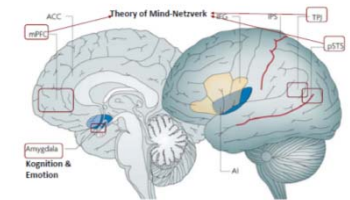


Neuen Ansätze zur Früherkennung bei Autismus-Spektrum-Störungen



Luise Poustka

Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie
Universitätsmedizin Göttingen

Psychosomatisches Dienstagskolloquium

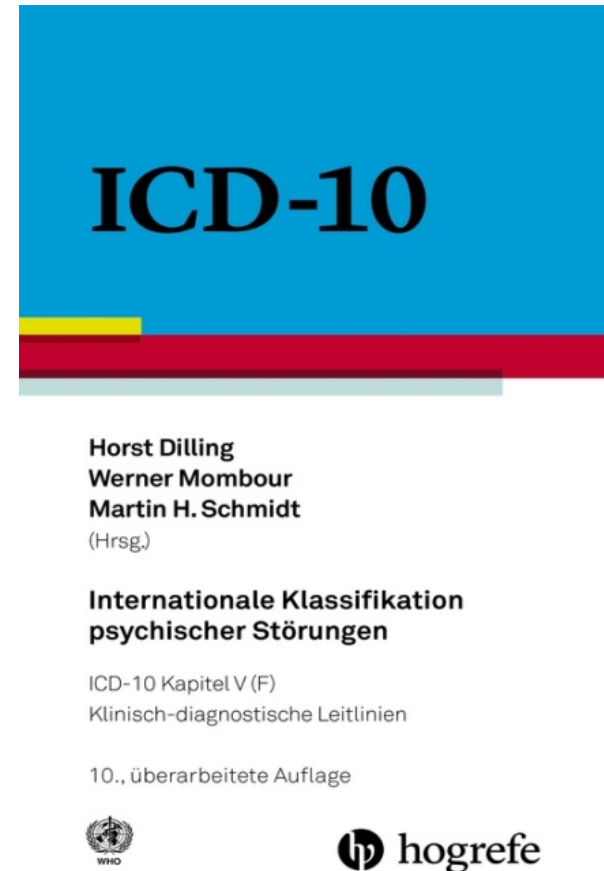
Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
Universitätsklinikum Freiburg, 29.11. 2022

Diagnostische Kriterien nach ICD-10 (F84.0/F84.5)

Qualitative Beeinträchtigungen in der gegenseitigen sozialen Interaktion

(Qualitative Beeinträchtigungen der Kommunikation und Sprache)

Repetitives, restriktives und stereotypes Verhalten



Diagnostische Kriterien nach DSM 5

A. Anhaltende Defizite in der sozialen Kommunikation und sozialen Interaktion

- Defizite in der sozial-emotionalen Gegenseitigkeit.
- Defizite im nonverbalen Kommunikationsverhalten
- Defizite in der Aufnahme, Aufrechterhaltung und dem Verständnis von Beziehungen

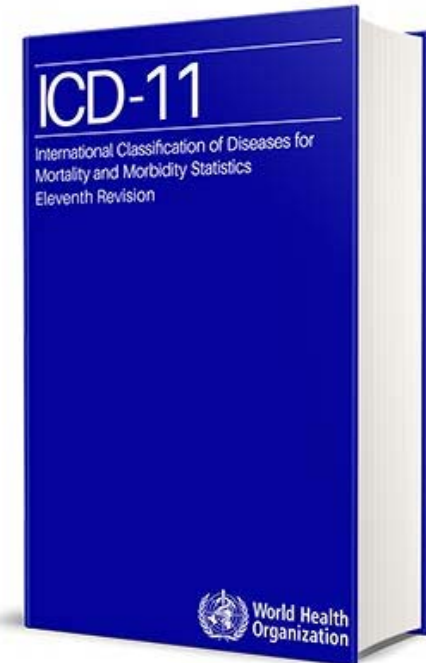
B. Eingeschränkte, repetitive Verhaltensmuster, Interessen und Aktivitäten

- Stereotypes, repetitives Verhalten
- Festhalten an Routinen
- Hochgradig begrenzte, fixierte Interessen
- Hyper- oder Hyporeaktivität auf sensorische Reize



Diagnostische Kriterien nach ICD 11

- **Ein Begriff - Autismus-Spektrum-Störungen** - fasst die bislang kategorial unterschiedenen Sub-Formen als ineinander übergehende Ausformungen eines Spektrums auf
- **Drei Symptombereiche:**
 - soziale Interaktion und Kommunikation
 - repetitive Verhaltensweisen
- Sub-Spezifikationen hinsichtlich der individuellen kognitiven und sprachlichen Fertigkeiten
- Auflösung des Alterskriteriums (Auffälligkeiten **in der frühen Entwicklung** statt vor dem 3.Lebensjahr)



Wie früh ist früh?

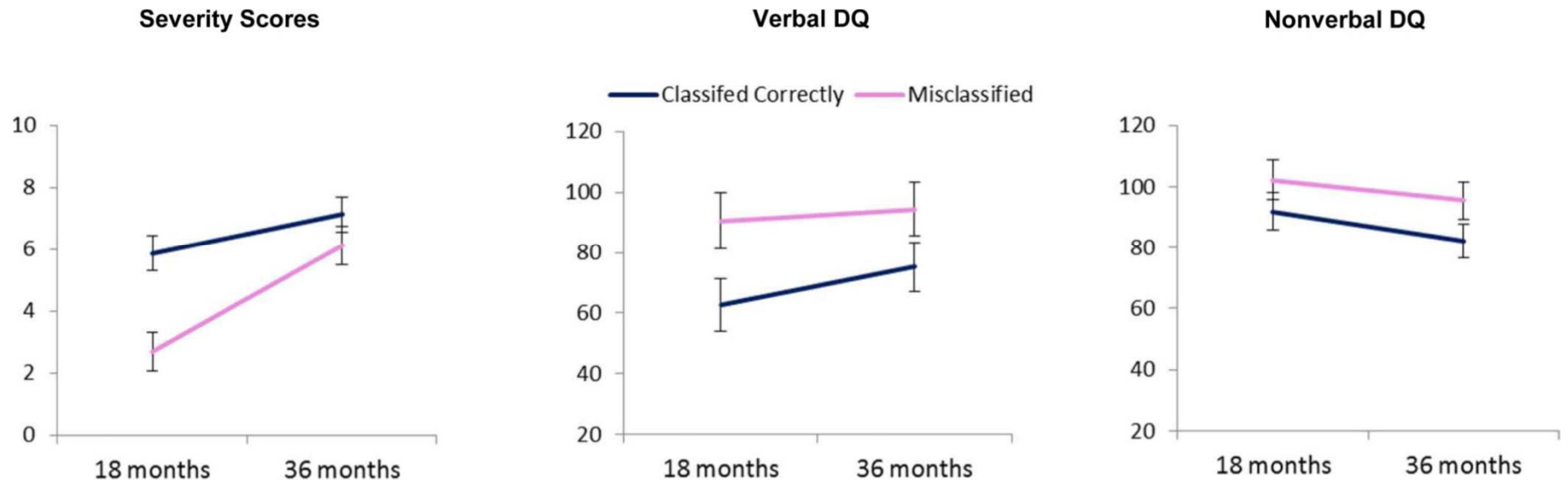


Früherkennung

- Sichere Diagnose aktuell ab ca. 24. LM
 - Alter bei Erstdiagnose im median: ca. 4,5 Jahren
 - Nur 43 % erhalten umfassende Diagnostik vor dem 3. LJ
- **In Deutschland:**
 - Alter bei Erstdiagnose : 6,5 Jahre
 - Nur bei 30,1% Erstdiagnose vor 4. LJ.
 - Erste Sorgen der Eltern: 12-24 Monate
 - Durchschnittliche Zeit bis Diagnose: 55,4 Monate
 - Diagnose früher wenn: IQ < 85, hoher Symptomschweregrad

Baio J, et al. *MMWR Surveill Summ.* 2018;67(6):1-23
Estes et al., *JAMA Psychiatry.*, 2019, 76(10):1092-1093;
Daniels & Mandell, *Autism.* 2014 July ; 18(5): 583–597
Höfer et al., *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 2019

Wen erkennen wir wann?



- Hohe Variabilität der Entwicklungswege bei Kindern aus betroffenen Familien
- Langzeitverläufe wichtiger als Querschnittsuntersuchungen
- 40% der Hochrisikokinder sind bereits im 18. LM auffällig
- Stabilität der Diagnose bei umfassender Diagnostik ist hoch (93%)
- Bedarf an engmaschiger Beobachtung in den ersten 3 Lebensjahren über mehrere U-Zeitpunkte
- Kleinkinder mit eindeutigen Symptomen sollten Förderung erhalten!

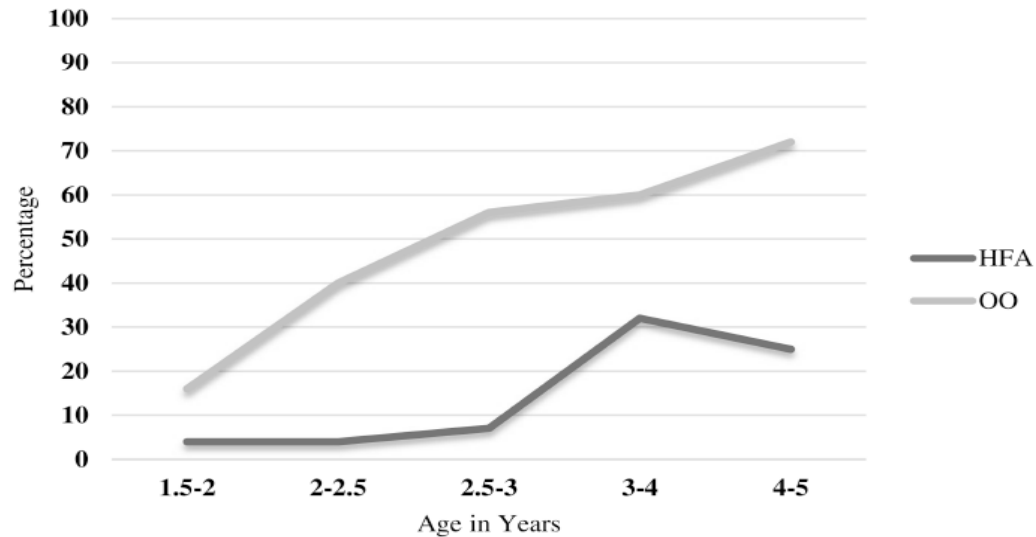
Früherkennung

- Sichere Diagnose aktuell ab ca. 24. LM
 - Alter bei Erstdiagnose im median: ca. 4,5 Jahren
 - Nur 43 % erhalten umfassende Diagnostik vor dem 3. LJ
- **In Deutschland:**
 - Alter bei Erstdiagnose : 6,5 Jahre
 - Nur bei 30,1% Erstdiagnose vor 4. LJ.
 - Erste Sorgen der Eltern: 12-24 Monate
 - Durchschnittliche Zeit bis Diagnose: 55,4 Monate
 - Diagnose früher wenn: IQ< 85, hoher Syntomschweregrad

ABER:

- Zeitgerechte Diagnose erleichtert den Zugang zu angemessener Förderung
- Schnell erfolgende Förderung kann Verlauf substantiell verbessern

Baio J, et al. *MMWR Surveill Summ.* 2018;67(6):1-23
Estes et al., *JAMA Psychiatry.*, 2019, 76(10):1092-1093;
Daniels & Mandell, *Autism.* 2014 July ; 18(5): 583–597
Höfer et al., *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 2019



Therapie gesamt: OO Kinder erhielten mehr Therapie vor dem 3. LJ (83 vs. 48%) und in der Vorschulzeit (92 vs. 56%).

