

Through The Lookingglass DukYoung 2008


청소년, 우리의 희망

워 크 슝

ASD (Autism Spectrum Disorder, 자폐스펙트럼 장애):

ASD의 원인과 치료

2008. 5.

주최 :  재단법인 덕영재단

협찬 : 매일경제

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 개몽사업
- ▣ 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 원인과 치료

09:30-10:00	등록
10:00-10:05	덕영재단 소개..... 영상자료
10:05-10:10	덕영재단 이사장 인사말..... 덕영재단 이사장
10:10-10:30	서론: 심포지움 내용 소개..... 고윤주 박사
10:30-12:10	ASD의 원인론의 역사적 고찰..... 에릭 폼본 박사 & 리차드 그린커 박사
12:10-1:10	점심식사
1:10-1:20	온누리사랑챔버 연주..... 온누리사랑챔버
1:20-2:50	ASD의 유전적 그리고 환경적 원인..... 매튜 스테이트 박사 & 김영신 박사
2:50-3:05	휴식
3:05-4:50	최신 진단방법과 치료..... 벤넷 레벤살 박사 & 고윤주 박사
4:50-5:50	부모 토론

※ 위의 일정은 상황에 따라 다소 변경될 수 있습니다.

차 례

ASD의 원인과 치료	7
자폐증과 전반적 발달장애의 원인론	13
자폐에 대한 변화된 시각 1943-2008.....	27
자폐증의 유전학	41
자폐스펙트럼장애의 원인 II : 환경과 환경-유전자의 상호작용	51
자폐스펙트럼장애 : 진단에서 치료까지	63
ASD의 진단과 치료	97

인 사 말

2007년 “ASD 이해와 ASD를 가진 어린이들을 돕는 법” 에 이어 올해도 덕영재단 주최 “ASD(Autism Spectrum Disorder)의 원인과 치료” 워크숍에 관심을 갖고 함께 하여 주신 여러분을 만나게 되어 반갑습니다.

요즘 ASD의 원인 규명에 대한 연구가 활발히 진행되고 있고 과학적인 연구결과들이 발표되고 있습니다. 현재까지 학계에서는 ASD의 원인을 뇌손상이나 정상적인 뇌 성장에 영향을 주는 유전적 요인으로 보는 것으로 알고 있습니다. ASD를 가진 아동들은 원만한 사회관계를 형성하기 힘들고 정규 학교생활에 적응하기 어려우며 성인이 되어서도 사회적응에 많은 어려움이 따른다고 합니다.

지난 몇 년간 워크숍을 준비하면서 국내외에서 ASD에 관련된 많은 자료들을 접할 수 있었고 또한 부모님들 및 교육 관계자들과도 만날 수 있었습니다. 입양한 아들이 ASD진단을 받은 한 어머니와 자원봉사자들이 ASD를 가진 여러 아동들과 함께 뮤지컬을 만드는 과정을 다큐멘터리(“Autism, The Musical”)로 만든 프로그램을 지난달 미국에서 보았습니다. “Miracle Project”(미러클 프로젝트)라고 부르는 이번 뮤지컬에 참여한 아이들과 부모님들의 인터뷰를 보면서 ASD를 가진 아이들과 부모님들의 고충은 한국과 미국이 다르지 않다는 것을 느꼈습니다.

견디기 힘든 고통스러운 순간들에 아이를 붙잡고 “하느님 이 순간을 견딜 수 있는 힘을 주십시오” 라고 기도하며 살고 있는 어머니들, 아이에게 맞는 교육시설과 치료 프로그램 등을 찾아 헤매다 지친 부모들, 특히 제 마음속 깊이 남은 것은 “Value”(가치)를 외치던 한 어머니의 호소입니다. “내가 아이를 사랑하는 것만으로 변화는 일어나지 않습니다. 우리 사회가 이 아이들을 사회의 구성원으로서 존재의 가치를 인정하지 않는 한 사회는 변화의 필요를 느끼지 않기 때문입니다. 그러나 우리가 사회속의 많은 사람들을 하나하나 붙들고 내 아이를 존중하고 존재의 가치를 인정하라 요구할 수는 없지 않습니까?” 하며 울먹이던 어머니는 “저는 제 아이가 저보다 하루먼저 죽기를 기도합니다” 라며 결국 울음을 터트렸습니다.

14세의 딸을 둔 한 아버지는 “저는 악몽을 꾸지 않습니다. 하지만 제가 죽은 후 혼자 살 능력이 없으니 기관에 보내질 딸아이가 그곳에서 다양한 성향의 사람들과 함께 생활해야 할 텐데, 어떤 일을 당해도 자신의 상황을 설명할 수도, 대처할 수도, 방어 할 수도 없어 가해자들에게 가장 쉬운 표적이 될 것을 생각하면 밤새 악몽을 꾸니다” 라고 목메어 하는 말을 들으며 같은 부모의 입장에서 가슴이 터질듯 한 답답함을 느꼈습니다.

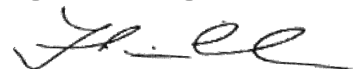
제가 알지 못했던 고통과 아픔이 우리 주위에 너무나 많다는 것 그리고 하루하루 희망대신 있는 힘을 다하여 순간 순간을 견딜 수 있게 해달라고 기도하며 살고 있는 부모님들이 너무 가까운 우리주위에 있다는 것을 깨달았습니다.

우리사회에 존재하는 정신과적인 치료에 대한 잘못된 편견 때문에 적절한 치료를 받지 못해 문제를 심각하게 키우거나 도움이 필요한 아이들이 고통을 감수하며 살아가는 일은 없어야 한다고 생각합니다.

덕영재단에서는 이번 세미나를 통해 ASD에 대한 바른 지식을 알려 많은 분들이 관심을 갖고 우리나라에서도 빠른 시일 내에 ASD를 가진 아이들을 위한 사회적 지원 시스템 구축과 더불어 ASD관련 연구가 더욱 활성화되기를 바라는 마음입니다.

끝으로 이번 워크숍에 장소협찬과 홍보를 하여 주신 매일경제신문과 mbn TV의 장대환 회장님, 정현희 선생님 및 임직원 여러분들 바쁘신 중에도 워크숍을 위해 언제나 많은 도움을 주시는 국내외 발표자 여러분, 오늘 함께 하여 뜻 깊은 연주를 들려줄 손인경 교수님과 온누리 사랑챔버 멤버 및 부모님들, 그리고 세미나 자원봉사자 여러분께 다시 한 번 진심으로 감사드립니다.

덕영재단 이사장 전 헬리시아



ASD의 원인과 치료

고윤주

루돌프 어린이 사회성발달 연구소장

ASD의 원인과 치료

덕영심포지움 2008

루돌프
어린이 사회성 발달 연구소
소장 고윤주

2008년 5월 22일



ASD

자폐스펙트럼 장애: ASD
(Autism Spectrum Disorder)

광범위성 발달 장애: PDD
(Pervasive Developmental Disorder)

- ☞ (1) 사회적 교류의 어려움
- (2) 의사소통의 어려움
- (3) 제한된 관심과 반복적 행동, 특이한 감각반응

부울프 어린이재활성발달연구소

ASD에 속하는 진단명들

- 자폐(Autism) : 고전적 자폐 (정신지체 동반)
고기능 자폐 (지적 장애 없음)
- 아스퍼거 증후군(Asperger Syndrome)
- 비전형자폐(PDD-NOS)
- 그 외 드물게 나타나는 장애:

붕괴성 장애, 레트 증후군

부울프 어린이재활성발달연구소

ASD와 사회적 행동

1. 사회적 행동

- 유아기에는 대부분 “눈맞춤”과 “joint-attention”을 하지 못함.
- 또래들과 어울리지 못하고 혼자서 지냄.
- 성장하면서 사회적 관심이나 욕구가 생기지만 사회적 기술은 발달 못함.
- 상호성을 이해 못함.
- 상냥하거나 다정다감하지 못함.
- 비언어적 사회적 신호들(표정, 몸짓)을 해석 못하거나 이해하지 못함.

부울프 어린이재활성발달연구소

ASD와 의사소통

2. 의사소통 방식

- 말을 못하기도 함
- 반향어, 또는 지연 반향어 사용
- 말의 속도나 억양이 특이하거나 목소리의 크기나 톤이 부적절함.
- 언어적 표현이 엉뚱하거나 특이함 (예, “딩동”, “다다”)
- 문어적 표현
“동생이 너무 과도한 의견을 내세울 때요.”
- 추상적인 개념, 반어법을 이해하기 어려움
- 제스처어를 잘 사용하지 못하거나 과장되게 사용함.

부울프 어린이재활성발달연구소

ASD와 제한된 관심

- 자신에게 꽂힌 주제를 계속 반복적으로 말함.
동물(공룡, 곤충), 역사, 지식들, 도량형
- 관심의 범위가 매우 좁음.
자동차, 기차, 교통 표지판...
- 세부적인 것에 대한 관심
바퀴, 상품사용 안내서
- 상상력과 놀이 기술이 제한됨.
반복적이고 단순한 놀이
(예, 물건 떨어뜨리기, 열고 닫기)
- 반복적인 행동
(예, 책장 넘기기, 두드리기,)



부울프 어린이재활성발달연구소

ASD와 특이한 감각적 반응

- 시각: 반복적인 움직임 보기 (예, 돌아가는 것)
특이한 각도로 보기
- 청각: 똑같은 소리 반복적으로 듣기
남이 못 듣는 소리 듣기
- 미각: 편식 (예, 갈아서 조리해도 바로 토함)
- 후각: 냄새에 대한 반응이 다름
(예, 혐오스런 냄새에 집착, 향기를 거부함)
- 촉각: 반복적으로 만지기, 누워서 자지 않음,
변기에 앉지 않음,
특정 감각의 음식 거부 (예, 유동식, 미역)

부울프 어린이재활성발달연구소

ASD와 관련된 진단들

동반장애:

정신지체, 언어장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애,
틱 장애, 강박 장애, 불안 장애, 우울 장애 등

ASD대신 흔하게 받는 다른 진단들:

- 저기능의 경우: 정신지체
- 고기능의 경우: 언어장애, ADHD, 우울장애
불안장애, (반응성 애착 장애)



진단이 정확하지 않은 경우, 원인규명이
잘못되고 적절한 치료를 받지 못하게 됨.

루돌프 어린이사회성발달연구소

오늘의 강연

ASD의 원인론에 대한 역사적 고찰:
에릭 폼본 & 리차드 그린커

ASD의 유전적 원인과 환경적 원인:
메트 스테이트 & 김영신

ASD의 최신 진단 방법과 치료:
벤넷 레벤살 & 고윤주

루돌프 어린이사회성발달연구소

ASD의 원인과 치료

덕영심포지움 2008

루돌프
어린이 사회성 발달 연구소
소장 고윤주

2008년 5월 22일



자폐증과 전반적 발달장애의 원인론

Eric Fombonne

캐나다 맥길대학교 의과대학 정신과 교수

자폐증과 전반적 발달장애의 원인론

덕영 심포지엄

2008년 5월 22일

에릭 품본 교수
몬트리올 어린이병원
맥길대학교



개요

뇌장애로서의 자폐증
 특정 의학적 증후군/장애
 감염
 태아기 약물 노출
 산후의 합병증
 면역
 결론

이후의 발달

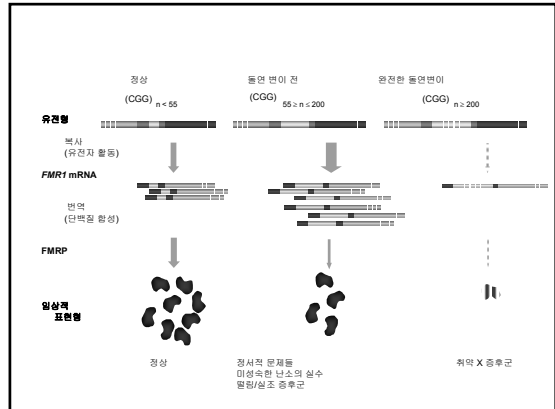
1970년 경

- **뇌의 관련 여부에 관한 증거들**
간질, 정신지체, 특이한 심리평가 프로파일
- **심리사회적 원인에 대한 증거는 없음**
정상적인 부모 양육과 가족 기능
- **장기적인 결과의 빈약함**
 - 초기 중단적 연구들
 - 예후를 알기 위한 지능과 언어 발달의 중요성
- **정신분열병/정신병과 결별**
- **교육적 중재의 증거들**
구조화된 환경의 역할
부모가 참여하는 중재

취약 X와 자폐증 (1)

- 다운 증후군 다음으로 가장 흔한 선천성 정신지체의 원인은 염색체 이상이다.
- 표현형: 크게 튀어나온 귀, 중간 정도에서 심한 정도의 정신지체, 언어지체, 과잉행동
- Xq 27.3의 FMR1 유전자 사이에 CGG 트리플렛 리피터션이 불안정하게 증폭됨 : ~ 5 to 44 CGG 는 정상임
 ~ 45 to 54 CGG "회색 지대"에 있음
 ~ 55 to 200 CGG 변이 전 상태임
 > 200 CGG 비정상적 메틸레이션
 ↳ FMRP 가 생산되지 않음
- 유병율 / 10,000 :

