



Gillbergcenterum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

# **Prediagnostic and comorbidity factors in preschool children with autism**

**Disputation 18 September 2015**

**Lotta Höglund  
Barnläkare**

**Barnläkemedelsgruppen ALB, Solna  
Södertälje barnläkarmottagning**



Gillbergcentrum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Handledare

- Professor Elisabeth Fernell, barnneurologi/barnpsykiatri
- Professor Christopher Gillberg, barnpsykiatri
- Professor Magnus Westgren, obstetrik/gynekologi
- Med Dr Britt-Marie Anderlid, klinisk genetik/barnneurologi



Gillbergcenterum  
Sahlgrenska Akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## ASD, prevalens

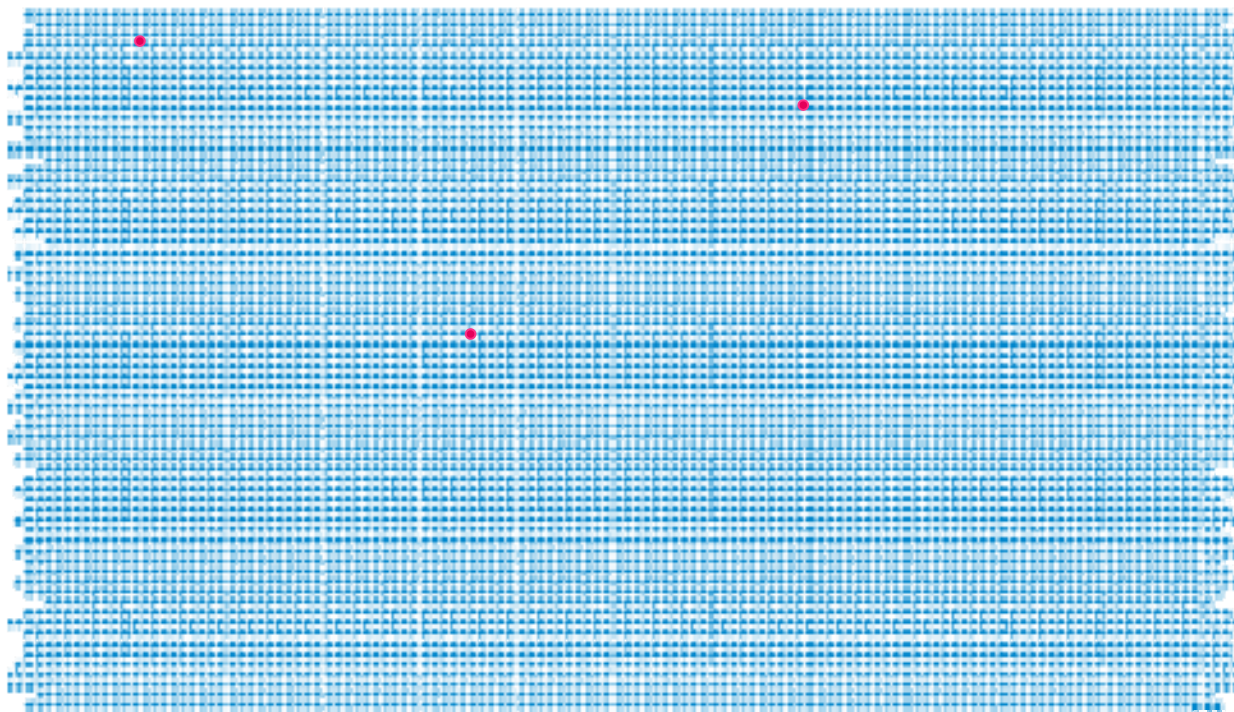
2-4/10 000

Lotter 1966, Wing och Gould 1979, Gillberg 1984



0,6-1/100

Baird et al 2006, Fombonne 2009, Nygren 2012





Gillbergcenterum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## ASD-prevalensen har ökat

- VARFÖR?



