypischer Autismus**

- tritt ab dem 3. Lebensjahr auf
- gekennzeichnet durch zwei Einschränkungen der drei zentralen Bereiche
 - soziale Interaktion
 - Kommunikation
 - stereotypes Verhalten

Was ist Autismus?

Asperger-Syndrom

- ▶ oft keine Entwicklungsverzögerung bzw. kein Entwicklungsrückstand in der Sprache oder der kognitiven Entwicklung vorhanden
- ▶ die meisten Menschen mit Asperger-Syndrom besitzen eine normale allgemeine, in Teilgebieten besonders hohe Intelligenz
- ▶ in der psychomotorischen Entwicklung und der sozialen Interaktion sind Auffälligkeiten festzustellen
- ▶ Besonderheiten in der Wahrnehmung und Verarbeitung von Umweltreizen und Sinneseindrücken

Was ist Autismus?

Weitere Autismusausprägungen

- Rett-Syndrom
- High-Functioning Autismus
- Savants

Was ist Autismus?

Mögliche komorbide Störungen

- ADHS
- Tourette-Syndrom
- Epilepsie
- Depressionen
- Angstzustände

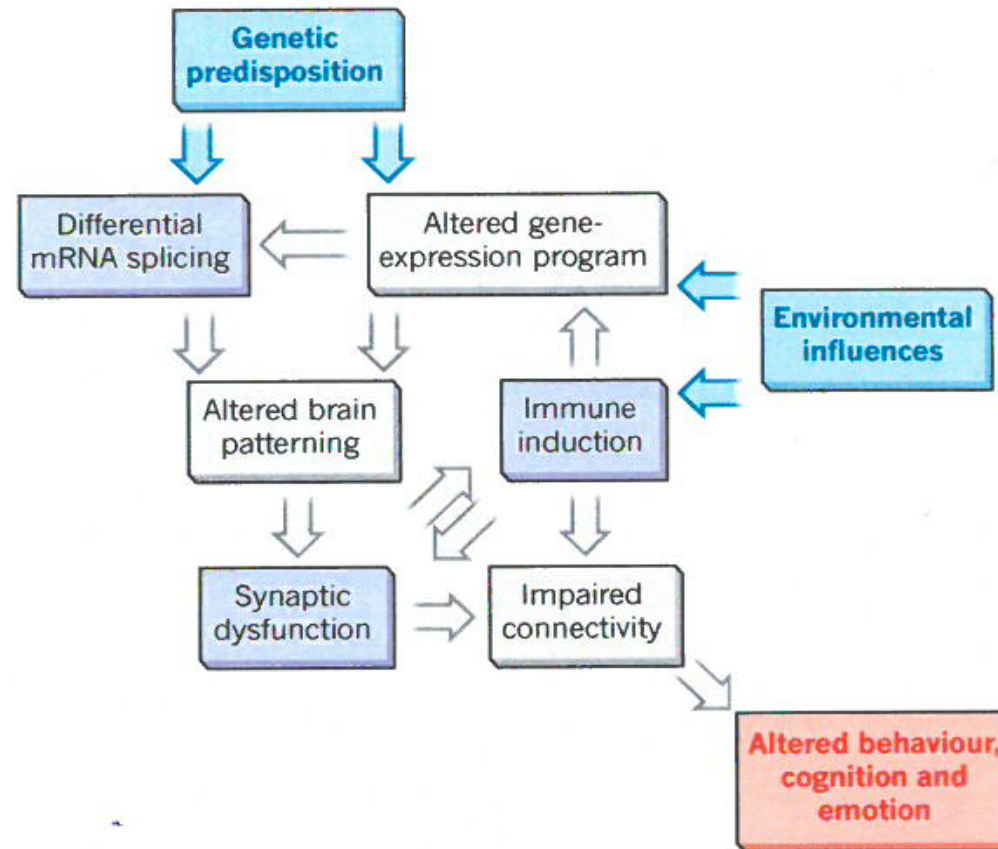
Auslöser / Ursachen

- Umwelteinflüsse
- genetische Disposition
 - Heritabilität 70-80 %
 - monogene Erkrankungen
 - tuberöse Hirnsklerose, Neurofibromatose, Smith-Lemli-Opitz-Syndrom
- Mutationen
 - chromosomale Deletion- und duplikation, Repeat-Expansionen
 - Velo-Kardio-Faziale Syndrom, Prader-Willi-Syndrom, Duplikation von Chromosom 15q11-13, fragiles X-Syndrom (FMR1-Gen)

Behandlungs-/Therapiemöglichkeiten

- medizinisch keine Heilung der Autismus-Spektrum-Störung möglich
- verschiedene Therapiemöglichkeiten
 - um kognitive und sprachliche Fertigkeiten zu bessern
 - die soziale Interaktion und Kommunikation zu trainieren
 - den Betroffenen ein Leben im sozialen Umfeld zu erleichtern
- wissenschaftlich etablierte Therapieverfahren basieren alle auf verhaltenstherapeutischen und übenden Ansätzen
- medikamentöse Behandlung lediglich für komorbide Störungen (u.a. SSRI)

Forschung - Komplexität von Autismus



Forschung - Gen A2BPI

- die Unterscheidung von primären und sekundären Veränderungen im autistischen Gehirn als Forschungsziel
- A2BP1 kontrolliert, welche Teile eines Gens während des Splicings in der reifen mRNA enthalten sind
 - aus veränderter Genexpression gehen 444 veränderte Gene hervor
- **Priorität:** Bestimmung des Ausmaßes und des Ursprungs des differentiellen Splicings im autistischen Gehirn und seiner Auswirkung auf die Entwicklung verschiedener Gehirnregionen
- Kausalität der verschiedenen Veränderungen ungeklärt
- **Fragestellung:** aktivieren genetisch bedingte, konvergierende synaptische Veränderungen eine schädliche Immunantwort oder hat die Immunantwort eine ausgeprägtere und potenzierte Wirkung, wenn die synaptischen Gene eine genetische Verwundbarkeit aufweisen?