	완전한 증후군	변이 전
남자	2.4	12.3
여자	1.6	38.6



취약 X와 자폐증

- 대략 자폐증을 가진 아동의 2%에서 6% 가 취약 X 증후군을 가지고 있음 (Brown et al. 1986, Hagerman 1996, Bailey et al. 1993)
- 대략 취약 X 증후군을 가진 아동의 15% to 35% 가 자폐증을 가지고 있음 (Baumgardner et al. 1995, Hagerman et al. 1986, Reiss & Freund 1992, Cohen 1995, Turk & Graham 1997, Bailey et al. 1998; Rogers et al., 2001)
- 자폐와 유사한 증상들이 취약 X 증후군을 가진 대부분의 사람에게서 나타남
- 취약 X 증후군과 자폐증을 가진 **남자 아동들은 둘 중에 하나만 가지고 있는 경우보다 지능이 낮다** (Bailey et al. 1998, 1999)

결절성 경화증 복합체 (TSC)

- 신경피부증후군 : 뇌와 여러 장기 (피부, 신장, 눈, 심장, 폐) 에 있는 양성종양들 (hamartomas) ; 자외선 Wood light에 보이는 탈색된 반점들 (ash-leaf 모양); 얼굴의 혈관성유종과 우툴두툴한 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 tuberlin

결절성 경화증 복합체 (TSC)

- 세포 크기와 분열을 통제하기 위해서 Hamartin과 tuberin이 결합하여 mTOR을 조절하는 단백질 복합체가 된다.
- TSC1 : 가족 사례의 85% ; TSC2 산발적인 사례의 70% (더 심각한 표현형)
- 자폐증과 밀접한 관련성
 자폐에서 TS : \approx 1%
 TS에서 자폐 : 20 -60%

측두 결절과 자폐증

	자폐증/비전형	TS
결절의 위치	9명	9명
전두엽	7	5
측두엽	8	0
소뇌	3	1
통제 영역*	8	6

* : 후두와 두정엽

Bolton & Griffiths, 1997

TL 간질파와 자폐

TL 간질파	TS	TS - 자폐
거의 없는		
- 수(명)	13	0
- 평균 연령	15.6	-
어느 정도		
- 수(명)	19	7
- 평균 연령	15.5	7
상당한		
- 수(명)	2	11
- 평균 연령	19	5.6

Bolton et al., 2002

다른 유전적 이상/장애

15 염색체 이상 +++

양열만과 프레더 윌리 증후군
 Isodicentric 15q 염색체 증후군

페닐케토뇨증 (PKU)

선천성 대사 이상: 다량의 페닐알라닌의 축적과 함께 페닐알라닌 hydroxylaseAH의 부족; 열성, 유병률 1/10,000; 체계적인 신생아 검사 가능, 식이요법으로 치료 가능

외비우스 증후군

염색체 13q12.2 - q13; 뇌간 이상, 두개골의 신경 마비

다른 증후군들: 다른 증후군, velocardiofacial 증후군 (CATCH22 microdeletion on 22q11.2) etc..

페닐케토뇨증 (PKU)

- 선천성 대사 이상: 다량의 페닐알라닌의 축적과 함께 페닐알라닌 hydroxylaseAH의 부족; 열성
- 유병률=1/10,000 백인 (터키와 아이리쉬인들에게는 더 많고 일본에서는 더 적음)
- PKU 아동의 50%가 자폐적 증상을 보임
Bliumina, 1975
- 식이요법을 하면서 자폐 증상이 감소함
Lowe et al. 1980
- 자폐증에서는 적음 (2-5%)
Lowe et al. 1980; Moreno et al., 1992
- 신생아 선별 검진 그러나 그렇게 보편적이지 않은...

선천성 시각장애와 청각 장애

- 선천성 시각 장애의 30%가 자폐적
Hobson and Bislg, 2003
 - Leber's 선천성 흑내장
 - 망막의 미성숙
- 시각 장애 아동 진단의 어려움
- 청각 손상: 11-12/10,000
 - 간혹 자폐진단 받음, 주로 늦게
(Royer et al., 2003)
 - 자폐장애와 시각장애를 가진 아동과 자폐장애와 청각장애를 가진 아동간의 증상 차이는 없음.

감염원

태내 감염:

산모가 열리났는지 회상에 기초하여
다음의 감염원을 제외하면 비알관됨 ...

선천성 풍진

1963-64 US 역학

선천성 풍진 아동에게서 ASD의 위험성 증가
(Chess, 1971)

1/3이 추후 검진에서 진단을 더 이상 받지 않음
최근에는 드물다

산후 감염

다양한 감염원에 대한 통제되지 않은 사례 보고들
출생 계절 연구: 대체로 부정적임

태내기 약물 노출

- 벨프로산 (간질 그리고 조증 치료제)
 - 벨프로산의 최기형물질은 이미 알려져 있음
 - 자폐증이 증가했다는 보고들

- 임신 20-24 일경에 탈리도미드

Stromland et al., 1994

- 다른 약물의 증거는 약함 (미조프로스톨, 테르부탈린,...)
- 음주 영향의 증거는 없음 (임신중의 음주는 태아에게 손상을 주지만, 태아알콜 증후군 (FAS) 에 자폐증은 포함 안 됨)

임신 출산 합병증

여러 연구에서 ASD의 '최적성'을 감소시킨다고 보고됨.

'최적성' 측정치는 다양한 위험 요인들을 고려하여 산출한 합성지수

그러나 이 지수를 산출하면서, 고려해야 할 변수들이 완벽하게 통제되지 않은 점이 있다. (예, 출산경력, 산모의 나이, 유전적 로딩,...)

	No. of Cases (n = 465)	No. of Control Subjects (n = 1312)	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	P Value	χ^2 Test
Pregnancy complications					
Threatened abortion at <20 wk	39	48	2.41* (1.66-3.73)	< .001	16.52
Urinary tract infection	17	48	0.70 (0.40-1.20)	.19	1.75
Preeclampsia	33	94	0.99 (0.66-1.50)	.96	0.002
Antepartum hemorrhage	18	47	1.09 (0.62-1.89)	.77	1.08
Placental membrane rupture	14	38	1.84 (0.96-3.54)	.09	0.02
Other	36	209	1.36 (1.04-1.78)	.03	4.93
Anesthesia used†					
Epidural caudal	191	290	1.08* (1.12-2.51)	.01	6.48
General	25	60	1.27 (0.79-2.02)	.43	0.63
Other	109	349	1.50 (0.78-1.74)	.47	0.53
Labor onset					
No labor	83	140	2.04* (1.50-2.76)	< .001	31.26
Induced	131	314	1.43* (1.12-1.83)	.004	8.11
Labor complications					
Placental delivery	19	49	0.77 (0.46-1.29)	.32	1.00
Fetal distress	88	168	1.08* (1.20-2.11)	.009	10.47
Umbilical cord around neck	34	89	1.09 (0.72-1.64)	.70	1.15
Cephalopelvic disproportion	33	78	1.21 (0.79-1.84)	.38	0.78
Placental hemorrhage >500 mL	13	16	2.20* (1.14-4.09)	.02	3.32
Other	192	413	1.33 (1.24-1.50)	< .001	15.44
Delivery type					
Vaginal or vacuum	88	258	1.14 (0.86-1.50)	.38	0.78
Elective cesarean section	77	125	2.05* (1.49-2.82)	< .001	30.55
Emergency cesarean section	57	121	1.57* (1.11-2.22)	.01	6.55
Presentations					
Breech	33	63	1.52 (0.90-2.50)	.06	3.58
Neonatal variables					
Special care needed	48	189	0.92 (0.61-1.37)	.67	0.19
Resuscitation needed	169	468	1.83 (0.83-1.29)	.77	0.06
Time to spontaneous respiration > 1 min	72	162	1.42* (1.05-1.93)	.02	3.19
Apgar score at 1 min < 7	54	66	1.64* (1.10-2.43)	.01	6.00
Privately insured patient	239	638	0.94 (0.76-1.17)	.59	0.29

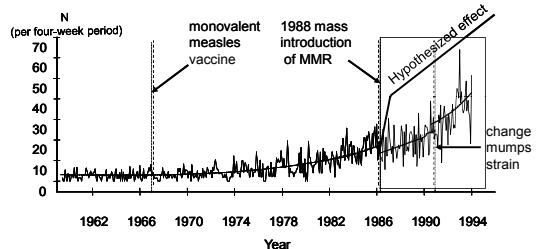
J. Glassom et al., 2004

다른 위험 요인

- 엄마와 아빠 나이가 늘어짐
- 자동-면역 장애들의 가족력 (?)
- 엄마의 갑상선 이상, 임신 중 천식, 등.. (?)

NAS 역학 연구

100,000 출생당 자폐 장애 수



Chen, Fombonne et al., 2004

MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study

Liam Smeeth, Claire Cook, Eric Fombonne, Lisa Heavey, Laura C Rodrigues, Peter G Smith, Andrew J Hall

Summary

Background Concern that measles-mumps-rubella (MMR) vaccination might cause autism has led to a fall in vaccine coverage. We investigated whether MMR vaccination is associated with an increased risk of autism or other pervasive developmental disorders.

Methods We did a matched case-control study using the UK General Practice Research Database. Cases were people born in 1973 or later who had first recorded diagnosis of pervasive developmental disorder while registered with a contributing general practice between 1987 and 2001. Controls were matched on age, sex, and general practice.

Findings 1294 cases and 4469 controls were included. 1010 cases (78.1%) had MMR vaccination recorded before diagnosis, compared with 3671 controls (82.1%) before the age at which their matched case was diagnosed. After adjustment for age at joining the database, the odds ratio for association between MMR and pervasive developmental disorder was 0.86 (95% CI 0.68-1.09). Findings were similar when restricted to children with a diagnosis of autism, to those vaccinated with MMR before the third birthday, or to the period before media coverage of the hypothesis linking MMR with autism.

Interpretation Our findings suggest that MMR vaccination is not associated with an increased risk of pervasive developmental disorders.

Lancet, 2004

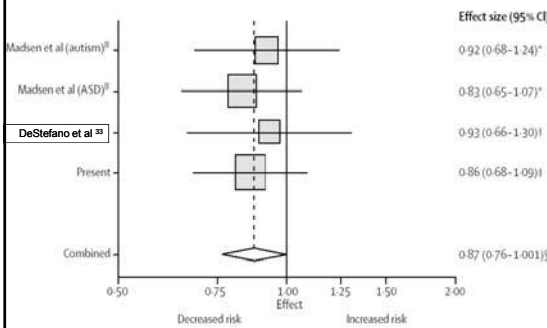
자폐 또는 다른 전반적 발달 장애와 MMR의 관련성

	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*	p (for adjusted OR)
MMR vaccination before index date			
Autism only			
No MMR vaccination	(1.0)		
Vaccinated with MMR	0.77 (0.60-0.98)	0.88 (0.67-1.15)	0.35
Other PDDs only			
No MMR vaccination	(1.0)		
Vaccinated with MMR	0.60 (0.39-0.92)	0.75 (0.46-1.23)	0.25

OR=odds ratio. *Adjusted for age/joined GP/PRD.

Smeeth et al. 2004

MMR 과 자폐증의 메타 분석



Smeeth et al. 2004

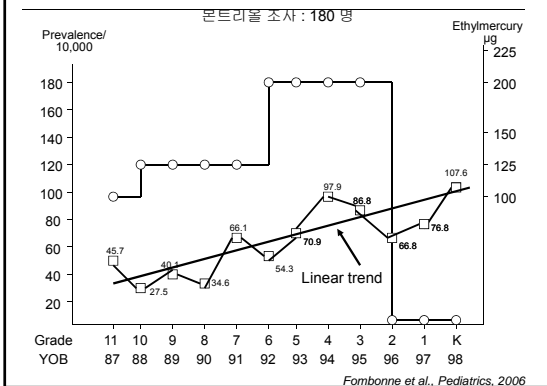
미나마따 병



이라크 살균제 중독
1960-70년대



출생년에 따른 유병율과 티메로살 노출



Fombonne et al., Pediatrics, 2006

다른 환경적 요인들..?

가능하며 염두에 두어야 할 것들

- 유전적 요인의 강세 (유전성>90%)
- 이란성 쌍애아의 위험율은 형제간의 위험율보다 높지 않음
- 신경병리학적 연구 결과들에 따르면, 비정상적 뇌발달은 임신 28주 이전에 (Purkinje cells and olivary neurons)
- 드물지만 위험을 증가시키는 환경적 노출은 아주 임신 초기에 일어난다.

