


Through the Lookingglass DukYoung 2007

청소년, 우리의 희망

워크숍

ASD(Autism Spectrum Disorder, 자폐스펙트럼 장애):
ASD의 이해와 ASD를 가진 어린이를 돕는 방법들

2007. 5.

주최:  재단법인 덕영재단

후원: 교육인적자원부

(사)대한어머니회중앙연합회


Through the Lookingglass DukYoung 2007

청소년, 우리의 희망

워 크 슝

ASD(Autism Spectrum Disorder, 자폐스펙트럼 장애):
ASD의 이해와 ASD를 가진 어린이를 돕는 방법들

2007. 5.

주최:  재단법인 덕영재단

후원: 교육인적자원부

(사)대한어머니회중앙연합회

덕영재단 소개

덕영재단은 “ 밝은 미래를 위한 가치 창조를 목표로 청소년들이 올바른 가치관과 삶의 태도를 기르고 긍정적인 사회구성원으로 성장하기 위해 필요한 인성교육에 도움이 되는 사업들을 하기 위해 1996년 6월 13일에 설립한 비영리 교육재단입니다.

덕영재단 주요 사업

- ▣ 국내외 학생에 대한 장학금 지원사업

- ▣ 국내외 학생을 위한 도서보급 지원사업

- ▣ 국내외 학술연구기관 및 개인에 대한 재정적 지원사업

- ▣ 교육 경제 및 역사의 교류증진을 위해 활동하는 학술연구기관 및 개인에 대한 재정적 지원사업

- ▣ 국민정신함양과 인성교육에 관한 연구 및 계몽사업

- ▣ 청소년 인성교육훈련 학술연구 및 세미나 개최사업

앞으로도 본 덕영재단은 미래 우리의 희망인 청소년들과
함께 하는 사업을 계속 추진할 계획입니다.

Homepage : www.dukyoung.org

일 정 표

- ASD (Autism Spectrum Disorder, 자폐스펙트럼 장애):
ASD의 이해와 ASD를 가진 어린이를 돕는 방법들 -

09:30~10:00 등록

10:00~10:05 덕영재단 소개.....영상자료

10:05~10:10 인사말이사장

10:10~10:40 서론:ASD의 세계로 초대합니다.....고윤주 박사

10:40~11:40 자폐 스펙트럼 장애 김영신 교수

11:40~12:40 점심식사

12:40~13:00 온누리 사랑챔버 연주

13:00 ~14:30 광범위성 발달 장애 (PDD)의 역학과 원인.....Eric Fombonne 교수
(Pervasive Development Disorders)

14:30 ~14:45 휴식

14:45 ~16:15 ASD의 치료의 기본 원칙.....Bennett Leventhal 교수

학부모와 교사를 위한 ASD치료의 구체적인 예 :

TEACCH 및 루돌프 프로그램고윤주 박사
(Treatment and Education of Autistic and related Communication-
handicapped Children)

16:15 ~16:30 휴식

16:30 ~17:30 사례발표와 부모 토론.....Roy Richard Grinker 교수
조경진 교수
한봉선(어머니)

차 례

| | |
|---|-----|
| 서론 : ASD의 세계로 초대합니다..... | 7 |
| 자폐 스펙트럼 장애..... | 15 |
| 광범위성 발달장애(PDD)의 역학과 원인..... | 29 |
| ASD 치료의 기본 원칙..... | 55 |
| 학부모와 교사를 위한 ASD치료의 구체적인 예 : TEACCH 및 루돌프 프로그램..... | 97 |
| Unstrange Minds : 자폐증의 세계 다시 그리기..... | 105 |
| 인류학자가 본 한국에서의 자폐증 : 공유된 의미체계 만들기..... | 115 |

인 사 말

먼저 귀한 시간을 내어서 제8회 덕영재단 주최 “ASD(Autism Spectrum Disorder, 자폐스펙트럼 장애): ASD의 이해와 ASD를 가진 어린이를 돕는 방법들” 워크숍에 관심을 갖고 함께 하여주신 여러분 감사합니다.

아직까지 ASD의 원인은 확실히 밝혀지지 않았지만 뇌손상이나 정상적인 뇌성장에 영향을 주는 유전적 요인으로 보는 것이 정설로 자리 잡고 있습니다. ASD를 가진 아동들은 원만한 사회관계를 형성하기 힘들고 학교생활에 적응하기 어려우며 성인이 되어서도 사회적응에 많은 어려움이 따른다고 합니다.

ASD라는 용어가 국내에 소개된 것은 최근이지만 조사 결과에 의하면 자폐 유병율이 1%에 가깝기 때문에 우리 주변에서 ASD를 가진 아동이나 성인들을 드물지 않게 만날 수가 있습니다. 그러나 우리 사회에 존재하는 정신과적인 치료에 대한 잘못된 편견 때문에 자폐 증상들이 가진 여러 핸디캡을 최소한 줄이고 사회적응을 도와주기 위한 적절한 치료조치 받지 않아 문제를 심각하게 키우거나 도움이 필요한 아이들이 고통을 감수하며 살아가기도 한다고 합니다.

지난 4월 덕영음악회 "To Know To Love"에서 공연했고 오늘 여러분께서 만나시게 될 온누리 사랑챔버멤버 들은 발달장애를 가진 연주자들입니다.

자폐의 특성상 지휘자의 손끝에 집중하여 함께 음악을 만들어 낸다는 것은 믿기 힘들 만큼 놀라운 일이지만 지난 8년간 지속적인 음악교육 속에 이루어낸 결실을 직접 보실 수 있으실 것입니다.

세미나를 준비하면서 만나게 된 많은 분들을 통하여 제가 알지 못했던 고통과 아픔이 우리 주위에 너무나 많다는 것, 또한 하루 하루 희망을 갖고 산다는 것이 모든 사람들에게 쉽게 주어지는 것이 아니며 얼마나 소중한 귀한 것인지를 다시 한 번 깨닫게 되었습니다.

지난 4월 13일에 있었던 음악회의 주제인 “To Know, To Love”처럼 우리사회에 존재하는 모든 편견을 없애고 사랑 하기위해 관심을 갖고, 알려는 노력 때문에 이해하며 더욱 사랑하는 사회를 함께 만들어 가기를 진심으로 바랍니다.

덕영재단 에서는 이번 세미나를 통하여 ASD에 대한 바른 지식을 알려 많은 분들이 관심을 갖고 우리나라에서도 빠른 시일 내에 선진국과 같이 ASD를 가진 어린이들을 위한 지원 시스템 구축과 더불어 ASD관련 연구가 활성화 될 수 있기를 바라는 마음입니다

끝으로 후원하여주신 교육인적자원부, (사)대한어머니회 중앙 연합회, 바쁜신 중에도 워크숍을 위해 언제나 많은 도움을 주시는 국내외 발표자 여러분, 오늘 함께 하여 뜻 깊은 연주를 들려줄 송인경 교수님과 온누리 사랑챔버 멤버 및 부모님들 그리고 세미나 자원봉사자 여러분께 다시 한 번 진심으로 감사드립니다.

덕영재단 이사장 전 헬리시아



서론: ASD의 세계로 초대합니다

고 윤 주
루돌프 어린이 사회성발달 연구소장

ASD의 세계로 초대합니다

덕영심포지움 2007

루돌프
어린이 사회성 발달 연구소
소장 고윤주

2007년 5월 17일



어떤 용어를 사용할까요?

자폐증 자폐스펙트럼
 광패?

패배? 自閉 패인?
 조폭? 아스퍼거

■ 잠정적으로 →→→→→ ASD

ASD는 무엇입니까?

자폐스펙트럼 장애: ASD
(Autism Spectrum Disorder)

광범위성 발달 장애: PDD
(Pervasive Developmental Disorder)

발달의 여러 영역(사회적 행동, 의사소통 방식, 제한된 관심과 상동적 행동, 감각통합의 어려움)에서 심각한 어려움을 보이는 장애

ASD는 무엇입니까?

세부적으로...

- 자폐(Autism) : 고전적 자폐/ 고기능 자폐
- 아스퍼거(Asperger)
- 비전형자폐(PDD-NOS)
또는 자폐스펙트럼장애(협의의 용어)
- 드물지만, ASD에 속하는 것들:
 붕괴성 장애, 레트 증후군

ASD는 무엇입니까?

동반장애:
정신지체, 학습 장애, 주의력 결핍 장애,
뚜렛 장애, 강박 장애, 불안 장애, 우울 장애 등

ASD대신 혼하게 받는 다른 진단들:
■ 저기능의 경우: 정신지체
■ 고기능의 경우: ADHD, 우울 장애, 불안 장애,
 학습 장애, (반응성 애착 장애)



진단이 정확하지 않은 경우, 적절한 치료를 받지 못하는 경우가 있음.

ASD는 무엇입니까?

| | 어려움을 보이는 영역 | | | |
|-----------------|-------------|------------|---------------|-------|
| | 사회적 상호작용 | 언어발달/ 의사소통 | 제한된 관심 / 상동행동 | 감각 문제 |
| 자폐 | ● | ● | ● | ? |
| 비전형자폐 (PDD-NOS) | ● | ● | ? | ? |
| 아스퍼거 증후군 | ● | ? | ● | ? |

ASD를 가진 사람들의 행동 특성

사회적 행동과 인간에 대한 관심:

양육자와 함께 있을 때

ASD 없는 아동



ASD를 가진 아동



ASD를 가진 사람들의 행동 특성

사회적 행동과 인간에 대한 관심:

- 유아기에는 “joint-attention”을 하지 못함.
- 애교스럽거나 다정다감하지 못함.
- 상호성을 이해 못함.

ASD를 가진 사람들의 행동 특성

사회적 행동과 인간에 대한 관심:

- 또래들과 어울리지 못하고 혼자서 지냄.
- 사람들을 사물처럼 인식하거나 대하기도 함.
- 눈맞춤을 잘 하지 않음, 또는 마치 투시하는 느낌이 들게 쳐다봄

ASD를 가진 사람들의 행동 특성

사회적 행동과 인간에 대한 관심:

- 비언어적 사회적 신호들(표정, 몸짓)을 해석하거나 이해하지 못함.
- 성장하면서 사회적 관심이나 욕구가 생기지만 사회적 기술은 발달 못함.

ASD를 가진 사람들의 행동 특성

의사소통 방식:

- 의사소통 과정을 이해 못함.
- 저기능의 경우에는, 말을 하지 못하거나 또는 특이한 방식으로 소리를 냄.

ASD를 가진 사람들의 행동 특성

의사소통 방식:

- 고기능의 경우에는, 언어적 표현이 엉뚱하거나 특이함.
- 언어의 문어적 사용
“동생이 너무 과도한 의견을 내세울 때요.”
“극소수의 책을 볼 때요.”
- 반향어, 또는 지연 반향어 사용

ASD를 가진 사람들의 행동 특성

의사소통 방식:

- 목소리의 억양이 특이하거나 목소리의 크기나 톤이 부적절함.
- 추상적인 개념을 이해하기 어려움: 요약이 어려움.
- 비언어적 의사소통 수단을 잘 사용하지 못하거나 과장되게 사용함.

ASD를 가진 사람들의 행동 특성

제한된 관심과 상동적 행동:

- 자신에게 쫓힌 주제를 계속 반복적으로 말함.
- 관심의 범위가 매우 좁음.

ASD를 가진 사람들의 행동 특성

제한된 관심과 상동적 행동:

- 상상력과 놀이 기술이 제한됨.
- 정서 또는 감정의 범위가 제한되어 있음.



ASD를 가진 사람들의 행동 특성

감각통합의 어려움:

- 비일관된 청각 반응
- 촉감에 관심이 있음.
- 식생활이나 수면에 문제가 있음.

ASD를 가진 사람들의 행동 특성

감각통합의 어려움:

- 시각적으로 몰입함.
특정 각도에서 보기, 대형 추구
- 통증에 대한 반응이 다름.
아파도 아프다고 하지 않음. (외상, 종이염)
- Filter mechanism은 없고 on-off 스위치만 있는 것 같음.

ASD를 가진 사람들의 행동 특성

기타:

- 발달이 일정하게 일어나지 않음.
- 비조직화, 산만함, 순서화의 어려움.
- 정보 통합의 어려움 또는
부분과 전체의 관계, 관련된 정보와 관련되지 않은 정보를 구별 못함.



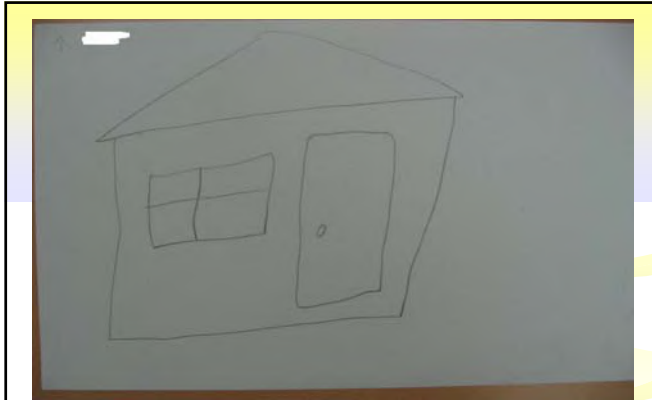
ASD를 가진 사람들의 행동 특성

정보 통합의 어려움

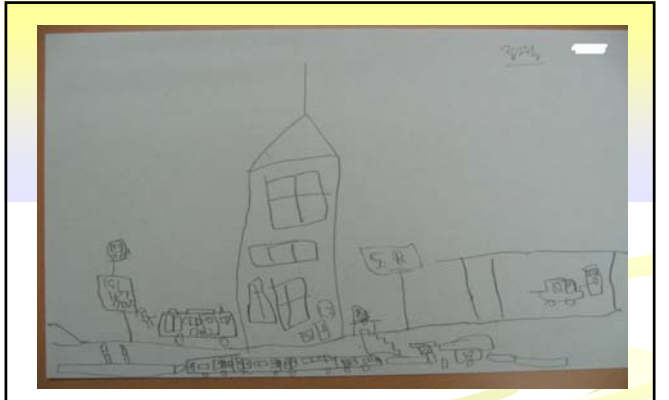
고기능 자폐증을 가진 어린이의 글: 제목- 열차

열차의 종류는 사용에 따라 군용열차, 통근열차, 경질유차, 중질유차, 양회조차, 유개차 등으로 나눈다. 경질유차는 경질유를 싣고 경유공장으로 가서 유조차에다 싣고 주유소로 갔다가 배달하는 거다. 중질유차는 병커유를 배달하는 차다. 양회조차는 쌍용양회, 동양시멘트, 성신양회, 아세아시멘트, 한라시멘트, 호랑이표 현대시멘트를 배달하는 차다. 유개차는 시멘트를 화물취급소에다 배달하는 차다.

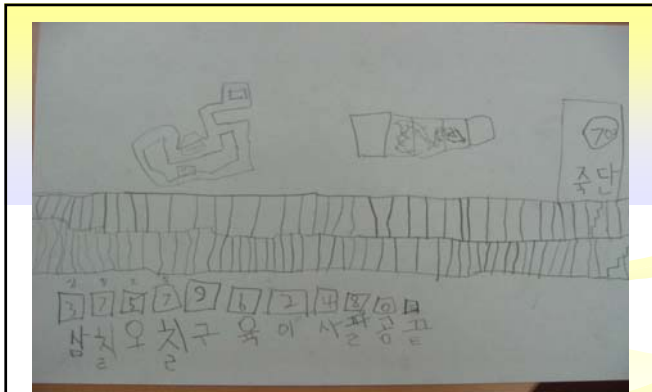
열차의 등급에 따라서는 새마을호, 무궁화호, 구룡일호, 구 비둘기호, KTX고속전철이 있다. 우리나라 KTX와 같은 열차가 프랑스에는 TGV, 독일에는 이체, 일본에는 신칸센이 있다. 지역에 따라 호남,전라,장항선은 용산역에서 출발하고 경부선은 서울역에서 출발한다. 서울경기지역은 1호선 서울메트로(구.서울지하철)와 4호선 과천, 안산선, 분당선 등이 있다.



진단을 받지 않은 아동의 집 그림
6세 3개월, 남자, IQ=121



ASD 진단을 받은 아동의 집 그림
6세 5개월, 남자, IQ=98



ASD 진단을 받은 아동의 집 그림
5세 5개월, 남자, IQ=134

ASD로 진단 받는 것

ASD 진단을 받는 일

“일찍 진단 받는 것은 축복입니다.”

탐의 엄마(탐과 빌리)

치료받으면 좋아집니다.
조기에 치료할수록
‘더 빨리 더 많은’ 효과를
얻을 수 있습니다.



ASD를 가지고 있지 않은 사람들

“ASD를 가지고 있는 사람들(과 그 가족들)은,
ASD를 가지고 있지 않은 사람들과 의사소통하고
어울리기가 아주 어렵습니다.

오늘 우리는 ASD를 가지고 있지 않은 사람들이
어떻게 이들을 이해해야 하고, 함께 어울리기 위해서
어떻게 노력해야 하는지 알려드리기 위해 모였습니다.

ASD를 가지고 있든 그렇지 않든
어려움은 함께 나누어야,
그래야 공평하지 않을까요?”

고윤주

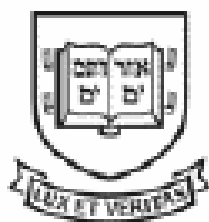
- 연세대학교 아동학과 졸업
- 독일 쾰른대학교 심리학과 박사학위 취득
- 케나다 맥길대학교 심리학과에서 박사후 연구 과정 마침
- 연세대학교 어린이 생활지도 연구원부설 아동상담센터 근무경력
- 연세대학교, 고려대학교등에 출강 경력
- 현재 루돌프 어린이 사회성 발달 연구소장

자폐 스펙트럼 장애

김 영 신

미국 예일대학교 의과대학 소아청소년 정신과 조교수

자폐 스펙트럼 장애



김영신

예일 대학교 의과대학

소아청소년 정신과

연구의 어려움

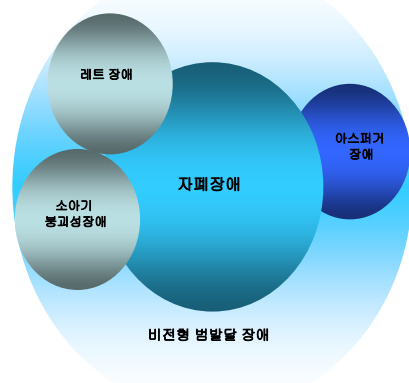
- 동물 모델이 없음
- 질환에 의한 사망률 증가가 없음
- 1943이후 처음으로 진단 - 환자군이 아직 어리고 적음
- 많은 환자들이 정신지체나 충동적 행동을 보임
- 윤리적 문제
 - 동의서
 - 정상 대조



Kanner의 추적연구 (J. Aut Child Schiz, 1971)

1. 36세 미혼남; 은행창구 직원; 부모와 동거; 골퍼
2. 34세 남자; 어머니와 동거; 보호 작업장-기계복사
3. 33세 남자; 수용소; 기본적인 처치
4. 33세 남자; 추적 불가능
5. 37세 여자; 만성병원 입원; 상동증과 반항어
6. 40세 여자; 만성병원 입원; 기본적인 처치; 언어사용이나 사회적 접촉이 거의 없음
7. 34세 남자; 외곽에서 수양가족과 거주; 특수교육 받은바 없음; 기본적인 자조능력
8. 38세 남자; 다수의 기관에 수용
9. 32세 남자; 다수의 기관에 수용; 폭발적, 사회적 고립, 언어사용 못함
10. 남자; 1966년 사망; 경련장애
11. 39세 여자; 만성병원; 경련장애; 폭발적 행동

진단통계편람 4판(DSM-IV): 광범위성발달장애



NSAC 기준

1. 발달의 속도와 순서의 문제
2. 감각적 자극에 대한 반응의 문제
3. 언어, 인지발달의 문제
4. 사람, 사건, 사물과 적절하게 관계를 맺는 능력의 질적인 문제

진단통계편람 4판(DSM-IV)/국제질병분류10 (ICD 10) 자폐장애

1. 3세 이전에 발병하는 발달의 지연이나 이상 발달
2. 사회적 상호작용의 질적인 손상
3. 언어소통의 질적인 손상
4. 행동, 관심, 활동이 제한되어 있고 반복적이며 상동적인 패턴을 보임

자폐장애에 특정한 것은 아니나 흔히 동반되는 증상

- 주의력 손상
- 과잉행동
- 공격성
- 충동성
- 정동: 불안정, 단조로움, 부적절
- 통증각각 감퇴
- 판단력 손상
- 상동증
- 자신이나 남을 해치는 행동

자페스펙트럼장애와 연관된 질환

- 엔젤만 증후군
- 선천성 갑상선 기능저하증
- 선천성 감염 (풍진, 톡소포자충증, 거대세포바이러스)
- 다운 증후군
- 취약 X염색체 증후군 (4-8% = 일반 정신지체 인구의 빈도)
- 이또 저색소증
- 클라인펠터 증후군
- 신경성유종증
- 페닐케톤뇨증 (4-10%)
- 프레더 윌리 증후군
- 결정성 경화증
- 윌리엄 증후군
- 기타 (대사성 질환, 유전질환, 독성물질 등)

머슬리 (H. Maudsley) (1867)

아동에서 나타나는 심한 정신지체의 단독 사례들

상티스 (H. De Sanctis) (1906)

조발성 치매

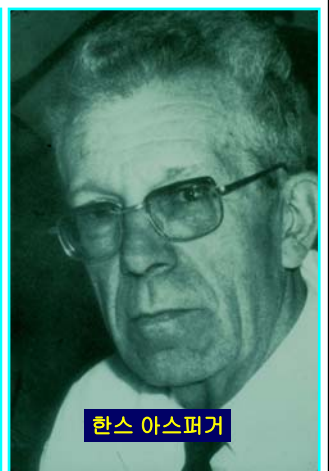
헬러 (T. Heller) (1930)

영아성 치매

오스트리아의 우연...



리오 카너



한스 아스퍼거

존스 홉킨스 대학, 발티모어, 미국



리오 카너 (Leo Kanner) (1894 - 1981)

1943년 “정동적 접촉의 자폐적 장애”
5년간의 임상진료중 11사례를 보고 !!
대부분은 정확한 보고



리오 카너 교수

“정동적 접촉의 자폐적 장애”
The Nervous Child, 1943

비엔나 대학, 오스트리아



한스 아스퍼거 (Hans Asperger) (1906 - 1980)

1943년 논문

“자폐적 정신병” 4 사례



기타 이론들

- 브루러 (Bleuler)
- 베틀하임 (Bettelheim): 냉장고 엄마
- 애나 프로이드 (A. Freud)
- 말러 (Mahler)
- 멜저 (D. Meltzer)
- 기타



- ❖ 사회적 상호작용의 이상
- ❖ 의사소통의 실패
- ❖ “특이한” 관심의 발달

로라 윙 (L. Wing) (1981): 카너 + 아스퍼거



카너의 주장중 정확하지 않은 부분들

- (유진 부루너(Eugene Bleuler)에서 나온) “자폐” 라는 용어
초기 정신분열증과 혼동
- 부모의 “냉정/냉랭함”
모성 박탈과 혼동
베틀하임 (Bettelheim) (1959) (그 외....)
- 지능에 대한 잘못된 생각
적절치 못한 치료를 실시

카너의 정확한 이론들

질환의 인지
주요 양상을 확인
생생하고 개별화된 기술
발달에 따른 변화
유전적 요인

자폐증에 대한 이해를 발전시킨 사람들

림랜드 (Bernard Rimland) (1964)
심리학적 원인에 대해 의문 제기
로터 (Victor Lotter) (1966)
최초의 역학조사
퍼스터, 로바스 (Ferster and Lovaas) (1961,1966)
학습이론 적용

자폐증에 대한 이해를 발전시킨 사람들

셰인, 프리만 (Schain and Freedman) (1961)
생화학적 연구
오니쯔, 리보 (Ornitz and Ritvo) (1968)
지각의 문제
러터 (Michael Rutter) (1968)
연구를 과학적으로 통합

자폐증에 대한 이해를 발전시킨 사람들

허멜린, 프리스 (Hermelin and Frith) (1971)
심리학적 연구
쇼플러 (Eric Schopler) (1971)
보조치료자로서의 부모의 역할
버글라스 (Gabrielle de Verglas) (1972)
지능 연구
폴스타인 (Susan Folstein) (1977)
쌍생아 연구

정신과 분류체계 합의

1. 세계보건기구
국제질병분류 (ICD)
2. 미국정신의학회
정신질환 진단통계 편람 (DSM)

ICD vs. DSM

국제질병분류8판 (ICD 8) (1965)

소아기 행동장애:
소아기 자폐증

국제질병분류9판 (ICD 9) (1975)

소아기에 발병하는 정신병
영아 자폐증
붕괴성 정신증
기타 (비전형적 정신증)
비분류

국제질병분류10판 (ICD 10) (1992)

소아 자폐증
비전형적 자폐증
레트 증후군
기타 소아기 붕괴성 장애
과잉행동, 정신지체
상동증
아스퍼거 증후군
기타 광범위성 발달장애
분류되지 않는 광범위성 발달장애

진단통계편람 3판 (DSM III) (1980)

영아자폐증
소아기 발병 광범위성 발달장애
비전형적 광범위성 발달장애

진단통계편람 3개정판 (DSM III-R) (1987)

자폐장애
분류되지 않는 광범위성 발달장애

진단통계편람 4판 (DSM IV) (1994)

자폐장애
레트 장애
소아기 붕괴성 장애
아스퍼거 장애
분류되지 않는 광범위성 발달장애

진단통계편람 4판 (DSM IV) - 수정

국제진단분류 10판 (ICD10) 과 일치

새로운 기준

적은 숫자, 나이 재고려
ICD 10과 카파지수 0.86
모든 나이와 IQ 수준
새로운 분류 체계의 가능성

THE DSM IV - TR

DSM IV (1994)

DSM IV - TR (2000)

동일 질환
동일 기준
본문 수정

DSM V (20..??)



CHAT (Baron-Cohen, Charman 등.)

16-20개월 사이의 16,235명 영아
소아과의사와 부모
1개월 후 양성인 경우 재검사 (연구자)

점수에 따라 2단계의 위험군 분류

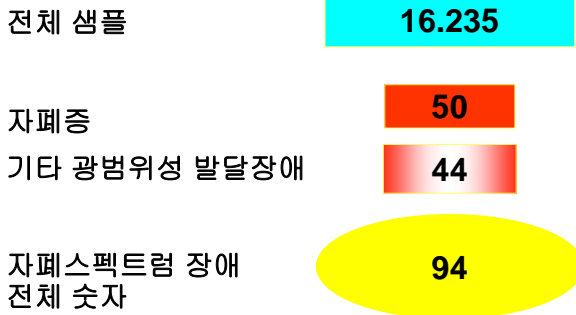
양성인 아동들

3.5세

5.5세

7-8세 에 추적조사

CHAT (Baron-Cohen, Charman 등)



CHAT (Baron-Cohen, Charman 등)

175 아동당 1명

- 1/2 자폐장애
- 1/2 기타 광범위성 발달장애
- 3/4 남아
- 3/4 인지장애 동반

자연사

몇 살에 선별하여야 하는가?

- 1세 말
- +
- 2세 말
- +
- 5-6세?

