

GYAKORLATI ÚTMUTATÓ

az autizmus spektrum zavarral élő gyerekek és
serdülők felméréséhez és kezeléséhez

Dr. Fred Volkmar, Dr. Matthew Siegel, Dr. Marc Woodbury-Smith, Dr. Bryan King, Dr. James McCracken, Dr. Matthew State, PhD
valamint az Amerikai Gyermek- és Serdülőpszichiátriai Akadémia (AACAP)
Minőségügyi Bizottsága (CQI)



GYAKORLATI ÚTMUTATÓ

az autizmus spektrum zavarral élő gyerekek és serdülők
felméréséhez és kezeléséhez

AZ AACAP HIVATALOS ÁLLÁSPONTJA

Dr. Fred Volkmar, Dr. Matthew Siegel, Dr. Marc Woodbury-Smith, Dr. Bryan King, Dr.
James McCracken, Dr. Matthew State, PhD valamint az Amerikai Gyermek- és
Serdül pszichiátriai Akadémia (AACAP) Minőségügyi Bizottsága (CQI)

A fordítás alapjául szolgáló kiadás:

Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder

Fred Volkmar, MD, Matthew Siegel, MD, Marc Woodbury-Smith, MD, Bryan King, MD, James McCracken, MD, Matthew State, MD, PhD and the American Academy of Children and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI)

0890-8567/\$36/© 2014 American Academy of Child and Adolescent Psychiatry

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2013.10.013>

Jelen Gyakorlati útmutatót az AACAP Bizottsága 2013. július 8-án jóváhagyta. Az útmutató az interneten is hozzáférhető a <http://www.aacap.org> címen.

Fordította

Gether Dénes

Lektorálta

dr. Simó Judit

Szerkesztette és a borítót tervezte

Lelkes Szilvia

© Fogyatékos Személyek Esélyegyenlőségéért Közhasznú Nonprofit Kft., 2015

1071 Budapest, Damjanich utca 4.

A kiadvány az Európai Unió Szociális Alapjának támogatásával, a Nyolc Pont projekt keretében létrejött Autizmus Koordinációs Iroda (AKI) gondozásában készült.

Autizmus Koordinációs Iroda

www.autizmusiroda.hu

Nyolc Pont - „Az autista személyek ellátórendszerének országos szintű, komplex innovációja szakmai tanácsadó hálózat és koordinációs központ kialakításával” kiemelt projekt (TÁMOP 5.4.11-12/1-2012-0001)



TARTALOMJEGYZÉK

Bevezetés	1. oldal
Módszertan	3. oldal
Klinikai kép és kórlefordyas	4. oldal
A DSM-IV-TR ÉS A DSM-5	6. oldal
Epidemiológia	6. oldal
Etiológia	7. oldal
Differenciál diagnózis	8. oldal
Komorbiditás	11. oldal
Az útmutatót alátámasztó bizonyítékok	11. oldal
Az útmutató korlátai	24. oldal
Bibliográfia	27. oldal

BEVEZETÉS

Az autizmus spektrum zavart az első életévek során a szociális, kommunikációs és kognitív készségek megkésett illetve eltérő fejlődése jellemzi. Gyakran hozzák összefüggésbe az értelmi fogyatékossággal, azonban az autizmus mind lefolyásában, hatásában és a szükséges kezelés tekintetében különbözik tőle. Az autizmus spektrum zavar megnyilvánulási formája rendkívül széles skálán mozog, ezért a kezelése komoly és különleges kihívások elé állítja a klinikai szakembereket. A klinikai szakellátást igénybe vevő autizmus spektrum zavarral élő személy a fejlődés különböző pontján helyezkedhet el. Az ASD a hozzá társuló fejlődési zavarok és viselkedésproblémák miatt multidiszciplináris ellátást valamint az ellátások összehangolását követeli meg. Az ellátások körébe beletartozik az autizmus spektrum zavarral élő személyeknek illetve családtagjaiknak nyújtott tanácsadás is. Korai, folyamatosan biztosított beavatkozás és többféle kezelési módszer együttes használata indikált.

Kulcsszavak: autizmus, gyakorlati útmutató, irányelvek, fejlődési zavarok, pervazív fejlődési zavarok

Az autizmussal vagy más pervazív fejlődési zavarral élő gyerekek, serdülők és felnőttek felmérésére és kezelésére vonatkozó első Gyakorlati útmutató kiadása óta eltelt időszakban már több ezer kutatási illetve klinikai cikk jelent meg, illetve az autizmus diagnózis felállításának kritériumai is megváltoztak. Ez a továbbfejlesztett klinikai irányelv tehát egyrészt megteremti a lehetőséget, hogy frissítsük a korábbi változatot, másrészt lehetővé teszi, hogy az új kutatási eredményeket is beépíthessük az új változatba. Mivel ez a jelentős terjedelmű kutatási anyag még abban az időszakban született, amikor a DSM-IV-TR diagnosztikai sémája volt érvényben, ezért az eredmények ismertetésénél is a régebbi terminológiát használjuk. Jelen irányelv a gyermekek és serdülők (legfeljebb 17 éves korig) felmérésére vonatkozik, de valamely mértékben releváns lehet a felnőttek esetében is. Jelen dokumentum feltételezi az olvasóról, hogy tisztában van a tipikus gyermeki fejlődés jellemzőivel, valamint rendelkezik a gyermekpszichiátriai diagnózis és kezelés alapszempontjaival. Ha nincs külön megadva az életkor, akkor a gyermek szó a serdülőkorúakra és a náluk fiatalabb gyermekekre vonatkozik, a szülők kifejezés pedig a gyermek gondviselőire vonatkozik, attól függetlenül, hogy biológiai szülőről, örökbefogadó szülőről vagy törvényes gyámról van-e szó.

MÓDSZERTAN

Jelen útmutató első változatát 1999-ben adták ki. A mostani, továbbfejlesztett változathoz felhasznált szakirodalom keresési időszaka az 1991 és 2013. március 19 közötti időszakot öleli fel, amelyhez a PubMed, PsycINFO, Cochrane valamint a CINAHL (EBSCO) adatbázisokat használtuk. A kezdeti keresés inkluzív és szenzitív volt. A keresett kifejezések egyrészt az MeSH címszavai és kulcsszavai voltak, másrészt az MeSH címszavait hozzáigazítottuk a PsycINFO és a CINAHL által használt kifejezésekhez, amelyhez az utóbbiak szinonimajegyzékeit használtuk.

A PubMed adatbázisban a keresés az MeSH autisztikus zavar, gyermekkori fejlődési zavarok — pervazív, Asperger, Rett kifejezések, valamint az autizmus kulcsszó felhasználásával történt. Az első keresés 20.807 találatot eredményezett. Ezt követően a találatokat szűkítettük az angol nyelvű, humán, csak gyerek (0 és 18 éves közötti) cikkekre illetve az 1991-től 2013. március 19-ig terjedő időszakra. Ezután az eredményeket tovább szűkítettük az alábbi korlátok alapján: szakcikk, klinikai vizsgálat, összehasonlító vizsgálat, kontrollált klinikai vizsgálat, értékelési vizsgálat, irányelv, történelmi cikk, meta-analízis, gyakorlati irányelv, multicentrikus vizsgálat, randomizált kontrollált vizsgálat, szakbírálat, ikervizsgálat illetve érvényességi vizsgálat. A szűkített PubMed keresés eredménye 3613 cikk volt.

A PsycINFO adatbázis címszavaiban az autizmus, autisztikus gondolkodás, pervazív fejlődési zavar, rett szindróma, asperger kifejezésekre és az autizmus kulcsszóra kerestünk. Az első keresés 24.875 cikket eredményezett, a találatokat tovább szűkítettük az angol, gyermekkori: születéstől 12 éves korig, serdülőkori: 13-17 éves korig, referált folyóirat valamint az 1991 és 2013. március 19-ig közötti időszaknak megfelelően. A szűkített PsycINFO keresés 9583 cikket eredményezett.

A Cochrane adatbázis szisztematikus áttekintéseiben az autizmus, autisztikus, rett, asperger, vagy ("pervazív és zavar" és "fejlődés") kifejezések megadásával kerestünk, további szűkítés nélkül. A Cochrane adatbázisban a keresés 95 cikket eredményezett. További 517 cikket sikerült találni a CINAHL adatbázisban, ahol a keresésből kizártuk a Medline cikkeket, majd az autisztikus zavar, autizmus, asperger szindróma, gyermekfejlődés zavarai, pervazív és a rett-szindróma kifejezések megadásával kerestünk.

Összesen 13.808 cikket azonosítottunk és exportáltunk az EndNote hivatkozáskezelő programba. A többszörösen hivatkozott találatok kiszűrése után az átfogó keresés összesen 9581 cikket eredményezett.

Az összes cikk címét és absztraktját megvizsgáltuk. Teljes szövegelemzésre az alábbi kritériumok alapján választottuk ki a cikkeket: a bizonyítékok hierarchiájában betöltött helye szerint (pl. randomizált kontrollált vizsgálat), az egyes vizsgálatok minősége, illetve aszerint, hogy mennyire általánosítható az eredmény, vagyis mennyire lehet átültetni a klinikai gyakorlatba. Az áttekintett cikkek körét kibővítettük a szakmai lektorok által javasolt cikkekkel, illetve a keresést kiterjesztettük a cikkek hivatkozásaira valamint a tankönyvek releváns fejezeteire is. Összesen 186 cikket választottunk ki teljes szövegelemzésre.

KLINIKAI KÉP ÉS KÓRLEFOLYÁS

Kanner írta le először az autizmust 1943-ban. 11 gyermekről számolt be, akik egyértelműen olyan veleszületett zavarral rendelkeztek, melynek következtében nem tudtak kapcsolatot teremteni a többi emberrel, ugyanakkor szokatlanul érzékenyek voltak a fizikai környezet változásaira. Kanner kiemelte, hogy az emberek iránti érdeklődés hiánya markáns eltérést mutat a tipikusan fejlődő kisgyermek meg határozó társas érdeklődéséhez képest. Azt is megfigyelte, hogy ha kialakult egyáltalán nyelvhasználat ezeknél a gyerekeknél, akkor azt az echolália, a névmások megfordítása és a szó szerinti ség jellemezte. A gyerekeknél szokatlan, repetitív és látszólag céltalan (sztereotip) viselkedést figyelt meg. Kezdetben úgy vélték, hogy az autizmus a gyermekkori pszichózis egy formája, de az 1970-es évekre több forrásból származó bizonyíték tette egyértelművé, hogy az autizmus jelentős mértékben különbözik attól. Az autizmust 1980-ra fogadták el hivatalos diagnózisként a DSM-III-ban.

A DSM-IV-TR meghatározása alapján az autizmus diagnózis felállításához 3 éves korra az alábbi területek mindegyikén minőségi eltérés jelenléte szükséges: társas kapcsolatok, kommunikáció/játék, korlátozott érdeklődés vagy tevékenységi kör. A társas kapcsolatok terén tapasztalható zavar szembetűnő és több megnyilvánulási formája is lehet: a non-verbális kommunikáció, a kortársakkal való kapcsolatok és a szociális-emocionális reciprocitás markáns sérülése. A kommunikációs nehézség lehet megkésett beszéd vagy a beszéd teljes hiánya (anélkül, hogy ezt a hiányt az egyén megpróbálná más módon kompenzálni), illetve a beszélő személyeknél is megfigyelhető, hogy komoly nehézséget okoz számukra a beszélgetés kezdeményezése vagy fenntartása, jellemző a sztereotip és repetitív (akár idioszinkratikus) nyelvhasználat, valamint a fejlődési kornak megfelelő szerepjáték vagy társas játék teljes hiánya. Az érdeklődési és tevékenységi körök terén fennálló sérülések csoportjába tartozik a túlzottan elmélyült tevékenykedés, a látszólag funkció nélküli rutinkhoz, rituálékhoz, sztereotip viselkedéshez vagy a motoros manírokhoz való ragaszkodás, illetve a tárgyak részei, alkotóelemei iránti megrögzött érdeklődés is.

Nagy szórás figyelhető meg aszerint is, hogy a gyermeknél milyen életkorban figyelhető meg azok a jellemzők, amelyek a diagnózis felállításához szükségesek. Az óvodáskorú autizmussal élő gyerekeknél például tipikusnak mondható a többi gyerek iránti érdeklődés és az empátia markáns hiánya, a beszéd és a kommunikáció jelentős késése vagy hiánya, a változással szembeni erőteljes ellenállás, a beszűkült érdeklődés és a sztereotip mozgás. Gyakran kelt aggodalmat a szülők körében, hogy a gyerekük nem beszél, a válaszadási készsége esetleges, sokszor még az is felmerül bennük, hogy a gyermekük esetleg siket. Az autizmussal élő gyerekek szociális és kommunikációs készségei jellemzően sokat fejlődnek iskoláskorukra, ugyanakkor a változások és az átmenetek feldolgozásával kapcsolatos problémáik és számos öningerlő viselkedés (egyes esetekben akár önbántalmazás is) jóval erőteljesebbé válhat ugyanebben az időszakban. A serdülőkorú autizmussal élő gyermekek egy kis részénél jelentős fejlődés figyelhető meg, másoknál azonban a viselkedés romlása tapasztalható (pl. indulatkitörések, önbántalmazás vagy akár agresszió). Az autizmussal élő gyerekeknél és felnőtteknél magasabb a baleseti halál kockázata (pl. fulladás). A végkimenetel prediktorai a kommunikációs céllal használt beszéd 5 éves kori szintje és az intellektuális és kognitív képességek végső szintje (IQ-szint). A korai diagnózis kiemelt jelentőségű, mivel a korai felismerés és fejlesztés bizonyítottan javítja a hosszú távú prognózist.

A DSM-IV-TR pervazív fejlődési zavarok kategóriájába tartozott az autisztikus zavar, a Rett-szindróma, az Asperger-szindróma, a gyermekkori dezintegratív zavar illetve a nem meghatározott pervazív fejlődési zavar (PDD-NOS). A Rett-szindrómát Andreas Rett írta le 1966-ban. Lányok egy csoportjáról számolt be, akiknél szokatlan "kézmosó", kézcavargató sztereotip manírokat figyelt meg. Az esetek túlnyomó többségében a Rett-szindrómát az MECP2 (metil-CpG-kötő fehérje 2) gén mutációja okozza. Születéskor és kisgyermekkorban a fejkörfogat és a fejlődés normális. A negyedik életév betöltése előtt azonban a fej növekedési üteme lelassul, a gyerekek elvesztik az akaratlagos kézmozdulatokat és kialakul a szindrómára jellemző, sztereotip kézmozdulat (kéztekergetés vagy "kézmosás"). Mivel a zavarnál meghatározó az MECP2 gén mutációjának a szerepe, ezért fiúknál is megfigyelhető ugyanaz a génmutáció, ami a lányok esetében a szindróma teljes kifejlődéséhez vezet. A fiúk klinikai manifesztációja azonban jelentősen eltér a lányokétól, a fiúknál a következmények a fatális encefalopátiától a progresszív, de nem fatális fejlődési zavarig vagy az X kromoszómához kötött (nem specifikus) értelmi fogyatékosáig terjedhet.