Gillbergcenterum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Problem

Föräldrarna vill att barnet får diagnos – lägger in en beställning

– **barnet är fel** (inte föräldrarnas behandling av barnet)



Gillbergcenterum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

2 exempel



Gillbergcentrum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Studie 1

Autism: screening toddlers with CHAT in a child health care program did not improve early identification

L Höglund Carlsson, C Gillberg, E Lannerö, M Blennow  
Acta Paediatrica 2010 99,pp. 1897-1899



## Varför gjorde vi studien?

- Forskningsrapporter: tidig upptäckt – bättre prognos
- Nytt screeninginstrument (**C**hecklist for **A**utism in **T**oddlers)
- BVC hade noterat fler barn med ASD
- Föräldraföreningen var angelägen
- Amerikanska barnneurologer rekommenderade screening
- Trots att statistiker och powerberäkning talade emot studien





## Studie 1      Resultat

Autismcenter för små barn - för hela Stockholm

Totalt 70 barn < 3 års ålder blev inskrivna med diagnosen ASD

34 barn från studieområdet

36 barn från kontrollområdet



Gillbergcenterum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

[Early intervention in 208 Swedish preschoolers with autism spectrum disorder. A prospective naturalistic study.](#)

Fernell E, Hedvall Å, Westerlund J, Höglund Carlsson L,  
Eriksson M, Barnevik Olsson M, Holm A, Norrelgen F,  
Kjellmer L, Gillberg C.  
Res Dev Disabil. 2011;32(6):2092-101

ASD-gruppen underlag för Studie 2 och 3



Gillbergcenterum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Studie 2

- Autism spectrum disorders before diagnosis - Developmental assessment at Child Health Centres at 18 months
- L Höglund Carlsson, J Westerlund, M Barnevik Olsson, C Gillberg, E Fernell



Gillbergcentrum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Studie 2

Hur hade de 175 barnen med ASD klarat sin 18-månaderskontroll på BVC?

Genomgång av BVC-journalen



## Resultat studie 2

- 63/175 (**36%**) av alla barnen som senare fick ASD-diagnos hade inte klarat 18-månaderskontrollen
  - dvs de klarade inte 3 eller fler av de testade färdigheterna och/eller kunde inte gå vid 18 månaders ålder
- 43/89 (**48%**) av barnen med ASD och ID hade inte klarat 18-månaderskontrollen
  - jämfört med 2 % i normalpopulationen



## Resultat studie 2

- Hur kommer det sig att 46/89 barn med ASD och ID inte föll ut i 18-månaderskontrollen?
- 18 av dessa 46 "missade" barn hade haft en senare regression i utvecklingen
- Markeringarna +/- eller "M" (= meddelad färdighet) eller ej ifyllda alls



Gillbergcenterum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Studie 3

Coexisting Disorders and Problems in Preschool Children with  
Autism

Höglund Carlsson L, Norrelgen F, Kjellmer L, Gillberg C and  
Fernell, E

The Scientific World Journal. Volume 2013, Article ID 213979



## Metod, undersökning före och efter 2 års intervention

- Alla barn och minst 1 förälder träffade läkare 1-1,5 timmar
- Beteendeskattningsskalor
- Genomgång av medicinska, graviditets-, förlossnings- och BVC-data
- Vineland Adaptive Behavior Scales-II, (vardagsfungerande)
- Psykologtestning
- Logopedtestning
- Diagnostic Interview for Social and Communication disorders (DISCO)

[Early intervention in 208 Swedish preschoolers with autism spectrum disorder. A prospective naturalistic study.](#)

