

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Michael Zemlin

Beurteilung des Stellenwertes der neuro- pädiatrischen Diagnostik im Rahmen der initialen Autismusabklärung

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2022

vorgelegt von: Christine Ullrich

geb. am 31.07.1993 in Wiesbaden

Tag der Promotion: 18.10.2022

Dekan: Prof. Dr. M.D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Sascha Meyer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Eva Möhler

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
1 ZUSAMMENFASSUNG	1
1.1 Deutsche Zusammenfassung	1
1.2 Abstract	2
2 EINLEITUNG.....	4
2.1 Definition	4
2.2 Klassifikation	4
2.3 Epidemiologie.....	5
2.4 Ätiologie	6
2.5 Diagnostik	7
2.6 Komorbiditäten	9
2.7 Neuropädiatrische Abklärung	9
2.7.1 Elektroenzephalographie.....	9
2.7.2 Magnetresonanztomographie.....	10
2.7.3 Stoffwechseluntersuchungen	11
2.7.4 Genetische Untersuchung.....	13
2.8 Zielsetzung.....	15
3 MATERIAL UND METHODIK	16
3.1 Studiendesign.....	16
3.2 Patientenkollektiv	16
3.3 Datenerhebung.....	16

3.3.1	Allgemeine Daten.....	16
3.3.2	Durchgeführte Untersuchungen	18
3.4	Statistische Auswertung	19
4	ERGEBNISSE.....	20
4.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	20
4.2	Basischarakteristika.....	21
4.3	Internistische Untersuchung	24
4.4	Neuropädiatrische Untersuchungen	26
4.4.1	Neurologische Untersuchung	26
4.4.2	Elektroenzephalographie.....	27
4.4.3	Magnetresonanztomographie.....	28
4.4.4	Stoffwechselfdiagnostik.....	30
4.4.5	Genetische Diagnostik	31
4.5	Vergleich anhand der motorischen Entwicklung	31
5	DISKUSSION	35
5.1	Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur.....	35
5.1.1	Epidemiologische Daten und Basischarakteristika	35
5.1.2	Neuropädiatrische Untersuchungen	36
5.2	Limitationen unserer Studie	40
5.3	Vorschlag für interne Leitlinie	41
6	LITERATURVERZEICHNIS	44
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	51
8	TABELLENVERZEICHNIS	52

9	DANKSAGUNG	53
10	LEBENS LAUF	54

Abkürzungsverzeichnis

ACMG	American College of Medical Genetics
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
ADI-R	Autism Diagnostic Interview-Revised
ADOS	Autism Diagnostic Observation Schedule
Array-CGH	Array-based Comparative Genomic Hybridization
ASS	Autismus-Spektrum-Störung
BERA	Brainstem Evoked Response Audiometry
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalographie
ETP	Epilepsietypische Potentiale
FSK	Fragebogen zur sozialen Kommunikation
ICD	International Classification of Diseases
KJP	Kinder- und Jugendpsychiatrie
M-CHAT	Modified Checklist for Autism in Toddlers
MRT	Magnetresonanztomographie
NGS	Next-Generation Sequencing
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
WHO	World Health Organisation

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund: Die Diagnostik bei Autismus-Spektrum-Störungen (ASS) ist aufgrund fehlender biologischer Marker und zahlreichen Komorbiditäten komplex. Neben der Diagnosestellung durch die Kinder- und Jugendpsychiatrie (KJP) ist auch die neuropädiatrische Abklärung ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik. Ziel dieser Arbeit ist es, den Stellenwert der neuropädiatrischen Diagnostik, insbesondere für das Erkennen von Begleitpathologien, zu beurteilen und das Erstellen einer internen Leitlinie für eine strukturierte und zielgerichtete Abklärung.

Methodik: Es handelt sich um eine retrospektive Studie am Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich im Zeitraum 01.04.2014 – 31.12.2017 in der neuropädiatrischen Ambulanz mit dem ICD-Code F84 „tiefgreifende Entwicklungsstörungen“ vorgestellt haben. Patienten mit fehlenden Unterlagen sowie Vorstellungsgrund unabhängig von der Autismusabklärung wurden ausgeschlossen.

Ergebnisse: Die Studie umfasste 82 Patienten (männlich 78%, weiblich 22%; Durchschnittsalter 5,93 Jahre; \pm 2,9 Jahre, Altersspanne 2-16 Jahre). Als häufigste Untersuchung wurde bei 74/82 (90,2%) der Kinder eine Elektroenzephalographie (EEG) durchgeführt, diese war bei 25/74 (33,8%) auffällig. Anhand der Anamnese und/oder der EEG's wurde bei 16/82 (19,5%) der Kinder die Diagnose „Epilepsie“ erfasst. Eine Magnetresonanztomographie (MRT) erhielten 49/82 (60%) der Patienten, mindestens ein auffälliger Befund zeigte sich bei 22/49 (44,9%), bei 14/22 (63,6%) ließen sich eindeutige Pathologien feststellen. Eine Stoffwechseldiagnostik wurde bei 44/82 (53,7%) Kindern veranlasst; bei 5/44 (11,4%) resultierte daraus eine Diagnose oder der Verdacht auf eine Stoffwechselerkrankung. Diese waren: Phenylketonurie (2), Leigh-Syndrom, GLUT1-Mangel und eine Remethylierungsstörung (jeweils 1). Das Ergebnis einer genetischen Diagnostik lag bei 29/82 (35,4%) Kindern vor, von diesen zeigten sich bei 12/29 (41,4%) Auffälligkeiten, die in die Bereiche größere Mutationen, Mutationen in spezifischen Genen und genetische Syndrome einzuordnen waren. Der Vergleich anhand der motorischen Entwicklung zeigte, dass eine motorische Entwicklungsverzögerung häufiger mit Komorbiditäten, EEG-Auffälligkeiten, Epilepsie und Auffälligkeiten in der Stoffwechseldiagnostik sowie genetischer Diagnostik assoziiert war, wenn auch nicht in allen Punkten signifikant.

Schlussfolgerung: Die neuropädiatrische Abklärung bei Verdacht auf Autismus sollte bei jedem Kind eine detaillierte Anamnese, eine gründliche klinisch-neurologische Untersuchung sowie ein EEG aufgrund häufiger begleitender Epilepsie beinhalten. Die Durchführung eines MRT's, einer Stoffwechselfdiagnostik und einer genetischen Abklärung wird nur bei klinischer Indikation empfohlen.

1.2 Abstract

Background: The diagnosis of autism spectrum disorders is complex due to missing biological markers and numerous comorbidities. In addition to establishing a diagnosis by child and adolescent psychiatry, the neuropediatric assessment is also an important component of the diagnosis. The aim of this study is to assess the role of neuropediatric diagnostics, especially for the recognition of comorbidities, and to develop an internal guideline for a structured and targeted assessment.

Methods: This was a retrospective study at Saarland University Hospital, Department of General Pediatrics and Neonatology. All patients presenting to the neuropediatric outpatient clinic with ICD code F84 "pervasive developmental disorders" in the period 04/01/2014 – 12/31/2017 were included. Patients with missing records as well as patients presenting for different reasons than autism assessment were excluded.

Results: The study included 82 patients (male 78%, female 22%; mean age 5.93 years; \pm 2.9 years, range 2-16 years). As the most frequent type of examination electroencephalography (EEG) diagnostic was performed in 74/82 (90.2%) of the children with pathological findings in 25/74 (33.8%) patients. Based on the history and/or EEG diagnostics, epilepsy was diagnosed in 16/82 (19.5%) of the children. A magnetic resonance imaging (MRI) scan was performed in 49/82 (60%) of the patients, 22/49 (44.9%) of the children showed at least one cerebral abnormality and definite pathologies could be detected in 14/22 (63.6%) cases. A metabolic diagnostic work-up was performed in 44/82 (53.7%) cases and in 5/44 (11.4%) children it resulted in a diagnosis or suspicion of a metabolic disease. These were: Phenylketonuria (2), Leigh syndrome, GLUT1 deficiency and a remethylation disorder (each 1). The results of a genetic testing were available in 29/82 (35.4%) of the children, 12/29 (41.4%) showed abnormalities that could be classified as major mutations, mutations in specific genes and genetic syndromes. A comparison based on motor development showed that delay in motor development was more frequently associated with comorbidities, EEG abnormalities, epilepsy and abnormalities in metabolic diagnosis and genetic diagnosis, although not significant in all aspects.

Conclusion: The neuropsychiatric examination in cases of suspected autism should include a detailed history taking, a thorough clinical-neurological examination and an EEG diagnosis for every child because of frequent concomitant epilepsy. Ordering an MRI scan, a metabolic diagnostic and a genetic diagnostic is only recommended in case of clinical indication.

2 Einleitung

2.1 Definition

Der Begriff „Autismus“ (griech. „autos“ = selbst) wurde erstmals von dem Schweizer Psychiater Eugen Bleuler 1911 verwendet. Er bezeichnete damit das Symptom der starken Zurückgezogenheit im Rahmen einer Schizophrenie [16,25]. 1943 griff Leo Kanner, und kurz darauf 1944 auch Hans Asperger, den Begriff wieder auf. Beide beschrieben Kinder, die am liebsten allein waren und Schwierigkeiten in der sozialen Interaktion mit ihrer Umwelt zeigten. Aus diesen Beschreibungen geht das Krankheitsbild der heutigen Autismus-Spektrum-Störung (ASS) hervor [35]. In den letzten Jahren wurde die ASS immer weiter erforscht. Es entwickelte sich ein sehr heterogenes Krankheitsbild, welches milde bis sehr schwere Einschränkungen mit sich bringen kann und der Großteil der Betroffenen lebenslange Unterstützung benötigt. Die Kernsymptomatik mit Beginn im Kleinkindalter oder in der Kindheit besteht aus Störungen im Bereich der sozialen Interaktion, der Kommunikation und eingeschränkten, repetitiven Verhaltensmustern und Interessen. Dies kann sich zum Beispiel als ausgeprägtes, fixiertes Interesse in sehr begrenzten Gebieten, wie Dinosauriern oder Schmelzpunkte von Metallen, äußern. Ebenso zeigen die Kinder wenig Interesse daran, ihr Umfeld zu erkunden und altersentsprechend zu interagieren. Veränderungen werden nur schwer toleriert und es besteht ein Bedürfnis nach bekannten Ritualen [32,35,41].

2.2 Klassifikation

Es gibt zwei große Klassifikations- und Diagnosesysteme, die International Classification of Diseases 10 (ICD-10) der World Health Organisation (WHO) und das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) der American Psychiatric Association. In Deutschland wird zur Verschlüsselung der Diagnosen die ICD-10 verwendet.

Die zu den tiefgreifenden Entwicklungsstörungen gehörenden autistischen Störungen werden gemäß ICD-10 in verschiedene Untergruppen eingeteilt. Unter dem Begriff ASS werden der frühkindliche Autismus (F84.0), das Asperger-Syndrom (F84.5), der atypische Autismus (F84.1), sonstige tiefgreifende Entwicklungsstörungen (F84.8) und nicht näher bezeichnete tiefgreifende Entwicklungsstörungen zusammengefasst [49].

Der frühkindliche Autismus (F84.0) ist gekennzeichnet durch einen Beginn vor dem 3. Lebensjahr und beinhaltet abnormes Verhalten in den Bereichen soziale Interaktion und Kommunikation sowie eingeschränktes, stereotyp repetitives Verhalten. Bei ca. 75% der Betroffenen liegt eine deutliche Intelligenzminderung vor. Oftmals treten auch unspezifische Probleme wie Schlaf- und Essstörungen oder Aggressivität auf [7,57].

Der atypische Autismus (F84.1) unterscheidet sich vom frühkindlichen Autismus durch einen späteren Beginn, das heißt nach dem 3. Lebensjahr, oder die Symptomatik entspricht nicht der vollen Ausprägung eines frühkindlichen Autismus mit Defiziten in den oben genannten drei Bereichen. Zusätzlich liegt hier häufig eine schwere Intelligenzminderung der Betroffenen vor oder starke Sprachdefizite [7,57].

Das Asperger-Syndrom (F84.5) ist gekennzeichnet durch das Fehlen einer allgemeinen Entwicklungsverzögerung. Die Betroffenen zeigen oftmals gut entwickelte sprachliche und kognitive Fähigkeiten. Kennzeichnend sind Auffälligkeiten in der sozialen Interaktion und stereotype Verhaltensweisen mit Entwicklung spezieller Interessen. Auffallend ist außerdem eine motorische Ungeschicklichkeit [7,57].

Im Jahr 2013 wurde die DSM-5 eingeführt, die vorwiegend in den USA verwendet wird. Hier wird die ASS nicht mehr als kategoriales Modell angesehen, sondern als dimensionale Störung. Verschiedene Studien zeigen, dass die autistischen Störungen schwer in Untergruppen einzuteilen sind, sondern vielmehr als eine Diagnose mit verschiedenen Ausprägungen einzuordnen sind. Für die Diagnose müssen Auffälligkeiten in den beiden Bereichen Kommunikation und Verhaltensweise vorliegen, die Symptome müssen schon in der frühen Entwicklung auftreten, zu klinisch signifikanten Beeinträchtigungen führen und durch keine andere Erkrankung erklärbar sein [32,41,51].

Ebenso fand eine Weiterentwicklung der ICD-10 statt. Bereits 2018 wurde die ICD-11 von der WHO verabschiedet, welche ab 2022 in Deutschland gültig sein soll. Angelehnt an die DSM-5 werden die tiefgreifenden Entwicklungsstörungen von dem Überbegriff „Neurologische Entwicklungsstörungen“ (neurodevelopmental disorders) abgelöst. Die ASS wird darunter als eine Diagnose aufgeführt und es findet keine weitere Unterscheidung in einzelne Subgruppen statt [22].

2.3 Epidemiologie

Seit den ersten epidemiologischen Studien in den 1960er Jahren über Autismus ist die Prävalenz deutlich gestiegen. Dies hängt nicht unbedingt mit einer steigenden Inzidenz der Erkrankung zusammen, es liegen inzwischen auch deutlich mehr Daten und Studien hierzu vor. Außerdem haben sich die Diagnosekriterien und -konzepte im Laufe der Zeit geändert und die Bevölkerung ist sensibilisierter gegenüber psychiatrischen Erkrankungen, sodass auch milde Verläufe besser erkannt werden und die Diagnose früher gestellt wird. Übersichtsarbeiten von Fombonne et al. 2011 und Elsabbagh et al. 2012 fassen eine Vielzahl epidemiologischer Studien seit 1966 zusammen, sie schätzen die weltweite Prävalenz auf 0,62-1% [19,21]. Das Geschlechterverhältnis liegt deutlich zugunsten des männlichen

Geschlechts, frühere Studien zeigen ein Verhältnis männlich zu weiblich von 4-5:1, wobei der Unterschied geringer wird, wenn eine geistige Behinderung vorliegt [35]. Neuere Studien hingegen zeigen ein Geschlechterverhältnis von 2-3:1, unabhängig von der Intelligenz [29,40]. Als Ursache für den Geschlechtsunterschied wird angenommen, dass sich die Symptome je nach Geschlecht unterscheiden und sich die Diagnosekriterien auf den männlichen Phänotyp beziehen. Somit bleiben weibliche Betroffene oft unerkannt [64]. Zudem wird angenommen, dass die ASS bei Mädchen öfter unerkannt bleibt oder später diagnostiziert wird, da sie über bessere Anpassungsfähigkeiten verfügen und sie somit ausgeprägtere Verhaltensauffälligkeiten zeigen müssen, um eine Diagnose gestellt zu bekommen. Neben diesen Verzerrungsfaktoren bei der Diagnose werden auch hormonelle Ursachen, wie der Einfluss von fetalem Testosteron, diskutiert [3,36].

2.4 Ätiologie

Die Ursachen der ASS sind immer noch nicht hinreichend geklärt, man geht von einer Entwicklungsstörung des zentralen Nervensystems aus, die multifaktoriell begründet ist. Verschiedene Studien haben den genetischen Einfluss auf die Entwicklung einer ASS gezeigt. Eine Metaanalyse von Zwillingsstudien von 2016 ergab eine Vererblichkeit von 64-91% der ASS [62]. Die Konkordanzraten bei eineiigen Zwillingen liegt zwischen 36 und 96%, wohingegen die Konkordanzraten bei zweieiigen Zwillingen bei 0% liegt. Dies lässt darauf schließen, dass die Genetik eine große, aber nicht ausschließliche Rolle spielt [49]. Das Wiederholungsrisiko für Familien mit einem an Autismus erkrankten Kind, ein weiteres Kind mit Autismus zu bekommen, liegt bei 3-10% [55]. In ca. 10% der Fälle liegt ein syndromaler Autismus vor, am häufigsten sind das Fragile-X-Syndrom, die tuberöse Sklerose, das Rett-Syndrom und die Neurofibromatose [17].