A gyermekkori dezintegratív zavart (CDD) Theodor Heller írta le először 1908-ban. A CDD-re jellemző, hogy legalább 2 éven át tipikus fejlődés figyelhető meg, amit jelentős romlás követ és az alábbiak közül legalább 2 területen klinikailag szignifikáns készségvesztés figyelhető meg: receptív vagy expresszív nyelvhasználat, társas készségek, szobatisztaság, játék vagy motoros készségek. A CDD kezdete fontos jellemző, tipikusan 3 és 4 éves kor között jelentkezik, a lefolyás gyorsaságát tekintve lehet fokozatos vagy hirtelen. Egyes szülők arról számoltak be, hogy a gyerekeküknél a CDD tünetek megjelenése előtt szorongásos vagy diszfóriás időszak volt megfigyelhető. Már kialakult formájában a CDD klinikai jellemzői az autizmus tüneteire hasonlítanak, azonban a CDD esetében rosszabb kimenetelre kell számítani. A gyermekek jellemzően teljesen elvesztik a beszéd-készségüket, illetve még a legjobb esetben is csak korlátozott mértékben sikerül visszanyerniük a nyelvhasználatot.

Az Asperger-szindrómát 1944-ben írták le először, de hivatalosan csak a DSM-IV ismerte el diagnózisként. Az autizmussal élő gyerekekkel szemben az Asperger-szindrómával élőkénél nem figyelhető meg késés a beszéd kialakulása terén, nincs szokatlan viselkedés, és nem tapasztalható elmaradás a környezetükre adott reakciók terén sem az első életévek során. Ebből következik, hogy a szülők sok esetben egyáltalán nem aggódnak a gyermekük korai fejlődése miatt. Asperger eredetileg olyan gyerekeket írt le, akik a kortársaiknál hamarabb kezdtek el beszélni, a beszédük azonban nagyon formális és pedáns maradt, egyoldalúság jellemezte, és sok esetben egy szűk, behatárolt területre korlátozódott. Az idioszinkratikus, egyoldalú társas stílusuk miatt szociális nehézségekkel szembesültek. Az Asperger-szindróma esetén a kimenetel a legtöbb esetben jobbnak tűnik, mint autizmus esetén, de ez részben a jobb intellektuális és/vagy verbális képességeiknek köszönhető.

A nem meghatározott pervazív fejlődési zavar (PDD-NOS - néha az atípusos PDD vagy atípusos autizmus kifejezést is használják helyette) az autizmus spektrum zavar olyan küszöbérték alatti eseteit foglalja magában, amelyek egyik PDD explicit módon meghatározott kritériumainak sem felelnek meg teljes mértékben, de a gyermeknek nehézségei vannak a társas interakciókban, a kommunikációban vagy beszűkült viselkedési minta figyelhető meg. Kevés tanulmány született csak erről a területről, de nagy általánosságban megállapítható, hogy a PDD-NOS-sal élő személyek tipikus jellemzése alapján az ő sérülésük enyhébb fokú, esetükben ritkábban fordul elő repetitív viselkedés, és jobb prognózissal is rendelkeznek, mint az autizmussal élő személyek.

A DSM-IV-TR ÉS A DSM-5

Mivel nem sikerült megbízható és reprodukálható módon bizonyítani a DSM-IV-TR-ben meghatározott PDD-k közötti diagnosztikai különbségeket, ezért a DSM-5 idegfejlődési zavarok munkacsoportja összevonta a korábbi kategóriákat és a DSM-5-ben már mindegyik az új autizmus spektrumzavar (ASD) diagnózis részét képezi. A diagnózis felállításához szükséges területek száma háromról kettőre csökkent és a hangsúlyt a szociális kommunikáció és interakció terén tapasztalható deficitekre, valamint a korlátozott, repetitív viselkedésre és beszűkült érdeklődési körre helyezték. A korábbi szigorú kritériumot - amely szerint a tünetek 3 éves kor előtt jelentkeznek - megváltoztatták arra, hogy a korai fejlődési szakaszban következik be, valamint új szempontként bekerültek az esetleges szenzoros abnormalitások, illetve mind a két fő területen tapasztalható sérülések mértékére bevezettek egy súlyossági skálát. A diagnosztikus vélemény már olyan konkrét elemeket (specifier) is tartalmaz, amelyek megléte vagy hiánya elősegíti a populáció altípusainak deskriptív megkülönböztetését, ilyen: az értelmi fogyatékoság, a nyelvi sérülések, a katatónia, illetve az ismert egészségi, genetikai vagy környezeti tényezők megléte vagy hiánya is. Az új kritériumok már azt is lehetővé teszik, hogy a szakemberek figyelembe vegyék a múltbeli tüneteket - amik az adott pillanatban már nem feltétlenül tapasztalhatóak - vagyis felismerik azt, hogy a beavatkozásnak vagy a spontán fejlődésnek köszönhetően egyes autizmussal élő gyermekeknél egy későbbi életszakaszban bizonyos tünetek már nincsenek jelen. Még jó pár évnek el kell telnie ahhoz, hogy alaposan fel lehessen mérni a változások következményeit, továbbá, hogy pontos képet kaphassunk arról, hogy a változások miként befolyásolják az autizmus előfordulási gyakoriságát illetve hogyan érintik az autizmus felméréseinek és kezelésének egyéb vonatkozásait.

EPIDEMIOLOGIA

A legtöbb kutatás - amelyeket jellemzően az Egyesült Államok területén kívül végeztek - elsősorban az autizmus előfordulási gyakoriságát vizsgálta, ennél ritkábban vizsgálták az ASD vagy a PDD-k gyakoriságát. Nagyjából 36 ilyen felmérés eredménye áll rendelkezésünkre, ezeknél az autizmus spektrum zavar előfordulási gyakorisága 10 ezer főre 0,7 és 72,6 között mozog. A becsült értékek közötti jelentős eltérés hátterében több tényező áll, ezek közé tartozik a definíciók változása is. Ha azt a 18 felmérést vesszük alapul, amelyeket azóta végeztek, hogy a DSM-IV-TR kritériumait bevezették, akkor az autizmus spektrum zavar becsült előfordulási gyakorisága 10 ezer főre 10 és 16 közöttire tehető, a gyakoriság mediánja (10 ezer főre) 13 volt. A legfrissebb felmérést az Amerikai Betegségfelügyeleti és Megelőzési Központ (Centers for Disease Control and Prevention) megbízásából végezték az Egyesült Államokban, itt az ASD becsült gyakorisága 1000 főre 11,3 volt. Az uralkodó nézettel szemben 7 felmérés eredménye is arra utal, hogy az Asperger-szindróma előfordulási gyakorisága kisebb, mint a klasszikus autizmusé (10 ezer főre 2,6 - vagyis a klasszikus autizmusnál ötször ritkábban fordul elő).

A frissebb kutatások magasabb gyakorisági értékei aggályokat keltettek azzal kapcsolatban, hogy az autizmus kezd egyre gyakoribbá válni. Az értékek látszólagos növekedését azonban számos tényező okozhatja, ide tartoznak: a diagnosztikai kritériumok és a diagnosztikai gyakorlat eltérései,

a szűrésen részt vevő gyermekek életkora, de befolyásolhatja a kutatás helyszíne is (a téma bővebb kifejtését lásd Fombonne).

Az autizmus nagyjából négyszer gyakrabban fordul elő fiúknál, mint lányoknál, a lányoknál azonban jellemzőbb a súlyosabb értelmi fogyatékoság, mint a fiúknál. Kanner eredeti beszámolója szerint az autizmus elsősorban a magasabban képzett családokban fordul elő, azonban ezt a későbbi tanulmányok nem támasztották alá. A jelenlegi ASD diagnózist mint megközelítést alapul véve úgy tűnik, hogy földrajzi területtől vagy kultúrától függetlenül megfelelően alkalmazható - bár azt is hozzá kell tenni, hogy az autizmus spektrum zavar kulturális aspektusai mindezidáig nem kaptak kellő figyelmet. Az Egyesült Államok területén is tapasztalható azonban, hogy bizonyos körülmények (pl. hátrányos helyzetű gyerekek) esetén a diagnosztizált esetek száma elmaradhat a valós értékektől.

ETIOLÓGIA

Neurobiológia

Az autizmussal élő személyek akár 20-25%-ánál is megfigyelhetők elektroencefalográfiás (EEG) eltérések és görcsrohamok. Az epilepszia magas előfordulási aránya is arra utal, hogy neurobiológiai tényezők is szerepet játszanak az autizmus kialakulásában. Amennyiben figyelembe vesszük, hogy az autizmus hány területet érint, arra is következtethetünk, hogy az idegpályák széles körét és több különálló részét érintő jelenségről van szó. Több elmélet is született arról, hogy a probléma mely idegrendszeri struktúrákhoz köthető, de ezeket mindeddig nem sikerült adatokkal megfelelően alátámasztani. Post mortem vizsgálatok során több abnormalitást is feljegyeztek, jellemzően a limbikus rendszerben. Funkcionális mágneses rezonanciavizsgálat (fMRI) segítségével sikerült azonosítani egyes problémákat, ide tartoznak azok a feladatok, amelyek megoldásához társas vagy affektív ítéletet kell hozni, illetve azt tapasztalták, hogy az autizmus spektrum zavarral élők - dolgozzák fel az arcfelismerést megkövetelő, illetve nem megkövetelő ingereket. Strukturális MRI felvételekből kiderült, hogy az autizmusnál megnövekedett agytérfogat figyelhető meg, egyes difúziós tenzor (DTI) képalkotó felvételek pedig arra utalnak, hogy a fehérállomány fejlődésében eltérések figyelhetők meg. Az egyik leggyakrabban replikált neurokémiai eredmény a szerotonin neurotranszmitter megemelkedett plazma szintje. Ennek az eredménynek a jelentősége azonban továbbra is tisztázatlan. A túlzott aktivitással kapcsolatos problémák és a sztereotip manírok is abba az irányba mutatnak, hogy a dopamin különleges szerepet tölt be, erre utalhat az is, hogy neuroleptikumok hatására ezek a viselkedészavarok enyhülnek.

Az elmúlt évtizedben rengeteg aggályt vetettek fel a védőoltások. Sokan az ASD egyik lehetséges posztnatális környezeti kiváltó okát látták bennük. A leggyakoribb félelem a kombinált MMR – kanyaró, mumpsz, rubeola - védőoltáshoz kapcsolódott. Sokan vélték úgy, hogy a védőoltás autizmust okozhat, illetve hogy a thiomersal (egy higanytartalmú tartósítószer, amit azóta az összes vakcinából kivontak) okozhat autizmust. A rendelkezésre álló temérdek adat alapján egyik feltételezés sem állja meg a helyét (a téma bővebb áttekintéséhez lásd Rutter cikkét). Ugyanakkor azt például mindeddig nem sikerült kizárni, hogy egyes esetekben az immunrendszer játszhat valamilyen szerepet az autizmus kialakulásában.

Az ASD neuropszichológiai társjelenségei közé tartozik: a végrehajtó funkciók sérülése (pl. egyszerre többféle feladat között meg tudja-e osztani a figyelmét), a gyenge központi koherencia (az információ koherens egységekbe való integrálásának képessége), illetve a tudatelméleti képesség (a másik ember helyébe tudja-e képzelni magát) terén tapasztalható hiányosságok.

Családi minták és genetikai tényezők

A testvérek esetében az autizmus magasabb kockázata, illetve az egyetétjű ikrek esetén a még magasabb egyezés komoly bizonyítékkal szolgál arra, hogy a genetikai tényezők jelentős szerepet játszanak az autizmus kialakulásában. Az érintett gyermekek testvéreinél következetesen gyakrabban fordul elő autizmus. A megisméltődés arányát jellemzően 2 és 10% közötti értékre teszik. Egy nemrégiben közzétett prospektív longitudinális vizsgálat 18,7%-os arányról számolt be, azonban itt a tágabb autizmus spektrumot vették alapul. Az eddig azonosított ASD kockázati tényezők közé sorolják a terhességek közötti rövidebb időszakot, az anya vagy az apa magasabb életkorát, illetve ha valaki extrém koraszülött (a terhesség 26. hetét megelőzően születik). A családtagoknál gyakrabban fordulnak elő tanulási vagy nyelvi problémák, a társas készségek sérülése illetve magasabb lehet a kedély- vagy szorongásos zavarok aránya is.

Mára egyértelművé vált, hogy több gén is fontos szerepet játszik az autizmus kialakulásában. Az elmúlt pár évben publikált tanulmányok a gyakoribb (a teljes lakosság több, mint 5%-nál előforduló) és a ritkább genetikai kombinációk szerepét egyaránt alátámasztották az autizmus kialakulásában. A gének feltérképezésének üteme jelentősen felgyorsult az utóbbi pár év során és az új eredmények már hatással vannak a klinikai gyakorlatra is, konkrétan a genetikai vizsgálatokra, amint az alább olvasható.

DIFFERENCIÁL DIAGNÓZIS

Az autizmus spektrum zavart meg kell különböztetni más fejlődési zavaroktól (beleértve a nyelvi zavarokat is), az érzékszervi fogyatékoságoktól (különösen a siketségtől), a reaktív kötődési zavartól, az obszesszív-kompulzív zavartól, az értelmi fogyatékoságtól, a szorongásos zavaroktól beleértve a szelektív mutizmust, a gyermekkori skizofréniától, valamint egyéb organikus kórisméktől.

Az autizmus diagnózist akkor lehet felállítani, ha a DSM-5 által meghatározott tünetek fennállnak és a többi zavar lehetőségét kellő alapossággal ki lehet zárni. Autizmus esetén a szülők jellemzően arról számolnak be, hogy a gyermek életében nem volt tipikus fejlődési szakasz vagy a kórtörténete a szokatlan viselkedés volt jellemző (pl. túl jó gyerek volt, egyáltalán nem volt követelődző). Ritkábban, de előfordul az is, hogy egy látszólag tipikus fejlődési időszak után következik be regresszió (készségvesztés). A regresszió áll a jelenlegi autizmuskutatások középpontjában. A fejlődési regresszió a Rett-szindrómánál tipikusnak mondható, de több más kórképnél is megfigyelhető (pl. gyermekkori skizofrénia vagy degeneratív központi idegrendszeri betegségek).