Spezifische Therapie: Mehr OO als HFA Kinder erhielten ABA (40% versus 4 % mit 2-2,5 Jahren, 56% versus 7 % mit 2,-3 Jahren), Ergo- und Entwicklungsbezogene Therapien

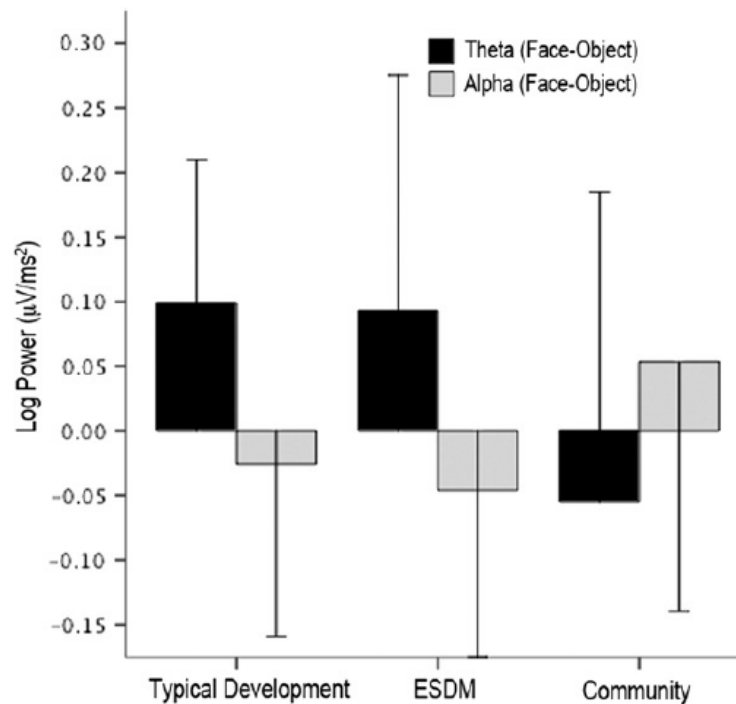
Intensität ABA: Anzahl der Förderstunden pro Woche unterschied sich nicht zwischen Gruppen (ca. 20-30 Std)

Psychopathologie: OO weniger Auff. in sozialer Interaktion, HFA Kinder häufiger antipsychotisch und antidepressiv behandelt (mehr komorbide Auffälligkeiten?)

Wenn Frühförderung implementiert, Stundenzahl nicht relevant. Wesentlich ist die Dauer der Intervention in Monaten /Jahren und früher Beginn!

Early Behavioral Intervention Is Associated With Normalized Brain Activity in Young Children With Autism

Geraldine Dawson, Ph.D., Emily J.H. Jones, Ph.D., Kristen Merkle, B.S., Kaitlin Venema, B.S., Rachel Lowy, B.S., Susan Faja, Ph.D., Dana Kamara, B.S., Michael Murias, Ph.D., Jessica Greenson, Ph.D., Jamie Winter, Ph.D., Milani Smith, Ph.D., Sally J. Rogers, Ph.D., Sara J. Webb, Ph.D.



Gehirnaktivität beim Betrachten von Gesichtern vs. Objekten

Frühe Symptome

2. Lebensjahr....

- Geringeres Repertoire an Gesten (zeigen, deuten), weniger Initiative für joint attention (*Landa et al., 2007; Barbaro, 2013; Talbott et al., 2013*)
- weniger Koordination von Blickkontakt, Gestik und komplexen Lautäußerungen (*Yoder et al., 2000;*)
- weniger Aufmerksamkeit für Gesichter, weniger soziales Lächeln, Blickkontakt und Augen- Folgebewegungen (*Charwaska et al., 2013; Ozonoff et al., 2009*)
- wenig Sprachproduktion und -verständnis, herabgesetzte Gebrauch bestimmter Konsonanten (*Landa & Garrett-Mayer, 2006; Ozonoff et al., 2009, Paul 2010*)
- weniger funktionelles, mehr nicht- funktionelles, repetitives Spielverhalten (zB. rotierende Objekte beobachten, ordnen), untypische visuelle Exploration (*Ozonoff et al., 2010; Christensen et al., 2010*)



Das Kleinkind-Modul

- ADOS-2 Kleinkind Modul ab 12 Monaten einsetzbar, Kind sollte bereits einige Schritte frei laufen können
- 11 spielerische Aktivitäten: Auslösesituationen
- Anwesenheit einer Bezugsperson
- Auswertung nach Verdachtsbereichen



Geringer bis kein Verdacht

Leichter bis mäßiger Verdacht

Mäßiger bis deutlicher Verdacht



Rein verhaltensorientiert - keine Biomarker!

Noch früher?



The first year puzzle.....

High risk siblings

-und was wir von ihnen gelernt haben...

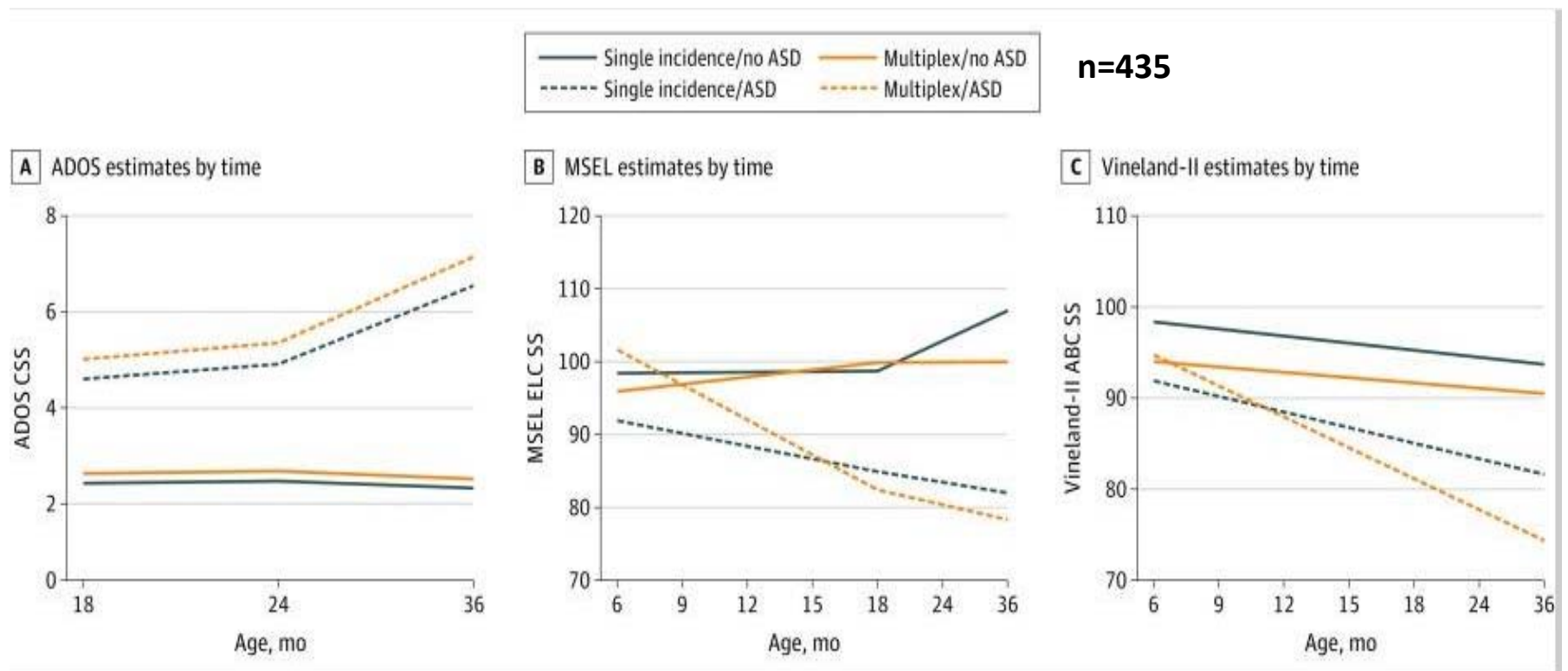
- ASS unterliegt hohem genetischem Einfluss
- Kleine Geschwister autistischer Kindern tragen ein höheres Risiko, ebenfalls zu erkranken (Constantino *et al.*, 2010)
- High-risk-design: Neugeborene werden von Geburt an bis mind. zum 36. Monat kontinuierlich untersucht
- 20% erhalten bis zum 3. Lebensjahr ebenfalls eine Diagnose (Ozonoff *et al.*, 2011)
- 20-30% zeigen einige ASS- Symptome (erweiterter Phänotyp) oder andere Entwicklungsstörungen (Messinger *et al.*, 2013)



[JAMA Neurol.](#) 2020 Jan; 77(1): 73–81.

Developmental Trajectories of Infants With Multiplex Family Risk for Autism

A Baby Siblings Research Consortium Study

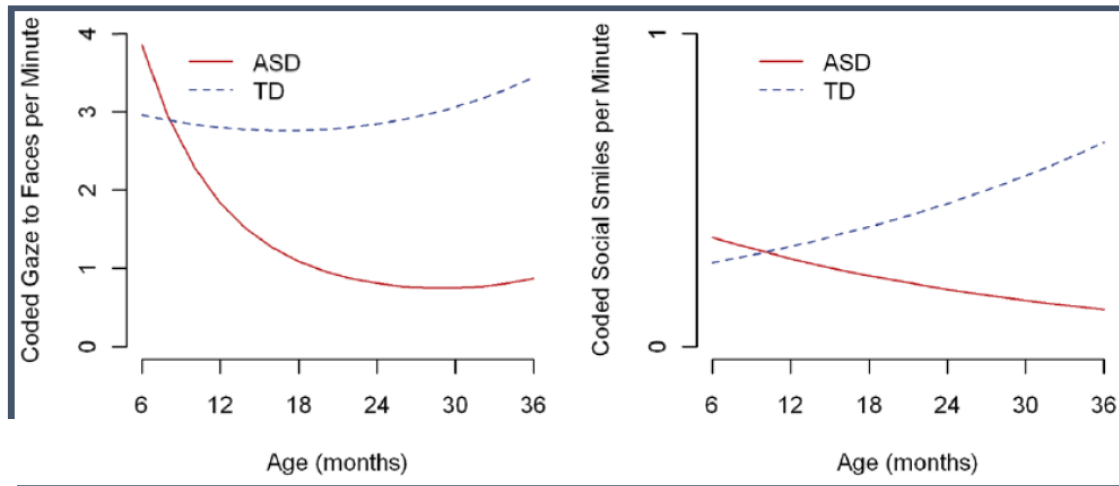


Single incidence: 298 vs. 58
 Multiplex. 51 vs. 29

McDonald et al., JAMA Neurology, 2020 Jan; 77(1): 73–81.

Kernsymptomatik?

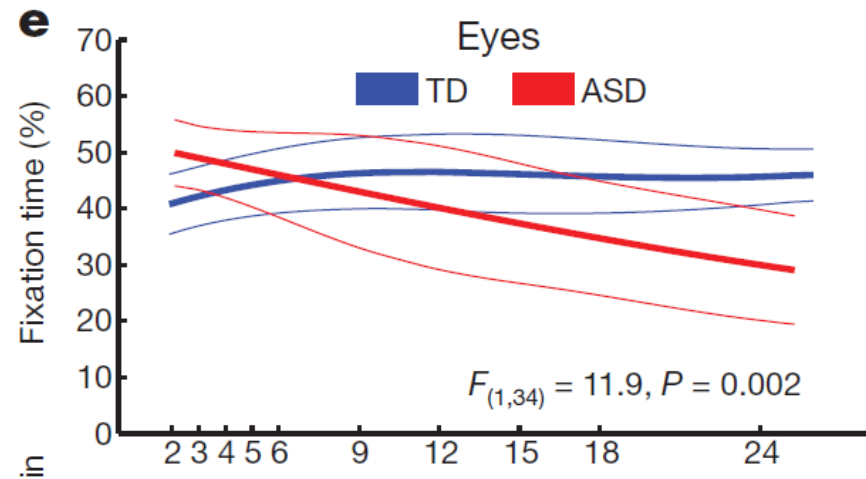
Entwicklung Blickfixation und soziales Lächeln 6-36. Lebensmonat



Ozonoff et al., *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2010.

Abweichung im sozio-kommunikativen Verhalten entstehen graduell über die Entwicklung hinweg!