증상의 자연사

가족의 정보

- 첫 18개월 사이에 대부분은 문제를 발견함
- 집착하는 것이 문제가 됨
- 집착하지 않는다고 해서 문제가 없는 것은 아님

자연사 (비디오 테잎의 분석)

0-12 개월

아드리엔 (Adrien)

- 제한된 상호작용
- 흥내내기가 없음
- 주의를 기울이지 않음
- 근육이 무력함

다우슨 (Dawson)

- 사물을 보여주는 행동이 없음
- 사람을 쳐다보지 않음
- 손가락으로 가리키지 않음
- 이름을 불러도 쳐다보지 않음

12-24 개월

대부분의 특징적 증상들이 나타남

첫단어 프로젝트 - 자폐연구국제미팅, 싸크라멘토, 캘리포니아 (2003)
웨더비 (Wetherby) 등 (플로리다 주립대학)



| | 2세 | 3세 |
|--------------------------|------|------|
| 적절하게 주목하는 것이 부재 | 82% | 82% |
| 관심이나 즐거움을 나누지 않음 | 100% | 82% |
| 이름을 불렀을 때 반응이 없음 | 100% | 100% |
| 두 번째 손가락으로 가리키는 것이 없음 | 94% | 82% |
| 사물을 다른 사람에게 '보여주는' 것이 없음 | 94% | 88% |

첫단어 프로젝트 - 자폐연구국제미팅, 새크라멘토, 캘리포니아 (2003)
 웨더비 (Wetherby) 등 (플로리다 주립대학)



| | 2세 | 3세 |
|--------------------|-----|-----|
| 사회적 상호작용을 예견하지 못함 | 35% | 6% |
| 다른 사람의 손을 도구처럼 사용함 | 6% | 29% |
| 즉각적인 반향어 | 6% | 29% |
| 변화하는 상황에서는 힘들어 함 | 41% | 12% |
| 단조로운 정서, 정서반응이 없음 | 35% | 12% |

첫단어 프로젝트 - 자폐연구국제미팅, 새크라멘토, 캘리포니아 (2003)
 웨더비 (Wetherby) 등 (플로리다 주립대학)

2-3세 사이의 변동

대부분의 증상: 2세

모든 아동들이 전형적인 증상을 보이는 것은 아님
 일부 증상이 없다고 해서 자폐스펙트럼 장애가 아닌 것은 아님
 주의: 측정된 병징적인 증상이 있는 것은 아님

**증상의 군집,
 그러나 변화하는 질환임...**

증상의 구체적인 예들

- **의사소통의 문제**
 - 1) 언어발달의 지연
 - 2) 의사소통을 위해 다른 사람의 신체를 사용
 - 3) 상동적인 언어, 지연된 반향어
 - 4) 사회적인 잡담, 상호교환적인 대화의 문제
 - 5) 부적절한 질문/언급
 - 6) 새로운/특이한 언어의 사용
 - 7) 언어적 의식
 - 8) 말의 억양/크기/속도
 - 9) 제스처의 사용
 - 10) 손가락으로 가리킴

증상의 구체적인 예들

- **사회적 발달과 놀이**
 - 1) 자발적인 모방
 - 2) 상상놀이
 - 3) 또래관계: 관심, 접근, 동반놀이
 - 4) 눈맞춤, 사회적 미소, 얼굴표정
 - 5) 관심보이기/끌기
 - 6) 자발적인 공유
 - 7) 위로
 - 8) 즐거움을 남들과 나눔
 - 9) 사회적 행동의 개시

증상의 구체적인 예들

- **흥미와 활동**
 - 1) 유별난 집착
 - 2) 한정된 취미
 - 3) 사물의 반복적 사용/사물의 부분에 대한 관심
 - 4) 강박행동
 - 5) 유별난 감각적 관심 및 반응
 - 6) 변화에 대한 저항
 - 7) 물건에 대한 집착
 - 8) 손, 행동의 매너리즘

자폐 스펙트럼 장애를 조기진단하는 도구들

“CHAT” – 유아용 자폐증 점검표

“Q - CHAT” – “Q” for “Quick (신속)” & “Quantitative (정량적)”

“M - CHAT” – “M” for “수정본”

“AOS-I” – 영아용 자폐증 관찰 도구

“CAST” – 소아기 아스퍼거 증후군 검사

| | 나이 | 방법 | Sensitivity | Specificity |
|--------|---------|-------|-------------|-------------|
| CHAT | 18개월 | 정보+관찰 | 0,38 | 0,99 |
| M-CHAT | 24개월 | 정보 | 0,87 | 0,99 |
| Q-CHAT | 18-24개월 | 정보 | ? | ? |
| AOSI | < 18개월 | 검사 | 0,84 | 0,98 |
| CATS | 5-11개월 | 정보 | 0,95 | 0,95 |

학령기 아동에서의 자폐스펙트럼 장애 선별진단

• 자폐스펙트럼 선별 질문지

1. 구식이거나 조속하다
2. 다른 아이들이 “별난 박사님(즉 유별난 분야에 대해서 - 예를 들면 식물 이름, 공룡 이름, 연예인 이야기, 천문학 등 - 박사님처럼 많이 알고 있다)” 취급한다
3. 제한되고 색다른 지적 흥미를 가지고 약간 자신만의 세계 속에서 사는 것 같다.
4. 어떤 분야에 대해 사실들을 축적해서 알고는 있지만 (기계적 암기를 포함) 그것의 의미를 실제로 이해하지는 못한다.
5. 애매모호하고 은유적인 말을 문자 그대로 해석한다.
6. 의례적이고, 세밀하고, 구식이며, “로봇 같은” 언어로 이상한 스타일의 의사소통을 한다.

7. 색다른 단어나 표현을 만들어 내다.
8. 목소리나 말하는 게 (다른 아이들과) 다르다.
9. 본의 아니게 (불수의적인) 소리를 낸다; 목청을 가다듬거나, 쿵쿵거리거나, 짹짹 입맛을 다시거나, 울거나 비명을 지른다.
10. 어떤 일은 놀라울 정도로 잘하면서, 또 다른 일은 놀라울 정도로 못한다.
11. 언어를 자유롭게 사용하기는 하나 이러한 언어를 사회적 맥락에 맞추거나 여러 듣는 사람의 요구에 맞추어 사용하지를 못한다.
12. 공감이 결여되어 있다.
13. 고지식하고 황당한 말을 한다.
14. 바라보는 시선이 정상적으로 보이지 않는다.

질병통제센터 (CDC) – 미국내 ASA 캠페인 (2005) “어떠한 싸인이 있는지 알고 조기에 개입하자”



<http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/ActEarly/spanish/default.htm>

자폐스펙트럼장애의 진단과 평가

**IDEA
CARS
ADI-R
DISCO
ADOS-G**

프로토콜화 된 심리검사
프로토콜화 된 의학검사

K-CARS

아동의 평가

1. 상상력의 평가
2. 의사소통능력의 측정
3. 발달/지능의 측정
4. 적응기술의 측정
5. 행동의 평가
6. 환경과 주요 보호자를 고려
7. 의학적 평가

평가도구의 예

| | |
|-------|--|
| 놀이: | Lowe & Costello |
| 자폐증: | CARS, ADOS-G, BSE, ADI-R, Theory of Mind |
| 발달: | Bayley, Haizea, Brunet - Lezine |
| 지능: | WPPSI, WISC, Columbia, Leiter, McCarthy, K-ABC |
| 운동기능: | Ozeretski, Pick & Vayer |
| 언어: | Reynell, PPVT, ITPA, EPEC |
| 교육: | EPEC, PEP, APEP |
| 적응기술: | ECAP, Vineland |

가장 신뢰로운 자폐스펙트럼의 진단

- ADI-R (부모 면담)
- ADOS (아동 면담 및 관찰)

김영신

연세대학교 의과대학 전문의 취득
예일대학교 의과대학 대학원 보건학 석사
버클리대학교 의과대학 철학박사 학위 취득
前 한림대학교 신경정신과 교수 및 한림대학교 성심병원
신경정신과장 역임
국제자폐연구학회의 학술프로그램위원
미국 예일대학교 의과대학 소아청소년 정신과 조교수

광범위성 발달장애(PDD)의 역학과 원인

Eric Fombonne
케나다 맥길대학교 의과대학 정신과 교수

Epidemiology and causes of PDDs

DukYoung Foundation Symposium

May 17th, 2007

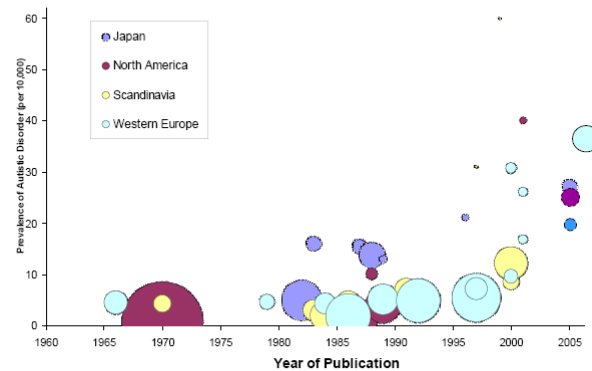


Pr. Eric Fombonne
Montreal Children's Hospital
McGill University

Outline

- Review of epidemiological studies
- Surveillance: the CDC example
- The hypothesis of an epidemic of autism
- Causes of autism

Autism/Infantile autism/autistic disorder
prevalence estimates from published epidemiologic studies



Relative rates of AD and PDD NOS

| Study | Definition for other PDD | AD | PDD NOS | Ratio |
|-----------------------------|---|-----|---------|-------|
| Lotter (1966) | behaviour similar to autistic children | 4.1 | 3.3 | 0.8 |
| Brask (1970) | 'other psychoses' or 'borderline psychotic' | 4.3 | 1.9 | 0.4 |
| Wing et al (1976) | socially impaired (triad of impairments) | 4.9 | 16.3 | 3.3 |
| Hoshino et al (1982) | autistic mental retardation | 2.3 | 2.9 | 1.3 |
| Burd et al (1987) | 'autistic-like' | 3.3 | > 7.8 | 2.4 |
| Cialdella & Marmelle (1989) | other forms of 'infantile psychosis' | 4.5 | 4.7 | 1.0 |

Relative rates of AD and PDD NOS

| Study | Definition for other PDD | AD | PDD NOS | Ratio |
|-------------------------------|---------------------------|------|---------|-------|
| Fombonne & Mazaubrun (1992) | other PDDs | 4.6 | 6.6 | 1.4 |
| Fombonne et al (1997) | other PDDs | 5.3 | 10.9 | 2.1 |
| Powell et al. (2000) | autism-spectrum disorders | 7.8 | 13.0 | 1.7 |
| CDC (2000) | PDD NOS | 40 | 27.0 | 0.7 |
| Baird et al (2000) | PDD NOS | 27.7 | 27.1 | 1.0 |
| Chakrabarti & Fombonne (2001) | PDD NOS | 16.8 | 36.1 | 2.1 |

Childhood disintegrative disorder (CDD)

| | N | M/F | Prevalence estimate (/10,000) | 95% CI ¹ (/10,000) |
|-----------------------------|---|-----|-------------------------------|-------------------------------|
| Burd et al., 1987 | 2 | 2/0 | .111 | .013; .399 |
| Sponheim & Skjeldal, 1998 | 1 | ? | .152 | .004; .848 |
| Magn. & Sæm., 2001 | | | | |
| 1974-93 | 2 | 2/0 | .234 | .028; .844 |
| 1964-73 ² | 4 | 3/1 | .311 | .085; .795 |
| Chakrabarti & Fombonne 2001 | 1 | 1/0 | .645 | .016; 3.59 |

¹: 95% CI derive from exact binomial calculations

²: data from Magnusson (1977)

Asperger syndrome in recent autism surveys

| | Autism | | AS | | Autism / AS |
|-----------------------------|------------|------------|------------|-----------|-------------|
| | Prevalence | N | Prevalence | N | Ratio |
| Sponheim & Skjeldal, 1998 | 4.9 | 32 | .3 | 2 | 16.0 |
| Taylor et al., 1999 | 8.7 | 427 | 1.4 | 71 | 6.0 |
| Kadesjö et al., 1999 | 72.6 | 6 | 48.4 | 4 | 1.5 |
| Powell et al. 2000 | - | 54 | - | 16 | 3.4 |
| Baird et al. 2000 | 27.7 | 45 | 3.1 | 5 | 9.0 |
| Chakrabarti & Fombonne 2001 | 16.8 | 26 | 8.4 | 13 | 2.0 |
| Overall | | 163 | | 40 | 4.1 |

Review of epidemiological surveys

| | |
|-------------------|-------------------|
| Autistic disorder | 13.0 / 10,000 |
| Asperger syndrome | 2.6 / 10,000 |
| PDD NOS | 20.8 / 10,000 |
| CDD | 0.2 / 10,000 |
| All PDDs | 36.6 / 10,000 |

Fombonne, 2005

Recent surveys of PDD

| | Age | Autism | | | PDDNOS + AS | | | All PDD |
|-----------------------------|------|---------------|-------------|-------------|---------------|-------------|-------------|---------------|
| | | rate / 10,000 | M / F ratio | % IQ normal | rate / 10,000 | M / F ratio | % IQ normal | rate / 10,000 |
| CDC, 2000 | 3-10 | 40.5 | 2.2 | 37 | 27.0 | 3.7 | 51 | 67.5 |
| Baird et al, 2000 | 7 | 30.8 | 15.7 | 60 | 27.1 | 4.5 | - | 57.9 |
| Chakrabarti & Fombonne 2001 | 4-7 | 16.8 | 3.3 | 29 | 44.5 | 4.3 | 94 | 61.3 |



Montréal Survey

- Sample
 - Largest school board (LB Pearson) for Anglophone children in West Montréal
 - 55 schools; 27,749 pupils from K to grade 11
 - Children with PDD identified through special education code (ASD) that provides extra funding to the school
 - 180 children with PDD identified on October 1st 2003

Fombonne et al., 2006

PDD prevalence

Montréal Survey : 180 subjects

| | Prevalence | 95% CI | | |
|------------|---------------------|-------------|---|-------------|
| Autism | 21.6/10,000 | 16.5 | - | 27.8 |
| PDD NOS | 32.8 /10,000 | 26.4 | - | 40.2 |
| Asperger | 10.1/10,000 | 6.7 | - | 14.6 |
| CDD | 0.4 /10,000 | 0.0 | - | 2.0 |
| All | 64.9 /10,000 | 55.8 | - | 75.0 |

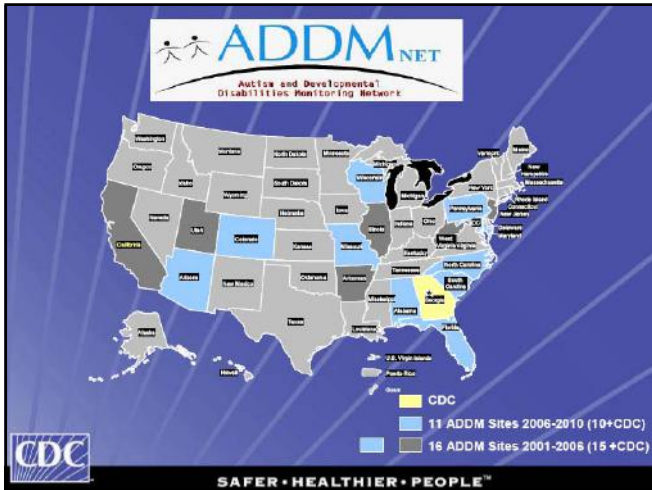
Fombonne et al., 2006

Equivalences

$$60/10,000 = 0.6\% = 1 \text{ child in } 165$$

Outline

- Review of epidemiological studies
- Surveillance: the CDC example
- The hypothesis of an epidemic of autism
- Causes of autism



ADDM Strengths

- Common case definition
- Common case identification approach in majority of sites
- Multiple sites: geographic and community diversity
- Large population base
 - 10% of US 8-year olds in 2002*
 - *varies by study year
- Ongoing

CDC

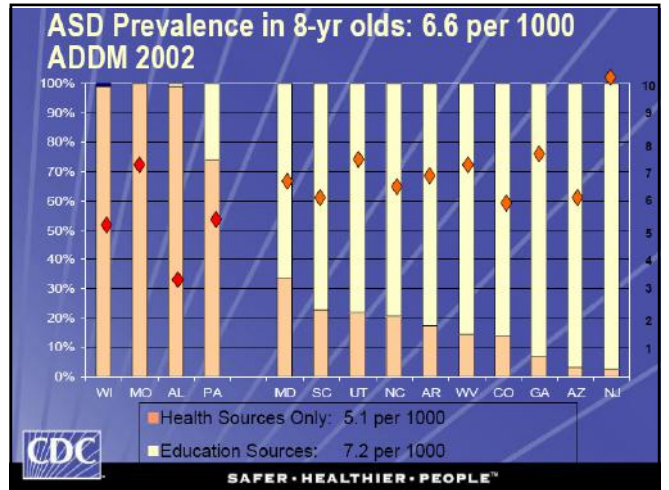
SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

Role of ADDM Surveillance in Environmental Epidemiology

- Better understanding of occurrence patterns
 - Sources of variation in prevalence:
 - “Environmental”
 - Geography/community
 - Sociodemographic factors
 - Race/ethnicity
 - Sex
 - parental age, education
 - Methodologic
 - source of information on cases

CDC

SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

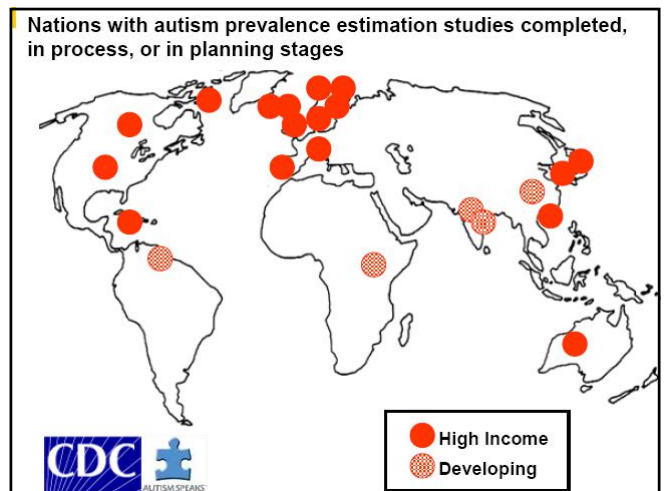


Role of ADDM Surveillance in Environmental Epidemiology

- Baseline reference rates
 - Comparative data for:
 - Time/space trends
 - Evaluation of intervention/prevention
 - “Cluster” investigations
 - Inform health policy
 - Public health burden
 - Vulnerable “at risk” groups

CDC

SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™



Outline

- Review of epidemiological studies
- Surveillance: the CDC example
- The hypothesis of an epidemic of autism
- Causes of autism

Time trends in autism

- Problems :
 - prevalence *versus* incidence rates
 - changes in case definition / case finding
 - secular changes in age at diagnosis
 - statistical power issues

Northern Finland survey

Impact on rate of diagnostic criteria

| Age | N | Population | Criteria | Rate /10,000 |
|---------|----|------------|---------------------------|--------------|
| 15 – 18 | 9 | 39,216 | Kanner | 2.3 |
| 15 – 18 | 28 | 39,216 | Autism ICD-10/DSM-IV | 6.1 |
| 15 – 18 | 30 | 39,216 | Autism Spectrum ICD-10 | 7.6 |

Kielinen et al., 2000

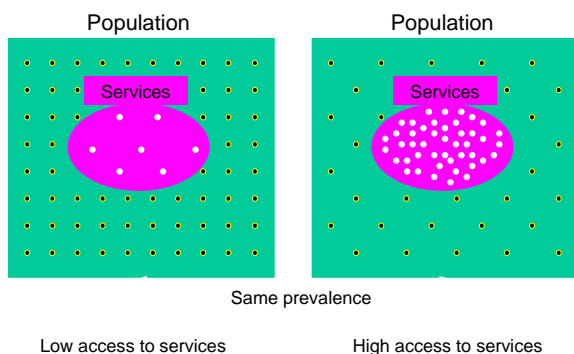
Study design impact on prevalence

Example of 4 recent UK surveys

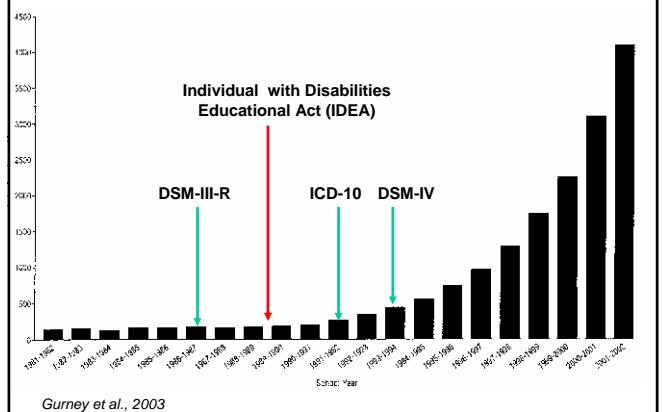
| | location | size | age group | method | PDD rate /10,000 |
|-----------------------------|-------------------|---------|-----------|-------------------------------------|------------------|
| Baird et al. 2000 | South.East Thames | 16,235 | 7 | Early screening + FU identification | 57.9 |
| Chakrabarti & Fombonne 2001 | Stafford -shire | 15,500 | 2½ - 6½ | intense screening + assessment | 62.6 |
| Fombonne et al. 2001 | England & Wales | 10,438 | 5 - 15 | household survey | 26.1 |
| Taylor et al. 1999 | North Thames | 490,000 | 0 - 16 | administrative records | 10.1 |

Six-fold variation in estimates 

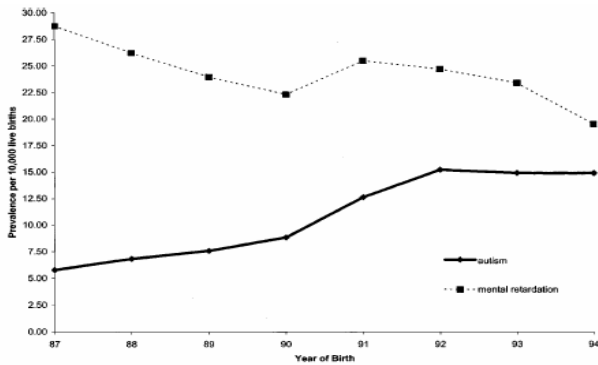
Prevalence and access to services



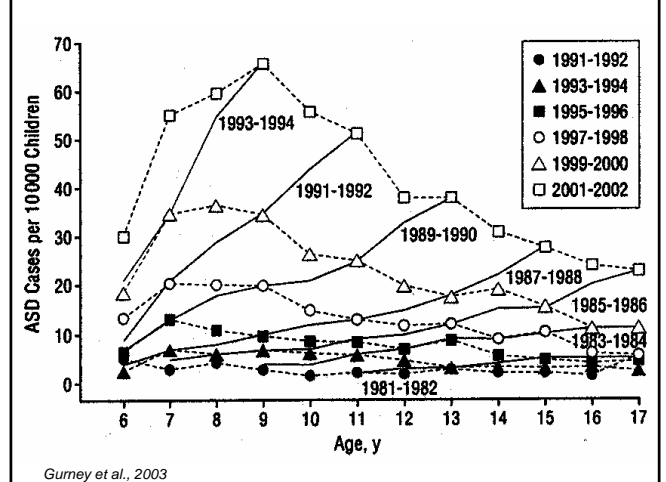
Trends in Minnesota



Prevalence of autism and MR of unknown cause in California

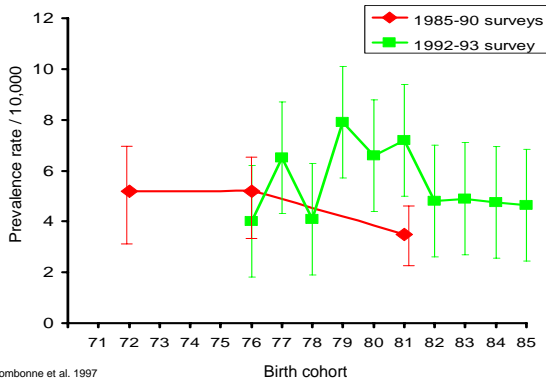


Croen et al., 2001



Gurney et al., 2003

Prevalence rates by birth cohorts (1972-1985) in two surveys



Fombonne et al. 1997

Time trends : conclusions

- Most epidemiological studies are not informative to gauge trends over time
- There is evidence that methodological factors account for a substantial part of the observed increase in prevalence
- Prevalence rates have gone up but this trend cannot be interpreted as evidence of a secular increase in the incidence
- The hypothesis of an increased incidence is not ruled out, but it remains to be tested with adequate epidemiological data

Outline

- Review of epidemiological studies
- Surveillance: the CDC example
- The hypothesis of an epidemic of autism
- Causes of autism

Incidence of Pre-, Peri-, and Neonatal factors

| Factor | Autism (n = 51) | PDD-NOS (n = 13) | General Population* |
|-------------------------------|-----------------|------------------|---------------------|
| Prenatal | | | |
| Previous abortions >2 | 4 | 8 | |
| Gestational age <37 wk | 10 | 8 | 11 |
| Uterine bleed | 14† | 0 | 1 |
| Vaginal infection | 10§ | 8§ | 22 ¹⁴ |
| Fever | 26 | 31 | 17 ¹⁴ |
| Preeclampsia | 8 | 2 | 3 ¹⁵ |
| Gestational diabetes | 6 | 17 | 3 |
| Rh incompatibility | 12‡ | 10 | 3 |
| Smoking | 6§ | 8 | 14 |
| Contraceptive use | 12§ | 0 | 48 ¹⁶ |
| Perinatal | | | |
| Induced labor | 29† | 46† | 16 |
| Cesarean section | 24 | 15 | 21 |
| Nonvertex presentation | 4 | 8 | 4 |
| Forcep extraction† | 8 | 9 | 4 |
| Vacuum extraction† | 5 | 0 | 6 |
| Prolonged labor | 12‡ | 8 | 1 |
| Precipitous labor | 10† | 23‡ | 2 |
| Multiple gestation | 0 | 8 | 2 |
| Cord complication | 18 | 25 | 26 ¹⁷ |
| Birth injury | 4 | 8 | 0.3 |
| Neonatal | | | |
| Low birth weight | 4 | 0 | 7 |
| Low Apgar score | 0 | 11 | 1 |
| Respiratory distress syndrome | 4 | 0 | 1 |
| Oxygen requirement | 12‡ | 23‡ | 3 |
| Hyperbilirubinemia | 22‡ | 54‡ | 12 ¹⁸ |
| Seizures | 0 | 0 | 0.09 |
| Birth defect | 2 | 23 | 3 |

Infectious agents

Prenatal infections:

often based on maternal recall of fever
inconsistent results for most agents except..