A beszédfejlődési zavarok befolyásolják a szocializációt és emiatt könnyen összetéveszthetők az ASD-vel. Az óvodáskorú gyermekeknél különösen nehéz megkülönböztetni e kettőt. A szakirodalom azonban említ két olyan tényezőt (viselkedést), amelyek az eddigi bizonyítékok alapján

világosan megkülönböztetik az autizmussal élő gyerekeket a nyelvi nehézségeket mutató társaiktól 20 illetve 42 hónapos korban. Az autizmusban nem érintett gyermekek az érdeklődésüket rámutatással fejezik ki, illetve a megszokott módon gesztikulálnak, ellentétben az autizmussal élő gyermekekkel. Az enyhe vagy közép súlyos értelmi elmaradás (intellektuális képességzavar) ASD-től való megkülönböztetése is hasonlóképpen nehéz, különösen a kisebb gyerekek esetében (a bővebb kifejtéshez lásd Chawarska és Volkmar). Az egyik tanulmány talált néhány olyan kérdést az autizmus diagnosztikus interjúban (ADI, Autism Diagnostic Interview), amelyek segítenek megkülönböztetni ezt a két csoportot 24 hónapos korban. A tanulmány szerint ebből a szempontból a másik figyelmének irányítása (mutatással) és a beszédhangra való odafigyelésnek van kiemelt szerepe (lásd az 1. táblázatot). 36 hónapos korban már 4 olyan kérdés is volt, amelyek alapján azonosítható volt egyik vagy másik diagnózis, ezek: a másik "testének használata", beszédhangra való odafigyelés, mutatás egy ujjal és a kéz-manírok. 38 és 61 hónapos kor között az autizmussal élő gyerekeknél gyakrabban fordult elő, hogy nem megfelelő non-verbális viselkedést (pl. szemkontaktus) használtak a társas interakció szabályozására. Gyermekkorban még diagnosztikai átfedés lehet az ASD és a hiperaktivitás-figyelemzavar (ADHD) között, ami jelentősen megnehezíti a differenciál diagnózist.

A reaktív kötődési zavarral élő gyermekek kötődési zavart és ezzel összefüggésben társas viselkedési nehézségeket mutathatnak. Megfelelő terápiával azonban mindkét téren jelentős javulás érhető el. Az obszesszív-kompulzív zavar általában az autizmusnál későbbi életkorban jelentkezik és jellemzően nem jár társas és kommunikációs sérüléssel, fő jellemzői az ego-disztonikus (én-idegen) repetitív viselkedésminták. A szorongásos zavarokra jellemző tünetek - mint a túlzott aggódás, a megnyugtatás iránti igény, képtelen elengedni magát, feszélyezettség - szintén megfigyelhető az ASD esetében, különösen a magasan funkcionáló személyek esetében. A két kórisme mégis könnyen megkülönböztethető, mivel az ASD-re jellemző erőteljes társas és kommunikációs nehézségek nem figyelhetők meg az szorongásos zavaroknál, illetve a szorongásos zavarral élő gyerekekre jellemző fejlett társas készségek nem figyelhetők meg az ASD esetében. Nehézségeket okozhat a gyermekkori szkizofrénia megkülönböztetése az autizmustól, mivel mindkettőre jellemző vonás a társas készségek károsodása illetve a furcsa vagy szokatlan gondolkodásmód. Ugyanakkor élénk téveszmék és hallucinációk ritkán figyelhetők meg az autizmussal élőknel.

1. táblázat Autizmus spektrum zavar szűrő- és diagnosztikai eszközök*

Eszköz	Cél	Életkor	Módszer / értékelő személy	Vizsgált csoport	Skála jellegzetességei	Hivatkozások
ABC	szűrés	gyermek	szülő	ASD	57 kérdés, 1-4-es skála	Krug et al., 1980
CARS	szűrés	gyermek	klinikus	ASD	15 kérdés, 1-4-es skála	Schopler et al., 1980
M-CHAT	szűrés	kisgyermek	szülő	ASD	23 kérdés, igen/nem	Robins et al., 2001
CSBS-DP-IT	szűrés	kisgyermek	szülő	ASD	24 kérdés	Wetherby et al., 2008
ASQ	szűrés	gyermek/ felnőtt	szülő	ASD/Asp	40 kérdés, igen/nem	Berument et al., 1999
AQ	szűrés	gyermek/ felnőtt	önértékelés vagy szülő	Asp	50 kérdés, 0-3-as skála	Baron-Cohen et al., 2001
CAST	szűrés	4-11 éves kor között	szülő	Asp	37 kérdés, igen/nem	Scott et al., 2002
ASDS	szűrés	5-18 éves kor között	szülő vagy pedagógus	Asp	50 kérdés, igen/nem	Myles et al., 2000
GADS	szűrés	3-22 éves kor között	szülő vagy pedagógus	Asp	32 kérdés, 0-3-as skála	Gilliam et al., 2001
ASDI	szűrés	gyermek/ felnőtt	interjú + klinikus	Asp	50 kérdés, igen/nem	Gillberg et al., 2001
SRS	szűrés	4-18 éves kor között	szülő vagy pedagógus	Asp	65 kérdés, 1-4-es skála	Constantino et al., 2003
ADI	diagnózis	gyermek/ felnőtt	interjú + klinikus	ASD/Asp	ld. szövegben	Lord et al., 2003
DISCO	diagnózis	gyermek/ felnőtt	interjú + klinikus	ASD/Asp	ld. szövegben	Wing et al., 2002
ADOS	diagnózis	gyermek/ felnőtt	félig strukturált interakció	ASD/Asp	ld. szövegben	Lord et al., 1994

rövidítések: ABC = Autizmus Viselkedési Kérdőív (Autism Behavior Checklist); ASD = autizmus spektrum zavar; ADI = Autizmus Diagnosztikus Interjú – Javított változat (Autism Diagnostic Interview-Revised); ADOS = Autizmus Diagnosztikus Obszervációs Séma (Autism Diagnostic Observation Schedule); AQ = Autizmus-hányados (Autism Quotient); ASDI = Asperger-szindróma Diagnosztikus Interjú (Asperger Syndrome Diagnostic Interview); ASDS = Asperger-szindróma Diagnosztikus Skála (Asperger Syndrome Diagnostic Scales); Asp = Asperger-szindróma; ASQ = Autizmus Szűrőkérdőív (Autism Screening Questionnaire); CARS = Gyermekkori Autizmus Értékelő Skála (Childhood Autism Rating Scale); CAST = Gyermekkori Autizmus Szűrőteszt (Childhood Autism Screening Test); M-CHAT = Módosított Kisgyermekkori Autizmus Kérdőív (Checklist for Autism in Toddlers); CSBS-DP-IT = Kisdéd- és Kisgyermekkori Kommunikációs és Viselkedési Skála, Fejlődési Profil, Kérdőív (Communication and Behavior Scales Developmental Profile Infant-Toddler Checklist); DISCO = Társas és Kommunikációs Zavarok Diagnosztikus Interjú (Diagnostic Interview for Social and Communications Disorders); GADS = Gilliam-féle Asperger-szindróma skála (Gilliam Asperger's Disorder Scale); SRS = Társas Reciprocitás Skála (Social Responsiveness Scales); szülő = gondviselő

*Bizonyos esetekben szükség lehet az eszközök kiigazítására ahhoz, hogy alá tudják támasztani a DSM-5-ben leírt ASD kritériumokat. Ezek az eszközök kiegészítik, de **NEM HELYETTESÍTIK** a szakember által felállított klinikai diagnózist.

KOMORBIDITÁS

Ha az ASD kommunikációs problémáiból (pl. mutizmus) és a kognitív károsodásból indulunk ki, akkor az ASD társbetegségei terén meglehetősen komplex képpel szembesülünk. Számolnunk kell azzal is, hogy diagnosztikai árnyékolás (annak az eshetősége, hogy egy látványosabb kórkép esetén a társuló betegségeket és zavarokat nem diagnosztizálják) is bekövetkezhet. Többen megpróbálták már meghatározni az ASD társuló betegségeinek gyakoriságát, ám ez legtöbbször módszertani akadályokba ütközött. A legtöbb tanulmány eredménye abban a tekintetben egybehangzó, hogy a szorongásos zavarok és a figyelemzavarok gyakrabban figyelhetők meg.

Az autizmussal élő személyeket vizsgáló epidemiológiai alapú minták alapján mintegy 50% esetben fordul elő súlyos, vagy középsúlyos értelmi fogyatékoság, 35%-uknál fordul elő enyhe értelmi fogyatékoság, a maradék 20% IQ-szintje pedig a átlagos övezetbe esik. Az autisztikus zavarral (DSM-IV) diagnosztizált gyerekek esetében a verbális készségek sérülése többnyire kifejezettebb mint a non-verbális készségeké. Az Asperger-szindrómás gyerekeknél előfordul, hogy ennek pont az ellenkezője tapasztalható, és a non-verbális tanulási zavar tüneti képe figyelhető meg. Az értelmi fogyatékoság nem egyértelmű és szükségszerű feltétele az autizmus diagnózisnak, ezért is fontos és elengedhetetlen is, hogy amennyiben az értelmi fogyatékoság fennáll, az egyértelműen megállapításra kerüljön.

Az ASD esetében számos viselkedési zavar figyelhető meg, beleértve a hiperaktivitást, az obszesszív-kompulzív zavarokat, az önbántalmazást, az agressziót, a sztereotip viselkedést, a tikkélést, illetve az affektív tüneteket is. A kérdés eldöntése, hogy ezeket mennyire tekinthetjük további társuló zavaroknak, bonyolult és összetett kérdés. Gyakran figyelhetők meg affektív tünetek, ide soroljuk a labilitást, a nem megfelelő érzelmi reakciót, a szorongást valamint a depressziót is. Az érzelemszabályozás zavarai túlzott vagy túl alacsony reaktivitást is okozhatnak. Egyes esetekben klinikai depresszió figyelhető meg - ez fokozottan érvényes az Asperger-szindrómával élő serdülőkre. Esetbeszámolók és eset-sorozatok is utalnak arra, hogy összefüggésbe lehet hozni a bipoláris zavarral, a tikkeléssel és a Tourette-szindrómával is. A zaklatás és erőszak - mind elkövetőként, mind áldozatként - gyakrabban fordul elő oktatási környezetben.

A figyelemzavar is gyakori kísérőjelensége az autizmusnak, ami egyben a kognitív, nyelvi és a társas problémákat is tükrözi. A DSM-5 kézikönyvből már kikerült az a korábbi tiltás, amely szerint az ASD diagnózis mellett nem tüntethető fel további diagnózisként a hiperaktivitás-figyelemzavar (ADHD), így ezek most már együtt is diagnosztizálhatók. ASD-vel élő gyerekek egy alcsoportjánál - akiknél gyakoribb volt a hiperaktivitás - például egy nagy esetszámú, randomizált, kontrollált vizsgálat adatai szerint 49%-uk reagált pozitívan a metilfenidát kezelésre.

AZ ÚTMUTATÓT ALÁTÁMASZTÓ BIZONYÍTÉKOK

Jelen Gyakorlati útmutatóban a legjobb felmérési és kezelési gyakorlatra megfogalmazott ajánlásoknál minden esetben megadjuk az azokat alátámasztó empirikus bizonyítékok és/vagy klinikai tapasztalatok erősségét is:

- A klinikai standard jelölést használjuk azoknál az ajánlásoknál, amelyek rigorózus empirikus bizonyítékon alapulnak (pl. meta-analízis, szisztematikus áttekintés, randomizált kontrollált vizsgálat) és/vagy jelentős klinikai konszenzuson nyugszanak.
- A klinikai irányelv jelölést használjuk azoknál az ajánlásoknál, amelyek stabil empirikus bizonyítékon alapulnak (pl. nem randomizált kontrollált vizsgálatok, kohorsz tanulmányok, kontrollált esettanulmányok) és/vagy stabil klinikai konszenzuson nyugszanak.
- A klinikai alternatíva jelölést használjuk azoknál az ajánlásoknál, amelyek megerősítésre váró empirikus bizonyítékon (pl. kontrollálatlan vizsgálatok vagy esetleírások/esettanulmányok) vagy olyan klinikai szakvéleményen alapulnak, amit nem támaszt alá stabil empirikus bizonyíték vagy stabil klinikai konszenzus.
- A nem ajánlott jelölést használjuk azoknál a gyakorlatoknál, amelyekről tudjuk, hogy eredménytelenek vagy kifejezetten ellenjaváltak.

Az empirikus bizonyítékok ereje pedig az alábbiak szerint változik, csökkenő sorrendben:

- [rct] Randomizált kontrollált vizsgálatnak minősülnek azok a vizsgálatok, amelyeknél az alanyokat randomizáltan vetették alá legalább 2 kezelési módszernek.
- [ct] Kontrollált vizsgálatnak minősülnek azok a vizsgálatok, amelyeknél nem randomizált módon vetették alá az alanyokat legalább 2 kezelési módszernek.
- [ut] Kontrollálatlan vizsgálatnak minősülnek azok a vizsgálatok, amelyekben az alanyokat egyféle kezelési módszernek vetették alá.
- [cs] Esetleírásnak/esettanulmánynak minősülnek az egyes esetekről készült beszámolók és a több eset leírásából származó adatok.

Felmérés

1. ajánlás: A kisgyermekek fejlettségi felmérésének valamint az összes gyerek pszichiátriai felmérésének kötelező jelleggel tartalmaznia kell az ASD tünettánára vonatkozó kérdéseket. [klinikai standard]

A szűrésnek tartalmaznia kell az ASD főbb tüneteire vonatkozó kérdéseket, beleértve a társas kapcsolatok és a repetitív vagy szokatlan viselkedésre vonatkozó kérdéseket is. A szűrőeszközöket úgy alakították ki, hogy megkönnyítsék a klinikai szakemberek munkáját. Vannak olyan eszközök, amelyeket a klinikai szakorvos tölt ki és vannak olyanok is, amelyeket a gondviselő (lásd az 1. táblázatot). Szűrni lehet a kisgyerekeket és bizonyos esetekben a diagnózis már kisdédkorban is felmerülhet. Egyes esetekben akár nagyobb gyerekek szűrése is releváns lehet, például azoké a gyerekéké, akik jobb értelmi képességgel rendelkeznek és emiatt a társas nehézségeik valószínűleg csak később válnak szembetűnővé.