Entwicklung Blickfixation 2-24. Lebensmonat



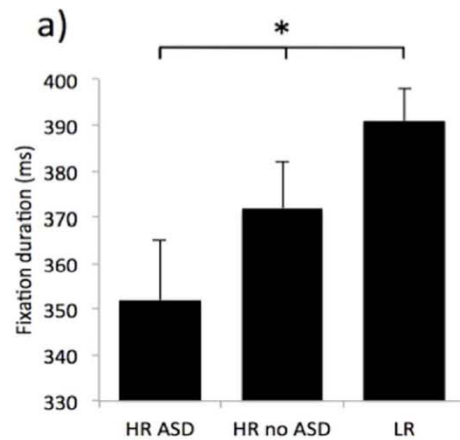
Jones & Klin, *Nature*. 2013;504:427-431

Fixationsdauer

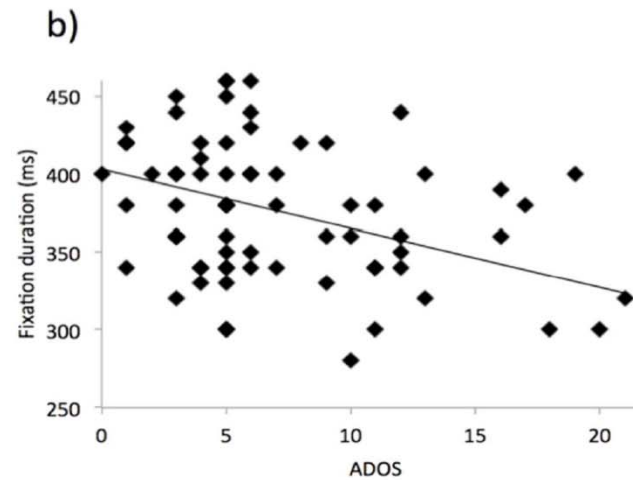
6 Monate



Stabile Fixationsmuster wichtig für effektive Lernprozesse
Hier: Verringerte Fixationsdauer bei Kindern mit späterer ASS-Diagnose



3-6 Monate



3 Jahre

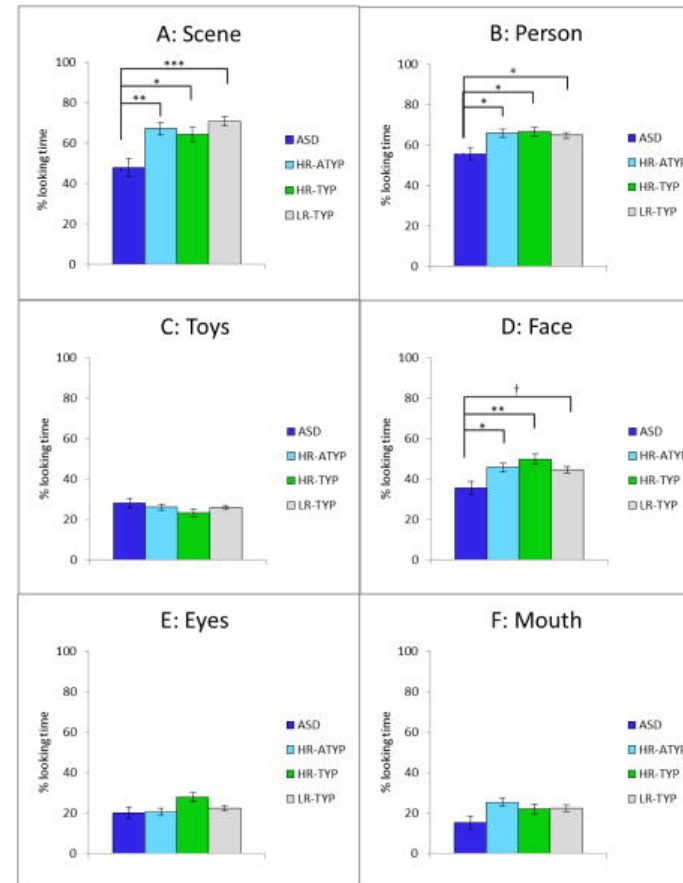
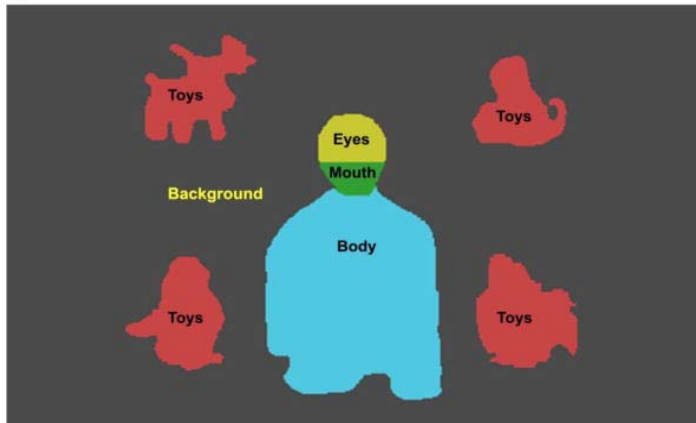
Interesse an sozialen Szenen?

6. LM

A.



B.

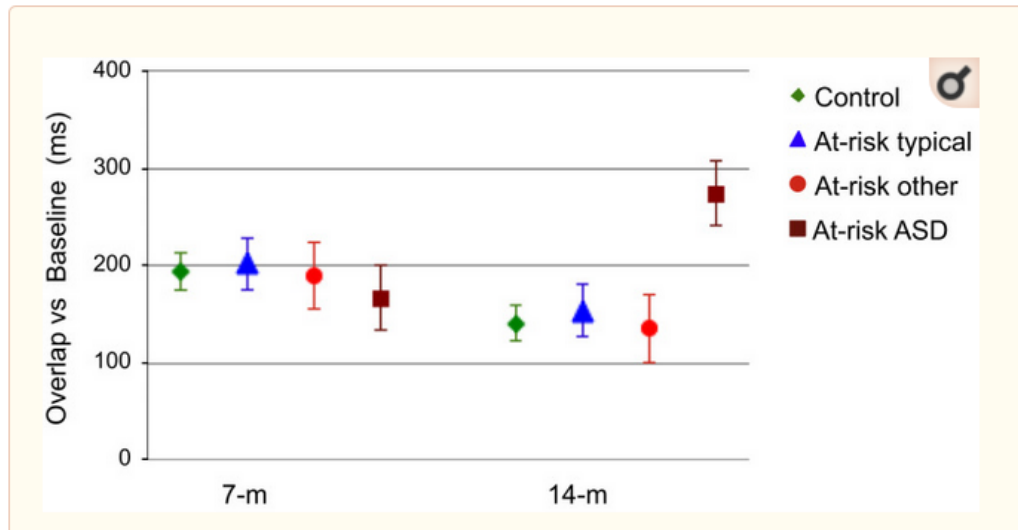
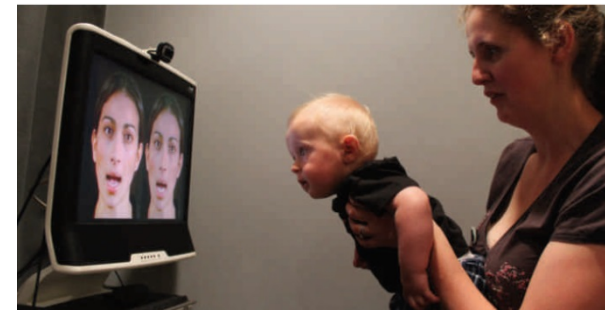


Im 6. LM: verminderte spontane Aufmerksamkeit für Menschen und soziale Szenen. Einfluss auf Spezialisierung sozialer Netzwerke und Eltern-Kind-Interaktion?

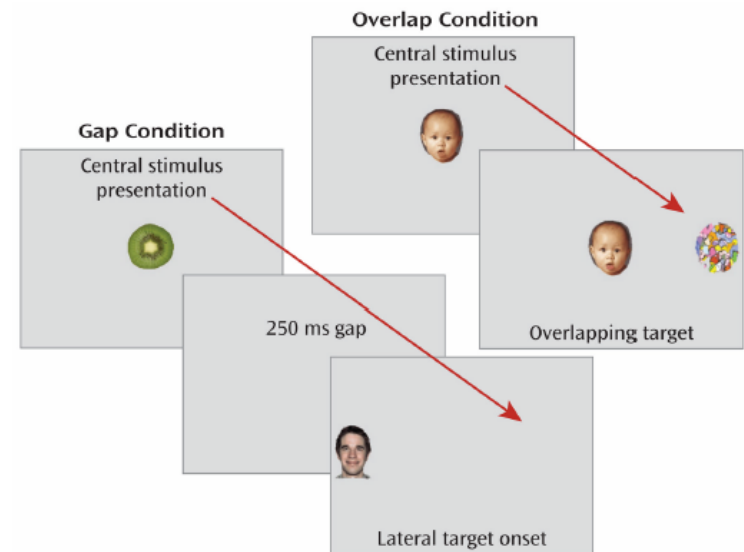
Atypische visuelle Orientierung

7. -14. LM

Schwierigkeiten im Aufmerksamkeitswechsel



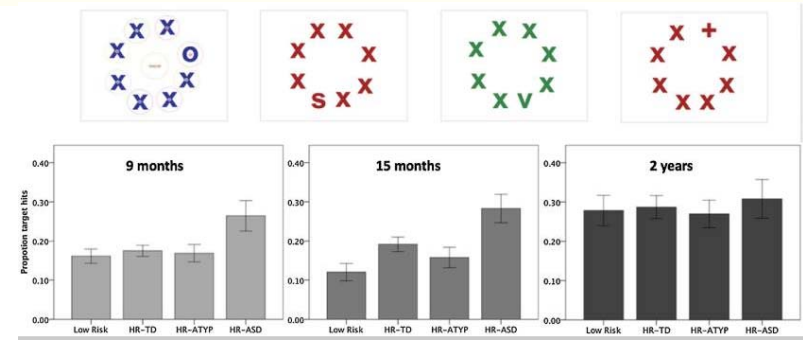
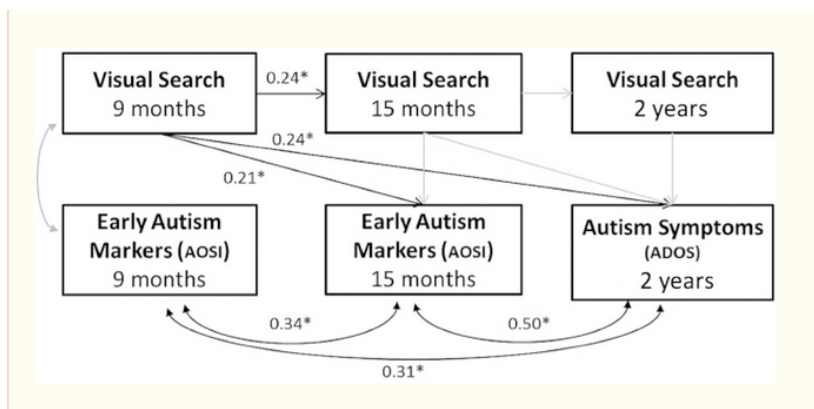
Frühe Unterschiede kortikaler Systeme, die die visuelle Orientierung vermitteln, modellieren die Fähigkeiten des Kindes, relevante Informationen aus der sozialen und nicht sozialen Umwelt zu selektieren.