The etiology of autism and PDDs

DukYoung Foundation Symposium

May 22nd, 2008

Pr. Eric Fombonne
Montreal Children's
Hospital
McGill University



Outline

- Autism as a brain disorder
- Specific medical syndromes/disorders
- Infections
- Prenatal drug exposures
- Obstetric/perinatal complications
- Immunizations
- Conclusion

Further developments

Circa 1970

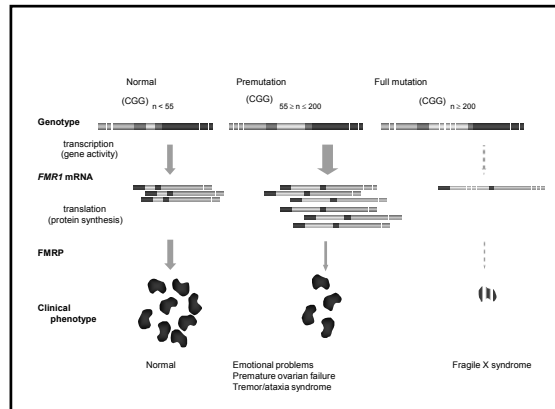
- Evidence of brain involvement
 - epilepsy, mental retardation, unusual psychometric profile
- No evidence for psychosocial causes
 - normal parenting practices and family functioning
- Poor long term outcomes
 - first longitudinal studies
 - prognostic significance of IQ and language development
- Separation from schizophrenia/psychosis
- Evidence for educational interventions
 - role of structure in the environment
 - parental involvement in interventions

Fragile X and autism (1)

- Most common cause of inherited MR, second to Down syndrome as a known chromosomal cause of MR.
- Phenotype: macroorchidism, large protruding ears, moderate to severe MR, language delay, hyperactivity
- Unstable amplification of CGG triplet repetition within FMR1 gene on Xq 27.3:
 - ~ 5 to 44 CGG is normal
 - ~ 45 to 54 CGG is in the "gray zone"
 - ~ 55 to 200 CGG is premutation state
 - > 200 CGG is abnormal methylation
 - ↳ no FMRP is produced

- Prevalence / 10, 000 :

	full syndrome	premutation
males	2.4	12.3
females	1.6	38.6



Fragile X and Autism

- Approximately 2% to 6% of children with autism have fragile X syndrome (*Brown et al. 1986, Hagerman 1996, Bailey et al. 1993*)
- Approximately 15% to 35% of children with FXS have autism (*Baumgardner et al. 1995, Hagerman et al. 1986, Reiss & Freund 1992, Cohen 1995, Turk & Graham 1997, Bailey et al. 1998; Rogers et al., 2001*)
- Autistic-like features are seen in the majority of patients with FXS
- Boys with FXS and autism have a lower IQ than those with FXS or those with autism (*Bailey et al. 1998, 1999*)

Tuberous sclerosis complex (TSC)

- 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 tuberlin

Tuberous sclerosis complex (TSC)

- hamartin and tuberin bind together in a protein complex that regulates mTOR (mammalian target of rapamycin) for control of cell size and proliferation
- TSC1 : 85% of familial cases; TSC2 70% of sporadic cases (more severe phenotype)
- Strong connection with autism
 TS in autism : \cong 1%
 autism in TS : 20 –60%

Temporal tubers and autism

<u>Tuber location</u>	Autism/atypical	TS only
	<u>N=9</u>	<u>N=9</u>
Frontal lobe	7	5
Temporal lobe	8	0
Cerebellum	3	1
Control region*	8	6

* : Occipital and parietal lobes

Bolton & Griffiths, 1997

TL epileptiform activity and autism

<u>TL Epileptiform focus</u>	<u>TS - only</u>	<u>TS - autism</u>
Little		
- N	13	0
- mean age	15.6	-
Some		
- N	19	7
- mean age	15.5	7
Substantial		
- N	2	11
- mean age	19	5.6

Bolton et al., 2002

Other genetic abnormalities/disorders

Chromosome 15 anomalies +++

Angelman and Prader-Willi syndrome
 Isodicentric chromosome 15q syndrome

Phenylketonuria (PKU)

Inborn metabolism error: deficit in phenylalanine hydroxylaseAH with accumulation of high levels of phenylalanine; recessive, prevalence 1/10,000; systematic newborn screening available, treatable with diet

Möbius syndrome

Chromosome 13q12.2 - q13; brainstem abnormalities, cranial nerve paralysis

Other syndromes: Down syndrome, velocardiofacial syndrome (CATCH22 microdeletion on 22q11.2) etc..

Phenylketonuria (PKU)

- Inborn metabolism error: deficit in PAH with accumulation of high levels of phenylalanine; recessive
- P=1/10,000 in Caucasians (more in Turks and Irish, less in Japanese)
- up to 50% of PKU children display autistic symptomatology *Blumina, 1975*
- autistic symptoms improve after dietary therapy *Lowe et al. 1980*
- rare in autism (2-5%)
Lowe et al. 1980; Moreno et al., 1992
- New born screening but not universal...

Congenital blindness and deafness

- Up to 30% with CB are autistic *Hobson and Bisig, 2003*
 - Leber's congenital amaurosis
 - retinopathy of prematurity
- Major diagnostic difficulties in blind children
- Hearing impairments: 11-12/10,000
 - some diagnosed with autism, often late (*Royer et al., 2003*)
 - no symptom difference between deaf and hearing autistic children

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 drug exposures

- Valproic acid (antiepileptic and antimanic drug)
 - Known teratogenicity of valproic acid
 - Reports of increased rate of autism
- Thalidomide at 20-24 days of gestation

Stromland et al., 1994
- Weak evidence for other drugs (misoprostol, terbutalin,...)
- No evidence for alcohol (drinking during pregnancy leads to fetal damage but fetal alcohol syndrome (FAS) does not include autism)

Pregnancy and obstetric complications

Decreased 'optimality' in ASD in several studies

Optimality measures are composite scores lumping together an heterogeneous set of risk variables, and of dubious biological validity

Other methodological problems include lack of control for confounding (ie parity, maternal age, genetic loading,...)

	No. of Cases (n = 465)	No. of Control Subjects (n = 1312)	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	P Value	χ^2 Test
Pregnancy complications					
Threatened abortion at <20 wk	39	48	2.41* (1.66-3.73)	< .001	16.52
Urinary tract infection	17	48	0.70 (0.40-1.20)	.19	1.75
Pre-eclampsia	33	94	0.99 (0.66-1.50)	.96	0.002
Amniotic membrane rupture	18	47	1.09 (0.62-1.89)	.77	0.08
Premature membrane rupture	14	38	1.84 (0.66-5.34)	.30	0.02
Other	36	209	1.36 (1.04-1.78)	.03	4.93
Anesthetics used†					
Epidural analgesia	191	290	1.08* (1.12-2.31)	.01	6.48
General	25	60	1.27 (0.79-2.02)	.43	0.63
Other	109	349	1.50 (0.78-1.74)	.47	0.53
Labour onset					
No labour	83	140	2.04* (1.50-2.76)	< .001	31.26
Induced	131	314	1.43* (1.12-1.83)	.004	8.11
Labour complications					
Pre-eclampsia/delivery	19	49	0.77 (0.46-1.29)	.32	1.00
Fetal distress	88	108	1.39* (1.20-2.11)	.009	10.47
Umbilical cord around neck	34	89	1.09 (0.72-1.64)	.70	0.16
Cephalopelvic disproportion	33	78	1.21 (0.79-1.84)	.38	0.78
Prostaglandin hemorrhage >500 mL	13	16	2.20* (1.11-4.39)	.02	3.32
Other	192	413	1.33 (1.24-1.42)	< .001	15.44
Delivery type					
Forceps or vacuum	88	258	1.14 (0.86-1.50)	.38	0.78
Elective cesarean section	77	125	2.05* (1.49-2.82)	< .001	30.55
Emergency cesarean section	57	121	1.57* (1.11-2.22)	.01	6.55
Presentations					
Breech	33	63	1.52 (0.98-2.36)	.06	3.58
Neonatal variables					
Special care needed	48	189	0.92 (0.61-1.37)	.67	0.19
Resuscitation needed	169	468	1.83 (0.83-1.29)	.77	0.06
Time to spontaneous respiration > 1 min	72	162	1.42* (1.06-1.90)	.02	3.14
Apgar score at 1 min < 7	54	66	1.64* (1.10-2.43)	.01	6.00
Privately insured patient	239	638	0.94 (0.76-1.17)	.59	0.29

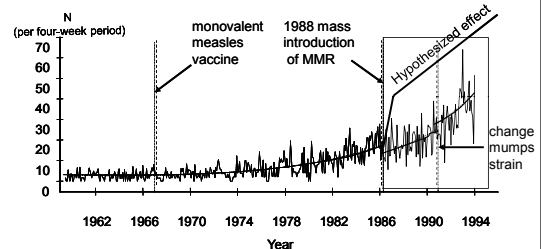
J. Glassom et al. 2004

Other risk factors

- Increased paternal and maternal age
- Family history of auto-immune disorders (?)
- Maternal thyroid disease, asthma during pregnancy, etc.. (?)

NAS epidemiological survey

Autism Disorder count per 100,000 births



Chen, Fombonne et al., 2004

MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study

Liam Smeeth, Claire Cook, Eric Fombonne, Lisa Heavey, Laura C Rodrigues, Peter G Smith, Andrew J Hall

Summary

Background Concern that measles-mumps-rubella (MMR) vaccination might cause autism has led to a fall in vaccine coverage. We investigated whether MMR vaccination is associated with an increased risk of autism or other pervasive developmental disorders.

Methods We did a matched case-control study using the UK General Practice Research Database. Cases were people born in 1973 or later who had first recorded diagnosis of pervasive developmental disorder while registered with a contributing general practice between 1987 and 2001. Controls were matched on age, sex, and general practice.

Findings 1294 cases and 4469 controls were included. 1010 cases (78.1%) had MMR vaccination recorded before diagnosis, compared with 3671 controls (82.1%) before the age at which their matched case was diagnosed. After adjustment for age at joining the database, the odds ratio for association between MMR and pervasive developmental disorder was 0.86 (95% CI 0.68-1.09). Findings were similar when restricted to children with a diagnosis of autism, to those vaccinated with MMR before the third birthday, or to the period before media coverage of the hypothesis linking MMR with autism.

Interpretation Our findings suggest that MMR vaccination is not associated with an increased risk of pervasive developmental disorders.

Lancet, 2004

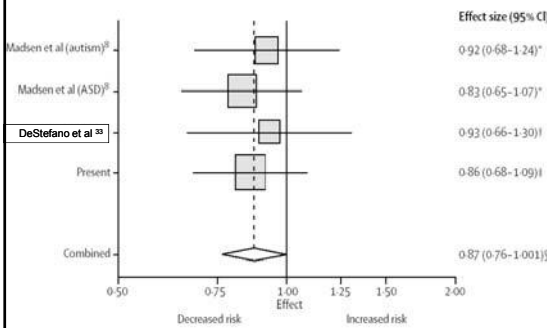
Association between diagnosis of autism or other PDD and MMR

	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*	p (for adjusted OR)
MMR vaccination before index date			
Autism only			
No MMR vaccination	(1.0)		
Vaccinated with MMR	0.77 (0.60-0.98)	0.88 (0.67-1.15)	0.35
Other PDDs only			
No MMR vaccination	(1.0)		
Vaccinated with MMR	0.60 (0.39-0.92)	0.75 (0.46-1.23)	0.25

OR=odds ratio. *Adjusted for age/joined GP/ID.

Smeeth et al., 2004

Meta-analysis of MMR and autism



Smeeth et al., 2004

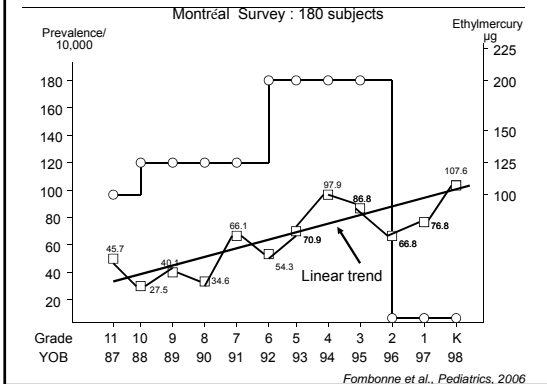
Minamata disease



Iraq fungicid
intoxications 1960-70s



Birth cohort prevalence rates and thimerosal exposure



Fombonne et al., Pediatrics, 2006

Other environmental factors..?

Possible but bear in mind

- The strength of genetic factors (heritability > 90%)
- The DZ twin risk is not higher than the sibling risk
- Neuropathology indicates abnormal brain development before 28 weeks of gestation (Purkinje cells and olivary neurons)
- Rare environmental exposures that increase the risk occur very early in gestation

자폐에 대한 변화된 시각 1943-2008

Roy Richard Grinker

미국 조지워싱턴대학교 인류학과 교수

자폐에 대한 변화된 시각 1943-2008



Roy Richard Grinker

미국 조지워싱턴대학교 인류학과 교수

지베르니에서 이자벨, 2000



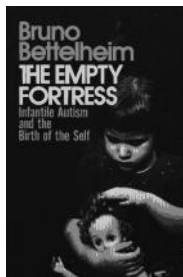
레오 칸너



한스아스퍼거



부르노 베틀하임



사회적 변화들

- 소아정신과학의 탄생 (1950s)
- 탈원화, 시설 수용 탈피 (1970s)
- “자폐증” 개념의 확대 (1980s-90s)
- 옹호(집단)이 나타남 (1990s)
- 정신분석학의 쇠퇴 (1990s)
- 장애인 교육법(IDEA) (1991)



The FedEx logo, featuring the word "FedEx" in a bold, sans-serif font. The letter "E" is stylized with a white arrow pointing to the right, and a registered trademark symbol (®) is located to the right of the "x".The FedEx logo, identical to the one in the previous block, featuring the word "FedEx" with a stylized arrow in the "E" and a registered trademark symbol.