2. ajánlás: Ha a szűrés eredménye szignifikáns ASD tüneteket jelez, akkor átfogó diagnosztikai vizsgálatot kell elvégezni, hogy meg lehessen állapítani, valóban ASD-ről van-e szó. [klinikai standard]

Jelenleg nem állnak rendelkezésre biológiai markerek, ezért a diagnózis kizárólag a gyermek gondos, alapos vizsgálatára, megfigyelésére támaszkodik. Ezt követően standard pszichiátriai felmérést kell végezni, amely során interjút kell készíteni a gyermekkel és a családtagjaival is, át kell tekinteni a kórtörténetét és az összes múltbeli adatot is. Az előzmények áttekintése és a vizsgálat közben is

gondosan szem előtt kell tartani a DSM-5* diagnosztikai kritériumait. A DSM-5* diagnosztikai kritériumait úgy alakították ki, hogy kortól és értelmi szinttől függetlenül érvényesek legyenek, kisdedkorban és kora gyermekkorban mégis nehezebb diagnosztizálni az autizmus spektrum zavart, és lehetnek olyan tünetek is (pl. sztereotip mozdulatok), amelyek csak később alakulnak ki. A differenciál diagnózis felállításához a releváns területek szisztematikus megfigyelése elengedhetetlen. A gyermek fejlődése során bekövetkezett változások természetére vonatkozó bármely információ - pl. a beavatkozás hatására történt változások - hasznos lehet. Az előzményeknek tartalmaznia kell a jelenlegi és a korábbi oktatási/fejlesztési és viselkedési beavatkozásokat valamint a családra vonatkozó adatokat és a releváns pszicho-szociális adatokat is. A felmérés szerves részét képezi az esetleges társuló betegségek/zavarok diagnózisának mérlegelése is.

A gyermek megfigyelése során a társas interakció tágabb területére valamint a korlátozott, repetitív viselkedésre kell koncentrálni. A gyermek életkora és a fejlettségi szintje következtében néha elkerülhetetlen, hogy valamilyen mértékben módosítsuk a felmérési folyamatot. A klinikai szakembereknek kellő érzékenységgel kell megközelíteniük az etnikai, kulturális és társadalmi-gazdasági tényezőket, mivel ezek mind befolyásolhatják a felmérés eredményét.

Az ASD felméréséhez számos eszközt fejlesztettek ki (1. táblázat, részletes áttekintéshez ld. Coonrod és Stone). Gyakorlati oldalról nézve az eszközök eltérnek egymástól abból a szempontból, hogy melyik mennyire hasznos a szokásos klinikai gyakorlat során. Vannak olyan eszközök, amelyek használata konkrét előképzettséghez kötött. Ezeknek az eszközöknek a használata azonban csak kiegészíti, de nem helyettesíti a tájékozott klinikai szakvéleményt.

3. ajánlás: A klinikai szakembereknek kell koordinálniuk, hogy az ASD-vel élő gyermek megfelelő, multidiszciplináris megközelítésen alapuló felmérését kapjon. [klinikai standard]

Minden ASD-vel élő gyermeknél kötelezően el kell végezni egy orvosi/egészségügyi vizsgálatot, amely jellemzően tartalmazza a fizikális vizsgálatot, a hallásvizsgálatot, a szklerózis tuberosa jeleit vizsgáló Wood lámpa vizsgálatot, valamint genetikai vizsgálatot is, amely tartalmazhatja a G-sávós kariotipizálást, a törékeny X vagy a kromoszomális microarray vizsgálatot is. ASD-vel élő gyermekek egy lakossági mintájának vizsgálata során a kariotipizálás a gyerekek 2,5%, a törékeny X vizsgálat a gyerekek 0,57%, a kromoszomális microarray vizsgálat pedig 24%-uknál volt pozitív. A genetikus szakorvosok a kromoszomális microarrayt javasolták ellátási standardnak a fejlődési zavarokkal és/vagy ASD-vel élő gyerekek kezdeti felméréséhez. Ezekkel a vizsgálatokkal már most is ki lehet mutatni olyan eltéréseket, amelyek egyértelműen összefüggésbe hozhatók az ASD gyakoribb előfordulásával (pl. az anyai 15q11-13 kromoszóma duplikációja valamint a 16p11.2 kromoszóma duplikációja és deléciónja). A közelmúltban jelent meg egy kutatás eredménye, amelyben olyan többgyermekes családokat vizsgáltak, ahol csak az egyik gyerek érintett. A kutatás eredménye az lett, hogy az alacsonyabb IQ-szint nem jelzi erőteljesen előre a pozitív kromoszomális eredményt. Ha a vizsgálat eredménye eltérő vagy nem értelmezhető, akkor az természetesen azt vonja maga után, hogy a gyerek további genetikai vizsgálatokra és tanácsadásra kap beutalót. Klinikai gyanú megléte esetén a genetikai vizsgálat jelen pillanatban az esetek több mint egyharmadánál igazolja a gyanút.

Kezelés

4. ajánlás: A klinikusnak segítenie kell a családnak, hogy az ASD-vel élő gyermek megfelelő, bizonyítékalapú, jól strukturált fejlesztési és viselkedéses beavatkozást kapjon [klinikai standard].

Sok ASD-vel élő gyermek esetében igazolták a strukturált oktatási és viselkedéses beavatkozás hatásosságát, illetve azt is, hogy alkalmazásukkal jobb kimenetelre lehet számítani. Az amerikai Nemzeti Kutatási Bizottság, az NRC (National Research Council) jelentésében az áll, hogy a kutatási szakirodalom minősége ezen a területen változó, a legtöbb tanulmány kontroll csoportot vagy eset-tanulmányt használ. Általánosságban megállapítható, hogy a rigórozusabb randomizált csoportos összehasonlítások ritkábbak, ami a randomizált kiválasztás illetve a kontrollálás kivitelezésének nehézségeit tükrözi. További problémák is felmerülnek, mint például az alanyok jellemzésére fordított figyelem hiánya, a kezelés hatásainak általánosítása, vagy akár a kezelés megvalósításának megbízhatósága. Mindezen nehézségek ellenére, több átfogó kezelési megközelítésről sikerült bebizonyítani, hogy több gyerekcsoportnál is hatásosak, bár az is igaz, hogy az átfogó kezelési modellek közül egyikről sem sikerült igazolni, hogy jobb lenne a többi megközelítésnél.

Viselkedéses

A viselkedéses beavatkozások - mint például az Alkalmazott Viselkedéselemzés (Applied Behavioral Analysis, ABA) - egyszerű, empirikusan alátámasztott tanulási alapelvekre épülnek. A széles körben használt, átfogó ABA programok közé tartozik például a kisgyermekeknek szóló Early Intensive Behavioral Intervention (Korai Intenzív Viselkedéses Beavatkozás, EIBI), amely Lovaas és kollégái munkáján alapul. Az Early Intensive Behavioral Intervention intenzív és jelentős mértékben személyre szabott, akár heti 40 óra egyszemélyes, közvetlen fejlesztést is magában foglalhat. A program az egyszerűbb készségek elsajátításához egyszerű sorozatokból álló próbákat használ, majd fokozatosan halad az összetettebb készségek irányába, mint mondjuk a verbális viselkedés kezdeményezése. Egy meta-analízis azt támasztotta alá, hogy az Early Intensive Behavioral Intervention a kisgyermekeknél hatékony, ugyanakkor azt is hangsúlyozta, hogy az eredmények kiterjesztéséhez szigorúbb kutatásra van szükség. A viselkedéses technikák különösen hasznosak olyan esetekben, amikor a problémás viselkedések gátolják, hogy a gyermek egy átfogó beavatkozási programban vehessen részt. Ezekben az esetekben a célként kitűzött viselkedések funkcionális elemzését végzik, vagyis azonosítják a megerősíteni kívánt mintákat. Ezt követően többféle viselkedéses technikát is alkalmaznak, hogy a kívánt viselkedésmódot támogassák és begyakorolják. Számos alkalommal sikerült bizonyítani, hogy az ABA-technikák hatásosak bizonyos viselkedésproblémák esetén, illetve azt is alátámasztották, hogy az ABA hatásos a tanulási készségek, az adaptív életviteli készségek, a kommunikáció, a társas készségek valamint a munkához szükséges készségek fejlesztéséhez is. A legtöbb ASD-vel élő gyermekre jellemző, hogy a feladatokat elszigetelten sajátítja el, ezért kifejezetten fontos, hogy a készségek általánosítása is központi szerepet kapjon.

Kommunikáció

A kommunikáció a beavatkozás egyik központi területe és jellemzően a gyermek egyéni fejlesztési terve foglalkozik vele, melynek kialakításában beszéd- és nyelvi terapeuta is részt vehet. A még nem beszélő gyerekeket alternatív kommunikációs modalitások használatával lehet segíteni, mint például a jelnyelv, a kommunikációs táblák, vizuális segítség, képcsere vagy az augmentatív kommuni-

káció egyéb formái. A PECS (Picture Exchange Communication System), a jelnyelv, a napirendek valamint a hangadó gépek (kommunikátorok) hatásosságát is sikerült már alátámasztani bizonyos mértékben. A beszélő személyek esetében a pragmatikus nyelvi készségek fejlesztésének kell a középpontban állnia. A beszélő gyermekek és serdülők esetén is előfordulhat például, hogy a jó beszédkészségük ellenére a pragmatikus készségük súlyosan sérült, amiben explicit tanítással fejlődés érhető el. Jelenleg is sok olyan program áll rendelkezésre, amelyek támogatják a társas reciprocitást és fejlesztik a pragmatikus nyelvi készségeket (lásd a 2. táblázatot; vagy a részletesebb tárgyalását Reichow és Volkmarnál).

Ha a gyermeknél szokatlan jegyek tapasztalhatók (pl. korábbi regresszió, diszmorfológia (külső eltérések), elbambulás, családi anamnézis), akkor további vizsgálatokat kell elvégezni. A lehetséges organikus okok köre rendkívül tág, de besorolható az alábbi kategóriák valamelyikébe: fertőző (pl. encephalitis vagy meningitis), endokrinológiai (pl. pajzsmirigy-alulműködés), metabolikus (pl. homocystinuria), traumatikus (pl. fejsérülés), toxikus (pl. magzati alkohol szindróma), vagy genetikai (pl. kromoszóma rendellenesség). Egyes fejlődési zavarokat - mint például a Landau-Kleffner-szindrómát - szintén ki kell zárni. Ennél a szindrómánál például markáns abnormalitás figyelhető meg az EEG-felvételeken, ami az afázia kialakulásával hozható összefüggésbe. A vizsgálatok vagy a kórtörténet függvényében, indokolt esetben további genetikai vagy neurológiai vizsgálat, képalkotási eljárás, EEG vizsgálat vagy újabb laborvizsgálatok elvégzését is kérhetik (pl. a Rett-szindróma gyanúja esetén az MeCP2 génre vonatkozó vizsgálatot).

A pszichológiai felmérés - amely magában foglalja a kognitív képességek és az adaptív készségek mérését is - szükséges egyrészt a kezelés megtervezése érdekében, másrészt segít megfelelő keretbe foglalni a gyermek szociális-kommunikációs problémáit az általános fejlettségi szintjéhez mérten. A standard intelligenciatesztek eredményei nagy szórást mutathatnak. Egyes esetekben különálló, szigetszerű képességek ("képességtöredékek") is megfigyelhetők. Az autizmussal élő gyerekek esetében ezek néha szokatlan vagy kiemelkedő képességek formájában jelentkeznek ("savant képességek"), például kiemelkedő, a legapróbb részleteket is érzékeltető rajzkészségben, vagy naptárszámítási képességben. A magasabban funkcionáló gyerekeknél pedig gyakran figyelhető meg speciális érdeklődési kör, amely rögeszmeszerűen foglalkoztatja - ez hátráltathatja a gyermeket a tanulásban. A pszichológiai vizsgálatokkal azonosítani lehet a gyermek erősségeinek és gyengeségeinek a körét, amelyek felhasználhatók a gyermek fejlesztési programjának a kialakításához. A pszichológiai vizsgálatnak egyes esetekben olyan elemeket is tartalmaznia kell, amiket a non-verbális populációnál is sikerrel lehet alkalmazni.

A kommunikáció felmérése - amely magában foglalja a receptív és az expresszív szókincs nagyságát és a nyelvhasználatot is (különös tekintettel a társas vagy pragmatikus nyelvhasználatra) - nemcsak a diagnózis felállításához hasznos, de a fejlesztési program kialakítását is megkönnyíti. A szenzoros és/vagy motoros problémák feltárásához pedig szükség lehet foglalkoztató és fizioterápiás felmérés elvégzésére is. Az ASD-vel élő személyek felmérése során az alvás kiemelt jelentőségű változó. Ha a felmérésben többféle tudományág képviselője vesz részt, akkor optimális esetben szükséges, hogy legyen valaki, aki ellátja a koordinációs feladatokat a különböző szakemberek között.