Elsabbagh et al., 2012

Elison et al., Am J Psychiatry, 2013

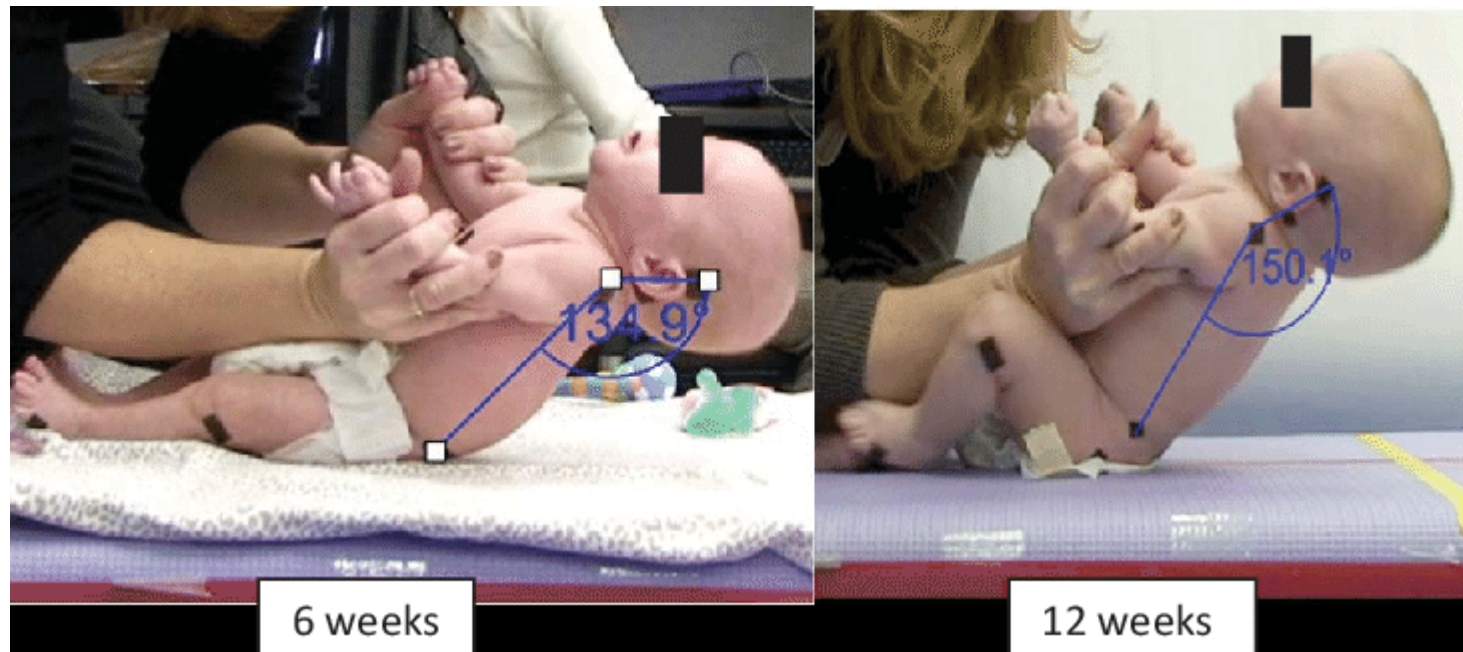
Verstärkte Detailerkennung 9 Monate



Gluga et al., *Current Biology*, 2015; Cheung et al., *Dev Cogn Neurosc* 2018 Jan; 29: 4–10.

Motorik und Bewegungsabläufe

Motorische Entwicklung: verzögerte Kopfkontrolle



Fehlende Kopfkontrolle signifikant assoziiert mit ASS mit 36 Monaten ($p = .020$)
Häufiger bei high-risk als low-risk Kindern infants ($p = .018$).

READY



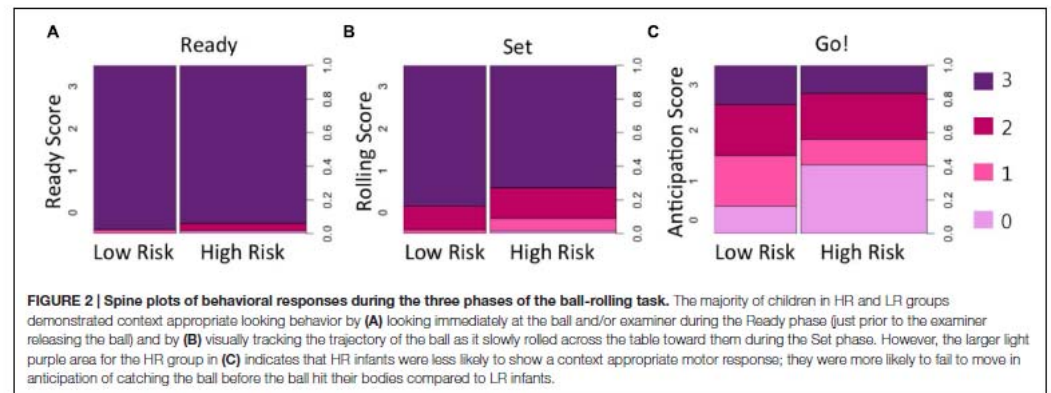
SET (rolling)



GO (anticipation)



Herabgesetzte antizipatorische Reaktion in der Interaktion bei Hochrisiko-Kindern mit 6 Monaten



adv. Set. Go phases of the ball-rolling task.

Kinder mit hohem ASS Risiko :

- Integration visueller Inputs mit motorischem Output herabgesetzt
- entscheidend für
 - die Bildung interner Modelle der Handlung
 - Nachahmung und Interpretation der Handlungen anderer

RESEARCH

Open Access



The reach-to-grasp movement in infants later diagnosed with autism spectrum disorder: a high-risk sibling cohort study

Lori-Ann R. Sacrey^{1,2*}, Lonnie Zwaigenbaum^{1,2}, Susan Bryson^{3,6}, Jessica Brian^{4,5} and Isabel M. Smith^{3,6}



Kinder mit späterer ASS Diagnose zeigen verminderte Fähigkeiten der reach-to-grasp movements, mit mehr Schwierigkeiten bei den Komponenten

- Orientierung
- Anheben
- Pronation

verglichen mit Kindern der anderen Gruppen. Motorik und Bewegungsabläufe sollten bei Kindern mit ASS (oder mit einem genetischen Risiko) rechtzeitig überwacht werden

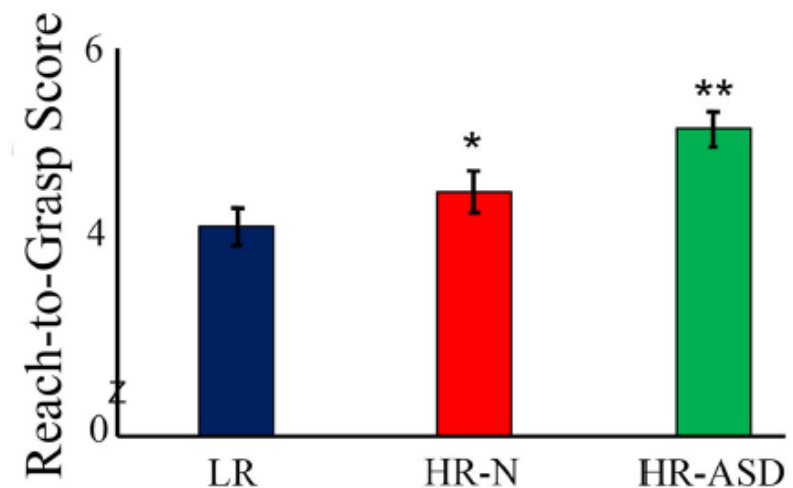


Fig. 1 Main effect for reach-to-grasp score. LR, low-risk controls; HR-N, high-risk siblings without autism spectrum disorder; HR-ASD, high-risk siblings with autism spectrum disorder. * $p < .05$; ** $p < .01$

Sensorisch

Hyper - und Hyporesponsivität Im DSM in Kernsymptomatik

Hyperresponsivität

- Gesteigerte Reaktion auf sensorische Stimuli
 - Aversion gegen Lichtquellen
 - Ohren zuhalten bei bestimmten Geräuschen
 - Vermeiden von Berührungen, Oberflächen

Hyporesponsivität

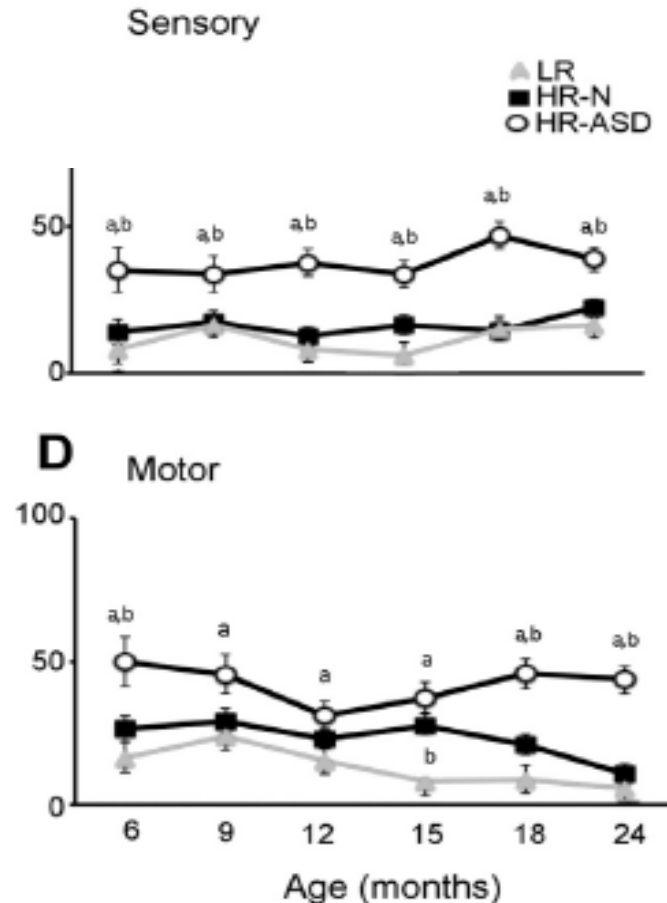
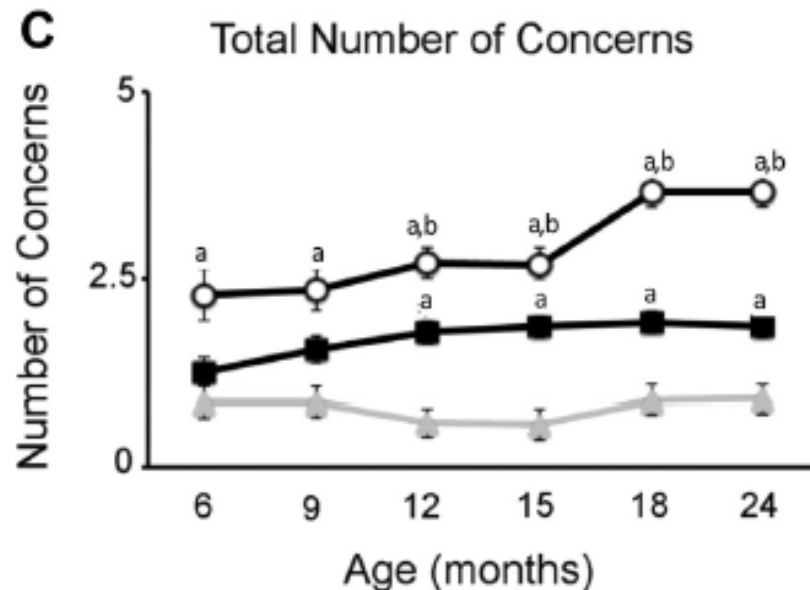
- Verminderte Reaktion auf sensorische Stimuli
 - Wenig Orientierung hin zu Geräuschen, Stimmen
 - Geringe Reaktion auf Schmerzen
 - Geringes Temperaturempfinden

Sensorische Besonderheiten

- Sensorische Symptome beobachtbar bei Kindern mit ASS ab 6. LM (*Baranek et al., 2013; Estes et al., 2015*)
- Sind prädiktiv für sozio-kommunikative Defizite und repetitives Verhalten (*Turner-Brown et al., 2013; Boyd et al., 2010*)
- Auch Eltern und Geschwister berichten mehr sensorische Besonderheiten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (*Donaldson et al., 2017; Glod et al., 2017*)

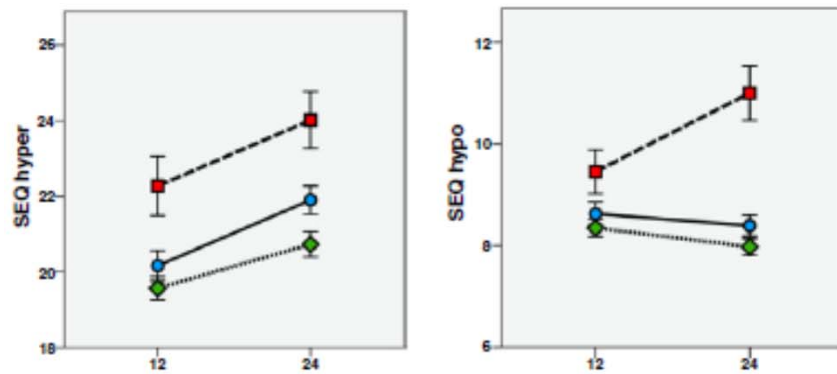
Can Parents' Concerns Predict Autism Spectrum Disorder? A Prospective Study of High-Risk Siblings From 6 to 36 Months of Age