Neben den genetischen Faktoren spielen auch prä-, peri- und postnatale Umwelteinflüsse eine Rolle [66]. In verschiedenen Reviews und Metaanalysen wurden mehr als 20 Faktoren benannt, die einen Einfluss auf das Risiko zur Entwicklung einer ASS haben [42]. Das Alter der Eltern, bei Müttern über 40 Jahre und bei Vätern über 50 Jahre, erhöht das Risiko für eine ASS des Kindes, als auch ein kurzer Abstand zwischen zwei Schwangerschaften. Ebenso lassen sich mütterliche Risikofaktoren wie Übergewicht, Bluthochdruck und metabolische Einflüsse, wie Diabetes mellitus, benennen [54]. Auch virale oder bakterielle Infektionen der Mutter während der Schwangerschaft oder Autoimmunerkrankungen in der Familie sind mit einem erhöhten Risiko für eine ASS assoziiert [41]. Frühgeburtlichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht erhöhen allgemein das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen, autistische Störungen mit inbegriffen [54].

Verschiedene Studien haben, entgegen der weit verbreiteten Annahme, keinen Zusammenhang zwischen Impfungen, insbesondere der Mumps-Masern-Röteln-Impfung, und dem Auftreten von Autismus gezeigt [6,61]. Ebenso ist eine gestörte Mutter-Kind-Beziehung nicht als ursächlich für Autismus anzusehen [32].

2.5 Diagnostik

Es gibt bisher keinen spezifischen Test oder biologischen Marker, der die Diagnose eindeutig belegt. Eine differenzierte Diagnostik durch ein multidisziplinäres Team ist notwendig, um die Diagnose einer ASS zu stellen. Eine verzögerte Sprachentwicklung und fehlende soziale Interaktion, wie zum Beispiel fehlender Augenkontakt, sind erste Anzeichen für eine ASS und sollten zu einer weiteren Abklärung führen. Bei klinischem Verdacht auf eine ASS werden zunächst Fragebögen als Screeninginstrumente verwendet, die von den Eltern oder engen Bezugspersonen ausgefüllt werden [6,35,54]. Hierzu gehört zum Beispiel die „Modified Checklist for Autism in Toddlers“ (M-CHAT) für Kinder ab 18 Monaten oder der im deutschsprachigen Raum verbreitete Fragebogen zur sozialen Kommunikation (FSK) für ältere Kinder ab 4 Jahren beziehungsweise einem Entwicklungsalter von 2 Jahren. Beide Fragebögen dienen lediglich zur ersten Einschätzung des Kindes und als Screeninginstrument, ersetzen aber keine weiterführende Diagnostik und reichen zur Diagnosestellung nicht aus [16,31].

Bei einem positiven Screeningergebnis oder starkem klinischen Verdacht sollte eine spezifische Abklärung und Diagnostik bezüglich der ASS durch eine darauf spezialisierte Einrichtung erfolgen. Hierzu gibt es eine durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) veröffentlichte S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie zur Diagnostik der ASS. Folgende Elemente sollen laut der aktuell noch gültigen Leitlinie von 2016, die sich zur Zeit in Überarbeitung befindet, unabhängig vom Alter der Patienten, in der Abklärung enthalten sein [16]:

1. Symptomerfassung im Quer- und Längsschnitt, basierend auf ICD-10-Kriterien für F84.0, F84.1 und F84.5
2. Anamneseerhebung mit detaillierter Erfassung von ICD-10 Symptomen im Vorschul- und Schulalter (Eigen- und Fremdanamnese) sowie aktuelle Symptome; allgemeine Entwicklungsanamnese, medizinische und psychiatrische Anamnese, Dokumentation möglicher Risikofaktoren
3. Direkte Verhaltensbeobachtung

4. Bei Kindern und Jugendlichen: Standardisierte Entwicklungsdiagnostik bzw. mehrdimensionale kognitive Testung, soweit durchführbar
5. Bei Verdacht auf eine Sprachentwicklungsstörung: Standardisierte Erfassung der Sprachentwicklung
6. Erfassung des aktuellen Funktionsniveaus hinsichtlich persönlich-familiärer, schulischer und beruflicher Aspekte
7. Internistisch-neurologische Untersuchung
8. Klinisch indizierte Labor- und apparative Untersuchungen
9. Abklärung vorhandener internistisch-neurologischer sowie psychiatrischer komorbider Erkrankungen
10. Aufklärung über das Ergebnis der Diagnostik
11. Formulierung einer gezielten Therapieempfehlung bezüglich der Autismus-Spektrum-Störung sowie komorbider Erkrankungen

Goldstandard in der Diagnostik sind das Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) und das Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) [6,16]. Das ADI-R ist ein spezifisches Anamneseerhebungsverfahren, in dem die gesamte Entwicklung des Kindes, verbale und non-verbale Fähigkeiten, Interaktionsverhalten und Interessen, mithilfe von Eltern oder engen Bezugspersonen erfasst werden. Die diagnostische Beobachtungsskala ADOS ist ein halbstandardisiertes Spielinterview mit dem Kind. Je nach Alter sowie sozialen, sprachlichen und kognitiven Fähigkeiten wird das passende Modul (1-4) verwendet [32,37].

Erschwert wird die Diagnostik dadurch, dass viele komorbide Störungen und Symptome der ASS auch als Differentialdiagnose in Betracht kommen, wie zum Beispiel Aufmerksamkeitsprobleme oder Intelligenzminderung [32,60]. Neben der spezifischen Diagnostik für die ASS sollten deshalb auch noch zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden, um mögliche Komorbiditäten zu entdecken und Differentialdiagnosen, insbesondere psychiatrische Störungen, auszuschließen. Hierzu gehört eine komplette internistisch-neurologische Untersuchung, die Parameter wie Kopfumfang, Gewicht, Dysmorphien oder Hautveränderungen erfasst. Bei entsprechenden klinischen Auffälligkeiten wie Mikro- oder Makrozephalie, Krampfanfällen in der Anamnese oder neurologischen Symptomen sind weitere Untersuchungen wie Magnetresonanztomographie (MRT) und Elektroenzephalographie (EEG) indiziert [27].

Ebenso sollte ein Hörscreening und ein Sehtest durchgeführt werden, um Störungen in diesen Bereichen als mögliche Ursache für sprachliche und soziale Beeinträchtigungen auszuschließen [27,45].

2.6 Komorbiditäten

Neben der Kernsymptomatik treten bei Kindern mit einer ASS häufig zusätzlich somatische und psychische Erkrankungen und Entwicklungsstörungen auf, weswegen eine gründliche Anamnese und Diagnostik sehr wichtig ist. Die Komorbiditäten korrelieren oftmals mit der Schwere der Autismusausprägung, je mehr Komorbiditäten vorhanden sind, desto ausgeprägter sind die autistisch-spezifischen Symptome [35,44]. Bei 70% zeigt sich begleitend mindestens eine psychiatrische Störung. Die häufigsten sind Ängstlichkeit, Stimmungsschwankungen, Zwangsstörungen, Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) oder oppositionelles Trotzverhalten [52]. Aber auch körperliche Begleiterkrankungen treten auf: 40-80% zeigen Schlafstörungen [5], 9-91% verschiedene gastrointestinale Störungen [15] und 8-30% Epilepsie [67]. Die Rate an Epilepsien ist bei älteren Kindern und Erwachsenen sowie bei Patienten mit schwerer Intelligenzminderung höher [54].

2.7 Neuropädiatrische Abklärung

Die neuropädiatrische Abklärung wird ergänzend zur psychiatrisch gestellten Diagnose durchgeführt. Hahn et al. empfiehlt standardmäßig die Durchführung bestimmter Stoffwechseluntersuchungen, MRT des Kopfes, EEG sowie einer Chromosomenanalyse [26]. Die aktuell gültige Leitlinie hingegen empfiehlt apparative Untersuchungen und Laboruntersuchungen nur bei klinisch indiziertem Verdacht und nicht als Routinediagnostik [16].

2.7.1 Elektroenzephalographie

Personen mit Autismus haben ein erhöhtes Risiko für Epilepsie, dieser Zusammenhang ist schon lange bekannt und wurde auch schon von Kanner beschrieben. Die Prävalenz für Epilepsie bei Autismus wird zwischen 5-38% angegeben. Zudem scheinen verschiedene Faktoren einen Einfluss auf das Auftreten von Epilepsie bei einer ASS zu haben. Hierzu gehören Intelligenzminderung, neurogenetische Erkrankungen, weibliches Geschlecht, Entwicklungsrückschritte und das Alter. Bei erworbener Aphasie und epilepsietypischen Auffälligkeiten im EEG muss differenzialdiagnostisch auch an ein Landau-Kleffner-Syndrom gedacht werden, welches durch diese beiden Merkmale charakterisiert wird. Es ist mit Antikonvulsiva und Kortikosteroiden zumindest teilweise behandelbar, insbesondere die sprachlichen Fähigkeiten lassen sich durch diese Therapie verbessern [30,38,59].

Ebenso zeigen ca. 30% der Patienten epilepsietypische Auffälligkeiten im EEG ohne das Auftreten von Krampfanfällen. Hier ist der Zusammenhang noch nicht geklärt, es wird

vermutet, dass diese Auffälligkeiten Ausdruck der Entwicklungsstörung des zentralen Nervensystems sind. Die Veränderungen im EEG sind vielfältig, es zeigen sich diffuse und generalisierte Potenziale, multifokal und fokal, sowie in unterschiedlichen Gehirnregionen lokalisiert. Es lassen sich zwei Altersgipfel feststellen, besonders häufig sind Kinder bis 5 Jahre betroffen und ein zweiter Gipfel zeigt sich bei Kindern ab 10 Jahre. Umstritten ist, ob auch bei epilepsietypischer Aktivität im EEG ohne klinisches Korrelat die Behandlung mit Antikonvulsiva eine positive Beeinflussung der autistischen Symptome bewirkt [30,38,59,63].

In Bezug auf den Umgang mit der EEG-Diagnostik bei ASS gibt es unterschiedliche Aussagen: Laut Spence et al. gibt es die Empfehlung, dass aufgrund der unklaren Prävalenz von EEG-Auffälligkeiten und Epilepsie bei ASS jedes Kind ein EEG erhalten sollte [58]. Andere Autoren hingegen sehen keine Notwendigkeit, routinemäßig ein EEG durchzuführen, auch im Hinblick auf die meist notwendige Gabe von Beruhigungsmitteln mit ihren Risiken [30,38]. Eine generelle Empfehlung zur Durchführung eines EEG's im Rahmen der Autismusabklärung ist in der aktuellen Leitlinie nicht enthalten, jedoch soll bei entsprechenden klinischen Auffälligkeiten, wie stattgehabten Krampfanfällen oder Entwicklungsrückschritten, insbesondere sprachlich, ein EEG gemacht werden [16].

2.7.2 Magnetresonanztomographie

Es ist bekannt, dass bei 15-20% der Kinder mit Autismus eine Makrozephalie besteht [47]. Daher wird spekuliert, ob bei diesen Patienten eine Fehlbildung vorliegt. Eine Studie von Levy et al. von 2009 hat gezeigt, dass bei zerebralen Bildgebungen gehäuft vergrößerte Temporal- und Frontallappen vorliegen sowie eine vergrößerte Amygdala. Dies sind Regionen, die für die Entwicklung sozialer, kommunikativer und motorischer Fähigkeiten von Bedeutung sind [39]. Die Prävalenz für einen pathologischen Befund im MRT bei Kindern, die nur aufgrund der Diagnose „ASS“ ein MRT erhalten, liegt laut einer Studie von Cooper et al. bei 6,5%. Dahingegen steigt die Prävalenz auf 26,2%, wenn die Durchführung eines MRT's aufgrund von Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung, Kopfschmerzen (25,7%) oder Krampfanfällen (22%) veranlasst wird [14].

Laut Hyman et al. und Levy et al. besteht keine Indikation zur routinemäßigen Durchführung eines MRT's bei der Autismusdiagnostik. Bei klinischen Auffälligkeiten wie Makro- oder Mikrozephalie, Krampfanfällen, neurologischen Auffälligkeiten oder genetischen Erkrankungen, die mit intrakraniellen Pathologien assoziiert sind, soll ein MRT durchgeführt werden. Zufallsbefunde treten auf, jedoch liefern sie meist wenig Aussage bezüglich der Ätiologie der Erkrankung oder bieten Interventionsbedarf [27,39]. Dies deckt sich mit den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie [16].

2.7.3 Stoffwechseluntersuchungen

Eine fehlerhafte Enzymfunktion kann zu einer Anhäufung oder einem Mangel von Stoffwechselprodukten führen, dies kann toxisch für das Gehirn sein und eine Störung der Hirnfunktion bewirken. Eine Studie von Schiff et al. von 2011 hat gezeigt, dass angeborene Stoffwechselerkrankungen bei Personen mit Autismus mit weniger als 0,5% sehr selten sind, Manzi et al. spricht von weniger als 5% [43,56]. Tabelle 1 gibt einen Überblick über Stoffwechselerkrankungen, die autistische Symptome hervorrufen können.

Da bei einigen Erkrankungen durch diätetische oder medikamentöse Maßnahmen die autistischen Symptome positiv beeinflusst werden können, empfehlen einige Autoren bei ASS-Abklärung stets den Ausschluss einer Stoffwechselerkrankung. So empfiehlt Hahn et al. bei jedem Kind eine metabolische Diagnostik, die ein Blutbild, Elektrolyte mit Calcium, Leberwerte, Harnsäure, Kreatinin, Laktat/Pyruvat, Ammoniak, Immunglobuline, Aminosäuren im Plasma, Organische Säuren sowie Purin- und Pyrimidinmetabolite im Urin und eine Lumbalpunktion beinhaltet [26]. Andere Autoren hingegen sehen keinen Nutzen in einer standardmäßigen metabolischen Diagnostik. So liege die Prävalenz für Stoffwechselerkrankungen bei nicht syndromalem Autismus nicht höher als in der Gesamtbevölkerung, was einen standardmäßigen Einsatz der metabolischen Diagnostik in Frage stellt. Als nicht-syndromal werden Kinder ohne klinisch-neurologische Auffälligkeiten wie z.B. Krampfanfälle, Erbrechen, Muskelschwäche, Makro-/Mikrozephalie und unauffälliger genetischer Diagnostik eingestuft [8,56]. Erst bei entsprechenden klinischen Auffälligkeiten, und damit dem Vorliegen eines syndromalen Autismus, wie Elektrolytentgleisungen, Lethargie, zyklischem Erbrechen, Krampfanfälle, Dysmorphiezeichen, Hautveränderungen, gastrointestinale Störungen, Hypotonie, Sprachregression, Intelligenzminderung oder Auffälligkeiten im Neugeborenenenscreening soll eine metabolische Diagnostik durchgeführt werden. Von den in Tabelle 1 aufgeführten Erkrankungen wird lediglich die Phenylketonurie im Neugeborenenenscreening erfasst [24,43,55]. Die Leitlinie empfiehlt ebenso, keine routinemäßigen Laboruntersuchungen durchzuführen. Jedoch soll bei Kindern, die in Ländern geboren wurden, in denen kein Neugeborenenenscreening durchgeführt wird, besonders auf klinische Zeichen von Stoffwechselerkrankungen geachtet und ggf. Laboruntersuchungen ergänzt werden [6,16].

Einleitung

Erkrankung	Alter bei Symptombeginn	Diagnostik	Therapie
Phenylketonurie (Phenylalanin-Hydroxylase-Mangel)	Neugeborenenalter	Aminosäuren im Plasma (Erhöhung von Phenylalanin)	Phenylalanin-arme Diät, Enzymersatztherapie
Kreatin-Mangel (Guanidinoacetat-Methyl- Transferase-Defekt, Arginin-Glycin- Amidotransferase-Defekt, Kreatintransporter-Defekt)	3 Mon. – 2 Jahre	Niedriger Kreatininspiegel im Urin, Blut und Liquor erhöhtes Guanidinoacetat im Urin, Blut und Liquor MR-Spektroskopie	Kreatin-Substitution
Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (7-Dehydroxy-Cholesterol- Reduktase-Mangel)	Neugeborenenalter	Erhöhtes 7-Dehydroxy- Cholesterol im Blut; Mangel an Cholesterol im Blut	Cholesterol- Substitution
Succinat-Semialdehyd- Dehydrogenase-Mangel	≥ 3 Mon.	Erhöhte Gamma- Hydroxybuttersäure im Urin, Blut und Liquor Enzymaktivitätsbestimmung in Leukozyten	Vigabatrin
Mitochondriale Störungen (Mutationen in nukleärer DNA und mitochondrialer mDNA)		Erniedrigtes Alanin im Blut; erhöhtes Laktat im Blut und Liquor	(Supplementierung von mitochondrialen Co-Faktoren wie Antioxidantien, B- Vitaminen, Carnitin)
<u>Störungen im Purin- und Pyrimidinmetabolismus</u>			
Adenylsuccinat-Lyase- Mangel	Neugeborenenalter	Pathologische Purinmetabolite im Urin; Nachweis Enzymdefekt	Keine
Nukleotidaseüberaktivität		Gesteigerte Hydrolysierung von Purin- und Pyrimidin- Nukleotiden in Fibroblasten verminderte/niedrig-normale Harnsäureausscheidung im Urin	Uridin
„Purin-Autismus“		Erhöhte Harnsäure im 24h- Urin bei normaler Harnsäure im Blut	(Purinarme Diät, Allopurinol)

Erkrankung	Alter bei Symptombeginn	Diagnostik	Therapie
Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel	≤ 1 Jahr	Erhöhte Uracil- und Thyminspiegel im Urin	Keine

Tabelle 1: Übersicht über mit Autismus assoziierte Stoffwechselerkrankungen [26,34,43,50,53]; DNA = Desoxyribonukleinsäure

2.7.4 Genetische Untersuchung

Die Durchführung einer genetischen Untersuchung bietet zum einen die Möglichkeit, die Ätiologie zu ergründen, zum anderen lassen sich hier auch wichtige Informationen für die Familien gewinnen bezüglich der Prognose, dem Wiederholungsrisiko bei weiteren Kindern und therapeutischer Ansätze. Bei 6-15% der Patienten mit ASS lässt sich eine genetische Ursache identifizieren und benennen, wobei sich die Zahlen durch die steigenden Inzidenzen im Laufe der Zeit verändern [55].