2. táblázat A reciprok társas viselkedést és a pragmatikus nyelvhasználatot fejlesztő beavatkozási módszerek

Fejlettségi szint	Módszer	Leírás, megjegyzés	Hivatkozások
kisgyermekkor / óvodáskor (játék alapú)	támogatott részvétel (guided participation)	felnövelt segítség és felkészített kortárs-segítők	Schuler és Wolfberg, 2002
	Tedd, nézd, hallgasd, mondd! (Do-Watch-Listen-Say)	A játékok gondos kiválasztása a részvétel megkönnyítéséhez; a részvételt és az együttműködést támogató környezet kialakítása	Quill, 2000
	játékszervezők (play organizers)	a neurotipikus társaknak megtanítják, hogyan tudják támogatni, segíteni, dicsérni társukat, hogy megkönnyítsék és támogassák a közös játékot; némi evidencia a kialakított képességek általánosítására	Strain et al., 1977
	"haverság" (buddy skills)	a neurotipikus társaknak megtanítják, hogyan tudnak a "haverjukkal" együtt lenni, játszani és beszélni; némi evidencia a társas kommunikáció gyakoriságának növekedésére és a készségek más interakciókban való általánosítására	Goldstein és Wikstrom, 1996
iskoláskor	szociális történetek (social stories)	fogalmazzuk meg a nehézséget és adjunk a gyermek kezébe egy elfogadható választ; a viselkedésproblémákra összpontosít; az általánosítást és a tartósságát kevés bizonyíték támasztja alá	Gray, 2000
	szociális készség csoport (social skills groups)	lásd a szövegben	Kamps et al., 1997
	társas háló / baráti kör (peer network/ circle of friends)	a neurotipikus társaknak megtanítják, hogyan kezdeményezzenek társas interakciót illetve hogyan modellezzék; az eredmények javuló interakciót mutatnak, amit új helyzetekben is tudtak alkalmazni (általánosítás)	Kamps et al., 1997; Whitaker et al. 1998
serdülőkor	társas háló / baráti kör (peer network/ circle of friends)	lásd fent	Whitaker et al. 1998; Paul, 2003
	vizuális leírás/napirend / szóbeli próba (visual schedule/ verbal rehearsal)	írott és képi elemek a várható tevékenységről vagy az elvárt viselkedésről	Klin és Volkmar, 2000; Hodgdon, 1995
	szociális készség csoport (social skills group)	lásd a szövegben	Paul, 2003
	társas gondolkodás (social thinking)	a társas készségek alkalmazásához szükséges mögöttes társas kognitív készségek fejlesztése; célja, hogy megtanítsa a szocializáció "miértjét"	Crooke et al., 2007
	példamondatok, párbeszédminták (training scripts)	mintákat ad, ami megteremti a lehetőséget, hogy a többiekre reagálva tegyenek fel kérdéseket = párbeszéd kezdeményezése	Klin és Volkmar, 2000ó

Oktatási

A szakmán belül egyetértés alakult ki arról, hogy az ASD-vel élő gyermekeknek strukturált oktatási módszerre van szükségük, amely explicit tanításra épül. Az igazoltan eredményes programok jellemzően előre megtervezett, intenzív, személyre szabott beavatkozásra épülnek, amelyben a fejlesztést egy tapasztalt, interdiszciplináris csapat biztosítja, és a családot is megfelelően bevonják annak érdekében, hogy az elsajátított készségek általánosítását is biztosítani lehessen. A fejlesztési tervnek megfelelően tükröznie kell a gyermek erősségeit és sérülékeny területeit, amit pontos felmérések során már előre meghatároznak. A tervnek tartalmaznia kell a nyújtandó szolgáltatások és ellátások konkrét leírását, az elérendő célokat és eredményeket, valamint azokat a módszereket is, amelyekkel mérni lehet a fejlesztés hatásosságát. A különböző programok tananyagai eltérnek egymástól, jellemzően mégis tartalmaznak közös célokat, például a verbális és non-verbális kommunikáció, a tanulási készségek, illetve a társas, motoros és viselkedési készségek fejlesztését. Bizonyos esetekben, különösen a kisgyermekes esetében hasznos lehet a szülőképzés, vagy ha az oktatási program otthoni környezetben végezhető elemeket is tartalmaz. A gyermek és a családja számára is eredményes beavatkozás feltétele egy megfelelő mértékben személyre szabott, egyéni fejlesztési terv kialakítása. Eddig két strukturált oktatási modell hatásosságát sikerült alátámasztani, ezek: az Early Start Denver Model és a Treatment and Education of Autism and related Communication handicapped Children (TEACCH) program. Továbbra is jelentős akadályokba ütközik azonban, hogy a hatékony beavatkozásokkal kapcsolatos ismeretanyagot és tudást meg lehessen osztani az oktatást végző szakemberekkel.

Egyéb beavatkozások

A pszichoszociális beavatkozás többi formájának a jelentős részéről még nem sikerült kellő mértékben alátámasztani, hogy hatásosak lennének. A kognitív viselkedésterápia hatásosnak bizonyult a magasan funkcionáló ASD-vel élő fiatalok szorongásos és dühproblémáinak a kezelése terén. A szenzoros orientációjú beavatkozásoknak - mint például az auditoros integrációs tréning, a szenzoros integrációs terápia illetve az érintési terápia vagy a masszázs - azonban szerves részét képezik a módszertani hiányosságok, ezért ezeknél a terápiáknál még várat magára, hogy reprodukálható javulás menjen végbe. Egyes fejlesztési beavatkozások hatékonyságát mindeddig kevés bizonyíték támasztja alá. Ezeket rendszerint fejlődésbe beavatkozásoknak vagy szociális-pragmatikus fejlesztési modelleknek is nevezik, ide tartoznak például: a Developmental-Individual Difference-Relationship Based (Floortime); Relationship Development Intervention; a Social Communication Emotional Regulation and Transactional Support; valamint a Play and Language for Autistic Youths - amelyek jellemzően naturalisztikus technikákat alkalmaznak közösségi helyzetekben, hogy a gyermek társas kommunikációs képességei megfelelőképpen fejlődhessenek. Az ASD-vel élő gyerekek a tipikusan fejlődő gyermekekhez képest jelentősen nagyobb arányban szorulnak kórházi pszichiátriai kezelésre. A pszichiátriai kezelés hatékonysága nem ismert, igaz, azoknál a kórházi pszichiátriai osztályoknál, amelyek kifejezetten erre a populációra specializálódtak, előzetes adatok már alátámasztják a hatékonyságukat.

5. ajánlás: Ha az ASD-vel élő gyermeknél konkrét tünetek vagy társuló betegség áll fenn, akkor felmerülhet az ASD-vel élő gyermek gyógyszeres kezelése. [klinikai irányelv]

A gyógyszeres kezelésnek köszönhetően az ASD-vel élő személy többet profitálhat az oktatási vagy más fejlesztési beavatkozásból, illetve kevésbé korlátozott környezetben lehet elhelyezni annak köszönhetően, hogy a súlyos viselkedésproblémái enyhülnek.

A gyógyszeres beavatkozást gyakrabban alkalmazzák célzottan azokban az esetekben, amikor társuló betegség (pl. szorongás vagy depresszió) áll fenn vagy más konkrét tünet tapasztalható, például agresszió, önbántalmazás, hiperaktivitás-figyelemzavar, kényszeres viselkedés, repetitív vagy sztereotip viselkedés illetve alvászavar. Csakúgy, mint a többi gyermek és serdülő esetében, természetesen itt is számos tényezőt mérlegelni kell, mielőtt a gyógyszeres kezelés mellett döntünk. Például a risperidon és az aripiprazol hatóanyagokat az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyeleti Hatóság, az FDA törzskönyvezte az irritabilitás kezelésére, amely az autizmusnál jellemzően előforduló fizikai agresszió illetve a súlyos dühkitörések kezelésére vonatkozik elsősorban. Egyre több kontrollált bizonyíték támasztja alá a farmakológiai kezelés hatásosságát, ezért egy összefoglaló táblázatot is melléeltünk azokról a gyógyszerekről illetve hatóanyagokról, amelyeknél randomizált kontrollált vizsgálat támasztja alá a szerek hatásosságát (3. táblázat). Ha a gyógyszeres kezelést kiegészíti a szülők képzése, akkor ez kis mértékben növeli a hatásosságot a súlyos viselkedészavarok enyhítése terén, illetve kisebb mértékben, de szintén növeli a gyógyszer adaptív működésre gyakorolt hatását. Vannak nem beszélő ASD-vel élő személyek is, az ő esetükben a kezelés hatásosságának felmérése legtöbbször a gondviselő beszámolója illetve konkrét viselkedések megfigyelése alapján történik. Egyrészt igaz ugyan, hogy a kiválasztott gyógyszer hatásossága ezáltal jobban dokumentálható lesz, ugyanakkor azt sem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy a kezelés elsődleges célja, hogy megkönnyítsük a gyermek számára, hogy alkalmazkodni tudjon és aktívan részt tudjon venni a fejlesztési beavatkozásban. Több objektív értékelési skála is rendelkezésre áll, amelyek szintén segítenek felmérni a kezelésre adott választ.

3. táblázat Autizmus spektrum zavarral (ASD) élő gyermekekkel és serdülőkkel folytatott randomizált kontrollált vizsgálatok a pszichotróp gyógyszerek hatásairól

Hatóanyag	Vizsgálat	Megcélzott tünetek	Adagolás	Demográfia	Szignifikáns mellékhatások	Elsődleges kimenetel
α2-agonisták						
klonidin	Jaselskis et al., 1992	hiperaktivitás, irritabilitás, beszédzavar, sztereotip viselkedés	napi 0,15-0,20 mg, szétosztva napi 3x	8 fő 5-13 éves	alacsony vérnyomás, álmoság	az ABC skálán mért irritabilitási részérték statisztikailag és klinikailag szignifikáns csökkenése
guanfacin	Handen et al., 2008	hiperaktivitás, figyelemhiány	napi 1-3 mg, szétosztva napi 3x	7 fő 5-9 éves,	álmoság, irritabilitás	az ABC skálán mért hiperaktivitási részérték több, mint 50%-os csökkenése az az alanyok 45%-ánál
antipszichotikumok						
aripirazol	^b Marcus et al., 2009	irritabilitás, hiperaktivitás, sztereotip viselkedés, társas izoláció, beszédzavar	napi 5, 10 vagy 15 mg, fix dózis	218 fő 6-17 éves	aluszékonyság, súlygyarapodás, nyáladás, remegés, fáradékonyság, hányás	56% reagált pozitívan ^a 5 mg aripirazolra a placebót kapó 35%-kal szemben; az irritabilitási, hiperaktivitási és a sztereotip viselkedési skálán egyaránt szignifikáns javulás volt tapasztalható
	^b Owen et al., 2009	irritabilitás, hiperaktivitás, sztereotip viselkedés, társas izoláció, beszédzavar	napi 5-15 mg rugalmas dózis	98 fő 6-17 éves	aluszékonyság, súlygyarapodás, nyáladás, remegés, fáradékonyság, hányás	52% reagált pozitívan ^a az aripirazolra a placebót kapó 14%-kal szemben; az irritabilitási, hiperaktivitási és a sztereotip viselkedési skálán egyaránt szignifikáns javulás volt tapasztalható
haloperidol	Anderson et al., 1984	többféle viselkedési tünet, globális működés	napi 0,5-4 mg	40 fő 2-7 éves	szedáció, irritabilitás, extrapiramidális mellékhatások (>25%)	a viselkedési tünetek enyhültek, a CPRS 14 eleméből 8-nál szignifikáns csökkenés volt tapasztalható
	Anderson et al., 1989	többféle viselkedési tünet, globális működés	napi 0,25-4 mg	45 fő 2-7 éves	szedáció, extrapiramidális mellékhatások	a viselkedési tünetek enyhültek, a CPRS 14 eleméből 7-nél szignifikáns csökkenés volt tapasztalható
olanzapin	^b Hollander, et al., 2006	globális működés, agresszió, kényszeres viselkedés, irritabilitás	napi 7,5-12,5 mg	11 fő 6-14 éves	súlygyarapodás, szedáció	az olanzapinnal kezelték 50%-ánál javult vagy jelentősen javult a globális működés, szemben a placebóval kezelt alanyok 20%-ával
risperidon	RUPP, 2002	irritabilitás, hiperaktivitás, sztereotip viselkedés, társas izoláció, beszédzavar	napi 0,5-3,5 mg	101 fő 5-17 éves	súlygyarapodás, étvágy-növekedés, fáradékonyság, álmoság, nyáladás, szédülés	69% reagált pozitívan ^a a risperidonra, szemben a placebóval kezeltéknél tapasztalható 12%-kal; szignifikáns pozitív eredmény hiperaktivitásra és sztereotip viselkedésre

Hatóanyag	Vizsgálat	Megcélzott tünetek	Adagolás	Demográfia	Szignifikáns mellékhatások	Elsődleges kimenetel
	^b Shea et al., 2004	irritabilitás, hiperaktivitás, sztereotip viselkedés, társas izoláció, beszédzavar	napi 0,02-0,06 mg/kg	79 fő 5-12 éves	súlygyarapodás, aluszékonyosság	az ABC skálán mért irritabilitási részérték az alanyok 64%-ánál javult a risperidon hatására, szemben a placebóval kezeltéknél tapasztalható 31%-kal; szignifikáns pozitív eredmény hiperaktivitásra
	McDougle et al., 2005	társas és kommunikációs sérülés, repetitív és sztereotip viselkedés	napi 0,5-3,5 mg	101 fő 5-17 éves	súlygyarapodás, étváagnövekedés, fáradékonyosság, álmoság, nyáladás, szédülés	risperidon hatására szignifikáns reakció ^c repetitív és sztereotip viselkedésre
risperidon kontra haloperidol	^b Miral et al., 2008	viselkedési, társas, szenzoros, nyelvi tünetek	napi 0,01-0,08 mg/kg	30 fő 8-18 éves	extrapiramidális mellékhatások, súlygyarapodás, mellnövekedés	a risperidon hatása a haloperidolnál csak az ABC végső értékében volt jobb, részértékeket nem mértek
hangulatstabilizálók						
	Hellings et al., 2005	irritabilitás	napi 20 mg/kg, átlagos szint 75-78 mg	30 fő 6-20 éves	étváagnövekedés, bőrküetés	nincs szignifikáns eltérés az ABC skálán mért irritabilitási részértékben
valproinsav	^b Hollander et al., 2005	repetitív viselkedés	napi 500-1500 mg	12 gyerek 5-17 éves, 1 felnőtt, 40 éves	irritabilitás, agresszió	statisztikailag szignifikáns csökkenés a CY-BOCS-val mért repetitív viselkedés terén
	Hollander et al., 2010	globális irritabilitás	átlagos dózisa 89 µg/mL	27 fő 5-17 éves	bőrküetés, irritabilitás	az alanyok 62,5%-a reagált pozitívan divalproexre, a placebóval kezelték 9,09%-kal szemben a CGI-vel mért irritabilitás terén
lamotrigin	^b Belsito et al., 2001	irritabilitás, társas viselkedés	napi 5 mg/kg	28 fő 3-11 éves	álmatlanság, hiperaktivitás	több eszközzel mérve sem lehetett szignifikáns eltérést kimutatni akár az irritabilitás, akár a társas viselkedés terén
levetiracetam	^b Wasserman et al., 2006	irritabilitás, globális működés	napi 20-30 mg/kg	20 fő 5-17 éves	agresszió	se a globális működés, se az irritabilitás terén nem volt szignifikáns eltérés
norepinefrin-visszavétel-gátlók						
atomoxetin-HCl	^b Harfterkamp et al., 2012	hiperaktivitás, figyelemhiány	napi 1,2 mg/kg	97 fő 6-17 éves	álmatlanság, anorexia, fáradékonyosság, korai ébredés	az aktív kezelésben részt vevő csoportnál szignifikáns eltérés volt, a CGI-I-vel mérve nem volt eltérés