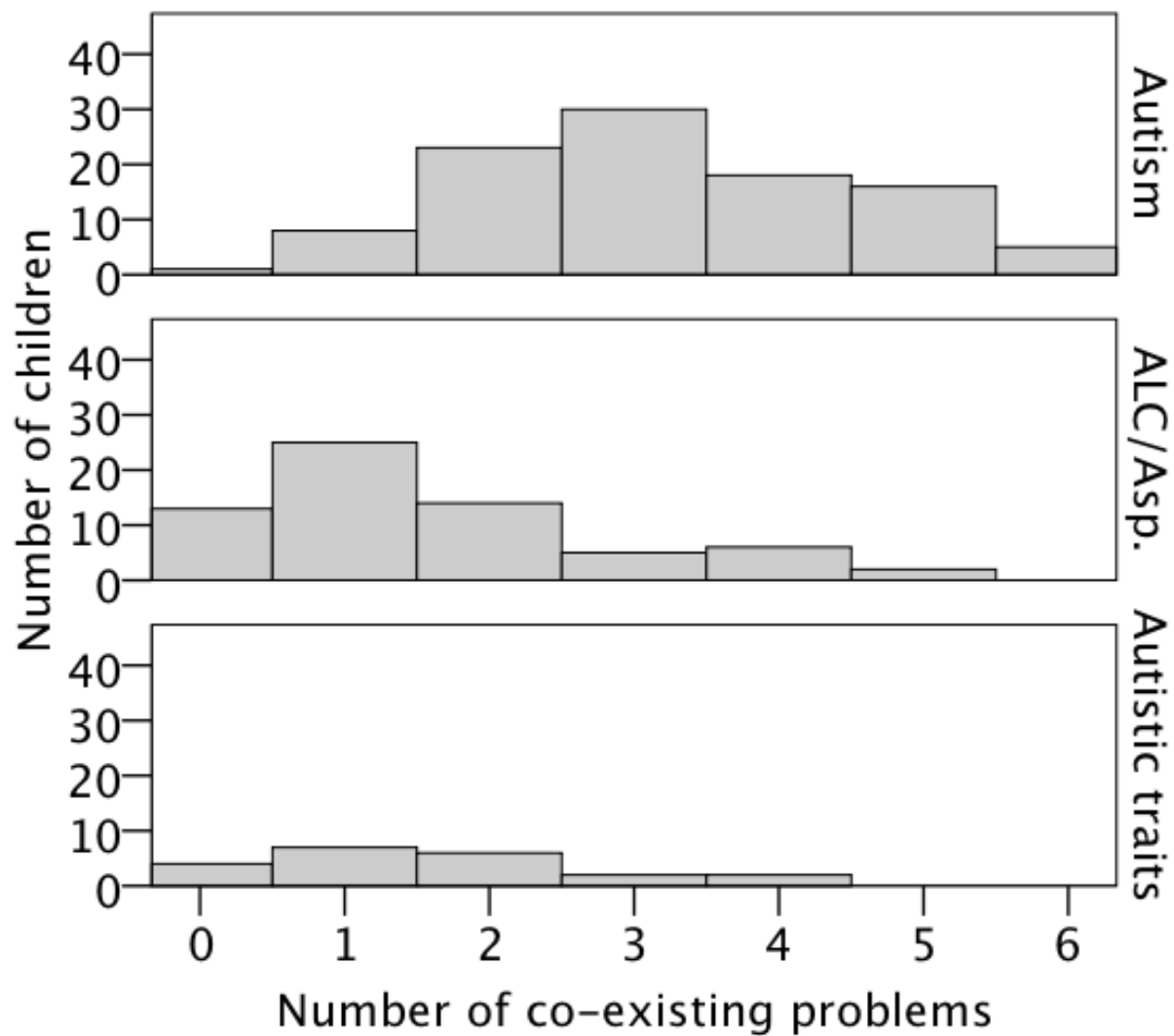
Fernell E, Hedvall Å, Westerlund J, Höglund Carlsson L, Eriksson M, Barnevik Olsson M, Holm A, Norrelgen F, Kjellmer L, Gillberg C.

Res Dev Disabil. 2011;32(6):2092-101





## Resultat





Gillbergcenterum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Studie 4

# Prenatalt ultraljud och autism



## Vad är ultraljud?

- Ultraljud definieras som mekanisk, akustisk vågenergi med frekvens över 20 kHz
- Många användningsområden
- Inom sjukvården ex för att spränga njurstenar eller läka frakturer



## Obstetriskt ultraljud - säkerhet

- FDA 1992 ändrade tillåten output på obstetriska ultraljudsmaskiner att gå från tidigare 94 mW/cm<sup>2</sup>-gräns till 720 mW/cm<sup>2</sup> (en ca 8-faldig ökning)
- Förordade att maskinerna skulle kunna beräkna och visa TI och MI
- TI Thermal index
- MI Mechanical index



## Obstetriskt ultraljud – säkert?

- Ultraljudspersonal:
- “**only 17.7%** actually gave the correct answer to the question on the nature of the thermal index.”
- “the term mechanical index, **only 3.8%** described it properly.”
- “Almost **80%** of end users did not know where to find the acoustic indices”.
- What Do Clinical Users Know Regarding Safety of Ultrasound During Pregnancy? *Sheiner E et al, 2007*
- The output display standard: has it missed its target? *Marsal, K 2005*



Gillbergcenterum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Obstetriskt ultraljud