Lori-Ann R. Sacey, PhD, Lonnie Zwaigenbaum, MD, Susan Bryson, PhD, Jessica Brian, PhD,
Isabel M. Smith, PhD, Wendy Roberts, MD, Peter Szatmari, MD, Caroline Roncadin, PhD,
Nancy Garon, PhD, Christopher Novak, BSc, Tracy Vaillancourt, PhD, Theresa McCormick, BA,
Bonnie MacKinnon, MEd, Sanne Jilderda, BSc, Vickie Armstrong, PhD



- Besorgnisse der Eltern im 1. LJ sind besonders ernst zunehmen
- Vor allem Sorgen bezüglich sensorischem Verhalten und der motorischen Entwicklung sind relevant für eine Diagnose bereits im 6. LM
- Sorgen bezüglich sozialer Kommunikation und repetitivem Verhalten ist relevant für die Diagnose nach dem 12. LM

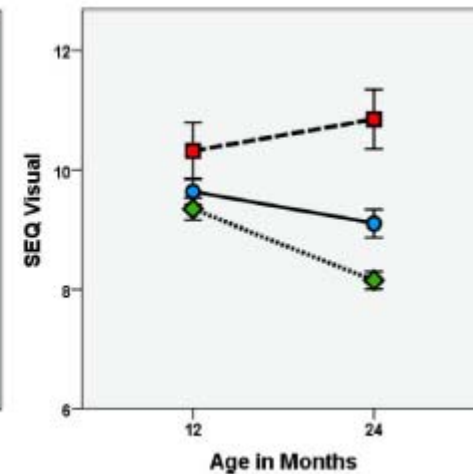
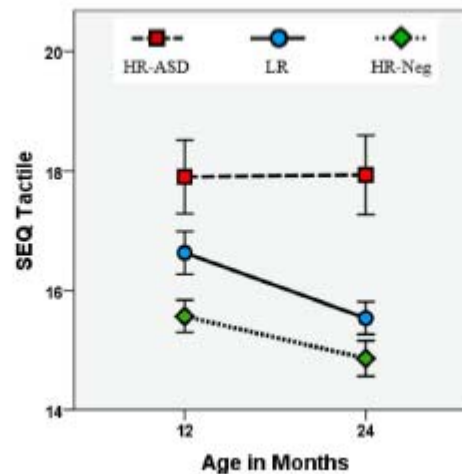
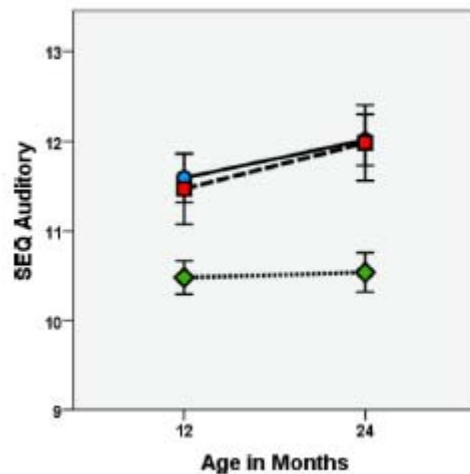
Sensorische Responsivität 12-24 Monate



A longitudinal study of parent-reported sensory responsiveness in toddlers at-risk for autism

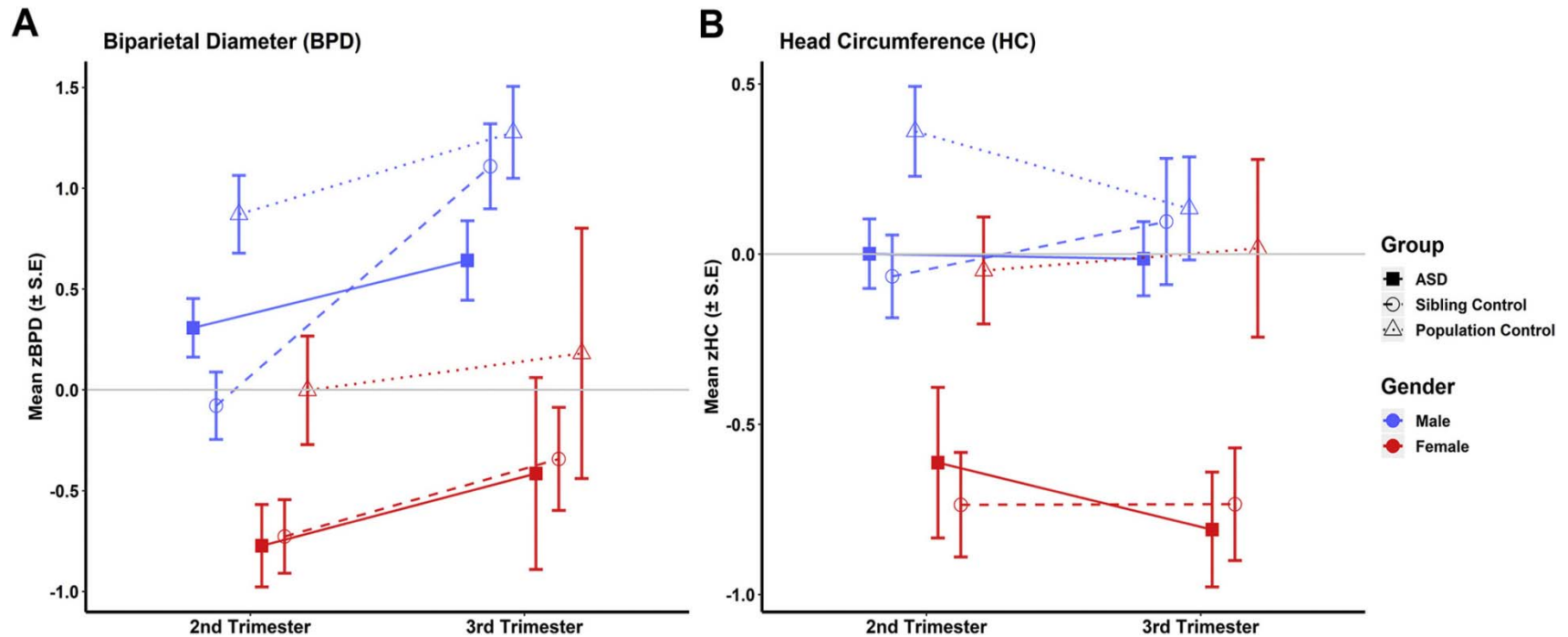
HR-ASD LR HR-Neg

N=331 high risk,
131 Low risk



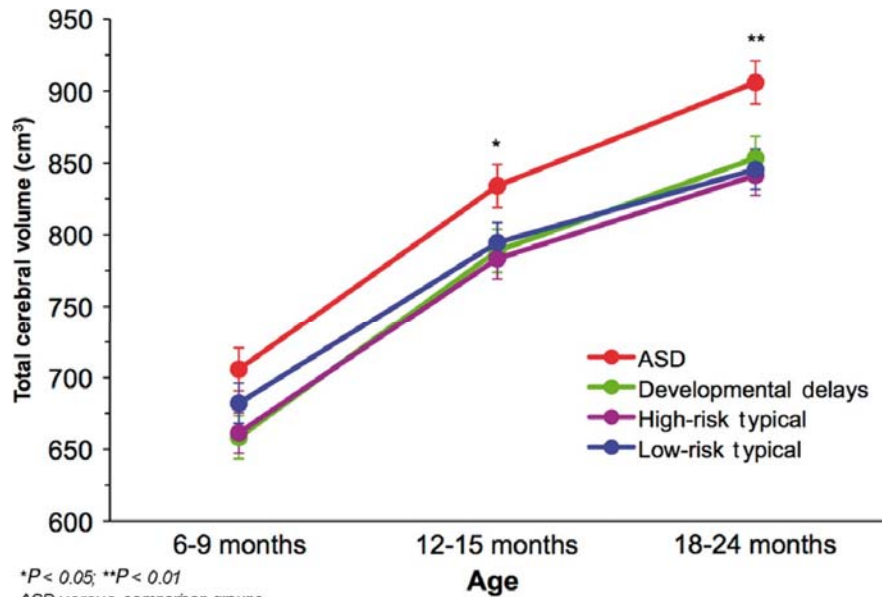
Neuronale Korrelate und Gehirnentwicklung Biomarker?

Assoziation zwischen fetalem Kopfwachstum und Autism- Spektrum- Störung

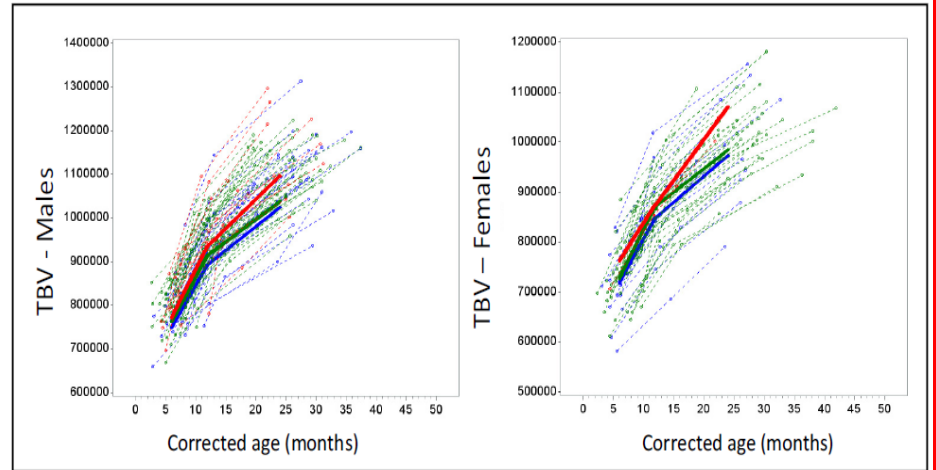


Regev et al., *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2021

Mean total cerebral volume by outcome group at 3 MRI time points

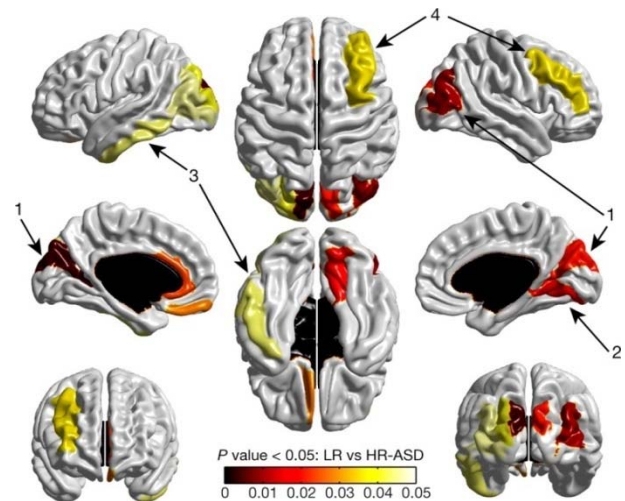


* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$
 ASD versus comparison groups
 Error bars = ± 1 SEM

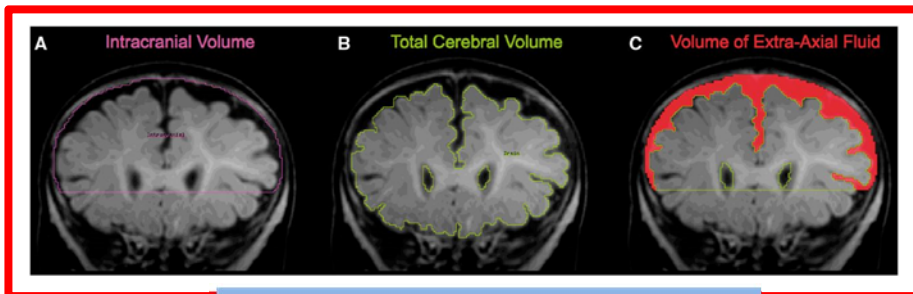


Extended Data Figure 2 | Trajectories of TBV for males (left) and females (right). For illustrative purposes, we provide plots for TBV for pattern we see in the full sample (Fig. 1). The female HR-ASD group is quite small ($n=2$), which makes the pattern of trajectory difficult to

88% sensitivity
95% specificity
Positive predictive value of 81%.