Eine Übersichtsarbeit von 2020 zeigt, dass bei bis zu 40% der Patienten ein genetisches Syndrom oder Chromosomenveränderungen wie DNA-Deletionen oder -Duplikationen, einzelne Genveränderungen oder -varianten und metabolische Störungen mit mitochondrialen Störungen vorliegen. Bei ca. 10% liegt ein syndromaler Autismus vor, hier sind als häufigste genetische Veränderungen das Fragile-X-Syndrom, die Tuberöse Sklerose, das Rett-Syndrom und die Neurofibromatose zu nennen [17,23]. Tabelle 2 gibt einen Überblick über häufige monogenetische und chromosomale Befunde.

Die Meinungen bezüglich der Empfehlung einer genetischen Untersuchung sind nicht einheitlich. In einer Übersichtsarbeit von 2015 von Baker und Jeste zum Thema Diagnose und Management von Autismus wird insbesondere die genetische Abklärung diskutiert. Sie sind der Meinung, dass eine genetische Diagnostik bei jedem Kind durchgeführt werden soll und beziehen sich dabei auch auf die Richtlinien des American College of Medical Genetics (ACMG) von 2013. Hier wird eine klare Empfehlung ausgesprochen, bei jedem Kind eine Chromosomen-Microarray-Analyse durchzuführen sowie bei Jungen eine Analyse auf Fragiles-X-Syndrom, bei Mädchen auf eine Mutation des MeCP2-Gens (Rett-Syndrom) und bei Kindern mit Makrozephalie (Kopfumfang > 2 Standardabweichungen) auf eine PTEN-Gen Mutation [2]. In der aktuellen S3-Leitlinie wird das Thema kontrovers diskutiert. So wird zum einen Bezug genommen auf ein Review von Carter und Scherer 2013, in dem die oben genannten Empfehlungen unterstützt werden, zum anderen wird in der konsensbasierten Empfehlung eine humangenetische Untersuchung nur bei klinischer Indikation empfohlen [10,16]. Auch Schaefer et al. und ein Review von Genovese und Butler sprechen sich für

Einleitung

individuelle Empfehlungen aus. Es soll die klinische Untersuchung, insbesondere Dysmorphiezeichen, und die Familienanamnese bezüglich ASS berücksichtigt werden [23,55].

	Name der genetischen Erkrankung	Prävalenz bei ASS	Prävalenz von ASS bei Trägern
Monogen	Fragiles-X-Syndrom	ca. 2-5%	ca. 30 - 60%
	Tuberöse Hirnsklerose	ca. 1 - 4% mit Epilepsie: 8 - 14%	ca. 25 - 60%
	Rett-Syndrom (Mädchen)	ca. 1%	80 - 100%
	Adenylsuccinatlyase-Defizienz	< 1%	ca. 80 - 100%
	Cornelia de Lange Syndrom	< 1%	ca. 45 - 70%
	Smith-Lemli-Opitz-Syndrom	< 1%	ca. 50%
	unbehandelte Phenylketonurie	sehr selten.	ca. 6%
	Cohen Syndrom	< 1%	ca. 50%
	Lujan-Fryns Syndrom	< 1%	ca. 63%
Mikrodeletionen	2q37.3	< 1%	ca. 35%
	Angelman Syndrom maternal 15q11.2-3	< 1%	ca. 50 - 80%
	Prader-Willi Syndrom paternal 15q11-q13	< 1%	ca. 20 - 40%
	Hypomelanosis Ito Mosaik-Deletion 15q11-q13	< 1%	ca. 10%
	16p11.2	< 1%	ca. 30 - 50%
	Smith Magenis Syndrom 17p11.2	< 1%	ca. 90%
	Velokardiofaziales Syndrom 22q11.2	< 1%	ca. 20 - 50%
	Phelan-McDermid Syndrom 22q13.3	< 1%	ca. 50 - 70%
Mikroduplikationen	7q11.23	< 1%	ca. 40 - 90%
	15q11.2-13.1 (Duplikation und Triplikation möglich)	ca. 1%	ca. 10%
	15q13.2-13.3	< 1%	ca.10 - 20%
Chromosomenaberrationen	Klinefelter-Syndrom (XXY)	ca. 1%	ca. 5 - 10%
	XYY		ca. 20%

Tabelle 2: Häufige monogenetische und chromosomale Befunde bei Autismus-Spektrum-Störung (modifiziert nach der Leitlinie "Autismus-Spektrum-Störungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter, Teil 1: Diagnostik", S.60 [16])

2.8 Zielsetzung

Die Diagnostik der ASS ist ein aufwendiger Prozess, der sowohl sehr zeitintensiv und belastend für die Eltern und das Kind als auch durch die Vielzahl an Untersuchungen sehr kostspielig ist. Die Belastung für das Kind ist groß, zum einen ist für einige Untersuchungen eine Sedierung oder die Gabe von Beruhigungsmitteln notwendig, zum anderen sind eine fremde Umgebung und fremde Personen mit erhöhtem Stress verbunden. Die Krankheit bedeutet nicht nur für die Betroffenen eine lebenslange Einschränkung durch die veränderte Wahrnehmung und die besonderen Bedürfnisse, auch für die Familien ist der Alltag belastend. Nur in wenigen Fällen können die Betroffenen ein selbstständiges Leben führen. Durch eine frühe Diagnose und die Erfassung von möglichen Begleiterkrankungen besteht die Möglichkeit zur supportiven Therapie, wie eine gezielte Förderung des Kindes mit zum Beispiel Logopädie, Ergotherapie, Verhaltenstherapie oder Physiotherapie. In einzelnen Fällen ist auch die Einleitung einer spezifischen Therapie möglich.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den neuropädiatrischen Diagnoseprozess und das Patientenkollektiv aus neuropädiatrischer und epidemiologischer Sicht darzustellen. Aktuell wird eine sehr breite Abklärung durchgeführt und apparative, weiterführende Diagnostik großzügig angewandt. Inwiefern hierbei pathologische und behandlungsbedürftige Befunde hervorgehen, soll dargelegt werden. Anhand dessen soll für das diagnostische Vorgehen ein internes Protokoll etabliert werden, um eine zielgerichtete Abklärung, auch bezüglich des Vorliegens relevanter Komorbiditäten, zu ermöglichen.

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Die vorliegende retrospektive Studie beinhaltet alle Patienten, die sich am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS), Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, mit Autismusdiagnose (ICD-Code F84 tiefgreifende Entwicklungsstörung) beziehungsweise Verdacht auf Autismus im Zeitraum vom 01.04.2014 – 31.12.2017 in der neuropädiatrischen Ambulanz vorgestellt haben. Die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes hat den Ethikantrag mit der Kenn-Nr. 105/19 am 17.05.2019 bewilligt.

3.2 Patientenkollektiv

Über das klinische Dokumentationssystem wurden die Patienten mit dem ICD-10 Code F84 in oben genanntem Zeitraum identifiziert. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich zur neuropädiatrischen Mitbeurteilung mit gesicherter Diagnose bzw. Verdacht auf Autismus vorgestellt haben. Ausgeschlossen wurden diejenigen Patienten, bei denen keine Unterlagen verfügbar waren oder der Vorstellungsgrund nicht die Autismusabklärung war.

3.3 Datenerhebung

Es erfolgte die Durchsicht der Patientenakten im Klinikinformationssystem unter Verwendung des Patientenmanagement-Programms SAP (Walldorf, Deutschland) des UKS sowie zusätzlich die Einsicht der Akten aus dem Archiv, wenn vorhanden. Die Daten wurden im Tabellenkalkulationsprogramm Excel erfasst.

Viele Patienten wurden nur einmalig konsiliarisch in der Neuropädiatrie gesehen. Auf die Daten der Kinder- und Jugendpsychiatrie (KJP) in Homburg konnte aufgrund fehlender Zustimmung nicht zugegriffen werden. Nicht erhobene oder nicht einsehbare Daten wurden gesondert gekennzeichnet und in der Auswertung als fehlend gewertet.

3.3.1 Allgemeine Daten

Die Erhebung der epidemiologischen Daten umfasste die Parameter Geschlecht, Geburtsdatum und Datum der ersten Vorstellung. Aus dem Geburtsdatum und dem Datum der Vorstellung wurde das Alter errechnet. Des Weiteren wurden Auffälligkeiten in der Schwangerschaft, wie psychische Belastung, Rauchen oder Frühgeburtlichkeit, und die Familienanamnese erhoben.

Die Familienanamnese wurde als positiv gewertet bei Vorliegen folgender Erkrankungen:

- Genetische Erkrankung
- Epilepsie
- Geistige Behinderung
- Entwicklungsverzögerung/Lernschwäche
- Autismus

Der Entwicklungsstand des Kindes wurde unterteilt in motorische und sprachliche Entwicklung und Intelligenz. Eine Intelligenzminderung wurde anhand verfügbarer psychologischer Testungen, am Intelligenzquotienten oder vorhandener Diagnosen aus der KJP festgestellt. Gesondert dazu wurde das Erreichen von Meilensteinen in der Entwicklung und die Teilnahme des Kindes an Frühfördermaßnahmen, wie Logopädie oder Ergotherapie, dokumentiert.

Vorhandene Komorbiditäten wurden in somatische und psychische Erkrankungen eingeteilt. Hierbei wurden folgende Begleiterkrankungen berücksichtigt:

Somatisch

- Epilepsie
- Fieberkrampfanfall
- Stoffwechselstörung
- Fehlbildung
- Kopfschmerzen
- Herzfehler
- Fußfehlhaltung
- Syndromale Erkrankung
- Ernährungsintoleranz
- Andere

Psychisch

- Schlafstörung
- Ausscheidungsstörung
- Essstörung
- Aggressivität, geringe Frustrationstoleranz
- Hyperaktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung
- Emotionale Störung des Kindesalters

Die Autismusform wurde anhand der ICD-10 F84 (tiefgreifende Entwicklungsstörung) in 3 Untergruppen klassifiziert: Frühkindlicher Autismus, atypischer Autismus und Asperger-Syndrom.

Wenn noch keine endgültige Diagnose gestellt wurde oder die Autismusform nicht dokumentiert war, wurden diese Kinder in die Kategorie „Verdacht auf Autismus“ eingeteilt.

3.3.2 Durchgeführte Untersuchungen

Das diagnostische Vorgehen bei Autismusabklärung in der neuropädiatrischen Ambulanz am UKS umfasst eine systematische Abklärung mit der Durchführung von EEG, MRT, Stoffwechselscreening und Genetik. Ein Abweichen von dieser Vorgehensweise war nach individueller Einschätzung des behandelnden Neuropädiaters sowie dem Wunsch der Familie entsprechend möglich.

Die internistische Untersuchung umfasste Kopfumfang, Gewicht und Größe bezogen auf die Perzentilen. Die Perzentilen geben, bezogen auf Geschlecht und Alter, den körperlichen Entwicklungsstand des Kindes verglichen mit den Werten seiner Altersklasse wieder. Der Kopfumfang wurde unter der 3. Perzentile als mikrozephal, über der 97. Perzentile als makrozephal gewertet. Beim Gewicht galten Werte kleiner der 3. Perzentile als untergewichtig, über der 97. Perzentile wurde als übergewichtig gewertet. Die Größe wurde unter der 3. Perzentile als kleinwüchsig, über der 97. Perzentile als hochwüchsig eingeteilt. Alle Werte zwischen der 3. und der 97. Perzentile wurden als normal gewertet [33]. Des Weiteren wurden Hautstigmata wie Café-au-lait-Flecken und faziale Dysmorphiezeichen, wie zum Beispiel tiefsitzende Ohren oder eine verbreiterte Nasenwurzel, erfasst. Die Untersuchung von Lunge und Abdomen wurde geprüft.

Im Rahmen der neurologischen Untersuchung wurden die Motorik (Fein- und Grobmotorik, Koordination), soziale Interaktion, Sprache, Stereotypen, Muskelhypotonie und die Muskeleigenreflexe klinisch beurteilt. Hierbei wurden besonders auch die Beobachtungen der Erziehungsberechtigten berücksichtigt. Außerdem wurde geprüft, ob ein EEG durchgeführt wurde, ob eine Epilepsie vorliegt und ob dies eine Erstdiagnose im Rahmen der neuropädiatrischen Vorstellung war. Die Auffälligkeiten im EEG wurden unterteilt in Herdbefunde, fokale und generalisierte epilepsietypische Potentiale (ETP) und fokale ETP mit Generalisierungstendenz.

Die Durchführung eines MRT's und dessen Ergebnis wurden erfasst. Hier erfolgte eine Einteilung der Ergebnisse in Fehlbildungen, Normvarianten, Läsionen und Tumore.

Laborchemische Daten zu genetischer Diagnostik und Stoffwechseldiagnostik wurden erfasst. Die genetische Diagnostik umfasste die Ergebnisse von Karyotypisierung, Array-based Comparative Genomic Hybridization (Array-CGH), einzelne Gen- Sequenzierungen und PANEL-Sequenzierung. Die PANEL-Sequenzierung oder auch next-generation sequencing (NGS) ist die parallele Sequenzierung einer großen Anzahl an Genen. Diese Methode wird angewandt, wenn für eine Erkrankung nicht nur ein Gen, sondern verschiedene Gene ursächlich in Betracht kommen [68]. Die Befunde wurden eingeteilt in Syndrome, größere Mutationen (Deletion, Duplikation mehrerer Gene) und Mutationen spezifischer Gene (Deletion, Duplikation, Punktmutation). Bei der Stoffwechseldiagnostik wurden folgende Parameter erfasst: Laktat, Ammoniak, Aminosäuren im Plasma, organische Säuren im Urin, Gesamtglykosaminoglykane im Urin, Acylcarnitinprofil im Trockenblut, Guanidinverbindungen im Plasma und Urin, Carnitin im Plasma. Hier wurde zunächst dokumentiert, ob überhaupt eine Diagnostik diesbezüglich durchgeführt wurde, Auffälligkeiten wurden vermerkt.

In Bezug auf MRT, Stoffwechseldiagnostik und genetischer Diagnostik wurde auch vermerkt, wenn die Empfehlung zur Durchführung der Untersuchungen ausgesprochen wurde, jedoch keine Befunde vorlagen.

Als ergänzende Untersuchungen wurden die Ergebnisse von Hörtest und Augenuntersuchung erfasst. Die Testung des Gehörs wurde überwiegend mithilfe einer Brainstem Evoked Response Audiometry (BERA), einer sogenannten Hirnstammaudiometrie, durchgeführt. Bei der Augenuntersuchung wurde auf die Sehschärfe, den Augenhintergrund, Strabismus und Nystagmus geachtet.

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics 25.0 für Windows. Zunächst wurde für alle Daten eine deskriptive Statistik durchgeführt. Für nominale Variablen erfolgte die Berechnung der absoluten und relativen Häufigkeiten, für kontinuierliche Variablen Mittelwert, Median und Streuung.

Nach Auswertung der Ergebnisse wurde eine Post-Hoc-Analyse durchgeführt und der Datensatz in 2 Gruppen aufgeteilt, motorisch verzögerte Entwicklung und motorisch normale Entwicklung. Hier wurde nochmals eine deskriptive Statistik durchgeführt.

Um festzustellen, ob signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen bestehen, wurden verschiedene Tests durchgeführt. Bei der Berechnung der Signifikanz wurden die nicht bekannten Daten nicht berücksichtigt. Zum Vergleich kategorialer Zielgrößen wurde der Chi²-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Im Zeitraum vom 01.04.2014 – 31.12.2017 wurden insgesamt 108 Patienten mit dem ICD-10 Code F84 dokumentiert. Bei 14/108 Patienten waren keine Unterlagen verfügbar und bei 7/108 war der Vorstellungsgrund nicht die Autismusabklärung. Bei 5/108 Patienten ließ sich den Unterlagen entnehmen, dass der Verdacht auf Autismus bestand, im Rahmen der Vorstellung jedoch ausgeschlossen wurde. Somit umfasste die Studie 82 Kinder und Jugendliche.