진단기준의 확대

1. 자폐증은 모든 계층과 인종에서 나타난다는 인식



진단 기준의 확대

2. 기존 진단의 대체
 - A. 아동기 정신분열병
 - B. 유전적 장애
 - C. 최근의 표현형들(phenotypes)



광범위성 발달 장애

- 자폐 장애
- 비전형 자폐 장애 (PDD-NOS)
- 레트 장애
- 아동기 붕괴성 장애
- 아스퍼거 장애

진단 기준의 확대

3. 진단 연령

- A. 더 어려짐
- B. 더 늦어짐

미네소타에서 1989년에 출생한 어린이의 자폐 유병률

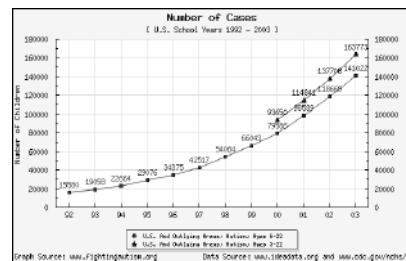
- 나이와 함께 유병률이 증가함
 - 같은 세대(cohort)에서, 15세가 될 때 까지 유병률이 해마다 계속 증가하였음
- 6세 때 10,000명 중 13명
 - 9세 때 10,000명 중 21명
 - 11세 때 10,000명 중 33명

자폐증과 장애인 교육법(IDEA)

- 1991-2 학기에 처음으로 시작됨.
- 8년 후, 여러 주에서 급속하게 몇 천 퍼센트씩 증가함

- 국가 평균: 544%
- 알라바마: 1000%
- 켄터키: 2000%

IDEA 분류



외상성 뇌손상과 장애인 교육법 (IDEA)

- 1991년 2학기 동안에 외상성 뇌손상이 처음으로 소개됨.
- 8년 후, 대부분의 주에서 몇 천 퍼센트씩 증가

각 문화마다 자폐증의 원인론에 대한 믿음

- 프랑스
- 남 아메리카
- 이스라엘
- 한국

부모님전상서 (한국)



말아톤 (한국)



말아톤 (한국)



The Changing View of Autism 1943–2008



Roy Richard Grinker

Isabel at Giverny, 2000



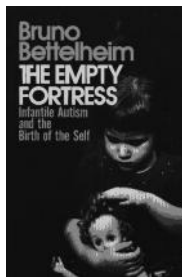
Leo Kanner



Hans Asperger



Bruno Bettelheim



Social Changes

- Birth of Child Psychiatry (1950s)
- De-institutionalization (1970s)
- Broader concept of "autism" (1980s-90s)
- Rise of Advocacy (1990s)
- Decline of Psychoanalysis (1990s)
- IDEA (1991)



The FedEx logo, featuring the word "FedEx" in a bold, sans-serif font. The "E" is stylized with a grey arrow pointing to the right. A registered trademark symbol (®) is located at the end of the word.The FedEx logo, identical to the one in the previous block, featuring the word "FedEx" in a bold, sans-serif font with a grey arrow in the "E" and a registered trademark symbol (®).

Diagnostic Net Widens

- 1. Recognition that autism affects all classes and races.



A. Diagnostic Net Widens

2. Diagnostic Substitution

- A. Childhood schizophrenia
- B. Genetic disorders
- C. Newer phenotypes

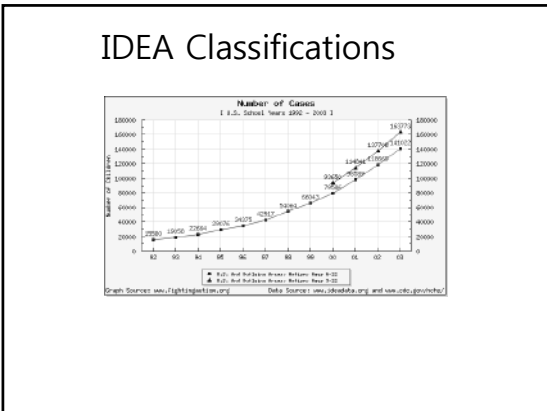


- ### Pervasive Developmental Disorders
- Autistic Disorder
 - Prevasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified (PDD-NOS)
 - Rett's Disorder
 - Childhood Disintegrative Disorder
 - Asperger's Disorder

- ### Diagnostic Net Widens
- #### Age of Diagnosis
- A. earlier
 - B. later

- ### Prevalence of Autism Among Children born in 1989, Minnesota
- prevalence increased with age
 - In the same cohort, prevalence rose every year up until age 15
 - 13 in 10,000 at age 6
 - 21 in 10,000 at age 9
 - 33 in 10,000 at age 11

- ### Autism and the IDEA
- First introduced during the 1991-2 school year
 - After 8 years, increases of several thousand percent in many states
 - National Average: 544%
 - Alabama: 1000%
 - Kentucky: 2000%



Traumatic Brain Injury and IDEA

- Traumatic Brain Injury first introduced during the 1991-2 school year
- After 8 years, increases of several thousand percent in most states

Beliefs about Autism Etiology Across Cultures

- France
- South America
- Israel
- Korea

Letters to my Parents (South Korea)



Marathon (South Korea)



Marathon (South Korea)



자폐증의 유전학

Matthew W. State

미국 예일대학교 의과대학 소아청소년정신과 교수

자폐증의 유전학

Matthew W. State, 의학박사

도날드 코헨 부교수

어린이연구소

유전학 부교수

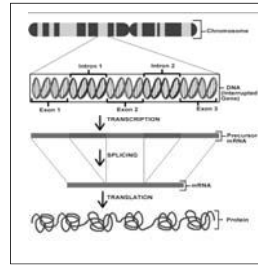
예일대학교 의과대학

배경 1

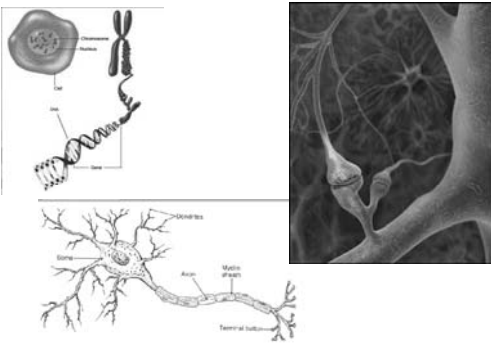
- DNA: 세대간의 유전적 정보를 전달하는 물질
- 유전 부호: 약 30억 개의 ACGT 염기 서열로 이루어짐
- ACGT

QuickTime™ and a decompressor are needed to see this picture.

배경 2



- 유전자는 전체 DNA의 10% 정도를 차지
- 유전자는 단백질을 만드는 정보의 기록
- 단백질: 생물학적으로 다양한 기능



유전적 변이

- DNA의 염기 서열과 구조는 사람에 따라 다양한 변이를 가짐
- 이러한 변이는 특정한 사람이 특정한 유전적 조건을 갖도록 함
- “질병 유전자”는 DNA의 변이로 그 DNA가 구성하는 유전자가 만드는 단백질의 기능을 변화시킴
- 이러한 변이의 빈도는 다양

자폐증이 유전적 질환이라는 증거는 무엇인가?

- 자폐증의 빈도가 높은 가족의 존재
- 일란성 쌍둥이가 이란성 쌍둥이보다 자폐 성향을 공유할 가능성이 높다는 사실
- 자폐증을 가진 어린이는 정상 어린이보다 염색체의 이상을 가질 확률이 100배 이상

자폐증 유전 연구의 현황

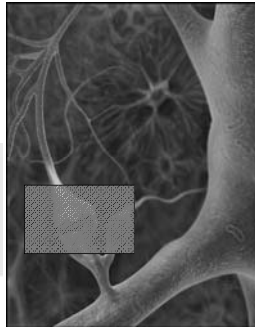
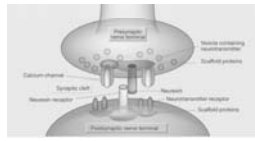
- 유전자가 중요한 역할을 한다는 증거가 분명함에도 불구하고, 자폐 성향에 기여하는 결정적 유전자의 존재는 아직까지 미스터리
- 자폐증이 단 한 개 유전자의 이상으로 생기지 않는다는 사실은 분명
- 자폐 성향을 유발하는 유전자가 다수 존재하는 것은 분명하지만, 그 중 대부분은 아직 밝혀지지 않음

자주 발견되는 유전적 변이

- 지난 10여 년 간 자폐증의 위험 인자가 되는 유전자에 대한 연구가 진행
- 몇몇 가능한 후보들: EN2, MET, CNTNAP2 그 외 기타
- 많은 복잡한 질환에 대한 최근의 연구들이 마침내 성과를 보이기 시작
- “만약” 자폐를 유발하는 흔한 변이나 유전자 부위가 있다면, 그 기여 정도는 미미할 것이고 많은 숫자가 있어야 자폐가 유발될 것으로 추측

최근의 발견들

- 자폐자녀가 여러명이 있는 가족에 비해 자폐자녀가 한명인 가족에서 염색체의 구조적 변이가 더 자주 발견됨
- Neuroligin 4, Shank 3, Neuroligin 3, Contactin Associated Protein 2, Neurexin 1 등의 유전자들이 자폐 가족에서 변이가 일어남을 발견
- 공통된 점은 이러한 유전자들이 모두 시냅스에서 어떤 역할을 한다는 사실



유전학적 연구의 중요성은 무엇인가?

- 유전자는 생물학적 연구의 기본이 됨
- 생물학적 연구는 새로운 치료 방법 개발에 중요한 기여를 함 (예: 항암제 개발)
- 유전적 변이를 발견함으로써 환경의 역할 역시 규명할 가능성이 생김
- 환경을 조절하는 것은 유전 조절보다 항상 쉽다
- 진단과 조기 개입

더욱 새로이 알려진 사실들

- Fragile X 증후군은 단일 유전자 기능 이상에 의해 유발되는 발달 장애
- 발달 장애와 자폐증의 위험이 증가
- 발달의 초기 단계에 외상이 일어나고 그것이 고정되어 증후군이 생긴다고 생각
- 최근의 연구 결과 이 증후군과 관련된 단백질은 시냅스의 반응성을 조절하는 기능을 하는 것으로 밝혀짐
- 동물 실험 결과: 이러한 결함을 수정함으로써, 심지어 성인 개체에서도 이러한 증상을 감소시키거나 완전히 제거할 수 있음을 발견
- 치료에 대한 완전히 새로운 시작

앞으로의 전망

- 현재 자폐증을 유발하는 것으로 생각되는 유전자의 역할을 확증 하기 위해 보다 많은 표본을 대상으로 한 연구의 필요성
- 보다 많은 표본을 대상으로 한 연구로 새로운 유전적 위험 요소를 발견
- 자폐 성향을 유발하는 유전자 발견에 한국에서 현재 진행중인 연구가 큰 역할을 할 가능성

Autism Genetics

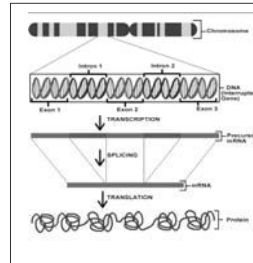
Matthew W. State, MD, PhD
Donald J. Cohen Associate Professor
Child Study Center
Associate Professor of Genetics
Yale University School of Medicine

Background

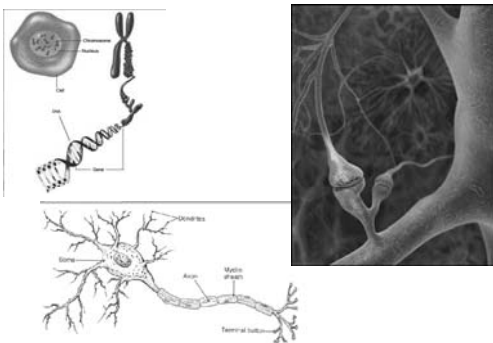
QuickTime/and a decompressor are needed to see this picture.

- DNA is the material that carries genetic information from one generation to another
- The genetic code consists of 3 billion letters
- ACGT

Background



- Genes constitute about 10 percent of our DNA
- Genes code for proteins
- Proteins are biological machines



Genetic Variation

- Both the sequence *and* the structure of DNA varies between people
- This variation is what leads to differences in peoples risk for genetic conditions
- A “disease gene” is really a change in the DNA making up a gene which alters the function of a protein
- Variation may be common or rare

What Evidence for Genes in Autism?

- Autism clusters in families
- Twins who share all their DNA (MZ) are more likely to also share ASD than twins who don't (DZ)
- Children with Autism are 100 times more likely than typically developing children to have a chromosomal “abnormality”

Where Things Stand

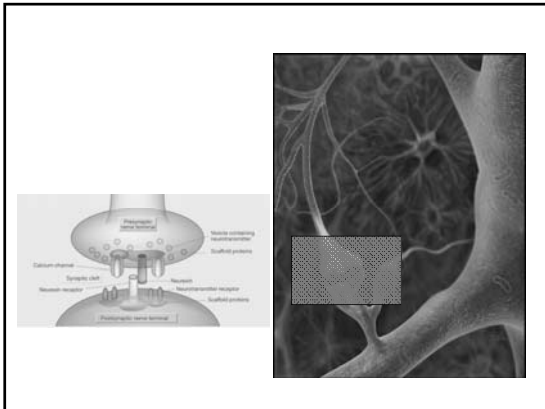
- Despite overwhelming evidence that genes play a role, the specific genetic regions contributing to ASD largely remain a mystery
- Clear that there is not 1 single gene causing Autism
- There must be many genes that can contribute to ASD, but how many are not known

Common Genetic Variants

- A decade of looking for common changes that increase the risk for Autism
- Several possible genes: eg EN2 and MET, CNTNAP2 and others
- Recent studies in many complex disorders have finally been successful
- // there are common variants or alleles contributing to Autism they are contributing small increments and large numbers will be needed

Recent Findings

- Changes in chromosome structure are more common in simplex vs multiple families
- Rare changes in the genes Neuroligin 4, Shank 3, Neuroligin 3, Contactin Associated Protein 2 and Neurexin 1 have been found in individual families
- The common theme is that all these genes likely play a role in synapses



Why is the study of genetics important?