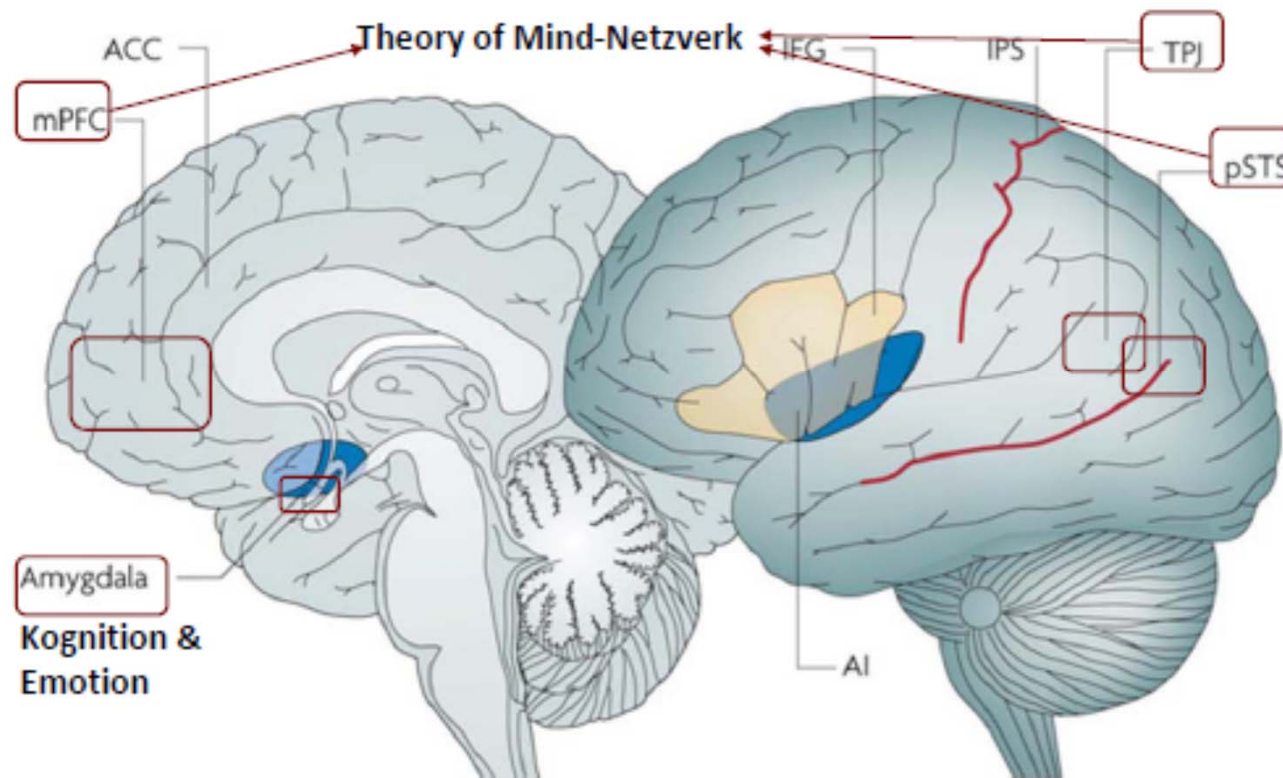
Hazlett et al., Nature, 2017

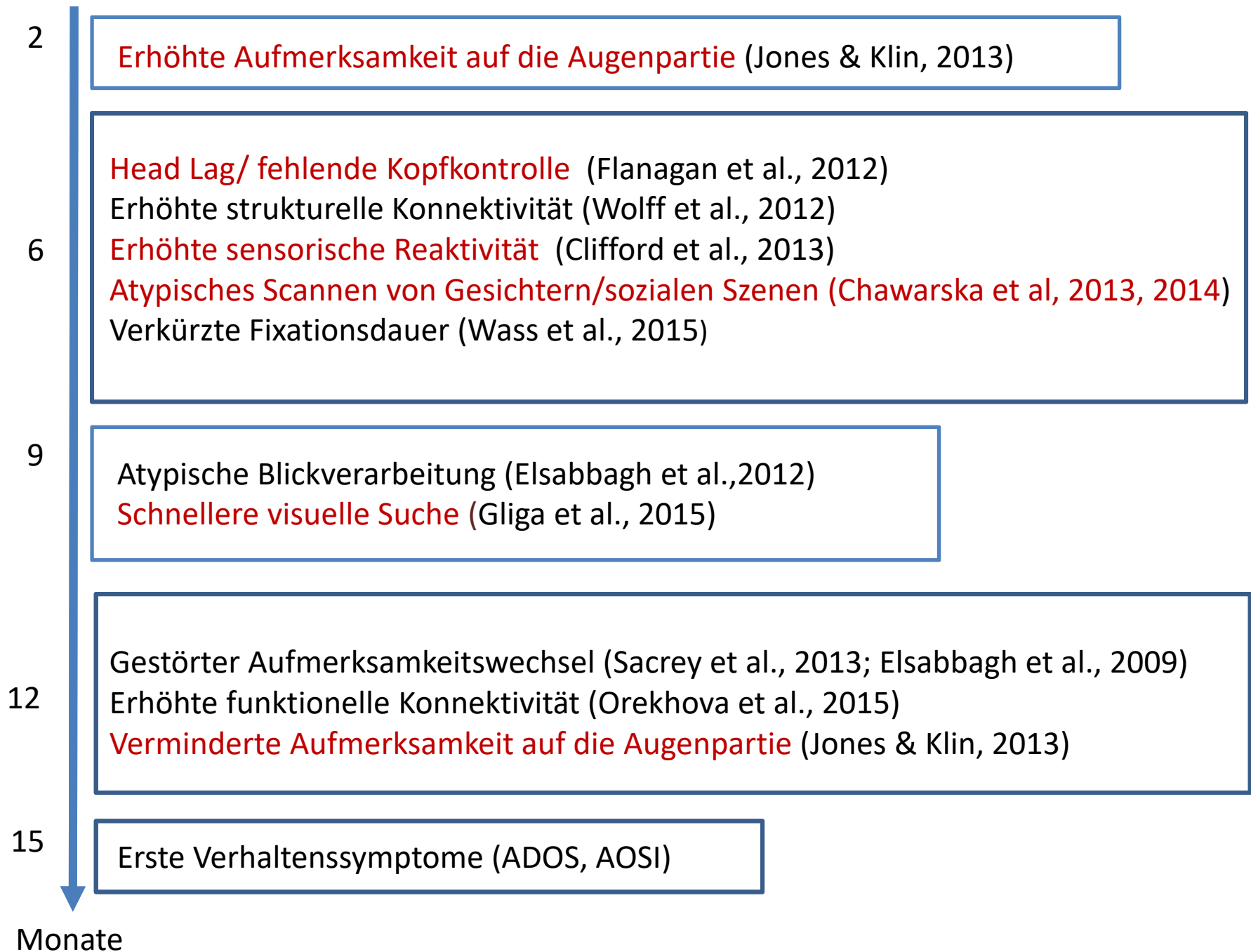


sensitivity 66%
 specificity 68%

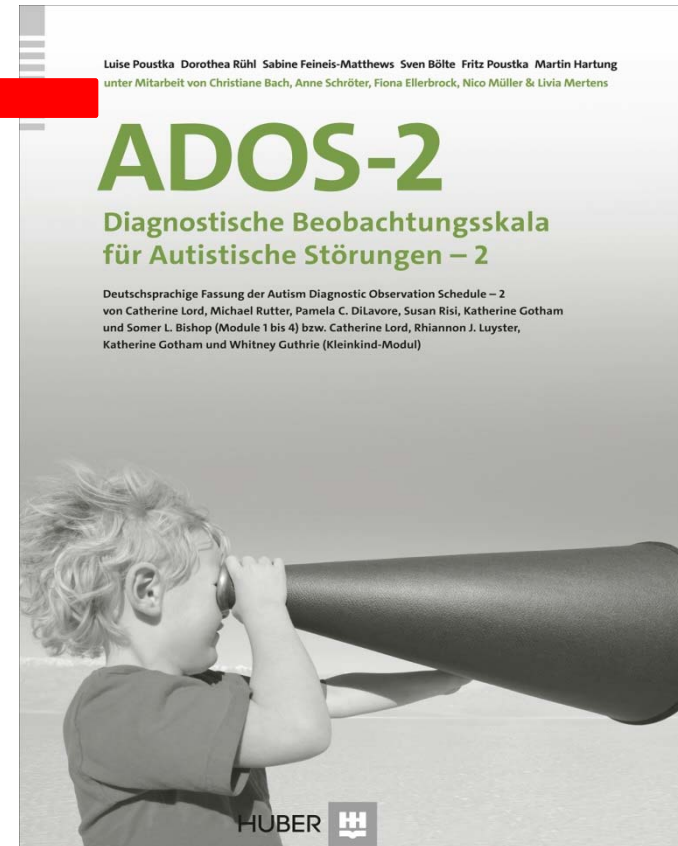
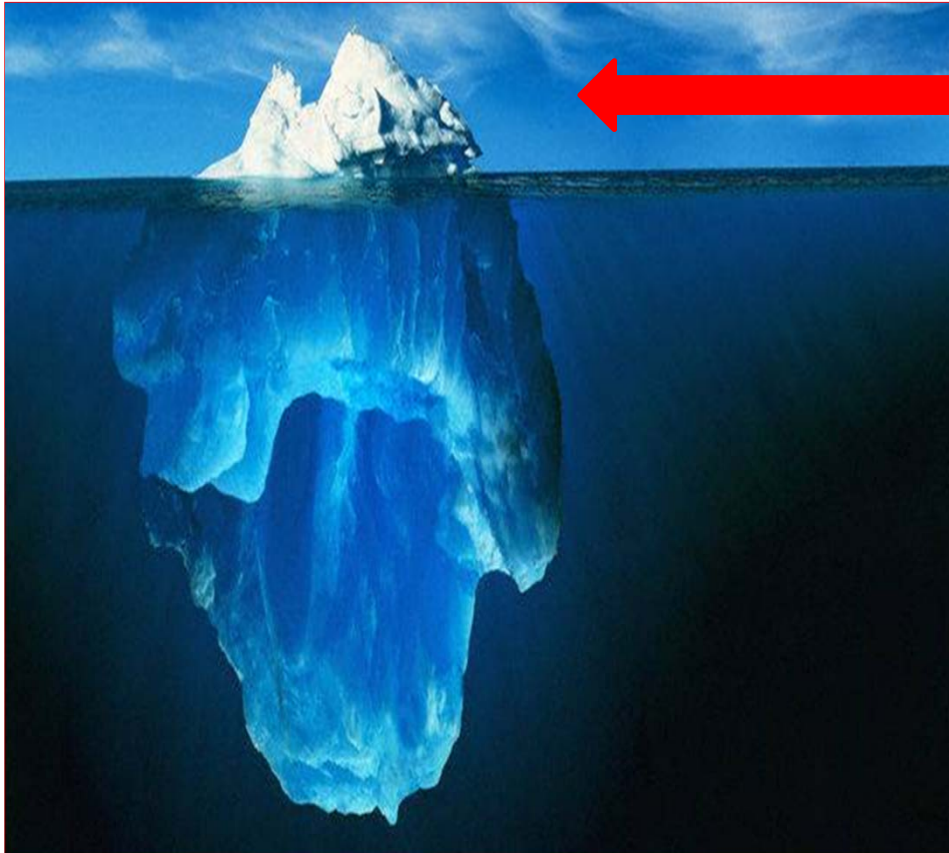
Social first?