Congenital rubella

1963-64 US epidemic
increased risk of ASD in CR children (Chess, 1971)
1/3rd lose their diagnosis at follow-up
currently rare

Post-natal infections

many uncontrolled case reports on several agents

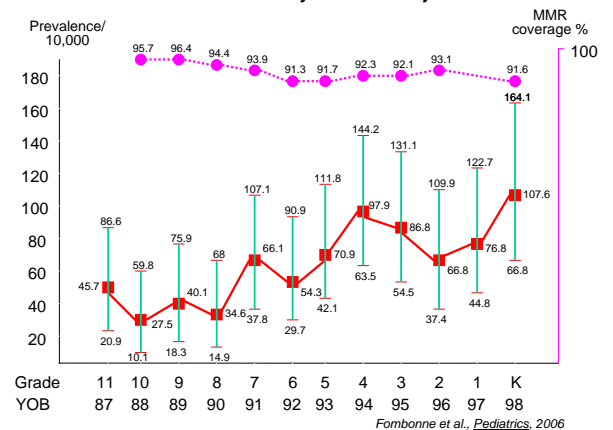
Season of birth studies: mostly negative

Prenatal chemical exposures

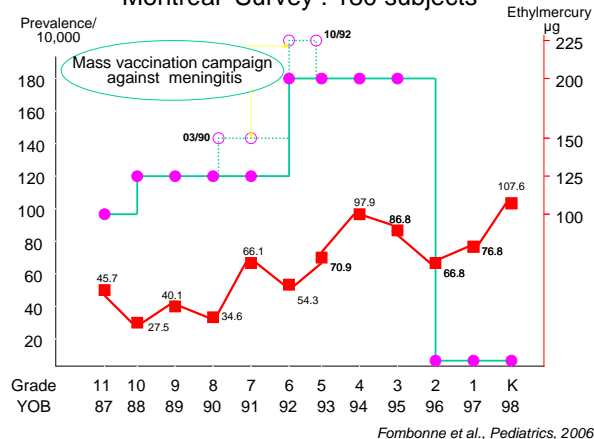
- Thalidomide at 20-24 days of gestation
Stromland et al., 1994
- Tocolytic drugs (premature labor): preliminary evidence with terbutaline
- Exposure to specific drugs such as valproic acid, misoprostol, etc..
- Alcohol: improbable



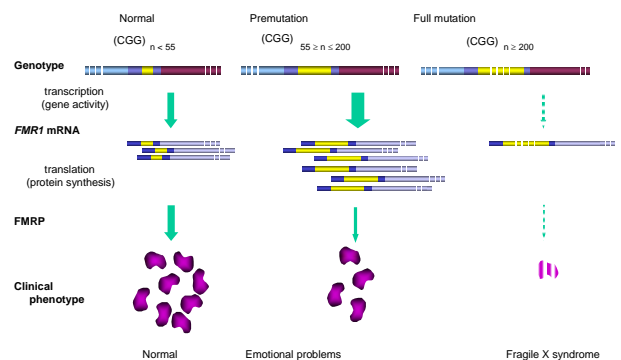
MMR vaccine coverage and PDD rates over time Montréal Survey : 180 subjects



Birth cohort prevalence rates and EthylHg exposure Montréal Survey : 180 subjects



Fragile X disorder



Tuberous sclerosis complex (TSC) (1)

- Neurocutaneous disorder : benign tumors (hamartomas) in the brain and many organs (skin, kidneys, eyes, heart, lung); depigmented macules (ash-leaf shapes) seen in UV Wood light; facial angiofibroma and shagreen patches (late childhood); intracerebral tubers in cortex and subependymal region; epilepsy (80%) and MR (50%) – variable phenotype
- prevalence : 1/6,000 to 1/10,000
- autosomal dominant :
 - TSC1 in Chr. 9q34 producing hamartin
 - TSC2 in Chr. 16q13.3 producing tuberin

Other genetic abnormalities/disorders

Chromosome 15 anomalies

- Angelman and Prader-Willi syndrome
- Isodicentric chromosome 15q syndrome

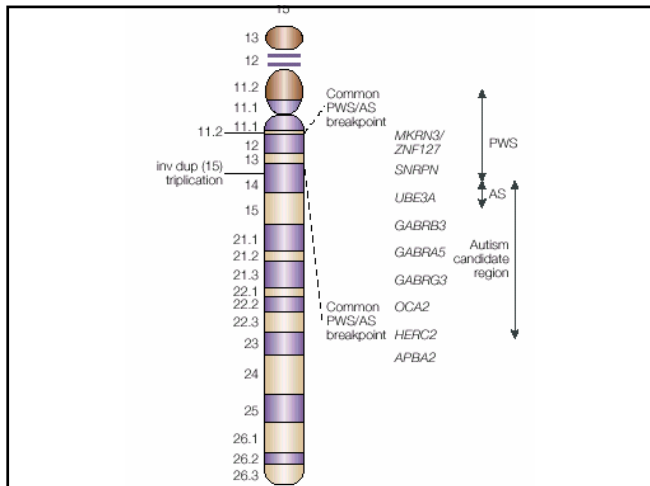
Phenylketonuria (PKU)

Inborn metabolism error: deficit in PAH with accumulation of high levels of phenylalanine; recessive

Möbius syndrome

Chromosome 13q12.2 - q13

Other syndromes: Down syndrome, etc..



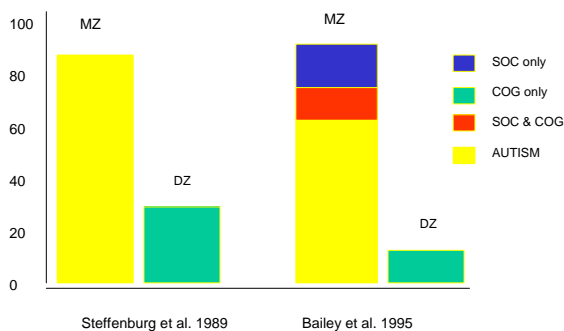
Could it be genetic ?

No vertical transmission?

No familial clustering?

No chromosome abnormalities?

Rates of disorder in cotwins



Rate of PDD in siblings of autistic probands

| | Autism | Asperger | Atypical autism |
|-----------------------|--------|----------|-----------------|
| August et al., 1981 | 2.8 | --- | --- |
| Minton et al., 1982 | 2.0 | --- | --- |
| Baird & August 1985 | 5.9 | --- | --- |
| Delong & Dwyer 1988 | --- | 5.0 | --- |
| Ritvo et al., 1989 | 4.5 | --- | --- |
| Piven et al., 1990 | 3.0 | --- | --- |
| Gillberg et al., 1992 | --- | 3.0 | --- |
| Szatmari et al., 1993 | 2.6 | 1.3 | 1.3 |
| Bolton et al., 1994 | 2.9 | 0.7 | 2.2 |
| Boutin et al., 1997 | 1.6 | --- | --- |

Bailey et al., 1998

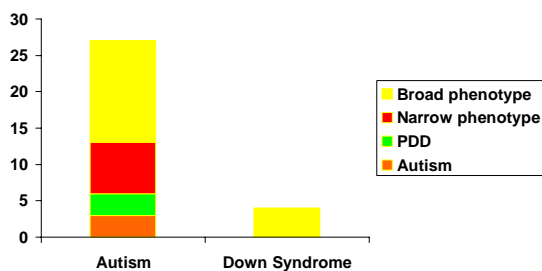
Autism: Risk for the Siblings

| | General population | Siblings/ DZ twins | MZ twins |
|------|--------------------|-----------------------|----------|
| Rate | 10/10,000 | 10% | 70% |
| Risk | -- | x100 | x 700 |

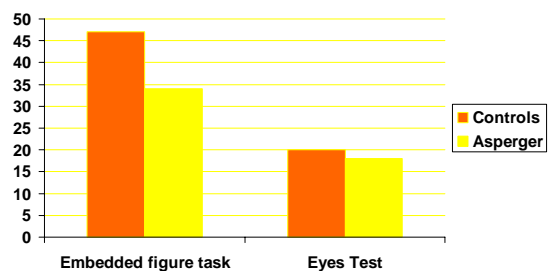
UK family study: the broad phenotype

| Concept | Operational definition |
|----------------------------------|---|
| Communication | language delay/reading retardation articulation disorder/spelling difficulties |
| Social interaction | lack of affection/impaired social play impaired friendship/lack of conversation social dysfunction/odd behavior |
| Repetitive-stereotyped behaviors | circumscribed interests/rigidity obsessions-compulsions/repetitive behavior |
| Broad phenotype: | either mild variant (1 area only) or severe variant (2 areas +) |

Autism phenotype in the siblings



Fathers of Asperger children: the cognitive phenotype

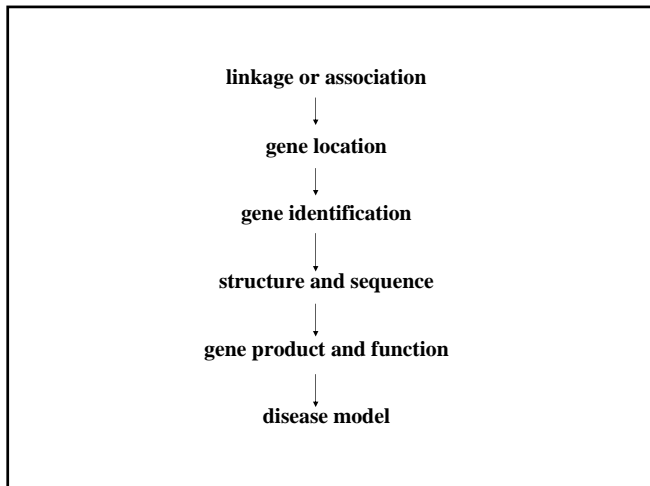
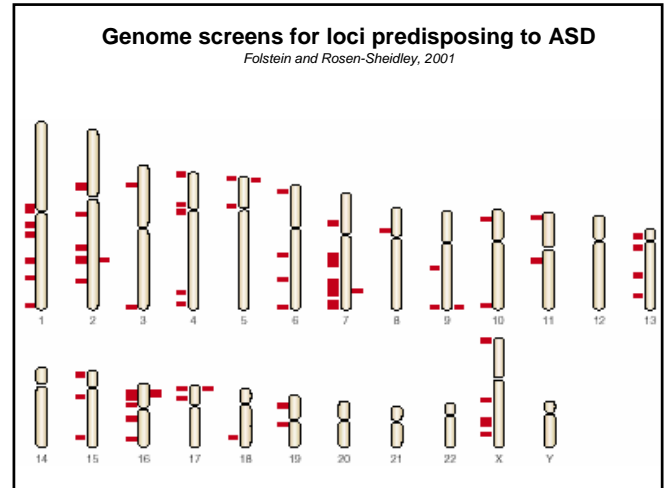
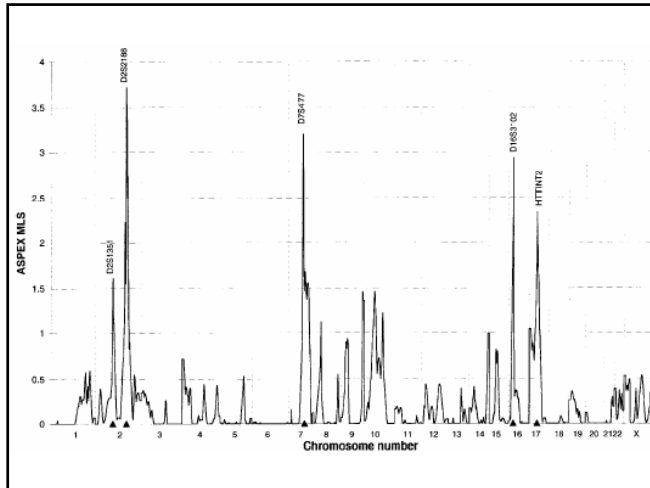


Baron-Cohen & Hammer, 1997

Identifying genes

- Candidate genes
 - positional cloning
 - functional genes
- Whole genome screen
- Association studies

| Author/year | Sample | Results: location, LOD score |
|--|---|---|
| IMGSAC, 1998 | 99 families; 87 sib pairs, 12 non-sib affected pairs | Chrom 7 (144.7 cM): 2.53 Chrom 4 (4.8 cM): 1.55 Chrom 16 (17.3 cM): 1.51 Chrom 22 (5.0 cM): 1.39 Chrom 10 (51.9 cM): 1.36 |
| Philippe et al., 1999 | 51 sib pairs | Chrom 6 (132.8 cM): 2.23 Chrom 19 (24.1 cM): 1.37 Chrom 15 (41.1 cM): 1.10 Chrom 7 (135.3 cM): 0.83 Chrom 16 (17.1 cM): 0.74 Chrom 2 (223.1 cM): 0.64 |
| Risch et al., 1999 | 97 sib pairs; 49 additional follow-up sib pairs | Chrom 1 (149.2 cM): 2.15 Chrom 17 (10.7 cM): 1.21 Chrom 7 (41.7 cM): 1.01 Chrom 7 (135 cM): 0.93 |
| Barrett et al., 1999 (Collaborative Linkage Study of Autism) | 75 families (72 with sib pairs, 3 with trios) | Chrom 13 (55 cM): 3.0 Chrom 13 (19 cM): 2.3 Chrom 7 (104 cM): 2.2 Chrom 7 (150 cM): 0.8 |
| Liu et al., 2001 | 110 families (106 sib pairs, 4 sib trios) | Chrom 5 (58.9 cM): 2.55 Chrom X (qter): 2.67 Chrom 19 (32 cM): 2.53 Chrom 7 (165 cM): 2.13 Chrom 16 (20 cM): 1.93 Chrom 5 (pter): 1.63 Chrom 19 (61.5 cM): 1.70 |
| IMGSAC, 2001a | 152 sib pairs (83 from the original IMGSAC study, 69 new) | Chrom 2 (206.4 cM): 3.74 Chrom 7 (119.6 cM): 3.20 Chrom 16 (23.1 cM): 2.93 Chrom 17 (45.4 cM): 2.34 Chrom 9 (141.9 cM): 1.46 |



- Importance of genetics for families**
1. Concept and nature of autism
 2. Genetic counseling
 3. Comprehension of broad phenotype
 4. Biological research on neuronal development
 5. Potential identification of protective factors
 6. Identification of environmental causes
 7. Possible pharmacological discoveries

Eric Fombonne, MD

- Professor of Psychiatry, McGill University
- Head of the Division of Child Psychiatry of McGill University, Montreal Children's Hospital
- Permanent Member of the NIMH - BBBP-6 Center for Scientific Review
- Editorial Advisory Board of the *Journal of Child Psychology and Psychiatry* and *European Child and Adolescent Psychiatry*

광범위성 발달 장애(PDD)의 역학과 원인

덕영재단 심포지움

2007년 5월 17일

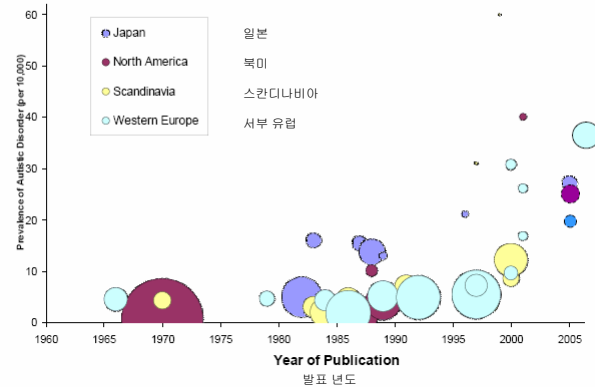
에릭 폼본 교수
캐나다 맥길대학교
몬트리올 아동 병원



개요

- 역학 연구의 고찰
- 유병율의 관리 감독: CDC(미국 질병관리센터)의 예
- 자폐증 역학에 관한 가설
- 자폐증의 원인

Autism/Infantile autism/autistic disorder prevalence estimates from published epidemiologic studies
발표된 역학연구결과들로 추정된 자폐증/유아자폐증/ 자폐 장애의 유병율



자폐장애와 비전형 PDD의 비율 비교

| 연구 | 다른 PDD의 정의 | 자폐장애 | 비전형 PDD | 비율 |
|-----------------------------|----------------------|------|---------|-----|
| Lotter (1966) | 자폐적인 아동과 비슷한 행동 | 4.1 | 3.3 | 0.8 |
| Brask (1970) | '다른 정신병' 또는 '경계선 장애' | 4.3 | 1.9 | 0.4 |
| Wing et al (1976) | 사회적인 손상 (3대 손상) | 4.9 | 16.3 | 3.3 |
| Hoshino et al (1982) | 자폐적 정신지체 | 2.3 | 2.9 | 1.3 |
| Burd et al (1987) | '자폐 같은' | 3.3 | > 7.8 | 2.4 |
| Cialdella & Marmelle (1989) | 다른 형태의 '유아 정신병' | 4.5 | 4.7 | 1.0 |

자폐장애와 비전형 PDD의 비율 비교

| 연구 | 다른 PDD의 정의 | 자폐장애 | 비전형 PDD | 비율 |
|-------------------------------|------------|------|---------|-----|
| Fombonne & Mazaubrun (1992) | 다른 PDD들 | 4.6 | 6.6 | 1.4 |
| Fombonne et al (1997) | 다른 PDD들 | 5.3 | 10.9 | 2.1 |
| Powell et al. (2000) | ASD | 7.8 | 13.0 | 1.7 |
| CDC (2000) | 비전형 PDD | 40 | 27.0 | 0.7 |
| Baird et al (2000) | 비전형 PDD | 27.7 | 27.1 | 1.0 |
| Chakrabarti & Fombonne (2001) | 비전형 PDD | 16.8 | 36.1 | 2.1 |

아동기 붕괴성 장애 (CDD)

| | N | M/F | 추정되는 유병율 | 95% 신뢰구간 (/10,000) |
|-----------------------------|---|-----|----------|--------------------|
| Burd et al., 1987 | 2 | 2/0 | .111 | .013; .399 |
| Sponheim & Skjeldal, 1998 | 1 | ? | .152 | .004; .848 |
| Magn. & Sæm., 2001 | | | | |
| 1974-93 | 2 | 2/0 | .234 | .028; .844 |
| 1964-73 ² | 4 | 3/1 | .311 | .085; .795 |
| Chakrabarti & Fombonne 2001 | 1 | 1/0 | .645 | .016; 3.59 |

¹: 95% CI derive from exact binomial calculations
²: data from Magnusson (1977)

최근 자폐 연구에서 아스퍼거 증후군

| | 자폐 장애 | | 아스퍼거 | | 자폐/아스퍼거 |
|-----------------------------|-------|------------|------|-----------|------------|
| | 유병율 | N | 유병율 | N | 비율 |
| Sponheim & Skjeldal, 1998 | 4.9 | 32 | .3 | 2 | 16.0 |
| Taylor et al., 1999 | 8.7 | 427 | 1.4 | 71 | 6.0 |
| Kadesjö et al., 1999 | 72.6 | 6 | 48.4 | 4 | 1.5 |
| Powell et al. 2000 | - | 54 | - | 16 | 3.4 |
| Baird et al. 2000 | 27.7 | 45 | 3.1 | 5 | 9.0 |
| Chakrabarti & Fombonne 2001 | 16.8 | 26 | 8.4 | 13 | 2.0 |
| Overall | | 163 | | 40 | 4.1 |

역학 조사연구들의 고찰

| | |
|-------------------|-------------------|
| 자폐 장애 | 13.0 / 10,000 |
| 아스퍼거 증후군 | 2.6 / 10,000 |
| 비전형 PDD (PDD-NOS) | 20.8 / 10,000 |
| 아동기 붕괴성 장애 (CDD) | 0.2 / 10,000 |
| 모든 PDD들 | 36.6 / 10,000 |

Fombonne, 2005

최근의 연구들

| | 나이 | 자폐증 | | | 비전형 PDD + 아스퍼거 | | | PDD 전체 |
|-----------------------------|------|---------------|-------------|---------|----------------|-------------|---------|---------------|
| | | rate / 10,000 | 남 / 녀 ratio | % IQ 정상 | rate / 10,000 | 남 / 녀 ratio | % IQ 정상 | rate / 10,000 |
| CDC, 2000 | 3-10 | 40.5 | 2.2 | 37 | 27.0 | 3.7 | 51 | 67.5 |
| Baird et al, 2000 | 7 | 30.8 | 15.7 | 60 | 27.1 | 4.5 | - | 57.9 |
| Chakrabarti & Fombonne 2001 | 4-7 | 16.8 | 3.3 | 29 | 44.5 | 4.3 | 94 | 61.3 |



몬트리올 연구

- 표집
 - 몬트리올 서쪽 지역의 영어 사용 어린이들을 관찰하는 가장 큰 교육청 (LB Pearson)
 - 55개 학교; 유치원부터 11학년 아동 27,749명
 - 학교에 추가 예산을 제공하기 위한 특수 교육 기록 (special education code)을 기초로 확인된 PDD를 가진 어린이들
 - 2003년 10월 1일에 확인된 180명의 PDD를 가진 어린이들

PDD 유병율

몬트리올 연구 : 180명의 연구 대상

| | 유병율 | 95% 신뢰구간 | | |
|------------|---------------------|-------------|----------|-------------|
| 자폐증 | 21.6/10,000 | 16.5 | - | 27.8 |
| 비전형 PDD | 32.8 /10,000 | 26.4 | - | 40.2 |
| 아스퍼거 | 10.1/10,000 | 6.7 | - | 14.6 |
| 소아기 붕괴성 장애 | 0.4 /10,000 | 0.0 | - | 2.0 |
| 전체 | 64.9 /10,000 | 55.8 | - | 75.0 |

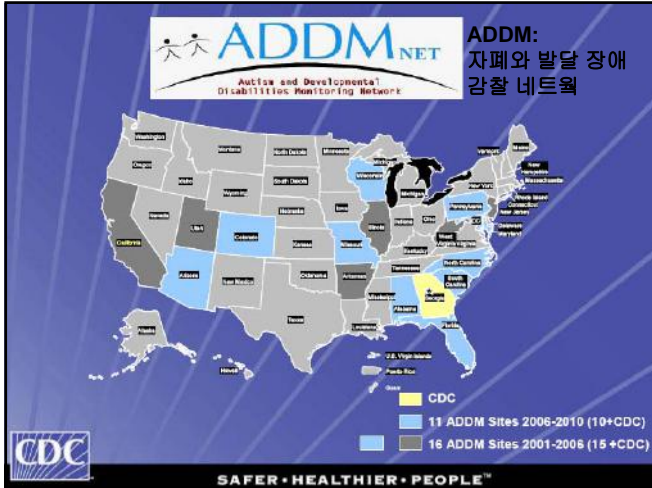
Fombonne et al., 2006

등가치

$$60/10,000 = 0.6\% = 165 \text{ 명중 } 1\text{명}$$

개요

- 역학 연구의 고찰
- 유병율의 관리 감독 : CDC(미국 질병관리센터)의 예
- 자폐증 역학에 관한 가설
- 자폐증의 원인



ADDM Strengths ADDM의 강점

- Common case definition 동일한 사례 정의
- Common case identification approach in majority of sites 대부분의 지역에서 같은 방법으로 사례 발견
- Multiple sites: geographic and community diversity 다양한 지역: 지리적 다양성
- Large population base 거대 모집단을 기초로 함
 - ◆ 10% of US 8-year olds in 2002* *varies by study year 2002년 미국의 8세 아동의 10%
- Ongoing 지속성

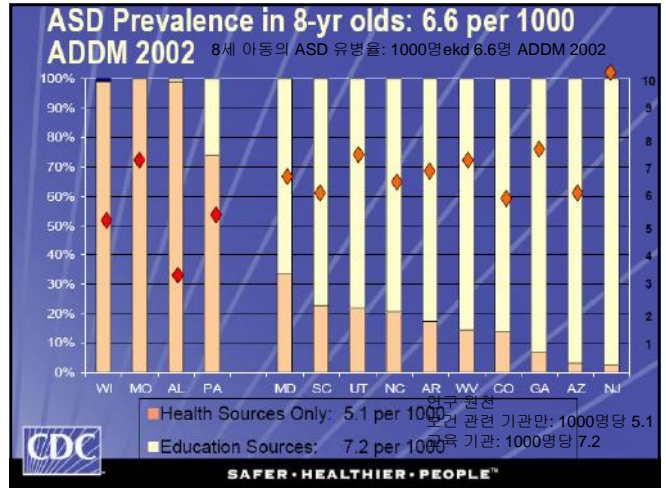
CDC SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

Role of ADDM Surveillance in Environmental Epidemiology 환경 역학에서 ADDM 감찰의 역할

발생을 패턴의 더 정확한 이해

- Better understanding of occurrence patterns
 - ◆ Sources of variation in prevalence: 유병율의 차이 원인
 - ◆ "Environmental" "환경적"
 - Geography/community 지정학/지역
 - Sociodemographic factors 사회인구학적 요인들
 - Race/ethnicity 인종/민족성
 - Sex 성
 - parental age, education 부모 연령, 교육
 - ◆ Methodologic "방법론적"
 - source of information on cases 사례에 관한 정보원

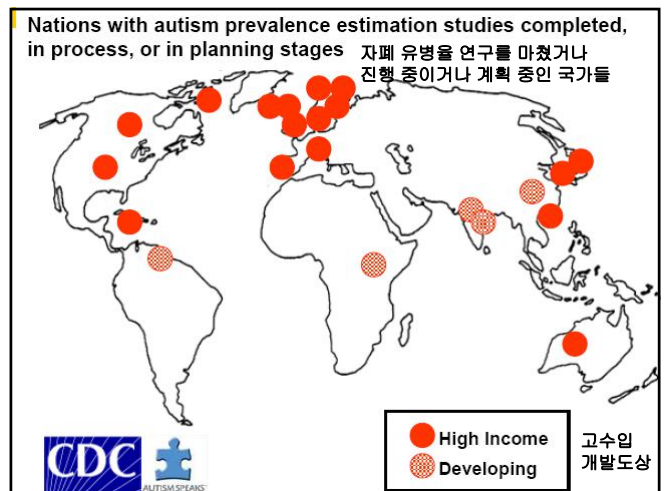
CDC SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™



Role of ADDM Surveillance in Environmental Epidemiology 환경 역학에서 ADDM 감찰의 역할

- Baseline reference rates 기저선 참고 유병율
 - ◆ Comparative data for: 다음과 고려한 상대적 비교 자료
 - Time/space trends 시간/공간 경향성
 - Evaluation of intervention/prevention 치료/예방 평가
 - "Cluster" investigations "군집" 조사
 - ◆ Inform health policy 건강 정책을 알려줌
 - Public health burden 공공보건의 책무
 - Vulnerable "at risk" groups 취약한 "위험" 집단들

CDC SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™



개요

- 역학 연구의 고찰
- 유병율의 관리 감독 : CDC(미국 질병관리센터)의 예
- 자폐증 역학에 관한 가설
- 자폐증의 원인

Time trends in autism

- 문제들 :
 - 유병율 대 발생율
 - 해당 대상을 정의하고 찾아내는 방법의 변화
 - 진단 당시 나이의 변화
 - 통계적 검증력에 관한 이슈들

북부 핀란드 연구 진단 준거가 미치는 유병율에 영향

| 나이 | 수 | 모집단 | 준거 | 비율 /10,000 |
|---------|----|--------|------------------------|------------|
| 15 - 18 | 9 | 39,216 | Kanner | 2.3 |
| 15 - 18 | 28 | 39,216 | 자폐 장애 ICD-10/DSM-IV | 6.1 |
| 15 - 18 | 30 | 39,216 | 자페스펙트럼 ICD-10 | 7.6 |

Kielinen et al., 2000

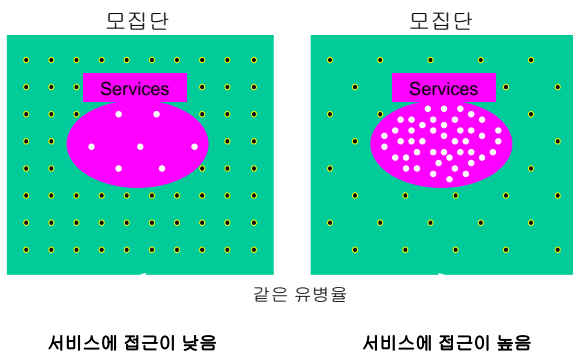
연구 설계가 유병율에 미치는 영향 최근에 실시된 4개의 영국 연구 예

| | 지역 | 크기 | 연령 집단 | 방법 | PDD 비율 /10,000 |
|-----------------------------|-------------------|---------|---------|-----------------|----------------|
| Baird et al. 2000 | South.East Thames | 16,235 | 7 | 조기 선별 + 지속적인 추적 | 57.9 |
| Chakrabarti & Fombonne 2001 | Stafford-shire | 15,500 | 2½ - 6½ | 집중적인 선별 + 평가 검사 | 62.6 |
| Fombonne et al. 2001 | England & Wales | 10,438 | 5 - 15 | 가구 조사 | 26.1 |
| Taylor et al. 1999 | North Thames | 490,000 | 0 - 16 | 행정 기록 활용 | 10.1 |

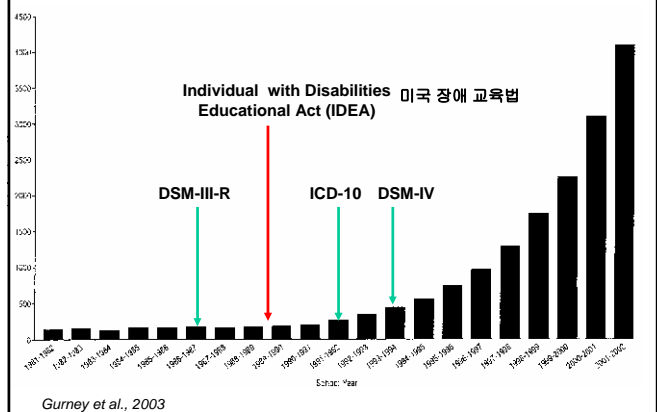
6배에 달하는 추정치의 차이



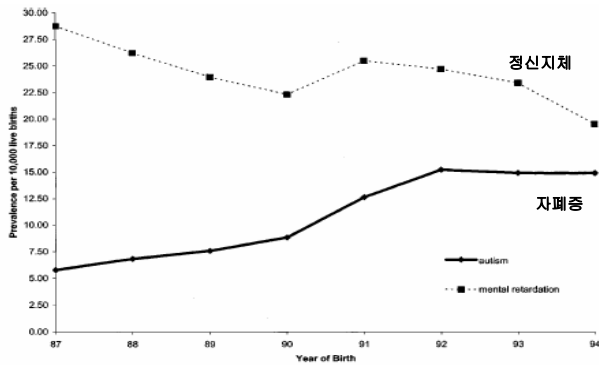
유병율과 서비스에 접근



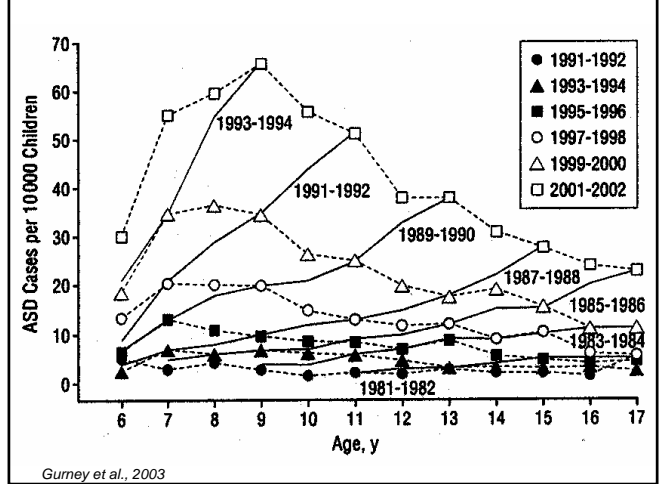
미네소타의 추이 변화



알려지지 않은 원인에 의한 캘리포니아의 자폐 장애와 정신지체의 유병률 변화



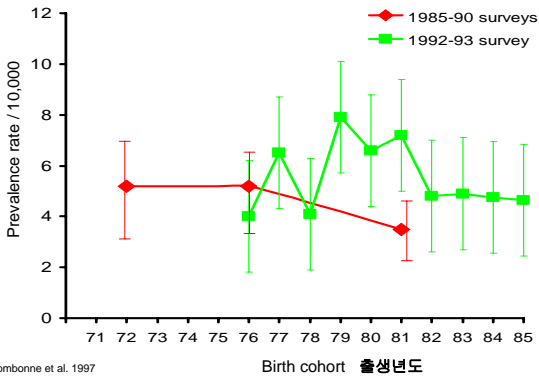
Croen et al., 2001



Gurney et al., 2003

Prevalence rates by birth cohorts (1972-1985) in two surveys

두 조사 연구에서 출생 연도별 유병률



Fombonne et al. 1997

시대 경향 : 결론

- 대부분의 역학 연구는 시간 경과에 따른 경향을 추정하는데 별로 도움이 안 된다.
- 방법론적 요인들이 유병률이 증가한 이유의 많은 부분을 설명한다는 증거가 있다.
- 유병률은 증가했으나, 이러한 경향을 근거로 발생률이 다년간 지속적으로 증가했다고 해석할 수 없다.
- 발생률이 증가했다는 가설은 기각되지 않았다, 따라서 적절한 역학 연구를 통해 검증될 필요성은 아직도 남아있다.