- Genes illuminate basic biology
- Basic biology helps identify new ways to intervene (example: cancer)
- Finding genetic variations may help clarify environmental contributions
- Environment will always be easier to manipulate than genes
- Helps immediately with diagnosis and early intervention

A Changing Picture

- Fragile X is a developmental disorder caused by change in the function of a single gene
- developmental delay and increased risk for Autism
- Generally thought of as an insult that is fixed early in development
- Recent findings have shown that the protein involved regulates responsiveness at the synapse
- Animal models: fixing the defect may reduce or eliminate problems, even in adults
- Entirely new way of thinking about treatment

Where do we go from here?

- Larger samples will be needed to clarify whether the genes we believe are involved really are
- Larger samples will be needed to find additional genetic risks
- Studies like those ongoing in Korea may be particularly powerful for identifying genetic variations contributing to ASD

자폐스펙트럼장애의 원인 II : 환경과 환경-유전자의 상호작용

김영신 교수
미국 예일대학교 의과대학 소아청소년정신과 교수

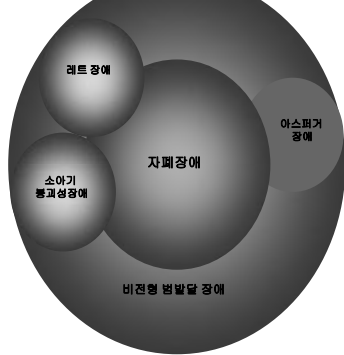
자폐 스펙트럼 장애의 원인 II: 환경과 환경-유전자의 상호작용




김 영신

예일 대학교 의과대학
소아청소년 정신과 교수

진단통계편람 4판(DSM-IV): 광범위성발달장애




리오 칸너 교수
 “정서적 교류의 자폐적 장애”
The Nervous Child, 1943



비엔나 대학, 오스트리아

한스 아스퍼거 (Hans Asperger) (1906 - 1980)

1943년 논문
 “자폐적 정신병” 4 사례

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

로라 윙 (L. Wing) (1981): 카너 + 아스퍼거

자폐스펙트럼 장애 (ASD) 원인연구의 중요성

- ASD의 예방
- ASD의 기전을 밝혀 치료 개발
- ASD의 자연사 및 예후를 예측, 대비
- ASD의 적절한 치료 선택
- ASD 자녀에 대한 적절한 양육태도 조성
- 오해와 괴담으로 인한 소모적이고 부적절한 죄책감, 책임전가의 방지

자폐증에 대한 이해의 발전시킨 이론들

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 이해의 발전시킨 이론들

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 이해의 발전시킨 이론들

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

쌍생아 연구: 면도칼의 양날

베일리 등 (Bailey et al.) (1995)

폴스타인 등 (Folstein et al.) (1977)

스테펜버그 등 (Steffenburg et al.) (1989)

일란성 쌍생아 진단 합치율: 60-90%

나머지 10-40%는?

환경적 원인!

이런 환경적 원인?

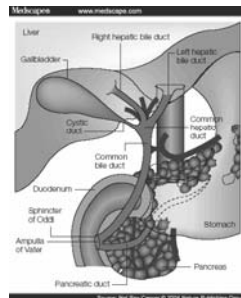
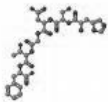
- 다이어트?
- 호르몬?
- 기생충?
- TV 시청?
- 예방주사?
- 중금속?
- 부모의 양육태도?

다이어트

- 비타민 C
- 비타민 B6 와 마그네슘 영양보조제
- 비타민 B12
- 디메틸 글라이신 (DMG)
- 오메가3, 오메가6 지방산
- 멜라토닌
- 글루텐, 유제품

호르몬

- 세크리틴



호르몬

- 세크리틴
25개 연구 (대부분
질이 떨어지는 연구)

결론:
- 전혀 효과가 없음
- 치료로 권유하지
말 것

Intravenous secretin for autism spectrum disorder (Review)

William KW, Wray JL, Wheeler DM



THE COCHRANE
COLLABORATION®

기생충 요법

- Autismtso.com: TSO (Trichuris Suis Ova) 치료
- 웹사이트에 환자의 아버지가 증상호전 보고

TV 시청

- 코넬대학 경제학과 교수들이 2006년 보고한 연구
- 가설: TV시청이 ASD를 촉발시킨다.
- 결론:
 - 1) 강수량이 많은 지역은 TV 시청시간이 많다. 그러므로 강수량이 많은 지역에서는 ASD의 유병률이 높다.
 - 2) 케이블을 많이 가입한 지역에서는 ASD의 유병률이 높다.

예방주사

- 홍역-볼거리-풍진 예방주사



홍역-볼거리-풍진 예방주사와 자폐장애의 연관관계

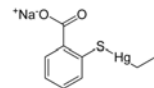
AJ Wakefield
Lancet 1999; 354: 949-950

자폐장애와 홍역-볼거리-풍진 예방주사: 원인관계가 없다는 역학적 증거

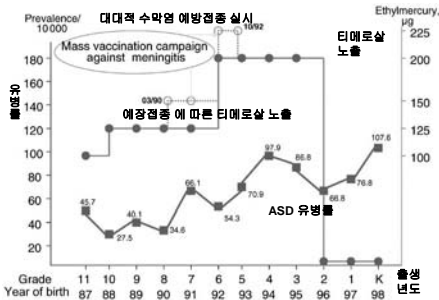
Taylor B, Miller E, Farrington CP, et al.
Lancet 1999;353:2026-2029.

중금속

- 예방주사 보존제인 티메로살 (thimerosal)
- 주장 근거: ASD의 증가시기가 예방주사로 인한 티메로살에 노출된 양이 증가한 시기와 겹친다
- 반대 근거: 다양한 나라 및 문화, 다양한 나이군 에서의 다양한 연구 결과 연관 없음 혹은 반대 결과
- 치료 부작용: 중금속 제거 치료로 어린이 사망 보고 예



Pediatrics, 2006년 (Fombonne et al)



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 27, 2007 VOL. 357 NO. 13

(Thompson et al.)

- 1047 어린이
- 출생 전 티메로살 노출이 많이 될수록 7-10세 사이의 언어지능이 높고 집중능력은 떨어진다.
- 출생-7개월 사이의 티메로살 노출이 많이 될수록 남아에서는 7-10세 사이의 언어지능이 높고 행동통제는 떨어지는 반면 여아에서는 운동 능력이 높아진다.

부모의 양육태도

- 냉장고 엄마
1950년대 만들어진 정신분석이론으로 잘못된 이론임이 증명됨
- (반응성) 애착장애
부모의 엄청나게 병리적인 양육이 원인인 질환
예) 신체적/성적 학대, 방치

이런 환경적 원인?

- 아이어트?
- 양육론?
- 가정론?
- TV?
- 예?
- ...
- ...
- 부모의 양육태도?

이런 환경적 원인?

- 부모의 나이?
- 주산기 위험인자?
- 임신중 약물노출?
- 임신중 엄마의 감염?

부모의 나이

- 어머니 나이 (노산)
유전자 복제과정중 불안정한 변이현상
 - 아버지 나이 (노산)
정자생성세포의 노화로 인한 유전자 변이의 축적현상
- vs.
- 노산에 따른 임신 및 출산의 문제
 - vs.
사회성 결여로 인한 늦은 결혼의 결과

주산기 위험인자

- 태아위치 이상
- 유산위험성
- 제왕절개
- 저체중아
- 미숙아
- 태아스트레스
- 선천성 기형

임신중 약물노출

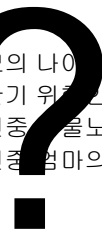
- 흡연
- 탈리도마이드
- 환경연제

임신중 엄마의 감염

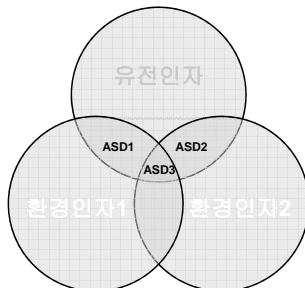
- 루벨라 감염
- 허페스
- 매독
- 조스터 바이러스 등

이런 환경적 원인?

- 부모의 나이
- 주산기 위험인자?
- 임신중 약물노출?
- 임신중 엄마의 감염?



유전자-환경위험인자의 상호작용



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

미래의 방향제시

- 지속적인 연구만이 ASD의 원인, 경과, 치료방법을 밝히는 유일한 방법
- 다각적인 역학연구, 유전연구, 환경요인연구, 뇌영상연구, 치료연구의 필요성
- 한국의 역할

자폐스펙트럼장애 : 진단에서 치료까지

Bennett Leventhal

미국 일리노이대학교 의과대학 정신과 교수

자폐 스펙트럼 장애:
진단에서 치료까지

Bennett L. Leventhal, MD

정신과 교수
청소년 연구소

소아 청소년 정신과 석좌 교수
시카고 대학교

미국, 일리노이, 시카고

한국, 서울
2008년 5월 22일

이해관계 공개
베넷 레벤살

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

진단 및 통계 편람 4판(DSM-IV)
광범위성 발달장애 (PDD)

- 299.0 자폐장애
- 299.8 아스퍼거 장애
- 299.9 레트 증후군
- 299.1 소아기 붕괴성 장애
- 299.8 달리 분류되지 않는 광범위성 발달장애 (PDD-NOS)

자폐증은 증후군이다

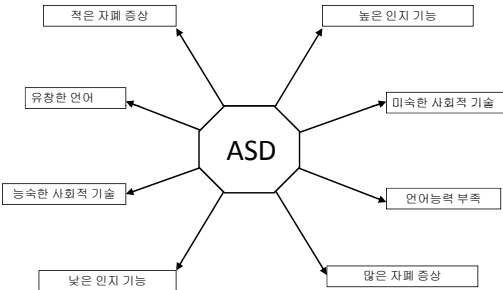
함께 동반되어 나타나는 경향이 있는
일련의 증상들은
특정 변인 때문이라기 보다는
공통의 발달 경로를 공유한다.

명칭이 의미하는 바는?

자폐 스펙트럼 장애 (ASD)
vs
광범위성(전반적) 발달 장애 (PDD)

차이가 없는 구분인가?

자폐 스펙트럼 장애 (ASD)에 나타나는
다양함(스펙트럼)은 어떤 것들인가?



자폐와 자폐 스펙트럼 장애 (ASD)
[The PDD's]

- 소아과적 징후
- 두 가지 “D”들 = 지연(Delay) 과 이탈(Deviations)
- 손상 영역
 - a. 사회성 발달
 - b. 의사소통 발달
 - c. 상상력 발달 (추상 개념)

자폐 스펙트럼 장애

결핍 진단	상호적 사회성	언어	인지	반복적, 제한된 관심
자폐	+	+	+/-	+
아스퍼거	+	-	-	+
PDD- NOS	+	+/-	+/-	+/-

자폐의 경우
정확한 진단이
치료의
시작점이다!

진단 및 치료 중에는

다음을 이해하는 것이 **중요하다**:

1. 어린이 **개인**
2. 어린이가 갖고 있는 능력 **과** 부족한 점
3. 어린이의 **환경**

왜 진단이 중요한가?

1. 해당 환자를 특정한 의학적, 과학적 연구에 연결시켜줄 수 있다.
2. 전문가들간의 의사소통을 원활하게 한다.
3. 환자가 병에 걸리게 된 경로나 증상의 예후를 추측할 수 있다.
4. 치료 방법과 치료에 대해 나타낼 수 있는 반응을 제시할 수도 있다.
5. 진단명이 있으면 특정 서비스에 접근할 수 있다.
6. 가족에게 현재 상황을 설명하고 가족들의 죄책감을 경감시킬 수 있다.
7. 환자와 가족이 관련 옹호 단체나 자조 기관에 참여 자격을 갖도록 도와 준다.

훈련 받은 임상가가 중요하다.

- 누가 전문가인가?
 - 자칭 전문가?
 - 적합한 훈련
 - 전문가의 관리감독
 - 광범위한 경험
 - 도구를 다룸에 있어 신뢰성 있게 훈련 받은
 - 특히 ADI/ADOS
 - 의사, 박사, 기타
 - 전문가 감독 하에 훈련

진단 과정에서 중요한 점

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 발달 지연 <ul style="list-style-type: none"> - 기준선으로서 발달 수준을 확인 • 인지 결손 <ul style="list-style-type: none"> - 언어성, 비언어성, 인지 과정, 기억력 - 사회-정서 자극 인지; 사회적 추론 • 경험 부족 <ul style="list-style-type: none"> - 일반적인 경험 - 친밀감 - 과-선택성 | <ul style="list-style-type: none"> • 사회성 결핍 <ul style="list-style-type: none"> - 상호적인 사회적 상호작용 <ul style="list-style-type: none"> • 기술 부족 • 언어성, 비언어성, 정서의 합용(조정) • 행동의 사회적 의미에 대한 이해 부족 - 자발적인 언어 부족 - 주의력 공유 - 마음이론 |
|--|---|

정보의 출처

- 임상 면담
 - 과거력
 - 정신상태 검사
- 표준화된 진단
 - ADI
 - ADOS
 - CARS
- 적응 능력
 - 바인랜드(Vineland)
 - ABC
 - 알펀볼(Alpern Boll)
- 이학적 검사
 - 신경학적 검사
- 실험실
 - 효과가 기대될 때에만

임상 면담

- 비구조화된 면담
- 구조화된 면담
- 상세한 과거력
 - 가족
 - 사회성
 - 교육
- 정신 상태 검사

구조화된 진단 평가

- 가장 좋은 진단 기준
 - ADI (Autism Diagnostic Interview-자폐 진단 면접)
 - ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule-자폐 진단 관찰 목록)
- 기타
 - ASSQ (Autism Spectrum Screening Questionnaire-자폐 스펙트럼 선별 질문지)
 - SRS (Social Responsiveness Scale-사회적 반응 척도)
 - CARS (Childhood Autism Rating Scale-아동기 자폐 평정 척도)
 - ABC (Aberrant Behavior Checklist-이상행동 체크리스트)
 - KSADS; DISC; CAPA/PAPA; ITSEA/BITSEA, etc.