- weit verteilte milde synaptische Dysfunktion mit Folge für die Verarbeitung der besonders komplexen, dynamischen Stimuli: **der sozialen Welt**





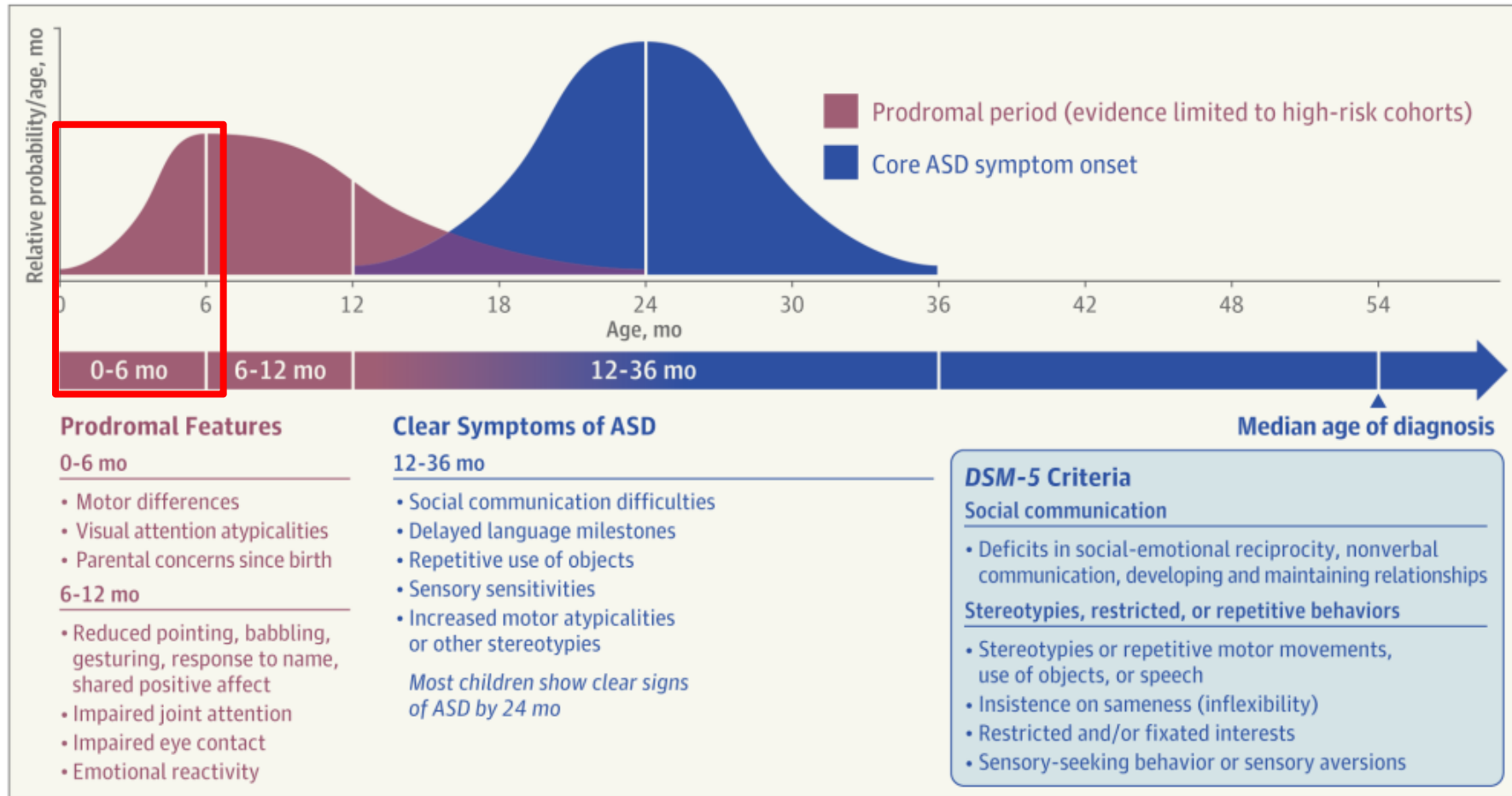
Social first?



Defizite oder Anpassungsleistung?

- Detailfokussierung
 - Anpassungsvorgang zur Begrenzung des Informationsüberangebots
- Repetitives Verhalten
 - kontrollierbare Stimulationsmuster, die berechenbarer sind als soziale Ereignisse
- Sozialer Rückzug
 - Ausrichtung der Aufmerksamkeit und der kognitiven Ressourcen auf verständliche Aspekte der Umgebung
 - Interpretation des Verhaltens anderer: hochkomplexer, anspruchsvoller Vorgang
 - Optimierung der Passung zwischen Verarbeitungskapazität und Umgebung

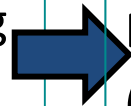
Autistisches Prodrom?



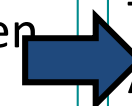
SIND SIE WIRKLICH unauffällig?



Deep Phenotyping:
Frühkindlicher Entwicklung
(*ersten Lebensmonate*)



Beschreibung von:
Entwicklungsverläufen
(*bis ins Schulalter*)



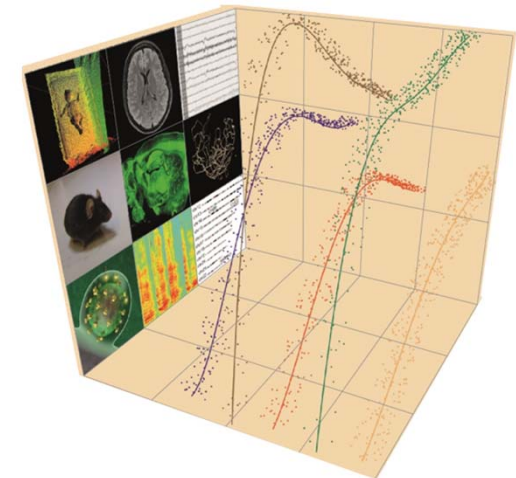
Vorhersage von:
Typischer Entwicklung
Atypischer Entwicklung



Multimodale Erhebung
neurofunktioneller
Parameter

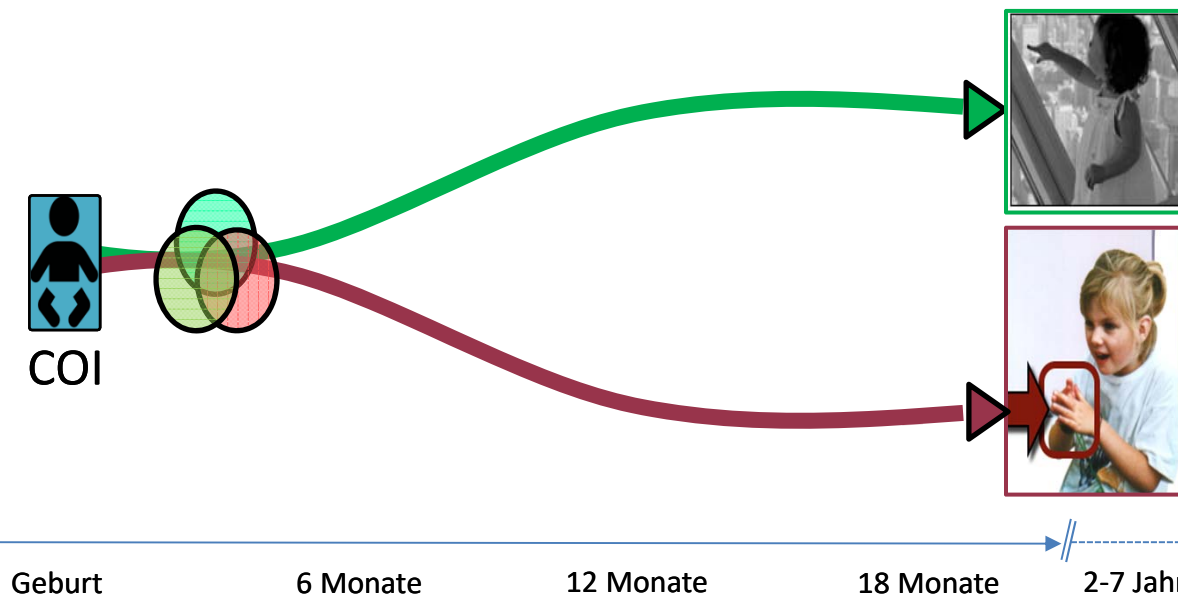
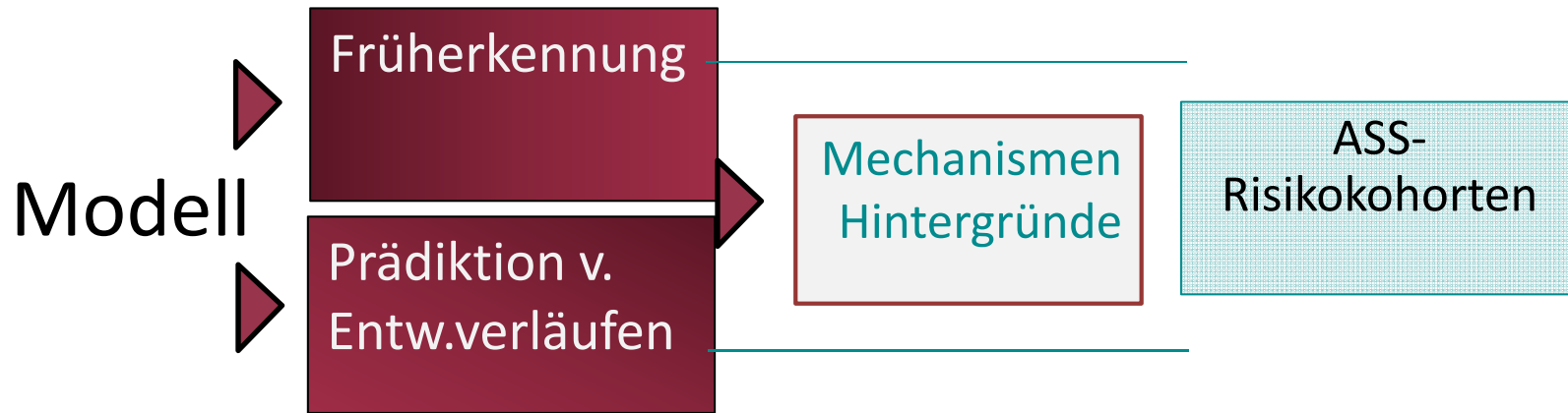


Ontogenese,
Veränderung und
Verlauf



Prädiktion durch
Analyse von
Entwicklungsdomänen

Prospektive Longitudinal Studie Göttingen



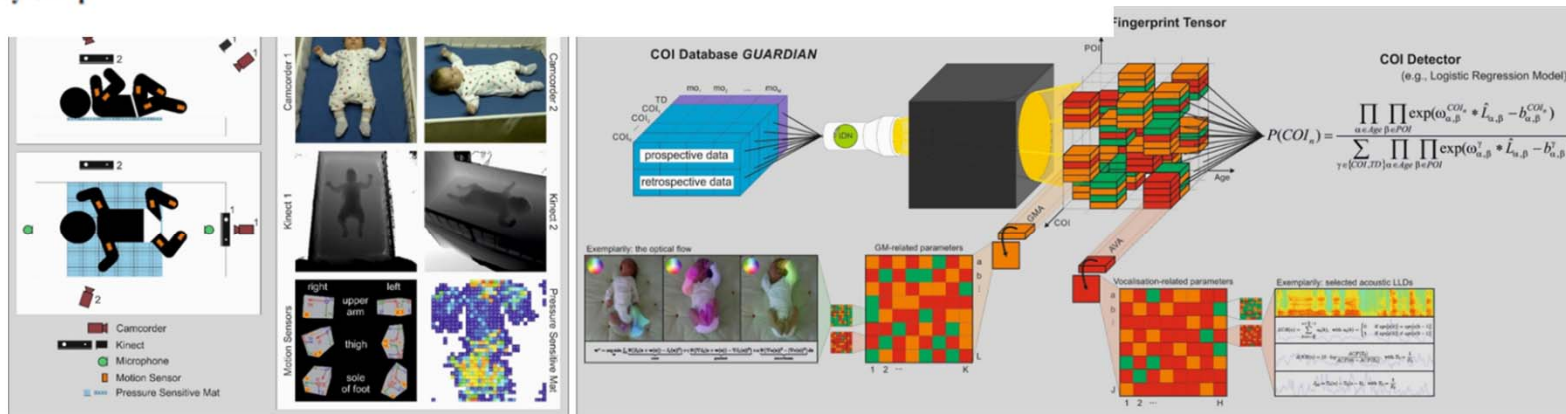
Das PHENOmobil

A Novel Way to Measure and Predict Development: A Heuristic Approach to Facilitate the Early Detection of Neurodevelopmental Disorders

Peter B. Marschik^{1,2,3} · Florian B. Pokorny^{1,3,4} · Robert Peharz^{1,3} · Dajie Zhang¹ · Jonathan O’Muirheartaigh^{5,6} · Herbert Roeyers⁷ · Sven Bölte^{2,8} · Alicia J. Spittle^{9,10,11} · Berndt Urlesberger¹² · Björn Schuller^{13,14} · Luise Poustka¹⁵ · Sally Ozonoff¹⁶ · Franz Pernkopf¹⁷ · Thomas Pock¹⁸ · Kristiina Tammimies^{2,8} · Christian Enzinger¹⁹ · Magdalena Kriebler¹ · Iris Tomantschger¹ · Katrin D. Bartl-Pokorny¹ · Jeff Sigafos²⁰ · Laura Roche²⁰ · Gianluca Esposito^{21,22} · Markus Gugatschka²³ · Karin Nielsen-Saines²⁴ · Christa Einspieler¹ · Walter E. Kaufmann^{25,26} · The BEE-PRI Study Group



Wir kommen auch zu Ihnen!