Unter den 82 Fällen zeigte sich die in Abbildung 1 dargestellte Geschlechterverteilung, dies entspricht einem Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich von 3,5 zu 1.

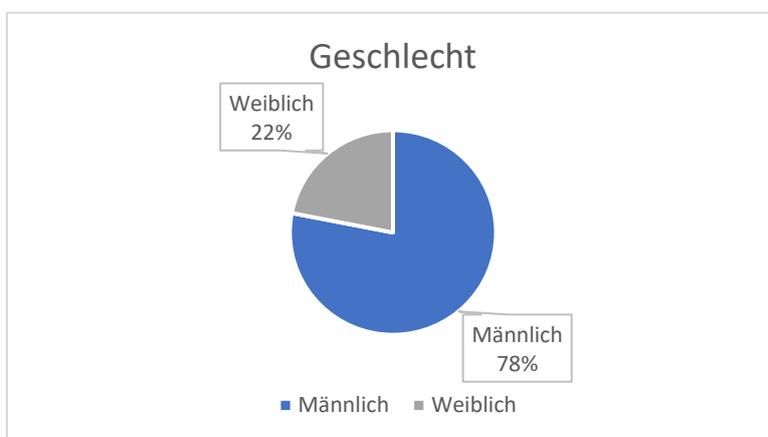


Abbildung 1: Geschlechterverhältnis der Studienpopulation

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 5,93 Jahre (Median=5, ± 2,9 Jahre) wobei das jüngste Kind 2 Jahre, der älteste Jugendliche 16 Jahre alt war. Die meistvertretene Altersgruppe (52,4%) lag zwischen 3 und 5 Jahren (siehe Abb. 2).

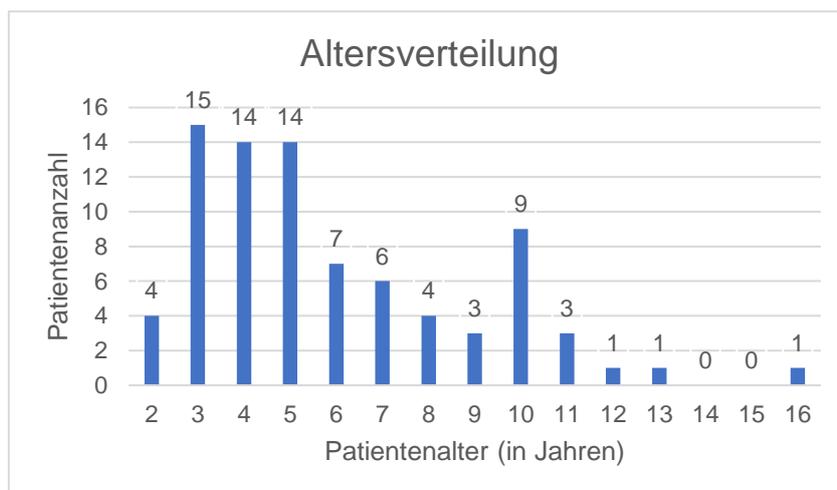


Abbildung 2: Altersverteilung der Studienpopulation

4.2 Basischarakteristika

Die Verteilung der unterschiedlichen Autismusformen gibt Abbildung 3 wieder. Bei 49 (59,8%) Kindern und Jugendlichen bestand eine gesicherte Autismusdiagnose und bei 33 (40,2%) wurde der Verdacht auf Autismus geäußert. Bei knapp der Hälfte der Kinder (n=40, 48,8%) konnte die Autismusform nicht zugeordnet oder klassifiziert werden.

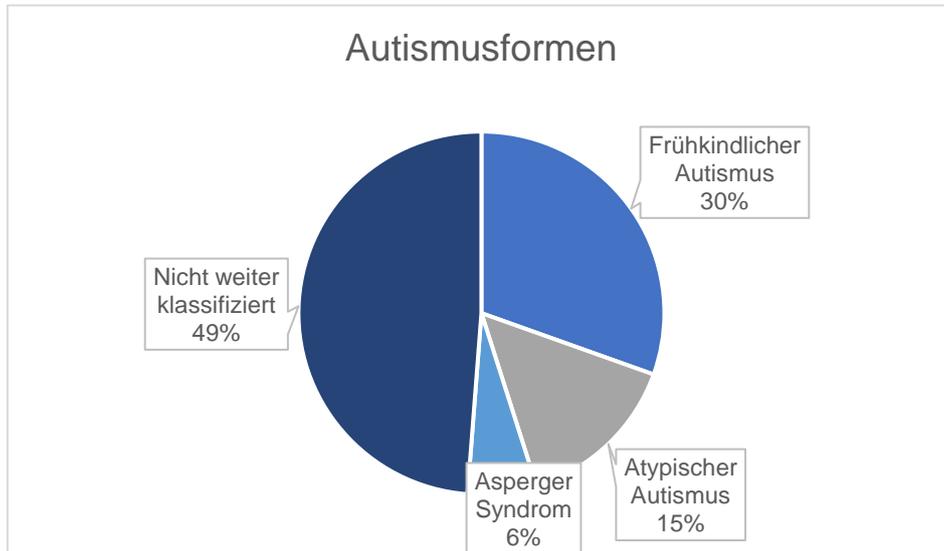


Abbildung 3: Verteilung der Autismusformen

Bei 30/82 (36,6%) Kindern ließ sich eine auffällige Familienanamnese feststellen, am häufigsten lag hier mit 11/30 (36,7%) eine positive Anamnese für Autismus vor (siehe Abb. 4). Hier waren Väter (n=2), Geschwisterkinder (n=5) und Cousins (n=5) betroffen.

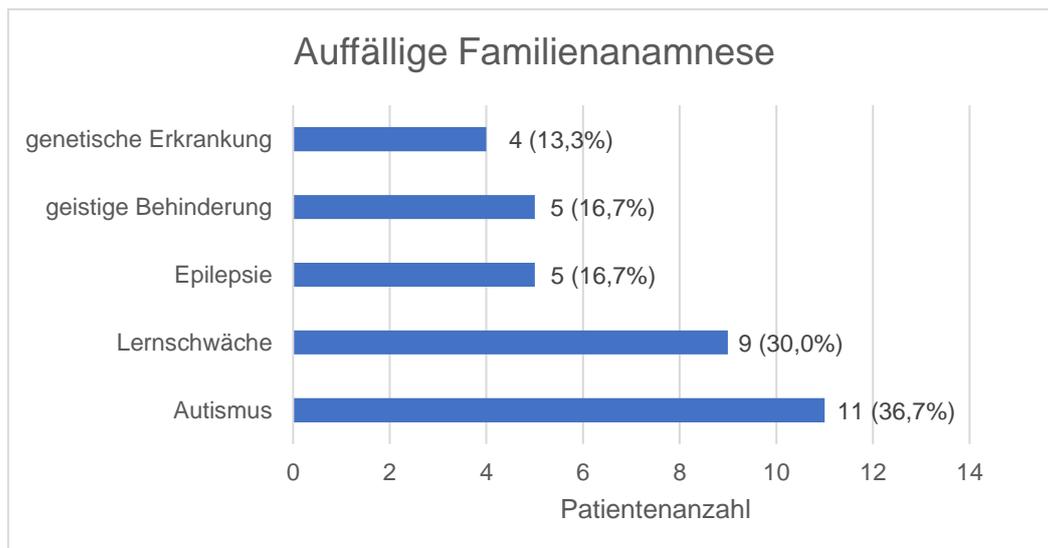


Abbildung 4: Auffällige Anamnese in der Familie. Lernschwäche beinhaltet auch Entwicklungsverzögerungen.

Auffälligkeiten in der Schwangerschaft zeigten sich bei 21/82 (25,6%) Patienten. Am häufigsten wurde von Geburtskomplikationen (n=7, 33,3%) wie Notsectio oder peripartale Asphyxie und Frühgeburtlichkeit (n=6, 28,6%) berichtet. Bei 6 Kindern wurde mehr als eine bis maximal 4 Auffälligkeiten festgestellt. Abbildung 5 gibt die Auffälligkeiten in der Schwangerschaft wieder.

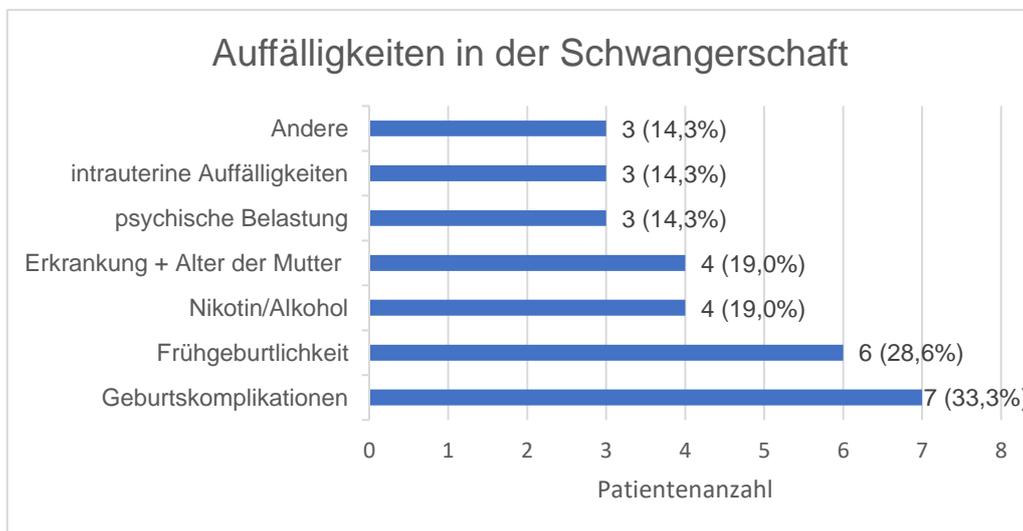


Abbildung 5: Auffälligkeiten in der Schwangerschaft. Unter Erkrankung und Alter der Mutter wurden Schwangerschaftsdiabetes, Epilepsie und ein Alter über 35 Jahren zusammengefasst. „Andere“ beinhaltet Blutungen während der Schwangerschaft und Eisenmangel der Mutter.

Der Entwicklungsstand der Kinder zeigte sich mit 70/82 (85,4%) am häufigsten im sprachlichen Bereich verzögert, wohingegen motorische Entwicklungsverzögerungen (30/82, 36,6%) und Intelligenzminderung (32/82, 39%) ähnliche Werte aufwiesen. Allerdings waren bei 37 Kindern (45,1%) keine Informationen bezüglich einer Intelligenzminderung vorhanden (siehe Abb. 6).

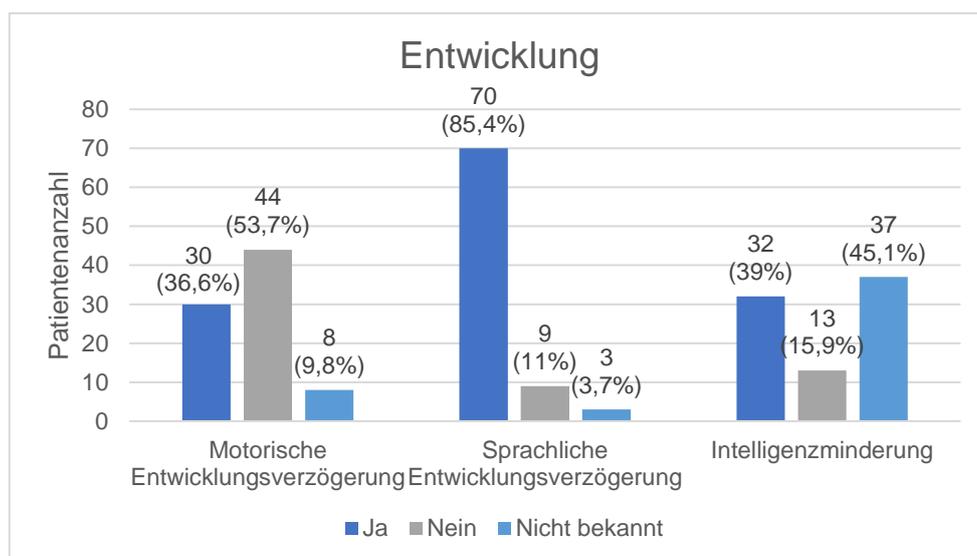


Abbildung 6: Auffälligkeiten in der Entwicklung

Komorbiditäten wurden bei 53/82 (64,6%) Patienten dokumentiert. Es zeigten 43/82 (52,4%) Kinder somatische Vor- bzw. Begleiterkrankungen, wobei hier am häufigsten Epilepsie (16/82, 19,5%) und syndromale Erkrankungen und Fehlbildungen (12/82, 14,6%) vorlagen. Bei 22/43 Kindern ließ sich mehr als eine somatische Begleiterkrankung zuordnen (siehe Abb. 7).

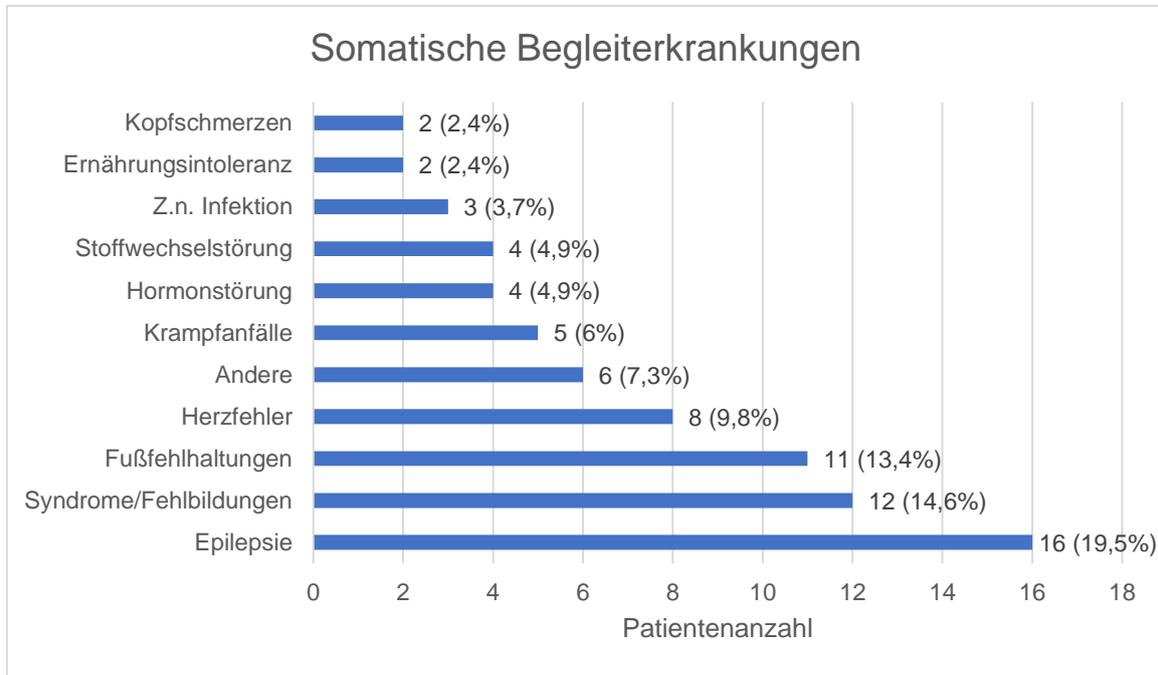


Abbildung 7: Übersicht über somatische Vor- bzw. Begleiterkrankungen/-symptome. Zustand nach (Z.n.) Infektion beinhaltet Beginn der autistischen Symptomatik nach Entzündung (Enzephalitis oder Mittelohrentzündung).

Psychische Komorbiditäten wurden bei 49/82 (59,8%) Kindern festgestellt. Bei 19/49 (38,8%) Kindern konnte mehr als eine psychische Auffälligkeit festgestellt werden. Gehäuft kamen Aggressivität und eine geringe Frustrationsbereitschaft (16/82, 19,5%) vor sowie unter der Kategorie „Andere“ zusammengefasst Ticstörungen, psychomotorische Unruhe oder Lernbehinderungen (6/82, 7,3%). Die Ausscheidungsstörungen (10/82, 12,2%) sind weiter unterteilt in fehlende Sauberkeitserziehung (6/10), Enuresis (2/10) und Enuresis und Enkopresis (2/10). Ebenso ließen sich die Essstörungen weiter unterteilen in selektives und verweigerndes Essverhalten (4/6) und fehlendes Sättigungsgefühl (2/6). Abbildung 8 stellt die Verteilung der psychischen Begleiterkrankungen dar.