Forschung - Topoisomerasen

- Topoisomerasen vereinfachen Gentranskription: Lösen der DNA-Struktur
- Funktionsstörung: Probleme der Expression langer Gene
 - UBE3A-ATS (langes Gen) überlappt mit UBE3AV
- nur in mütterlichen Chromosomen = Genome Imprinting
- Topoisomeraseninhibitoren aktivieren UBE3A vom väterlichen Chromosom
- TI-Inhibitoren reduzieren Genexpression von UBE3A-ATS
 - UBE3AV wird exprimiert
- durch Deletion / Mutation schwere neuronale Krankheiten
 - Angelman Syndrom

Forschung - RNA-Polymerase

- ▶ TI-Inhibitoren reduzieren RNA-Polymerase in Promoterregionen von langen Genen - TI wichtig für Elongation
- ▶ TI-Inhibitoren reduzieren die Expression von langen Genen
 - für ASS verantwortlich?
- ▶ de novo Mutationen der TI in Autisten
- ▶ auch bei Mukoviszidose, zystischer Fibrose (CFTR) und Muskeldystrophie (DMD) relevant

Forschung - OXTR, AVPR1A

- Gene für Oxytocin und Vasopressin - beide korrelieren mit Autismus
 - stark konservierte Neuropeptide stimmen komplexes, soziales und emotionales Verhalten ab
- Volumenvariation in Amygdala und Hypothalamus
- Oxytocin
 - reduziert Stressantwort
 - fördert prosoziales Verhalten durch Reduktion der Amygdala-Aktivität
- Vasopressin
 - fördert Aggressivität, Stress- und Angstantwort auf soziale Reize

Forschung - OXTR

- ▶ zwei Polymorphismen auf dem 3. Intron
 - ▶ veränderte Funktion- und Strukturkopplung Hypothalamus-ACC (präfrontaler Cortex)
 - ▶ für soziale Defizite verantwortlich
 - ▶ reduzierte mütterliche Sensibilität und Empathie
 - ▶ kleinerer Hypothalamus - größere Amygdala - höheres Risiko für Depression und soziale Angst
 - ▶ Volumenvariation in Amygdala und Hypothalamus
 - Defizite in prosozialem Temperament - NUR bei Männern

Forschung - AVPR1A

- ▶ Wiederholungen von Mikrosatelliten in der 5' Region korrelieren mit Autismus
 - ▶ verursachen Unterschiede zwischen Carriern für lange und kurze Gene
 - ▶ Veränderung der Amygdala Funktion

- ▶ Genetische Varianten in Genen für Neuropeptid-Rezeptoren
 - ▶ Veränderung der strukturellen und funktionellen Kopplung Hypothalamus - ACC
 - ▶ Veränderung der Geselligkeit und Stressverarbeitung

Forschung - SHANK3

- bekannte Ursache des Neuroentwicklungs- und Neuroverhaltensdefizits in der Phelan - Mc Dermid Syndrom (ASS)
- viele und unterschiedliche SHANK3 - Mutanten korrelieren mit Autismus
- SHANK3 bildet den PSD-95-SAPAP-SHANK-Komplex
 - Gerüst für die Assemblierung der Makromoleküle des Signalkomplexes

Forschung - Mausmodell

- 2 Allele: SHANK3A und SHANK3B - beide mutiert
 - A) mit kleinerem Effekt
 - B) wird weiter untersucht

- Verhaltensauffälligkeiten:
 - exzessives Putzen
 - reduziertes Aufbäumen (vertikale Forschung)
 - gestörtes, soziales Interaktionsverhalten mit fremden Individuen
 - weniger Interaktion auch mit bekannten Individuen

Quellen

- <https://www.autismus.de/was-ist-autismus.html>
- <https://autismus-kultur.de/autismus/autipedia/praevaleanz-haeufigkeit.html>
- <http://www.autismus-online.de>
- <https://www.neurologen-und-psychiater-im-netz.org/kinder-jugend-psychiatrie/erkrankungen/autismus-spektrum-stoerung-ass/therapie/>
- Nature article "The autism disconnect", Vol. 474, 16 June 2011, page 294-295
- https://www.genetikum.de/de/genetikum/Infothek/infothek_detail.php?oid=365&dtl=&all=1
- Nature article: "Shank3 mutant mice display autistic – like behaviours and striatal dysfunction" Vol. 472, 28.04.2011, page 437-446
- Nature article "A long genetic explanation", doi:10.1038/nature12553
- Nature article "Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology", Vol. 474, 16 June 2011, page 380-386