개요

- 역학 연구의 고찰
- 유병률의 관리 감독: CDC(미국 질병관리센터)의 예
- 자폐증 역학에 관한 가설
- 자폐증의 원인

출산 전, 출산과정 그리고 신생아 요인들과 발생률

| Factor | Autism (n = 51) | PDD-NOS (n = 13) | General Population* |
|-------------------------------|-----------------|------------------|---------------------|
| Prenatal | | | |
| Previous abortions >2 | 4 | 8 | |
| Gestational age <37 wk | 10 | 8 | 11 |
| Uterine bleed | 14† | 0 | 1 |
| Vaginal infection | 10§ | 8§ | 22 ¹⁴ |
| Fever | 26 | 31 | 17 ¹⁴ |
| Preeclampsia | 8 | 2 | 3 ¹⁵ |
| Gestational diabetes | 6 | 17 | 3 |
| Rh incompatibility | 12† | 10 | 3 |
| Smoking | 6§ | 8 | 14 |
| Contraceptive use | 12§ | 0 | 48 ¹⁶ |
| Perinatal | | | |
| Induced labor | 29† | 46† | 16 |
| Cesarean section | 24 | 15 | 21 |
| Nonvertex presentation | 4 | 8 | 4 |
| Forcep extraction† | 8 | 9 | 4 |
| Vacuum extraction† | 5 | 0 | 6 |
| Prolonged labor | 12† | 8 | 1 |
| Precipitous labor | 10† | 23† | 2 |
| Multiple gestation | 0 | 8 | 2 |
| Cord complication | 18 | 25 | 26 ¹⁷ |
| Birth injury | 4 | 8 | 0.3 |
| Neonatal | | | |
| Low birth weight | 4 | 0 | 7 |
| Low Apgar score | 0 | 11 | 1 |
| Respiratory distress syndrome | 4 | 0 | 1 |
| Oxygen requirement | 12† | 23† | 3 |
| Hyperbilirubinemia | 22† | 54† | 12 ¹⁸ |
| Seizures | 0 | 0 | 0.09 |
| Birth defect | 2 | 23 | 3 |

감염의 경우들

출산 전 감염:

열이 났던 것에 대한 엄마의 회상을 기초로
대부분의 경우 비일관적인 결과들

선천성 풍진

1963-64 미국 역학 자료
선천성 풍진 아동들 ASD의 위험성 증가 (Chess, 1971)
1/3은 추후 조사에서 진단을 떴었음
최근에는 많지 않음

출산 후 감염

다양한 경우에 관해 통제되지 않은 많은 결과 보고들

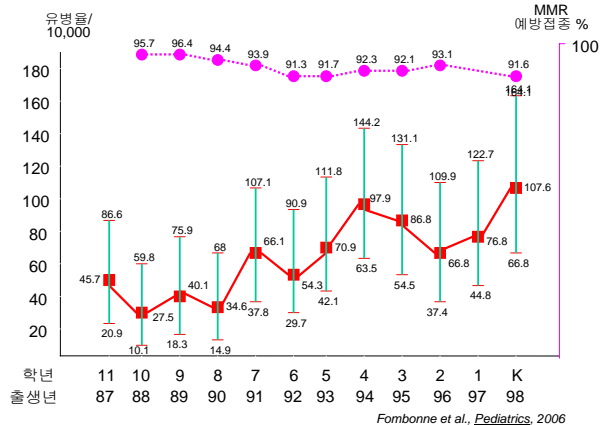
출산 시기 연구: 대체로 부정적

출산 전 화학물질에 노출

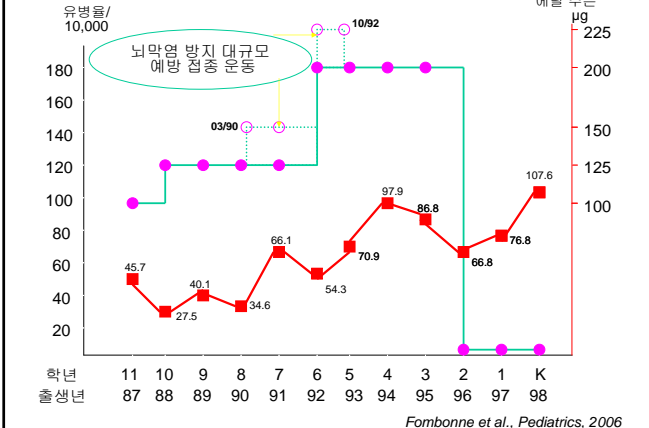
- 임신 20-24일에 탈리도미드 복용
Stromland et al., 1994
- Tocolytic drugs (미숙아 출산): terbutaline에 관한 예비 증거
- valproic acid, misoprostol 등과 같은 특정 약물에 노출
- 알코올: 낮은 가능성



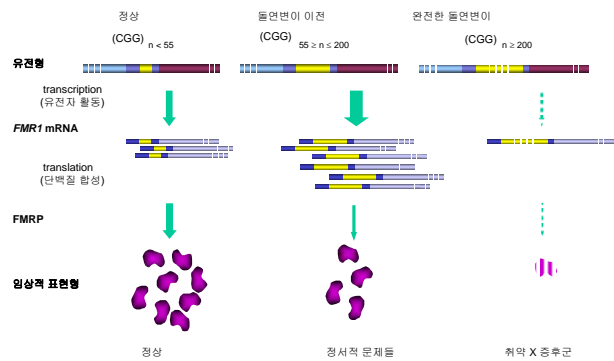
시간 경과에 따른 MMR 예방 접종과 PDD 유병률 몬트리올 연구 : 180명 연구



출생 연도별 유병률과 에틸 수은 노출 몬트리올 연구 : 180명 연구



취약 X 유전자 장애 Fragile X disorder



결절성 경화증 복합체 (TSC) (1)

- 신경피부증후군 : 뇌와 여러 장기 (피부, 신장, 눈, 심장, 폐) 에 있는 양성종양들 ; 자외선 Wood light에 보이는 탈색된 반점들 (물푸레 나뭇잎 모양); 얼굴의 혈과섬유종과 우물두톨한 패치들 (후기 아동기); 대뇌 피질 영역의 작은 혹들 ; 간질 (80%)과 정신지체 (50%) - 다양한 표현형
- 유병율 : 1/6,000 to 1/10,000
- 체세포 우성 :
 TSC1 in Chr. 9q34 producing hamartin
 TSC2 in Chr. 16q13.3 producing tuberin

다른 유전자 이상/장애들

15번 염색체 이상

양열만과 프레다 윌리 증후군
 Isodicentric 염색체 15q syndrome

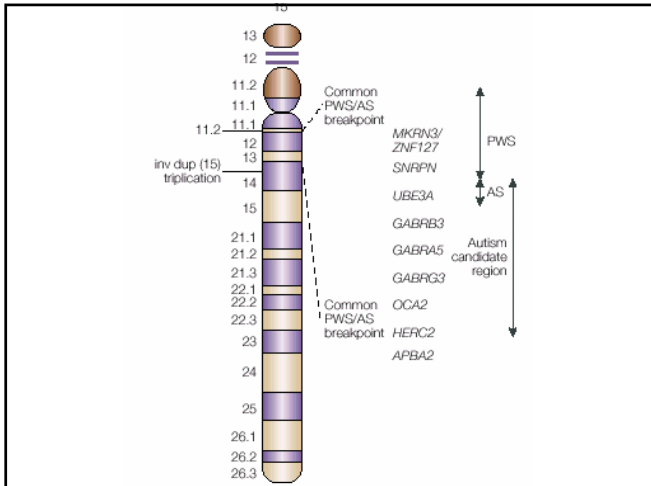
페닐케토뉴리아 (PKU)

신생아 대사 이상: PHA 결핍으로 페닐알라민이 과도하게 축적됨; 열성

외비우스 증후군

염색체 13q12.2 - q13

다른 증후군: 다운 증후군, 등



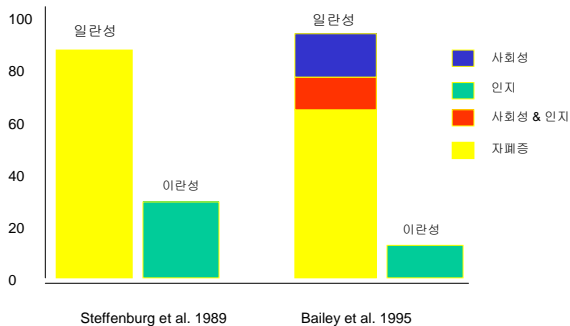
유전적일 수 있을까 ?

수직적 전달이 없는가?

가계에 군집되어 있지 않은가?

염색체 이상은 없는가?

쌍생아의 장애 비율



자폐적인 연구 대상의 형제에서 PDD의 비율

| 연구자 | 자폐증 | 아스퍼거 | 비전형 자폐 |
|-----------------------|-----|------|--------|
| August et al., 1981 | 2.8 | --- | --- |
| Minton et al., 1982 | 2.0 | --- | --- |
| Baird & August 1985 | 5.9 | --- | --- |
| Delong & Dwyer 1988 | --- | 5.0 | --- |
| Ritvo et al., 1989 | 4.5 | --- | --- |
| Piven et al., 1990 | 3.0 | --- | --- |
| Gillberg et al., 1992 | --- | 3.0 | --- |
| Szatmari et al., 1993 | 2.6 | 1.3 | 1.3 |
| Bolton et al., 1994 | 2.9 | 0.7 | 2.2 |
| Boutin et al., 1997 | 1.6 | --- | --- |

Bailey et al., 1998

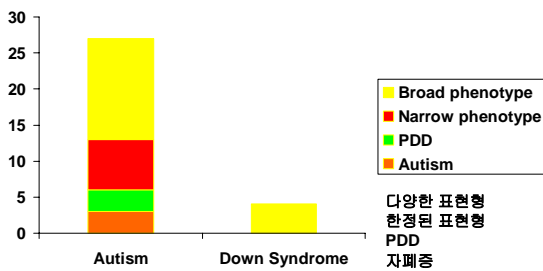
자폐증: 형제의 위험

| | 일반 모집단 | 형제/ 이란성 쌍생아 | 일란성 쌍생아 |
|------|-----------|----------------|---------|
| Rate | 10/10,000 | 10% | 70% |
| Risk | -- | x100 | x 700 |

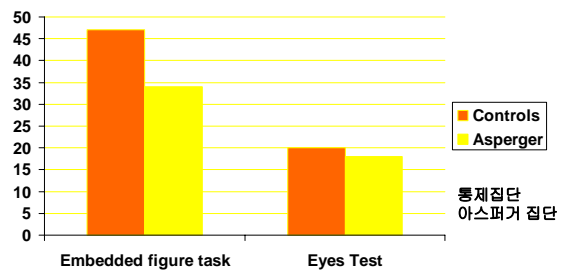
영국의 가계 연구: 광범위한 표현형

| 개념 | 조작적 정의 |
|------------|---|
| 의사소통 | 언어 지연/읽기 지체 조음장애/철자 문제 |
| 사회적 상호작용 | 정서 결핍/사회적 놀이의 손상 손상된 친구관계/대화의 결핍 사회적 기능 장애/이상한 행동 |
| 반복적-상동적 행동 | 제한된 관심/경직성 편집 강박/반복적 행동 |
| 광범위한 표현형: | 미약한 변형 (1 영역에서만) 또는 심각한 변형 (2영역 이상에서) |

형제에서 나타난 자폐 표현형



아스퍼거 증후군 아동의 아버지들: 인지적 표현형

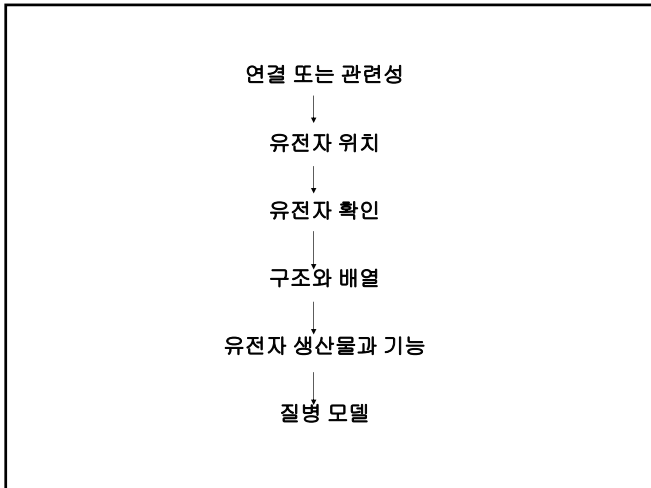
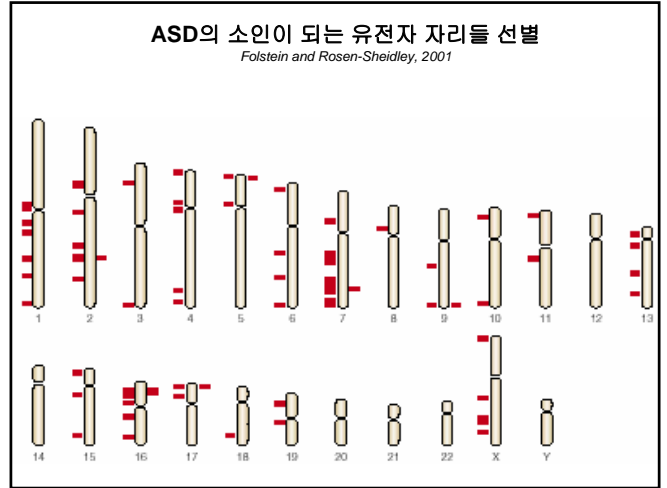
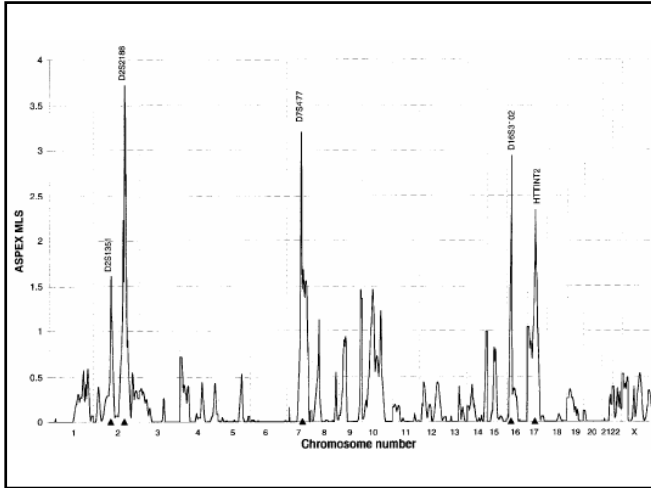


Baron-Cohen & Hammer, 1997

확인된 유전자들

- 후보 유전자들
 - 위치 클로닝
 - 기능적 유전자들
- 전체 유전자 선별
- 상관 연구들

| Study | Sample | Chromosomes |
|--|---|---|
| IMGSAC, 1998 | 99 families; 87 sib pairs, 12 non-sib affected pairs | Chrom 7 (144.7 cM): 2.53 Chrom 4 (4.8 cM): 1.55 Chrom 16 (17.3 cM): 1.51 Chrom 22 (5.0 cM): 1.39 Chrom 10 (51.9 cM): 1.36 |
| Philippe et al., 1999 | 51 sib pairs | Chrom 6 (132.8 cM): 2.23 Chrom 19 (24.1 cM): 1.37 Chrom 15 (41.1 cM): 1.10 Chrom 7 (135.3 cM): 0.83 Chrom 16 (17.1 cM): 0.74 Chrom 2 (223.1 cM): 0.64 |
| Risch et al., 1999 | 97 sib pairs; 49 additional follow-up sib pairs | Chrom 1 (149.2 cM): 2.15 Chrom 17 (10.7 cM): 1.21 Chrom 7 (41.7 cM): 1.01 Chrom 7 (135 cM): 0.93 |
| Barrett et al., 1999 (Collaborative Linkage Study of Autism) | 75 families (72 with sib pairs, 3 with trios) | Chrom 13 (55 cM): 3.0 Chrom 13 (19 cM): 2.3 Chrom 7 (104 cM): 2.2 Chrom 7 (150 cM): 0.8 |
| Liu et al., 2001 | 110 families (106 sib pairs, 4 sib trios) | Chrom 5 (58.9 cM): 2.55 Chrom X (qter): 2.67 Chrom 19 (32 cM): 2.53 Chrom 7 (165 cM): 2.13 Chrom 16 (20 cM): 1.93 Chrom 5 (pter): 1.63 Chrom 19 (61.5 cM): 1.70 |
| IMGSAC, 2001a | 152 sib pairs (83 from the original IMGSAC study, 69 new) | Chrom 2 (206.4 cM): 3.74 Chrom 7 (119.6 cM): 3.20 Chrom 16 (23.1 cM): 2.93 Chrom 17 (45.4 cM): 2.34 Chrom 9 (141.9 cM): 1.46 |



- 가계 유전학의 중요성
-
1. 자폐증의 개념과 본질
 2. 유전학 상담
 3. 다양한 표현형의 이해
 4. 신경학적 발달에 관한 생물학적 연구
 5. 방어 요인들에 대한 잠재적 확인
 6. 환경적 요인들에 대한 확인
 7. 가능한 약물학적 발견들

Eric Fombonne

- 캐나다 맥길대학교 정신과 교수
- 몬트리올 아동병원 소아정신과 학과장
- 前 캐나다 아동 청소년 정신의학 교수협의회 회장 (2003-2005)
- (소아정신의학 분야에서 세계 유수의 학회지인) 아동심리학 및 정신의학 잡지 그리고 유럽 아동 청소년 정신의학 잡지 편집위원

ASD 치료의 기본 원칙

Bennett Leventhal

미국 일리노이대학교 의과대학 정신과 교수

Basic Principles for Treatment of Autism

Bennett L. Leventhal, MD

Professor of Psychiatry
Institute for Juvenile Research
University of Illinois

Irving B. Harris Professor of Child & Adolescent
Psychiatry, *Emeritus*
The University of Chicago

Chicago, IL, USA

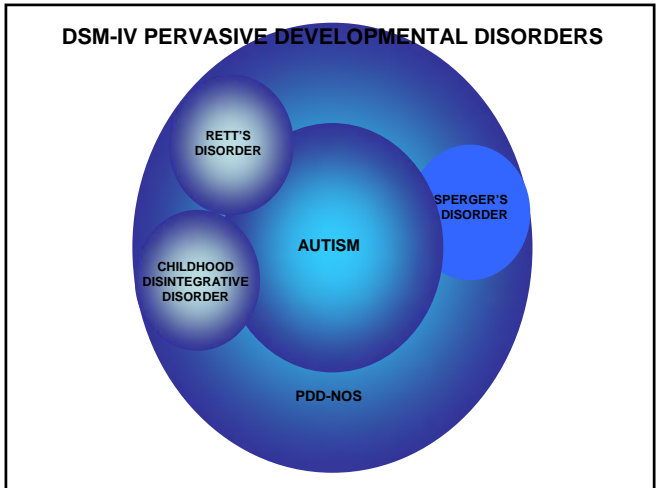
Duk Young Foundation, Seoul May 2007

DISCLOSURE of INTERESTS
Bennett L. Leventhal, MD

- **Sources of Research Support**
 - ✓ Lilly
 - ✓ GSK
 - ✓ Shire
 - ✓ Pfizer
 - ✓ Forrest
 - ✓ NIH
- **Stock and Investments**
 - ✓ NONE
- **Other Financial Interests**
 - ✓ NONE
- **Consulting Relationships**
 - ✓ Lilly
 - ✓ Janssen
 - ✓ McNeil
 - ✓ Pfizer
 - ✓ GSK
 - ✓ NIH
- **Speaker Bureaus**
 - ✓ Lilly
 - ✓ GSK
 - ✓ Pfizer

DSM-IV
Pervasive Developmental Disorders (PDD)

- 299.0 Autistic Disorder
- 299.8 Asperger's Disorder
- 299.9 Rett's Syndrome
- 299.1 Childhood Disintegrative Disorder
- 299.8 Pervasive Developmental Disorder, Not Otherwise Specified (PDD-NOS)



Appropriate Assessment
is the
Starting Point for Treatment
of
Autism

During Assessment & Treatment:

It is *important* to understand

1. The individual child
2. His/Her skills and deficits
3. His/Her environment

Why is a diagnosis important?

Medical/scientific issues
Course/response to treatment
Access to services
Explanation/relief of guilt
Communication among professionals

Use Experienced/Expert Clinicians

Who is an expert?

(Diagnosis vs. Intervention)

Seen 10? 100? autistic children?

Thought about autistic children as individuals?

Accomplished something with them?

Appropriate Training & Supervised Experience?

Effective Treatment:

1. Builds on Skills

2. Works around or limits deficits

Common Deficits on Which to Focus Treatment

- Developmental Delays
- Cognitive Deficits
 - Cognitive Abilities
 - Including Attention
 - Executive Function
- Language
 - Expressive
 - Receptive
 - Social
 - Limited spontaneous language
- Interfering behaviors of autism
 - Insistence on Sameness
 - Motor
 - SIB
- Social Deficits
 - Theory of Mind
 - Coordinating verbal & non-verbal behavior
 - Reciprocal social behavior
 - Interpreting Social meaning
 - Limited Motivation
- Joint Attention
- Experiential Deficits
 - Lack of Familiarity
 - Lack of Experience
 - Over-selectivity

Sources of Information

- Clinical Interview
 - History
 - Mental Status Exam
- Standard Diagnostics
 - ADI
 - ADOS
 - CARS
- Adaptive Function
 - Vineland
 - ABC
 - Alpern Boll
- Physical Examination
 - Neurological
- Laboratory
 - Only as indicated

Cognitive Measures

- Verbal
 - Wechsler
 - WPPSI, WISC, WAIS
 - Stanford Binet
- Non-Verbal
 - DAS
 - Mullens
 - Raven's

Language Measures

- CELF
- PPVT
- Goldman-Fristoe (articulation)
- PLS
- Test of Pragmatic Language (TOPL)

Prognosis/Course

Since Children with PDD/Autism/ASD generally get better over time,

It is important to define treatments that:

1. Do not interfere with normative developmental processes
2. Improve outcome/prognosis
3. Do no harm

So, What Treatments Do Work?

How early?
How often?
Frequency? Intensity?