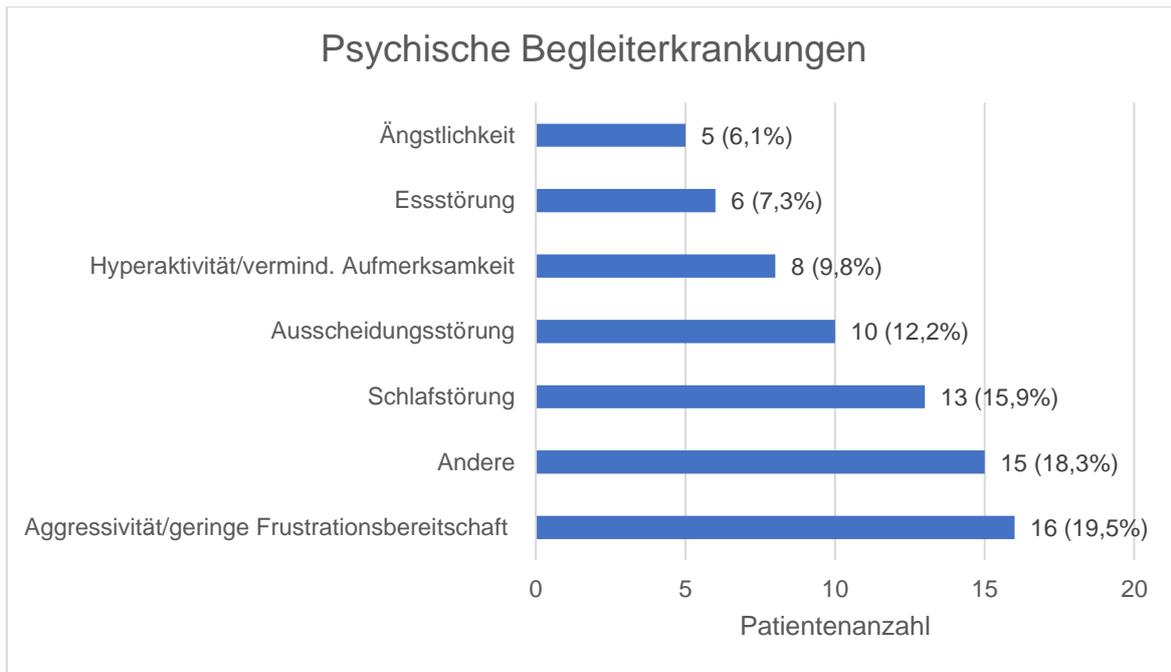


Abbildung 8: Übersicht über psychische Begleiterkrankungen. Unter der Kategorie „Andere“ sind Ticstörungen, psychomotorische Unruhe und Lernbehinderungen zusammengefasst.

4.3 Internistische Untersuchung

Eine internistische Untersuchung wurde bei 78/82 (95,1%) Kindern durchgeführt, diese ergab bei 30/78 (38,5%) Kindern Auffälligkeiten. Bei 3/30 (10%) Kindern zeigten sich im Rahmen der körperlichen Untersuchung sowohl ein makrozephaler Kopfumfang als auch ein Gewicht über der 97. Perzentile. Dysmorphiezeichen zeigten sich bei knapp der Hälfte der Kinder (13/30, 43,3%), unter anderem tiefsitzende Ohren, Hypertelorismus, Epikanthus, tiefer Haaransatz sowie eine tiefe/breite Nasenwurzel. Hautstigmata wie z.B. Café-au-lait-Flecken oder Neurodermitis wurden bei 8/30 (26,7%) festgestellt. Auffälligkeiten an Lunge und Abdomen wurden keine festgestellt (siehe Tabelle 3).

Ergebnisse

	Häufigkeit	Prozent der Fälle
Kopfumfang		
Normal	17	56,7%
Makrozephal	5	16,7%
Mikrozephal	5	16,7%
Nicht bekannt	3	10,0%
Gewicht		
Normal	15	50,0%
> 97. Perzentile	9	30,0%
< 3. Perzentile	4	13,3%
Nicht bekannt	2	6,7%
Größe		
Normal	21	70,0%
> 97. Perzentile	-	-
< 3. Perzentile	6	20,0%
Nicht bekannt	2	10,0%
Hautstigmata		
Ja	8	26,7%
Nein	20	66,7%
Nicht bekannt	2	6,7%
Lunge		
Ja	-	-
Nein	24	80%
Nicht bekannt	6	20%
Abdomen		
Ja	-	-
Nein	26	86,7%
Nicht bekannt	4	13,3%
Dysmorphiezeichen		
Ja	13	43,3%
Nein	14	46,7%
Nicht bekannt	3	10,0%

Tabelle 3: Ergebnisse der internistischen Untersuchung

Ein Hörtest wurde bei 43/82 (52,4%) Kindern dokumentiert, 2/43 (4,6%) Kinder zeigten hier auffällige Ergebnisse im Rahmen einer Schwerhörigkeit, gleichzeitig lag bei diesen auch eine verzögerte Entwicklung der Sprache vor.

Bei lediglich 32/82 (39%) Kindern lag das Ergebnis einer Augenuntersuchung vor, bei 17/32 (20,7%) zeigten sich Auffälligkeiten. Am häufigsten war eine Sehkorrektur notwendig (n=13, 76,5%), gefolgt von 7 (41,2%) Kindern mit Strabismus. Stigmata am Augenhintergrund wurden bei 4 (23,5%) Kindern festgestellt und 2 (11,8%) Kinder hatten einen Nystagmus.

4.4 Neuropädiatrische Untersuchungen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen neuropädiatrischen Untersuchungen dargestellt. Abbildung 9 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit der Durchführung der Untersuchungen.

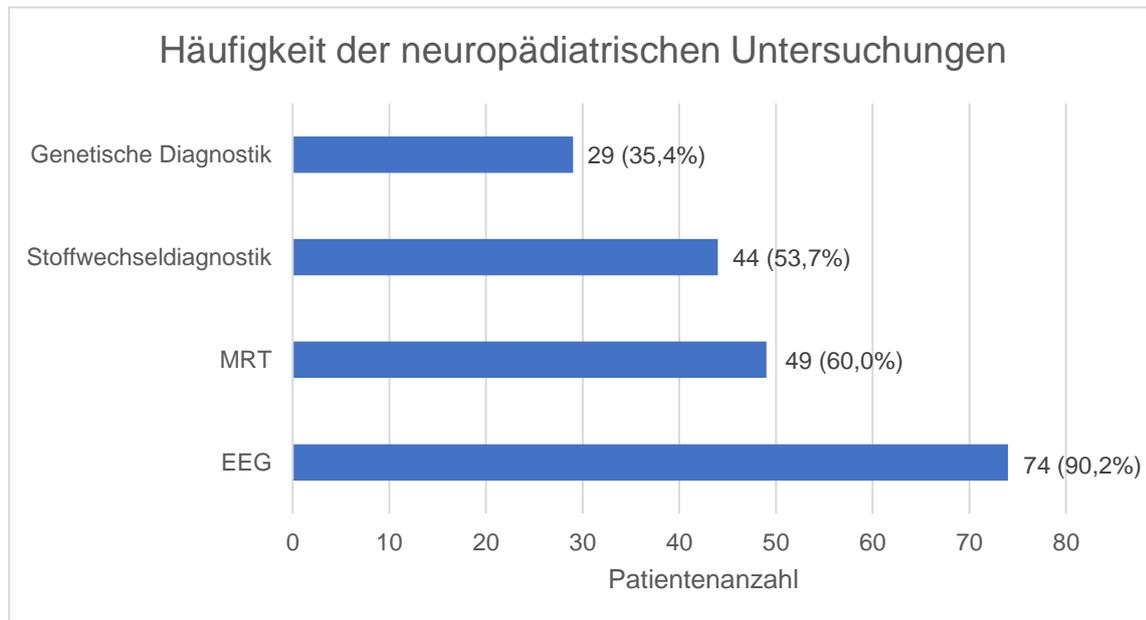


Abbildung 9: Häufigkeit der durchgeführten neuropädiatrischen Untersuchungen

4.4.1 Neurologische Untersuchung

Bei 78/82 (95%) Kindern wurde eine neurologische Untersuchung durchgeführt. Bei 72/78 (92,3%) Kindern zeigten sich Auffälligkeiten (siehe Abb. 10). Neben Auffälligkeiten in Sprache (67/72, 93,1%) und sozialer Interaktion (46/72, 63,9%) zeigte sich eine nicht altersentsprechende feinmotorische Entwicklung bei 19/72 (26,4%) Patienten sowie grobmotorische Einschränkungen bei 24/72 (33,3%).

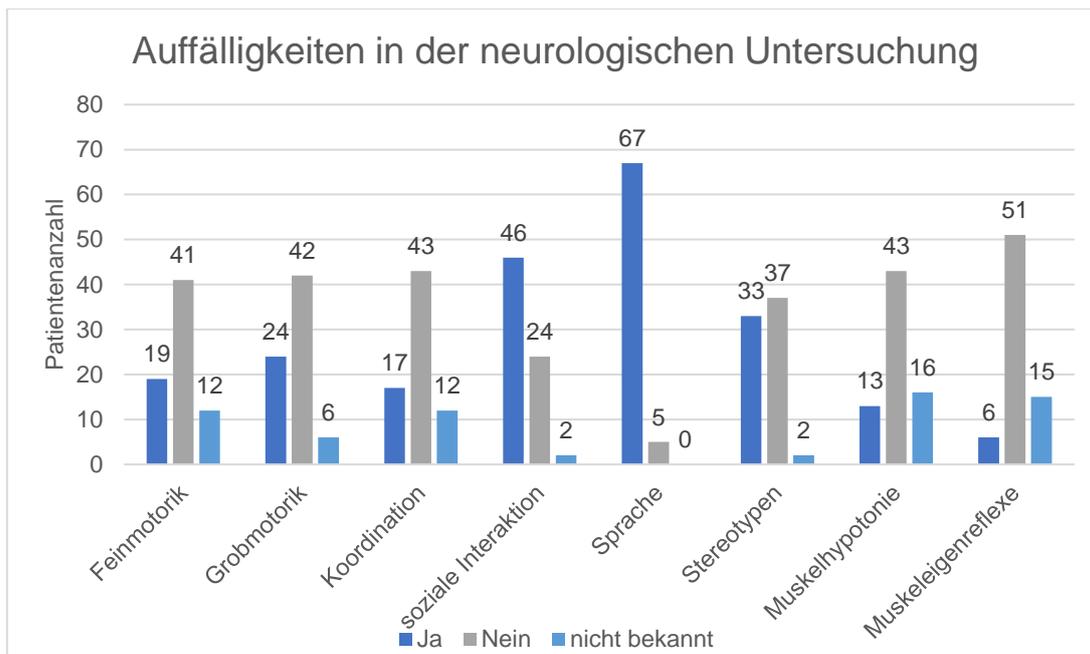


Abbildung 10: Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung

4.4.2 Elektroenzephalographie

Ein EEG wurde bei 74/82 (90,2%) Kindern durchgeführt. Dieses zeigte bei 25/74 (33,8%) Kindern einen auffälligen Befund. Die Mehrzahl der Kinder (20/25, 80%) zeigte fokale ETP. Tabelle 4 zeigt die Einteilung der Pathologien im EEG.

Insgesamt wurden 16/82 (19,5%) Kinder mit Epilepsie erfasst, wobei bei 14/16 das EEG eine Auffälligkeit zeigte. Folgende Arten der Epilepsie wurden erfasst: Rolando-Epilepsie (3/16), Absence-Epilepsie (2/16), myoklonische Epilepsie (1/16), benigne Partialepilepsie (1/16), Frontallappenepilepsie (1/16), Temporallappenepilepsie (1/16) und ein WEST-Syndrom (1/16). Bei 6/16 Kindern ist die Art der Epilepsie nicht näher spezifiziert worden. Bei 8/16 (9,8%) Patienten wurde im Rahmen der Autismusabklärung anhand der Beschreibung von verdächtigen Krampfanfällen und des auffälligen EEG's eine Epilepsie erstmals diagnostiziert. Bei den anderen 8 Kindern war die Epilepsie schon bekannt.

Verteilung der Pathologien im EEG	Epilepsie	
Fokale ETP	20 (80%)	11 (68,7%)
Generalisierte ETP	2 (8%)	2 (12,5%)
Fokale ETP mit Generalisierungstendenz	1 (4%)	1 (6,2%)
Herdbefund	2 (8%)	-
Nicht bekannt		2 (12,5%)

Tabelle 4: Einteilung der Pathologien im EEG

Abbildung 11 gibt die Altersverteilung der Kinder mit Epilepsie wieder. Die Mehrzahl der Kinder, 13/16 (81,3%), waren jünger als 10 Jahre.

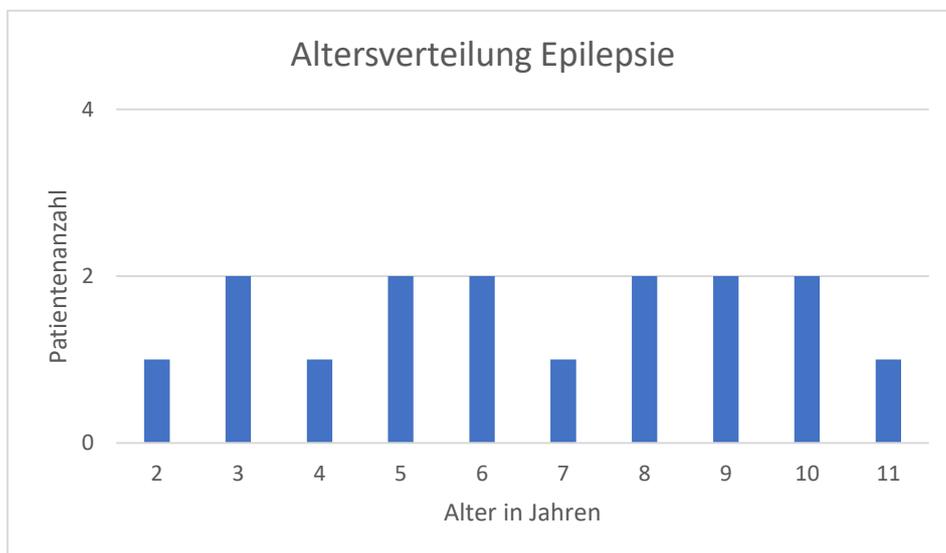


Abbildung 11: Altersverteilung der Kinder mit Epilepsie

4.4.3 Magnetresonanztomographie

Bei 49/82 (60%) der Patienten wurde ein MRT durchgeführt, insgesamt zeigten sich 30 auffällige Befunde, verteilt auf 22/49 (44,9%) Kinder (max. 3 Auffälligkeiten pro Kind). Es zeigten sich ein oder mehrere eindeutige Pathologien bei 14/22 (63,6%), dies waren bei 8/22 (36%) Läsionen und bei 7/22 (32%) Fehlbildungen. Auffällige Befunde, die weder eindeutig unter Läsionen noch unter Fehlbildungen, wie zum Beispiel Zysten, eingeordnet werden konnten und Befunde mit unklarer klinischer Relevanz wurden als „Sonstige“ klassifiziert. In diesem Bereich zeigten 12/22 (54,5%) Kinder ein oder zwei Auffälligkeiten. Die Anzahl derer,

Ergebnisse

die nur Befunde aus dem Bereich „Sonstige“ und dementsprechend keine eindeutige Pathologie hatten, betrug 7/22 (32%). Tabelle 5 zeigt die Auffälligkeiten im MRT.

Fehlbildungen	Sonstige
<ul style="list-style-type: none"> • Arnold-Chiari-Malformation Typ 1 (n=2, 6,7%) • Balkenhypoplasie (n=1, 3,3%) • Dandy-Walker-Variante (n=1, 3,3%) • Temporallappenhypoplasie (n=1, 3,3%) • Tuberöse Sklerose (n=1, 3,3%) • Polymikrogyrie (n=1, 3,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Zysten (n=9, 30,0%) <ul style="list-style-type: none"> ○ Pinealiszyste (n=4, 13,3%) ○ Arachnoidalzyste (n=2, 6,7%) ○ Zyste Fissura choroidea (n=1, 3,3%) ○ Balkenzyste (n=2, 6,7%) • Myelinisierungsverzögerungen (n=2, 6,7%) • Erweiterung perivaskulärer Räume (n=1, 3,3%) • Erweiterung äußere Liquorräume (n=1, 3,3%) • Ventrikulomegalie (n=1, 3,3%)
Läsionen	Tumor
<ul style="list-style-type: none"> • Signalanhebungen (n=7, 23,4%) <ul style="list-style-type: none"> ○ Unspezifisch (n=3, 10%) ○ Periventrikuläre Leukomalazie (n=2, 6,7%) ○ Leigh-Syndrom (n=1, 3,3%) ○ Leukodystrophie (n=1, 3,3%) • Hippocampus-Atrophie (n=1, 3,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Kraniopharyngeom (n=1, 3,3%)

Tabelle 5: Auffälligkeiten im MRT

Die Prävalenz für einen Befund im MRT bei verschiedenen klinischen Auffälligkeiten stellt Tabelle 6 dar.