인지 검사

- 언어적
 - 웨슬러(Wechsler)
 - WPPSI, WISC, WAIS
 - 스탠포드 비네(Stanford Binet)
- 비언어적
 - DAS
 - 윌렌(Mullens)
 - 레이브스(Raven's)

언어 검사

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

적응 행동 평가

- 바인랜드(Vineland)
- 알펀볼(Alpern-Boll)

기타 평가

- **신체 검사**
 - 신경학적 검사 포함
 - 결핵 경과에 대한 선별
 - 신경학적 징후의 병소
 - 기형
- 실험실 연구 (효과가 기대될 때)
 - 유전자
 - 취약 X; 15번 염색체; 레트;
 - 계능 스캔?
- 영상
 - MRI
 - PET
- 뇌파도
 - BEAM

진단이 얼마나 신뢰할 만 한가?

- 로드와 동료들
- 2세에 자폐 진단을 받은 어린이 108명
 - ADI/ADOS로
- 5세에 재평가
 - 61% 는 자폐장애
 - 25%는 자폐 스펙트럼 장애
 - 14% 스펙트럼 아님
 - 모두 정신 지체 혹은 언어 장애를 갖고 있었음.

효과적인 치료:

1. 강점을 키워주고
2. 약점은 최소화한다.

예후/경과

PDD/자폐증/ASD 가 있는 어린이들은 일반적으로 시간이 지나면 호전되므로

치료를 결정할 때 다음의 사항을 고려하는 것이 중요하다.

1. 정상적 발달 과정을 방해하지 말 것
2. 경과/예후를 호전 시킬 것
3. 해를 주지 말 것

치료 목표가 되는 흔히 나타나는 문제들

- 발달 지연
- 인지적 결손
 - 인지 능력
 - 주의력 포함
 - 실행 기능
- 언어
 - 표현
 - 수용
 - 사회적인
 - 자발적 언어의 제한
- 자폐증의 문제 행동
 - 동일성에 대한 고집
 - 운동성
 - 자해 행동
- 사회성 결핍
 - 마음 이론
 - 언어적, 비언어적 행동의 협응
 - 상호적인 사회적 행동
 - 사회적 의미의 해석
 - 제한된 동기
- 주의력 공유
- 경험 결핍
 - 친밀감 결여
 - 경험 부족
 - 과-선택성

그래서, 어떤 치료가 효과가 있을까?

얼마나 이른 시기에?
얼마나 자주?
횟수? 강도?

일반적인 치료 전략:
우선 순위의 선택

1. 자폐 치료에 효과적임이 경험적으로 확인된 치료를 사용
2. 다른, 유사한 장애 치료에 효과적임이 경험적으로 확인된 치료를 사용
3. 자폐 증상의 치료에 효과적임이 경험적으로 확인된 치료를 사용
4. 자폐 치료를 시험해보는 실험을 시행
5. 도움이 될 것이라는 생각이나 신념으로 운에 맡겨볼 것

일반적인 치료 전략:
자폐증 결과를 예측하는 특정 요소들

1. 표현 언어
 - > 5세까지의 의사소통적 언어
2. 언어 이해
 - > 5세까지의 구어
3. 지적 능력
 - > 비언어성 지능
4. 적응 능력
5. 자폐증의 심각도
 - a) 사회적
 - b) 제한되고 반복적인 행동
 - c) 공격성

기본적인 치료 가설

1. 목표에 우선 순위를 매긴다
2. 자연스러운 시스템 안에서 치료한다
3. 자발적인 행동을 강조한다
4. 출현하고 있는 기술을 발달시킨다
5. 가능한 시기에 부족한 기술을 극복하도록 돕는다.

자폐 장애 치료에 있어 영향을 미치는 요인들

- 치료 목표가 발달 상황에 적합하다.
- 치료 환경이 발달 상황에 적합하다.
- 어린이의 관심사가 작업과 일치한다.
- 구조적 상황에 적응하는 능력 (공간적, 신체적, 행동적)
- 치료를 위한 활동에 참여하는 시간의 양
- 전형적인 또래 아이들과 함께 있는 것을 견딜 수 있는 능력
- 특정 행동을 학습할 수 있는 능력 (특히 사회적 행동)
- 다양한 상황에 기술을 일반화할 수 있는 능력

언어 치료

- 의사소통 요구
 - 몸짓
 - 소리 내기
 - 단어
 - 구
 - 상호적인 의사소통
- 자연스러운 언어에 노출
 - 사회적 상황
 - 학교
 - 지역사회
 - 어른들
 - 형제자매들
 - 텔레비전/비디오

대체 의사소통

- 그림 교환 의사소통 체계
 - PECS
- 기호 언어
 - 발달과 동반하는 것이 바람직함
- 컴퓨터
 - 노트북
 - 알파 토키

교육 프로그램

- 학급 모델
 - 완전 통합
 - 자기독립적인(분리)
 - 이동 수업
 - 학급 내 특수 교육
 - 조함된
 - 구조화된 교육
 - TEACCH
 - 자폐 및 관련 양상소통 장애 어린이를 위한 자료 및 교육
- 학습 모델
 - 언어에 근거한
 - 기능적 학습
 - 어린이의 흥미를 우선으로 따름
 - 지시 학습
 - 기계적 암기 학습
 - 말하기
 - 언어
 - 행동
 - 사회적 기술
- 시간
 - 어린이가 견딜 수 있는 정도의 스케줄
 - 최적의 시간 분량은 확인된 바 없음

사회적 기술 훈련

- 구조화된 사회적 기술 훈련 과정
- 사회적 이야기
 - 케롤 그레이(Carol Gray)
- 전형적인 어린이들과의 사회적 경험
 - 또래 친구
 - 형제자매

행동 기술

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

정신치료

- 개인
 - 일부 고기능인 개인에게 도움이 됨.
- 집단
 - 사회적 기술 발달을 위해
 - 적응 기술
 - 전형적인 또래들과의 통합

가장 중요한 가족 중재

가족을 존중해야 한다는 것을 기억해야 한다.
왜냐하면:

- 가족은 다른 누구보다 더 자신의 아이들에 대해 잘 알고 있다.
- 가족은 어린이에 대해 가장 큰 책임을 지고 있다.
- 가족은 대체로 가장 잘 알고 또 옳다.
- 가족이 없으면, 우리는 우리의 일을 할 수 없다.

부모 훈련

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

주류 vs 비주류

- Floor Time
- 촉진된 의사소통
- 스테로이드
- 식이요법
- 감각적 식이요법
 - 압박 기계
- 비타민 치료
- 식이요법 치료
- 식품 알레르기 치료
- 뇌 알레르기 치료
- 중금속 중독/킬레이션
- 심리학적 치료
- ?

유전자 치료? 자폐 민감성 유전자

- 민감성 유전자가 발견된 염색체 - 1, 2, 4, 7, 9, 10, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 22
- 7번 염색체 - 몇몇 징후
- 15번 염색체 - 프레더 윌리, 앤젤만 증후군, GABR3
- 17번 염색체 - 세로토닌 전달체(HTT)

치료의 방향을 제시하는 ASD/PDD와 관련된 다른 질환들

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ➢ 앤젤만 증후군 ➢ 선천성 갑상선 기능저하증 ➢ 선천성 감염 (풍진, 톡소포자충증, 거대세포바이러스) ➢ 다운 증후군 ➢ 취약 X 증후군 (4.8% = 일반 정신지체 군에서의 비율) ➢ 이또 저색소증 | <ul style="list-style-type: none"> ➢ 클라인펠터 증후군 ➢ 신경성유종증 ➢ 페닐케톤뇨증 (4-10%) ➢ 프레더 윌리 증후군 ➢ Tuberous Sclerosis ➢ 윌리엄 증후군 ➢ 발작 장애 - incl. Landau-Kleffner ➢ 감각 문제 ➢ 기타 (대사성 질환, 유전 질환, 독성물질 등) |
|---|--|

정신약물학

많은 희망과 꿈이 있지만,
아직 마법같은 해결 방법은 아닙니다!

약물이 :

해부학적 손상을 치료할 수 있을까?
유전학적 손상을 치료할 수 있을까?
유전적 자산을 향상시킬 수 있을까?
신경화학적 손상을 치료할 수 있을까?

**아직 불가능하고
앞으로도 못할 수 있습니다!**

그러나 약물은 :

- 어떤 자폐 증상들은 효과적으로 치료할 수 있다.
- 증상들을 감소시켜서 환자가 자폐 증상 치료에 더 효과적인 다른 중재에 참여할 수 있도록 도와준다.
- 최소한 우리가 아는 한에서, 자폐의 원인을 치료하지는 않는다.

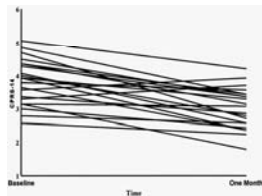
모든 약물에는
부작용이 있다.

ASD 치료에 나타나는 특정 문제들

소량의 약물이
효과가 있다고 해서,
더 많은 양이
더 효과적이라는 것을
의미하는 것은 아니다.

ASD 치료에 나타나는
다른 특정 문제들

모든 약이 모든 환자를
호전시키는 것은 아니다.



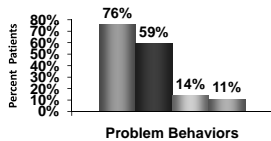
Malone et al. JAACAP, 41(2):140-47, February 2002

자폐 장애에서 특정하게 나타나는 것은
아니나 흔히 나타나는 증상들

- 주의력 문제
- 과잉행동
- 충동성
- 정동: 불안정, 단조로움, 부적절
- 동일성에 대한 고집
- 융통성 부족
- 판단력 부족
- 상동증
- 공격성
 - 상해 행동
 - 자신을 향해
 - 타인을 향해
 - 기물에 대해

자폐 증상이 있는 어린이와 청소년:
문제 행동

가장 치료가 필요한 문제 행동들:
상동증, 자해 그리고 공격성



■ Tantrums ■ Aggression
■ Stereotypy ■ Self-injury

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

반복적인 행동
상동증

반복적인 행동

“자극”

습관

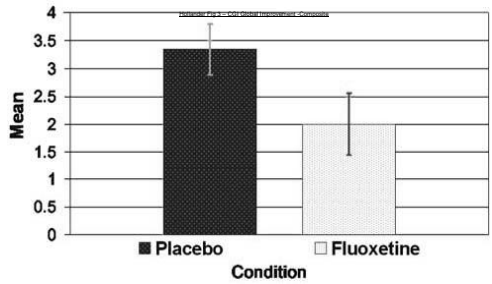
틱

동일성에 대한 고집/융통성 부족

SSRI's

선택적 세로토닌 재흡수 차단제

일반명	제품명	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



CGI 전반적인 호전 - 합성 점수

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

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]
흥분	46.2% [18/39]	44.4% [16/36]
설사	5.1% [2/39]	19.4% [7/36]
신경성 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

공격성 & 과민성

전형적인(전통적인) 신경이완제

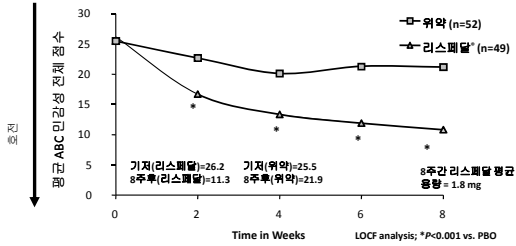
약물	상품명	용량
할로페리돌	할돌	5-20 mg/d
클로로푸로마진	쏘라진	10-300 mg-d
트리플루오페라진	스텔라진	2-30 mg/d
씨오리다진	멜라릴	생산 중단

비전형적 신경이완제

일반명	상품명	용량
리스페리돈	리스페달	0.25-6 mg/d
올란자핀	자이프렉사	5-20 mg/d
퀴티아핀	세로퀼	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

RUPP 자폐 1부: 일차 종결점 분석
이상행동 점검표 - 과민성

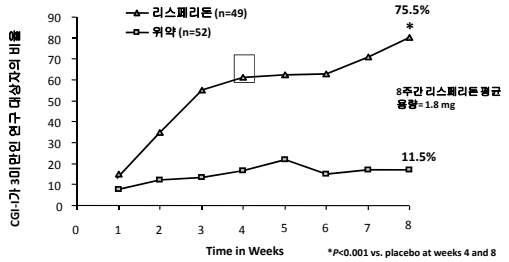
8주간의 치료 후, 위약 집단에서는 14.1%가 호전된 데 비해 리스페리돈 그룹에서는 56.9%가 호전되었다.