General Treatment Strategies: Prioritized Options

1. Use treatments empirically validated for the treatment of autism
2. Use treatments empirically validated for the treatment of other, similar disorders
3. Use treatments empirically validated for the treatment of symptoms of autism
4. Conduct experiments to test treatments for autism
5. Take chances that an idea or belief will be helpful

General Treatment Strategies: Specific Factors That Predict Autism Outcome

1. Expressive Language
 - Communicative speech by age 5
2. Language Comprehension
 - Spoken language by age 5
3. Intellectual Capacity
 - Non-verbal intelligence
4. Adaptive Function
5. Severity of Autism
 - a) Social
 - b) Restricted, Repetitive Behaviors
 - c) Aggression

Basic Treatment Assumptions

1. Prioritize Goals
2. Work within Natural Systems
3. Emphasize Spontaneous Behavior
4. Build on Emerging Skills
5. Work around Absent Skills, when possible

Factors in Autism that Make a Difference in Treatment

- Treatment goals are developmentally appropriate
- Treatment setting is developmentally appropriate
- Child's interests are consistent with the work
- Ability to adapt to structures (temporal, physical, behavioral)
- Amount of time engaged in focused activity
- Ability to tolerate exposure to typical peers
- Ability to learn specific behaviors (esp Social)
- Ability to generalize skills to multiple contexts

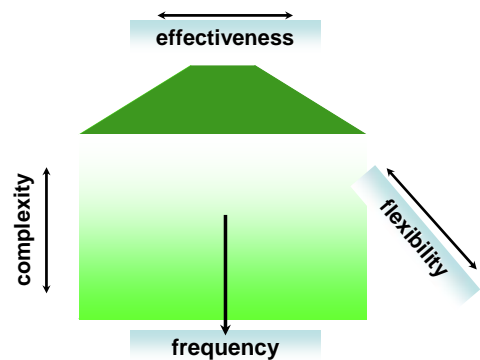
Speech & Language Therapy

- Demand Communication
 - Gesture
 - Vocalization
 - Words
 - Phrases
 - Reciprocal Communication
- Exposure to Natural Language
 - Social events
 - School
 - Community
 - Adults
 - Siblings
 - Peers
 - Television/Videos

Augmentative Communication

- Picture Exchange Communication Systems
 - PECS
- Sign Language
 - Preferable with vocalization
- Computers
 - Laptop
 - Alpha Talker

Dimensions of Communication



Educational Programming

- Classroom Models
 - Inclusion
 - Self-Contained
 - Pull-Out
 - In-class special services
 - Combined
 - Structured Teaching
 - TEACCH
Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped Children
- Time
 - As long a schedule as child can tolerate
 - No proven optimal amount of time
- Learning Models
 - Language oriented
 - Functional Academics
 - Follow the Child's interests first
 - Directed Learning
 - Rote Learning
 - Speech
 - Language
 - Behavior
 - Social Skills

Social Skills Training

- Structured Social Skills Training Curriculum
- Social Stories
 - Carol Gray
- Social Experiences with typical children
 - Peer Buddies
 - Siblings

Behavioral Techniques

- ABA
 - Applied Behavior Analysis
 - Functional Behavioral Assessment
- Discreet Trial Training
Discriminative Stimulus (DS) -> Response -> Consequence [Pause-Repeat]
- Lovaas

Psychotherapy

- Individual
 - Helpful for some high functioning individuals
- Group
 - For social skill development
 - Adaptive skills
 - Integration with typical peers

The Most Important Family Intervention

Remember to honor and respect families because:

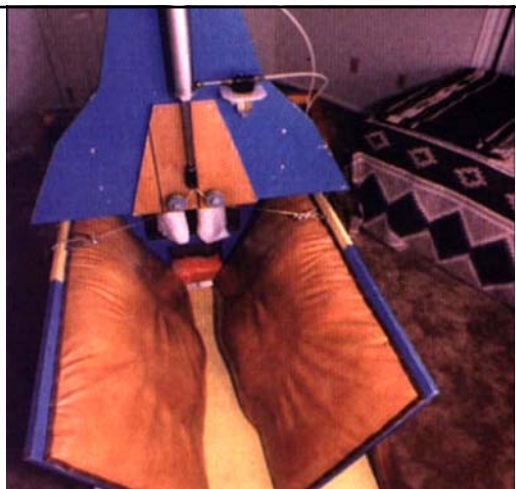
- They usually know their children better than anyone else
- They are bearing the biggest responsibility for the child
- They usually know best and are usually right
- Without them, we cannot do our work

Parent Training

- Education
 - Nuclear Family
 - Extended Family
 - Community
- Structured Parent Training
 - Behavior Management
 - Home Structure
 - Schedules
 - Safety

So, What Treatments Do Work?

How early?
How often?
Frequency? Intensity?



Randomized Trial of Intensive Early Intervention for Children with Pervasive Developmental Disorder

T. Smith, A. Groen and JW Wynn
Am J Mental Retardation, 2000
105:4:269-285

Other "Treatments"

- Floor Time
- Facilitated Communication
- Steroids
- Diet
- Sensory Diet
- others

Gene Therapy? Susceptibility Genes in Autism

- Susceptibility Genes found on Chromosomes - 1, 2, 4, 7, 9, 10, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 22
- Chr 7 - several signal
- Chr 15 - PW & AS, GABR3
- Chr 17 - HTT

Other Disorder, Associated with ASD/PDD toward which to direct treatment

- | | |
|---|--|
| ➤ Angelman's Syndrome | ➤ Klinefelter Syndrome |
| ➤ Congenital Hypothyroidism | ➤ Neurofibromatosis |
| ➤ Congenital Infections (Rubella, Toxoplasmosis, Cytomegalovirus) | ➤ Phenylketonuria (4-10%) |
| ➤ Down Syndrome | ➤ Prader Willi Syndrome |
| ➤ Fragile X (4-8% = rate in general MR pop) | ➤ Tuberous Sclerosis |
| ➤ Hypomelanosis of Ito | ➤ Williams Syndrome |
| | ➤ Seizure Disorder - incl. Landau-Kleffner |
| | ➤ Sensory Deficits |
| | ➤ Other (metabolic, genetics, toxins, etc.) |

And, others?

- Vitamin Defects
- Dietary deficiencies
- Food Allergies
- Brain Allergies
- Heavy metal intoxication
- Psychological defects
- ?

PSYCHOPHARMACOLOGY

Many hopes and dreams but no magic, yet!

Clinical Trials

- Proper Ascertainment (Inclusion/Exclusion Criteria)
- Proper Diagnosis (ADI +/- ADOS) (Other?)
- Measures of outcome (a priori)
 - Aberrant Behavior Checklist, CGI
- Controls
 - Placebo
 - Symptom
 - Age, IQ, Language Level
- Dosing Plan
- Monitoring for untoward events (side effects)
- Informed consent
- Blind – Double or Single?

Can medications:

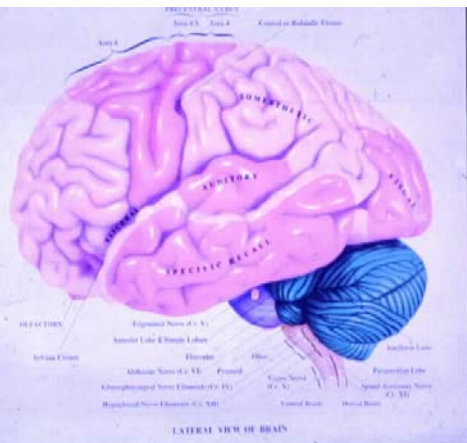
- Repair the anatomic lesions?
- Repair the genetic defects?
- Enhance the genetic assets?
- Repair the neurochemical defects?

Not yet, if ever!

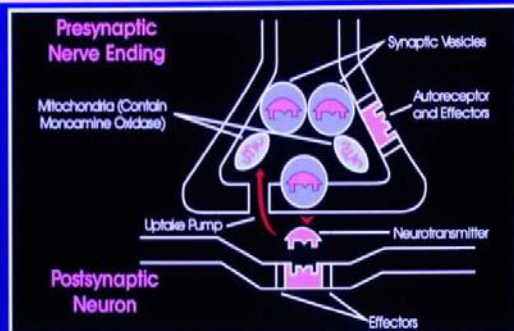
But, Medications can:

- Effectively treat some symptoms of autism
- Decrease symptoms so patients can engage in other interventions that more effectively treat symptoms of autism

How Do Most Medicine Work?



How Do Most Medicine Work?



Caveats

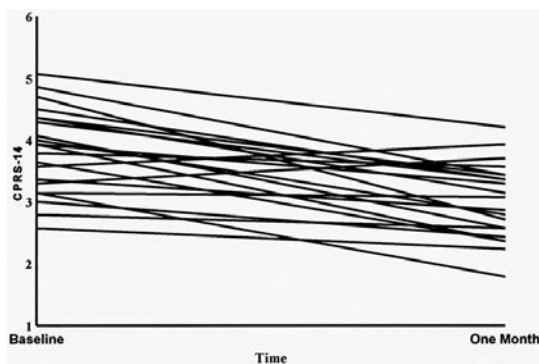
All Medications have Side Effects

A special problem in treating ASD

Just because a small amount of
medication works well,
it does not mean that a lot will
work better

Another special problem in
treating ASD

Change in the mean item score on the Children's Psychiatric Rating Scale-14 (CPRS-14) with risperidone.
Each line represents an individual child's score from baseline to the end of short-term treatment.



Malone et al. JAACAP, 41:(2):140-47. February 2002

Psychopharmacology

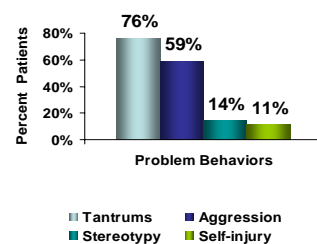
Effective treatment now focuses
on
Specific Behaviors/Symptoms
and not
the Autism syndrome, per se

Common Symptoms not Unique to the Syndrome

- Attentional impairment
- Hyperactivity
- Impulsivity
- Affect: labile, flat or inappropriate
- Insistence on Sameness
- Inflexibility
- Poor judgment
- Stereotypies
- Aggression
 - Injurious behavior
 - toward self
 - toward others
 - Toward objects

Children and Adolescents with Autism: Problem Behaviors

Problems Behaviors most identified for intervention:
Stereotypy, Self-injury and Aggression



Horner RH, et al. J Autism Dev Disord 2002; 32(5): 423-46.

Past Medications that seemed Promising

- Mellaril
- Fenfluramine
- Naltrexone

Repetitive behaviors Stereotypies

Repetitive behaviors

“Stimming”

Habits

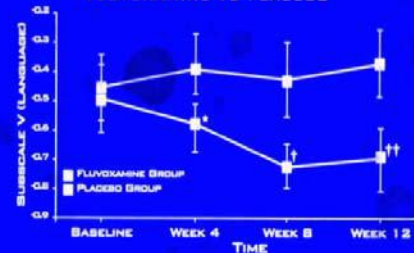
Tics

Insistence on Sameness/Inflexibility

SSRI's Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

| Generic Name | Brand Name | Dose Range |
|---------------|------------|-------------|
| Fluoxetine | Prozac | 1-60 mg/d |
| Fluvoxamine | Luvox | 25-300 mg/d |
| Paroxetine | Paxil | 1-60 mg/d |
| Sertaline | Zoloft | 25-300 mg/d |
| Citalopram | Celexa | 1-60 mg/d |
| Esxcitalopram | Lexapro | 1-20 mg/d |
| Clomipramine | Anafranil | 50-300 mg/d |

CHANGE IN LANGUAGE SCORES WITH FLUVOXAMINE VS PLACEBO

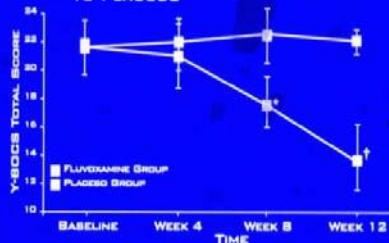


CHANGE IN RITVO-FREEMAN REAL-LIFE RATING SCALE SUBSCALE V (LANGUAGE) SCORES IN ADULT PATIENTS WITH AUTISM WHO WERE GIVEN FLUVOXAMINE OR PLACEBO FOR 12 WEEKS.

* = P<0.05, change from baseline, Fluvoxamine vs placebo, analysis of covariance;
† = P<0.01, change from baseline, Fluvoxamine vs placebo, analysis of covariance;
‡ = P<0.001, change from baseline, Fluvoxamine vs placebo, analysis of covariance.
variance bars represent SE.

Archives of General Psychiatry, 53, 1001-1008, 1995, Copyright 1995, the American Medical Association.
Reprinted by permission.

CHANGE IN REPETITIVE THOUGHTS AND BEHAVIOR WITH FLUVOXAMINE VS PLACEBO



CHANGE IN SEVERITY OF REPETITIVE THOUGHTS AND BEHAVIOR IN ADULT PATIENTS WITH AUTISM WHO WERE GIVEN FLUVOXAMINE OR PLACEBO FOR 12-14 WEEKS, AS MEASURED ON THE YALE-BROWN OBBESSIVE-COMPULSIVE SCALE (Y-BOCS), RANGING FROM 0, NO SYMPTOMS TO 40, MOST SEVERE SYMPTOMS.

* = P<0.01, change from baseline, Fluvoxamine vs placebo, analysis of covariance;
† = P<0.001, change from baseline, Fluvoxamine vs placebo, analysis of covariance.
variance bars represent SE.

Archives of General Psychiatry, 53, 1001-1008, 1995, Copyright 1995, the American Medical Association.
Reprinted by permission.

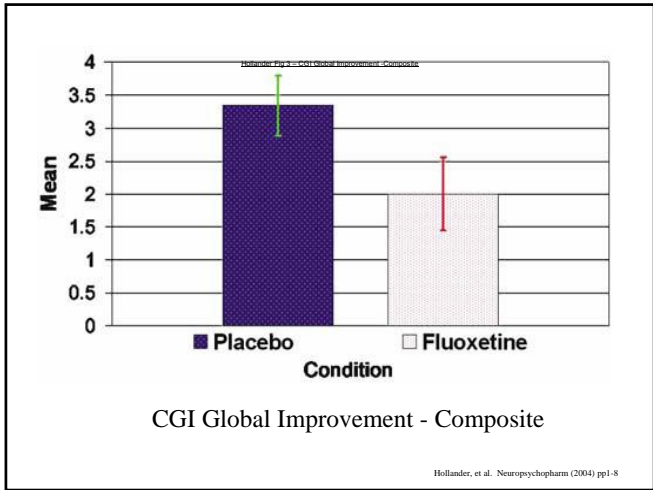
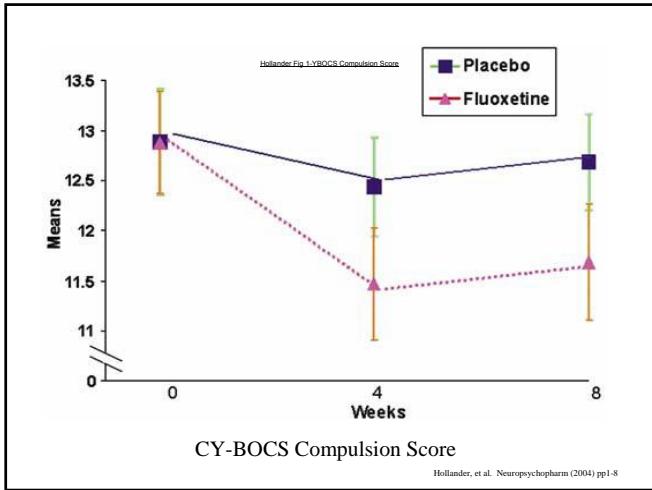
CHANGE IN CGI WITH FLUVOXAMINE VS PLACEBO



GLOBAL IMPROVEMENT IN ADULT PATIENTS WITH AUTISM WHO WERE GIVEN FLUVOXAMINE OR PLACEBO FOR 12 WEEKS, AS MEASURED ON THE CLINICAL GLOBAL IMPRESSION SCALE GLOBAL IMPROVEMENT ITEM.

* = P<0.005, change from beginning of treatment trial, Fluvoxamine vs placebo, Student's t test;
† = P<0.001, change from beginning of treatment trial, Fluvoxamine vs placebo, Student's t test.
variance bars represent SE.

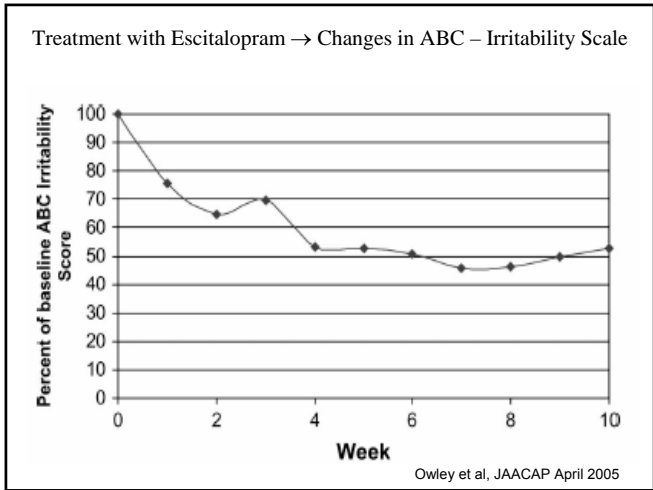
Archives of General Psychiatry, 53, 1001-1008, 1995, Copyright 1995, the American Medical Association.
Reprinted by permission.



Hollander Fluoxetine/Placebo Side Effects

| Symptom | Fluoxetine | Placebo |
|-----------------------------|---------------|---------------|
| Anxiety/Nervousness | 15.9% [6/39] | 33.3% [12/36] |
| Insomnia | 35.9% [14/39] | 47.2% [16/36] |
| Drowsiness/Fatigue/Sedation | 17.9% [7/39] | 11.1% [4/36] |
| Agitation | 46.2% [18/39] | 44.4% [16/36] |
| Diarrhea | 5.1% [2/39] | 19.4% [7/36] |
| Anorexia | 15.4% [6/39] | 11.1% [4/36] |
| URI | 10.3% [4/39] | 19.4% [7/36] |
| Weight Gain | 0% [0/39] | 2.8% [1/36] |

Hollander, et al. Neuropsychopharm (2004) pp1-8



Aggression & Irritability

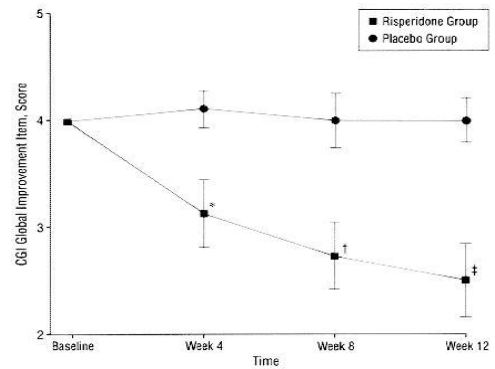
Typical (Traditional) Neuroleptics

| Medication | Brand Name | Dose |
|-----------------|------------|-------------|
| haloperidol | Haldol | 5-20 mg/d |
| chlorpromazine | Thorazine | 10-300 mg-d |
| trifluoperazine | Stelazine | 2-30 mg/d |
| thioridazines | Mellaril | withdrawn |

Atypical Neuroleptics

| Generic Name | Brand Name | Dose |
|---------------|------------|--------------|
| risperidone | Risperdal | 0.25-6 mg/d |
| olanzepine | Zyprexa | 5-20 mg/d |
| quetiapine | Seroquel | 100-600 mg/d |
| ziprasidone | Geodon | 40-160 mg/d |
| aripiperazole | Abilify | 1-30 mg/d |
| clozapine | Clozaril | 100-900 mg/d |
| paliperidone | Invega | 3-9 mg/d |

Global improvement in patients with Autism or PDD-NOS

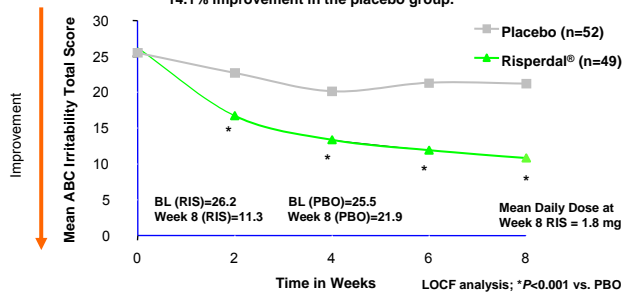


McDougle et al. Arch Gen Psychiatry, 55(7):633-641, July 1998

RUPP Autism Part 1: Primary Endpoint Analysis

Aberrant Behavior Checklist - Irritability

After 8 weeks of treatment, the Risperdal group had a 56.9% improvement compared to a 14.1% improvement in the placebo group.



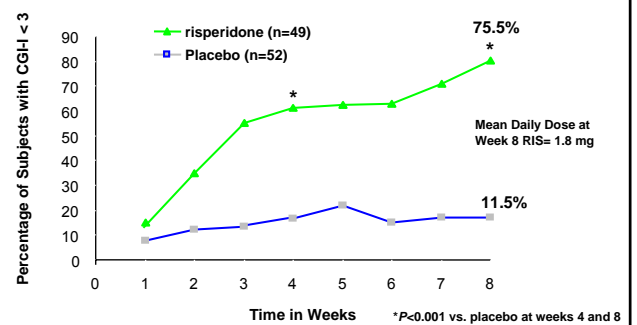
For training purposes only

RUPP Autism Network. N Engl J Med. 2002;347:314-321.

RUPP Autism Part 1: Primary Endpoint Analysis

Clinical Global Impression - Improvement

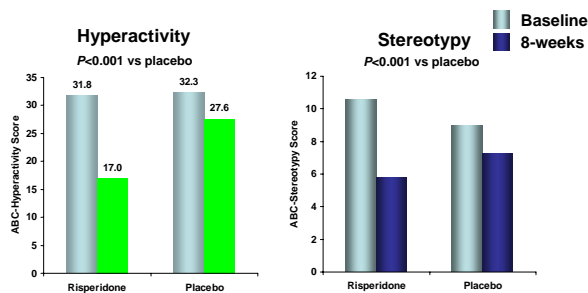
“Much Improved” or “Very Much Improved” on CGI-I by group



RUPP Autism Network. N Engl J Med. 2002;347:314-321.

RUPP Autism Part 1: Secondary Endpoint Analysis Aberrant Behavior Checklist Subscales

Change in ABC-Subscale scores from baseline to endpoint

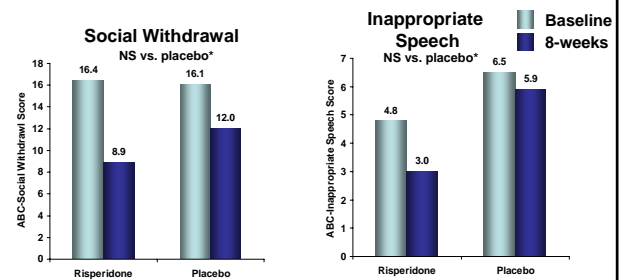


RUPP Autism Network. N Engl J Med. 2002;347:314-321.

For training purposes only

RUPP Autism Part 1: Secondary Endpoint Analysis Aberrant Behavior Checklist Subscales

Change in ABC-Subscale scores from baseline to endpoint



*Scores for Social Withdrawal and Inappropriate Speech did not differ significantly from placebo after the Bonferroni correction (NS indicates not significant)

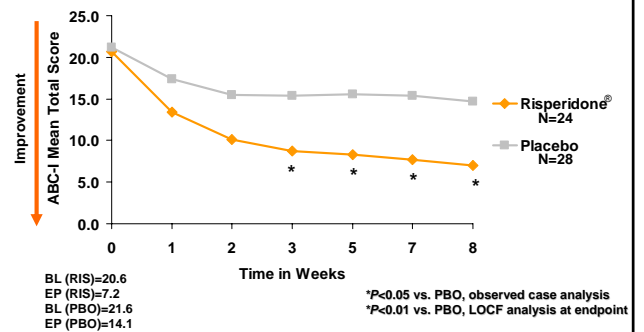
RUPP Autism Network. N Engl J Med. 2002;347:314-321.

RUPP Autism Study: Adverse Events

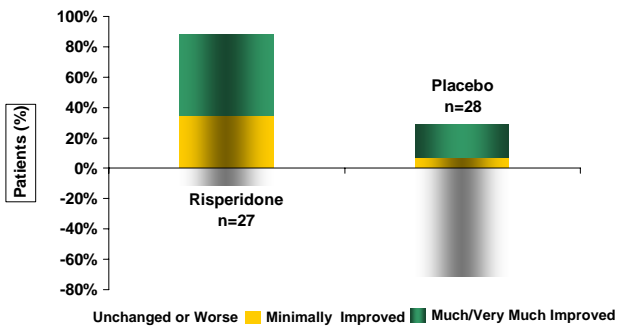
| Adverse event | risperidone n = 49 n (%) | Placebo n = 52 n (%) | P-value† |
|--------------------|--------------------------------|----------------------------|----------|
| Increased appetite | | | |
| Mild | 24 (49) | 13 (25) | 0.03 |
| Moderate | 12 (24) | 2 (4) | 0.01 |
| Fatigue | 29 (59) | 14 (27) | 0.003 |
| Drowsiness | 24 (49) | 6 (12) | <0.001 |
| Droping | 13 (27) | 3 (6) | 0.02 |
| Tremor | 7 (14) | 1 (2) | 0.06 |
| Dizziness | 8 (16) | 2 (4) | 0.05 |
| Constipation | 14 (29) | 6 (12) | 0.06 |
| Tachycardia | 6 (12) | 1 (2) | 0.06 |
| Weight gain in kg | 2.7 ± 2.9 | 0.8 ± 2.2 | <0.001 |

RUPP Autism Network. *N Engl J Med.* 2002;347:314-321.

RIS-CAN-23: Primary Efficacy Analysis Aberrant Behavior Checklist - Irritability

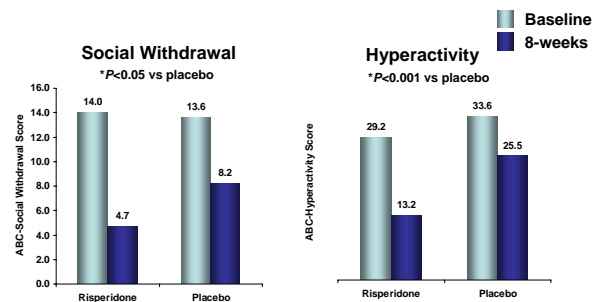


RIS-CAN-23: Secondary Efficacy Analysis CGI-Improvement



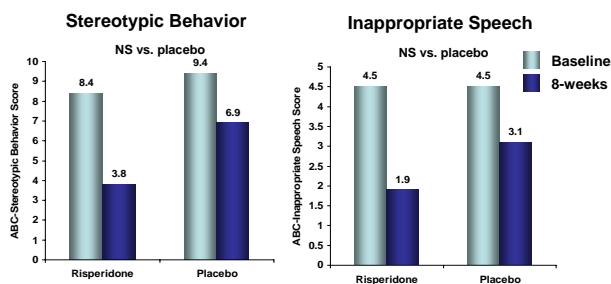
RIS-CAN-23: Secondary Efficacy Analysis Aberrant Behavior Checklist Subscales

Change in ABC-Subscale scores from baseline to endpoint



RIS-CAN-23: Secondary Efficacy Analysis Aberrant Behavior Checklist Subscales

Change in ABC-Subscale scores from baseline to endpoint



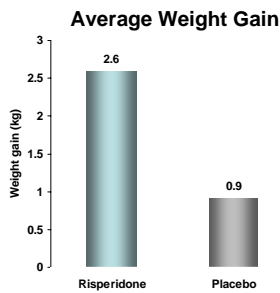
Risperidone in Children and Adolescents with Autism: Most Common Adverse Events

Most commonly reported adverse events in Risperdal® treated patients (>10% and twice placebo)

| | Risperidone | Placebo |
|-----------------------------------|-------------|-----------|
| Total n | 76 | 80 |
| Somnolence | 51 (67.1) | 18 (22.5) |
| Increased appetite | 37 (48.7) | 15 (18.8) |
| Saliva Increase | 17 (22.4) | 5 (6.3) |
| Constipation | 16 (21.1) | 6 (7.5) |
| Fatigue | 32 (42.1) | 10 (12.5) |
| Tremor | 9 (11.8) | 1 (1.3) |
| Upper respiratory tract infection | 26 (34.2) | 12 (15.0) |

For training purposes only

Risperidone in Children and Adolescents with Autism: Effects on Weight Change

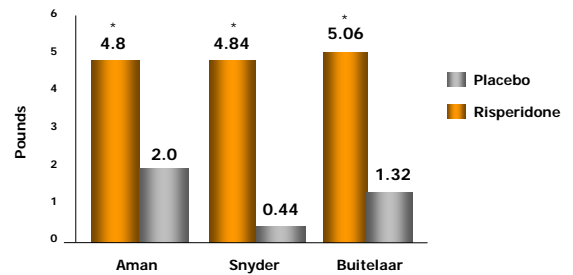


- Increases in height, weight, and BMI as a function of normal growth were expected to occur in study participants
- Weight increases in Risperdal® patients were found to be associated with increases in appetite

For training purposes only

Weight Changes Short-term studies in other disorders

Mean weight increase (pounds) from baseline to endpoint: 6 week trials

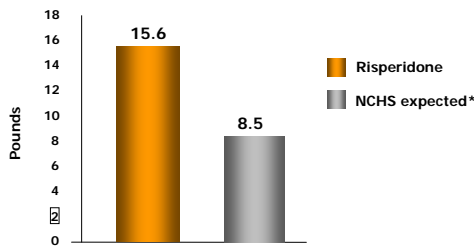


Aman MG, et al. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 1-10
Snyder R, et al. *JAACAP*. 2002; 41:9, 1026-1036.
Buitelaar JK, et al. *J Clin Psychiatry* 2001;62:239-248

*P < 0.01 vs. placebo

Weight Changes Long-term studies in other disorders

Mean weight increase (pounds) from baseline to endpoint: 48 week trial



* National Center of Health Statistics: 8.5 lbs (3.85 kg) is expected wt increase over 1 yr in a child of same age and baseline weight

Turgay A et al. *Pediatrics* 2002; 110(3):1-12

Risperidone in Children and Adolescents: Incidence of Prolactin-related AEs

| | Total | Male | Female |
|--|-----------|----------|----------|
| Total Risperidone treated subjects | 821 | 665 | 156 |
| Subjects with Prolactin-related adverse events, n(%) | 117(14.3) | 98(14.7) | 19(12.2) |
| <i>Adverse event, n(%)</i> | | | |
| Hyperprolactinemia | 92(11.2) | 77(11.6) | 15(9.6) |
| Gynecomastia | 28(3.4) | 26(3.9) | 2(1.3) |
| Dysmenorrhea | 2(0.2) | 0 | 2(1.3) |
| Lactation nonpuerperal | 1(0.1) | 0 | 1(0.6) |

For training purposes only

Risperidone Clinical Trials Incidence of Movement Disorders

- Short-term Trials
 - Aman et al (2002), n=118
 - 2 patients in the risperidone group reported movement disorders
 - No significant change in ESRS scores risperidone vs. placebo
 - Snyder et al (2002), n=110
 - 7 patients in the risperidone groups were rated as having some movement disorders vs. 3 patients in the placebo group
 - 1 patient in placebo group was rated as having emergence of TD vs. 0 patients in the risperidone group

Aman MG, et al. *Amer J Psychiatry*. 2002;159:1337-1346.
Snyder R, et al. *J Am Acad Child Psychiatry*. 2002;41:1026-1036.