Klinische Auffälligkeit	Auffälliges MRT
Makro-/Mikrozephalie	55,5%
Epilepsie	53,8%
Auffälliges EEG	50%

Tabelle 6: Prävalenz für auffälligen Befund im MRT

4.4.4 Stoffwechseldiagnostik

Eine Stoffwechseldiagnostik wurde bei 44/82 (53,7%) Kindern durchgeführt, bei 13/44 (29,5%) zeigte sich mindestens ein „auffälliges“ Ergebnis. Die Ergebnisse der Stoffwechseldiagnostik sind in Tabelle 7 dargestellt. Die meisten Auffälligkeiten wurden als unspezifisch oder durch Abnahmefehler falsch positiv gewertet, Befunde von empfohlenen Kontrolluntersuchungen lagen nicht vor. Bei 5/44 (11,4%) Kindern wurde eine Diagnose oder der Verdacht auf eine Stoffwechselerkrankung gestellt. Es bestand bei zwei Kindern eine Phenylketonurie und ein Kind hatte als mitochondriale Störung ein Leigh-Syndrom. Zudem bestand bei je einem Kind der Verdacht auf eine Remethylierungsstörung und einen GLUT1-Mangel.

	Häufigkeit	Wertung der Auffälligen
Laktat		
Auffällig	7 (53,8%)	unspezifisch: 7 (100%)
Unauffällig	4 (30,8%)	
Nicht bekannt	2 (15,4%)	
Ammoniak		
Auffällig	3 (23,1%)	unspezifisch: 3 (100%)
Unauffällig	8 (61,5%)	
Nicht bekannt	2 (15,4%)	
Aminosäuren im Plasma		
Auffällig	4 (30,8%)	Diagnose: 3 (75%) unspezifisch: 1 (25%)
Unauffällig	5 (38,5%)	
Nicht bekannt	3 (23,1%)	
Bestimmung empfohlen	1 (7,7%)	
Aminosäuren im Liquor		
Auffällig	2 (15,4%)	Diagnose: 2 (100%)
Unauffällig	-	
Nicht bekannt	11 (84,6%)	
Organische Säuren im Urin		
Auffällig	3 (23,1%)	Diagnose: 2 (66,7%) unspezifisch: 1 (33,3%)
Unauffällig	5 (38,5%)	
Nicht bekannt	4 (30,8%)	
Bestimmung empfohlen	1 (7,7%)	
Gesamtglykosaminoglykane im Urin		
Auffällig	-	
Unauffällig	7 (53,8%)	
Nicht bekannt	5 (38,5%)	
Bestimmung empfohlen	1 (7,7%)	

Ergebnisse

	Häufigkeit	Wertung der Auffälligen
Acylcarnitinprofil im Trockenblut		
Auffällig	-	
Unauffällig	6 (46,2%)	
Nicht bekannt	6 (46,2%)	
Bestimmung empfohlen	1 (7,7%)	
Guanidinoverbindungen im Plasma		
Auffällig	1 (7,7%)	unspezifisch: 1 (100%)
Unauffällig	3 (23,1%)	
Nicht bekannt	8 (61,5%)	
Bestimmung empfohlen	1 (7,7%)	
Guanidinoverbindungen im Urin		
Auffällig	-	
Unauffällig	4 (30,8%)	
Nicht bekannt	7 (53,8%)	
Bestimmung empfohlen	2 (15,4%)	
Carnitin im Plasma		
Auffällig	1 (7,7%)	Unspezifisch: 1 (100%)
Unauffällig	2 (15,4%)	
Nicht bekannt	9 (69,2%)	
Bestimmung empfohlen	1 (7,7%)	

Tabelle 7: Ergebnisse der Stoffwechseldiagnostik

4.4.5 Genetische Diagnostik

Die Durchführung einer genetischen Diagnostik erfolgte bei 29/82 (35,4%) Patienten, bei 12/29 (41,4%) zeigten sich Auffälligkeiten. Davon zeigten sich bei 5/12 (41,7%) Kindern größere Mutationen, bei 4/12 (33,3%) wurden Mutationen in spezifischen Genen (ATRX-Gen, YWHAE-Gen, MTFTMT-Gen, TSC2-Gen) festgestellt und bei 3/12 (25%) lag ein genetisches Syndrom (Wardenburg-Syndrom Typ 1, Coffin-Siris-Syndrom, Fragiles-X-Syndrom) vor. Es wurde bei 20/82 (24,4%) Patienten die Empfehlung ausgesprochen, eine genetische Diagnostik zu machen, jedoch lagen keine Befunde diesbezüglich vor.

4.5 Vergleich anhand der motorischen Entwicklung

Es erfolgte eine Einteilung des Patientenkollektivs anhand des Vorliegens einer motorischen Entwicklungsverzögerung. Daraus ergab sich eine Gruppe von 33 Kindern mit motorischer Entwicklungsverzögerung (Gruppe 1) und eine Gruppe von 44 Kindern ohne motorische Entwicklungsverzögerung (Gruppe 2). Tabelle 8 stellt den Vergleich dar.

Ergebnisse

Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit einem p-Wert < 0,05 in 3 Parametern: Komorbiditäten (p-Wert: 0,008), internistische Untersuchung (p-Wert: 0,047) und Augenuntersuchung (p-Wert: 0,049).

Es ließen sich weitere Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen, wenn auch ohne statistische Signifikanz:

Der Anteil an frühkindlichem Autismus betrug in der motorisch normal entwickelten Gruppe 38,6%, in der motorisch verzögert entwickelten Gruppe lediglich 20%. Die Verteilung der anderen Autismusformen unterschied sich nicht wesentlich.

Die motorisch verzögert entwickelten Kinder wiesen häufiger, allerdings nicht signifikant, ein auffälliges EEG (40% vs. 27,3%), Epilepsie (26,7% vs. 15,9%) und Erstdiagnosen von Epilepsie (16,7% vs. 4,5%) auf, im Vergleich zu der anderen Gruppe.

Die Stoffwechseldiagnostik ergab bei den motorisch verzögert entwickelten Kindern häufiger ein auffälliges Ergebnis (Gruppe 1: 23,3% vs. Gruppe 2: 11,4%), jedoch war der Anteil an nicht bekannten Ergebnissen in Gruppe 2 mit 50% wesentlich höher (Gruppe 1: 33,3%).

Bei Kindern mit motorischen Entwicklungsverzögerungen lieferte die genetische Diagnostik häufiger auffällige Ergebnisse im Vergleich zu den motorisch normal entwickelten Patienten (Gruppe 1: 23,3% vs. Gruppe 2: 9,1%).

Keine wesentlichen Unterschiede der beiden Gruppen bestanden bezüglich des Geschlechts, Sprachentwicklung, Auffälligkeiten in der Schwangerschaft, Familienanamnese, Hörtest und MRT.

Parameter	Motorisch verzögert (n=30)	Motorisch normal (n=44)	p-Wert
Geschlecht			
Männlich	22 (73,3%)	36 (81,8%)	0,384
Weiblich	8 (26,7%)	8 (18,2%)	
Autismusform			
Frühkindlicher Autismus	6 (20,0%)	17 (38,6%)	0,518
Atypischer Autismus	5 (16,7%)	6 (13,6%)	
Asperger-Syndrom	2 (6,7%)	2 (4,5%)	
Nicht bekannt	17 (56,7%)	19 (43,2%)	
Sprachliche Entwicklungsverzögerung			
Ja	26 (86,7%)	40 (90,9%)	0,707
Nein	4 (13,3%)	4 (9,1%)	

Ergebnisse

Parameter	Motorisch verzögert (n=30)	Motorisch normal (n=44)	p-Wert
Intelligenzminderung			
Ja	17 (56,7%)	14 (31,8%)	0,322
Nein	5 (16,7%)	8 (18,2%)	
Nicht bekannt	8 (26,7%)	22 (50%)	
Auffälligkeiten in der Schwangerschaft			
Ja	10 (33,3%)	11 (25%)	0,386
Nein	16 (53,3%)	28 (63,6%)	
Nicht bekannt	4 (13,3%)	5 (11,4%)	
Auffälligkeiten in der Familienanamnese			
Ja	12 (40%)	18 (40,9%)	0,878
Nein	13 (43,3%)	18 (40,9%)	
Nicht bekannt	5 (16,7%)	8 (18,2%)	
Komorbiditäten			
Ja	25 (83,3%)	25 (56,8%)	0,008
Nein	4 (13,3%)	19 (43,2%)	
Nicht bekannt	1 (3,3%)	-	
Auffälligkeiten in der internistischen Untersuchung			
Ja	16 (53,3%)	13 (29,5%)	0,047
Nein	14 (46,7%)	30 (68,2%)	
Nicht bekannt	-	1 (2,3%)	
Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung			
Ja	28 (93,3%)	40 (90,9%)	0,152
Nein	-	4 (9,1%)	
Nicht bekannt	2 (6,7%)	-	
Auffälligkeiten beim Hörtest			
Ja	1 (3,3%)	1 (2,3%)	1,000
Nein	14 (46,7%)	25 (56,8%)	
Nicht bekannt	15 (50%)	18 (40,9%)	
Auffälligkeiten bei der Augenuntersuchung			
Ja	11 (36,7%)	5 (11,4%)	0,049
Nein	5 (16,7%)	10 (22,7%)	

Ergebnisse

Parameter	Motorisch verzögert (n=30)	Motorisch normal (n=44)	p-Wert
Nicht bekannt	14 (46,7%)	29 (65,9%)	
Auffälliges EEG			
Ja	12 (40,0%)	12 (27,3%)	0,275
Nein	16 (53,3%)	28 (63,6%)	
Nicht bekannt	2 (6,7%)	4 (9,1%)	
Epilepsie			
Ja	8 (26,7%)	7 (15,9%)	0,256
Nein	20 (66,7%)	34 (77,3%)	
Nicht bekannt	2 (6,7%)	3 (6,8%)	
Erstdiagnose Epilepsie			
Ja	5 (16,7%)	2 (4,5%)	0,111
Nein	23 (76,7%)	39 (88,6%)	
Nicht bekannt	2 (6,7%)	3 (6,8%)	
Auffälligkeiten im MRT			
Ja	9 (30,0%)	13 (29,5%)	0,736
Nein	11 (36,7%)	13 (29,5%)	
Nicht bekannt	10 (33,4%)	18 (40,9%)	
Auffälligkeiten bei der Stoffwechseldiagnostik			
Ja	7 (23,3%)	5 (11,4%)	0,379
Nein	13 (43,3%)	17 (38,6%)	
Nicht bekannt	10 (33,3%)	22 (50,0%)	
Auffälligkeiten bei der genetischen Diagnostik			
Ja	7 (23,3%)	4 (9,1%)	0,182
Nein	6 (20,0%)	10 (22,7%)	
Nicht bekannt	17 (56,7%)	30 (68,2%)	

Tabelle 8: Vergleich des Patientenkollektivs mit und ohne motorische Entwicklungsverzögerung

5 Diskussion

Die vorliegende retrospektive Studie erfasste als Hauptziel die Darstellung des diagnostischen Prozesses und der Ergebnisse der neuropädiatrischen Untersuchungen im Rahmen einer Autismusabklärung. Innerhalb des Studienzeitraums wurden 82 Kinder untersucht, bei ca. 60% lag eine gesicherte Autismusdiagnose vor. Mit 90% war das EEG die am häufigsten angewandte apparative neuropädiatrische Untersuchung. Zusammen mit der Anamnese wurde so bei 19,5% der Kinder die Diagnose „Epilepsie“ erfasst. Bei 60% der Kinder wurde ein MRT in Sedierung durchgeführt und bei 53% wurde eine Stoffwechselabklärung veranlasst. Eine genetische Diagnostik wurde mit 35% vergleichsweise selten durchgeführt. Die Mehrzahl der erhobenen Befunde lassen sich als Komorbiditäten der Autismus-Erkrankung einordnen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen genauer diskutiert.

5.1 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur

5.1.1 Epidemiologische Daten und Basischarakteristika

Unser Patientenkollektiv umfasste 82 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. Es zeigte sich ein Geschlechterverhältnis von männlich zu weiblich von 3,5 zu 1. Dies entspricht nahezu Studien von 2015 und 2017, in denen ein Verhältnis etwas mehr zugunsten des männlichen Geschlechts mit 2-3:1 erfasst wurde [29,40]. Das Durchschnittsalter bei Vorstellung in unserer neuropädiatrischen Ambulanz betrug 5,93 Jahre, wobei die meistvertretene Altersgruppe zwischen 3 und 5 Jahren lag. Wann genau die Autismusdiagnose gestellt wurde, ließ sich bei uns nicht durchgängig ermitteln. Filipek et al. berichtet von einer Befragung von 1300 Familien. Hier wurde ein Durchschnittsalter von 6 Jahren bei Diagnosestellung ermittelt, wobei der Symptombeginn meist 2-3 Jahre zurück lag [20]. Somit kann angenommen werden, dass die neuropädiatrische Vorstellung in unserer Studie zeitnah nach der Diagnosestellung stattfand.

Bei Betrachtung der Verteilung der unterschiedlichen Autismusformen fällt auf, dass 49% gemäß unseren vorliegenden Daten nicht weiter klassifiziert oder zugeordnet werden konnten. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer Anpassung der Diagnosekriterien und Einteilung, wie sie in der zukünftig geltenden ICD-11 auch vorgesehen ist. Hier wird es künftig keine Unterscheidung mehr in einzelne Subgruppen geben, sondern nur noch die ASS als eine dimensionale Störung [22].

In unserer Studienpopulation war weit mehr als die Hälfte (64,6%) von somatischen und psychischen Komorbiditäten betroffen. Dieser Zusammenhang wird auch von Rosen et al. in einer systematischen Übersichtsarbeit von 2021 beschrieben. So weisen 63-78% mindestens eine psychische Komorbidität auf und 10-77% mindestens eine somatische Begleiterkrankung [51]. Da viele Begleiterkrankungen bereits durch eine detaillierte Anamnese und gründliche klinisch-neurologische Untersuchung erkannt oder differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden können, sollte dies als Grundlage für weitere Diagnostik bei jedem Kind mit Verdacht auf ASS sorgfältig durchgeführt werden. Zudem können sich hieraus Indikationen für weiterführende Untersuchungen ergeben.

5.1.2 Neuropädiatrische Untersuchungen

EEG

In unserer Studie wurde bei 33,8% (25/74) der Kinder ein auffälliges EEG festgestellt. Bei 19,5% (16/82) der Studienpopulation wurde anhand des EEG's und/oder der Anamnese eine Epilepsie erfasst, 2 Kinder zeigten ein unauffälliges EEG trotz bekannter Epilepsie. Die genaue Prävalenz von Epilepsie bei Autismus ist nicht bekannt, in Studien variieren die Zahlen mit 5-46% [59,63]. Damit liegt in unserer Studie die Prävalenz für Epilepsie im Bereich bekannter Studien. Ein Grund für die breite Varianz der Angaben könnte sein, dass je nach Alter der Studienpopulation das Auftreten von Epilepsie bei Autismus variiert. So gibt es 2 Altersgipfel, bis 5 Jahre und dann wieder zunehmend ab 10 Jahren, wobei die Studienlage nicht eindeutig ist, in welcher Altersgruppe mehr Epilepsien entwickelt werden [18,63]. In unserer Studie zeigte sich bei Betrachtung der Altersverteilung der Kinder mit Epilepsie ein gehäuftes Auftreten vor dem 10. Lebensjahr, so gab es 13 Kinder zwischen 2-9 Jahren und nur 3 Kinder zwischen 10-11 Jahren mit Epilepsie. Da jedoch die meistvertretene Altersgruppe bei Vorstellung in unserer Ambulanz im Alter von 3-5 Jahren (52,4%) war und durch unser Studiendesign keine Follow-up Untersuchungen vorliegen, können wir nur eine eingeschränkte Aussage bezüglich des Auftretens von Epilepsie ab dem 10. Lebensjahr machen.

Bei 14,9% derer, die ein EEG erhielten, zeigte sich ein auffälliger Befund ohne klinisches Korrelat oder diagnostizierte Epilepsie. Demgegenüber steht eine retrospektive Studie von Chez et al. mit 889 Patienten mit ASS zum Thema epilepsietypischer Veränderungen im EEG ohne bekanntes klinisches Korrelat. Dieser berichtet sogar, dass bei 61% Abweichungen im EEG ohne bekannte Krampfanfälle aufgezeichnet wurden [12]. Andere Studien hingegen berichten von lediglich 22% [9] bzw. 32% [1]. Eine Besonderheit in der Studie von Chez et al. liegt darin, dass er die Ergebnisse von 24-Stunden EEG's erfasste. Hier liegt ein möglicher

Grund für die hohe Prävalenz an Auffälligkeiten in seiner Studie. So nimmt er an, dass ca. die Hälfte an Auffälligkeiten bei Patienten in normalen Routine-EEG's mit kürzerer Dauer übersehen werden [12].