Hatóanyag	Vizsgálat	Megcélzott tünetek	Adagolás	Demográfia	Szignifikáns mellékhatások	Elsődleges kimenetel
	^b Arnold et al., 2006	hiperaktivitás, figyelemhiány	napi 20-100 mg szétszétva napi 2x, átlag napi 44 mg	16 fő 5-15 éves	felső GI tünetek, fáradékonyság, szapora szívverés	az alanyok 57%-a reagált pozitívan ^a a szülők által kitöltött ABC hiperaktivitási részértéket tekintve, szemben a placebóval kezelték 25%-ánál
szerootonin-visszavétel-gátlók						
citalopram	King et al., 2009	repetitív viselkedés	napi 2,5-20 mg, átlag napi 16 mg	149 fő 5-17 éves	hiperaktivitás, álmatlanság, figyelemhiány, impulzivitás, hasmenés, sztereotip viselkedés	a CGI-I és a CY-BOCS-val mért repetitív viselkedés terén nem volt szignifikáns eltérés
fluoxetin	Hollander et al., 2005	repetitív viselkedés	napi 2,4-20 mg, átlag napi 9,9 mg	39 fő 5-17 éves	nincs jelentős mellékhatás	statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent a CY-BOCS skálán mért repetitív viselkedés
klomipramin	Gordon et al., 1993	sztereotip és repetitív, kényszeres viselkedés	napi 25-250 mg, átlag napi 152 mg	12 fő 6-18 éves	álmatlanság, székrekedés, rángatózás, remegés	csökkent a CPRS-n mért repetitív viselkedés
	Remington et al., 2001	sztereotip viselkedés, irritabilitás, hiperaktivitás	napi 100-150 mg, átlag napi 128,4 mg	31 fő 20 évesnél fiatalabb	letargia, remegés, tachycardia, álmatlanság, verejtékezés, álmatlanság	az ABC-vel mért sztereotip viselkedés, irritabilitás és hiperaktivitás terén a klomipramin hatására nem volt szignifikáns csökkenés
stimulánsok						
metilfenidát	RUPP, 2005	hiperaktivitás	napi 7,5-50 mg, szétszétva napi 3x	58 fő 5-14 éves	étvágytalanság, álmatlanság, irritabilitás, emocionális tünetek	az alanyok 49%-a reagált pozitívan ^a a hiperaktivitás terén, szemben a placebóval kezelték 15,5%-ánál
	Pearson et al., 2013	hiperaktivitás, figyelemhiány	10-40 mg minden reggel, nyújtott felszabadulású metilfenidát	24 fő 7-12 éves	étvágytalanság, álmatlanság	szignifikánsan csökkent a hiperaktivitás és a figyelemhiány több különböző szülői és tanári méréssel is
	Handen et al., 2000	hiperaktivitás	napi 2-3x 0,3-0,6 mg/kg/dózis,	13 fő 5-11 éves	társas izoláció, irritabilitás	a Teacher Connors hiperaktivitási részérték több, mint 50%-kal csökkent a 13-ból 8 gyereknél

Hatóanyag	Vizsgálat	Megcélzott tünetek	Adagolás	Demográfia	Szignifikáns mellékhatások	Elsődleges kimenetel
	Quintana et al., 1995	hiperaktivitás	napi 2x 10-20 mg	10 fő 7-11 éves	irritabilitás, anorexia, álmatlanság	a placebohoz képest 8 ponttal csökkent az ABC hiperaktivitási részérték
egyéb szerek						
amantadin	^b King et al., 2001	hiperaktivitás, irritabilitás	napi 2,5-5,0 mg/kg	39 fő 5-19 éves	álmatlanság	a szülők által kitöltött ABC hiperaktivitási és irritabilitási részértékekben nem volt statisztikai különbség; statisztikai javulás a klinikus által kitöltött hiperaktivitási és beszédzavar részértékekben
cyproheptadine (haloperidollal kombinálva)	Akhondzadeh et al., 2004	ABC végső érték, CARS	titrálva max. napi 0,2 mg/kg	40 fő 3-11 éves	nincs jelentős mellékhatás, étvágnövekedési trend	statisztikailag szignifikáns különbség az ABC végső értéke és a CARS eredményei között, a klinikai szignifikanciája nem ismert
donepezil	Chez et al., 2003	"autisztikus viselkedés", receptív-expresszív kommunikáció	napi 1,25-2,5 mg	43 fő 2-10 éves	hasmenés, gyomorgörcsök, irritabilitás	a CARS diagnosztikus szűrőeszközzel mért "autisztikus viselkedés" javult, a klinikai szignifikanciája nem ismert
naltrexon	Willemsen-Swinkels et al., 1995	"társas viselkedés", irritabilitás	egyetlen 40 mg-os dózis	20 fő 3-7 éves	szedáció, fokozott sztereotip viselkedés	a társas viselkedésre nem volt hatással; az ABC irritabilitási részértékben szignifikáns csökkenés volt tapasztalható a placebohoz képest
	^b Kolmen et al., 1995	hiperaktivitás, kommunikáció kezdeményezése	napi 1 mg/kg	13 fő 3-8 éves	tranzien szedáció	nem volt szignifikáns eltérés a kommunikáció kezdeményezése terén
	^b Feldman et al., 1999	kommunikáció	napi 1 mg/kg	24 fő 3-8 éves	tranzien szedáció	többféle kommunikációt mérő módszerrel sem volt szignifikáns eltérés
	Campbell et al., 1993	CGI, CPRS, diszkriminatív tanulás, hiperaktivitás	napi 0,5 - 1 mg/kg	18 fő 3-8 éves	fokozott agresszió és sztereotip viselkedés	a CGI-vel vagy a CPRS-vel mért diszkriminatív tanulás terén nem volt szignifikáns eltérés; a hiperaktivitásra pozitív trend volt tapasztalható
	Campbell et al., 1990	hiperaktivitás, diszkriminatív tanulás, önsebzés	napi 0,5 - 1 mg/kg	41 fő 3-8 éves	nincs jelentős mellékhatás	szignifikáns mértékben csökkentette a hiperaktivitást; nem volt hatással a diszkriminatív tanulásra; az önsebzésre pozitív trend volt tapasztalható
pentoxifylline (risperidonnal kombinálva)	Akhondzadeh et al., 2010	irritabilitás, hiperaktivitás, sztereotip viselkedés, társas izoláció, beszédzavar	napi 200 - 600 mg/kg	40 fő 4-12 éves	szedáció, GI tünetek, étvágnövekedés	az ABC skálán mért irritabilitási és társas izoláció részértékekben szignifikáns javulás volt tapasztalható

rövidítések ABC = Autizmus Viselkedési Kérdőív (Autism Behavior Checklist); ADHD-RS = Hiperaktivitás-figyelemzavar Értékelő Skála (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale); CY-BOCS = Yale-Brown-féle Obszesszív-kompulzív Skála Gyermekeknek (Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale); CARS = Gyermekkori Autizmus Értékelési Skála (Childhood Autism Rating Scale); CPRS = Gyermekpszichiátriai Értékelési Skála (Children's Psychiatric Rating Scale); GI = gasztrointesztinális; PDD = pervazív fejlődési zavar; RUPP = Gyermek-pszichofarmakológiai kutatási csoportok (Research Units on Pediatric Psychopharmacology)

a Ennél a vizsgálatnál a 'pozitívan reagál' azt jelentette, hogy az ABC részértéke >25%-kal csökkent illetve a Clinical Global Impression-Global Improvement (CGH) skálán mérve 'jelentősen javult' vagy 'kiemelten javult' értékelést kapott.

b Olyan vizsgálat, amelyet bizonyítottan az egyik gyógyszergyártó cég finanszírozott.

c Ennél a vizsgálatnál a 'pozitívan reagál' azt jelentette, hogy az ABC kényszeres viselkedés részértéke (CY-BOCS) >25%-kal csökkent illetve a CGH skálán mérve 'jelentősen javult' vagy 'kiemelten javult' értékelést kapott.

6. ajánlás: A klinikusnak aktív szerepet kell vállalnia a hosszú távú kezelés megtervezésében, a család valamint az autizmussal élő személy támogatásában is. [klinikai irányelv]

Idővel változik, hogy a gyermek és a családja mennyi segítséget és támogatást igényel. A klinikusnak arra kell törekednie, hogy hosszú távú együttműködést alakítson ki a családdal és azt is fel kell ismernie, hogy a szolgáltatások igénybevételének szükségessége jelentősen ingadozhat. A kisgyerekek esetében például leginkább a diagnózis illetve a megfelelő fejlesztési programok megtalálása a legfontosabb. Az iskoláskorú gyerekek esetében pedig inkább a pszichofarmakológiai kérdések és a viselkedési témák mondhatók tipikusnak. A serdülőknél az előkészítőknél, a szakképzésnek, és önellátási készségeknek, az önálló életvitelre való felkészülésnek van kiemelt szerepe. Az ASD-vel élő gyermek szüleinek és testvéreinek is támogatásra lesz szüksége a hosszú távú programban való részvételhez (4. táblázat). Egy autizmussal élő gyermek felnevelése komoly kihívások elé állítja az embert, ennek ellenére a külön élő vagy elvált szülők aránya nem magasabb azoknál a szülőknél, akik ASD-vel élő gyereket nevelnek, mint azoknál a szülőknél, akik nem ASD-vel élő gyereket nevelnek.

4. táblázat Hasznos információk szülőknek

ASPEN TM, Inc. (Asperger-szindróma Oktatási Hálózat, http://www.aspennj.org)	Egy regionális nonprofit szervezet, amely az Asperger-szindrómával és társuló zavarokkal élő személyeknek valamint a családjaiknak nyújt információt, támogatást és érdekképviseletet.
Amerikai Autizmus Társaság (http://www.autism-society.org)	Az Amerikai Autizmus Társaság küldetése, hogy elősegítse az autizmus spektrum zavarral élő személyek élethosszig tartó ellátását, valamint, hogy segítsen az autizmussal élő személyeknek és családtagjaiknak, hogy a társadalom szerves részét képezzék és aktívan részt vegyenek a helyi közösség életében. Céljuk elérése érdekében érdekképviseleti feladatot látnak el, részt vesznek a társadalom felvilágosításában, valamint az autizmushoz kapcsolódó oktatást nyújtanak és kutatásokban vesznek részt.
Autism Speaks (http://www.autismspeaks.org)	Az Autism Speaks egy autizmussal foglalkozó tudományos és érdekképviseleti szervezet, amely az autizmus okait, megelőzését, kezelését és gyógyítását vizsgáló kutatások elkötelezett anyagi támogatója. Tevékenységi köréhez tartozik még a társadalmi felvilágosítás, illetve az autizmussal élő személyek és családtagjaik érdekeinek és igényeinek a képviselete.
TEACCH Tanszék (Treatment and Education of Autism and related Communication handicapped Children) University of North Carolina at Chapel Hill (http://www.teacch.com)	A TEACCH honlapján részletes információ található a TEACCH programról, az autizmussal élők fejlesztését elősegítő oktatási és kommunikációs módszereikről, a kutatásairól, képzési lehetőségekről, illetve részletes információt és további forrásokat nyújt az autizmusról.
LDAA - Amerikai Tanulási Nehézségek Szövetsége (http://www.ldanatl.org)	Az LDAA honlapja információval és forrásokkal szolgál sokféle tanulási zavarról, beleértve az olyan tanulási nehézségeket is, amelyekben meghatározó a társas zavar, mint például az autizmus vagy az Asperger-szindróma.

<p>OASIS - Online információ és támogatás az Asperger-szindrómáról (http://www.asperger.org)</p>	<p>Általános információt nyújt az Asperger-szindrómáról és a társuló zavarokról, rengeteg további forrást és anyagot is tartalmaz, folyamatosan közli az aktuális rendezvényeket és a friss publikációkat is. Fontos "csomópont", amit a szülők, a klinikai szakorvosok, a pedagógusok valamint a társas nehézségekkel élő személyek egyaránt használnak.</p>
<p>Yale Gyermek-kutatási Központ (Yale Child Study Center) (www.autism.fm)</p>	<p>Az autizmusról, Asperger-szindrómáról és az ezekhez társuló zavarokról nyújt információt. Az államonként nyújtott ellátások körét, a szülő-támogató és érdekképviselői szervezeteket sorolja fel részletesen.</p>

7. ajánlás: A klinikusnak konkrétan rá kell kérdeznie az alternatív vagy kiegészítő kezelésekre, és nyitottnak kell lennie arra, hogy megvitassa ezek kockázatait és várható előnyeit. [klinikai standard]

A legtöbb - az ASD-vel élő gyerekeknél alkalmazott - alternatív vagy kiegészítő kezelés hatását alig támasztja alá empirikus bizonyíték, a szülők mégis gyakran folyamodnak ezekhez. Fontos azonban az is, hogy a klinikus meg tudja beszélni ezeket a kezelési módszereket a szülőkkel, és elfogadja a szülők alapbeállítottságát, hogy minden lehetséges kezelési mód iránt érdeklődnek. Ezek a terápiák az esetek többségében kevés eredménnyel járnak vagy nem igazolható az eredményességük, ugyanakkor jellemzően kis kockázatot hordoznak magukban. Néhány kezelés eredménytelenségét több ízben is sikerült igazolni (pl. a secretin intravénás infúziója, orális B6 vitamin vagy magnézium), más terápiák esetében pedig nincsen olyan randomizált kontrollált bizonyíték, amely alátámasztaná az eredményességüket (pl. a gluténmentes diéta, a kazeinmentes diéta, omega-3 zsírsavak vagy az orális humán immunoglobulin esetében). Vannak terápiák, amelyek a gyermek számára közvetlenül nagyobb kockázati tényezőt jelentenek (pl. a kelációval összefüggésbe hozható mortalitás vagy morbiditás), de veszélyt jelenthetnek a "természetes" vegyületekben található szennyeződések mellékhatásai vagy egyéb közvetett kockázati tényezők (pl. az anyagi vagy pszichoszociális források átcsoportosítása miatt bekövetkező veszélyek) is. Az alternatív terápiákról bővebb leírás található Jacobson és társai, Levy és Hyman anyagaiban. Továbbra is több kontrollált vizsgálatra van szükség, hogy fel lehessen mérni a kezeléseket, azonban az is fontos, hogy a családtagok hangot adhassanak kételyeiknek és kérdéseket tehessenek fel a szakembereknek. Ez arra is megteremti az alkalmat, hogy a családokat az autizmus bizonyítékokon alapuló kezelési módszerei felé orientáljuk, amelyek száma folyamatosan növekszik.

AZ ÚTMUTATÓ KORLÁTAI

Az AACAP Gyakorlati útmutatót azzal a céllal fejlesztettük ki, hogy segítséget nyújtson a klinikusoknak a pszichiátriai döntéshozatalban. Jelen útmutatónak nem célja, hogy a kezelés egyetlen lehetséges standardját határozza meg. Ebből következik, hogy az irányelv nem tartalmazza az összes ellátási módszert és nem is zárja ki a nem nevesített ellátási módszerek használatát, amelyeket a kívánt eredmény elérése érdekében alkalmaznak. Minden egyes páciens ellátásával kapcsolatos végső döntést mindig a klinikusnak kell meghoznia, azt követően, hogy mérlegelte az összes körülményt, amit a páciens és/vagy a családtagjai a tudomására hoztak, és figyelembe vette az elérhető diagnosztikai és kezelési lehetőségeket valamint a rendelkezésre álló erőforrásokat is.