Vill ha bild – vill ej ha påverkan på fostret



## Kan prenatalt ultraljud påverka centrala nervsystemet?

- Nej säger tidigare studier (1970-80-talet) men nu
  - signifikant **ökad vänsterhänthet** (Salvesen 2011)



## Prenatalt ultraljud

Sedan 1970-talet är prenatalt ultraljud  
rutin inom förlossningsvården

Idag – förbättrad teknik och fler  
användningsområden

Ny situation – inga säkerhetsstudier





Gillbergcentrum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Studie 4

Ultrasound In The First And Second Trimester And Autism;  
A Prospective Randomized Study

L Höglund Carlsson, S Saltvedt, B-M Anderlid, J Westerlund,  
C Gillberg, M Westgren, E Fernell



## Förutsättningar

- Svensk, randomiserad prenatal ultraljudsstudie

Screening for Down syndrome based on maternal age or fetal nuchal translucency: a randomized controlled trial in **39,572** pregnancies.

Saltvedt et al S, Ultrasound Obstet Gynecol. 2005

- Svensk försäkringskassa – ger vårdbidrag till barn med vissa funktionsnedsättningar



Gillbergcentrum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Studie 4

## Resultat

- Ingen skillnad i ASD-frekvens mellan grupperna (1,2%)



Gillbergcenterum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

TACK



Gillbergcentrum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET



Gillbergcenterum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Vårdbidragsstudien, slutsats

Vi kan säkrast hitta barn med ASD **och** ID med vårdbidragsmetoden

ca 90 % av mödrarna har vårdbidrag



Gillbergcenterum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Validering av metoden

Studiegrupp från habiliteringscentra, födda 1999-2002

- 100 barn med ASD och mental retardation (ID)
- 100 barn med ASD utan ID



Gillbergcentrum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Studie 4      Etiska spørsmål

- Får man använda data från en tidigare studie?
- Får man använda data från människor utan att fråga om lov?





## Studie 4      Etiska spörsmål

- Etikkommittén sa **JA**, hade inget att anmärka
- Varför?
- Fler ultraljudsstudier behöver göras!
- Vi utsätter inga barn för ultraljud
- Vi rapporterar på gruppnivå



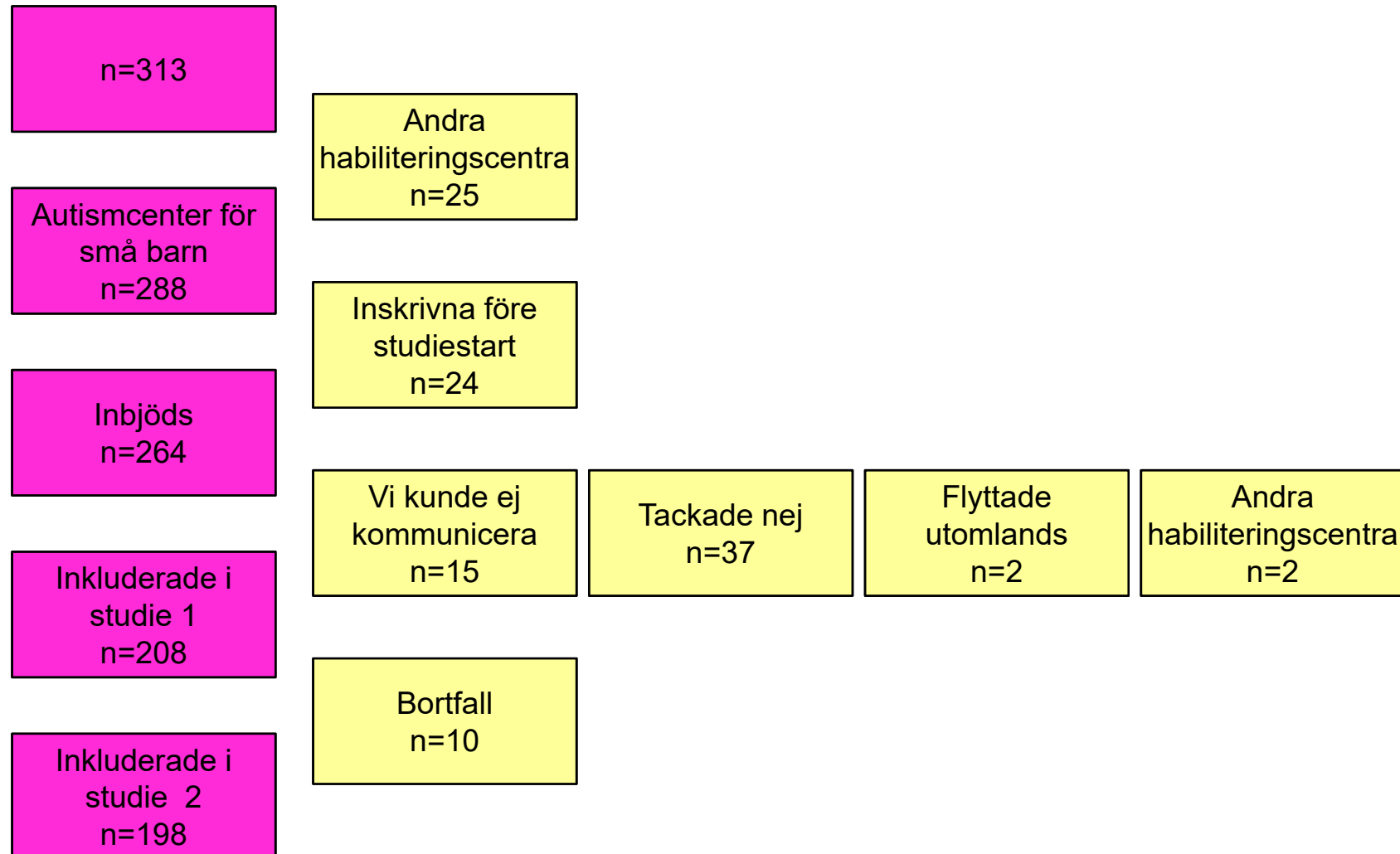
Gillbergcentrum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET



## Studiegrupp: Barn med ASD födda 2002-2006





Gillbergcenterum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Studie om prenatalt ultraljud

Etiskt godkännande

Tillgång till läkarutlåtandet är beviljat av försäkringskassans jurister

Mödrar till ca 1 200 barn (4%) kan beräknas ha vårdbidrag



Gillbergcentrum  
Sahlgrenska Akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## SCREENING i Stockholm

Med vad?

[A screening instrument for autism at 18 months of age: a 6-year follow-up study.](#)

Baron-Cohen, Allen, Gillberg 1992,

Baird G, Charman T, Baron-Cohen S, Cox A, Swettenham J, Wheelwright S, Drew A, 2000



## Studie om prenatalt ultraljud, genomförande

- Vi levererar ca 30 000 personnummer
- Försäkringskassan, ta fram antal vårdbidrag
- Försäkringskassan, kopiera läkarutlåtande
- Analysera diagnoserna på läkarutlåtanden
- Kontrollera diagnoser mot givet ultraljud



## Validering av metoden, resultat

- 100 ASD + MR: 89 (**89%**) mödrar hade vårdbidrag, 7 fäder.
- 100 ASD: 60 (60%) mödrar hade vårdbidrag, 9 fäder
- 64 MR: 54 (84%) mödrar hade vårdbidrag, 4 fäder
  
- 81 (81%) av barnen hade **en** “rätt” diagnos, antingen ASD **eller** MR
- 55 (55%) av barnen hade “rätt” diagnos: ASD
- 54 (84%) av barnen hade en “rätt” diagnos: MR



## Prenatalt ultraljud och CNS

Minicolumns bredare, i olika hjärnlager, spegelneuroner

- via NO, fibroblasttillväxtfaktor, brain-derived neurotrophic factor

- Okunskap om thermal- och mechanical index på apparaten Shiner et al 2006

- Tissue heating, acoustic cavitation, gas-body effects och radiation pressure Duck 2008





Gillbergcentrum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Framtid prenatalt ultraljud

Registrera allt givet

- vilken graviditetsvecka
- tidsåtgång
- maskin?



Gillbergcenterum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Checklist for **Autism** in **Toddlers** (CHAT)

Nästan 100 % specificitet

MEN

20 % sensitivitet

OCH

”möjligheterna till framgångsrik screening med hjälp av  
checklistor är små för tillstånd med låg prevalens”

Eriksson, Westerlund och LT nr 8 2011



Gillbergcenterum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Praktiska svårigheter

- Svårt att få tag i all data
- Samarbete med Försäkringskassan – kostnad samt sekretess
- Ny metod – fungerar?