Die Bedeutung von Auffälligkeiten im EEG und damit auch die Notwendigkeit der Durchführung eines EEG's muss auch im Hinblick auf epileptische Enzephalopathien bewertet werden. Dieser Begriff beschreibt, dass es aufgrund der epileptischen Aktivität zu kognitiven Störungen und Verhaltensauffälligkeiten, einschließlich ASS, kommt, die über die zugrundeliegende, oft genetisch bedingte, Pathologie hinausgehen [4,46]. Unter der Annahme, dass die epileptischen Aktivitäten im Zusammenhang mit den Verhaltensauffälligkeiten, Sprachdefiziten und eingeschränkter kognitiver Leistung stehen, ist es möglich, dass sich eine antikonvulsive Therapie, auch ohne das Auftreten von Krampfanfällen, durch eine Normalisierung des EEG's positiv auf die Symptomatik bei ASS auswirken kann [46,59]. Diese Erkenntnisse stellen die Empfehlungen bezüglich der Durchführung eines EEG's in der aktuell gültigen Leitlinie zur Diagnostik bei ASS in Frage. So empfiehlt diese, nur bei klinischer Indikation, aufgrund der Anamnese und internistisch/neurologischer Untersuchung, ein EEG durchzuführen [16]. Die Bedeutung des EEG's bei Autismus sollte auf jeden Fall Gegenstand weiterer Forschung sein. So muss die Frage geklärt werden, ob Auffälligkeiten im EEG nur Ausdruck der zugrundeliegenden neuropathologischen Störung sind oder ob eine Behandlung tatsächlich eine Besserung der autistischen Symptome hervorruft [5]. Zudem muss das Ziel prospektiver Studien sein festzustellen, wie hoch das Risiko ist, im Verlauf eine Epilepsie zu entwickeln, wenn initial ein auffälliger Befund im EEG vorliegt. Zum jetzigen Zeitpunkt überwiegt für uns der Nutzen, das EEG als kostengünstige und wenig invasive Untersuchung in die Routinediagnostik bei ASS aufzunehmen. Aufgrund der bekannten zweigipfligen Erstmanifestation der Epilepsie empfehlen wir die Durchführung bei jedem Kind mit Verdacht auf ASS vor dem 5. Lebensjahr und im Verlauf nach dem 10. Lebensjahr.

MRT

In unserer Studie zeigte sich bei 22/49 (44,9%) Kindern mindestens ein auffälliges Ergebnis in der MRT-Untersuchung. Bei 14/22 (63,8%) konnten Befunde als eindeutige Pathologien, im Sinne von Fehlbildungen oder Läsionen, klassifiziert werden. Ähnlich aufgebaute, schon ältere retrospektive Studien von Voigt et al. (2000) und Chudley et al. (1998) erfassten mit 12% bzw. 17% deutlich weniger strukturelle Auffälligkeiten des Gehirns. Es ist jedoch anzumerken, dass in unserem Patientenkollektiv bei 60% ein MRT durchgeführt wurde, wohingegen bei Voigt et al. und Chudley et al. lediglich bei 20% bzw. 13% ein MRT oder eine Computertomographie gemacht wurde [13,65]. Dieser Unterschied lässt sich damit begründen, dass in Deutschland

die Verfügbarkeit apparativer Diagnostik sehr gut ist [16] und in der Regel auch von den Krankenkassen übernommen wird. Inwiefern die Untersuchungen in den retrospektiven Studien von Voigt und Chudley in Texas und Canada vom Gesundheitssystem abgedeckt oder womöglich aus finanziellen Gründen begrenzt waren, ist nicht ersichtlich. Zudem ist auch anzunehmen, dass die Qualität der Bildgebung 1998 bzw. 2000 geringer war und somit etwaige Pathologien nicht hinreichend dargestellt werden konnten.

Wir betrachteten in unserer Studie die Prävalenz für einen auffälligen Befund im MRT, bezogen auf unterschiedliche klinische Auffälligkeiten. So wurde bei 55% der Kinder mit einem Kopfumfang, der nicht der Altersperzentile entsprach, eine Auffälligkeit festgestellt und bei 53,8% der Kinder mit Epilepsie. Auch Cooper et al. registrierte in ihrer Studie zur Bedeutung des MRT's bei ASS mehr Pathologien bei klinischen Auffälligkeiten. So kam sie zu dem Ergebnis, dass die Prävalenz auf bis zu 26,2% steigt, wenn klinische Auffälligkeiten, wie eine auffällige neurologische Untersuchung, oder Epilepsie vorliegen. Hingegen fand sie beim alleinigen Vorliegen einer ASS eine Prävalenz von lediglich 6,5%. Diese Erkenntnisse unterstützen die Empfehlung der aktuellen Leitlinie, nicht standardmäßig bei jedem Kind ein MRT durchzuführen [14,16]. Ein Grund für die höhere Prävalenz in unserer Studie könnte sein, dass bei uns 7/22 (32%) der Patienten nur auffällige Befunde im Bereich „Sonstige“ aufwiesen und somit keine eindeutigen Pathologien, wie Fehlbildungen oder Läsionen, vorlagen, wohingegen Cooper et al. in ihrer Studie von eindeutigen Pathologien spricht [14]. Jedoch wird in der Handlungsempfehlung zur Diagnosestellung bei Autismus von Filipek et al. die Aussage gemacht, dass bei pathologischen Befunden im MRT kein Zusammenhang mit Autismus hergestellt werden kann und dass die Prävalenz für Pathologien im MRT bei Autisten nicht höher ist als in Kontrollgruppen [14,20]. Zusammenfassend halten wir es für richtig, dass ein MRT nicht standardmäßig durchgeführt wird, jedoch empfehlen wir bei einem auffälligen EEG, Epilepsie oder Makro-/Mikrozephalie ein MRT durchzuführen. Zudem halten wir es für sinnvoll, bei einer auffälligen neurologischen Untersuchung ein MRT zu veranlassen.

Stoffwechseldiagnostik

In unserer Studie erhielt mehr als die Hälfte (53,7%) der Kinder ein Stoffwechselscreening. Bei 11,4% (5/44) derer, die ein Stoffwechselscreening erhalten haben, lag eine Stoffwechselerkrankung bzw. der Verdacht darauf vor. Damit liegt die Prävalenz für eine Stoffwechselerkrankung bei Kindern mit ASS in unserer Studie deutlich höher als in der Literatur mit 0,5-5% angenommen [43,56]. Eine ähnlich aufgebaute retrospektive Studie aus Texas erfasste zwischen 1993 und 1998 Ergebnisse neuropädiatrischer Untersuchungen von 168 Kindern mit einer ASS. Hier lag bei keinem Kind eine auffällige metabolische Diagnostik

vor. Limitiert wird diese Aussage allerdings durch die geringe Anzahl an Patienten, welche überhaupt eine metabolische Diagnostik erhielten (28/168) [65].

Die retrospektiven Studien von Schiff et al. 2011 in Frankreich und Campistol et al. 2016 in Spanien untersuchten ebenfalls genau diese Fragestellung. Sie erfassten die Ergebnisse routinemäßig durchgeführter metabolischer Diagnostik von 274 bzw. 406 Kindern mit nicht-syndromalem Autismus. Bei lediglich einem Kind in der Studie aus Frankreich konnte eine angeborene Stoffwechselerkrankung festgestellt werden, in der spanischen Studie wurde keine Auffälligkeit festgestellt [8,56]. Zu diesen beiden Studien liegt jedoch eine eingeschränkte Vergleichbarkeit vor, da wir keine Unterscheidung zwischen nicht-syndromalem und syndromalem Autismus vorgenommen haben. Dementsprechend ist anzunehmen, dass die höhere Prävalenz in unserer Studie dem Einschluss von Patienten mit syndromalem Autismus geschuldet ist.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass sich einige Stoffwechselerkrankungen, wie z.B. die Phenylketonurie, therapieren lassen und somit die Prognose positiv beeinflusst werden kann, bestärkt uns dies in der Annahme, dass die metabolische Diagnostik bei ASS sinnvoll und effektiv ist, wenn durch vorhergehende gründliche klinische Untersuchung und Anamnese Hinweise auf einen syndromalen Autismus erkannt werden. Verschiedene Autoren benennen „Red Flags“, die zu Laboruntersuchungen führen sollen. Diese sind: Lethargie, zyklisches Erbrechen, Krampfanfälle, Dismorphiezeichen, mentale Retardierung, auffälliges Neugeborenenenscreening, Geburt in einem Land, welches kein Neugeborenenenscreening durchführt, Elektrolytstörungen, gastrointestinale Störungen, Hypotonie oder Sprachregression [24,43,55]. Zudem treten Stoffwechselerkrankungen, durch die oftmals autosomal-rezessive Vererbung, vermehrt in Ländern mit hohem Anteil an blutsverwandten Eltern auf, somit sollte dies auch einen Grund für eine metabolische Diagnostik darstellen [24].

Genetische Diagnostik

Obwohl in unserer Studie bei 60% eine genetische Abklärung empfohlen wurde, lagen bei lediglich 35% (29/82) Ergebnisse diesbezüglich vor. Durch das retrospektive Studiendesign war nicht nachvollziehbar, weshalb bei 25% keine Daten vorlagen und ob die Diagnostik überhaupt stattgefunden hat. Auffällige Ergebnisse zeigten sich bei 41% (12/29). Der diagnostische Ertrag liegt damit deutlich über den Ergebnissen einer ähnlich aufgebauten Studie, diese erfasste bei 6% (6/97) eine auffällige Chromosomenanalyse sowie bei 2% (2/104) Veränderungen in der DNA im Sinne eines Fragilen-X-Syndroms [65]. In unserer genetischen Abklärung wurde allerdings je nach Einschätzung des Humangenetiklers, neben der Karyotypisierung und der Array-CGH, auch einzelne Gen-Sequenzierungen sowie PANEL-

Sequenzierungen durchgeführt, dies könnte ein Grund für den höheren diagnostischen Ertrag sein. So ist anzunehmen, dass je nach individueller Einschätzung der behandelnden Ärzte sowie der Verfügbarkeit an Laboruntersuchungen, der Umfang und damit auch der diagnostische Ertrag der genetischen Diagnostik unterschiedlich ist [16].

Auch das Wiederholungsrisiko für die Familien spielt bei der genetischen Diagnostik eine große Rolle. In unserer Studie lag anamnestisch bei 13,4% eine positive Familienanamnese für Autismus vor (Väter, Geschwister und Cousins betroffen). Bei selektiver Betrachtung der positiven Anamnese für Autismus bei Geschwistern lag die Prävalenz in unserer Studie bei 6%. Andere Studien betrachteten ebenfalls das Wiederholungsrisiko bei Geschwistern und kamen mit 3,9-6,3% auf ähnliche Ergebnisse [11,28]. Ob hier Veränderungen in gleichen Genen ursächlich sind, wurde in unserer Studie nicht erfasst und müsste Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Weitere Untersuchungen

Als ergänzende Untersuchungen betrachteten wir Hör- und Sehtests. Bei 52,4% lag das Ergebnis eines Hörtests vor und bei lediglich 39% das Ergebnis einer Augenuntersuchung. In der Regel wurden diese Untersuchungen vor der Vorstellung in der neuropädiatrischen Ambulanz durch externe Kollegen veranlasst und ist nicht Teil unseres diagnostischen Prozesses. Mehrere Übersichtsarbeiten zum Thema Diagnostik und Management bei Autismus sehen die Durchführung eines Hörtests wie BERA oder otoakustische Emissionen und Sehtests als standardmäßige Untersuchung bei allen Kindern mit einer ASS an, auch um Beeinträchtigungen in diesen Bereichen als Ursache für autistische Symptome auszuschließen [20,48,58]. Die S3-Leitlinie empfiehlt die Durchführung nur bei klinischer Indikation, um mögliche Hör- und Sehstörungen auszuschließen [16].

5.2 Limitationen unserer Studie

Es ergeben sich verschiedene Limitationen für unsere Studie. Dabei ist das retrospektive Studiendesign zu erwähnen, welches eine Datenerfassung nur anhand der vorliegenden Unterlagen ermöglicht. In unserem Fall war es somit nicht möglich, bei jedem Kind alle Daten zu erheben, teils auch durch fehlenden Zugriff auf die Unterlagen der KJP. Des Weiteren ist es schwierig die Studie zu generalisieren, da es sich zum einen um eine monozentrische Untersuchung an einer Universitätsklinik handelt, zum anderen ist die statistische Aussagekraft aufgrund der kleinen Gruppengröße limitiert. Auch ist anzunehmen, dass verschiedene neuropädiatrische Abteilungen jeweils hausinterne Standards und Handlungsempfehlungen anwenden.

5.3 Vorschlag für interne Leitlinie

Bei Betrachtung unseres Vergleichs zwischen motorisch verzögert entwickelten Kindern und Kindern ohne motorische Entwicklungsverzögerung fällt zusammenfassend auf, dass eine motorische Entwicklungsverzögerung häufiger mit Komorbiditäten, EEG-Auffälligkeiten und Auffälligkeiten in der Stoffwechseluntersuchung und der genetischen Diagnostik assoziiert war, wenn auch nicht in allen Punkten signifikant. Diese Erkenntnis könnte man sich im Rahmen der Abklärung zunutze machen, um gezielt Diagnostik zu veranlassen, wenn eine motorische Entwicklungsverzögerung vorliegt.

Es wird eine klare Empfehlung ausgesprochen, dass bei jedem Kind, welches sich mit Autismusdiagnose in unserer Ambulanz vorstellt, ein EEG durchgeführt werden soll. Dies entspricht nicht den aktuellen Vorgaben der Leitlinie, wir sehen jedoch in dieser kostengünstigen und nicht-invasiven Untersuchung einen hohen Stellenwert. Bei Betrachtung der hohen Prävalenz (5-46%) für Epilepsie bei Autismus [59,63] ist ein EEG sinnvoll, insbesondere da Epilepsien potenziell gut behandelbar sind und bei optimaler Therapie eine Anfallsfreiheit auch ein Gewinn an Lebensqualität für Patienten und deren Familien bedeutet. Auch das häufige Auftreten von epilepsietypischen Veränderungen ohne klinisches Korrelat rechtfertigt im Hinblick auf epileptische Enzephalopathien die standardmäßige Durchführung eines EEG's [12,46]. Außerdem empfehlen wir die Durchführung eines EEG's vor dem 5. Lebensjahr (bei Diagnosestellung) und eine Verlaufsuntersuchung spätestens im frühen Jugendalter (ab dem 10. Lebensjahr).

Die Durchführung eines MRT's wird nicht standardmäßig bei jedem Kind mit Verdacht auf Autismus empfohlen. So sollen nur Kinder mit einem auffälligen EEG, Epilepsie, Makro-/Mikrozephalie oder auffälliger neurologischer Untersuchung ein MRT erhalten.

Für das Veranlassen einer Stoffwechseldiagnostik gibt es klare Indikationen. So werden von verschiedenen Autoren „Red Flags“ benannt, die zu Laboruntersuchungen führen sollen. Keine metabolische Diagnostik sollen diejenigen erhalten, die abgesehen von den autissmuspezifischen Symptomen keine weiteren Auffälligkeiten zeigen.

Eine Empfehlung für die Durchführung einer humangenetischen Diagnostik soll ebenso nicht standardmäßig ausgesprochen werden. So soll bei auffälliger neurologischer Untersuchung, Dysmorphiezeichen, Epilepsie, Verwandtschaft der Eltern oder positiver Familienanamnese für Autismus eine genetische Diagnostik angeboten werden.

Die Durchführung eines Hörscreenings und eines Sehtests ist nicht Teil unseres diagnostischen Prozesses, sondern wird in der Regel vor Überweisung in unsere

neuropädiatrische Ambulanz von externen Kollegen veranlasst. Wir befürworten aber den Ausschluss von Hör- und Sehstörungen als mögliche Ursache für die autistischen Symptome.