Jelen útmutatót Dr. Fred Volkmar, Dr. Matthew Siegel, Dr. Marc Woodbury-Smith, Dr. Bryan King, Dr. James McCracken, Dr. Matthew State, PhD, valamint az Amerikai Gyermekek- és Serdülőpszichiátriai Akadémiájának (AACAP) Minőségügyi Bizottsága (CQI): Dr. William Bernet, Dr. Oscar G. Bukstein, MPH és Dr. Heather J. Walter, MPH társelnökök, valamint Dr. Christopher Bellonci, Dr. R. Scott Benson, Dr. Regina Bussing, Dr. Allan Chrisman, Dr. Tiffany R. Farchione, Dr. John Hamilton, Dr. Munya Hayek, Dr. Helene Keable, Dr. Joan Kinlan, Dr. Nicole Quiterio, Dr. Carol Rockhill, Dr. Ulrich Schoettle, Dr. Matthew Siegel és Dr. Sandra Stock fejlesztette ki.

Az AACAP Gyakorlati útmutatót az AACAP Minőségügyi Bizottsága az Amerikai Orvosszövetség szakpolitikájának a figyelembételeivel dolgozta ki. Az útmutató kifejlesztése egy iteratív folyamat volt, melyben egyaránt részt vettek a főbb szerzők, a Minőségügyi Bizottság, a témafelelősök, több képviselő csoport, beleértve az AACAP tagjait is, a releváns AACAP bizottságokat, az AACAP Regionális Szervezeti Gyűlését, valamint az AACAP Bizottságot is. Az útmutató kifejlesztési folyamatának részleteiről bővebben az AACAP honlapján talál információt. Az útmutató tartalmáért és a lektorálásért a szerzők, a Minőségügyi Bizottság (CQI), a CQI Konszenzus Csoport valamint az AACAP Bizottság vállalja a felelősséget.

Az AACAP páciens- és klinikus-orientált Gyakorlati útmutatókat alakít ki. A páciens-orientált útmutató célja, hogy olyan javaslatokat fogalmazzon meg, amelyek a legjobb felmérési illetve kezelési gyakorlatok felé irányítják a klinikusokat. Az ajánlások alapja az empirikus bizonyítékok (ha van) kritikai elemzése, és a klinikai konszenzus (ha nincs). Ezeket aszerint rangsorolják, hogy mennyire stabil empirikus vagy klinikai bizonyíték támasztja alá. A klinikus-orientált útmutató olyan információkkal - alapelvekkel - látja el a klinikusokat, amelyek a gyakorlati készségek kifejlesztéséhez szükségesek. Egyes alapelveket empirikus bizonyíték is alátámaszt, az alapelvek azonban elsősorban klinikai konszenzuson alapulnak. Jelen útmutató egy páciens-orientált útmutató.

Az AACAP útmutató elsődleges célközönségét a gyermek- valamint a serdülőpszichiáterek alkotják, azonban az ajánlásban foglalt információ hasznos lehet más klinikai pszichiáterek számára is.

A szerzők szeretnék megköszönni az alábbi szakemberek hozzájárulását az útmutató megalkotásához: Dr. Andrés Martin, Dr. Schuyler Henderson, Dr. Rhea Paul, Dr. Joaquin Fuentes, Dr. Christopher McDougle, Ami Klin PhD valamint Dr. Connie Zajicek.

Az AACAP munkatársi kapcsolattartója a CQI felé Kristin Kroeger Ptakowski és Jennifer Medicus volt.

Jelen útmutatót az AACAP 2006. októberi éves közgyűlésén összegyűlt Tagi Fórum is helyben hagyta.

2012 március-június között pedig a CQI által összehívott Konszenzus Csoport tekintette át az útmutatót. A Konszenzus Csoport és a képviselő csoport tagjai: Dr. Oscar G. Bukstein társelnökök, Dr. R. Scott Benson és Dr. John Hamilton (CQI), Dr. Doug Novins és Dr. Christopher Thomas (témafelelősök); Dr. Bryan King (AACAP Autizmus és Értelmi Fogyatékoság Bizottság); Dr. Melissa Del-Bello (AACAP Kutatási Bizottság), Dr. John Rose és Dr. Syed Naqvi (AACAP Regionális Szervezetek Gyűlése); és Dr. Louis Kraus valamint Dr. Tami Benton (AACAP Bizottság) voltak.

1. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with autism and other pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999; 38 (suppl):32S-54S.
2. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943.;2:217-250.
3. Volkmar FR, Lin A. Issues in the classification of autism and related conditions. In: Volkmar FR, Lin A, Paul R, Cohen DJ, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 3rd ed Hoboken, NK: Wiley; 2005:5-41.
4. American Psychiatric Association *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*, 4th ed, text rev. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000.
5. Chawarska K, Klin A, Volkmar FR, eds. *Autism Spectrum Disorders in Infants and Toddlers: Diagnosis, Assessment, and Treatment*. New York: Gilford Press, 2008.
6. Loveland KA, Tunali-Kotoski B. The school age child with autism. In: Volkmar FR, Klin A, Paul R, Cohen DJ, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 2nd ed. New York: Wiley; 1997:283-308.
7. Volkmar FR, Wiesner LA. *A Practical Guide to Autism: What Every Parent, Family Member, and Teacher Needs to Know*. Hoboken, NJ: John Wiley; 2009.
8. Howling P. Outcomes in autism spectrum disorders. In: Volkmar FR, Lin A, Paul R, Cohen DJ, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley, 2005.
9. Amir RE, Van den Veyver IB, Wam M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-pG-binding protein 2. *Nat Gent*. 1999; 23:185-188.
10. Van Acker R, Loncola JA, Van Acker E. Rett's syndrome: a pervasive developmental disorder. In: Volkmar FR, Klin A, Paul R, Cohen DJ, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 3rd. Hoboken, NJ: Wiley: 2010:126-164.
11. Villard L, Kpebe A, Cardoso C, et al. Two affected boy sin a Rett syndrome family: clinical and molecular findings. *Neurology*. 2000;55:1188-1193.
12. Clayton-Smith J, Watson P, Ramsden S, et al. Somatic mutation in MECP-2 as a nonfatal neurodevelopmental disorder in males. *Lancet*. 2000;356:830-832.
13. Orrico A, Lam Galli L, et al. MeCP-2 mutation in male patients with nonspecific X-linked mental retardation. *FEBS lett*. 2000;481-285-288.
14. Volkmar FR, Koenig K, State M. Childhood disintegrative disorder. In: Volkmar FR, Klin A, Paul R, Cohen DJ, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorder*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2005:70-78.
15. Klin A, McPartland J, Volkmar FR. Asperger Syndrome. In: Volkmar FR, Klin A, Paul R, Cohen DJ, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorder*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2005:88-125.

16. Towbin KE. Pervasive developmental disorder not otherwise specified. In Volkmar FR, Klin A, Paul R, Cohen DJ, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2005:165-200.
17. Lord C, Petkova E, Hus V, et al. A multisite study of the clinical diagnosis of different autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69:306-313.
18. Fombonne E. Epidemiological studies of pervasive developmental disorders. In: Volkmar FR, Klin A, Paul R, Cohen DJ, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2005.
19. Prevalence of autism spectrum disorders-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. *MMWR CDC Surveill Summ*. 2012;61:1-19.
20. Williams K, Glasson EJ, Wray J. Incidence of autism spectrum disorders in children in two Australian states. *Med J. Australian states. Med J Aust*. 2005; 182:108-111.
21. Ozonoff S, Rogers SJ, Hendren RL, eds. *Autism Spectrum Disorders: A Research Review for Practitioners*. Washington, D.C: American Psychiatric Publishing; 2003.
22. Mandell DS, Ittenbach RF, Levy SE, Pinto-Martin JA. Disparities in diagnoses received prior to a diagnosis of autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2006;37:1795-1802.
23. Volkmar F, Nelson DS. Seizure disorders in autism. *J AM Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1991;29:127-129.
24. Minshew NJ, Seeney JA, Bauman ML, et al. Neurologic aspects of autism. In: Volkmar FR, Klin A, Paul R, Cohen DJ, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2005:453-472.
25. Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions *Int J Dev Neurosci*. 2005;23:183-187.
26. Schultz RT, Robbins DL. Functional neuroimaging studies of autism spectrum disorders. In: Volkmar FR, Klin A, Paul R, Cohen DJ, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2005:515-533.
27. Wolff JJ, Gu H, Gerig G, et al. Differences in white matter fiber tract development present from 6 to 24 months in infants with autism. *Am J Psychiatry*. 2012; 169: 589-600.
28. Anderson GM, Hoshino Y. Neurochemical studies of autism. In: Volkmar FR, Klin A, Paul R, Cohen DJ, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*, 3rd ed, vol. 1. Hoboken, NJ: Wiley; 2005:453-472.
29. DeStefano F, Thompson WW. MMR vaccine and autism: an update of the scientific evidence. *Expert Rev Vaccines*. 2004; 3:19-22.
30. Rutter M. Genetic influences and autism. In: Volkmar FR, Klin A, Paul R, Cohen DJ, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2005:425-452.

31. Pardo CA, Vargas DL, Zimmerman AW. Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17:485-495.
32. Ozonoff S, Pennington BF, Rogers SJ. Executive Function deficits in high functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *J Child Psychol Psychiatry*. 1991;32:1081-1105.
33. Happe F, Frith U. The weak coherence account: detail-focused style in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2006; 36:5-25.
34. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a theory of mind? *Cognition*. 1985;21:37-46.
35. Ozonoff S, Young GS, Carter A, et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics*. 2011;128:e488-e495.
36. Cheslack-Postava K, Liu K, et al. Closely spaced pregnancies are associated with increased odds of autism in California sibling births. *Pediatrics*. 2011;127:246-253.
37. Croen LA, Najjar DV, Fireman B, Grether JK, Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Arch Pediatrics Adolesc Med*. 2007; 2007; 161:334-340.
38. Johnson S, Hollis C, Kochhar P, et al. Autism spectrum disorders in extremely preterm children. *Pediatrics*. 2010; 156-525-531.3522.
39. Veenstra-VanderWeele J, Christina SL, Cook EH Autism as a paradigmatic complex genetic disorder. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2004;5:379-405.
40. State MW. The genetics of child psychiatric disorders: focus on autism and Tourette syndrome. *Neuron*. 2010;68:254-269.
41. Abrahams BS, Geschwind DH Advances in autism genetics on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet*. 2008;9:341-355.
42. Chawarska K, Volkmar F. Autism in infancy and early childhood. In: Volkmar F, Klin A, Paul R, Cohen DJ, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 3rd ed. New York: Wiley; 2005:223-247.
43. Krug DA, Arick J, Almond P Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. *J Child Psychol Psychiatry*. 1980;21:221-229.
44. Schopler E, Reichler RJ, De Vellis FR, et al. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord*. 1980;10:91-103.
45. Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. The modified checklist for autism in toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2001;31:131-144.
46. Wetherby AM, Brosnan-Maddox S, Peace V, et al. Validation of the infant-toddler checklist as broadband screener for autism spectrum disorders from 9 to 24 months of age. *Autism*. 2008;12:487-511.

47. Berument SK, Rutter M, Lord C, et al. Autism screening questionnaire: diagnostic validity. *Br J Psychiatry*. 1999;175:444-451.
48. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, et al. The Autism Spectrum Quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J Autism Dev Disord*. 2011; 31:5-17.
49. Scott F, Baron-Cohen S, Bolton P, et al. The CAST (Childhood Asperger Syndrome Test): preliminary development of UK screen for mainstream primary-school children. *Autism*. 2002;6:9-31.
50. Myles BS, Bock SJ, Simpson RL. *Asperger Syndrome Diagnostic Scale*. Austin, TX: PRO-ED; 2000.
51. Gilliam JE. *Gilliam Asperger Disorder Scale*. Austin, TX: PRO-ED; 2011.
52. Gillberg C, Gillberg C, Rastam M, et al. The Asperger Syndrome (and High-Functioning Autism) Diagnostic Interview (ASDI): a preliminary study of a new structured clinical interview. *Autism*. 2001;5:57-66.
53. Constantino JN, Hudziak JJ, Todd RD. Deficit in reciprocal social behavior in male twins: evidence for a genetically independent domain of psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42:458-467.
54. Lord C, Rutter M, DiLavore P, et al. *Autism Diagnostic Observation Schedule Los Angeles*: Western Psychological Services; 2003.
55. Wing L, Leekam SR, Libby SJ, et al. The Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders: background inter-rater reliability and clinical use. *J Child Psychol Psychiatry*. 2002;43:307-325.
56. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism diagnostic interview-revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 1994;24:659-685.
57. Lutejin EF, Serra M, Jackson S, et al. How unspecified are disorders of children with a pervasive developmental disorder not otherwise specified? A study of social problems in children with PDD-NOS and ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000;9:168-179.
58. Roeyers H, Keymeulen H, Buysse A. Differentiating attention deficit/hyperactivity disorder from pervasive developmental disorder not otherwise specified. *J Learn Disabil*. 1998;34:565-571.
59. Reiss S, Levitan GW, Szyszko J. Emotional disturbance and mental retardation: diagnostic overshadowing. *Am J Ment Defic*. 1982;86:567-574.
60. Leyfer OT, Folstein SE, BACalman S, et al. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. *J Autism Dev Disord*. 2006;36:849-861.
61. Klin A, Pauls D, Schultz R, Volmar F. Three diagnostic approaches to Asperger syndrome: implications for research. *J Autism Dev Disord*. 2005;35:241-257.