28 Tage

42 Tage

56 Tage

70 Tage

84 Tage

98 Tage

112 Tage

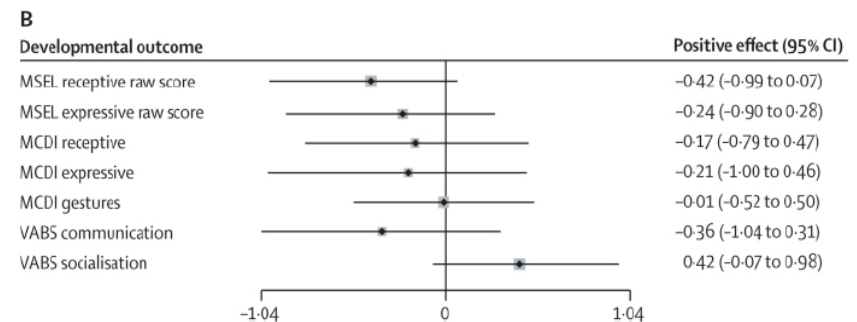
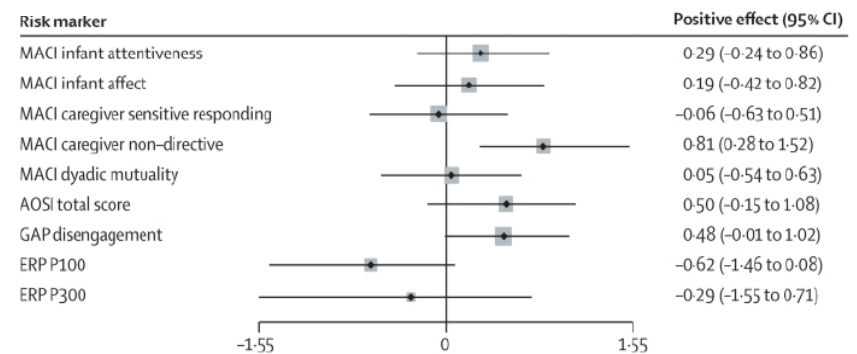
Früherkennung – und dann?



Parent-mediated intervention versus no intervention for infants at high risk of autism: a parallel, single-blind, randomised trial

[Jonathan Green](#), Prof, FRCPsych,^{a,*} [Tony Charman](#), Prof, PhD,^b [Andrew Pickles](#), Prof, PhD,^{b,c} [Ming W Wan](#), PhD,^a [Mayada Elsabbagh](#), PhD,^{d,e} [Vicky Slonims](#), PhD,^f [Carol Taylor](#), MA,^{a,g} [Janet McNally](#), MSc,^{a,g} [Rhonda Booth](#), PhD,^h [Teodora Gliga](#), PhD,^d [Emily J H Jones](#), PhD,^d [Clare Harrop](#), PhD,^{a,i} [Rachael Bedford](#), PhD,^b [Mark H Johnson](#), Prof, PhD,^d and the BASIS team[†]

- 52 Familien, randomisiert
- High risk-Kinder, 7 -10 Monate alt
- 12 Sitzungen videogestütztes Interaktionstraining der Eltern (Promote Positive Parenting, iBASIS-VIPP)
- Verbessert:
 - Aufmerksamkeit gegenüber Eltern
 - Aufmerksamkeitswechsel
 - Adaptive Fähigkeiten
 - Direktives Verhalten/Sensitivität der Eltern
 - Deutliche Unterschiede zur Kontrollgruppe
- Kein Effekt auf expressive oder rezeptive Sprache



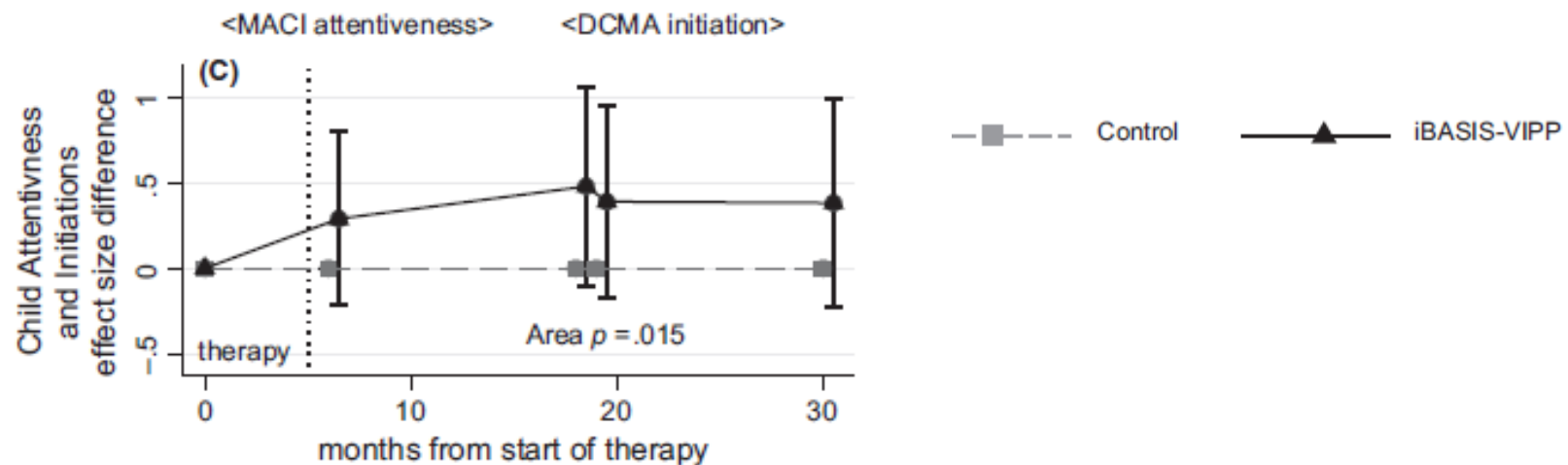
Effects on (A) postulated risk markers targeted for intervention change and (B) other measured developmental outcomes

Green J, Charman T, Pickles A, et al. Lancet Psychiatry 2015;2(2):133-140

Randomised trial of a parent-mediated intervention for infants at high risk for autism: longitudinal outcomes to age 3 years

Jonathan Green,^{1,2} Andrew Pickles,^{3,4} Greg Pasco,^{3,5} Rachael Bedford,³ Ming Wai Wan,⁶ Mayada Elsabbagh,^{5,7} Vicky Slonims,⁸ Teea Gliga,⁵ Emily Jones,⁵ Celeste Cheung,⁵ Tony Charman,³ Mark Johnson,⁵ and The British Autism Study of Infant Siblings (BASIS) Team*

2 Jahre später.....

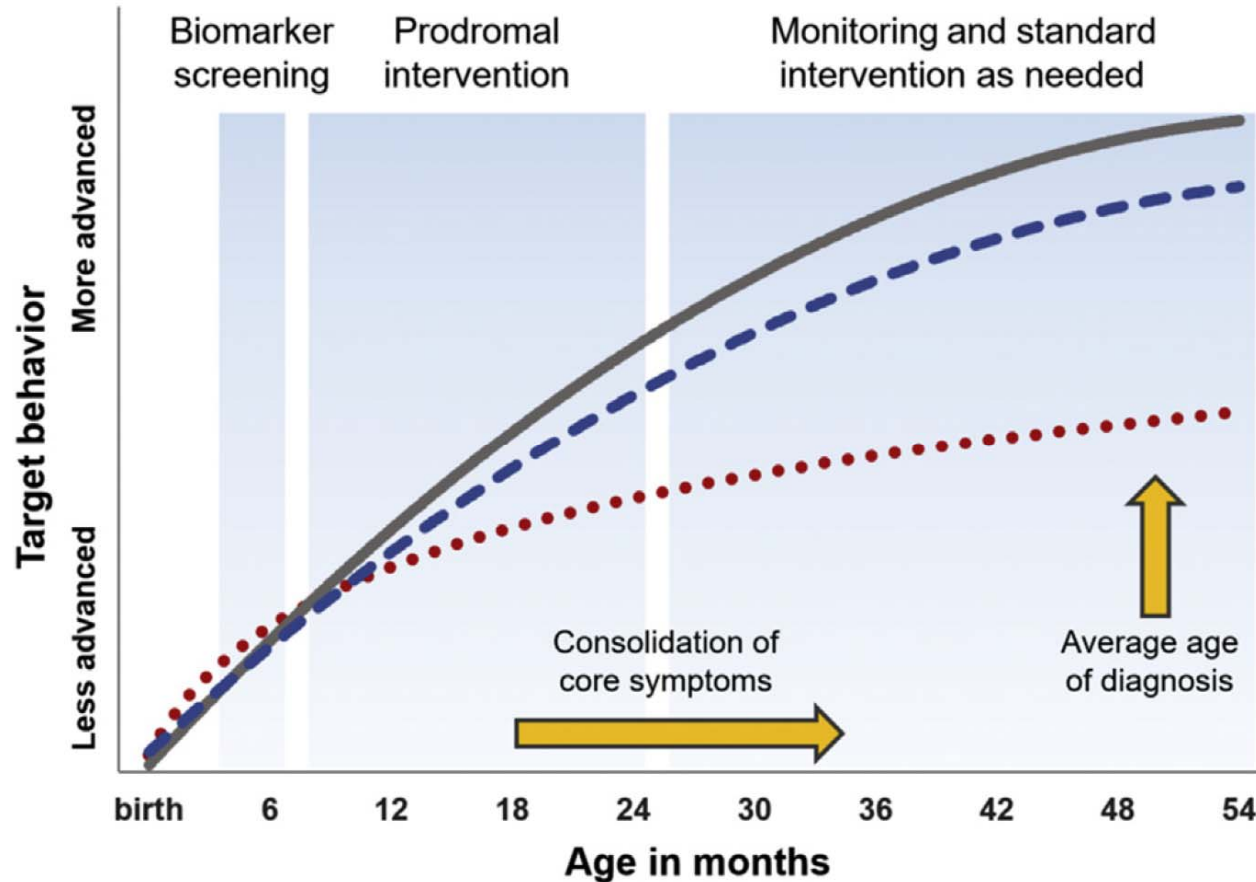


- Kein Effekt der Intervention auf spätere Diagnose ASS
- **Aber** : Dyadische sozialen Interaktion der Kinder konsistent über die Zeit hinweg (ES = 0.36, 95% CI 0.04, 0.68; $p = .015$).

Green J, Pickles A, Pasco G, et al. *J Child Psychol Psychiatry* 2017 58(12):1330-1340.

Siehe auch: Whitehouse et al., *JAMA Pediatr.* 2021 Nov 1;175(11)

Hypothetisches Modell für Früherkennung und Prävention



Aus: Wolff & Piven, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 2021; 60: 958-967

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!



Luisse.Poustka@med.uni-goettingen.de