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

RUPP 자폐 1부: 일차 종결점 분석
임상전반적 인상 - 호전

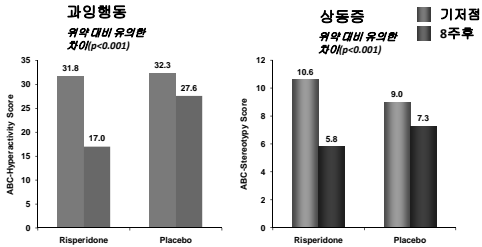
CGI-I 집단별 “많이 호전” 혹은 “매우 많이 호전”



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

RUPP 자폐 1부: 2차 종결점 분석
이상행동 점검표 하위척도

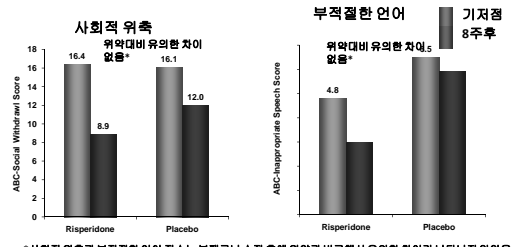
기저점에서 종결점까지 ABC 하위척도 점수의 변화



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

RUPP 자폐 1부: 2차 종결점 분석
이상행동 점검표의 하위 척도

기저점에서 종결점까지 ABC 하위 척도 점수의 변화



*사회적 위축과 부적절한 언어 점수는 본래보니 수경 후에 위약과 비교해서 유의한 차이가 나타나지 않았음.

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

RUPP 자폐 연구: 부작용

부작용	리스페리돈 n = 49 n (%)	위약 n = 52 n (%)	P-value†
식욕증가			
미미한 수준	24 (49)	13 (25)	0.03
중간 정도 수준	12 (24)	2 (4)	0.01
피로	29 (59)	14 (27)	0.003
졸음	24 (49)	6 (12)	<0.001
침울함	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
반백	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.

리스페리돈 임상 연구
운동장애의 발생

- 단기 연구
 - 아멘 등 (2002), 118명
 - 리스페리돈 군에서 2명이 운동장애를 보고함.
 - 리스페리돈과 위약 사이에 ESRs 점수에 유의한 차이가 없음.
 - 스타이더 등 (2002), 110명
 - 리스페리돈 군에서는 7명이 운동 장애가 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.

**리튬
리튬 카보네이트**

혈중 농도가 0.8-1.2 mEq/L가 되도록
용량 조절

프로프라노롤

인데랄
[베타-아드레너직 억제제]
[베타-억제제]

20-800 mg/d

주의력 결핍

**자극제 2008 ⁽¹²⁾
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
리스디아암페타민	비바네스	20-70 mg/d

**자극제 2008 ⁽¹²⁾
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



교차 및 개방 연구시기 중 부모 및 교사 평정의 ABC
과잉행동 하위 척도 평균 점수

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

자극제 부작용

- 수면 방해
- 식욕 부진
- 체중 감소
- 성장 둔화
- 과민성
- 복통
- 두통
- 과집중
- 과용량복용
- 약물 남용
- 틱
- 진정 작용
- 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)
 - 테넥스(구안파신)
- 비전형 신경이완제
 - 리스페리돈
 - 자이프렉사
 - 지오돈

알파 아드레너직 제제

- 클로니딘
 - 카타프레스
 - 0.1-0.2 mg dose
 - 2-5 x/d
- 구안파신
 - 테넥스
 - 1-3 mg
 - 1-2x/d

GABA 항진제 ?

- 아만타딘
 - 씨메트헬
 - 2.5 mg/kg 1일 2회
 - 에렉서 50 mg/5 ml
 - 정 100 mg

King et al. JAACAP, June 2001

기분장애와 불안

기분안정제 항경련제

일반명	상품명
발프로에이트	데파콧, 데파케인
카바마제핀	테그레톨, 카바트룰
옥시 카바마제핀	트리렘탈
라모트라진	람막탈
티아가빈	가바트랄
가바펜틴	뉴로틴
토피라마이드	토파맥스

SSRI's

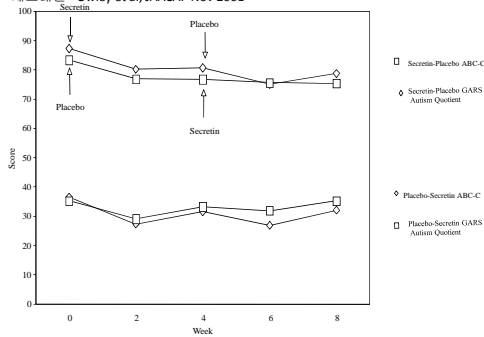
선택적 세로토닌 재흡수 차단제

일반명	제품명	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

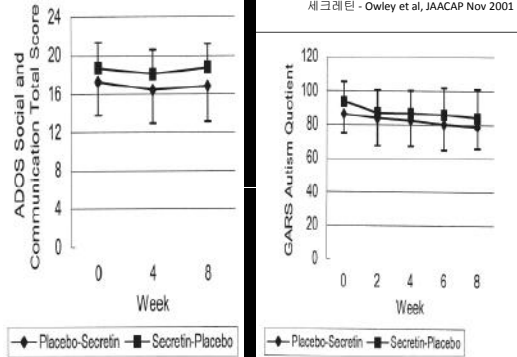
인지 기능 향진제?

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

세크레틴 - Owley et al, JAACAP Nov 2001



세크레틴 - Owley et al, JAACAP Nov 2001



홍역-볼거리-풍진 예방접종과 자폐증

AJ Wakefield
 Lancet 1999; 354: 949-950

수은 (Hg)

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

**시메로살과 자폐증의 발병:
덴마크 전수 조사 결과 관련 없음**

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

킬레이션
[중금속 제거]

- 제재
 - DMPS (2,3 dimercaptopropane sulfonate)
 - DMSA (*meso*-2,3 dimercaptosuccinic acid)
 - BAL - Dimercaprol
 - EDTA (ethylene-diamine-tetra-acetic acid)
- 효과
 - 독성 중금속 존재 시 이를 제거
 - 혈액, 조직, X선에서 측정됨
 - 머리카락에서는 측정되지 않음
 - E.g., 납, 스트론튬
- 위험성
 - 킬레이팅 제재 자체가 독성이 있음
 - → 질병과 사망
 - 오랜 시간이 걸림
 - 독성 물질은 제거하나 신경 손상을 되돌리지는 못한다.

결론

~~드디어~~

Autism Spectrum Disorders: From Diagnosis to Treatment

Bennett L. Leventhal, MD

Professor of Psychiatry
Institute for Juvenile Research

Irving B. Harris Professor, Emeritus
The University of Chicago

Chicago, IL, USA

<p>The Duk Young Foundation Seoul, Korea 22 May 2008</p>
--

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)

Autism is a Syndrome

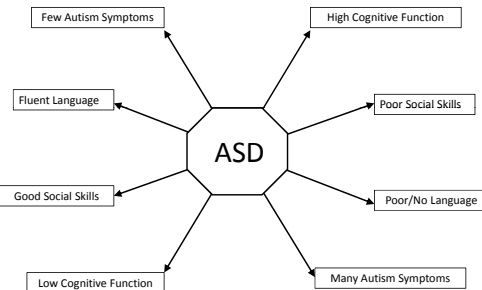
- A group of symptoms that tend to cluster together
- Share a common natural history
- Not necessarily a single etiology

What’s in a name?

Autism Spectrum Disorder
(ASD)
 vs
Pervasive Developmental Disorder
(PDD)

A Distinction without a Difference?

What are the Spectra
in
Autism Spectrum Disorders (ASD)?



Autism & Autistic Spectrum Disorders
(ASD)
[The PDD's]

- Pediatric Onset
- The 2 “D’s” = Delay & Deviations
- Domains of Impairment
 - a. Social Development
 - b. Communication Development
 - c. Imaginative Development (abstraction)

Autism Spectrum Disorders

Diagnosis \ Deficits	Reciprocal Social	Language	Cognitive	Repetitive, Restricted, IS
Autism	+	+	+/-	+
Aspergers	+	-	-	+
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 Diagnosis Important?

1. Ties this patient to specific medical & scientific research
2. Provides a shorthand for communication among professionals
3. Links patient to a probable course of illness & prognosis
4. May suggest a course of treatment and likely response to that treatment
5. A diagnostic label may give a patient access to specific services
6. Connects family to an explanation of the current situation and possible relief from guilt
7. Makes patient and family eligible to join relevant advocacy & self-help organizations

A Trained Clinician is Important

- Who is an expert?
 - Self-proclaimed?
 - Appropriately trained
 - Supervised
 - Extensive experience
 - Trained to reliability on instruments
 - Especially ADI/ADOS
 - MD, PhD, other
 - Supervised training

Key Points in the Assessment Process

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Developmental Delays <ul style="list-style-type: none"> – Identify developmental levels as baseline • Cognitive Deficits <ul style="list-style-type: none"> – Verbal, non-verbal, processing, memory – Recognizing social-emotional stimuli; social inference • Experiential Deficits <ul style="list-style-type: none"> – General experience – Familiarity – Over selectivity | <ul style="list-style-type: none"> • Social Deficits <ul style="list-style-type: none"> – Reciprocal social interactions <ul style="list-style-type: none"> • Skills deficits • Coordination of verbal, non-verbal, affect • Not understanding social meaning of behaviors – Lack of spontaneous language – Joint Attention – Theory of Mind |
|---|--|

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

The Clinical Interview

- Unstructured
- Structured
- Detailed History
 - Family
 - Social
 - Educational
- Mental Status Examination

Structured Diagnostic Evaluations

- The Gold Standard
 - ADI (Autism Diagnostic Interview)
 - ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule)
- Others
 - ASSQ (Autism Spectrum Screening Questionnaire)
 - SRS (Social Responsiveness Scale)
 - CARS (Childhood Autism Rating Scale)
 - ABC (Aberrant Behavior Checklist)
 - KSADS; DISC; CAPA/PAPA; ITSEA/BITSEA, etc.

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)

Adaptive Behavior Assessments

- Vineland
- Alpern-Boll

Other Assessments

- **Physical Examination**
 - including neurological
 - Screen for tuberous sclerosis
 - Focal neurological signs
 - **dysmorphology**
- Laboratory Studies (as indicated)
 - Genetics
 - Fra X; Chr 15; Rett;
 - Genome scan?
- Imaging
 - MRI
 - PET
- EEG
 - BEAM

How Good are Diagnoses?

- Lord et al
- 108 children diagnosed with Autism at age 2
 - with ADI/ADOS
- Followed up and reassessed at age 5
 - 61% Autism
 - 25% Autism Spectrum Disorder
 - 14% Non-Spectrum
 - All with either Mental Retardation or Language Disorder

Effective Treatment:

- 1. Builds on Skills**
- 2. Works around or limits deficits**

Prognosis/Course

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

Therefore, it is important to define treatments that:

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

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

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

Augmentative Communication

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

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
- Learning Models
 - Language oriented
 - Functional Academics
 - Follow the Child's interests first
 - Directed Learning
 - Rote Learning
 - Speech
 - Language
 - Behavior
 - Social Skills
- Time
 - As long a schedule as child can tolerate
 - No proven optimal amount of time

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

Mainstream vs Non-Mainstream

- Floor Time
- Facilitated Communication
- Steroids
- Diet
- Sensory Diet
 - Squeeze machine
- Vitamin Therapy
- Dietary Therapy
- Food Allergy Treatment
- Brain Allergy Treatment
- Heavy metal intoxication/Chelation
- Psychological Treatments
- ?

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

PSYCHOPHARMACOLOGY

Many hopes and dreams but no magic, yet!

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
- Do NOT treat causes of autism, at least as far as we know.

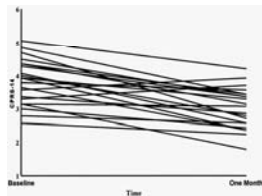
All Medications have Side Effects

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

All medicines do not make all patients better.



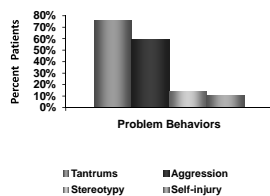
Malone et al. JAACAP, 41(2):140-47, February 2002

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.

Repetitive behaviors Stereotypies

Repetitive behaviors

“Stimming”

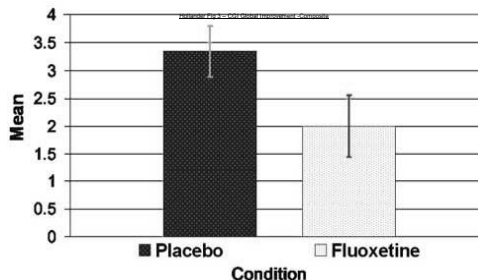
Habits

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
Escitalopram	Lexapro	1-20 mg/d
Clomipramine	Anafranil	50-300 mg/d



CGI Global Improvement - Composite

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

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

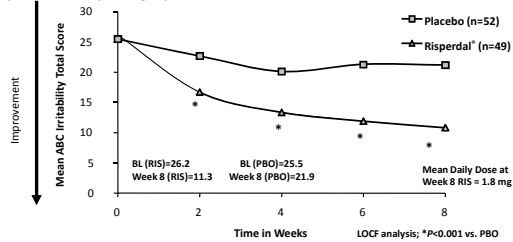
Medication	Brand Name	Dose
haloperidol	Haldol	5-20 mg/d
chlorpromazine	Thorazine	10-300 mg-d
trifluoperazine	Stelazine	2-30 mg/d
thioridazines	Mellaril	withdrawm

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

RUPP Autism Part 1: Primary Endpoint Analysis Aberrant Behavior Checklist - Irritability

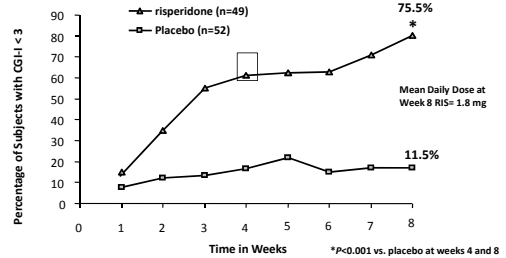
After 8 weeks of treatment, the Risperdal group had a 56.9% improvement compared to a 14.1% improvement in the placebo group.



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

RUPP Autism Part 1: Primary Endpoint Analysis Clinical Global Impression - Improvement

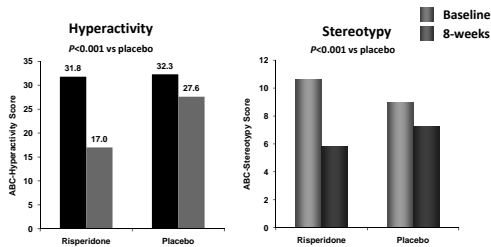
“Much Improved” or “Very Much Improved” on CGI-I by group



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

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

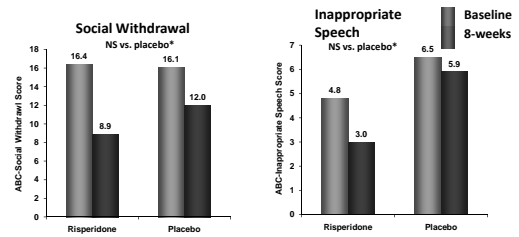
Change in ABC-Subscale scores from baseline to endpoint



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

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
Drizzling	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.

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 ERSR 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.

Lithium
Lithium Carbonate

Dose to Blood Level 0.8-1.2 mEq/L

propranolol

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

20-800 mg/d

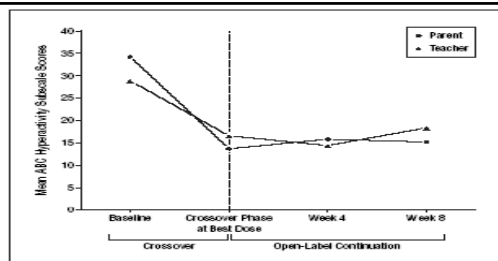
Attentional Deficits

Stimulants 2008
Amphetamines

Generic Name	Brand Name	Dose Range
d-amphetamine	Dexdrene	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 2008
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



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 Anxiety

Mood Stabilizers Anti-Convulsant

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

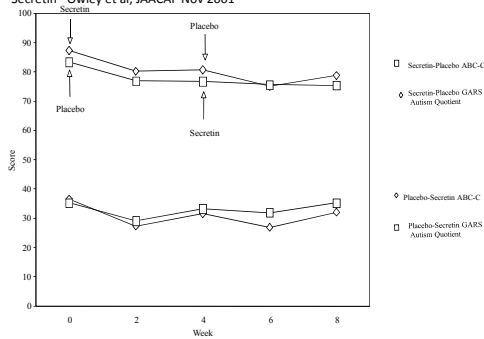
SSRI's
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

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
Escitalopram	Lexapro	1-20 mg/d
Clomipramine	Anafranil	50-300 mg/d

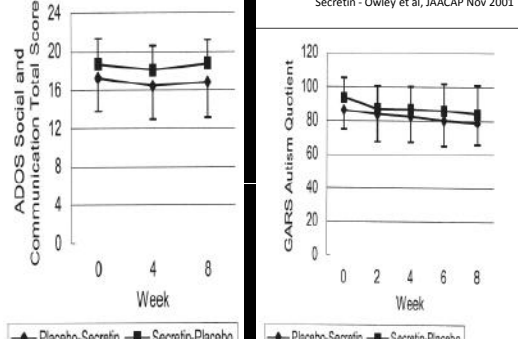
Cognitive Enhancers?

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

Secretin - Owley et al, JAACAP Nov 2001



Secretin - Owley et al, JAACAP Nov 2001



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

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

CONCLUSIONS

~AT LAST~

ASD의 진단과 치료

고윤주

루돌프 어린이 사회성발달 연구소장

ASD의 진단과 치료

덕영심포지움 2008

루돌프
어린이 사회성 발달 연구소
소장 고윤주

2008년 5월 22일



ASD와 관련된 진단들

동반장애:

정신지체, 발달성 언어장애,
주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD)
강박 장애, 불안 장애, 우울 장애 등

ASD대신 흔하게 받는 다른 진단들:

- 저기능의 경우: 정신지체
- 고기능의 경우: 발달성 언어장애,
ADHD, 우울/불안장애
(반응성 애착 장애, 비디오 증후군)

진단이 정확하지 않은 경우,
원인규명이 잘못되고 적절한
치료를 받지 못하게 되고, 치료 시기를 놓침



무플르 어린이서적성별발달연구소

진단과 치료

불충분한 진단의 경우

정신 지체
언어 장애
ADHD

잘못된 진단의 경우

학대와 부적절한 양육으로 인한 정서 문제로 진단
반응성 애착장애, 비디오 증후군

무플르 어린이서적성별발달연구소

ASD와 정신지체

다운증후군



역학 연구 결과
(Filipek, 2005)

다운 증후군과
ASD를 함께 가진
경우는 연구에 따라
0-16%로 다양함.
약 10%정도로
추정됨.

무플르 어린이서적성별발달연구소

ASD와 정신지체

사례1: 김연아 (가명), 특수학교 5학년, 여

출생 시 다운증후군 확인 후,
한 번도 검사나 자폐 관련 치료를 받아본 적이 없음.

사례2: 김민수 (가명), 4세 2개월, 남

증상 - 28개월에 소아과에서 '눈맞춤' 안 된다고 확인됨.
진단 - 반응성 애착장애 / 치료 - 놀이, 언어, 인지 치료
재검사 - 42개월: 대학 병원에서 종합발달 검사 →
정신지체 진단 "정신지체이므로 특별히 해 줄 것이
없다." "아이에 대한 기대를 버려라."

재검사 - ADI-R, ADOS 검사 받고 '자폐 장애' 진단 받음
현재 응용행동분석법(ABA)을 활용한 행동치료 받고 있음
통합유치원 대기 중

무플르 어린이서적성별발달연구소

ASD와 언어 장애

자폐증을 가진 많은 어린이들이 처음에 언어 장애 진단을
받음

사례1: 9세 남자 아동. 언어 발달이 늦어서 30개월에
종합병원에서 언어 치료 받음. 초등학교 2학년 때, '고기능
자폐 장애' 진단 받음.

사례2: 13세 남자 아동. 4세 때 언어치료. 12세 때 '자폐장애' 진단.

사례3: 15세 남자 청소년. 어릴 때부터 발달이 늦었으나, 9세 때
부터 언어 치료를 받았음. 중 3때 급우들에게 심하게
구타를 당하고, 검사 후 '고기능 자폐 장애' 진단 받음.

무플르 어린이서적성별발달연구소

ASD와 ADHD

주의력결핍 과잉행동장애 (ADHD)



고기능 ASD (특히 아스퍼거 증후군)
을 가진 어린이들이 가장 많이 받
는 진단

공통점: 충동적으로 행동하거나 사회
적 갈등이 많음, 공감 능력이 떨
어짐, 정리정돈 준비물 못 챙김.

차이점: 조기 발달력, 기본적인 사회
적 행동(눈맞춤, 표정, 대화기술,
몸짓 등), 사회적 상황 파악 능력

무플르 어린이서적성별발달연구소

ASD와 ADHD

사례: 박찬영 (가명), 1학년, 남

증상: 주의력 결핍, 사회성과 소근육 협응력 떨어짐, 감정 폭발.
학교 생활: 선생님 설명 중에 갑자기 세계 지리를 설명하거나, 집에서는 도시계획 설계를 하여 작품으로 만들. 담임 선생님과 심한 갈등

대학 병원 진단: IQ=138, ADHD

치료: 약물치료(메타 데이트)

경과: 3개월 동안 치료 효과 보지 못함, 담임과 갈등 심화.

재 검사: 아스퍼거 증후군 진단 받고, 사회적 행동을 인지행동치료 방법으로 교육하는 집단 프로그램 3개월 후, 수업 중 들을 행동 사라짐. 현재 약물 치료와 함께 사회적 교육을 1년째 받고 있음. 2학년 때는 학교 적응 잘 함. 감정 폭발하는 행동은 줄었지만 간혹 나타날 때 있음.

부울프 어린이서적성별연구소

ASD와 잘못된 진단들

반응성 애착장애

5세 이전의 학대와 방임으로 인해서 사회적 장해를 보임: 학대의 기간에 따라 다르지만 과잉행동, 부주의, 반복적 행동, 식이 장애 등의 증상이 치료 후에도 계속 지속되는 경우는 드물다 (Beckwell et al., 2002; Roy et al., 2000)

유사 자폐증 'quasi-autistic feature'

사람들에게 무심하고, 사회적 장해를 보임

Video 증후군

비디오를 너무 많이 봐서, 사회적 장애가 나타남

☞ 사회적 장애의 원인을 부모의 학대 또는 잘못된 양육으로 돌림.

부울프 어린이서적성별연구소

ASD와 잘못된 진단들

반응성 애착장애, 비디오 장애의 치료 사례

사례1: 이동민 (가명), 4세 6개월, 남

증상 - 어머니와 떨어지지 않으려 하고 또래들과 못 어울림, 말하는 데 대화를 못함, 억 이름 집착, 강박적 행동.

진단 - 4세 때, 반응성 애착 장애, 경계선 지능

(동민이가 2세 지나서부터 혼자서 한글을 떼고, 책을 읽었기 때문에 검사 결과를 신뢰 못함.)

치료 - 개인 놀이치료 4개월간 했으나, 변화 없었음.

재검사 - ADI-R, ADOS 검사 받고 '아스퍼거 증후군' 진단

현재 치료 - 1년간 사회적 치료 받으면서, 또래 관계, 대화 기술이 모두 향상되어서 유치원 적응에 어려움이 없음. 간혹 스트레스 받으면 강박적 성향이 나타날 때는 있음.

부울프 어린이서적성별연구소

ASD와 잘못된 진단들

반응성 애착장애, 비디오 장애의 치료 사례

사례2: 강준영 (가명), 12세 3개월, 특수학교 다님, 남

증상 - 발달이 느림, 언어 발달 퇴행(한 단어로 말하다 단어수가 줄어듦).

진단 - 3세 때, 반응성 애착 장애

치료 - 주 4회씩 2년간 개인 놀이치료, 효과 없었음.

병원에서 준영이 같은 경우는 처음이라면서 치료 효과 없음을 시인.

재검사 - 다른 병원에서 발달 장애 (장애 2급) 진단 받고, 특수학교 입학

부울프 어린이서적성별연구소

ASD와 잘못된 진단들

자폐를 정서문제로 보는 진단들 (반응성 애착장애, 비디오 증후군)의 일반적 치료 경향

진단: 자폐적인 행동이 있긴 하지만 자폐라고 하기엔 미흡한 점이 많다는 이유로, 반응성 애착 장애 진단 받음.

치료: 정신분석학에 기초한 놀이치료, 예술치료 받으면서, 한 두달 정도는 아이가 밝아졌다고 느끼는데, 그 이후로 진전이 없음.

치료의 목표: 어머니와의 잘못된 관계를 수정하고 애착 관계 복원

부울프 어린이서적성별연구소

ASD와 잘못된 진단들

<치료 내용의 예>

눈맞춤: 어머니를 회피하는 반응이므로, 억지로 시도하지 말 것. (눈을 맞추고, 함께 보기(joint-attention)를 통해서 소통을 시도하여야 함)

상동적 행동: 반복 행동을 통해 자신의 감정을 다스리므로, 개인 하지 말고 허용할 것 (사회성이 발달하고, 관심의 범위가 확장되면 반복 행동은 감소하게 됨, 또한 행동수정의 방법으로 줄여갈 수 있음.)

따뜻하고 허용적인 태도: 아이의 행동을 전폭적으로 수용함 (부적응적 행동은 못하게 하고, 적절한 사회적 행동을 가르쳐 주어서 사회에 적응하게 해야 함.)

부울프 어린이서적성별연구소

ASD로 진단 받는 것

ASD 진단을 받는 일

“일찍 진단 받는 것은 축복입니다.”

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



루돌프 어린이사회성발달연구소

ASD의 진단과 치료

덕영심포지움 2008

루돌프
어린이 사회성 발달 연구소
소장 고윤주

2008년 5월 22일



도움을 주신 분들

● 발표자(발표순)

- | | |
|------------|------------------------------|
| 고윤주 박사 | • 루돌프 어린이 사회성 발달연구소장 |
| 에릭 폼본 박사 | • 캐나다 맥길대학교 의과대학 정신과 교수 |
| 리차드 그린커 박사 | • 미국 조지워싱턴대학교 인류학과 교수 |
| 매튜 스테이트 박사 | • 미국 예일대학교 의과대학 소아청소년 정신과 교수 |
| 김영신 박사 | • 미국 예일대학교 의과대학 소아청소년 정신과 교수 |
| 벤넛 레벤살 박사 | • 미국 일리노이대학교 의과대학 정신과 교수 |

● 은누리사랑챔버 단원명단

- 지 휘 : 손인경
반 주 : 김주영
클라리넷 : 손인경
비 올 라 : 연제민, 임진수
첼 로 : 김어령, 이상용, 김영훈, 김세영
바이올린 : 박민수, 박혜신, 이지영, 김길원, 강소현, 박신애, 이연수

● 자원봉사자

- | | |
|-------|---------------|
| 건국대학교 | 박희영 |
| 상명대학교 | 나나현 |
| 경희대학교 | 강정호, 송현정, 이해자 |

● 장소협찬

매일경제

● 홍보에 도움을 주신 언론사

매일경제신문, 매일경제TV, 평화방송TV, 평화신문, 스포츠한국, 연합뉴스
신용경제, 우먼앤피플