Risperidone Clinical Trials Incidence of Extrapyramidal Symptoms

- Long-term Trials
 - Findling et al (2000), n=107
 - 16% of subjects reported movement disorders
 - Findling et al (2001), n=319
 - 22.3% of subjects reported movement disorders
 - 2 patients had tardive dyskinesia-like symptoms that resolved after discontinuation of treatment
 - Turgay et al (2002), n=77
 - 20 patients (26%) experienced some type of movement disorders during the study

Findling RL, et al. *ACNP*. 2000.
Findling RL, et al. *ACNP*. 2001.
Turgay A, et al. *Pediatrics*. 2002;110.

Risperidone in Children and Adolescents: EPS – Incidence

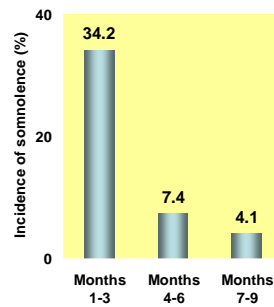
Incidence of EPS-related adverse events for all studies (≥1%)

| | |
|--|---------------|
| Total Risperidone treated subjects | 821 |
| Subjects with EPS-related adverse events, n(%) | 187 (22.8) |
| <i>Adverse event, n(%)</i> | |
| Tremor | 45 (5.5) |
| Hypertonia | 44 (5.4) |
| Extrapyramidal disorder | 35 (4.3) |
| Muscle contractions involuntary | 28 (3.4) |
| Hyperkinesia | 27 (3.3) |
| Hypokinesia | 23 (2.8) |
| Dyskinesia | 21 (2.6) |
| Bradykinesia | 15 (1.8) |
| Gait abnormal | 14 (1.7) |
| Dystonia | 11 (1.3) |

For training purposes only

Risperidone in Children and Adolescents: Somnolence

First occurrence of somnolence



- 38.5% of subjects that received at least one dose of Risperdal® reported somnolence as an AE

- Study discontinuation due to somnolence occurred in 5 of 821 subjects

For training purposes only

Lithium Lithium Carbonate

Dose to Blood Level 0.8-1.2 mEq/L

propranolol

Inderal
[β-adrenergic blocker]
[β-blocker]

20-800 mg/d

Attentional Deficits

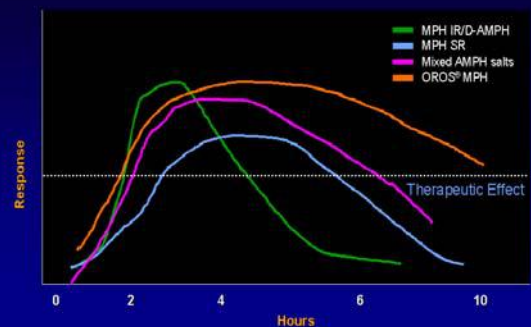
Stimulants 2007^(1/2) Amphetamines

| Generic Name | Brand Name | Dose Range |
|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| d-amphetamine | Dexedrine | 5-60 mg/d |
| Methamphetamine | Desoxyn | 5-30 mg/d |
| Mixed amphetamines salts | Adderall Adderall XR | 5-60 mg/d 5-30 mg qd/bid |
| Lisdexamphetamine | Vyvanase | 20-70 mg/d |

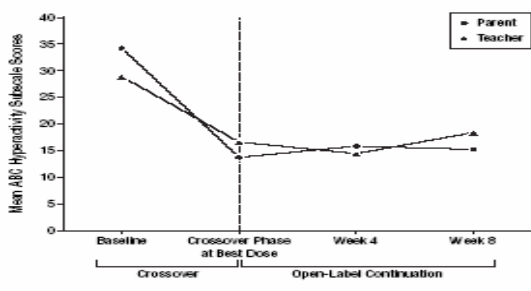
Stimulants 2007 ⁽²²⁾ methylphenidates (MPH)

| Generic Name | Brand Name | Dose Range |
|--------------|-------------|------------------|
| MPH | Ritalin | 5-20 mg bid-tid |
| MPH SR | Ritalin SR | 20 mg qd-bid |
| MPH LA | Ritalin LA | 10-40 mg qd-bid |
| OROS MPH | Concerta | 18-54 mg qd-bid |
| dex-MPH | Focalin XR | 5-20 mg qd-bid |
| MPH Patch | Daytrana | 10-30 mg/9 hours |
| MPH LA | Metadate-CD | 10-60 mg qd-bid |
| MPH ER | Methylin ER | 10-20 mg qd-bid |

Representative Behavioral Half-lives of the Stimulant Medications for ADHD



Wilens, Spencer. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. In press.



Mean Parent & Teacher Rated ABC Hyperactivity Subscale Scores During Crossover & Open Label Phase

RUPP. *Arch Gen Psychiatry*, 62 (11) 1266-1274 (2005)

Stimulant Side Effects

- Sleep Disturbance
- Loss of appetite
- Loss of weight
- Decreased growth
- Irritability
- Stomachache
- Headache
- Over-focusing
- Overdose
- Substance Abuse
- Tics
- Sedation
- Cardiac effects

Non-Stimulant ADHD Treatments

- Cylert (pemoline)
- Tricyclic Antidepressants
- Atypical Antidepressants
 - Welbutrin (bupropion)
 - Effexor (venlafaxine)
- SSRI's
- NE Agents
 - Atomoxetine (Strattera)
- Alpha Adrenergic Agonists
 - Catapres (clonidine)
 - Tenex (guanfacine)
- Atypical Neuroleptics
 - Risperdal
 - Zyprexa
 - Geodon

α -adrenergic Agents

- Clonidine
 - Catapres
 - 0.1-0.2 mg dose
 - 2-5 x/d
- Guanfacine
 - Tenex
 - 1-3 mg
 - 1-2x/d

GABA Agonist ?

- Amantadine
 - Symmetrel
 - 2.5 mg/kg bid
 - Elixir 50 mg/5 ml
 - Tablets 100 mg

King et al. JAACAP, June 2001

Mood Disturbance and Irritability

Mood Stabilizers Anti-Convulsant

| Generic Name | Brand Name |
|------------------|---------------------|
| valproate | Depakote, Depakene |
| Carbamazepine | Tegretol, Carbatrol |
| Oxycarbamazepine | Trileptal |
| lamotragine | Lamictal |
| tiagabine | Gabapril |
| gabapentin | Neurontin |
| Topiramate | Topamax |

SSRI's Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

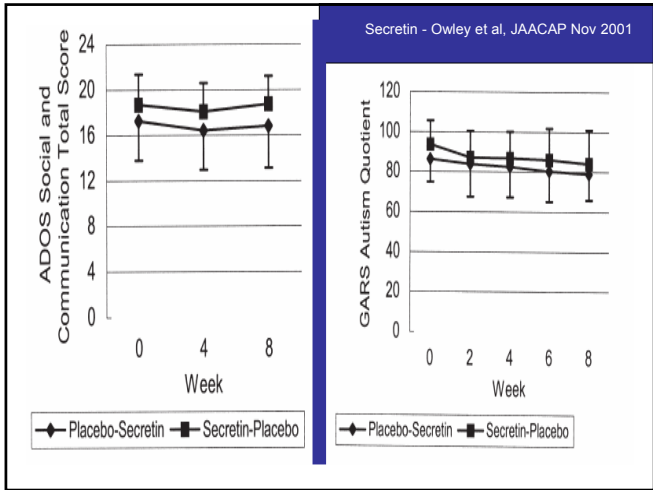
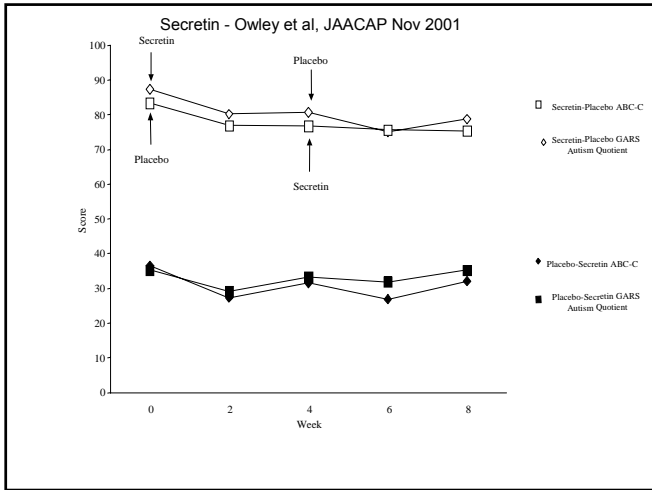
| Generic Name | Brand Name | Dose Range |
|---------------|------------|-------------|
| Fluoxetine | Prozac | 1-60 mg/d |
| Fluvoxamine | Luvox | 25-300 mg/d |
| Paroxetine | Paxil | 1-60 mg/d |
| Sertaline | Zoloft | 25-300 mg/d |
| Citalopram | Celexa | 1-60 mg/d |
| Esxcitalopram | Lexapro | 1-20 mg/d |
| Clomipramine | Anafranil | 50-300 mg/d |

Anxiolytics

Anti-Anxiety Medications

Cognitive Enhancers?

Arricept (donepezil)
Exelon (rivastigmine)
Namenda (memantine)
Reminyl (galantamine)



CHELATION
 [The Removal of Heavy Metals]

- Agents
 - DMPS (2,3 dimercaptopropane sulfonate)
 - DMSA (*meso*-2,3 dimercaptosuccinic acid)
 - BAL – Dimercaprol
 - EDTA (ethylene-diamine-tetra-acetic acid)
- Benefits
 - Removes toxic heavy metals, when present
 - Measured in blood, tissue, X-Ray
 - NOT measured in hair
 - E.g., lead, strontium
- Risks
 - Chelating chemicals are toxic themselves
 - → Sickness & Death
 - Takes a long time
 - Remove toxin but likely will not reverse neural damage

MMR Vaccination and Autism

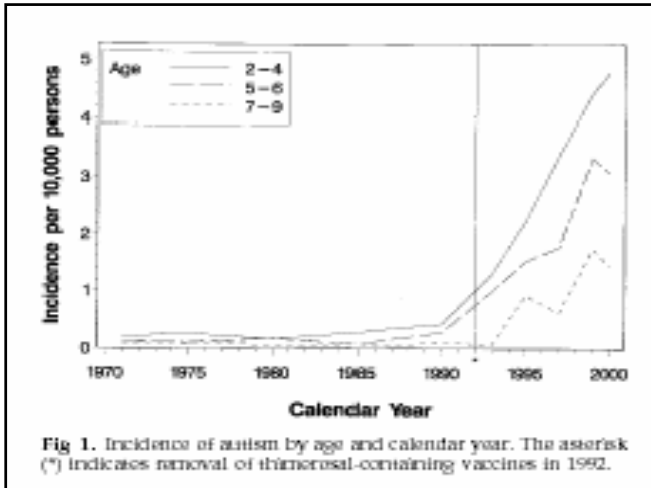
AJ Wakefield
 Lancet 1999; 354: 949-950

Mercury (Hg)

- Methyl Mercury (MeHg)
 - Subject of EPS Toxicity Studies
 - Ball et al, 2001
 - More potent
 - Excretion ½ life = 50 days
- Ethyl Mercury (EtHg)
 - Excretion ½ life = 7-10 days
 - Renal excretion

**Thimerosal and the Occurrence of Autism:
 Negative Ecological Evidence
 From Danish Population-Based Data**

Kreesten M. Madsen, et al.
 PEDIATRICS Vol. 112:3:604-606 September 2003



CONCLUSIONS

~~AT LAST~~

Bennett Leventhal, MD

- Professor of Psychiatry, the University of Illinois
- Director, Center for Child Mental Health and Developmental Neuroscience, Institute for Juvenile Research, the University of Illinois
- Irving B. Harris Professor of Child and Adolescent Psychiatry, Emeritus, the University of Chicago
- Executive Committee, Work Group on Research, American Academy of Child and Adolescent Psychiatry

ASD 치료의 기본 원칙

베넷 레벤살

정신과 교수
청소년 연구소
일리노이 대학교

소아 청소년 정신과 석좌 교수
시카고 대학교

미국, 일리노이, 시카고

2007년 5월 덕영재단, 서울

이해관계 공개 베넷 레빈살

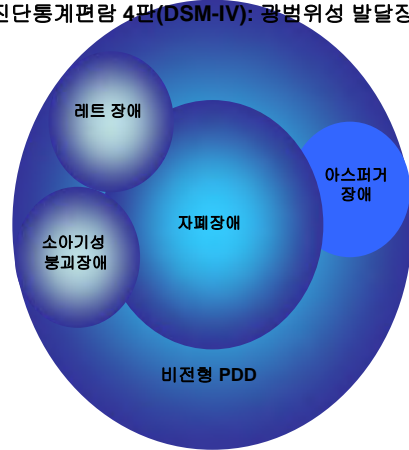
- 연구비 지원
 - ✓ 할리
 - ✓ GSK
 - ✓ 세어
 - ✓ 화이저
- ✓ 포레스트
 - ✓ 국립보건성
- 강연료
 - ✓ 할리
 - ✓ GSK
 - ✓ 화이저
- 주식 및 투자
 - ✓ 없음
- 기타 경제적 이해
 - ✓ 없음
- 자문 관계
 - ✓ 할리
 - ✓ 안센
 - ✓ 맥닐
 - ✓ 화이저
 - ✓ GSK
 - ✓ NIH

진단 및 통계 편람 4판 (DSM IV) 광범위성 발달장애 (PDD)

- 299.0 자폐장애
- 299.8 아스퍼거 장애
- 299.9 레트 증후군
- 299.1 소아기성 붕괴성 장애
- 299.8 비전형적 PDD



진단통계편람 4판(DSM-IV): 광범위성 발달장애



자폐장애의
정확한 진단이
치료의
시작점이다!

진단 및 치료 중에는

다음의 사항을 이해하는 것이 중요하다.

1. 아동 개인
2. 아동이 가진 능력 및 부족한 점
3. 아동의 환경

진단이 왜 중요한가?

의학적/과학적 쟁점
치료의 과정/치료에 대한 반응
서비스에 대한 접근성
설명/죄책감의 경감
전문가들간의 의사소통

노련한/전문 임상가의 활용 누가 전문가인가? *(진단 대 치료개입)*

환자 10명? 100명을 본사람? 자폐 아동을 본 사람?
자폐 아동을 개별적 개인으로 생각해본적이 있다?
자폐 아동과 함께 무엇인가를 성취한적이 있다?
적절한 훈련과 감독하에 경험을 쌓은바가 있다?

효과적인 치료:

1. 가지고 있는 능력을 발전시키고
2. 부족한 점을 바꾸거나 감소시킨다.

집중적으로 치료할 필요가 있는 흔히 나타나는 문제점들

- 발달 지연
- 인지 결손
 - 인지 능력
 - 집중력
 - 실행 능력
- 언어
 - 표현
 - 수용
 - 사회
 - 제한된 자발 언어
- 자폐증의 문제 행동
 - 동일성을 고집
 - 운동성
 - 자해행동
- 사회성 결핍
 - 마음 이론
 - 언어성과 비언어성 행동의 통합
 - 상호적 사회 행동
 - 사회적 의미의 해석
 - 제한된 동기
- 주의력 공유
- 경험의 결핍
 - 친밀감의 결여
 - 경험의 결여
 - 과-선택성

정보의 출처

- 임상 면담
 - 과거력
 - 정신상태 검사
- 표준화된 진단
 - ADI
 - ADOS
 - CARS
- 적응능력
 - 바인랜드 (Vineland)
 - ABC
 - 알퍼 볼 (Alpern Boll)
- 이학적 검사
 - 신경학적 검사
- 실험실 검사
 - 적응증이 될 때만 실시

인지 검사

- 언어적
 - 웨슬러 (Wechsler)
 - WPPSI, WISC, WAIS
 - 스탠포드 비넷 (Stanford Binet)
- 비언어적
 - DAS
 - 몰렌 (Mullens)
 - 레이븐스 (Raven's)

언어검사

- CELF
- PPVT
- 골드만-프리스트 (Goldman-Fristoe) (발음)
- PLS
- 실용 언어 검사 (TOPL)

예후/경과

PDD/자폐증/ASD가 있는 아동들은 일반적으로 시간이 지나면 호전되므로,

치료를 결정할때 다음의 사항을 고려하는 것이 중요하다:

1. 정상적 발달 과정을 방해 하지 말것
2. 경과/예후를 호전 시킬것
3. 해를 주지 말것

그래서, 어떤 치료가 효과가 있을까?

얼마나 빨리 치료를 시작해야 하는가?
얼마나 자주 치료를 받아야 하는가?
횟수? 강도?

일반적인 치료 전략: 우선 순위의 선택

1. 자폐증 치료에 효과가 있는 것으로 실험/경험적으로 확증이 된 치료를 사용
2. 다른, 유사한 질환의 치료에 효과가 있는 것으로 실험/경험적으로 확증이 된 치료를 사용
3. 자폐증 증상의 치료에 효과가 있는 것으로 실험/경험적으로 확증이 된 치료를 사용
4. 자폐증 치료를 평가하는 실험 시행
5. 생각이나 믿음이 도움이 될 것이라 믿고 따를 것

일반적인 치료 전략: 자폐증 결과를 예측하는 특정요소들

1. 표현 언어
 - 5세까지 의사소통에 사용되는 언어 출현
2. 언어 이해
 - 5세까지 구어 출현
3. 인지 능력
 - 비언어성 지능
4. 적응 능력
5. 자폐증의 심각도
 - a) 사회적
 - b) 제한된 반복적인 행동
 - c) 공격성

치료의 기본적인 가설

1. 우선 순위화된 목표
2. 자연적인 체제 내에서 치료
3. 자발적 행동의 강조
4. 출현된 기술을 발전 시킴
5. 가능하다면 부족한 능력을 바꾸어준다.

자폐장애 치료에 영향을 미치는 요소들

- 치료목표가 발달단계에 적절하다
- 치료환경이 발달단계에 적절하다
- 아이의 관심사가 작업과 일치한다.
- 구조에 적응하는 능력 (공간적, 신체적, 행동적)
- 집중하여 활동에 참여하는 시간
- 전형적인 또래아동과 같이 있을 수 있는 능력
- 특정 행동을 학습할 수 있는 능력 (특히 사회적 행동)
- 기술을 다양한 상황에 일반화 할 수 있는 능력

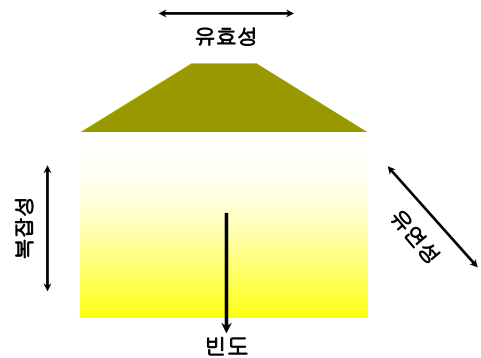
언어 치료

- 의사소통을 요구
 - 제스처
 - 발성
 - 단어
 - 구
 - 상호 의사소통
- 자연적 언어에 노출
 - 사회적 상황
 - 학교
 - 지역사회
 - 성인
 - 형제자매
 - 또래
 - 텔레비전/비디오

보강 의사소통

- 그림 교환 의사소통 체계
 - PECS
- 신호 언어
 - 발성과 동반하는 것이 바람직함
- 컴퓨터
 - 노트북
 - 알파 토크

의사소통의 차원



교육 프로그램

- 학급 유형
 - 통합
 - 개인 독립적
 - 분리
 - 학급내 특수 도움
 - 병합
 - 구조화된 교육
 - TEACCH
 - 자폐 및 동반 의사소통 장애 어린이를 위한 치료 및 교육
- 언어 유형
 - 언어 지향
 - 기능적 학습
 - 아동의 관심을 우선으로 따름
 - 유도 학습
 - 기계적 양기 학습
 - 말
 - 언어
 - 행동
 - 사회기술
- 시간
 - 스케줄과 아동이 견딜 수 있는 한계 내
 - 최적의 시간 양이 확인 된 바 없음

사회 기술 훈련

- 구조화된 사회기술 훈련 교육
- 사회적 이야기
 - 캐롤 그레이 (Carol Gray)
- 전형적인 아동과 사회적 경험
 - 또래 친구
 - 형제자매

행동 기술

- ABA
 - 응용 행동 분석
 - 기능적 행동 평가
- 신중시도 훈련
변별적이 자극 (DS) -> 반응 -> 결과 [중지-반복]
- 로바스

정신치료

- 개인
 - 일부 고기능 환자에게 도움이 됨.
- 단체
 - 사회기술발달을 위해
 - 적응 기술
 - 전형적인 또래들과 통합

가장 중요한 가족 치료

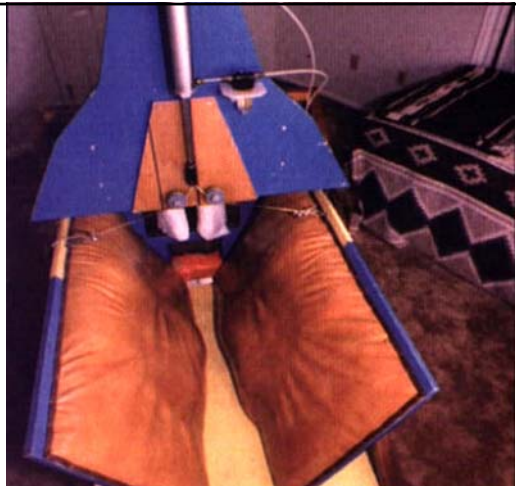
- 가족을 존중하는 것을 잊지 말아야 한다.
왜냐하면:
- 가족들이 누구보다도 자신의 아이들에 대해 가장 잘 안다.
 - 가족들이 아동에 대해 가장 큰 책임을 지는 사람들이다.
 - 가족들이 대체로 가장 잘 알고 있고, 또 옳다.
 - 가족이 없으면 우리가 우리의 일을 할 수가 없다.

부모 훈련

- 교육
 - 핵가족
 - 대가족
 - 지역사회
- 구조화된 부모 훈련
 - 행동 조절
 - 가정 구조
 - 스케줄
 - 안전

그래서, 어떤 치료가 효과가 있을까?

얼마나 빨리 치료를 시작해야 하는가?
얼마나 자주 치료를 받아야 하는가?
횟수? 강도?



광범위성 발달장애 아동의
조기집중치료의 임의추출 실험

T. Smith, A. Groen and JW Wynn
Am J Mental Retardation, 2000
105:4:269-285

기타 “치료”

- 바닥 시간
- 촉진 의사소통
- 스테로이드
- 식이요법
- 감각적 식이요법
- 기타

유전자 치료?
자폐증 민감성 유전자

- 민감성 유전자가 발견된 염색체 - 1, 2, 4, 7, 9, 10, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 22
- 7번 염색체 – 다양한 신호
- 15번 염색체 – 프레더 윌리, 엔젤만 증후군, **GABR3**
- 17번 염색체 – 세로토닌 전달체 (HTT)

치료의 방향을 제시하는
ASD/PDD와 관련된 다른 질환들

- 엔젤만 증후군
- 선천성 갑상선 기능저하증
- 선천성 감염 (풍진, 톡소포자충증, 거대세포바이러스)
- 다운 증후군
- 취약 X염색체 증후군 (4-8% = 일반 정신지체 군의 빈도)
- 이또 저색소증
- 클라인펠터 증후군
- 신경성유종증
- 페닐케톤뇨증 (4-10%)
- 프레더 윌리 증후군
- 결정성 경화증
- 윌리엄 증후군
- 기타 (대사성 질환, 유전질환, 독성물질 등)

그리고 기타?

- 비타민 부족
- 영양소 부족
- 음식 알러지
- 뇌 알러지
- 중금속 중독
- 심리적 문제
- ?

정신약물학

효과에 대한 앞으로의 희망은 많이 하고 있지만
아직 마술은 없습니다!

임상 실험

- 적절한 대상 선정 (포함/제외 규정)
- 적절한 진단 (ADI +/- ADOS) (기타?)
- 결과의 평가 (연역적)
 - 이상행동 점검표, CGI
- 대조군
 - 위약
 - 증상
 - 나이, IQ, 언어수준
- 용량 계획
- 부작용 점검
- 동의서
- 맹중평가 - 이중 혹은 단독?

약물이:

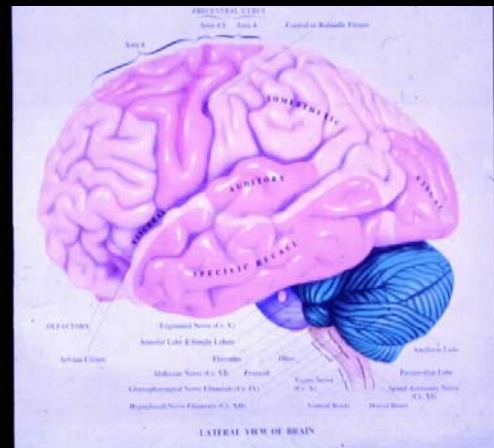
- 해부학적 손상 부위를 치료할 수 있는가?
- 유전학적 손상 부위를 치료 할 수 있는가?
- 유전적 자산을 향상 시킬 수 있는가?
- 신경화학적 손상 부위를 치료 할 수 있는가?

아직 안되고 앞으로도 안될지도 모른다!

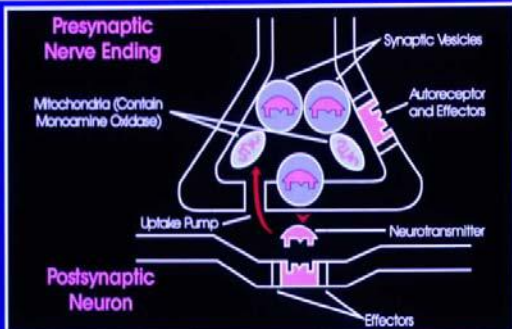
그러나 약물은:

- 자폐장애의 일부 증상을 효과적으로 치료할 수 있다.
- 증상을 완화시켜서 환자가 다른 자폐 증상을 더 효과적으로 치료하는 다른 치료적 개입을 받을 수 있도록 해준다.

대부분의 약물이 어떻게 작용하는가?



대부분의 약물이 어떻게 작용하는가?