62. Mazefsky C, White SW, Siegel M, et al. The role of emotion regulation in autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013; 52:679-688.
63. Sterzing PR, Shattuck PT, Narendorf FC, Wagner M, Cooper BP. Bullying involvement and autism spectrum disorders: prevalence and correlates of bullying involvement among adolescents with an autism spectrum disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166:1085-1064.
64. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of methylphenidate in children with hyperactivity associated with pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:1266-1274.
65. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameters for the psychiatric assessment of children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;(suppl):4S-20S.
66. Coonrod EE, Stone WL. Screening for autism in young children. In: Volkmar F, Klin A, Paul R, Cohen DJ, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 3rd ed. New York: Wiley; 2005:707-730.
67. McGrew SG, Peters BR, Crittendon JA, Veenstra-Vanderweele J. Diagnostic yield of chromosomal microarray analysis in an autism primary care practice: which guidelines to implement? *J Autism Dev Disord* 2012; 1582-1591.
68. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*. 2010;86:749-764.
69. Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V, et al. Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron*. 2011;70:863-885.
70. Moeschler JB, Shevell M; Sommittee on Genetics. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics*. 2006;117:2304-2316.
71. Camfield P, Camfield C. Epileptic syndromes in childhood clinical features, outcomes, and treatment. *Epilepsia*. 2002; 43 (suppl 3):27-32.
72. Schaefer GB, Mendelsohn NJ. Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders. *Genet Med*. 2008; 10:4-12.
73. Paul R, Sutherland D. Enhancing early language in children with autism spectrum disorders. In: Volkmar FR, Klin A, Paul R, Cohen DJ, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 3rd. Hoboken, NJ: Wiley; 2005:946-976.
74. Baranek GT, Parham LD, Bodfish JW. Sensory and motor features in autism: assessment and intervention. In: Volkmar FR, Klin A, Paul R, Cohen DJ, eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2005:88-125.
75. Goldman SE, Richdale AL, Clemons T, Malow BA. Parental sleep concerns in autism spectrum disorders: variations from childhood to adolescence. *J Autism Dev Disord*. 2012; 42:531-538.

76. National Research Council. *Educating Children with Autism*. Washington, D.C.: National Academy of Sciences Press; 2001.
77. Cooper JO, Heron TA, Heward WL. *Applied Behavioral Analysis*. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall; 1987.
78. Lovas OI, Ackerman A, Alexander D, et al. *Teaching Developmentally Disabled Children: The Manual of Applied Behavior Analysis*. Austin, TX: PRO-ED, 1981.
79. Howlin P, Magiati I, Charman T. Systematic review of early intensive behavioral interventions for children with autism. *Am J Intell Dev Disabil*. 2009;114:23-41.
80. Campbell JM. Efficacy of behavioral interventions for reducing problem behavior in people with autism: A quantitative synthesis of single-subject research. *Res Dev Disabil*. 2003;24:120-138.
81. Kogel LK, Carter CM, Koegel RL. Teaching Children with autism self-initiations as a pivotal response. *Topics Lang Disord*. 2003;23:134-145.
82. Leblanc LA, Carr JE, Crossett SE, Bennett CM, Detweiler DD. Intensive outpatient behavioral treatment of primary urinary incontinence of children with autism. *Focus Autism Other Dev Disabil*. 2005;20:98-105.
83. Jones EA, Feeley KM, Takacs J. Teaching spontaneous responses to young children with autism. *J Appl Behav Anal*. 2007;40:565-570.
84. Pierce K, Schreibman L. Increasing complex social behavior in children with autism: effects of peer implemented pivotal response training. *J Appl Behav Anal*. 1995;28:285-295.
85. Lattimore LP, Parsons MB, Reid DH. Enhancing job-site training of supported workers with autism: a reemphasis on simulation. *J Appl Behav Anal*. 2006;39:91-102.
86. Foxx R. Applied behavioral analysis of autism: the state of the art. *Child Adolesc Psych Clin North Am*. 2008;17:821-834.
87. Yoder P, Stone WL. A randomized comparison of the effect of two prelinguistic communications on the acquisition of spoken communication in preschoolers with ASD. *J Speech Lang Hear Res*. 2006;49:698-711.
88. Beukelman DR, Mirenda P. *Augmentative and Alternative Communication: Supporting Children and Adults with Complex Communication Needs*. Baltimore, MD, Brooks Publishing; 2005.
89. Lequia J, Machalicek W, Ripoli M. Effects of activity schedules on challenging behavior exhibited in children with autism spectrum disorders: a systematic review. *Res Autism Spectrum Disord*. 2012;6:480-492.
90. Ganz JB, Earles-Vollrath TL, Heath AK, Parker RJ, Rispoli MJ, Duran JB. A meta-analysis of single case research studies on aided augmentative and alternative communication systems with individuals with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2012;42:60-74.

91. Reichow B, Volkmar FR, Social skills interventions for individuals with autism: evaluation for evidence-based practices within a best evidence synthesis framework. *J Autism Dev Disord.* 2010;40:149-166.
92. Schuler AL, Wolfberg PJ. Promoting peer socialization and play: the art of scaffolding. In: Prizant B, Wetherby A, eds. *Language Issues in Autism and Pervasive Developmental Disorder: A Transactional Developmental Perspective.* Baltimore, MD: Paul H. Brookes; 2002
93. Quill KA. *Do-Watch-Listen-Say: Social and Communication Intervention for Children with Autism.* Baltimore, MD: Paul H Brookes; 2000.
94. Strain PS, Shores RE, Timm MA. Effects of peer social initiations on the behavior of withdrawn preschool children. *J Appl Behav Anal.* 1977;10:289-298.
95. Goldstein H, Wickstrom S. Peer intervention effects on communicative interaction among handicapped and non-handicapped preschoolers. *J Appl Behav Anal.* 1996;19:209-214.
96. Gray C. *The New Social Story Book.* Arlington, TX: Future Horizons; 2000.
97. Kamps DM, Pottucek J, Lopes AG, Kravits T, Kemmerer K, The use of peer networks across multiple settings to improve social interaction for students with autism. *J Behav Educ.* 1997;7:335-357.
98. Whitaker P, Barratt P, Joy H, et al. Children with autism and peer group support: using circles of friends. *Br J Spec Educ.* 1998; 25:60-64.
99. Paul R. Promoting social communication in high functioning individuals with autistic spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am.* 2003;12:87-106.
100. Klin A, Volkmar FR, eds. *Treatment and Intervention Guidelines for Individuals with Asperger Syndrome.* New York: Guilford Press; 2000:340-366.
101. Hodgon LA. *Visual Strategies for Improving Communication: Practical Supports for School and Home.* Troy, MI: QuickRoberts Publishing; 1995.
102. Croke PJ, Hendrix RE, Rachamn JY. Brief report: measuring the effectiveness of teaching social thinking to children with Asperger syndrome (AS) and high functioning autism (HFA). *J Autism Dev Disord.* 2007; 38:581-591.
103. Klin A, Volkmar FR, eds *Treatment and Intervention Guidelines for Individuals with Asperger Syndrome.* New York: Guilford Press; 2000:340-366.
104. Dawson G, Rogers S, Munson J, et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the early start Denver model *Pediatrics* 2010; 125: e27-e23.
105. Ozonoff S, Cathcart K. Effectiveness of a home program intervention for young children with autism. *J Autism Dev Disord* 1998; 28:25-32.

106. Wood JJ, Drahota A, Sze K, Har K, Chiu A, Langer DA. Cognitive behavioral therapy for anxiety in children with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009;50:224-234.
107. Sofronoff K, Attwood T, Hinton S, et al. A randomized controlled trial of a cognitive behavioral intervention for anger management in children diagnosed with Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2007;37:1203-1214.
108. Leong HM, Carter M. Research on the efficacy of sensory integration therapy: past, present and future. *Australas J Spec Educ*. 2008;32:83-89.
109. Sinha Y, Silove N, Hayen A, Williams K. Auditory integration training and other sound therapies for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;12:CD003681.
110. Coren LA, Najjar DV, Ray T. A comparison of health care utilization and costs of children with and without autism spectrum disorders in a large group model health plan. *Pediatrics*. 2006;118:e1203.
111. Siegel M, Gabriels R. Psychiatric hospital treatment for children with autism and serious behavioral disturbance. *Child Psychiatry Clin N Am*. 2014;23:125-142.
112. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter on the use of psychotropic medication in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48:961-973.
113. McDougle C, Scahill L, Aman M, et al. Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the Autism Network of the Research Units on Pediatric Psychopharmacology. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1142-1148.
114. Owen R, Sikich L, Marcus RN, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009;124:1533-1540.
115. Siegel M, Beaulieu A. Psychotropic medications in children and adolescents with autism spectrum disorders: a systematic review and synthesis for evidence-based practice. *J Autism Dev Disord*. 2012;42:1592-1605.
116. Jaselskis CA, Cook EH, Fletcher KE. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12:322-327.
117. Handen B, Sahl R, Harden A. Guanfacine in children with autism and/or intellectual disabilities. *J Dev Behav Pediatr*. 2008;29:303-308.
118. Marcus R, Owen R, Kamen L, et al. A placebo-controlled, fixed dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009; 48:1110-1119.
119. Owen R, Sikich L, Marcus RN, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009;124:1533-1540.

120. Anderson LT, Campbell M, Grega DM, et al. Haloperidol in infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. *Am J Psychiatry*. 1984;141:195-202.
121. Anderson LT, Campbell M, Adams P, et al. The effects of haloperidol on discrimination learning and behavioral symptoms in autistic children. *J Autism Dev Disord*. 1989;19:227-239.
122. Hollander E, Wasserman S, Swanson EN, et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16:541-548.
123. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems *N Engl J Med*. 2002;347:314-321.
124. Shea S, Turgay A, Carroll A, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004;114:e634-e641.
125. McDougle CJ, Scahill L, Aman MG, et al. Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the Autism Network of the Research Units on Pediatric Psychopharmacology. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1142-1148.
126. Miral S, Gencer O, Inal-Emiroghu FN, et al. Risperidone versus haloperidol in children and adolescents with AD: a randomized, controlled, double-blind trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008;17:1-8.
127. Hellings JA, Weekbaugh M, Nickel EJ, et al. A double-blinded placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15:682-692.
128. Hollander E, Soorya L, Wasserman S, et al. Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;9:209-2013.
129. Hollander E, Chaplin W, Soorya L, et al. Divalproex sodium vs. placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:990-998.
130. Belsito L, Law P, Kirk K, et al. Lamotrigine therapy for autistic disorder a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2001;31:175-181.
131. Wasserman S, Iyengar R, Chaplin WF, et al. Levetiracetam versus placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21:363-367.
132. Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, et al. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51:733-741.
133. Arnold LE, Aman MG, Cook AM, et al. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1196-1205.

134. King BH, Hollander E, Sikich L, et al. for the STAART Psychopharmacology Network. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66:583-590.
135. Hollander E, Phillips A, Chaplin W, et al. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:582-589.
136. Gordon CT, State RC, Nelson JE. A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50:441-447.
137. Remington G, Sloman L, Konstantareas M, et al. Clomipramine versus haloperidol in the treatment of autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled, crossover study *J Clin Psychopharmacol*. 2001; 4:440-444.
138. Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:1266-1274.
139. Pearson D, Santos CW, Aman MG, et al. Effect of extended release methylphenidate treatment on ratings of ADHD and associated behavior in children with autism spectrum disorders and ADHD symptoms. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 2013; 23:337-351.
140. Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord*. 2003;30: 245-255.
141. Quintana H, Birmaher B, Stedje D, et al. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord*. 1995;25:283-294.
142. King GH, Wright DM, Handen BL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of amantadine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder *J Am Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:658-665.
143. Akhonzadec S, Erfani S, Mohammadi M-R, et al. Cyproptadine in the treatment of autistic disorder: a double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther*. 2004;29:145-150.
144. Chez MG, Buchanan TM, Becker M, et al. Donepezil hydrochloride: a double-blind study in autistic children. *J Pediatr Neurol*. 2003;1:83-88.
145. Willemsen-Swinels SH, Buitelaar JK, Nijhof GJ, et al. Failure of naltrexone hydrochloride to reduce self-injurious and autistic behavior in mentally retarded adults: double-blind placebo-controlled studies. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52:766-773.
146. Kolmen BK, Feldman HM, Handen BL, et al. Naltrexone in young autistic children: a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(2):223-231.
147. Feldman HM, Kolmen BK, Gonzaga AM. Naltrexone and communication skills in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38:587-593.

148. Campbell M, Anderson LT, Small AM, et al. Naltrexone in autistic children: behavioral symptoms and attentional learning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32:1283-1291.
149. Campbell M, Anderson LT, Small AM, et al. Naltrexone in autistic children: a double-blind and placebo-controlled study. *Psychopharmacol Bull*. 1990;26:130-135.
150. Akhonzadeh S, Fallah J, Mohammadi M-R, et al. Double-blind placebo-controlled trial of pentoxifylline added to risperidone: effects on aberrant behavior in children with autism *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34:32-36.
151. Scahill L, McDougle CJ, Aman MG, et al. Effects of risperidone and parent training on adaptive functioning in children with pervasive developmental disorders and serious behavioral problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51:136-146.
152. Aman MG, Mcdougle CJ, Scahill L, et al. Medication and parent training in children with pervasive developmental disorders and serious behavioral problems: results from a randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48:1143-1154.
153. Aman MG, Novotny S, Samango-Sprouse C, et al. Outcome measures for clinical drug trials in autism. *CNS Spectr*. 2004;9:36-47.
154. Freedman BH, Kalb LG, et al. Relationship status among parents of children with autism spectrum disorders: a population-based study. *J Autism Dev Disord*. 2012;42:539-548.
155. Wong HHL, Smith RG. Patterns of complementary and alternative medical therapy use in children diagnosed with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2006;36:901-909.
156. Williams KJ, Wray JJ, Wheeler DM. Intravenous secretin for autism spectrum disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;3:CD003495.
157. Findling RL, Scotese-Wojtila L, Huang J, et al. High-dose pyridoxine and magnesium administrations in children with autistic disorder: An absence of salutary effects in a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord*. 1997;27:467-478.
158. Milward C, Ferriter M, Clalver S, et al. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2:CD003498.
159. James S, Montgomery P, Williams K. Omega-3 fatty acids supplementation for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;11:CD007992.
160. Handen BL, Melmed RD, Hansen RL, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of oral human immunoglobulin for gastrointestinal dysfunction in children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord*. 2009;39:796-805.
161. Brown MJ, Willis T, Omalu B, Leiker R, Deaths resulting from hypocalcemia after administration of edetate disodium: 2003-2005. *Pediatrics* 2006;1118:e534-e536.
162. Jacobson JW, Foxx RM, Mulick JA. *Controversial Therapies for Developmental Disabilities: Fad, Fashion and Science in Professional Practice*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 2005.

163. Levy S, Syman S. Dietary, complementary, and alternative therapies. In: Reichow B, Doehring P, Cichetti D, Volkmar F, eds. Evidence Based Practices and Treatments for Children with Autism. New York: Springer; 2011:275-286.

164. Reichow B, Doehring P, Cichetti DM, Volkmar FR, eds. Evidence Based Practices and Treatments for Children with Autism. New York: Springer; 2011.

SZÉCHENYI 2020



MAGYARORSZÁG
KORMÁNYA

Európai Unió
Európai Szociális
Alap



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE