

המרכז לאוטיות

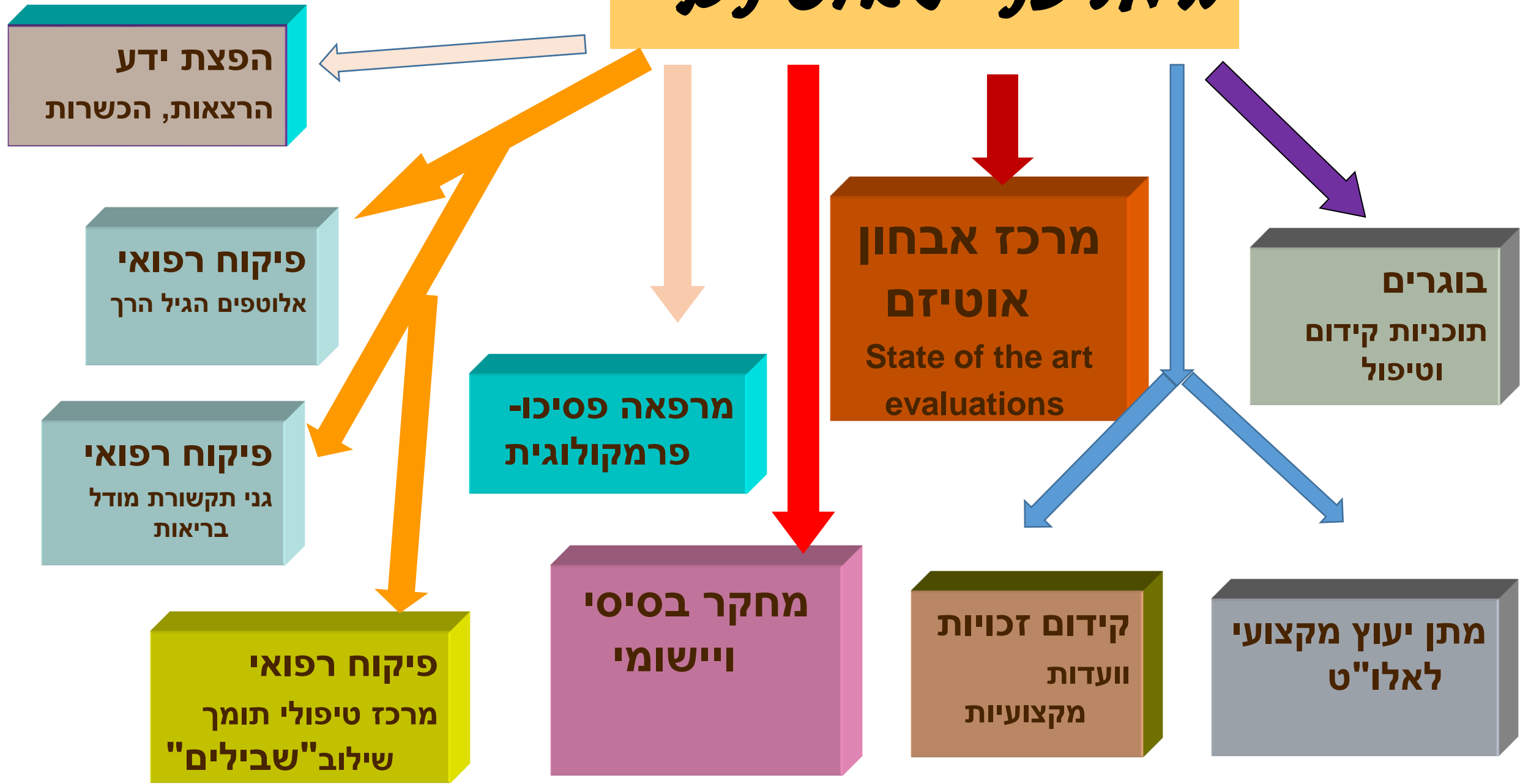
המרכז הרפואי צ"ש שמיר/
קמפוס אסף הרופא/אלו"ט



מרכז ארצי לאבחון, טיפול,
ייצור רפואי ומקצועי, ומחקר
הספקטרום האוטיות

שיתוף פעולה בין המרכז הרפואי לבין אלו"ט
מ 2001 במטרה לקדם את תחום רצף האוטיזם בישראל

המרכז לאוסטיזם



צוות מרכז האבחון



צוות הרופאות:

חמש מומחיות בנוירולוגית ילדים והתפתחות הילד
פרופ' דיצה צחור, ד"ר אורית סטולר (מנהלת תחום הגיל הרך)
ד"ר מרינה ברזילי, ד"ר רויטל בן חיים וד"ר עינת אבני

צוות האבחון:

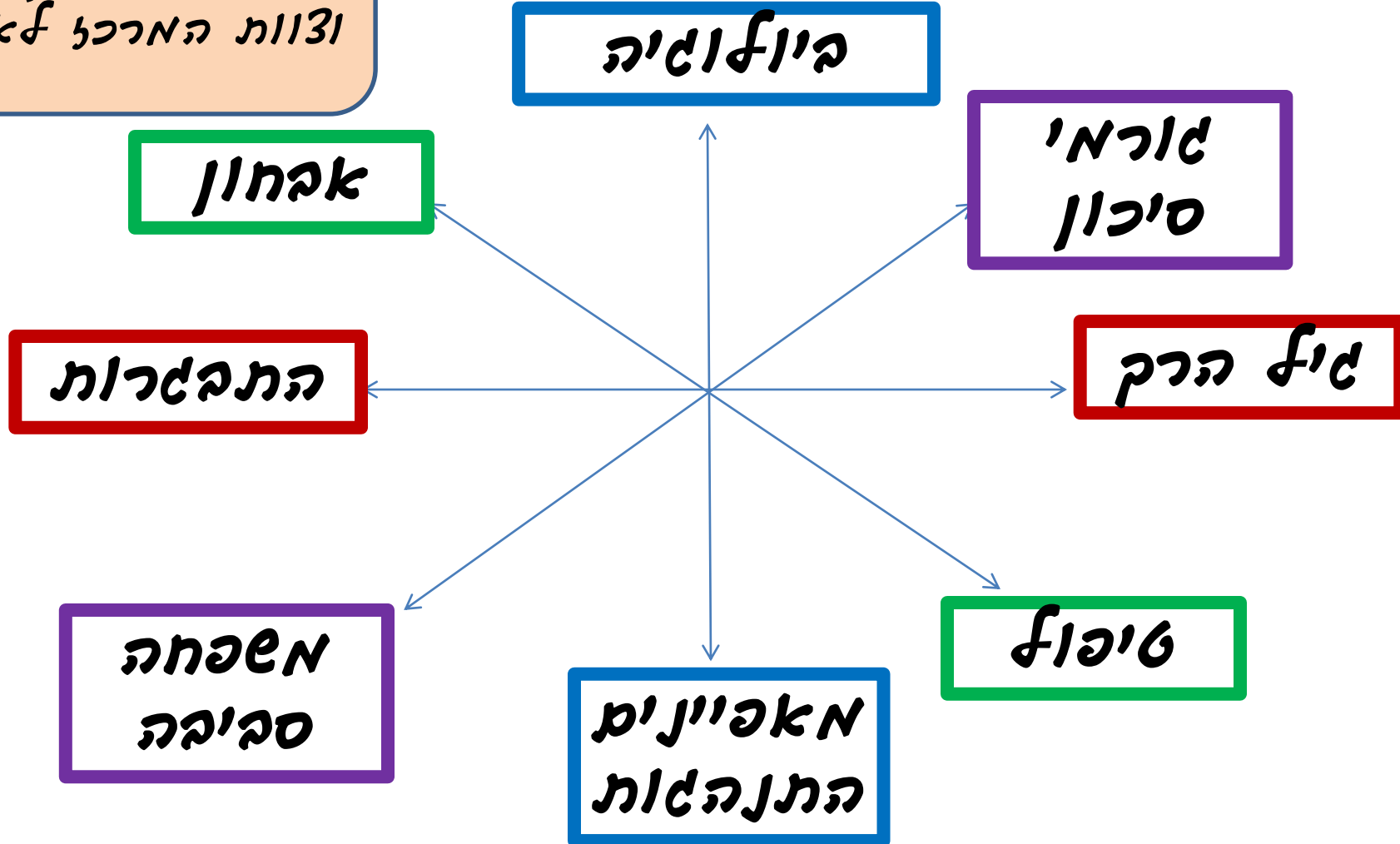
- פרופ' אסתי בן יצחק- תחום המחקר, אבחון ומומחית בקלינאות תקשורת
- אנהליה שפר- מנהלת תחום האבחון, מומחית לגיל הרך, סטודנטית ל PhD בתחום האוטיזם

צוות פסיכולוגים:

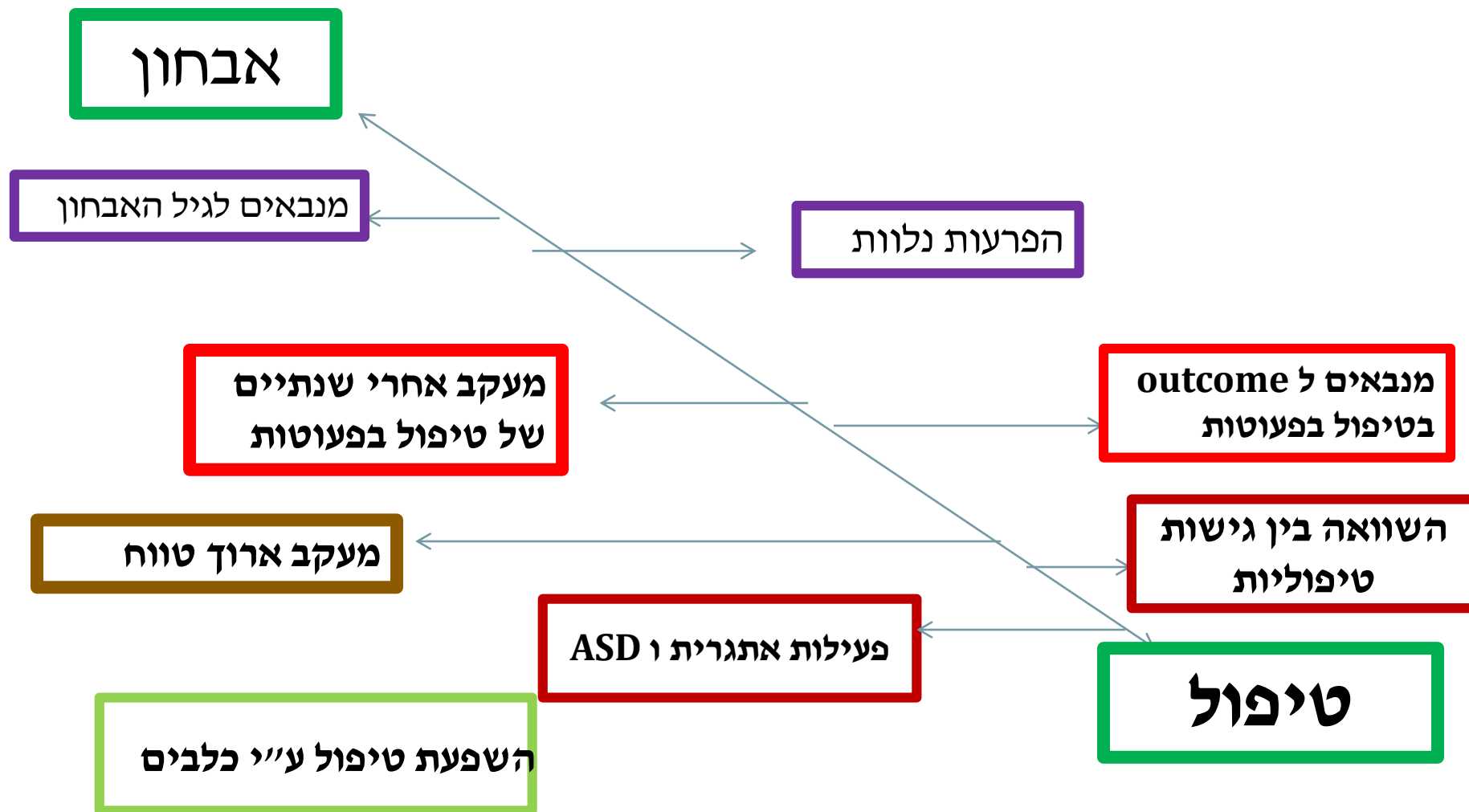
- מיקה מלמד-פסיכולוגית שיקומית-, מדריכה שיקומית, מנתחת התנהגות, מאבחנת, מנהלת תכניות הקידום ומיזם כיתות הלימוד לבוגרים על רצף האוטיזם ומבצעת מחקר יעילות התערבויות במסגרות לגיל הבוגר.
- תום שי, גבי צור- פסיכולוגים קליניים, אבחון אוטיזם, מחקר, טיפול קבוצתי
- אליאן קמלוט- פסיכולוגית חינוכית, מנחה התנהגותית, רכזת טיפול פסיכולוגי והתנהגותי במספר מסגרות אלופ
- צוות אדמיניסטרטיבי- אירה גולדמן, מדלן מולכו, אסתי דוידוב

מחפש מחקר של המרכז לאוטוטיסט

פרופ' דיצה צנתקו-צחור
פרופ' אסתי בן יצחק
וצוות המרכז לאוטוטיסט



תחומי מחקר



Intervention outcome

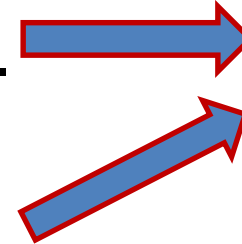


□ Ben Itzchak E, Zachor DA.

The effects of intellectual functioning and autism severity on outcome of early behavioral intervention for children with autism. *Res Dev Disabil* 2007

□ Zachor DA, Lahat E, Rabinovitch A, Ben Itzchak E.

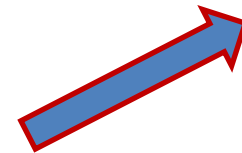
Change in autism core symptoms with intervention. *Res Autism Spectr Disord*. 2007



השוואה בין גישות
טיפוליות שונות

□ Zachor DA & Ben Itzchak, E. Treatment approach, autism severity and intervention outcomes in young children.

Res Autism Spectr Disord. 2010



השוואה בין התקדמות
קוגניטיבית ב ASD
לעומת CP עם טיפול

□ Ben Itzchak E, Lahat E, Burgin R, Zachor DA.

Cognitive, behavior and intervention outcome correlates in young children with autism. *Res Dev Disabil*. 2008



Intervention Cont.

- ❑ **Zachor D.A., Curatolo, P, Vig A, Benvenuto A, Battan B, Manzi B, Eytan D, Eitan E, Cherubini E, Muratori F, Meiri G, Vivanti G, Dinstein I, Gialloreti LE, Gabis L, Elia M, Winstein M, Bauminger N, Stolar O, Ovadia-Yampolsky R, Militerni R Shifman S, & Ben-schachar S.**

Recommendations for early diagnosis and intervention in Autism Spectrum Disorders: An Italian-Israeli Consensus Conference

Eur J Paediatr Neuro 2014

**Israeli-Italian
collaboration**

- ❑ **Zachor D.A., Vardi V., Baron-Eitan S, Brodai-Meir I., Ginossar N., Ben-Itzchak E.**
The effectiveness of an outdoor adventure program for young children with autism spectrum disorder: a controlled study.

Developmental Medicine & Child Neurology. 2016

**פעילות אתגרית בגני תקשורת
משפרת יכולות תקשורת חברתית**



Intervention Cont.

Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities

Barchel, Stolar, De-Haan, Zuv-Baran, Saban, Fuchs, Koren & Berkovitch.

Front. Pharmacol., 2019

מחקר חדשני של ד"ר סטולר במרכז לאוטיזם בשיתוף עם פרופ' ברקוביץ התמקד בתיעוד התרשמותם של הורים לילדים עם ASD שטופלו בקנבינואיד פומית. ההורים דיווחו על שיפור בהפרעות הנלוות ב ASD כמו פגיעה עצמית, היפראקטיביות והפרעות שינה.

בעתיד- מחקר פרוספקטיבי ארוך טווח : להעריך השפעת קנבינואידים בעלי הרכב ידוע על מאפייני האוטיזם וההפרעות הנלוות לאורך זמן ותיעוד תופעות הלוואי.



Predictors of intervention outcome

What might affect the child's response to early intervention?

- ❑ Ben Itzchak E, Zachor DA. Change in autism classification with early intervention: predictors and outcomes.

Res Autism Spectr Disord. 2009; 3:987-976.

חשיבות
baseline receptive
language
2 פנוטיפים קליניים

- ❑ Ben Itzchak E, Zachor DA. Who benefit from early intervention in autism spectrum disorder?

Res Autism Spectr Disord. 2011

* יכולות וורבליות ומאפייני המשפחה
באבחון ניבאו
* חומרת האוטיזם ומאפייני המשפחה
ניבאו קוגניציה לאחר שנה

- ❑ Zachor D.A. & Ben-Itzchak E. Variables Affecting Outcome of Early Intervention in Autism Spectrum Disorder. *J. Pediatr Neurol JPN*, 2017



Research on outcome trajectories: Cognitive ability is associated with different outcome trajectories in autism spectrum disorders.

Ben-Itzchak, Watson & Zachor
J Autism Dev Disord. (2014, 44: 2221-29)



מטרות המחקר

□ לבחון התקדמות לאחר שנה ושנתיים של טיפול התנהגותי

אינטנסיבי בילדים צעירים על רצף האוטיזם (n=45)

□ לבחון את השפעת היכולת הקוגניטיבית על התגובה לטיפול

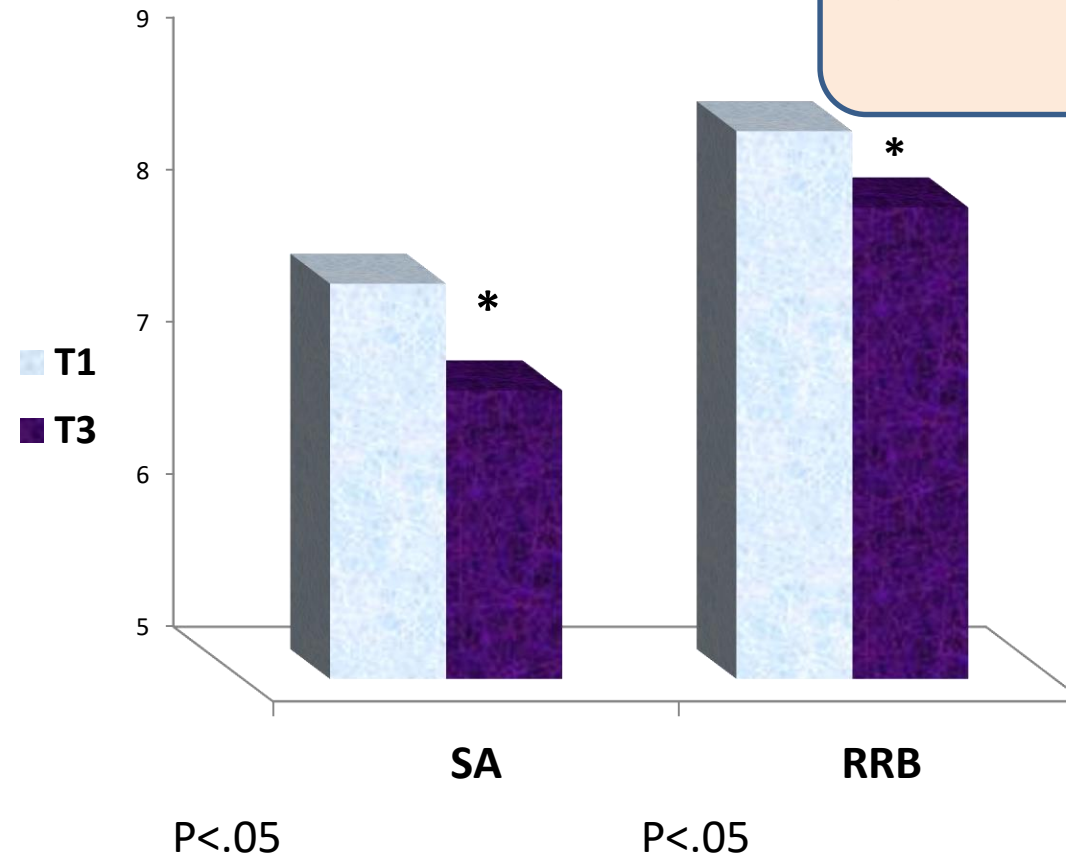


Results in: Autism severity

ADOS-calibrated severity scale (CSS)

הפחתה מדורגת בחומרת האוטיזם במהלך שתי שנות הטיפול בכל טווחי הקוגניציה עם טיפול בגישה ההתנהגותית

T2-T1=NS
T3-T2=NS
T3>T1=Sig

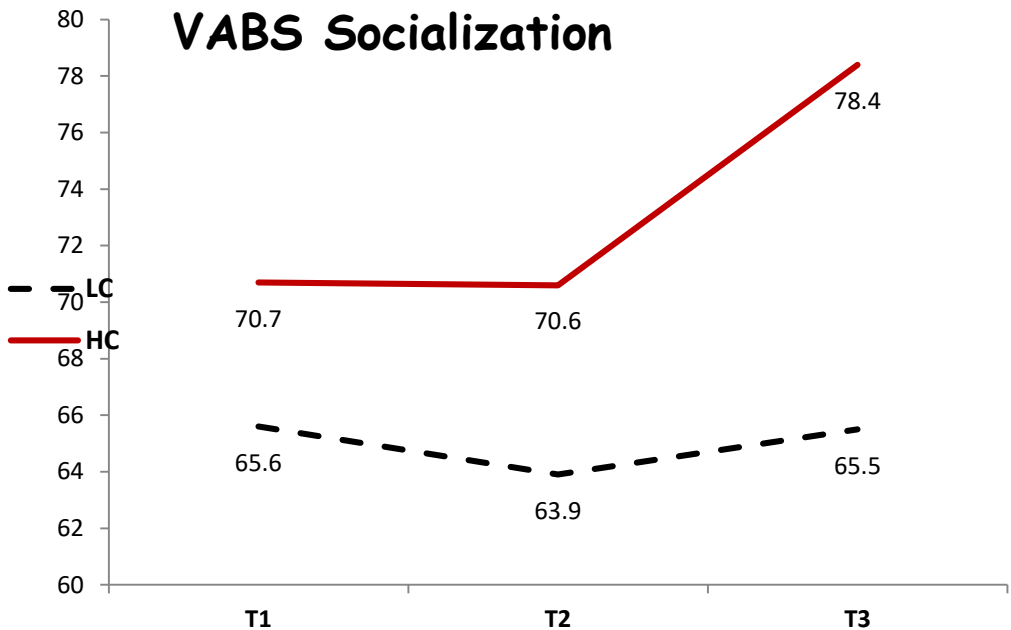


Significant decrease in autism severity from T1 to T3



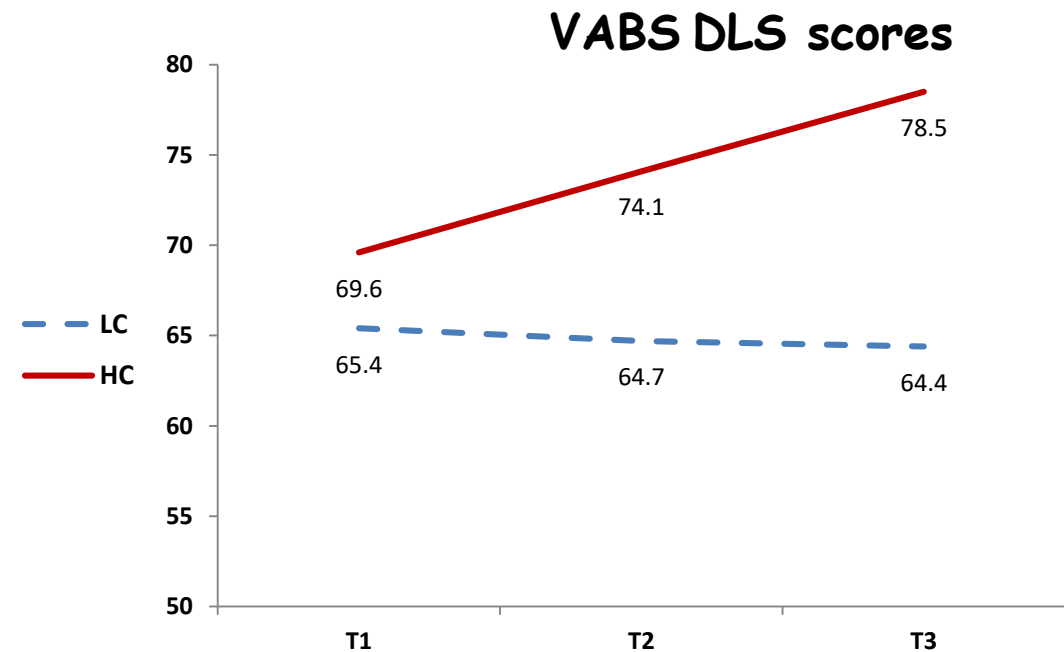
Adaptive skills after one and two years of intervention For HC and LC groups

שיפור משמעותי בהתנהגות המסתגלת:
במיומנויות יומיום בהדרגה לאורך שנתיים
ב socialization רק לאחר השנה השנייה
שיפור משמעותי מעבר למצופה נמצא רק עבור ילדים עם יכולת הקוגניטיבית ≤ 70



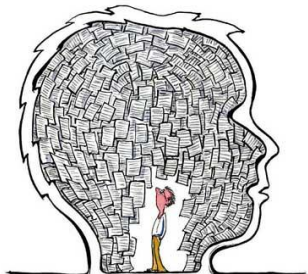
[F(2,68) = 3.3, p = .042, η^2 = .089]

Significant gains only for baseline high cognitive skills group



[F(2,68) = 5.8, p = .005, η^2 = .146]

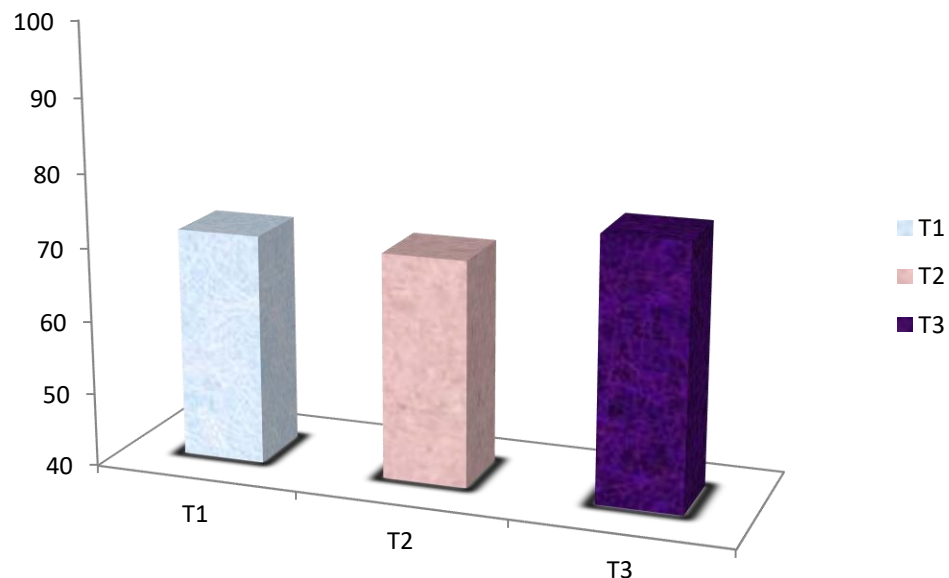
Significant gains only for the baseline high cognitive skills group



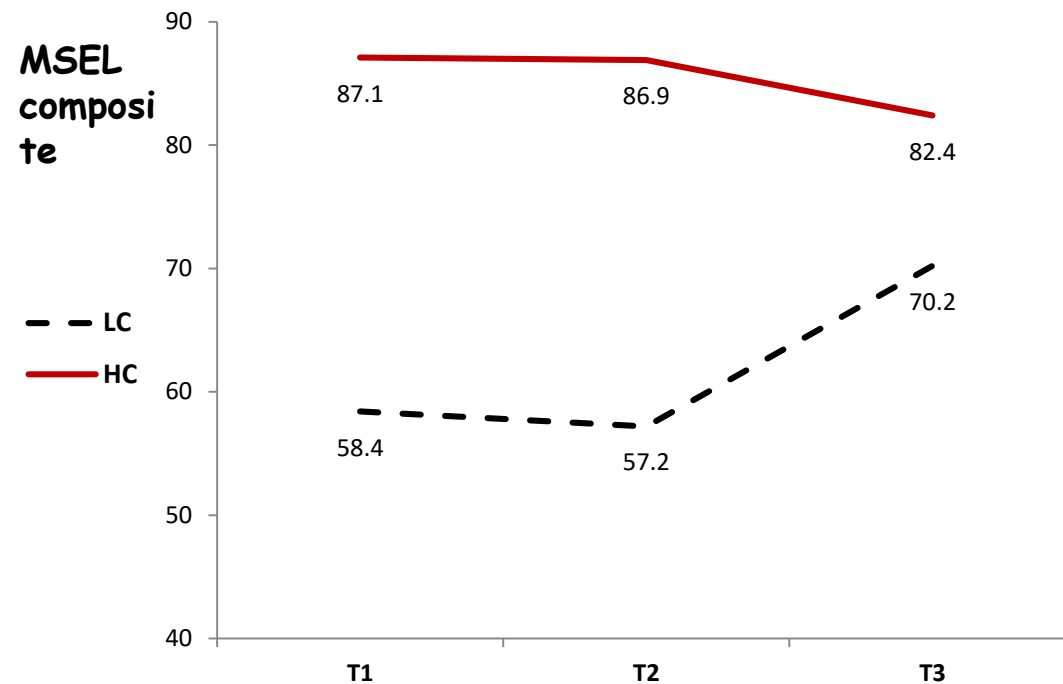
MSEL Composite Scores

ילדים עם יכולת קוגניטיבית נמוכה > 70 השתפרו מאוד בקוגניציה עם טיפול בשנה השנייה

MSEL Composite scores



No time effect for MSEL composite scores



[$F(2,30) = 4.04, p=.028, \eta^2=.212$]

Significant gains only for the baseline low cognitive group

"ומה יהיה כשיגדף...?"
מעקב ארוך טווח אחר ילדים שאובחנו
עם רצף האוטיזם באיז צעיר

Ben-Itzhak & Zachor D.A. Toddlers to teenagers: Long-term follow-up study of outcomes in autism spectrum disorder.

Autism 2019 in press.

מטרות המחקר:

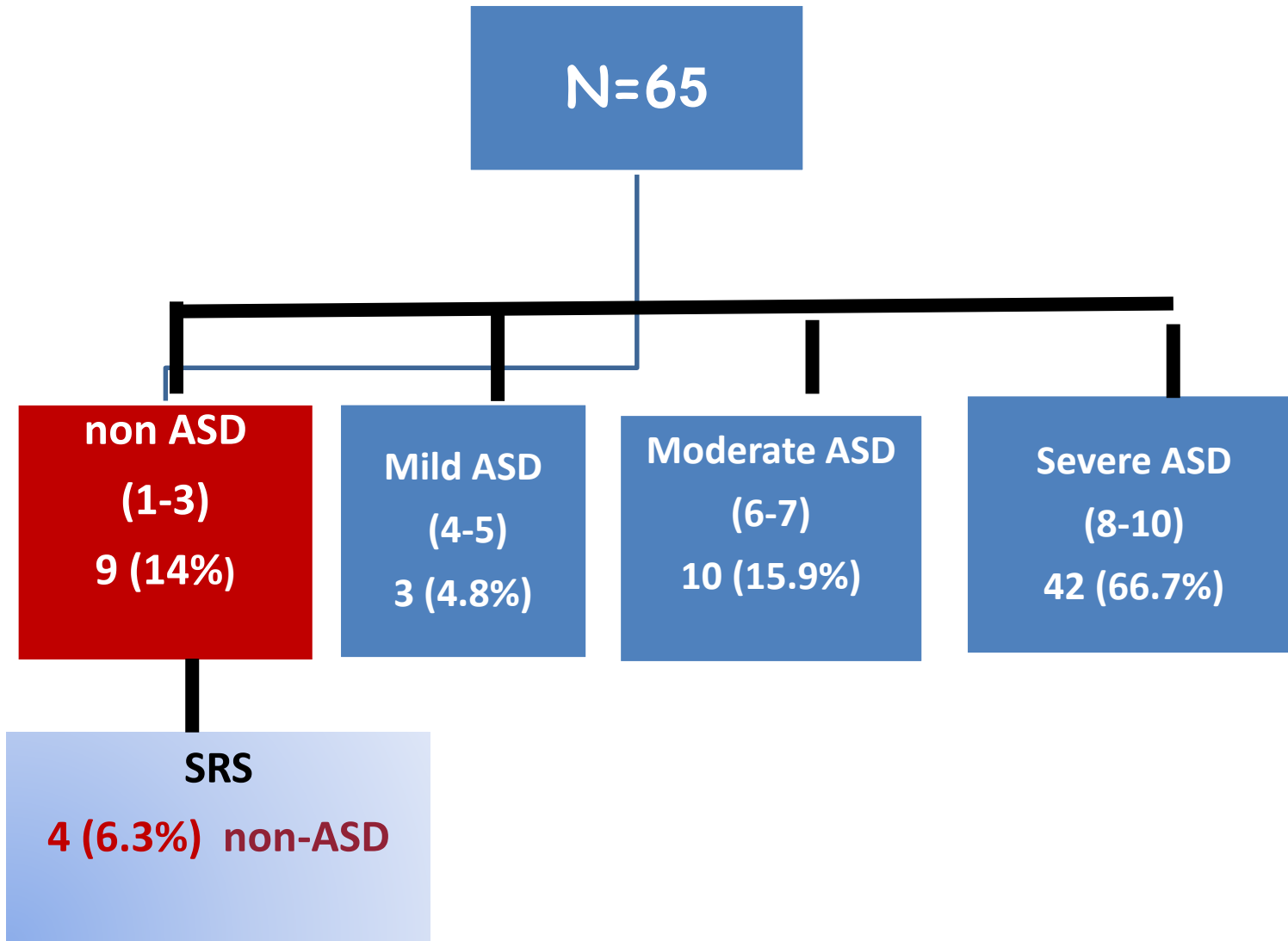
□ להשוות long-term developmental outcomes של מתבגרים עם קוגניציה תקינה (<85) וקוגניציה מתחת לממוצע אשר אובחנו עם ASD בגיל ממוצע של שנתיים

□ להעריך מה ממשתני הילד בזמן האבחון עם ASD כפעוט תרם להישגיו בהתבגרות בקוגניציה, ההתנהגות המסתגלת ומאפייני האוטיזם

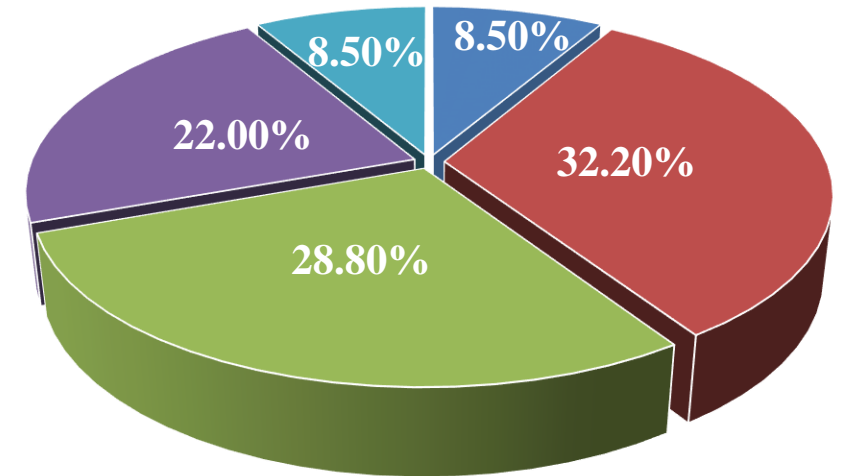


Outcome in Autism severity

Based on results of SRS and ADOS severity scores

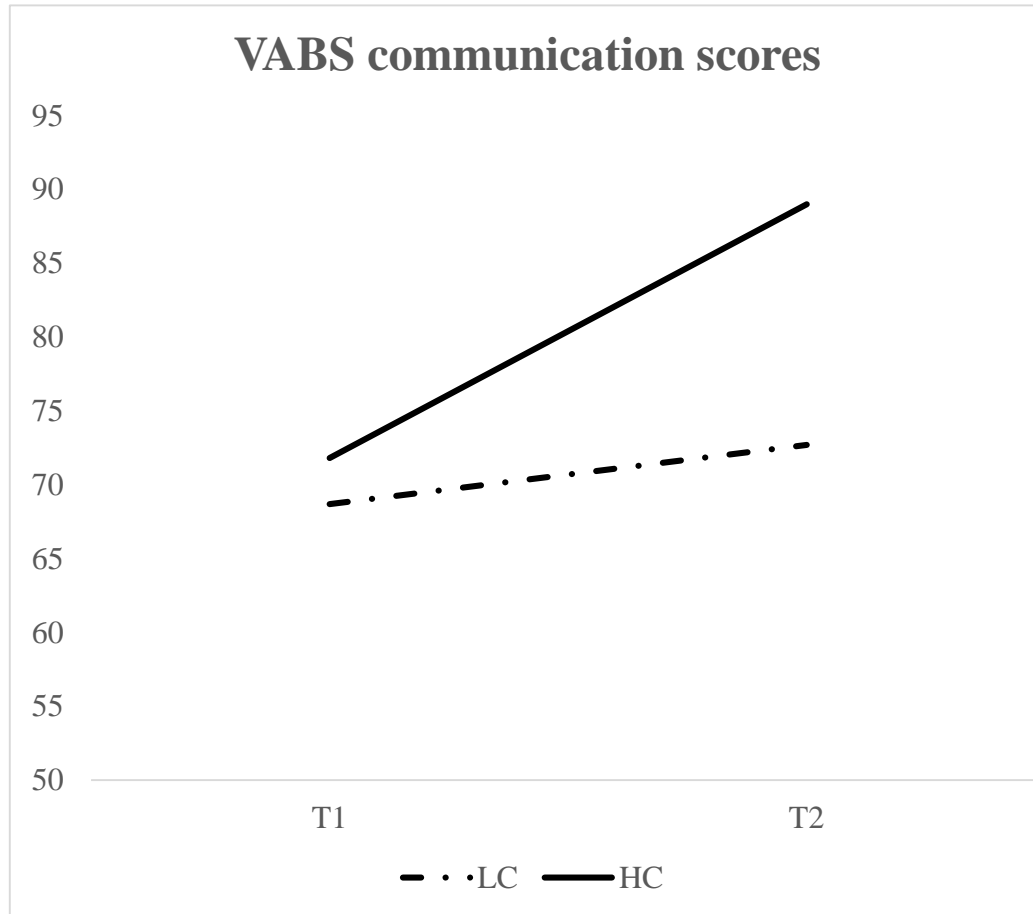


השמה חינוכית

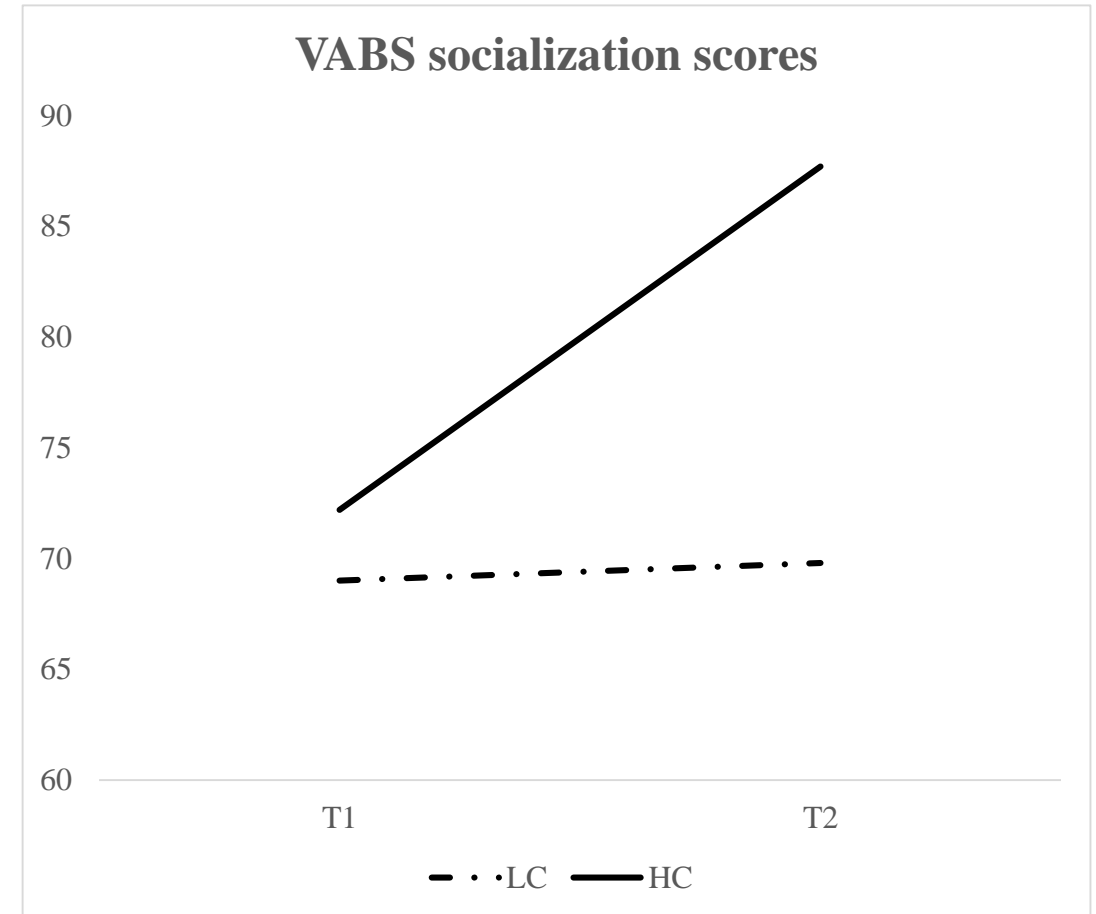


- כיתה רגילה + סיוע
- כיתת תקשורת
- בי"ס לרצף האוטיזם
- כיתה רגילה
- אחר

VABS communication scores for the HC and lower LC groups at baseline (T1) and follow-up (T2)

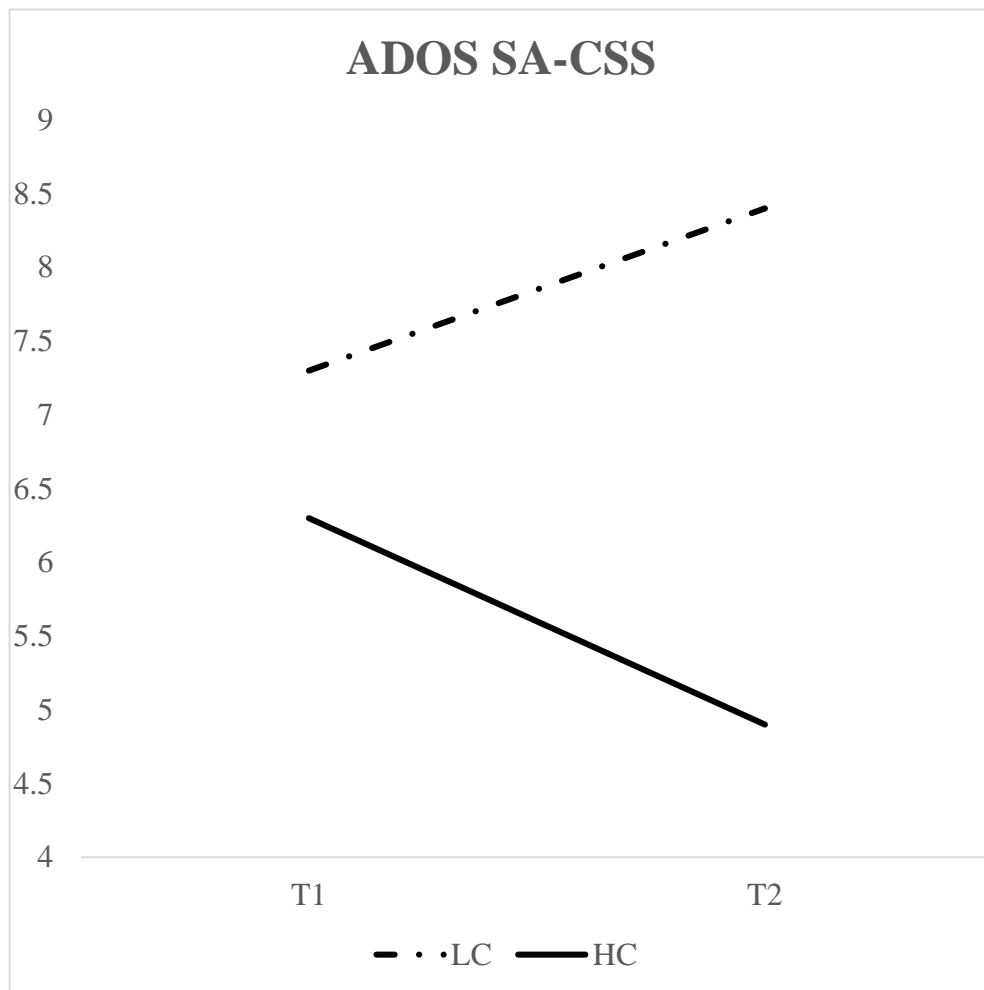


VABS socialization scores for the HC and LC groups at T1 and T2



בגיל ההתבגרות (T2), הקבוצה עם $IQ \leq 85$ רכשה עם השנים תפקוד הסתגלותי משמעותי יותר טוב מהקבוצה עם $IQ > 85$ למרות שלא היה שוני בתפקוד ההסתגלותי בעת האבחון

ADOS SA-CSS scores for the HC and LC groups at T1 and follow-up T2



Predictors at toddlerhood of IQ and VABS at adolescence

Regression model for T2 IQ scores:

Predictors:

Baseline social affect impairments, RRB severity and cognitive ability at T1

The model explained 31.2% of the variance of T2 IQ scores.

חומרת האוטיזם ורמת הקוגניציה ב T1 ניבאו את הקוגניציה בהתבגרות

Regression model for T2 VABS composite

Predictors:

Less severe social affect symptoms at T1

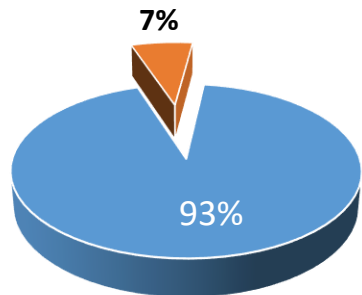
The model explained 29.4% of the variance of T2 VABS composite scores

רק חומרת אוטיזם פחות חמורה בתחום התקשורתי- חברתי ב T1 ניבאה את ההתקדמות בהתנהגות המסתגלת ב T2

Co-morbidity: ADHD

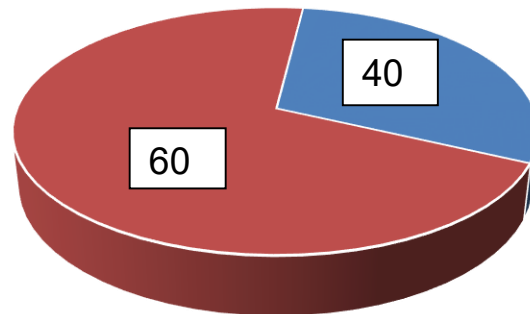
- “From toddlerhood to adolescence: Which characteristics among toddlers with autism spectrum disorder predict adolescent attention deficit/hyperactivity symptom severity? A long-term follow-up study” Zachor & Ben-Itchak, *JADD* 2019 in revision

ADHD in the general population



■ no ADHD ■ ADHD

ADHD symptoms in ADHD



■ no ADHD ■ ADHD

ASD+ADHD:

- ✓ More severe autism symptoms
- ✓ Lower cognitive ability in all subdomains
- ✓ More impaired adaptive communication and socialization

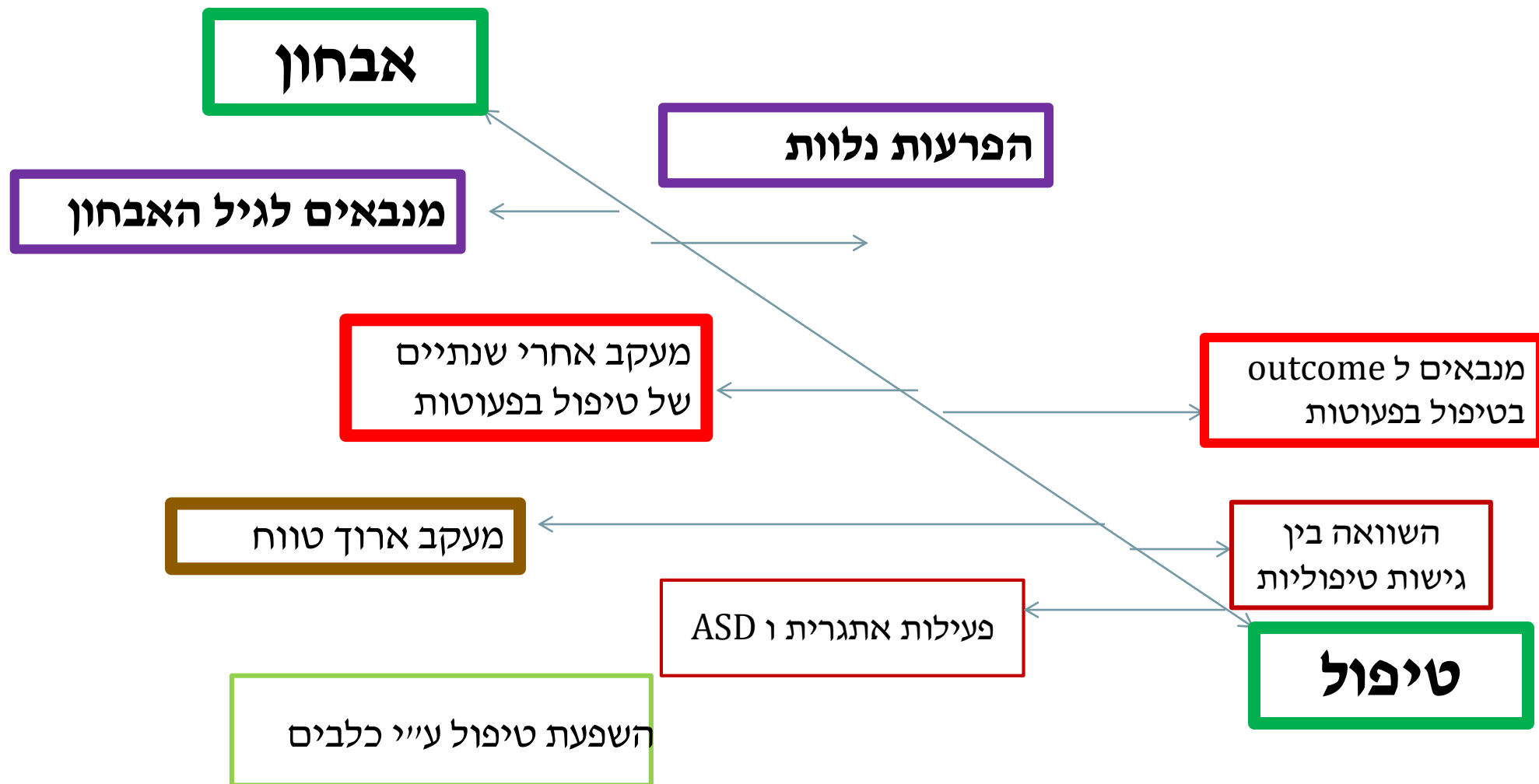
Predictors:

The severity of RRB at toddlerhood predicted the severity of Inattention and Hyperactivity/Impulsivity symptoms at adolescence.

Future Studies on long-term outcome

- Co-morbidities: ADHD, Anxiety, Depression, Conduct**
- Characterize the best outcome group**
- Medical problems (i.e. epilepsy, eating and sleep, medications etc.)**
- Impact of interventions along the years**
- Friendship**
- School placement and leisure time activities**
- Family characteristics and stressors**

תחומי מחקר



אבחון והפרעות נלוות

o *Mishaal, Ben Itzchak & Zachor*

o **Age of autism spectrum disorder diagnosis is associated with child's variables and parental experience RASD, 2014**



- ✓ Parental experience
- ✓ Developmental regression
- ✓ Social and communication deficits
- ✓ Lower and Higher Adaptive Skills

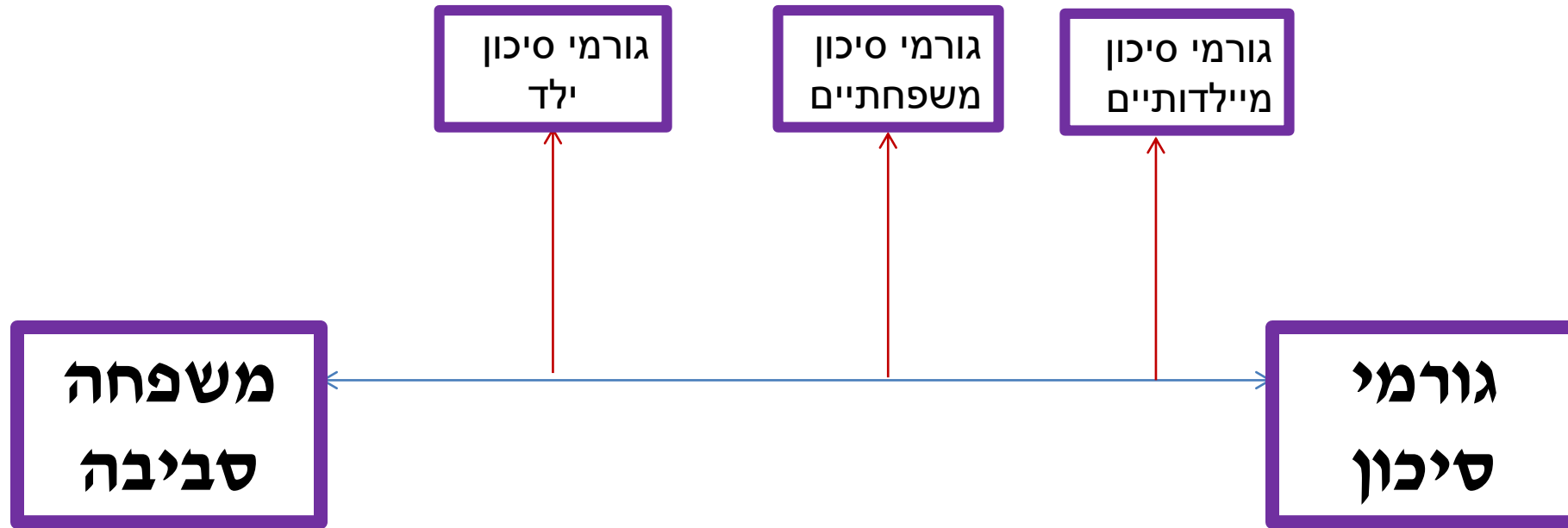
Avni E, Ben-Itzchak E, Zachor DA.

The presence of comorbid ADHD and anxiety symptoms in autism spectrum disorder: Searching for the impact on the clinical presentation. Front Psychiatry 2018



High prevalence of ADHD (63%) and anxiety (45%)
ASD+ADHD- poor socialization adaptive skills
ASD+ADHD+anxiety- poor daily living skills
ADHD+/or anxiety- correlated with more severe autism symptoms and poorer overall functioning

תחומי מחקר



Birth Risk Factors:

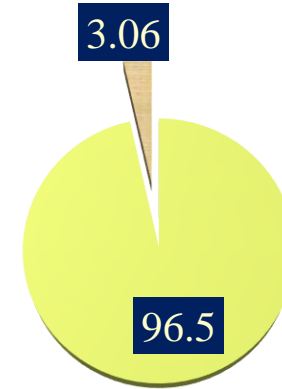
To identify prevalence rates of birth risk factors in ASD

Results:

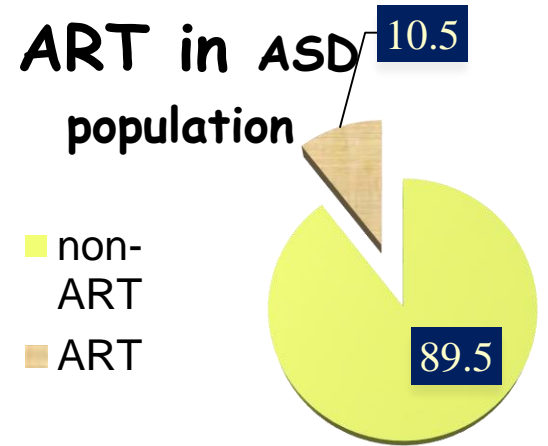
Birth risk factors including:

- ✓ Assisted Reproductive Technology
- ✓ Low Gestational age
- ✓ Low birthweight

General Israeli population



ART in ASD population



All had significantly higher rates in the ASD cohort in comparison to the general Israeli population

Familial risk factors

- ✓ Advanced Parental ages (maternal > paternal)
- ✓ ASD in the family

Both- more prevalent in ASD



Child risk factors

- ✓ Male predominance



תחומי מחקר

גורמים
סביבתיים



השפעה תרבותית על הסתמנות
קלינית – מחקר בינלאומי

- Cross-cultural differences in comorbid symptoms of children with autism spectrum disorders: An international examination between Israel, South Korea, the United Kingdom and the United States of America.
Zachor, Yang, Ben Itzchak, Furniss, Pegg, Matson, Horovitz, Sipes, Chung, Jung
Developmental Neurorehabilitation, 2011, 1–6,
- A multinational study examining the cross cultural differences in reported symptoms of autism spectrum disorders: Israel, South Korea, the United Kingdom, and the nited States of America
Matson, Worley, Fodstad, Chung, Kyung Jhin, Ben-Itzchak, Zachor, Furniss
Research in Autism Spectrum Disorders 5 (2011) 1598–1604



משפחה

השפעה של נוכחות אח בוגר

השפעה של אחים על אחיהם המאובחנים על רצף האוטיזם

Having Older Siblings is Associated with Less Severe Social-Communication Symptoms in Young Children with ASD

E. Ben-Itzchak, G. Zukerman & D. A. Zachor
Journal of Abnormal Child Psychology, 2016

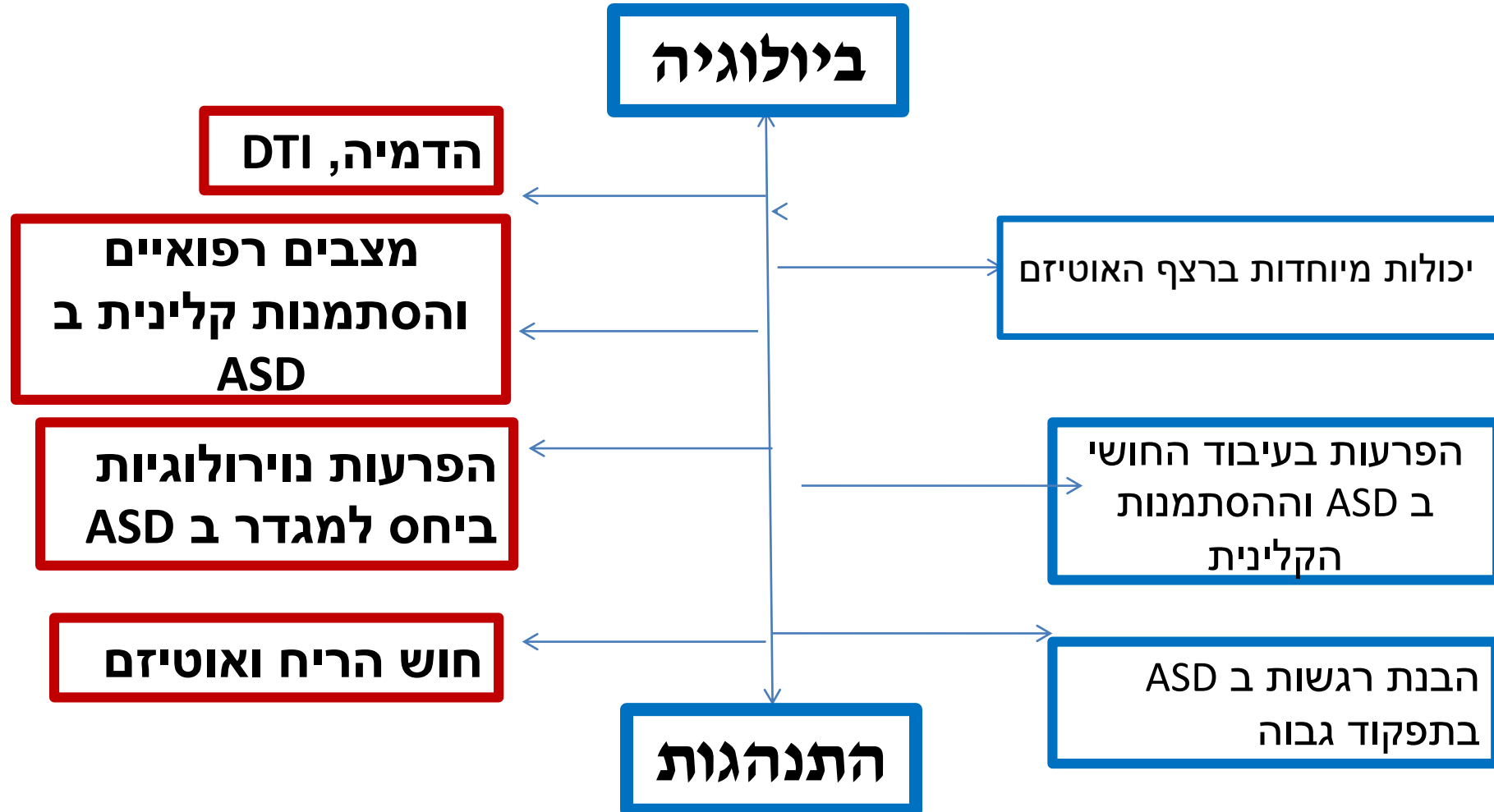
Having Siblings is Associated with Better Social Functioning in Autism Spectrum Disorder

Ben-Itzchak, Nachshon & Zachor
Journal of Abnormal Child psychology, 2018

□ ילדים עם אוטיזם עם אח בוגר הראו חומרת תסמינים פחות בולטת בתחום החברתי-תקשורתי.

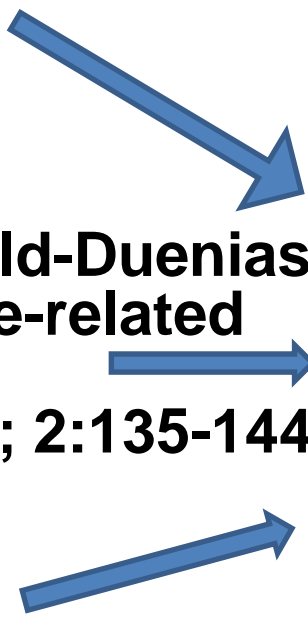
□ יכולת קוגניטיבית גבוהה יותר, גיל מבוגר יותר וגם נוכחות אח בוגר תרמו לתמונה קלינית פחות חמורה

תחומי מחקר



Imaging Studies and ASD

- * Ben Bashat D, Kronfeld- Duenias V, Zachor D.A, Ekstein PM, Handler T, Tarrasch R, Even A Levy Y, Ben Sira L. Accelerated maturation of white matter in young children with autism: A high b value DWI study.
Neuroimage 2007; 37: 40-47.
- * Levy Y, Ben Bashat D, Ben Sira L, Hendler T, Kronfeld-Duenias V, Zachor DA. Abnormal white matter in language-related brain tracts in non-verbal children with autism.
Int J Public Health. “Special Issue on Autism” 2010; 2:135-144.
- * Weinstein M, Ben-Sira L, Levy Y, Zachor DA, Ben-Itzhak E, Arzi M, Tarrasch R, Eksteine PM, Hendler T, Ben Bashat D.
Abnormal white matter structure in young children with autism.
Hum Brain Mapp 2011; 4:534-43

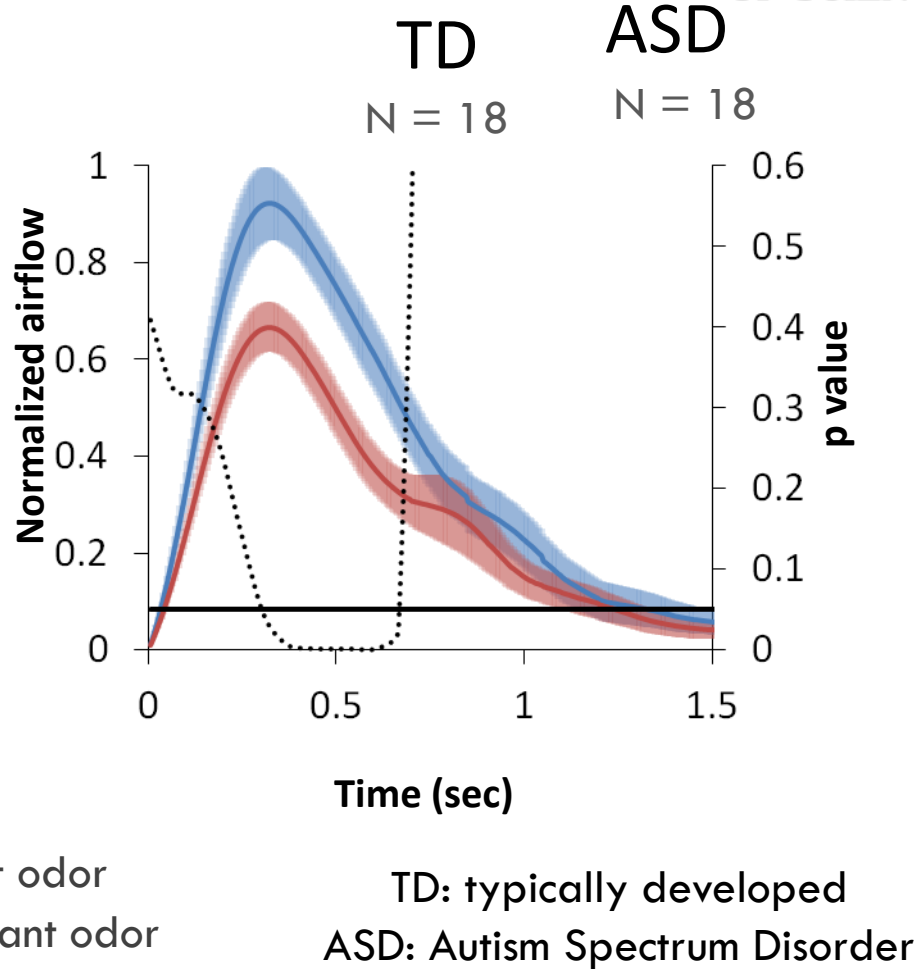


Abnormal white matter integrity in young children with autism may adversely affect connectivity between different brain regions and linked to the behavioral impairments

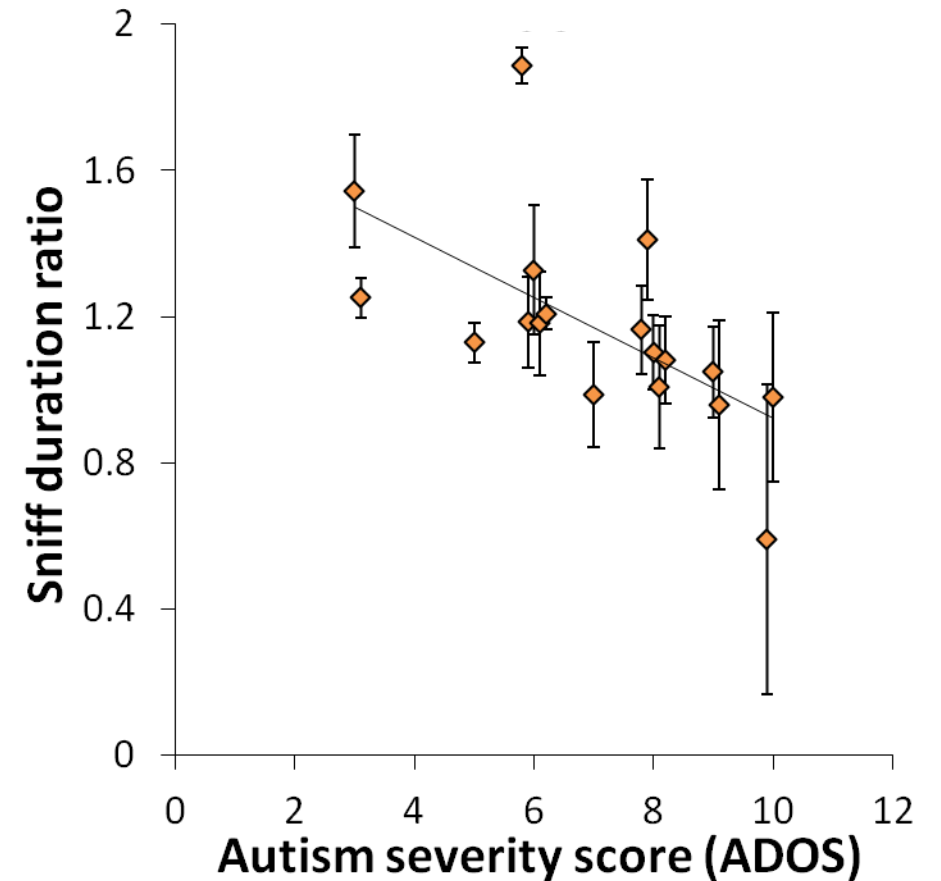
Rozenkranz, Zachor, Heller, Plotkin, Weissbrod, Snitz, Secundo & Sobel N.

A Mechanistic Link between Olfaction and Autism Spectrum Disorder. *Current Biology* 2015

Children with ASD display an altered sniff response



The altered sniff response in ASD is correlated with autism severity



Medical Phenotypes

- Stolar, Zachor & Ben-Itzchak.
Food selectivity is associated with more severe autism symptoms
RASD in revision

Children with food selectivity showed more severe social-communication symptoms

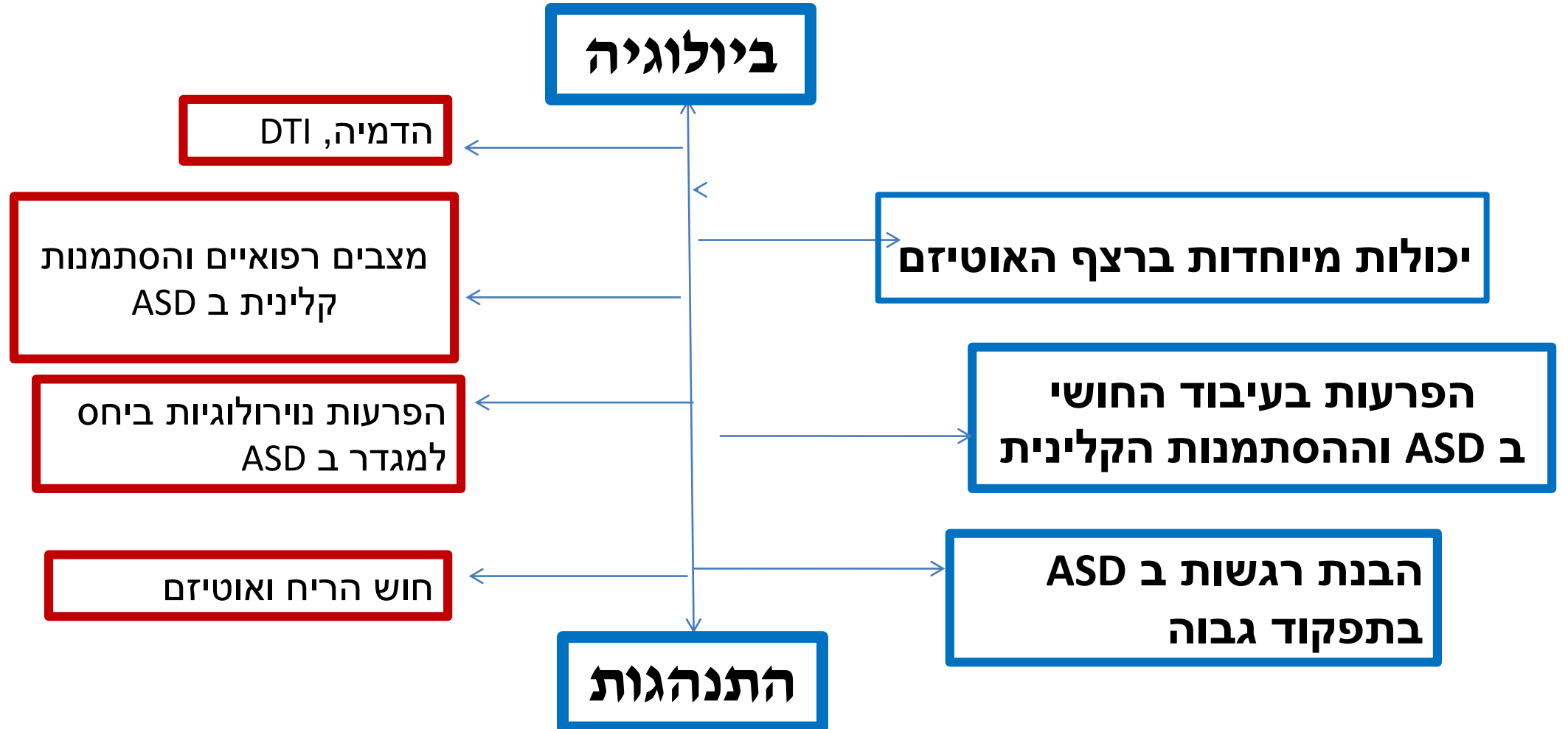
- Ben-Itzchak E, Ben Shachar S & Zachor D.A.
Specific neurological phenotypes in autism spectrum disorders are associated with sex representation.
Autism Research 2013

F>>M- more females
+ Microcephaly : ASD> expected 3% F=15%
+ History of developmental regression
+ Minor Neurological Dysfunction

- Zachor DA, Ben-Itzchak E.
Specific medical conditions are associated with unique behavioral profiles in autism spectrum disorder
Frontiers in Neuroscience 2016

Two subtypes with specific biological markers:
ASD+microcephaly phenotype: more impaired cognition and adaptive skills
ASD+developmental regression phenotype: more severe impairments in cognition, autism severity and adaptive skills

תחומי מחקר

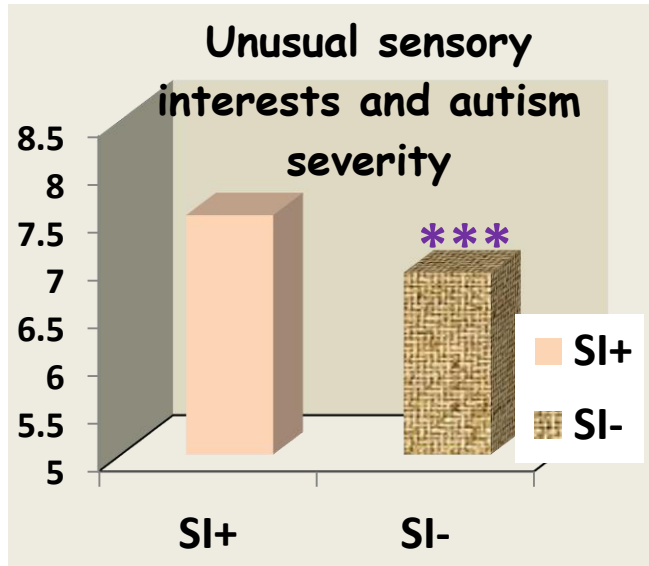


התנהגות: מאפייני האוטיזם

- ❑ Bauminger N, Chomsky-Smolkin L, Orbach-Caspi E, Zachor D.A, Levy-Shiff V.
Jealousy and emotional responsiveness in autism. Cognition and Emotion, 2008
- ❑ Zachor DA, Ben Itzchak, E.
Autism severity and motor abilities correlates of imitation situations in children with autism spectrum disorders. Res Autism Spectr Disord. 2010
- ❑ Ben-Itzchak E., Binet A. & Zachor D.A.
Are special abilities in autism spectrum disorder associated with a distinct clinical presentation? *Res Autism Spectr Disord* 2013
- ❑ Zachor D.A. & Ben Itzchak E. **The Relationship Between Clinical Presentation and Unusual Sensory Interests in Autism Spectrum Disorders: A Preliminary Investigation.**
Journal of Autism & Developmental Disorders (JADD). 2014
- ❑ Ben-Itzchak E, Abutbul S, Bela H, Shai T & Zachor D.A.
Understanding one's own emotions in cognitively-able preadolescents with ASD.
J Autism Dev Disord. JADD 2016
- ❑ Ben-Itzchak E., Kirzon M., Peled N., Zachor D.A. **Coherence and content of relating emotions to life events in autism spectrum disorder and typical development: a cross-sectional age study.**
J Abnorm Child Psychol JACP 2017

תיאור אירועים שמעוררים רגשות :
ב ASD יותר תשובות לא
קוהרנטיות והתכנים פחות סביב
יחסים בין אישיים, אירועים
חברתיים ומודעות עצמית

Zachor D.A. & Ben Itzchak E. The Relationship Between Clinical Presentation and Unusual Sensory Interests in Autism Spectrum Disorders: A Preliminary Investigation. (JADD). 2014



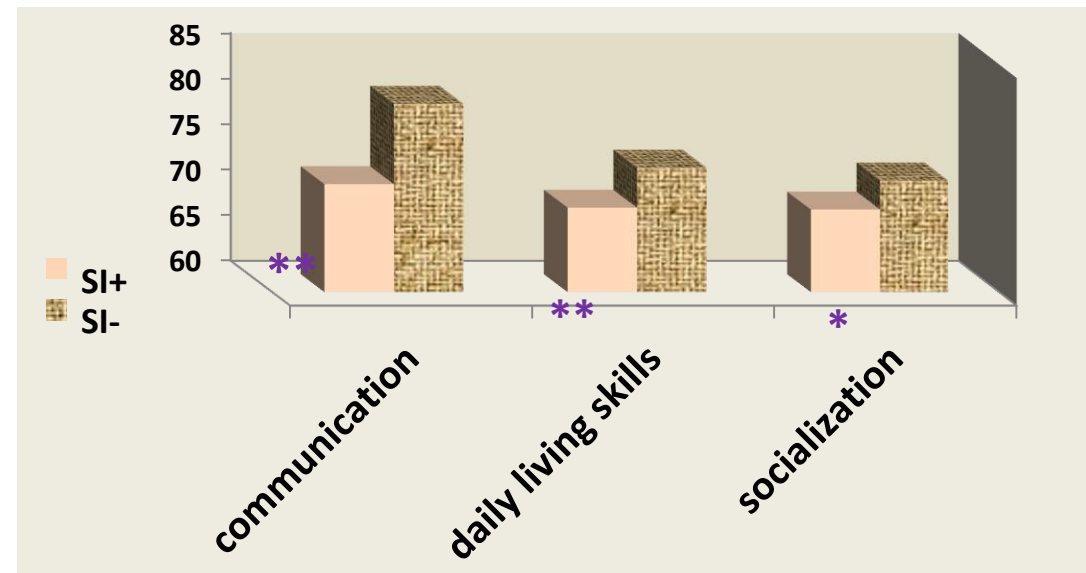
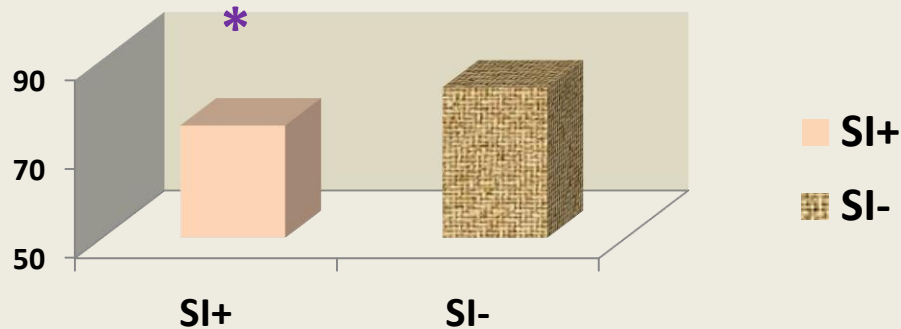
נוכחות "עניין סנסורי מוגבר בדברים" 'Unusual Sensory Interests' ב ASD קשורה להסתמנות קלינית מורכבת יותר:

חומרה בולטת יותר של תסמיני ה ASD ✓

יכולות קוגניטיביות נמוכות יותר ✓

תפקוד הסתגלותי נמוך יותר ✓

Unusual Sensory interests and cognition



"ועם הפנים לעתיד" שיתופי פעולה מקומיים ובינלאומיים

- **מרכז אוטיזם נגב, אוניברסיטת בן גוריון:** איסוף מידע משותף כוללני בתחומי הביולוגיה וההתנהגות לאורך שנים
- **מרכז ברוקנר לאוטיזם, אוניברסיטת אריאל:** יעילות הטיפול באמצעות אימון עם כלבים בילדים עם ASD בגני תקשורת
- **מרכז אוטיזם אסף הרופא בשיתוף עם מיקה מלמד ופרופ' בן יצחק מרכז ברוקנר לאוטיזם, אוניברסיטת אריאל:** מעקב אחר תוצאות התערבות חינוכית בקבוצות למידה בקרב בוגרים בעלי תפקוד נמוך על רצף האוטיזם בהוסטלים של אלו"ט
- **מכון ויצמן למדע – פרופ' נעם סובל:** כימוסיגנלים ברצף האוטיזם – חיפוש אחר ביומרקרים מוקדמים
- **אוניברסיטת תל אביב (פרופ' דני אופן) וחברות פארמה:** טיפול עתידי באקסוזומים ב-ASD
- **אוניברסיטת ת"א- פרופ' אתי דרומי, יונת רום-** השפעת אחים TD על אחיהם עם ASD
- **האוניברסיטה העברית, ד"ר ג'ודה קולר- בנושא: Family Accommodation of RRBs in ASD**
- **Prof' Paolo Curatolo, Tor Vergata University, Italy**
- **מחקרים ותכנון כנסים משותפים בינלאומיים**
- **SCABARD -Synthesizing Comprehensive Applied Behavior Analysis interventions - Research for children with autism spectrum Disorders (בריטניה, ארה"ב נורבגיה וישראל)**