단서들

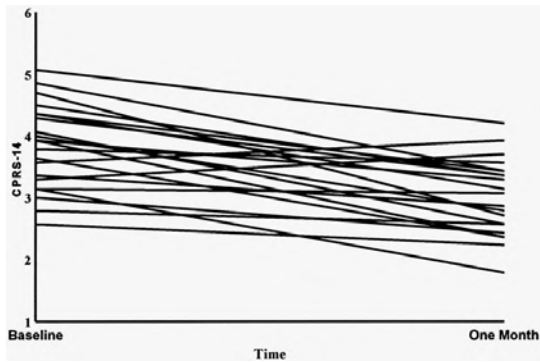
모든 약물은 부작용이 있다

ASD를 치료하는데 있어서 나타나는
특정 문제들

적은 용량의 약물이
잘 듣는다고 해서,
많은 용량의 약물이
더 잘 듣는 것을 의미하는 것은
아니다.

ASD를 치료하는데 있어서 나타나는
또 다른 특정 문제들

리스페리돈 사용시 나타나는 소아 정신 평가표-14 (CPRS-14) 의 평균 항목점수 변화
각 선은 치료 전 및 치료종결 1달 후의 아동 개인의 점수 변화를 나타냄



Malone et al. JAACAP, 41:(2):140-47, February 2002

정신약물학

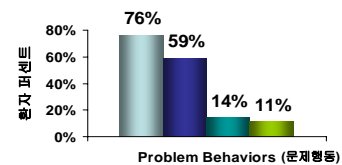
현재 효과적인 치료는
자폐증후군 자체보다는
특정 행동이나 증상을
중점적으로 치료한다.

자폐장애에 특정한 것은 아니나 흔히 동반되는 증상

- 주의력 손상
- 과잉행동
- 공격성
- 충동성
- 정동: 불안정, 단조로움, 부적절
- 통증감각 감퇴
- 판단력 손상
- 상동증
- 자신이나 남을 해치는 행동

자폐증을 동반한 소아 및 청소년: 문제 행동

가장 치료가 필요한 문제 행동들:
상동증, 자해 및 공격성



(감정발작) Tantrums (공격성) Aggression
(상동행동) Stereotypy (자해행동) Self-injury

Horner RH, et al. J Autism Dev Disord 2002; 32(5): 423-46.

과거 약물중 유망한 약물

- 멜라릴 (Mellaril)
- 펜플루아민 (Fenfluramine)
- 날트렉손 (Naltrexone)

반복행동 상동증

반복 행동
“자극”
버릇
틱
동일성 고집/비유연성

SSRI's 선택적 세로토닌 재흡수 차단제

| 일반명 | 상품명 | 용량 범위 |
|--------|-------|-------------|
| 플록세틴 | 프로작 | 1-60 mg/d |
| 플루복사민 | 루복스 | 25-300 mg/d |
| 파로섹틴 | 팩실 | 1-60 mg/d |
| 서트라린 | 졸로프트 | 25-300 mg/d |
| 씨탈로프람 | 셀렉사 | 1-60 mg/d |
| 엑씨탈로프람 | 렉사프로 | 1-20 mg/d |
| 클로미프라민 | 아나프라릴 | 50-300 mg/d |

프루복사민과 위약 사용시 언어 점수의 변화
CHANGE IN LANGUAGE SCORES WITH FLUVOXAMINE VS PLACEBO



CHANGE IN RITVO-FREEMAN REAL-LIFE RATING SCALE SUBSCALE V (LANGUAGE) SCORES IN ADULT PATIENTS WITH AUTISM WHO WERE GIVEN FLUVOXAMINE OR PLACEBO FOR 12 WEEKS.

* = P<0.05, change from baseline, fluvoxamine vs placebo, analysis of covariance;
† = P<0.01, change from baseline, fluvoxamine vs placebo, analysis of covariance;
‡ = P<0.001, change from baseline, fluvoxamine vs placebo, analysis of covariance. Variance bars represent SE.

Archives of General Psychiatry, 53, 1001-1008, 1996. Copyright 1995, the American Medical Association. Reprinted by permission.

프루복사민과 위약 사용시 반복적 사고와 행동의 변화
CHANGE IN REPETITIVE THOUGHTS AND BEHAVIOR WITH FLUVOXAMINE VS PLACEBO



CHANGE IN SEVERITY OF REPETITIVE THOUGHTS AND BEHAVIOR IN ADULT PATIENTS WITH AUTISM WHO WERE GIVEN FLUVOXAMINE OR PLACEBO FOR 12-14 WEEKS, AS MEASURED ON THE YALE-BROWN OBSESSIVE-COMPULSIVE SCALE (Y-BOCS), RANGING FROM 0, NO SYMPTOMS TO 40, MOST SEVERE SYMPTOMS.

* = P<0.01, change from baseline, fluvoxamine vs placebo, analysis of covariance;
† = P<0.001, change from baseline, fluvoxamine vs placebo, analysis of covariance. Variance bars represent SE.

Archives of General Psychiatry, 53, 1001-1008, 1996. Copyright 1995, the American Medical Association. Reprinted by permission.

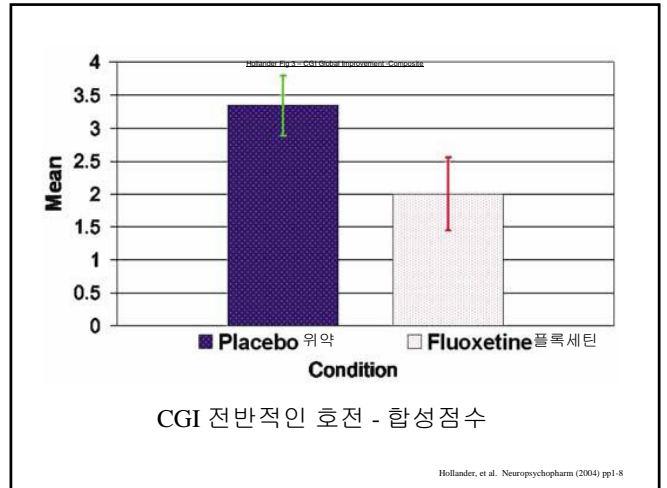
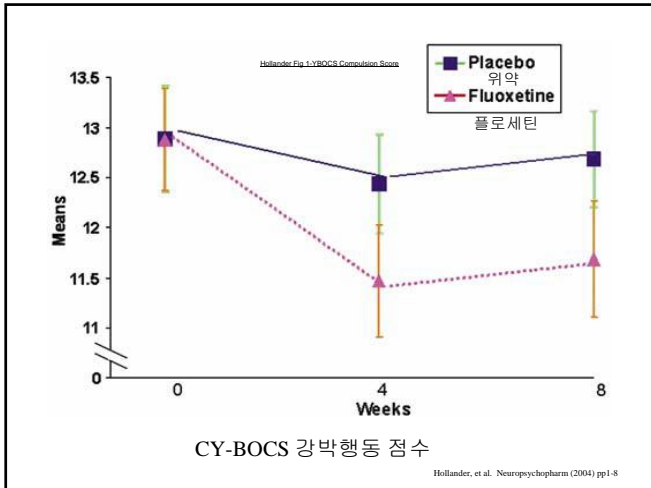
프루복사민과 위약 사용시 CGI 변화
CHANGE IN CGI WITH FLUVOXAMINE VS PLACEBO



GLOBAL IMPROVEMENT IN ADULT PATIENTS WITH AUTISM WHO WERE GIVEN FLUVOXAMINE OR PLACEBO FOR 12 WEEKS, AS MEASURED ON THE CLINICAL GLOBAL IMPRESSION SCALE GLOBAL IMPROVEMENT ITEM.

* = P<0.005, change from beginning of treatment trial, fluvoxamine vs placebo, Student's t test;
† = P<0.001, change from beginning of treatment trial, fluvoxamine vs placebo, Student's t test. Variance bars represent SE.

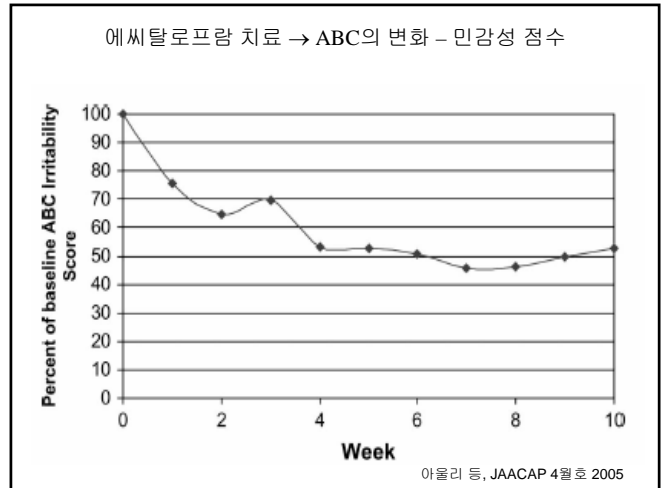
Archives of General Psychiatry, 53, 1001-1008, 1996. Copyright 1995, the American Medical Association. Reprinted by permission.



Hollander 플록세틴/위약 부작용

| 증상 | 플록세틴 | 위약 |
|----------|---------------|---------------|
| 불안/초조 | 15.9% [6/39] | 33.3% [12/36] |
| 불면증 | 35.9% [14/39] | 47.2% [16/36] |
| 졸림/피곤/진정 | 17.9% [7/39] | 11.1% [4/36] |
| 민감성 | 46.2% [18/39] | 44.4% [16/36] |
| 설사 | 5.1% [2/39] | 19.4% [7/36] |
| 식욕부진 | 15.4% [6/39] | 11.1% [4/36] |
| 상기도 감염 | 10.3% [4/39] | 19.4% [7/36] |
| 체중 증가 | 0% [0/39] | 2.8% [1/36] |

Hollander, et al. Neuropsychopharm (2004) pp1-8



공격성과 민감성

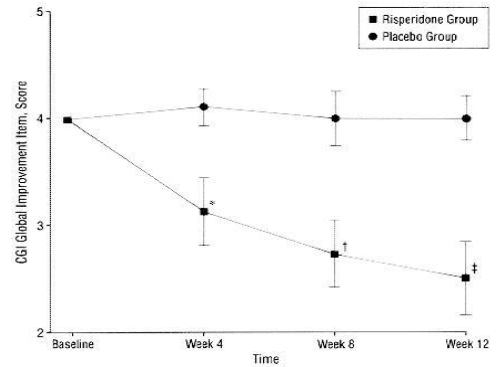
전형적 (전통적인) 항정신병 약물

| 약물 | 상품명 | 용량 |
|----------|------|-------------|
| 할로페리돌 | 할돌 | 5-20 mg/d |
| 클로로프로마진 | 쏘라진 | 10-300 mg-d |
| 트리플루오페라진 | 스텔라진 | 2-30 mg/d |
| 씨오리다진 | 멜라릴 | 생산 중단 |

비전형적 항정신병 약물

| 일반명 | 상품명 | 용량 |
|--------|-------|--------------|
| 리스페리돈 | 리스페달 | 0.25-6 mg/d |
| 올란자핀 | 자이프렉사 | 5-20 mg/d |
| 퀴티아핀 | 세로켈 | 100-600 mg/d |
| 지프라지돈 | 지오돈 | 40-160 mg/d |
| 아리피페라졸 | 아빌리파이 | 1-30 mg/d |
| 클로자핀 | 클로자릴 | 100-900 mg/d |
| 팔리페리돈 | 인베가 | 3-9 mg/d |

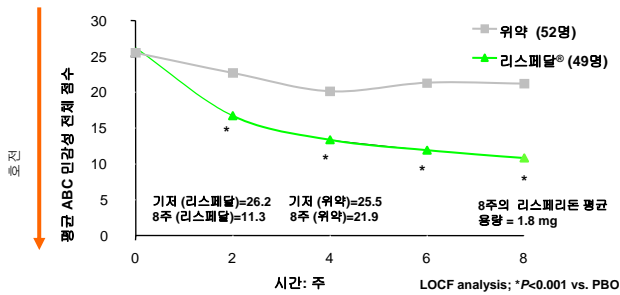
자폐나 비전형 자폐를 가진 아동들의 전반적인 점수 호전



McDougle et al. Arch Gen Psychiatry, 55(7):633-641, July 1998

RUPP 자폐 1부: 일차 종결점 분석 이상행동 점검표 - 민감성

8주간의 치료후, 위약군은 14.1%가 호전된 반면 리스페달 군은 56.9%가 호전을 보임.

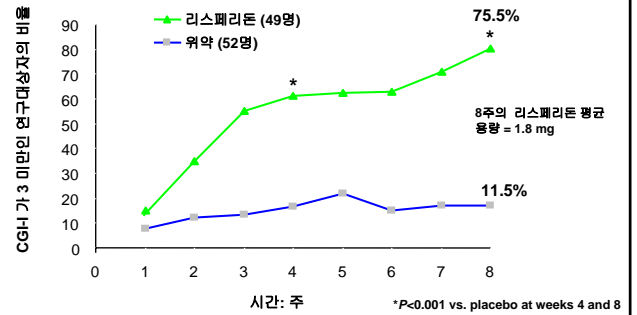


RUPP Autism Network. N Engl J Med. 2002;347:314-321.

For training purposes only

RUPP 자폐 1부: 일차 종결점 분석 임상 전반적 인상 - 호전

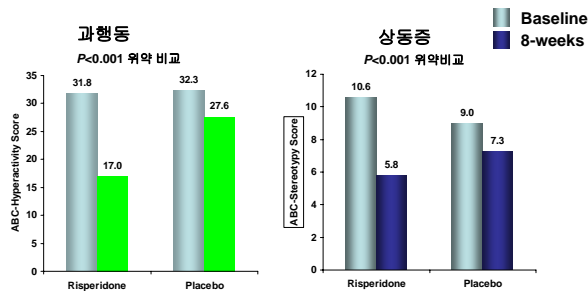
그룹별 CGI-I의 “많이 호전” 혹은 “매우 많이 호전”



RUPP Autism Network. N Engl J Med. 2002;347:314-321.

RUPP 자폐 1부: 2차 종결점 분석 이상행동점검표 소척도

기저점에서 종결점까지 ABC 소척도 점수의 변화

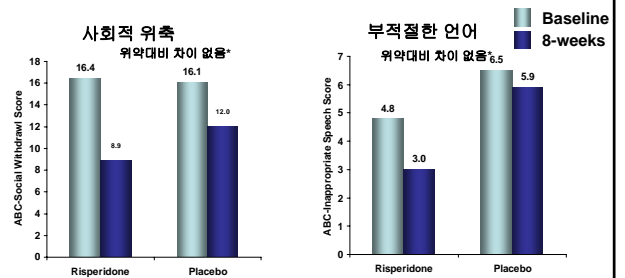


RUPP Autism Network. N Engl J Med. 2002;347:314-321.

For training purposes only

RUPP 자폐 1부: 2차 종결점 분석 이상행동 점검표의 소척도

기저점에서 종결점까지 ABC 소척도 점수의 변화



*사회적 위축과 부적절한 언어 소척도의 경우는 본페로니 수정후 위약에 비해 유의미한 차이가 없었음.

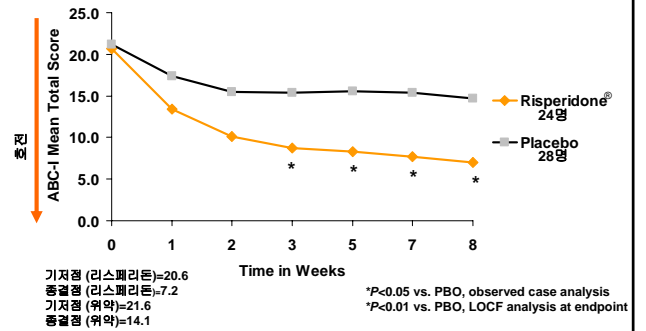
RUPP Autism Network. N Engl J Med. 2002;347:314-321.

RUPP 자폐 연구: 부작용

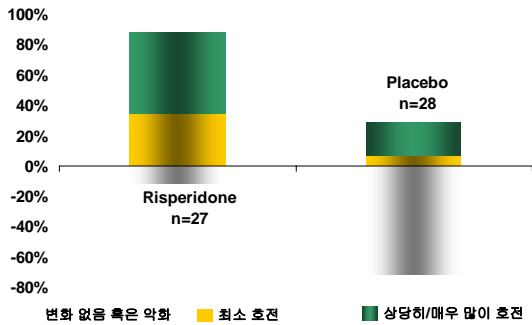
| 부작용 | 리isperidon 49명 명수 (%) | 위약 52명 명수 (%) | P-value† |
|------------|-----------------------------|---------------------|----------|
| 식욕증가 | | | |
| 경도 | 24 (49) | 13 (25) | 0.03 |
| 중등도 | 12 (24) | 2 (4) | 0.01 |
| 피곤 | 29 (59) | 14 (27) | 0.003 |
| 졸림 | 24 (49) | 6 (12) | <0.001 |
| 침 흘림 | 13 (27) | 3 (6) | 0.02 |
| 떨림 | 7 (14) | 1 (2) | 0.06 |
| 어지러움 | 8 (16) | 2 (4) | 0.05 |
| 변비 | 14 (29) | 6 (12) | 0.06 |
| 빈맥 | 6 (12) | 1 (2) | 0.06 |
| 체중 증가 (kg) | 2.7 ± 2.9 | 0.8 ± 2.2 | <0.001 |

RUPP Autism Network. *N Engl J Med.* 2002;347:314-321.

RIS-CAN-23: 일차 효율성 분석 이상행동 점검표 - 민감성

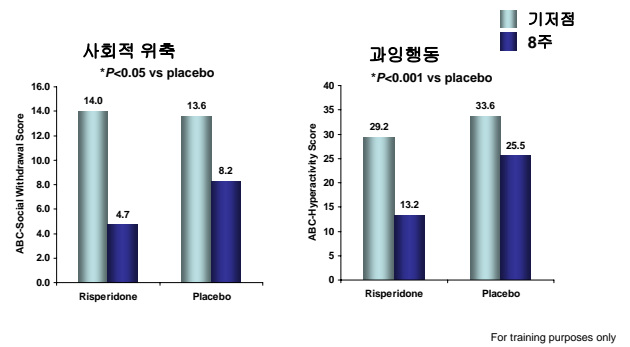


RIS-CAN-23: 2차 효율성 분석 CGI-호전



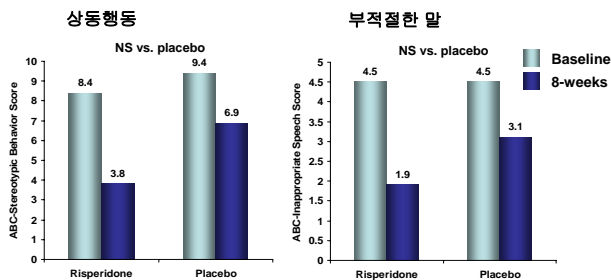
RIS-CAN-23: 2차 효율성 분석 이상행동 점검표 소척도

기저점에서 종결점까지 ABC 소척도 점수의 변화



RIS-CAN-23: 2차 효율성 분석 이상행동점검표

기저점에서 종결점까지 ABC의 소척도의 점수 변화



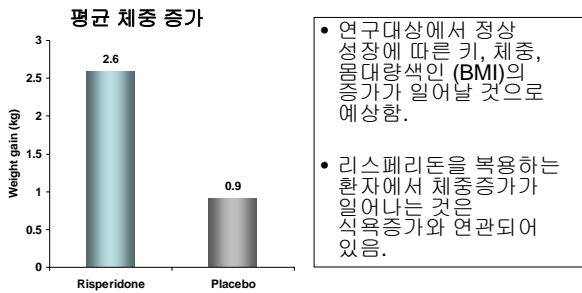
자폐증 소아청소년 환자에서의 리isperidon: 가장 흔한 부작용

리isperidon 치료를 받은 환자에서 가장 흔하게 보고되는
부작용 (위약의 2배이거나 10% 이상)

| | 리isperidon | 위약 |
|--------|------------|-----------|
| 환자 숫자 | 76 | 80 |
| 졸림 | 51 (67.1) | 18 (22.5) |
| 식욕증강 | 37 (48.7) | 15 (18.8) |
| 타액증가 | 17 (22.4) | 5 (6.3) |
| 변비 | 16 (21.1) | 6 (7.5) |
| 피로함 | 32 (42.1) | 10 (12.5) |
| 떨림 | 9 (11.8) | 1 (1.3) |
| 상기도 감염 | 26 (34.2) | 12 (15.0) |

For training purposes only

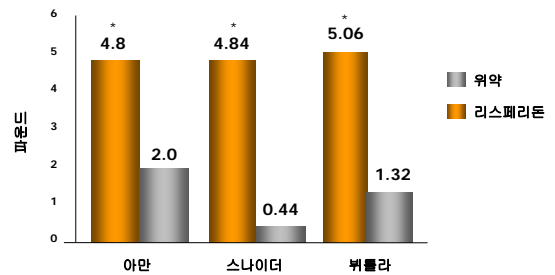
자폐증 소아청소년 환자에서의 리스페리돈: 체중변화에 미치는 영향



For training purposes only

체중 변화: 다른 질환의 단기 연구

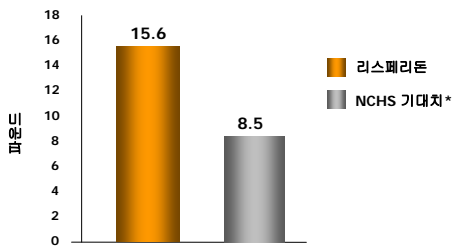
기저점에서 종결점까지 평균 체중 변화 (파운드): 6 주 연구



Aman MG, et al. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 1-10
Snyder R, et al. *JAACAP*. 2002; 41:9, 1026-1036.
Buitelaar JK, et al. *J Clin Psychiatry* 2001;62:239-248

체중 변화: 다른 질환의 장기 연구

기저점에서 종결점까지 평균 체중 변화 (파운드): 48 주 연구



* 국립보건통계센터 (NCHS): 동년배 동일 기저체중의 아동에서 1년 사이에 8.5 파운드 (3.85 kg)가 증가할 것으로 예상됨.

Turgay A et al. *Pediatrics* 2002; 110(3)11-12

소아청소년에서의 리스페리돈: 프로락틴 연관 부작용의 발생률

| | 총 | 남 | 여 |
|----------------------------|-----------|----------|----------|
| 리스페리돈 치료를 받은 전체 환자수 | 821 | 665 | 156 |
| 프로락틴 연관 부작용을 겪은 환자수, 숫자(%) | 117(14.3) | 98(14.7) | 19(12.2) |
| 부작용, 숫자(%) | | | |
| 과프로락틴증 | 92(11.2) | 77(11.6) | 15(9.6) |
| 유방비대 | 28(3.4) | 26(3.9) | 2(1.3) |
| 월경불순 | 2(0.2) | 0 | 2(1.3) |
| 수유 중이 아닌 경우, 유즙분비 | 1(0.1) | 0 | 1(0.6) |

For training purposes only

리스페리돈 임상 연구 운동장애의 발생률

- 단기연구
 - 아멘 등 (2002), 118명
 - 리스페리돈 군에서 2명이 운동장애 보고함
 - 리스페리돈과 위약 사이에 ESR5 점수에 유의한 점수차이가 없음
 - 스나이드어 등 (2002), 110명
 - 리스페리돈 군에서는 7명이 운동장애가 있는 것으로 평가된 반면 위약군에서는 3명이 있는 것으로 평가됨.
 - 위약군에서는 1명이 지연운동장애가 나타난 것으로 평가된 반면 리스페리돈 군에서는 한 명도 없는 것으로 평가됨.

Aman MG, et al. *Amer J Psychiatry*. 2002;159:1337-1346.
Snyder R, et al. *J Am Acad Child Psychiatry*. 2002;41:1026-1036.

리스페리돈 임상연구: 추체외로증상의 발생률

- 장기연구
 - 핀드리 등 (2000), 107명
 - 환자중 16%가 운동장애를 보고함.
 - 핀드리 등 (2001), 319명
 - 환자중 22.3%가 운동장애를 보고함.
 - 2명의 환자가 지연성 운동장애와 유사한 증상을 보였는데 치료 종결후 증상이 소멸됨
 - 터게이 등 (2002), 77명
 - 연구기간 중 20명(26%)의 환자가 운동장애를 경험함.

Findling RL, et al. *ACNP*. 2000.
Findling RL, et al. *ACNP*. 2001.
Turgay A, et al. *Pediatrics*. 2002;110.

소아청소년에서의 리스페리돈: 추체외로증상 - 발생률

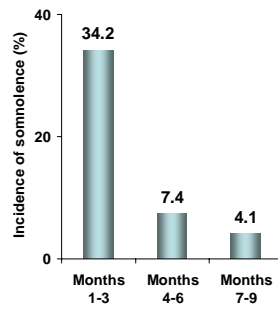
모든 연구에서의 추체외로 관련 부작용의 발생률 (≥1%)

| | |
|----------------------------|------------|
| 리스페리돈 치료를 받은 전체 환자수 | 821 |
| 추체외로 관련 부작용을 겪은 환자, 숫자 (%) | 187 (22.8) |
| 부작용, 숫자 (%) | |
| 떨림 | 45 (5.5) |
| 긴장항진 | 44 (5.4) |
| 추체외로질환 | 35 (4.3) |
| 불수의적 근육 수축 | 28 (3.4) |
| 과잉운동증 | 27 (3.3) |
| 과소운동증 | 23 (2.8) |
| 운동장애 | 21 (2.6) |
| 운동완서 | 15 (1.8) |
| 걸음걸이 이상 | 14 (1.7) |
| 근력이상증 | 11 (1.3) |

For training purposes only

소아청소년에서의 리스페리돈:졸림

졸림의 첫 출현



- 리스페리돈을 1일 1회 이상 복용한 연구대상은 38.5% 가 졸림을 부작용으로 보고함.
- 821명중 5명은 졸림으로 인해 연구참여를 중단함.

For training purposes only

리튬 리튬 카보네이트

혈중 농도가 0.8-1.2 mEq/L가 되도록
용량을 조절

프로프라노롤

인데랄
[베타-아드레너직 억제제]
[베타-억제제]

20-800 mg/d

주의력 결핍

자극제 2007^(1/2) 암페타민

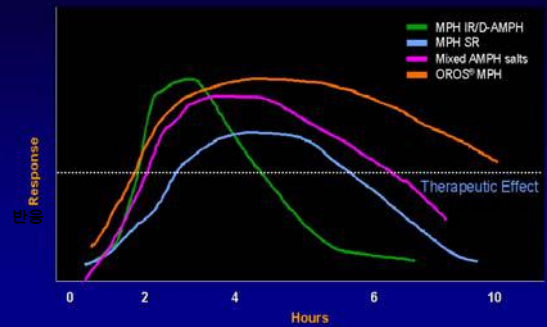
| 일반명 | 상품명 | 용량 범위 |
|---------|--------|----------------|
| d-암페타민 | 덱세드린 | 5-60 mg/d |
| 멧암페타민 | 데소신 | 5-30 mg/d |
| 혼합 암페타민 | 아데랄 | 5-60 mg/d |
| | 아데랄 XR | 5-30 mg qd/bid |
| 리스디암페타민 | 비바네스 | 20-70 mg/d |

자극제 2007⁽²²⁾ 메틸페니데이트 (MPH)

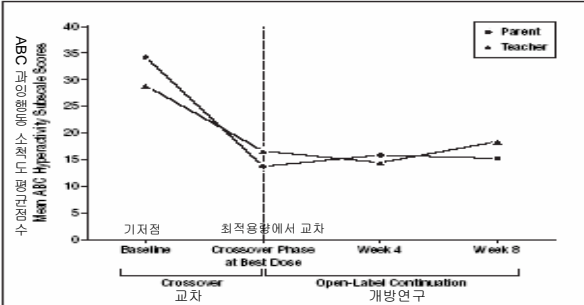
| 일반명 | 상품명 | 용량범위 |
|-----------|----------|------------------|
| MPH | 리탈린 | 5-20 mg bid-tid |
| MPH SR | 리탈린 SR | 20 mg qd-bid |
| MPH LA | 리탈린 LA | 10-40 mg qd-bid |
| OROS MPH | 콘써타 | 18-54 mg qd-bid |
| dex-MPH | 포칼린 XR | 5-20 mg qd-bid |
| MPH Patch | 데이트라나 | 10-30 mg/9 hours |
| MPH LA | 데타데이트-CD | 10-60 mg qd-bid |
| MPH ER | 메틸린 ER | 10-20 mg qd-bid |

Representative Behavioral Half-lives of the Stimulant Medications for ADHD

주의력결핍/과잉행동장애에서 자극제 투약시 행동변화의 반감기



Winters, Spencer. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. In press.