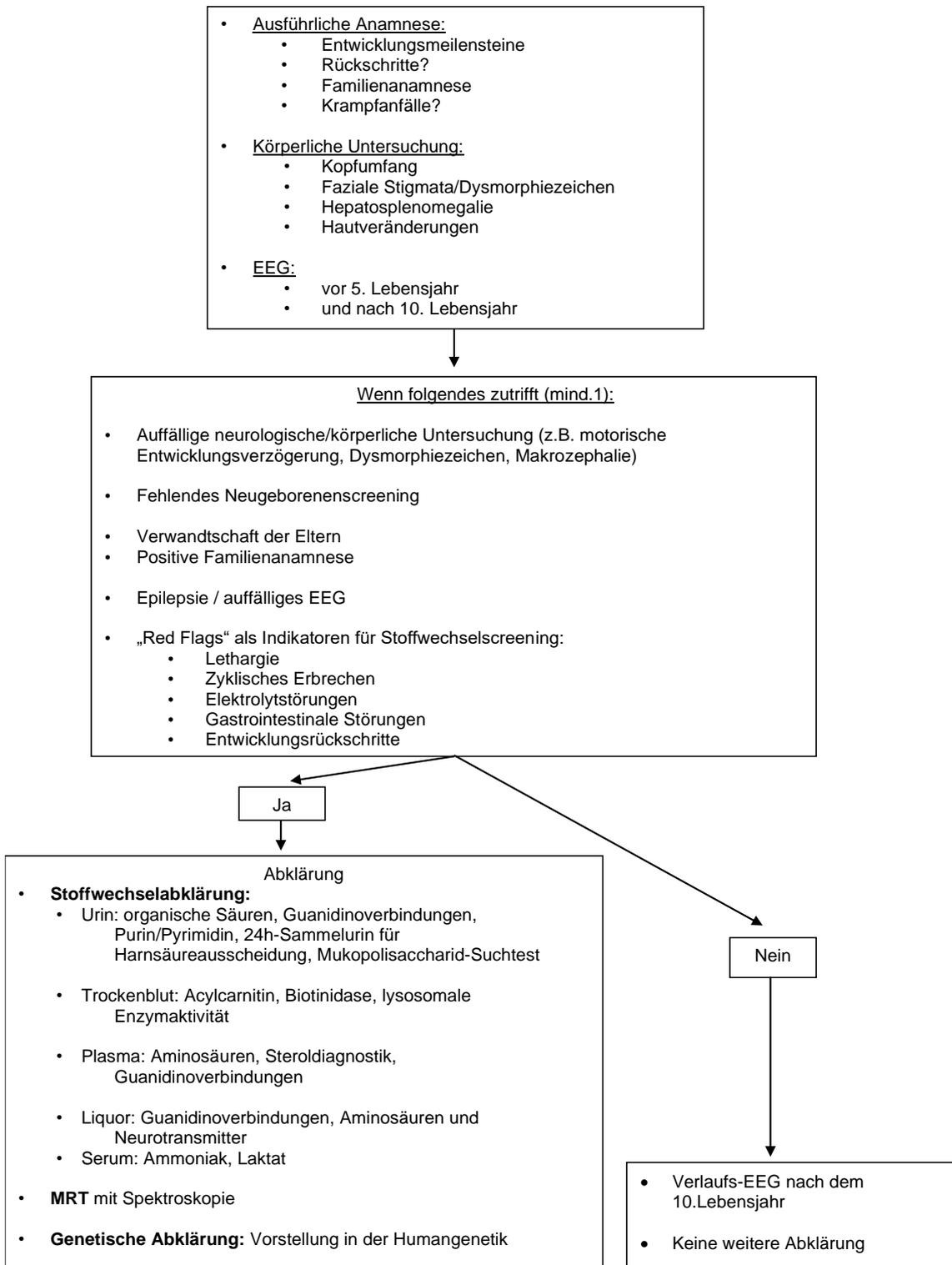


Abbildung 12: Handlungsempfehlung für diagnostische Vorgehensweise bei Vorstellung mit Verdacht auf Autismus in der neuropädiatrischen Ambulanz

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei der neuropädiatrischen Abklärung bei Autismus nicht standardmäßig die komplette Diagnostik durchgeführt werden sollte. Entscheidungen diesbezüglich sollten auf der Grundlage einer gründlichen Anamnese, einer klinisch-neurologischen Untersuchung und eines EEG's getroffen werden. Die interne Leitlinie, erstellt anhand unserer Ergebnisse und deren Vergleich mit weiteren Studien, soll in Zukunft zu einer strukturierten und einheitlichen neuropädiatrischen Diagnostik führen, insbesondere im Hinblick auf die apparative Diagnostik und Laboruntersuchungen. Hierdurch kann zum einen die Belastung durch den diagnostischen Prozess für das Kind möglichst gering gehalten, zum anderen der Leidensdruck durch das Erkennen von behandelbaren Begleiterkrankungen gemindert werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Akshoomoff N, Farid N, Courchesne E, Haas R (2007) Abnormalities on the Neurological Examination and EEG in Young Children with Pervasive Developmental Disorders. *J Autism Dev Disord* 37:887–893
2. Baker E, Jeste SS (2015) Diagnosis and management of Autism Spectrum Disorder in the era of genomics: Rare disorders can pave the way for targeted treatments. *Pediatr Clin North Am* 62:607–618
3. Baron-Cohen S, Lombardo MV, Auyeung B, Ashwin E, Chakrabarti B, Knickmeyer R (2011) Why Are Autism Spectrum Conditions More Prevalent in Males? *PLoS Biol* 9:e1001081
4. Bartolini E (2021) Inherited Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Neurol Int* 13:555–568
5. Bauman ML (2010) Medical comorbidities in autism: Challenges to diagnosis and treatment. *Neurotherapeutics* 7:320–327
6. Blenner S, Reddy A, Augustyn M (2011) Diagnosis and management of autism in childhood. *BMJ* 343:894–899
7. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) (2021) ICD-10-GM Version 2022, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 17. September 2021. Köln. URL: <https://www.icd-code.de/suche/icd/code/F84.-.html?sp=Sautismus> [aufgerufen am 20.03.2022]
8. Campistol J, Díez-Juan M, Callejón L, Fernandez-De Miguel A, Casado M, Garcia Cazorla A, Lozano R, Artuch R (2016) Inborn error metabolic screening in individuals with nonsyndromic autism spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol* 58:842–847
9. Canitano R, Luchetti A, Zappella M (2005) Epilepsy, Electroencephalographic Abnormalities, and Regression in Children With Autism. *J Child Neurol* 20:27–31

10. Carter M, Scherer S (2013) Autism spectrum disorder in the genetics clinic: a review. *Clin Genet* 83:399–407
11. Chakrabarti S, Fombonne E (2001) Pervasive Developmental Disorders in Preschool Children. *JAMA* 285:3093–3099
12. Chez MG, Chang M, Krasne V, Coughlan C, Kominsky M, Schwartz A (2006) Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. *Epilepsy Behav* 8:267–271
13. Chudley AE, Gutierrez E, Jocelyn LJ, Chodirker BN (1998) Outcomes of Genetic Evaluation in Children with Pervasive Developmental Disorder. *J Dev Behav Pediatr* 19:321–325
14. Cooper AS, Friedlaender E, Levy SE, Shekdar KV, Bradford AB, Wells KE, Mollen C (2016) The Implications of Brain MRI in Autism Spectrum Disorder. *J Child Neurol* 31:1611–1616
15. Coury DL, Ashwood P, Fasano A, Fuchs G, Geraghty M, Kaul A, Mawe G, Patterson P, Jones NE (2012) Gastrointestinal Conditions in Children With Autism Spectrum Disorder: Developing a Research Agenda. *Pediatrics* 130:S160–S168
16. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (2016) Autismus-Spektrum-Störungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter, Teil 1: Diagnostik. (S3-Leitlinie, AWMF-Registernummer: 028-018) URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/028-018.html> [aufgerufen am 24.03.2019], aktuell in Überarbeitung
17. Devlin B, Scherer SW (2012) Genetic architecture in autism spectrum disorder. *Curr Opin Genet Dev* 22:229–237
18. El Achkar CM, Spence SJ (2015) Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy Behav* 47:183–190
19. Elsabbagh M, Divan G, Koh Y-J, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, Montiel-Nava C, Patel V, Paula CS, Wang C, Yasamy MT, Fombonne E (2012) Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. *Autism Res* 5:160–179

20. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, Cook EH, 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 SW, Tuchman RF, Volkmar FR (2000) Practice parameter: Screening and diagnosis of autism: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 55:468–479
21. Fombonne, E., Quirke, S., Hagen, A., (2011) Epidemiology of pervasive developmental disorders. In: D. G. Amaral, G. Dawson und D. H. Geschwind (Hg.): *Autism Spectrum Disorders*. New York: Oxford University Press, S. 90–111.
22. Freitag CM (2021) Von den tiefgreifenden Entwicklungsstörungen in ICD-10 zur Autismus-Spektrum-Störung in ICD-11. *Z Für Kinder- Jugendpsychiatrie Psychother* 49:437–441
23. Genovese A, Butler MG (2020) Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD). *Int J Mol Sci* 21:4726
24. Ghaziuddin M, Al-Owain M (2013) Autism Spectrum Disorders and Inborn Errors of Metabolism: An Update. *Pediatr Neurol* 49:232–236
25. Girsberger T (2016) *Die vielen Farben des Autismus: Spektrum, Ursachen, Diagnose, Therapie und Beratung*. 3.erweiterte Auflage. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart
26. Hahn A, Neubauer BA (2005) Autismus und Stoffwechselerkrankungen - was ist gesichert? *Z Für Kinder- Jugendpsychiatrie Psychother* 33:259–271
27. Hyman SL, Levy SE, Myers SM, COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES SODABP, Kuo DZ, Apkon S, Davidson LF, Ellerbeck KA, Foster JEA, Noritz GH, Leppert MO, Saunders BS, Stille C, Yin L, Weitzman CC, Childers DO Jr, Levine JM, Peralta-Carcelen AM, Poon JK, Smith PJ, Blum NJ, Takayama JI, Baum R, Voigt RG, Bridgemohan C (2020) Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics* 145:e20193447
28. Icasiano F, Hewson P, Machet P, Cooper C, Marshall A (2004) Childhood autism spectrum disorder in the Barwon region: A community based study. *J Paediatr Child Health* 40:696–701

29. Idring S, Lundberg M, Sturm H, Dalman C, Gumpert C, Rai D, Lee BK, Magnusson C (2015) Changes in Prevalence of Autism Spectrum Disorders in 2001–2011: Findings from the Stockholm Youth Cohort. *J Autism Dev Disord* 45:1766–1773
30. Kagan-Kushnir T, Roberts SW, Snead OC (2005) Screening Electroencephalograms in Autism Spectrum Disorders: Evidence-Based Guideline. *J Child Neurol* 20:197–206
31. Kamp-Becker I, Bölte S (2014) *Autismus*. 2. Auflage. Reinhardt [u.a.], München
32. Kamp-Becker I, Bölte S (2021) *Autismus*. 3.vollständig überarbeitete Auflage. Ernst Reinhardt Verlag, München
33. Karges BM, Wagner N, Herausgeber (2017) *Pädiatrie in 5 Tagen*. 2. überarbeitete Auflage. Springer, Berlin Heidelberg
34. Kayser MA (2008) Inherited Metabolic Diseases in Neurodevelopmental and Neurobehavioral Disorders. *Semin Pediatr Neurol* 15:127–131
35. Lai M-C, Lombardo MV, Baron-Cohen S (2014) Autism. *The Lancet* 383:896–910
36. Lai M-C, Lombardo MV, Auyeung B, Chakrabarti B, Baron-Cohen S (2015) Sex/Gender Differences and Autism: Setting the Scene for Future Research. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 54:11–24
37. Le Couteur A, Haden G, Hammal D, McConachie H (2008) Diagnosing Autism Spectrum Disorders in Pre-school Children Using Two Standardised Assessment Instruments: The ADI-R and the ADOS. *J Autism Dev Disord* 38:362–372
38. Levisohn PM (2007) The autism-epilepsy connection: Autism-Epilepsy Connection. *Epilepsia* 48:33–35
39. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT (2009) Autism. *Lancet* 374:1627–1638
40. Loomes R, Hull L, Mandy WPL (2017) What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56:466–474

41. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J (2018) Autism spectrum disorder. *Lancet Lond Engl* 392:508–520
42. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, Park BY, Snyder NW, Schendel D, Volk H, Windham GC, Newschaffer C (2017) The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health* 38:81–102
43. Manzi B, Loizzo AL, Giana G, Curatolo P (2008) Autism and Metabolic Diseases. *J Child Neurol* 23:307–314
44. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ (2017) An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. *Neurosci Bull* 33:183–193
45. McPartland J, Volkmar FR (2012) Autism and related disorders. *Handbook of clinical neurology*, 106, 407–418.
46. Milovanovic M, Grujicic R (2021) Electroencephalography in Assessment of Autism Spectrum Disorders: A Review. *Front Psychiatry* 12:686021
47. Minshew NJ, Williams DL (2007) The New Neurobiology of Autism. *Arch Neurol* 64:945–950
48. Mukherjee SB (2017) Autism Spectrum Disorders — Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr* 84:307–314
49. Noterdaeme M (2011) Autismus-Spektrum-Störungen – ein Überblick zum aktuellen Forschungs-stand. *Klin Pädiatr* 223:E1–E15
50. Page T (2000) Metabolic approaches to the treatment of autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 30:463–469
51. Rosen NE, Lord C, Volkmar FR (2021) The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and Beyond. *J Autism Dev Disord* 51:4253–4270
52. Rosen TE, Mazefsky CA, Vasa RA, Lerner MD (2018) Co-occurring psychiatric conditions in autism spectrum disorder. *Int Rev Psychiatry* 30:40–61

53. Rossignol DA, Frye RE (2012) Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 17:290–314
54. Sanchack KE, Thomas CA (2016) Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles. *Am Fam Physician* 94:972–979
55. Schaefer GB, Mendelsohn NJ (2013) Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med* 15:399–407
56. Schiff M, Benoist J-F, Aïssaoui S, Boepsflug-Tanguy O, Mouren M-C, de Baulny HO, Delorme R (2011) Should Metabolic Diseases Be Systematically Screened in Nonsyndromic Autism Spectrum Disorders? *PLoS ONE* 6:e21932
57. Schneider I, Habel U, Schneider F (2017) Autismus-Spektrum-Störungen (F84). In: *Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. Springer, Berlin, Heidelberg; p. 495–502.
58. Spence SJ, Sharifi P, Wiznitzer M (2004) Autism spectrum disorder: Screening, diagnosis, and medical evaluation. *Semin Pediatr Neurol* 11:186–195
59. Spence SJ, Schneider MT (2009) The Role of Epilepsy and Epileptiform EEGs in Autism Spectrum Disorders. *Pediatr Res* 65:599–606
60. Stadnick N, Chlebowski C, Baker-Ericzén M, Dyson M, Garland A, Brookman-Frazee L (2017) Psychiatric comorbidity in autism spectrum disorder: Correspondence between mental health clinician report and structured parent interview. *Autism Int J Res Pract* 21:841–851
61. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD (2014) Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine* 32:3623–3629
62. Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F (2016) Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *J Child Psychol Psychiatry* 57:585–595
63. Tuchman R, Rapin I (2002) Epilepsy in autism. *Lancet Neurol* 1:352–358

64. Van Wijngaarden-Cremers PJM, van Eeten E, Groen WB, Van Deurzen PA, Oosterling IJ, Van der Gaag RJ (2014) Gender and Age Differences in the Core Triad of Impairments in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 44:627–635
65. Voigt RG, Dickerson CL, Reynolds AM, Childers DO, Rodriguez DL, Brown FR (2000) Laboratory Evaluation of Children with Autistic Spectrum Disorders: A Guide for Primary Care Pediatricians. *Clin Pediatr (Phila)* 39:669–671
66. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G (2017) Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 96:e6696
67. Zhang A, Li J, Zhang Y, Jin X, Ma J (2019) Epilepsy and Autism Spectrum Disorder: An Epidemiological Study in Shanghai, China. *Front Psychiatry* 10:
68. Zhong Y, Xu F, Wu J, Schubert J, Li MM (2021) Application of Next Generation Sequencing in Laboratory Medicine. *Ann Lab Med* 41:25–43

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechterverhältnis der Studienpopulation	20
Abbildung 2: Altersverteilung der Studienpopulation.....	20
Abbildung 3: Verteilung der Autismusformen.....	21
Abbildung 4: Auffällige Anamnese in der Familie.....	21
Abbildung 5: Auffälligkeiten in der Schwangerschaft	22
Abbildung 6: Auffälligkeiten in der Entwicklung.....	22
Abbildung 7: Übersicht über somatische Vor- bzw. Begleiterkrankungen/-symptome.....	23
Abbildung 8: Übersicht über psychische Begleiterkrankungen.....	24
Abbildung 9: Häufigkeit der durchgeführten neuropädiatrischen Untersuchungen.....	26
Abbildung 10: Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung.....	27
Abbildung 11: Altersverteilung der Kinder mit Epilepsie.....	28
Abbildung 12: Handlungsempfehlung für diagnostische Vorgehensweise bei Vorstellung mit Verdacht auf Autismus in der neuropädiatrischen Ambulanz	42

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über mit Autismus assoziierte Stoffwechselerkrankungen.....	13
Tabelle 2: Häufige monogenetische und chromosomale Befunde bei Autismus-Spektrum-Störung	14
Tabelle 3: Ergebnisse der internistischen Untersuchung	25
Tabelle 4: Einteilung der Pathologien im EEG	28
Tabelle 5: Auffälligkeiten im MRT	29
Tabelle 6: Prävalenz für auffälligen Befund im MRT bei klinischen Auffälligkeiten;.....	29
Tabelle 7: Ergebnisse der Stoffwechselfdiagnostik.....	31
Tabelle 8: Vergleich des Patientenkollektivs mit und ohne motorische Entwicklungsverzögerung.....	34

9 Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Sascha Meyer für die freundliche Überlassung des Themas danken, sowie die konstruktive und stets schnelle Unterstützung.

Ganz besonders danken möchte ich meiner Betreuerin Dr. med. Marina Flotats-Bastardas, die mich vom Beginn der Datenerhebung bis zum Schreiben der Arbeit stets unterstützte. Ihre inhaltlichen Anregungen und ihre motivierende und freundliche Betreuung waren mir eine große Hilfe.

Weiterhin möchte ich Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil für die Einführung in die Grundlagen der Statistik danken.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie für die Unterstützung während meines gesamten Studiums und bei der Verfassung dieser Arbeit.

10 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.