Gillbergcenterum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Validering av metoden

Frågeställning:

Hur stor andel av barn med ASD och/eller intellectual disability (ID) har vårdbidrag?



Gillbergcenterum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Läkarundersökningen

- Omfattande protokoll med strukturerade frågor om bland annat barnets: sjukdomar, gångdebut, matsituation, sömn, syn, hörsel och schema för kroppslig undersökning samt DSM-IV diagnoskriterier för ASD
- Tidsåtgång 1-1,5 timma



Gillbergcenterum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## CHAT-studien, resultat

Totalt 70 barn yngre än 3 år i hela Stockholm remitterades för insatser på Autismcenter för små barn

Lika många från södra Stockholm (CHAT-sreening =34) som från norra Stockholm (kontrollgrupp n= 36)

Av de 34 från södra Stockholm hade endast hälften identifierats via CHAT



## SCREENING

[Am J Ment Retard.](#) 1993.

**Long-term outcome for children with autism who received early intensive behavioral treatment.**

[McEachin JJ](#), [Smith T](#), [Lovaas OI](#).

[Am J Ment Retard.](#) 2000

**Randomized trial of intensive early intervention for children with pervasive developmental disorder.**

[Smith T](#), [Groen AD](#), [Wynn JW](#).



Gillbergcenterum  
Sahlgrenska Akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

[J Autism Dev Disord.](#) 1999

## The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders

[Filipek PA](#), [Accardo PJ](#), [Baranek GT](#), [Cook EH Jr](#), [Dawson G](#),  
[Gordon B](#), [Gravel JS](#), [Johnson CP](#), [Kallen RJ](#), [Levy SE](#),  
[Minshew NJ](#), [Ozonoff S](#), [Prizant BM](#), [Rapin I](#), [Rogers SJ](#),  
[Stone WL](#), [Teplin S](#), [Tuchman RF](#), [Volkmar FR](#).

The Child Neurology Society and American Academy of  
Neurology





18 mån-kontroll BVC  
Söder 6822

18 mån-kontroll BVC  
Norr 9219

CHAT BVC-  
sjuksköterska

CHAT BVC-läkare

ASD-utredning

ASD-utredning

Autismcenter för små barn  
34/36 barn < 3 år med ASD



## Studie 3, utgår från en uppföljnings/interventionsstudie

### [Developmental profiles in preschool children with autism spectrum disorders referred for intervention.](#)

Fernell E, Hedvall A, Norrelgen F, Eriksson M, Höglund-Carlsson L, Barnevik-Olsson M, Svensson L, Holm A, Westerlund J, Gillberg C.

Res Dev Disabil. 2010

### [Early intervention in 208 Swedish preschoolers with autism spectrum disorder. A prospective naturalistic study.](#)

Fernell E, Hedvall Å, Westerlund J, Höglund Carlsson L, Eriksson M, Barnevik Olsson M, Holm A, Norrelgen F, Kjellmer L, Gillberg C.

Res Dev Disabil. 2011



## Checklist for Autism in Toddlers (CHAT)

### Föräldrafrågor

1. Does your child enjoy being swung, bounced on your knee, etc?
2. Does your child take an interest in other children?
3. Does your child like climbing on things, such as up stairs?
4. Does your child enjoy playing peek-a-boo/hide-and-seek?
- 5. Does your child ever PRETEND, for example, to make a cup of tea using a toy cup and teapot, or pretend other things?**
6. Does your child ever use his/her index finger to point, to ASK for something?
- 7. Does your child ever use his/her index finger to point, to indicate INTEREST in something?**
8. Can your child play properly with small toys (eg cars or bricks) without just mouthing, fiddling or dropping them?
9. Does your child ever bring objects over to you (parent) to SHOW you something?



## Checklist for Autism in Toddlers (CHAT)

### Interaktion/observation

1. During the appointment, has the child made eye contact with you?
2. Get child's attention, then point across the room at an interesting object and say 'Oh look! There's a (name of toy!)' Watch child's face. Does the child look across to see what you are pointing at?
3. Get the child's attention, then give child a miniature toy cup and teapot and say 'Can you make a cup of tea?' Does the child pretend to pour out tea, drink it, etc.?
4. Say to the child 'Where's the light?', or 'Show me the light'. Does the child point with his/her index finger at the light?
5. Can the child build a tower of bricks? (If so how many?)  
(Number of bricks:.....)