교차 및 개방 연구시기 중 부모 및 교사가 평가한 ABC 과잉행동 소척도 평균 점수

RUPP. Arch Gen Psychiatry, 62 (11) 1266-1274 (2005)

자극제 부작용

- 수면장애
- 식욕감퇴
- 체중감소
- 성장감소
- 민감성
- 위통
- 두통
- 과집중
- 과용량 복용
- 약물남용
- 틱
- 진정
- 심혈관계 영향

주의력결핍/과잉행동장애의 비자극제 치료

- 싸이러트 (페몰린)
- 삼환계 항우울제
- 비전형 항우울제
 - 웰부트린 (부프로피온)
 - 이펙사 (벨라팍신)
- 선택적 세로토닌 재흡수 차단제
- 노르 에피네프린 제제
 - 아토목세핀 (스트라테라)
- 알파 아드레너직 항진제
 - 카타프레스 (클로니딘)
 - 테빅스 (구안파신)
- 비전형 항정신병약물
 - 리스페리돈
 - 자이프렉사
 - 지오돈

알파 아드레너직 제제

- 클로니딘
 - 카타프레스
 - 0.1-0.2 mg 용량
 - 2-5 x/d
- 구안파신
 - 테빅스
 - 1-3 mg
 - 1-2x/d

GABA 항진제 ?

- 아만타딘
 - 씨메트렐
 - 2.5 mg/kg 1일 2회
 - 에릭서 50 mg/5 ml
 - 정 100 mg

기분장애와 민감성

기분안정제 항경련제

| 일반명 | 상품명 |
|----------|------------|
| 발프로에이트 | 데파콧, 데파케인 |
| 카바마제핀 | 테그레톨, 카바트롤 |
| 옥시 카바마제핀 | 트리렙탈 |
| 라모트라진 | 라믹탈 |
| 티아가빈 | 가바트릴 |
| 가바펜틴 | 뉴로틴 |
| 토피라마이드 | 토파맥스 |

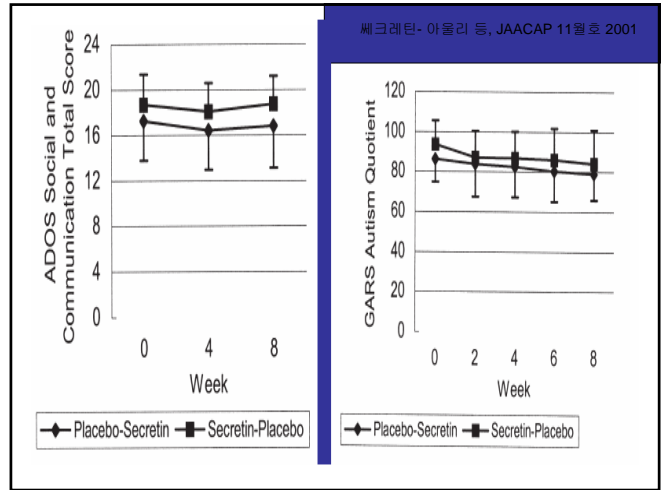
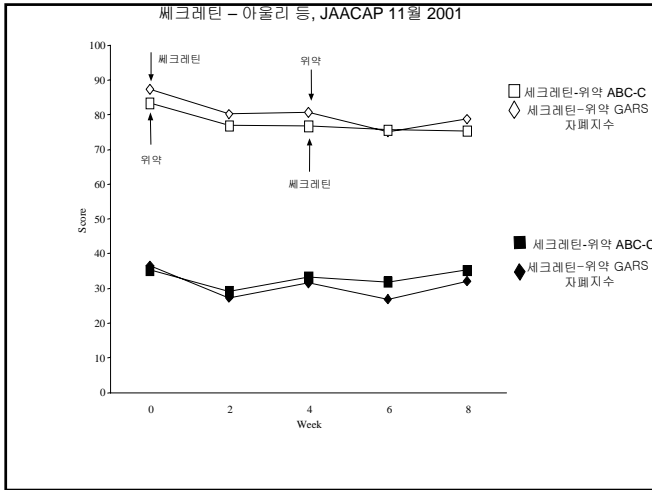
SSRI's 선택적 세로토닌 재흡수 차단제

| 일반명 | 상품명 | 용량 범위 |
|--------|-------|-------------|
| 플록세틴 | 프로작 | 1-60 mg/d |
| 플루복사민 | 루복스 | 25-300 mg/d |
| 파로섹틴 | 팩실 | 1-60 mg/d |
| 서트라린 | 졸로프트 | 25-300 mg/d |
| 씨탈로프람 | 셀렉사 | 1-60 mg/d |
| 엑셀탈로프람 | 렉사프로 | 1-20 mg/d |
| 클로미프라민 | 아나프라릴 | 50-300 mg/d |

항불안제

인지기능 항진제?

- 아리셉트 (도나페질)
- 엑셀론 (리바스티그민)
- 나멘다 (메멘틴)
- 레미닐 (갈라타민)



킬레이션 [중금속 제거]

- 제재
 - DMPS (2,3 dimercaptopropane sulfonate)
 - DMSA (meso-2,3 dimercaptosuccinic acid)
 - BAL - Dimercaprol
 - EDTA (ethylene-diamine-tetra-acetic acid)
- 효율성
 - 독성 중금속이 존재 시 이를 제거
 - 혈중, 조직, X선에서 측정됨
 - 모발에서는 측정되지 않음
 - E.g., 납, 스트론튬
- 위험성
 - 킬레이팅 제재 자체가 독성이 있음
 - → 병이나 사망
 - 오랜 시간이 걸림
 - 독성 물질은 제거하나 신경손상을 되돌리지는 못한다.

홍역-볼거리-풍진 예방접종과 자폐증

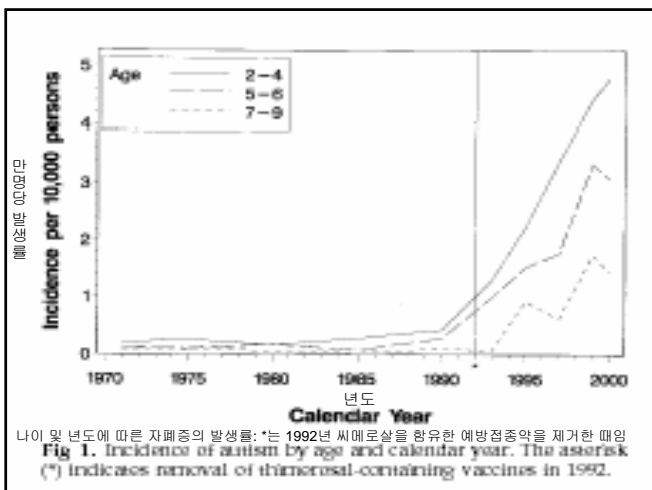
AJ Wakefield
Lancet 1999; 354: 949-950

수은 (Hg)

- 메틸 수은 (MeHg)
 - EPS (환경보호단체)의 독성 연구주제
 - 발 등, 2001
 - 더 효능이 있음
 - 배설 반감기 = 50 일
- 에틸 수은 (EtHg)
 - 배설 반감기 = 7-10 일
 - 신장 배설

씨메로살과 자폐증의 발병: 덴마크 전주민 연구의 음성결과

Kreesten M. Madsen, et al.
PEDIATRICS Vol. 112:3:604-606 9월호 2003



정신
 ~드디어~

Bennett Leventhal, MD

- 미국 일리노이대학교 정신과 교수
- 일리노이대학교 소아정신 건강 및 발달신경과학 센터장
- 시카고대학교 소아정신과 Irving B.Harris 석좌교수
- 미국 소아정신과학회 연구그룹 집행위원

학부모와 교사를 위한 ASD치료의 구체적인 예 :
TEACCH 및 루돌프 프로그램

고 윤 주
루돌프 어린이 사회성발달 연구소장

학부모와 교사를 위한 ASD치료의 구체적인 예:
TEACCH 및 루돌프 프로그램

덕영심포지움 2007

루돌프
어린이 사회성 발달 연구소
소장 고윤주

2007년 5월 17일



학부모와 교사를 위한 ASD치료

ASD를 가진 아동들의 과제 수행을 돕는 방법
교육 활동의 구조화
물리적 환경 조성
매일 만드는 활동 계획표
작업 시스템 적용

고기능 ASD를 가진 아동을 위한
사회적 기술 교육

교육 활동의 구조화

구조화는 왜 필요할까요?

구체적인 사고(추상적 사고의 어려움),
비조직화,
순차적 사고의 어려움,
제한된 관심
→ 활동이 산만해지고 학습이 어려움

교육 활동의 구조화

구조화된 환경의 효과는 무엇일까요?

상황에 대한 이해의 증가
불안의 감소
학습 효과의 증가
행동 조절이 가능

교육 활동의 구조화

구조화 정도를 결정하는 요인:

지능 수준,
비조직화의 정도,
추상적 사고 능력,
감각적 문제를 가진 정도

물리적 환경

물리적 환경 조성의 중요성
환경을 적절하게 구분하는 것이 어려움



물리적 환경

구조화된 물리적 환경의 기능:

물리적 시각적 영역을 분명하게 구분하여 좀
시각적 또는 청각적으로 산만해지는 것을 방지
주어진 활동에 몰입할 수 있게 도와줌

매일 만드는 활동 계획표

활동계획표의 기능

해야 할 일에 대한 정보 제공:
무엇을, 언제, 어디에서...
활동의 조직화와 예측
다음 과제로 전환하기 좋게 도와줌
활동의 융통성을 증가시킬 수 있음

매일 만드는 활동 계획표

효과적인 활동계획표 작성의 원칙

아동의 관심사 활용
아동이 잘 이해 할 수 있는 방식으로 작성
(시각적 자극의 활용)
매일 쉽게 만들 수 있는 방식으로
(코팅한 활동 카드, 컴퓨터로 작성, 등)

작업 시스템의 적용

하루 일과를 잘 수행하도록 돕는 작업 시스템을 습관화하면 편리하다.

예:
왼쪽의 과제부터 오른쪽으로 수행해감
위부터 아래로 수행하게 함
가방에 물건을 넣을 때 큰 것부터

고기능 ASD를 가진 아동을 위한 사회적 기술 교육

고기능 ASD를 가진 어린이들의 특성:

조직화(organization)의 어려움

겉보기에는 똑똑해 보이는 데...자신이 무엇을 모르는지 모르고, 또는 잘 안다고 생각하며, 자신의 방식을 고수하려 함.

고기능 ASD를 가진 아동을 위한 사회적 기술 교육

친구를 구해줌
Social Story 활용
만화(comic strip)를 이용한 마음 읽기
좌절, 불안, 분노 조절 방법
녹화나 거울을 활용한 자신의 표정 보기

고기능 ASD를 가진 아동을 위한 사회적 기술 교육

친구를 구해줌

학교 등하교, 노는 시간 등을 함께 하는 친구
아동이 좋아하는 활동을 함께 하는 소그룹 구성
이웃의 또래들에 대한 정보 수집
부모님의 사회관계에서 파생되는 또래관계
(친구 자녀들, 사촌, 종교기관에서 만난 아이들 등)

고기능 ASD를 가진 아동을 위한 사회적 기술 교육

Social Story 활용

예: 수업 시간에 말하기

교실에는 말하고 싶은 아이들이 많이 있습니다. 만일 말하고 싶은 모든 아이들이 다 말한다면 선생님이 들을 수 없습니다. 내가 말하고 싶을 때는 손을 들고 기다립니다. 내가 손을 들면, 선생님이 대체로 내가 말하도록 허락해 주십니다. 그래서 나는 손을 들고 내 순서를 기다립니다.

고기능 ASD를 가진 아동을 위한 사회적 기술 교육

수업 시간에 말하기

(상황 기술) 교실에는 말하고 싶은 아이들이 많이 있습니다. 만일 말하고 싶은 모든 아이들이 다 말한다면 선생님이 들을 수 없습니다. (해야 할 일) 내가 말하고 싶을 때는 손을 들고 기다립니다. (상황 기술) 내가 손을 들면, 선생님이 대체로 내가 말하도록 허락해 주십니다. (해야 할 일) 그래서 나는 손을 들고 내 순서를 기다립니다.

고기능 ASD를 가진 아동을 위한 사회적 기술 교육

Social Story 만들 때 주의사항

‘해야 한다’(의무적)는 또는 ‘하지 말아야 한다’(부정적)는 표현을 사용하지 않는다.

예: 나는 손을 들고 내 순서를 기다립니다.

‘항상’, ‘늘 그렇다’는 표현은 피한다

예: 내가 손을 들면, 선생님이 대체로 내가 말하도록 허락해 주십니다.

고기능 ASD를 가진 아동을 위한 사회적 기술 교육

만화(comic strip)를 이용한 마음 읽기

고기능 ASD를 가진 아동을 위한 사회적 기술 교육

좌절, 불안, 분노 조절 방법

스트레스나 불안의 신호를 파악한다.

예: 정서 온도계, 5-점 척도 사용

이완 훈련

휴식을 취하도록 허락해 준다.

혼자 조용히 있도록 장소를 옮겨준다.

고윤주

연세대학교 아동학과 졸업
독일 쾰른대학교 심리학과 박사학위 취득
캐나다 맥길대학교 심리학과에서 박사후 연구 과정 마침
연세대학교 어린이 생활지도 연구원부설 아동상담센터 근무경력
연세대학교, 고려대학교등에 출강 경력
현재 루돌프 어린이 사회성 발달 연구소장

Unstrange Minds :
자폐증의 세계 다시 그리기

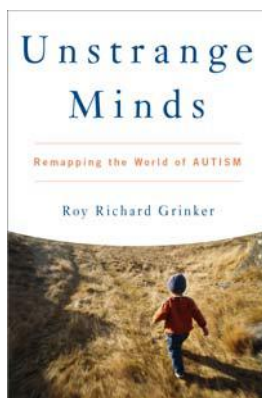
Roy Richard Grinker
미국 조지워싱턴대학교 인류학과 교수

Unstrange Minds: Remapping the World of Autism



New York: Basic Books. Release Date: January 22, 2007

Publicity Contacts: Wendy Carey; wcarey@gwu.edu; Matt Lindsay
mlindsay@gwu.edu; tim.brazier@perseusbooks.com (Basic)



Ituri Forest, Democratic Republic of Congo (formerly Zaire), 1988



Psychiatry in the Grinker Family

- Great Grandfather: Julius Grinker, Psychiatrist (1869-1929)
- Grandfather: Roy R. Grinker Sr., Psychiatrist (1900-1992)
- Father: Roy R. Grinker, Jr., Psychiatrist, Born 1927

- Joyce Y. Chung, Psychiatrist
- Isabel (Sang-Hee). Born, September, 1991.
- Olivia (Sang-Eun). Born, November, 1993

- Myth: Autism is a disease of western civilization
- Reality: Autism exists in history and across cultures

- Myth: Parents are to be blame for autism
- Reality: No one is to blame for autism

- Myth: Autism is one disorder
- Reality: Autism is a spectrum of several different conditions

- Myth: Autism is similar to Reactive Attachment Disorder or "Lack of love."
- Reality: Autism is a set of distinct and complex conditions

- Myth: There is nothing that can be done to help a child with autism
-
- Reality: There is much that can be done: education, medicines, behavioral interventions.

Giverny (Monet's Garden), 2000



Roy Richard Grinker, Ph.D.

- Professor of Anthropology, Human Sciences and International Affairs, George Washington University
- Director, Institute for Ethnographic Research (GWU)
- Editor, Anthropological Quarterly
- Author of 'Unstrange Minds' (2007)

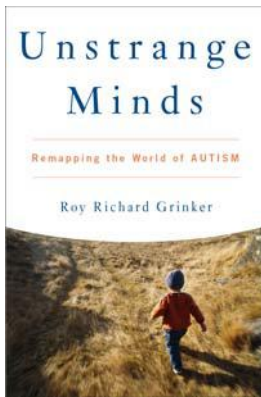
Unstrange Minds:

자폐증의 세계 다시 그리기



New York: Basic Books. 출판일: 2007년 1월 22일

**Publicity Contacts: Wendy Carey; wcarey@gwu.edu; Matt Lindsay
mlindsay@gwu.edu; tim.brazier@perseusbooks.com (Basic)**



이투리 숲, 콩고민주공화국 (舊자이레), 1988



그린커 가족과 정신의학

- 증조부: Julius Grinker, 정신의학자 (1869-1929)
- 조부: Roy R. Grinker Sr., 정신의학자 (1900-1992)
- 부: Roy R. Grinker, Jr., 정신의학자, 1927년생

우리 가족

- Joyce Y. Chung, 정신의학자
- Isabel (상희). 1991년 11월생
- Olivia (상은). 1993년 11월생

- 신화: 자폐증은 서구문명에서만 발견되는 질병이다.
- 사실: 자폐증은 과거에도 존재했고 다양한 문화에서도 발견된다.

- 신화: 자폐증은 부모의 잘못으로 생기는 질병이다.
- 사실: 자폐증은 그 누구의 잘못으로 생기는 병이 아니다.

- 신화: 자폐증은 한 가지 장애만을 일컫는다.
- 사실: 자폐증은 다양한 증상을 보이는 스펙트럼 장애이다.

- 신화: 자폐증은 반응성애착장애 또는 애정 결핍과 비슷하다.
- 사실: 자폐증은 상이하고도 복잡한 질병의 총체이다.

- 신화: 자폐아동을 도울 수 있는 방법은 없다.
- 사실: 도울 수 있는 방법은 많다: 교육, 투약, 행동주의 치료 등

지베르니, 프랑스 (모네의 정원), 2000



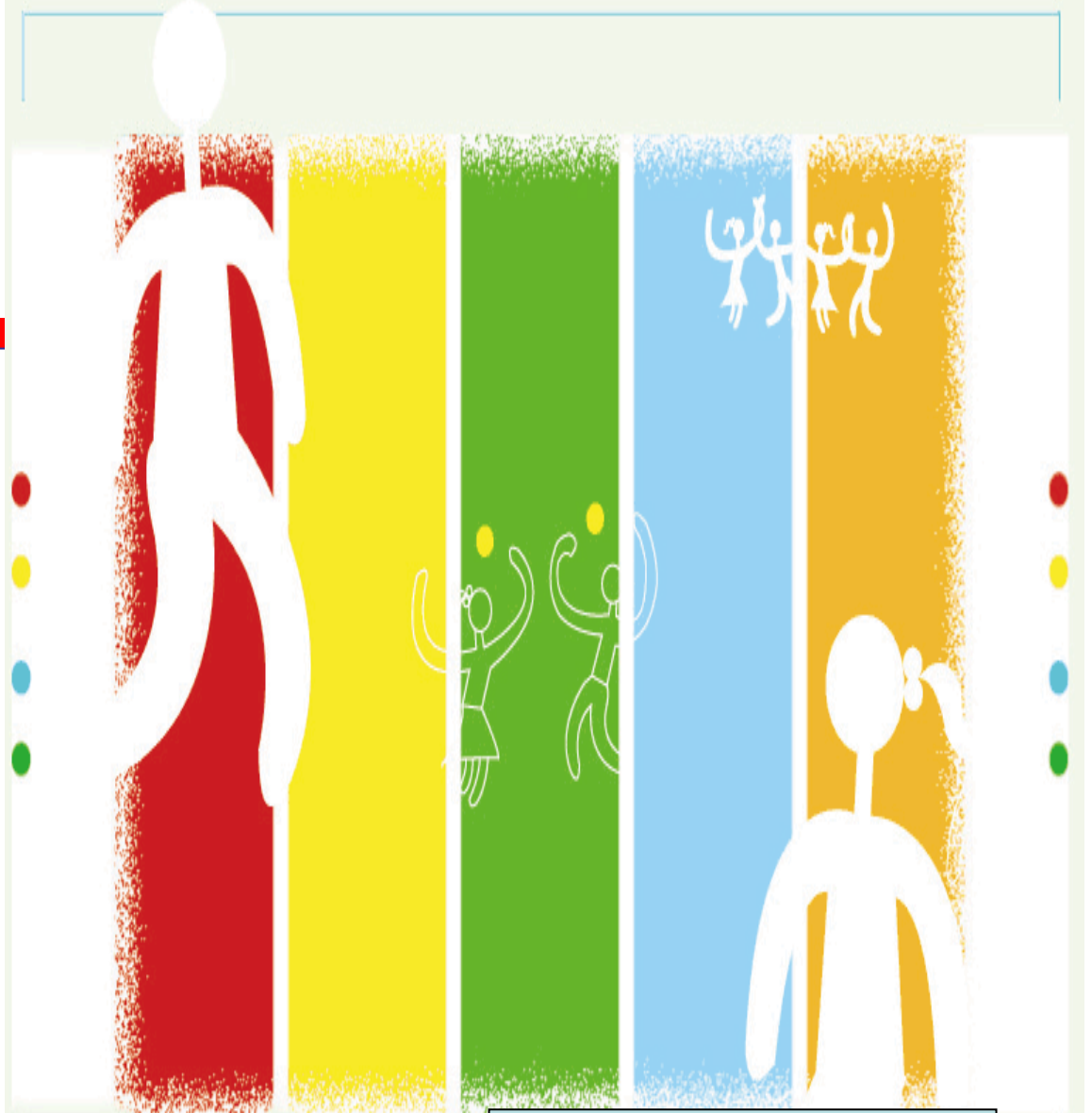
Roy Richard Grinker, Ph.D.

- Professor of Anthropology, Human Sciences and International Affairs, George Washington University
- Director, Institute for Ethnographic Research (GWU)
- Editor, Anthropological Quarterly
- Author of 'Unstrange Minds' (2007)

인류학자가 본 한국에서의 자폐증 :
공유된 의미체계 만들기

조 경 진
한국디지털대학교 문화예술학과 교수

인류학자가 본 한국사회에서의 자폐증:
공유된 의미체계 만들기



한국디지털대학교
조경진

문화와 자폐증

□ 문화인류학이란?

- 특정지역의 **문화적 특수성**을 연구한다
- 의미·가치·행위체계·규범·제도·관행에 대한 연구

□ 합의되지 않은 의미체계

- 발달장애도 마찬가지

□ 문화적 체계로서의 자폐증 세계

한국에서 자폐증의 세계

- 자폐증에 대한 다양한 이해
- 자폐증의 다양한 의미체계

- 자폐증에 대한 막연한 두려움
- 자폐증에 대한 많은 오해
- 자폐증 극복 저해 요인

공유된 의미체계의 부재

□ 정형화된 자폐증

- 일반적으로 사용하는 용어, 그러나 그 구체적인 내용은 알지 못함
- “말아톤”을 통한 자폐증의 정형화: “자폐증은 중증 질환이다.”
- “스펙트럼” 질환이라는 것에 대한 인식 부재

공유된 의미체계의 부재

- 자폐증(또는 자폐 스펙트럼장애) 대신 **반응성애착장애** 진단

- 소아정신의학계 내부에서 자폐증 진단기준이 공유되고 있지 못함

예: 연령에 따른 진단명

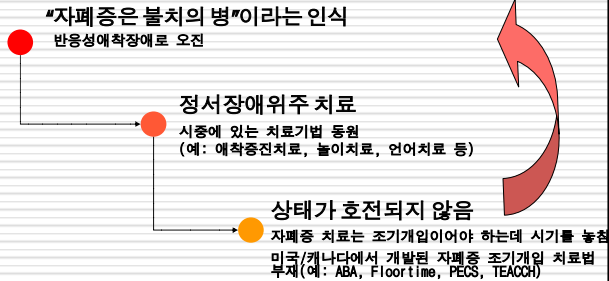
| 연령 | 만 0~3세 | 만 4~6세 | 만 7~10세 | 만 11세 이상 |
|----|---------------------|--------------------|----------------|----------|
| 인수 | 반응성애착장애 | 발달성언어지체 정상 | 아스퍼거 증후군 및 우울증 | |
| 용건 | 반응성애착장애 (3곳에서 동일진단) | 애착장애 반응성애착장애 | 자폐증 | |
| 찬영 | 발달성언어장애 | 반응성애착장애 전반적발달장애 | 자폐스펙트럼장애 | |
| 주환 | 반응성애착장애 | 자폐스펙트럼장애 | | |
| 승훈 | 애착장애 반응성애착장애 | 자폐증 | | 자폐증 |
| 효석 | 반응성애착장애 | 애착장애 정상 | 아스퍼거 증후군 | |

공유된 의미체계의 부재

- 부모의 지식보고: 인터넷과 정보의 무분별한 유통

- ① 전문의료기관 외 종교단체, 복지기관, 치료기관 등에서 자폐증관련 정보 제공
- ② 반응성애착장애를 “유사자폐”로 잘못 규정
- ③ 반응성애착장애는 치유가능한 반면 자폐증은 치유불가능하다는 식으로 대비하면서 개념화
- ④ 전문기관도 자폐증에 대해 공인되지 않은 정보 탑재

“불치의 병”이라는 인식의 악순환



자폐증은 한국에서만 불치의 병?

- 진단기준과 체제의 재정비
- 전문화된 자폐증 치료기법의 필요성
- 미국과 캐나다에서의 성공사례 소개의 필요성
- 성공사례의 축적
- 인식개선의 필요성

책임 떠넘기기에서 협조체제로

- 의사: 반응성애착장애 진단은 아이의 장애를 인정하지 못하는 부모의 잘못
- 부모: 병원에서의 진단은 실질적인 도움이 안됨
- 특수치료사: 우리는 처방하는 대로만 할 뿐

부모의 역할

- 아이에 대한 객관적인 평가와 인정, 그리고 사랑
- 아이 진단에 대한 체계적 공부: 충분한 학습에 근거한 판단(learned judgment)을 할 수 있어야
- 부모간의 네트워크.사회세력화: 정보교환과 압력단체로서 활동

소아정신의학계

- 반응성애착장애 진단의 문제점 의학계에서 공론화, 내부적으로 정리
- 미국과 캐나다의 자폐증 사례 검토, 통문화적 연구 필요
- 부모집단과 특수교육계와 연대: 동학문적인(inter-disciplinary) 접근 필요
- 진단.보험 시스템 재정비

특수교육계

- 자폐증 조기치료 프로그램의 적극적 개발과 기타 발달장애 치료방법으로부터의 분리
- 미국/캐나다에서 개발한 조기치료 프로그램의 도입, 한국실정에 맞게 변형
- 시간적으로 집중적인 프로그램의 집행
- 특수교육비의 낮춤 (교육비로서 소득공제도)
- 자폐아동 통합교육 프로그램의 개발과 집행

“자폐증은 불치의 병이 아니다”

- 기적적인 변화는 없겠지만 “진행중 (a work in progress)”은 가능
 - 성공케이스의 축적
 - 인터넷 청소
 - 개별기적이 아니라 결과는 시스템이 만들어내는 것
-

조경진

한국 디지털대학교 문화예술학과 조교수
미국 The University of Chicago 인류학 박사
미국 American Anthropological Association 회원
한국 인류학회 회원
한국 Latin America 학회 회원

도움을 주신 분들

발표자(발표순)

루돌프 어린이 사회성 발달연구소

고윤주 박사

미국 예일대학교 의과대학

김영신 교수

캐나다 맥길대학교 의과대학

Eric Fombonne 교수

미국 일리노이대학교 의과대학

Bennett Leventhal 교수

미국 조지워싱턴대학교

Roy Richard Grinker 교수

한국디지털대학교

조경진 교수

사례발표

한봉선 (어머니)

자원봉사자(가나다순)

강지은, 김아람, 김정화, 박다은, 이명진